



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

UNIDAD ZACATENCO

DEPARTAMENTO DE

QUÍMICA

**Síntesis, Caracterización y Funcionalización de Diaminas Vecinales
Quirales Derivadas de (S)-Prolina y su Aplicación en Catálisis
Asimétrica**

TESIS

Que presenta:

I. Q. JORGE VARGAS CAPORALI

Para obtener el grado de
DOCTOR EN CIENCIAS
EN LA ESPECIALIDAD DE
Ciencias Químicas

Director de Tesis: Dr. Eusebio Juaristi Cosío

México, D. F.

Septiembre, 2015



El presente trabajo se realizó en el Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN), bajo la dirección del Dr. Eusebio Juaristi Cosío y con el apoyo económico de una beca (No. CVU 223593), otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).



Durante el desarrollo de la estancia doctoral se han generado hasta el momento las siguientes publicaciones:

- ❖ **Synthesis of Versatile Bifunctional Derivatives of Chiral Diamines Obtained through Anchimerically Assisted Nucleophilic Substitution Reactions on Diastereomeric Phenylprolinols.** J. Vargas-Caporali, C. Cruz-Hernández, E. Juaristi, *HETEROCYCLES*, **2012**, 86, 1275-1300.
- ❖ **Solution Phase Synthesis of Novel Seven-membered Cyclic Dipeptides Containing α - and β -Amino Acids.** E. Jiménez-González, C. G. Ávila-Ortiz, R. González-Olvera, J. Vargas-Caporali, G. Dewynter, E. Juaristi, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 9842–9852.
- ❖ **Functionalization of (2*S*)-Isopropyl-5-iodo-2,3-dihydro-4(*H*)-pyrimidin-4-ones by a Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction Using Aryltrifluoroborate Salts: Convenient Enantioselective Preparation of α -Substituted β -Amino Acids.** H. A. Stefani, M. F. Z. J. Amaral, G. Reyes-Rangel, J. Vargas-Caporali, E. Juaristi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 6393-6403.
- ❖ **Resolution of 5-Oxo-1-phenylpyrazolidine-3-carboxylic Acid and Synthesis of Novel Enantiopure Amide Derivatives.** R. Melgar-Fernández, R. González-Olvera, J. Vargas-Caporali, R. Pérez-Isidoro, E. Juaristi, *Arkivoc*, **2010**, VIII, 55-75.
- ❖ **Optimized Methodologies in Asymmetric Organic Synthesis Applying Microwaves.** Y. Bandala, R. Melgar-Fernández, R. Guzmán-Mejía, J. L. Olivares-Romero, B. R. Díaz-Sánchez, R. González-Olvera, J. Vargas-Caporali, E. Juaristi, *J. Mex. Chem. Soc.*, **2009**, 53, 146-153.



Algunos resultados de este trabajo de tesis fueron presentados en los siguientes eventos de divulgación científica:

❖ **XXVth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry.**

Agosto 13-17, **2012**, Reading Berkshire, Reino Unido.

“Synthesis and Application of Diastereomeric Derivatives of Pyrrolidinemethanamines”

Jorge Vargas-Caporali, Carlos Cruz-Hernández, Georges Dewynter, Eusebio Juaristi*.

Trabajo acreedor del The European Journal of Organic Chemistry Sponsored Poster Prize of the XXVth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (2012)

❖ **45^o Congreso Mexicano de Química.**

Septiembre 18-22, **2010**, Riviera Maya Quintana Roo, México.

“Síntesis y Caracterización de Diaminas Quirales Derivadas de (S)-Prolina con Potencial Uso como Organocatalizadores”

Jorge Vargas-Caporali, Carlos Cruz-Hernández, Eusebio Juaristi*.

❖ **239th ACS National Meeting.**

Marzo 21-25, **2010**, San Francisco California, Estados Unidos.

“Asymmetric Organocatalytic Reactions”

Eusebio Juaristi*, José Luis Olivares-Romero, **Jorge Vargas-Caporali**.

❖ **IX Taller de Jóvenes en la Investigación en Química.**

Noviembre, **2008**, México Distrito Federal, México.

“Aminación Organocatalítica Asimétrica de α -Fenil- α -cianoacetato de Etilo”

Jorge Vargas-Caporali, José Luis Olivares-Romero, Roberto Carlos Melgar-Fernández, Eusebio Juaristi*.



Se llevaron a cabo las siguientes estancias de investigación durante el desarrollo de este trabajo doctoral:

Pasantía de Proyecto ECOS-NORD, Institut de Biomolécules Max Mousseron (IBMM). UMR 5247 CNRS. Université de Montpellier II, Dr. Georges DeWynter (Octubre-Diciembre, 2011, Montpellier, France)

Estancia en el Instituto de Química Orgánica de la Universidad Friedrich-Alexander de Erlangen-Núremberg, Prof. Dra. Svetlana Tsogoeva (Septiembre-Diciembre, 2014, Erlangen, Alemania)

Dedic este trabajo con mucho cariño a

Mi mamá, Doña Irma Caporali

Por ser un gran ejemplo de virtud, fe y generosidad, y apoyarme incondicionalmente a lo largo de mi vida

A la memoria de mi padre, Manuel Vargas Gutierrez

Por sus consejos y por haberme enseñado a trabajar con empeño para lograr mis propósitos

A mi hermano, Enrique y su familia, Ana y la pequeña Sofía

Por todo el afecto y las buenas charlas sobre filósofos y naturalistas

A mi abuelita, Doña Cándida Contreras

Por ser un ejemplo de fortaleza y ganas de vivir

A mis tíos, Víctor, Mercedes, Griselda, Nereida y Reyes

Por todo su apoyo, cariño y comprensión, gracias por motivarme siempre

A la familia Caporali-Castillo: Efraim, Vicky, Jaxmin y Eric

Muchas gracias por apoyarme en momentos críticos, los quiero

A la familia Vargas-Esquivel

Por todo su afecto y por haberme apoyado en el comienzo de esta travesía

Deo Gratias



AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Eusebio Juaristi, por su gran apoyo, confianza y dirección en el presente trabajo de tesis y por la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación.

A los miembros del jurado, por el tiempo invertido en la revisión de la tesis y sus valiosos comentarios.

A la Q. F. B. Gloria Reyes Rangel, por su muy importante contribución en la preparación de diversos compuestos presentados en esta tesis, al igual que por su paciencia e invaluable amistad.

Al Q. F. B. Carlos Cruz Hernández, por haber participado significativamente en el desarrollo de este trabajo y por su gran amistad.

A la Q. F. B. Teresa Cortez Picasso, por su enseñanza en el uso del equipo JEOL ECA-500, su muy valioso apoyo en la obtención de espectros de RMN de 500 MHz y su amistad.

Al M. en C. Marco Antonio Leyva, por su enseñanza en el uso del equipo de difracción de rayos X y su ayuda en la elucidación y refinamiento de estructuras cristalográficas.

A la Dra. Giovanna Granados y al Dr. Rodrigo González Olvera, por sus invaluable enseñanzas en el manejo de equipos de cromatografía líquida de alta resolución y por su amistad.

Al I. Q. Geiser Cuéllar, por su apoyo en la obtención de los espectros de masas ESI-TOF.

A la Q. F. B. Elizabeth Machuca De la Paz, por la obtención de cromatogramas de HPLC y por su amistad.

A la Dra. Svetlana Tsogoeva y sus estudiantes de doctorado Anja Fingerhut, Aysun Çapci Karagöz y Dominik Grau, por su gran apoyo y amistad durante mi estancia en Erlangen, Alemania.

Al Dr. Georges DeWynter y la Dra. Evelina Colacino, por su asesoría y amistad durante mi estancia en Montpellier, Francia.

A los Doctores Arturo Azua, Maksim Anokhin, Ludmila Patrikeeva y Paola Lucero Gómez, por su apoyo y amistad durante mi estadía en Montpellier, Francia.

Al personal de la Biblioteca de Química: Lic. Alicia Hernández Monroy, Alejandra Rodríguez y Gonzalo Trejo Santamaría, por su excelente apoyo en la búsqueda bibliográfica.



AGRADECIMIENTOS:

A la Dra. Erika Jiménez González, por su apoyo en la obtención de los espectros de masas y análisis elementales, e igualmente por su amistad.

A los Doctores Roberto Melgar Fernández, José Luis Olivares Romero, Erika Bustos, Gabriela Ávila Ortiz, Susana Porcel García y Blanca Rosa Díaz, por sus enseñanzas y su amistad.

A la Q. F. B. María Luisa Rodríguez Pérez y al M. en C. Víctor M. González Díaz, por su apoyo en la obtención de espectros de RMN.

Al Q. Guillermo Uribe, por su enseñanza en el uso del equipo JEOL GSX-270.

Al Q. F. B. Carlos Rafael Gutiérrez Alcalá, quien me inspiró el gusto por la Química Orgánica.

A mis grandes amigas Lidia Guadalupe Trujano Ortiz y Diana Cristina Martínez Casillas por su invaluable apoyo moral.

A la Sra. Gabina Dionisio Cadena, por su excelente apoyo en la preparación de material de laboratorio y reciclado de gel de sílice, al igual que por su amistad.

Al Técnico Antonio Gómez por su apoyo en la destilación de disolventes y el manejo del equipo de hidrogenación.

A la secretaria Gloria León Maturano, por su apoyo secretarial por parte de la coordinación académica.

Al Ing. Israel Arenas Mendoza y a Carlos González Barragán, por su asistencia en cuestiones informáticas y de electrónica.

Al Sr. Alejandro Contreras Bustos, por su ayuda en la preparación de material de laboratorio

Al personal técnico del Departamento de Química que me ha brindado su apoyo durante mi estancia en el posgrado.

A quienes han sido mis compañeros de laboratorio durante mi estadía en el Departamento de Química:
Iucunda memoria est præteritorum malorum.

**Índice**

| | |
|------------------------------------|-----|
| Abreviaturas, Acrónimos y Símbolos | i |
| Lista de Compuestos Obtenidos | vii |
| Resumen | xiv |
| Abstract | xv |

Introducción General

| | |
|--|---|
| Importancia de los compuestos ópticamente activos | 1 |
| Estrategias para la obtención de compuestos enantiopuros | 3 |

Antecedentes

| | |
|---|----|
| Fragmento 1,2-diamino en productos naturales y fármacos | 7 |
| Diaminas vecinales utilizadas en síntesis asimétrica | 9 |
| Organocatálisis asimétrica promovida por aminas secundarias | 11 |
| Bibliografía | 16 |

PARTE I**Capítulo I. Síntesis, Caracterización y Funcionalización de Diaminas Quirales Derivadas de (S)-Prolina con el Fragmento *gem*-Bifenilo**

| | |
|---|----|
| 1.1 Reacción de Azidación de 1,1-Diaril-2-Aminoalcoholes | 24 |
| 1.2 Objetivos | 26 |
| 1.3 Resultados y Discusión | 29 |
| 1.3.1 Síntesis de derivados de la (S)-(1-bencilpirrolidin-2-il)difenilmetanamina, (S)- 8 | 29 |
| 1.3.2 Síntesis de derivados del (S)-2-(aminodifenilmetil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>t</i> -butilo, (S)- 19 | 32 |
| 1.3.3 Síntesis del triazol quiral (S)- 31 | 37 |
| 1.4 Conclusiones | 39 |
| 1.5 Sección Experimental | 41 |
| 1.5.1 Aspectos generales | 41 |
| 1.5.2 Procedimientos | 42 |
| 1.6 Bibliografía | 66 |



Capítulo II. Reacciones Organocatalíticas Asimétricas: Adición de Michael y Reacción de Mannich

| | |
|---|-----|
| 2.1 Fundamentos de Organocatálisis Asimétrica | 72 |
| 2.2 Reacciones Organocatalíticas Catalizadas por Aminas Secundarias: | |
| α -Funcionalizaciones | 74 |
| 2.2.1 Reacción de Mannich | 77 |
| 2.2.2 Reacción de adición de Michael | 81 |
| 2.2.3 Generalidades de la Reacción de Adición de Michael Catalizada por Diarilprolinol Sililéteres del Tipo Jørgensen-Hayashi | 86 |
| 2.3 β -Funcionalización Organocatalítica de Compuestos Carbonílicos α,β -Insaturados | 91 |
| 2.4 Objetivos | 93 |
| 2.5 Resultados y Discusión | |
| 2.5.1 Reacción de Adición de Michael | 95 |
| 2.5.2 Reacción de Mannich | 111 |
| 2.6. Conclusiones | 113 |
| 2.7 Sección Experimental | 115 |
| 2.7.1 Aspectos generales | 115 |
| 2.7.2 Procedimientos | 115 |
| 2.8 Bibliografía | 122 |

PARTE II

Capítulo III. Síntesis, Caracterización y Funcionalización de las Diaminas Quirales Diastereoméricas (*R*)- y (*S*)-[(*S*)-1-bencilpirrolidin-2-il](aril)metanamina

| | |
|---|-----|
| 3.1 Fundamentos de Estereoquímica de las Reacciones Orgánicas | 128 |
| 3.1.1 Reacciones Estereoespecíficas y Estereoselectivas | 128 |
| 3.1.2 Sustitución Nucleofílica Bimolecular: Inversión de Walden | 132 |
| 3.1.3 Participación del Grupo Vecino: Asistencia Anquimérica | 133 |



| | |
|--|-----|
| 3.2 Síntesis de Diaminas Vecinales a Partir de β -Aminoalcoholes Secundarios. | 136 |
| 3.2.1 Síntesis a partir de β -aminoalcoholes secundarios <i>N</i> -Boc protegidos. | 136 |
| 3.2.2 Síntesis a partir de <i>N,N</i> -dialquilamino- β -alcoholes | 140 |
| 3.3 (Pirrolidin-2-il)(aril)metanaminas Diastereoméricas Obtenidas a Partir de la Reacción de Sustitución Nucleofílica Interna (S_Ni) Mediante la Participación del Nitrógeno Pirrolidínico en Análogos del (<i>S</i>)-Prolinol | 141 |
| 3.4 Objetivos | 143 |
| 3.4.1 Objetivo General | 143 |
| 3.4.2 Objetivos Específicos | 144 |
| 3.5 Resultados y Discusión | 147 |
| 3.5.1 Síntesis de los precursores de azido a partir de cloropiperidinas derivadas de los carbinoles enantiopuros (<i>S,R</i>)- y (<i>S,S</i>)- 35a-e | 147 |
| 3.5.2 Caracterización de las azidas (<i>S,R</i>)- 37a , (<i>S,S</i>)- 37a y (<i>R,R</i>)- 38a mediante experimentos de resonancia magnética nuclear de una y dos dimensiones | 155 |
| 3.5.3 Asignación de la configuración mediante el análisis estructural de difracción de rayos X | 169 |
| 3.5.4 Obtención de derivados de sulfonamida y fenilamina | 172 |
| 3.5.5 Reacciones de remoción del grupo bencilo | 180 |
| 3.6 Conclusiones | 183 |
| 3.7 Sección Experimental | |
| 3.7.1 Métodos Generales | 184 |
| 3.7.2 Experimentos empleando irradiación de microondas | 184 |
| 3.7.3 Procedimientos específicos | 184 |
| 3.8 Bibliografía | 232 |

**Capítulo IV. Adición Enantioselectiva de Dietilzinc a Arilaldehídos**

| | |
|---|-----|
| 4.1. Adición Enantioselectiva de Dialquilzinc a Aldehídos Utilizando Catalizadores Quirales | 240 |
| 4.2. Objetivos | 245 |
| 4.3 Resultados y Discusión | 247 |
| 4.4 Conclusiones | 253 |
| 4.5 Sección Experimental | 254 |
| 4.5.1 Aspectos generales | 254 |
| 4.5.2 Procedimientos | 255 |
| 4.6 Bibliografía | 258 |

AnexosEspectros de RMN de ^1H y ^{13}C

| | |
|---------------|-----|
| Capítulo I | 262 |
| Capítulo II | 280 |
| Capítulo III | 293 |
| Capítulo IV | 329 |
| Cromatogramas | |
| Capítulo II | 337 |
| Capítulo IV | 350 |



Abreviaturas, Acrónimos y Símbolos

Reactivos y Disolventes

| | |
|-------------------------------|----------------------------------|
| AcOEt | Acetato de Etilo |
| BzOH | Ácido benzoico |
| TsOH | Ácido <i>p</i> -toluensulfónico |
| TFA | Ácido trifluoroacético |
| DIAD | Azodicarboxilato de diisopropilo |
| C ₆ H ₆ | Benceno |
| PhMgBr | Bromuro de fenilmagnesio |
| <i>n</i> -BuLi | Butil litio |
| Cat.* | Catalizador quirral |
| EtO(CO)Cl | Cloroformiato de etilo |
| CDCl ₃ | Cloroformo deuterado |
| LiCl | Cloruro de litio |
| MsCl | Cloruro de metansulfonilo |
| Et ₂ Zn | Dietilzinc |
| LDA | Diisopropilamiduro de litio |
| DMAP | 4-Dimetilaminopiridina |
| DMF | Dimetilformamida |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| DMSO- <i>d</i> ₆ | Dimetilsulfóxido hexadeuterado |
| NaHMDS | Hexametildisilasuro de sodio |
| Hex | Hexanos |
| IPA | Isopropanol |
| L* | Ligante quirral |
| THF | Tetrahidrofurano |
| Tol | Tolueno |



Fragmentos

| | |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| Ar | Arilo |
| Ac | Acetilo |
| Bn | Bencilo |
| Cbz | Benciloxicarbonilo |
| Bz | Benzoilo |
| Boc | <i>t</i> -Butoxicarbonilo |
| C=O | Carbonilo |
| R | Cualquier sustituyente orgánico |
| Y=Z | Doble enlace electrofílico |
| Elec | Electrófilo |
| Et | Etilo |
| Ph | Fenilo |
| <i>gem</i> | Geminal |
| GP | Grupo protector |
| GS | Grupo saliente |
| <i>i</i> -Pr/ ^t Pr | Isopropilo |
| Ms | Mesilo |
| Me | Metilo |
| Ns | Nosilo |
| Nuc | Nucleófilo |
| <i>o</i> - | Posición <i>orto</i> |
| <i>m</i> - | Posición <i>meta</i> |
| <i>p</i> - | Posición <i>para</i> |
| Pyr | 2-Piridilo |
| Pyrr | Pirrolidín |
| Ts | Tosilo (<i>p</i> -toluensulfonilo) |
| Tf | Trifluorometansulfonilo |
| OTMS | Trimetilsililoxi |



Condiciones y Mecanismos de Reacción, Métodos Experimentales

| | |
|-------------------|--|
| (ac) | Acuoso |
| Δ | Calentamiento |
| C | Concentración (mol/L) |
| (conc) | Concentrado |
| eq./equiv. | Equivalente(s) |
| μ | Microondas |
| %-p | Por ciento peso |
| %-v | Por ciento volumen |
| H ⁺ | Presencia de ácido prótico |
| v/v | Relación volumen-volumen |
| Rendto. | Rendimiento |
| S _N ib | Sustitución nucleofílica interna |
| S _N 1 | Sustitución nucleofílica unimolecular |
| S _N 2 | Sustitución nucleofílica bimolecular |
| MS | Tamices moleculares (del inglés: <i>molecular sieves</i>) |
| T | Temperatura |
| t. a. | Temperatura ambiente |
|))) | Ultrasonido |
| CCF | Cromatografía en capa fina |
| CC | Cromatografía en columna |

Propiedades físicas

| | |
|----------------|---------------------|
| R _f | Factor de retención |
| λ | Longitud de onda |
| p. eb. | Punto de ebullición |



Propiedades físicas

| | |
|-------------------|--|
| p. f. | Punto de fusión |
| $[\alpha]_D^{25}$ | Rotación óptica específica a 25 °C usando la luz de la línea <i>D</i> ($\lambda = 589$ nm) del espectro visible del sodio |
| <i>c</i> | Concentración (g/100 mL) |

Unidades

| | |
|------|--|
| Å | Ångstrom |
| Atm | Atmósfera(s) |
| eV | Electronvoltio(s) |
| °C | Grados Celsius |
| g | Gramo(s) |
| Hz | Hertzios |
| h | Hora(s) |
| kcal | Kilocalorías |
| psi | Libra por pulgada cuadrada ($1 \text{ lb/pulg}^2 = 6.895 \times 10^3$ Pascales) |
| MHz | Mega hertzios |
| L | Litros |
| mg | Miligramos |
| mmol | Milimol(es) |
| min | Minuto(s) |
| mol | Mol(es) |
| M | Molar |
| ppm | Partes por millón |
| W | Vatio(s) |



| | |
|-----|------------------------------|
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
|-----|------------------------------|

| | |
|-----------------|--|
| δ | Desplazamiento químico (partes por millón) |
| ^1H | Isótopo hidrógeno-1 (usualmente denominado protón) |
| ^{13}C | Isótopo carbonono-13 |
| s | Señal simple |
| a | Señal ancha |
| c | Señal cuádruple |
| d | Señal doble |
| dc | Señal doble de cuádruples |
| dd | Señal doble de dobles |
| ddd | Señal doble de doble de dobles |
| t | Señal triple |
| td | Señal triple dobleteada |
| m | Señal múltiple |
| q | Señal quintuple |
| J | Constante de acoplamiento en Hertzios |
| HSQC | Coherencia Cuántica Heteronuclear Simple |
| COSY | Correlación Espectroscópica |
| HETCOR | Correlación Heteronuclear |
| HMBC | Correlación Heteronuclear a Múltiples Enlaces |
| NOE | Efecto Nuclear Overhauser |
| ROESY | Espectroscopía de Efecto Overhauser de Marco Giratorio |
| APT | Prueba de Protones Unidos |



| | |
|------|--|
| HPLC | Cromatografía líquida de alta eficacia |
|------|--|

| | |
|--------------|---------------------------------------|
| CQ | Columna cromatográfica de fase quiral |
| ee | Exceso enantiomérico (%) |
| n. d. | No determinado |
| (±) | Producto racémico |
| (<i>R</i>) | Rectus (sistema Cahn-Ingold-Prelog) |
| rd | Relación diastereomérica |
| re | Relación enantiomérica |
| (<i>S</i>) | Sinister (sistema Cahn-Ingold-Prelog) |
| t_R | Tiempo de retención (min) |

| | |
|----|------------|
| IR | Infrarrojo |
|----|------------|

| | |
|-----|-----------------------------|
| ATR | Reflectancia Total Atenuada |
|-----|-----------------------------|

| | |
|---------------|-------------------------------------|
| $\tilde{\nu}$ | Número de onda (cm^{-1}) |
|---------------|-------------------------------------|

| | |
|----|-------------------------|
| EM | Espectrometría de masas |
|----|-------------------------|

| | |
|----|-----------------|
| HR | Alta resolución |
|----|-----------------|

| | |
|----|------------------------|
| CG | Cromatografía de gases |
|----|------------------------|

| | |
|-------|---------------------|
| I. E. | Impacto electrónico |
|-------|---------------------|

| | |
|---------|---------------|
| $[M]^+$ | Ión molecular |
|---------|---------------|

| | |
|-----|-----------------------------|
| ESI | Ionización por electrospray |
|-----|-----------------------------|

| | |
|-----------|----------------------------------|
| $[M+H]^+$ | Masa del ión molecular protonado |
|-----------|----------------------------------|

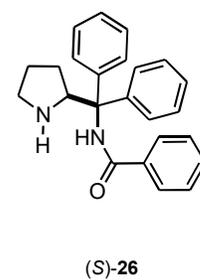
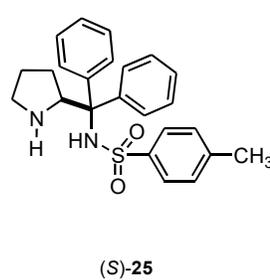
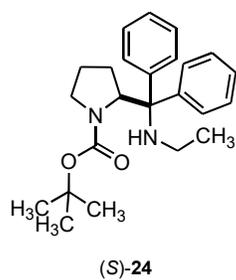
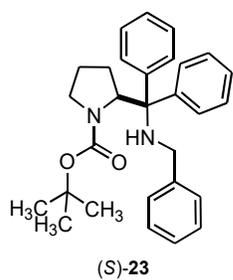
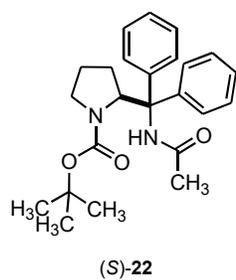
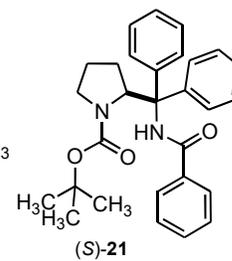
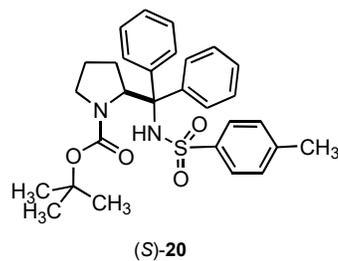
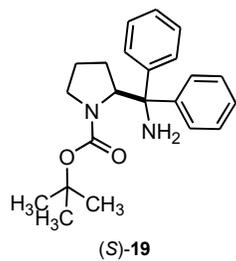
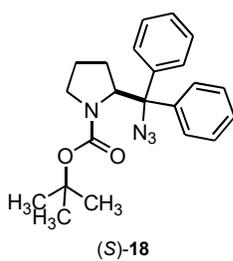
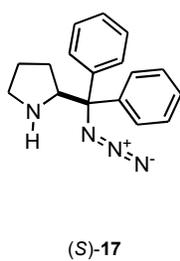
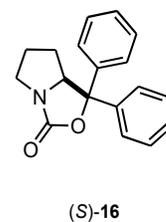
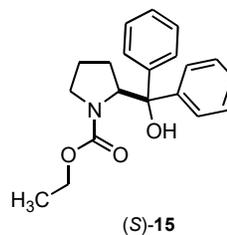
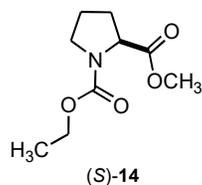
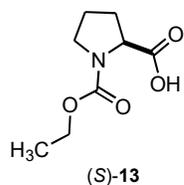
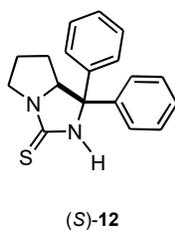
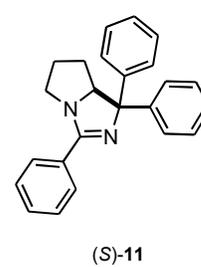
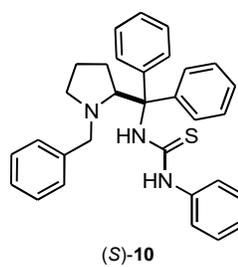
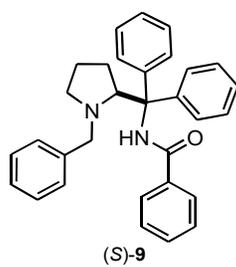
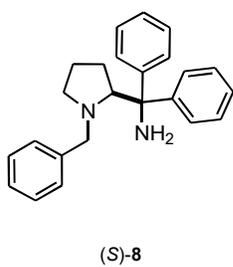
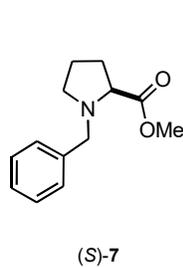
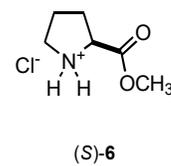
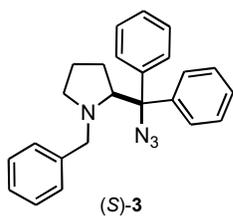
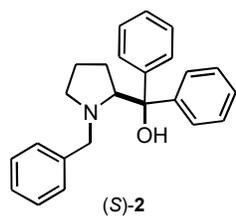
| | |
|-------|---------------------|
| m/z | Relación masa/carga |
|-------|---------------------|

| | |
|-----|-----------------|
| TOF | Tiempo de vuelo |
|-----|-----------------|



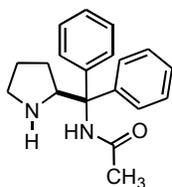
Lista de Compuestos Obtenidos

CAPÍTULO I

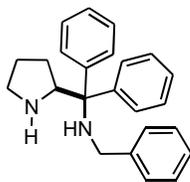




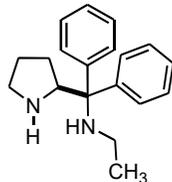
CAPÍTULO I



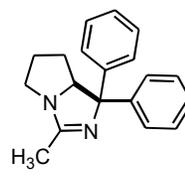
(S)-27



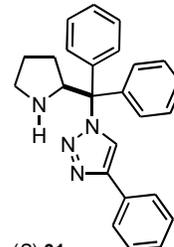
(S)-28



(S)-29

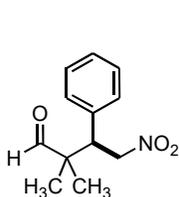


(S)-30

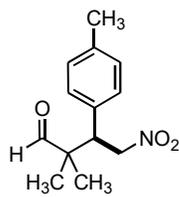


(S)-31

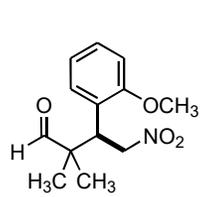
CAPÍTULO II



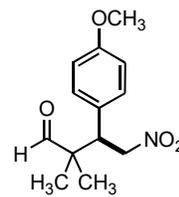
(R)-32



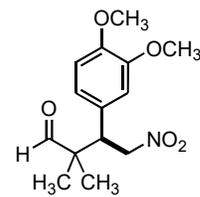
(R)-32a



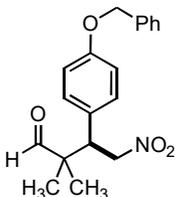
(R)-32b



(R)-32c



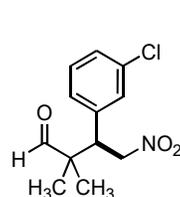
(R)-32d



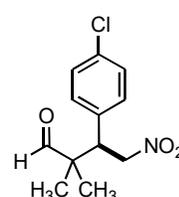
(R)-32e



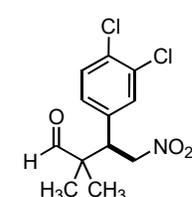
(S)-32f



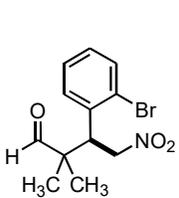
(R)-32g



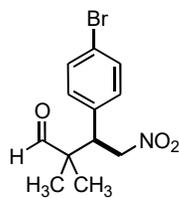
(R)-32h



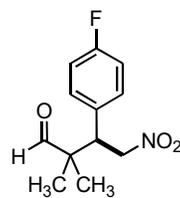
(R)-32i



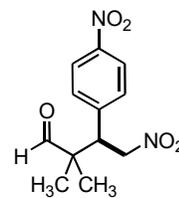
(S)-32j



(R)-32k



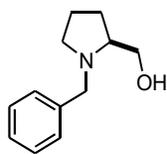
(R)-32l



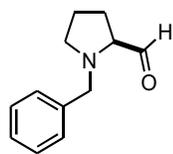
(R)-32m



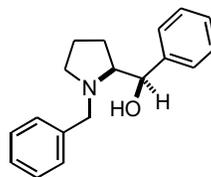
CAPÍTULO III



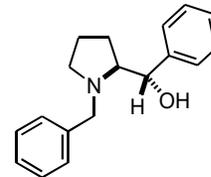
(S)-33



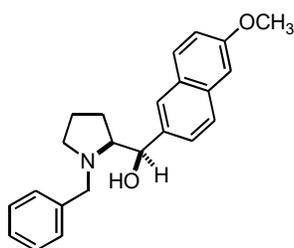
(S)-34



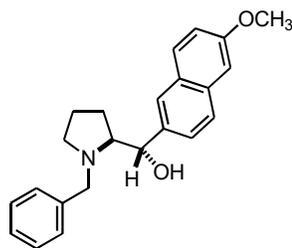
(S,R)-35a



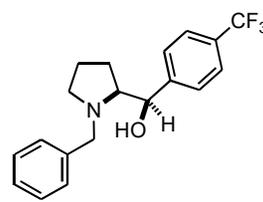
(S,S)-35a



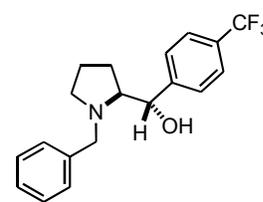
(S,R)-35b



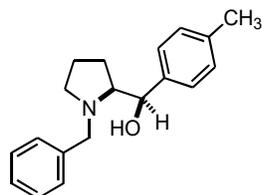
(S,S)-35b



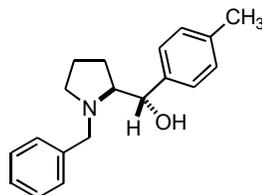
(S,R)-35c



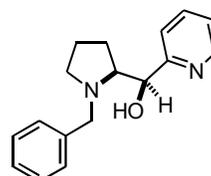
(S,S)-35c



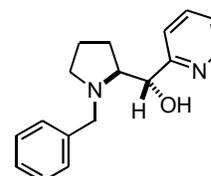
(S,R)-35d



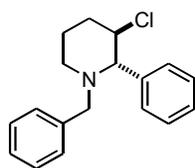
(S,S)-35d



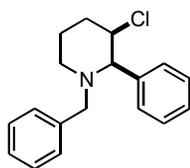
(S,S)-35e



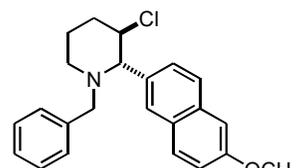
(S,R)-35e



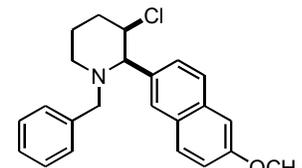
(2S,3R)-36a



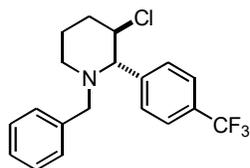
(2R,3R)-36a



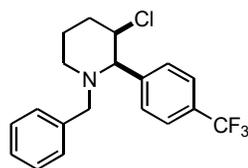
(2S,3R)-36b



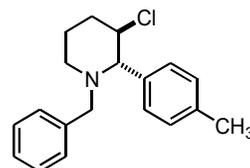
(2R,3R)-36b



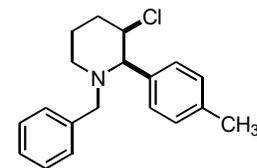
(2S,3R)-36c



(2R,3R)-36c



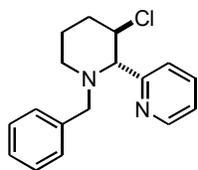
(2S,3R)-36d



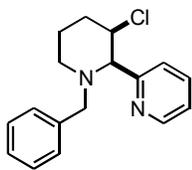
(2R,3R)-36d



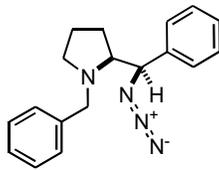
CAPÍTULO III



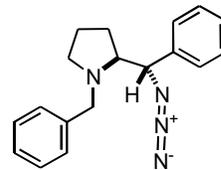
(2S,3R)-36e



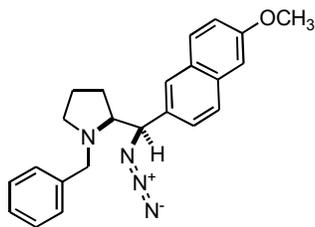
(2R,3R)-36e



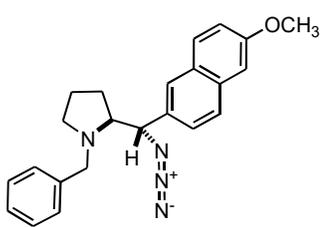
(S,R)-37a



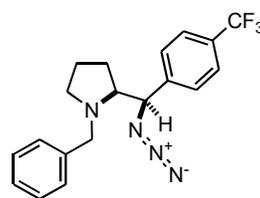
(S,S)-37a



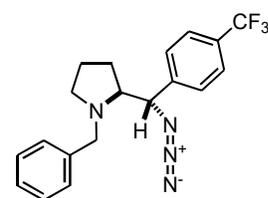
(S,R)-37b



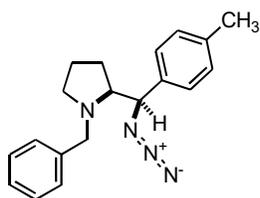
(S,S)-37b



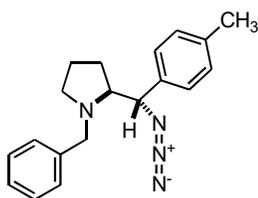
(S,R)-37c



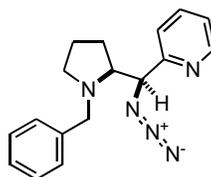
(S,S)-37c



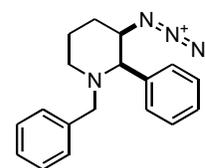
(S,R)-37d



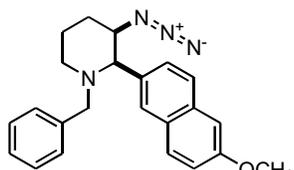
(S,S)-37d



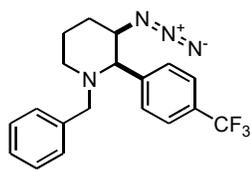
(S,S)-37e



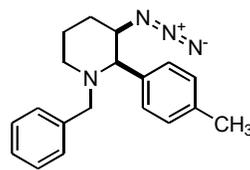
(2R,3R)-38a



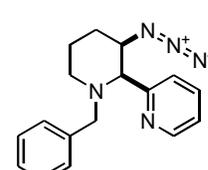
(2R,3R)-38b



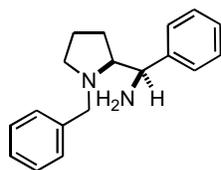
(2R,3R)-38c



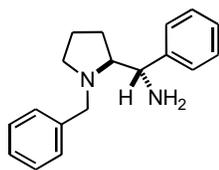
(2R,3R)-38d



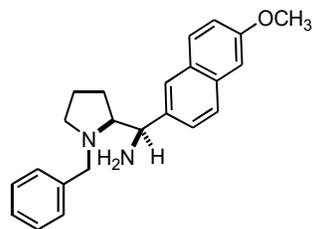
(2S,3R)-38e



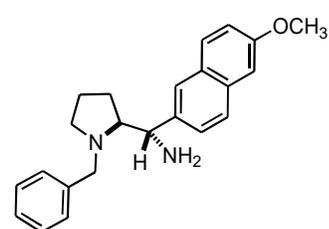
(S,R)-39a



(S,S)-39a



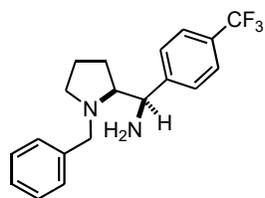
(S,R)-39b



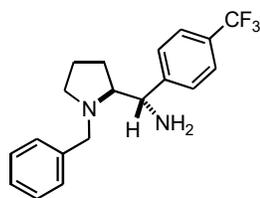
(S,S)-39b



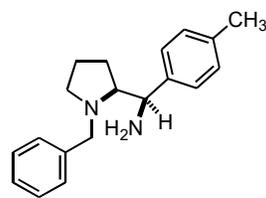
CAPÍTULO III



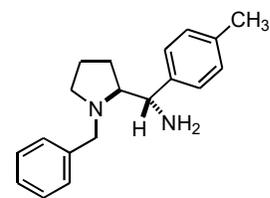
(S,R)-39c



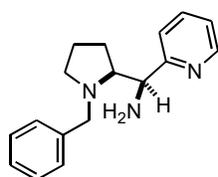
(S,S)-39c



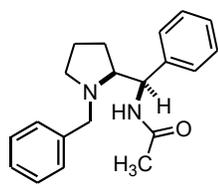
(S,R)-39d



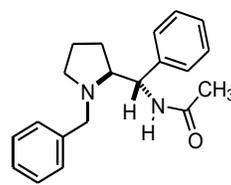
(S,S)-39d



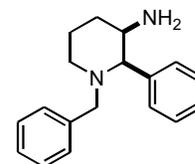
(S,S)-39e



(S,R)-40



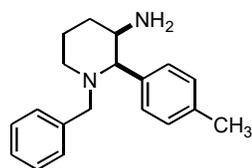
(S,S)-40



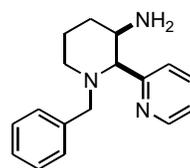
(2R,3R)-41a



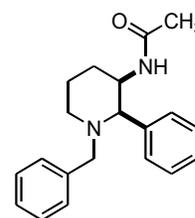
(2R,3R)-41c



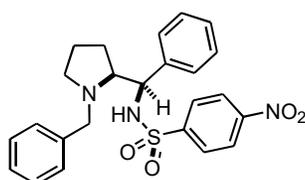
(2R,3R)-41d



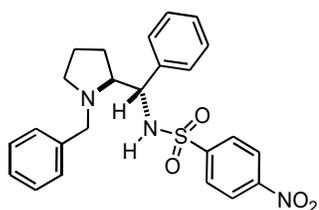
(2S,3R)-41e



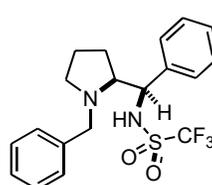
(2R,3R)-42



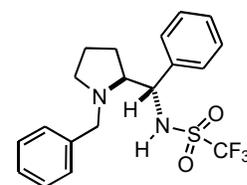
(S,R)-43



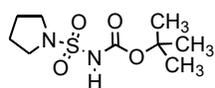
(S,S)-43



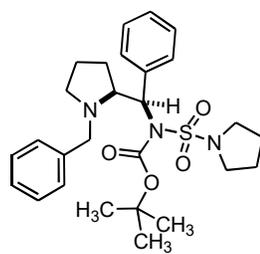
(S,R)-44



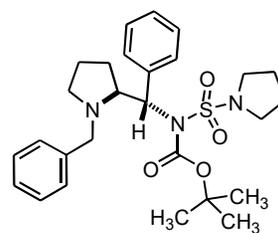
(S,S)-44



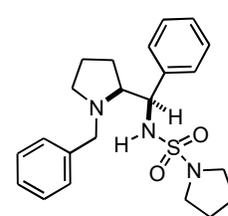
H-Nuc 45



(S,R)-46



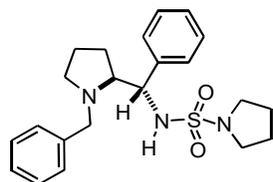
(S,S)-46



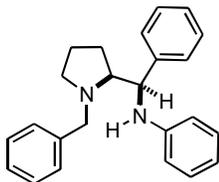
(S,R)-47



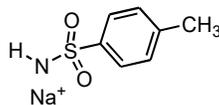
CAPÍTULO III



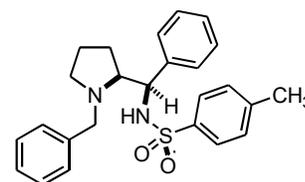
(S,S)-47



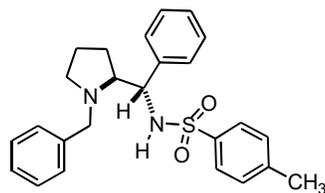
(S,R)-48



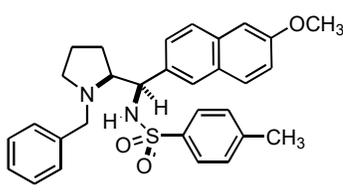
Nuc 49



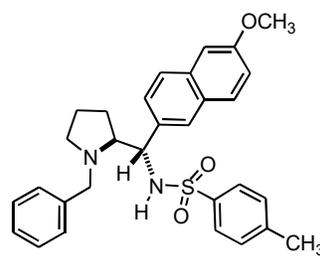
(S,R)-50a



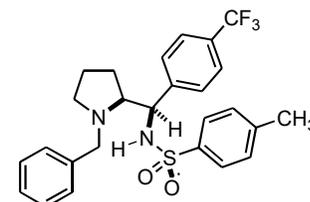
(S,S)-50a



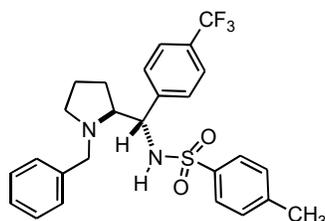
(S,R)-50b



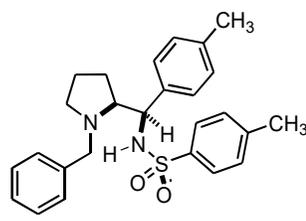
(S,S)-50b



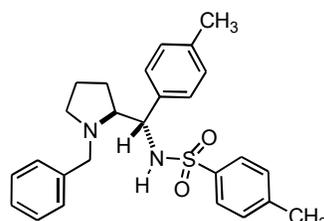
(S,R)-50c



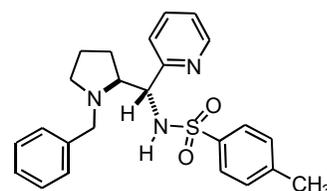
(S,S)-50c



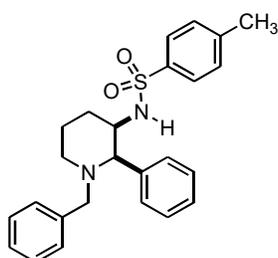
(S,R)-50d



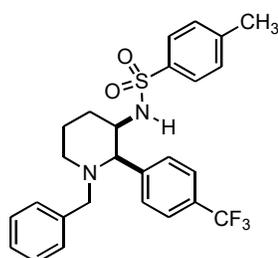
(S,S)-50d



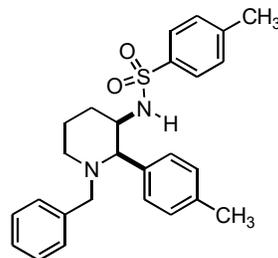
(S,S)-50e



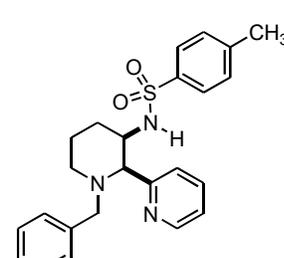
(2R,3R)-51a



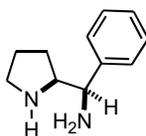
(2R,3R)-51c



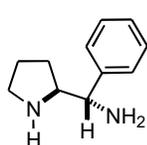
(2R,3R)-51d



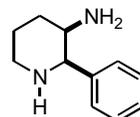
(2S,3R)-51e



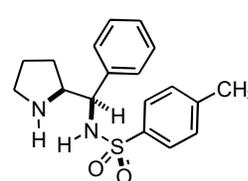
(S,R)-52



(S,S)-52



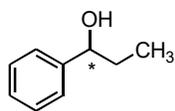
(2R,3R)-53



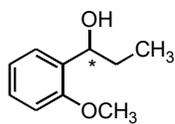
(S,R)-54



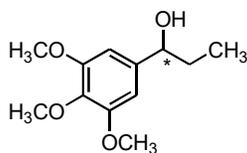
CAPÍTULO IV



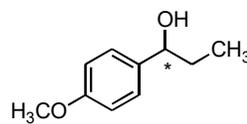
55a



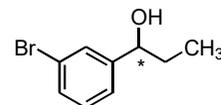
o-55b



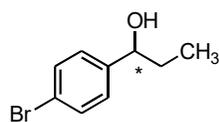
3,4,5-55b



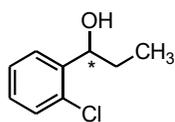
p-55b



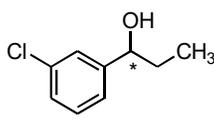
m-55c



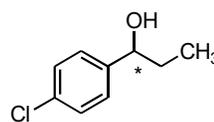
p-55c



o-55d



m-55d



p-55d



Resumen

Las diaminas enantioméricamente puras conforman un importante grupo de compuestos en la preparación de ligantes, organocatalizadores y fármacos. Por lo tanto, uno de los principales objetivos de este proyecto fue desarrollar y optimizar estrategias estereoselectivas para la formación de diaminas quirales. Asimismo, el aminoácido (*S*)-prolina fungió como compuesto base para delimitar el conjunto de derivados a sintetizar. Así pues, se prepararon aminoalcoholes quirales análogos de (*S*)-prolinol como precursores inmediatos y después se obtuvieron los correspondientes diazocompuestos, mediante las reacciones de sustitución nucleofílica.

Este trabajo se dividió en dos partes, cada una contiene dos capítulos. La primera parte se centra en la reacción de sustitución nucleofílica tipo S_N1 utilizando el (*S*)-prolinol con un fragmento de carbinol terciario (α,α -difenílo) bajo condiciones fuertemente ácidas (H_2SO_4 o CF_3CO_2H), para introducir el grupo azido empleando NaN_3 como fuente de nucleófilo, y así obtener la (pirrolidin-2-il)- α,α -difenílmetanamina mediante hidrogenación catalítica. Subsecuentemente, también se obtuvieron diversos derivados funcionalizando el grupo amino exocíclico (capítulo I); evaluando éstos a su vez como organocatalizadores en versiones asimétricas de la reacción de Mannich y la adición de Michael (capítulo II).

En la segunda parte, se describen reacciones de Grignard empleando (*S*)-prolinal con diversos bromuros de arilmagnesio, generándose los respectivos pares de aminoalcoholes diastereoméricos [(*S,R*)- y (*S,S*)-]. Posteriormente, se estudió la reacción de sustitución nucleofílica con asistencia anquimérica (S_{N1b}) en cada diastereómero de pirrolidin(aril)metanol, para obtener los correspondientes derivados de diaminas vecinales (*N*-bencilpirrolidinas); previa activación del fragmento de carbinol secundario con cloruro de mesilo. Los aminoalcoholes diastereoméricos fueron transformados a sus diazo-análogos formando principalmente las correspondientes 1,2-aminoazidas ($Nuc^- = N_3^-$), aunque también se estudiaron otros aza-nucleófilos ($Nuc = :NH_2-Ph$, $Boc-N-SO_2pyrr$, $^-NH-SO_2pTol$); además de evaluar uno de éstos ($H-Nuc = Boc-NH-SO_2pyrr$) en la reacción de Mitsunobu. Asimismo, se realizaron reacciones para la funcionalización del grupo amino exocíclico (capítulo III). Este segundo acervo de *N*-bencilpirrolidinas se evaluó en la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos (capítulo IV).



Abstract

Enantiomerically pure diamines comprise an important group of compounds in the preparation of ligands, organocatalysts, and pharmaceuticals. Thus, one of the main objectives of this project was the development and enhancement of stereoselective strategies in the formation of chiral diamines. Hence, the amino acid (*S*)-proline functioned as the base compound to delimitate the group of derivatives to synthesise. Then, some (*S*)-prolinol analogous chiral amino alcohols were prepared as immediate precursors in order to obtain the corresponding diazo-compounds, this was possible by carrying out the appropriate nucleophilic substitution reactions.

In general terms, this work was divided into two parts, each composed by two chapters. The first part is centred in the nucleophilic substitution reaction of the S_N1 type utilising an analogue of (*S*)-prolinol with a tertiary carbinol fragment (α,α -biphenyl) under extremely acidic condition (H_2SO_4 or CF_3CO_2H), and introducing the azido group by employing NaN_3 as the nucleophile source, then obtaining in this manner the (pyrrolidin-2-yl)- α,α -diphenylmethanamine through catalytic hydrogenation. Subsequently, diverse derivatives were formed by functionalising the exocyclic amino group (chapter I); testing this assortment of compounds as potential organocatalyst in asymmetric versions for the reaction of Mannich and the addition of Michael (chapter II).

In the second part, various Grignard reactions were carried out using (*S*)-prolinol with different aryl magnesium bromides, generating the respective pairs of diastereomeric amino alcohols [(*S,R*)- and (*S,S*)-]. The secondary carbinol fragment was then activated with mesyl chloride and afterwards, it was possible to perform the nucleophilic substitution reaction with anchimeric assistance ($S_{Ni}b$) using each diastereomer of pyrrolidin(aryl)methanol, accomplishing the corresponding *N*-benzylpyrrolidine vicinal diamines derivatives. The diastereomeric amino alcohols were mainly transformed to the diazo-analogues by forming the respective 1,2-aminoazides ($Nuc^- = N_3^-$), even though other aza nucleophiles ($Nuc = :NH_2-Ph$, $Boc-N-SO_2pyrr$, $^-NH-SO_2pTol$) were also studied; besides one of these was evaluated in the Mitsunobu reaction ($H-Nuc = Boc-NH-SO_2pyrr$). In addition, the exocyclic amino group (chapter III) was functionalised in subsequent reactions (chapter III). It is worthy to mention that this second collection of *N*-benzylpyrrolidine derivatives was tested in the enantioselective reaction of diethyl zinc addition to aldehydes (chapter IV).

➤ Importancia de los compuestos ópticamente activos.

Los compuestos ópticamente activos presentan las características de la química de los sistemas biológicos, donde muchas sustancias tales como azúcares y aminoácidos son quirales.^[1] De esta gran variedad de compuestos naturales, en la mayoría de los casos sólo existe uno de los dos posibles enantiómeros. Así, los organismos vivos pueden distinguir entre un enantiómero y su imagen especular. Por ejemplo, la hormona (*S*)-(-)-Tiroxina o levotroide (figura 1) se utiliza para tratar deficiencias de la glándula tiroides mientras que su enantiómero (*R*)-(+)- o dextroide se usa para disminuir los niveles de colesterol en la sangre.^[2]

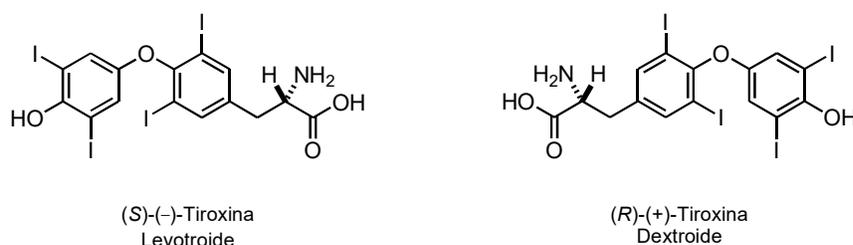


Figura 1. Enantiómeros de la tiroxina.

Existen compuestos quirales, en los cuales sólo un enantiómero da lugar a la actividad biológica deseada mientras que el otro puede ser inerte o incluso producir efectos dañinos, como es el caso de la penicilamina (figura 2a) cuyo enantiómero (*S*)-(-) se utiliza para tratar el envenenamiento con cobre mientras que el enantiómero (*R*)-(+) es tóxico.^[3] La relevancia de la pureza enantiomérica no se limita al área farmacéutica; por ejemplo, el insecticida sintético ASANA[®] (2b) es utilizado en la protección de cultivos mientras sus *estereoisómeros* presentan actividad citotóxica en algunas plantas, por lo que sólo se comercializa el enantiómero puro.^[4]

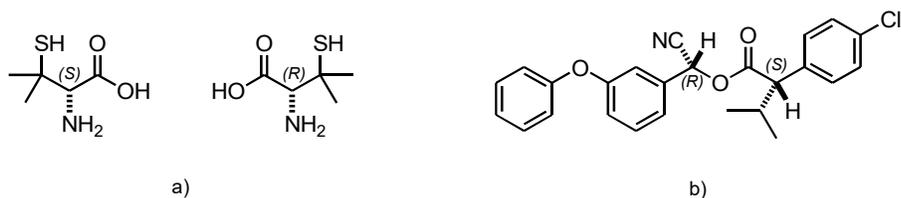


Figura 2. (a) Enantiómeros de la penicilamina. (b) insecticida ASANA[®].

De lo anterior se deduce el gran interés en la obtención de compuestos enantiopuros con valor agregado entre los que destacan los fármacos y los pesticidas.^[5] Con este propósito, se han desarrollado diversas técnicas de separación para obtener estos productos enantioméricamente enriquecidos; tales como la resolución cinética, la resolución enzimática o la cromatografía de fase estacionaria quiral. Asimismo, se han obtenido los compuestos enantiopuros mediante estrategias de síntesis asimétrica.^[6]

➤ Estrategias para la obtención de compuestos enantiopuros.

En el párrafo anterior se mencionaron algunas técnicas para obtener compuestos enantioenriquecidos; de las cuales, una gran variedad de metodologías han sido abordadas en el grupo de investigación del Dr. Eusebio Juaristi, citando ahora algunos ejemplos específicos:

❖ Resolución de ácidos racémicos con aminas ópticamente puras.

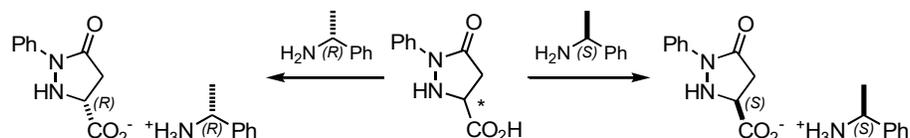


Figura 3. Obtención de las sales *like*, (*R,R*) y (*S,S*), empleando (*R*)- y (*S*)- α -metilbencilamina.

Las 5-oxo-1-arilpirazolidinas son heterociclos interesantes debido a su potencial aplicación como antibióticos^[7] o precursores de carbapenemas y diazepinonas.^[8] Anteriormente, se reportó una ruta sintética concisa para la obtención del ácido (\pm)-5-oxo-1-fenilpirazolidin-3-carboxílico a partir de materias primas sencillas.^[9] Se pudieron obtener ambos enantiómeros con alta pureza enantiomérica mediante la formación de sales diastereoméricas con (*R*)- o (*S*)-feniletilamina^[10] (figura 3), corroborándose también la configuración absoluta por difracción de rayos X.

Otro ejemplo muy relevante del uso de feniletilamina enantiopura es la resolución de la (\pm)- β^2 -homoDopa protegida.^[11] El β -aminoácido final es obtenido en ambas configuraciones con alto ee, mediante una ruta de síntesis de pocos pasos (figura 4). Cabe mencionar que este compuesto es análogo a la L-Dopa, la cual se ha utilizado en el tratamiento del mal de Parkinson.

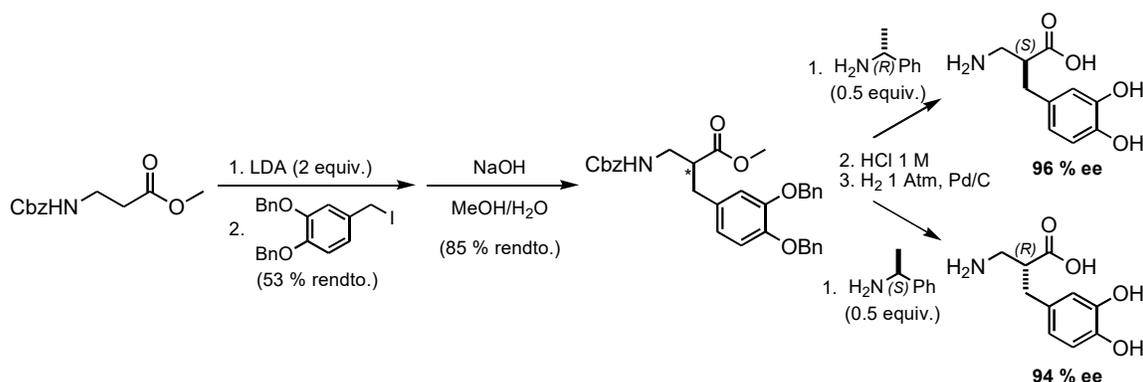


Figura 4. Síntesis y resolución de la β^2 -homoDopa.

❖ Síntesis asimétricas a partir de sustratos quirales.

En este campo se ha logrado la síntesis de β-aminoácidos mediante el uso de hexahidrobencoxazolidinonas enantiopuras (figura 5), partiendo de reacciones de *N*-acilación para posteriormente generar enolatos proquirales, los cuales se hacen reaccionar con electrófilos tales como el bromoacetato de bencilo. Los productos resultantes sufren una transposición de Curtius dando lugar a precursores de aminoácidos. Finalmente, la remoción tanto del auxiliar quiral como de los grupos protectores genera β²-aminoácidos con excesos enantioméricos superiores al 99%.^[12]

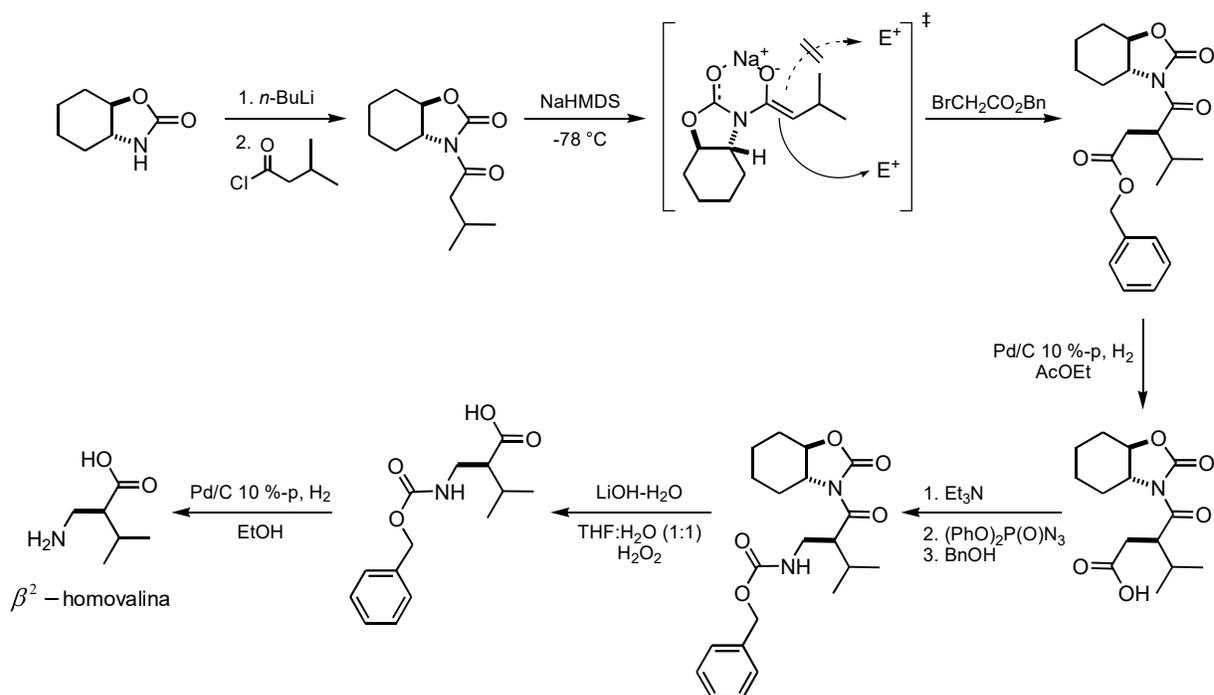


Figura 5. Ejemplo de obtención de un β-aminoácido a partir del empleo de una hexahidrobencoxazolidinona enantiopura como auxiliar quiral.

También se han sintetizado β-aminoácidos α-alkil o α-arilsustituidos mediante el uso de pirimidinonas obtenidas a partir de la (*S*)-asparagina.^[13] Por ejemplo, la introducción del grupo arilo se lleva a cabo mediante un acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre la yodopirimidinona quiral y un ariltrifluoroborato de potasio, generando el centro estereogénico mediante la hidrogenación catalítica diastereoselectiva de la arilpirimidinona resultante del acoplamiento (figura 6). El control de la estereoquímica se logra por el grupo isopropilo del estereocentro de la yodopirimidinona inicial.^[13d]

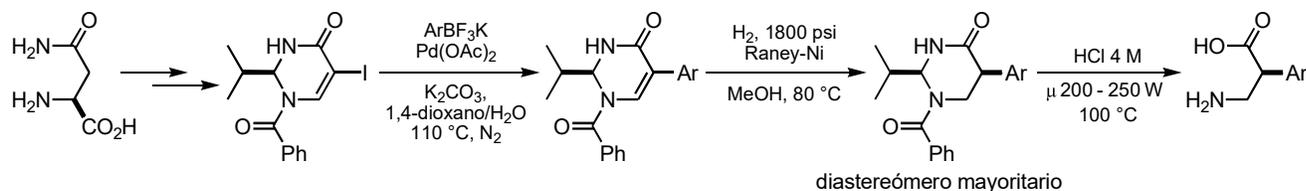


Figura 6. Obtención de β -aminoácidos α -arilsustituídos empleando una pirimidinona quiral.

Cabe mencionar que la obtención y el uso de aminoácidos como sustratos de partida en síntesis asimétrica son importantes pues permiten obtener moléculas quirales aún más complejas como péptidos lineales o cíclicos los cuales poseen propiedades interesantes y gran variedad de aplicaciones potenciales.^[14]

❖ Síntesis asimétricas vía catalizadores quirales.

Se han sintetizado varias diaminas quirales las cuales han sido empleadas en catálisis asimétrica, ya sea como organocatalizadores *per se*, o también ha sido posible su utilización como ligantes quirales en complejos de coordinación, siendo éstos los que a su vez fungen como catalizadores. Un buen ejemplo de reacción organocatalítica lo constituye la α -aminación enantioselectiva de α -fenil- α -cianoacetato de etilo catalizada por una diamina quiral derivada de la α -feniletilamina,^[15] como se puede apreciar en la figura 7.

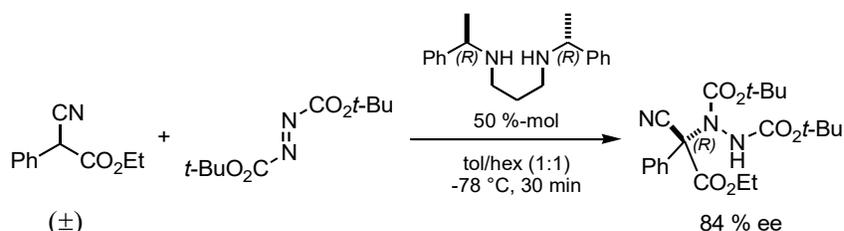


Figura 7. Aminación organocatalítica de α -fenil- α -cianoacetato de etilo.

Además, se han obtenido diaminas bicíclicas cuya capacidad para coordinarse a un metal han permitido su evaluación como ligantes quirales en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído (figura 8) obteniéndose los mejores resultados con un biciclo dimetilado.^[16]

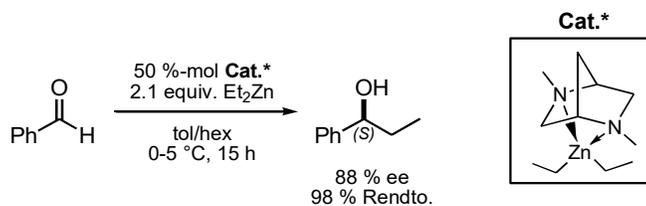


Figura 8. Adición de dietilzinc a benzaldehído.

Asimismo, la pirrolidinilmetanamina formada a partir de la (*S*)-prolina y la (*R*)-feniletanamina (figura 9) logró catalizar de forma enantioselectiva la reacción de reducción de cetonas proquirales. Esto fue posible mediante la formación previa de la diazaborolidina con $(\text{CH}_3)_2\text{S}:\text{BH}_3$ bajo condiciones de irradiación en microondas.^[17]

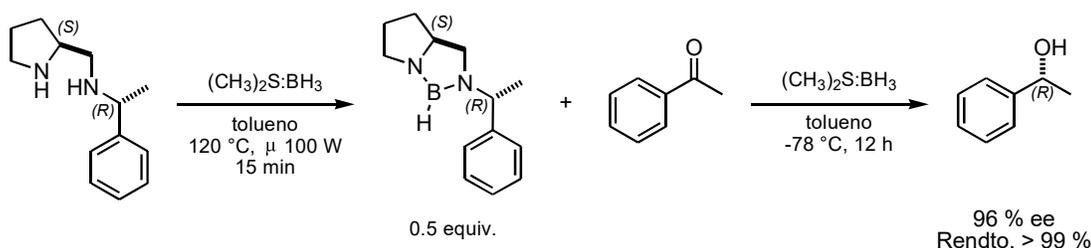


Figura 9. Reducción de acetofenona catalizada por una diazaborolidina quiral.

En el contexto de estos últimos ejemplos, se puede apreciar la importancia de la síntesis de diaminas quirales puesto que esta clase de compuestos pueden ser empleados en diversas reacciones catalíticas asimétricas. Esto ha motivado en gran medida el enfoque de este trabajo de tesis, el cual va dirigido principalmente hacia la síntesis de diaminas vecinales derivadas de la (*S*)-prolina y su evaluación como catalizadores en varias reacciones asimétricas, contribuyendo a la línea de investigación de trabajos desarrollados en el grupo.^[18]

➤ Fragmento 1,2-diamino en productos naturales y fármacos.

Muchos productos naturales con propiedades biológicas interesantes poseen un fragmento de 1,2-diamino (figura 10). La biotina (vitamina H) es un cofactor esencial en las reacciones catalizadas por la enzima biotina-carboxilasa y posee un fragmento 1,2-diamino en forma de urea.^[19] Así también, el ácido 2,3-diaminopropanoico es un constituyente de las edeínas (antibióticos peptídicos).^[20] Podemos mencionar entre otros ejemplos: el ácido quiscuálico^[21] (neuroexcitador) y la (*S*)-willardiina^[22] (agonista de receptores de glutamato aislada de *Acacia willardiana*).

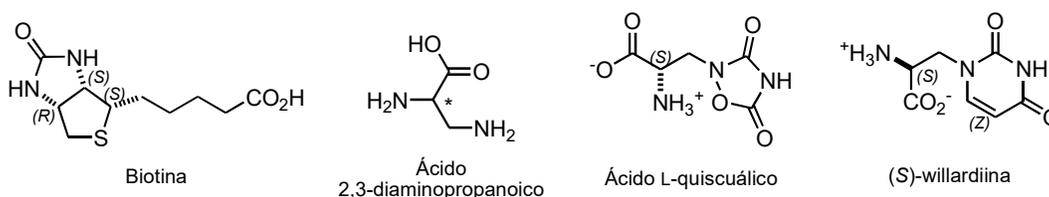


Figura 10. Ejemplos de compuestos con el fragmento 1,2-diamino presentes en la naturaleza

El fragmento 1,2-diamino también se puede encontrar en diversos compuestos que exhiben un amplio espectro de aplicaciones farmacológicas tales como agentes antihipertensivos, antiarrítmicos, antidepresivos^[23] y antipsicóticos. En este ámbito, las ortopramidas han constituido un grupo importante de fármacos (figura 11). Estas *o*-metoxibenzamidas sustituidas son antagonistas del receptor de dopamina D₂ y presentan actividad como neurolépticos, antieméticos y antipsicóticos.^[24]

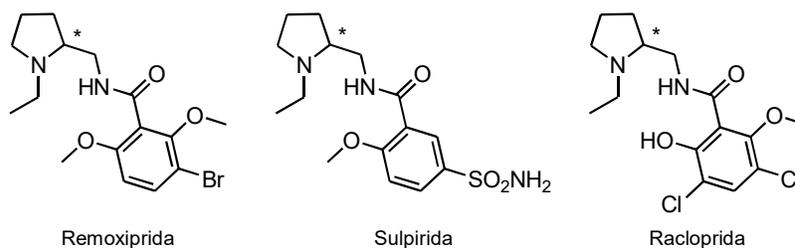


Figura 11. Ejemplos de ortopramidas

Es importante destacar que varios complejos de coordinación diamino-platino han sido utilizados en la quimioterapia antitumoral (figura 12). Algunos de estos complejos han exhibido mayor actividad a la par de una menor toxicidad en comparación con el cisplatino inicialmente utilizado en esta clase de tratamientos.^[25]

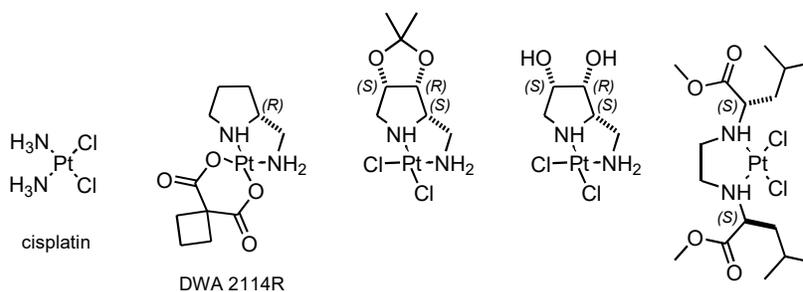


Figura 12. Complejos de platino en pruebas avanzadas para su uso clínico o actualmente empleados. En el extremo derecho se puede apreciar un complejo derivado del aminoácido (*S*)-leucina.^[25c]

Además, estudios farmacológicos han develado la existencia de tres tipos principales de receptores opioides, asignados como μ , δ y κ .^[26] Desde el descubrimiento de las propiedades opioides del derivado de 1,2-diaminociclohexano U-50,488 como un agonista altamente selectivo del receptor κ , se han reportado muchos análogos estructurales cuya afinidad y selectividad por el receptor κ han sido optimizadas (figura 13). Los agonistas κ -opioides altamente selectivos constituyen un acervo de analgésicos libres del riesgo potencial de abuso por adicción y de los efectos secundarios adversos de los μ -agonistas tal como la morfina.^[27]

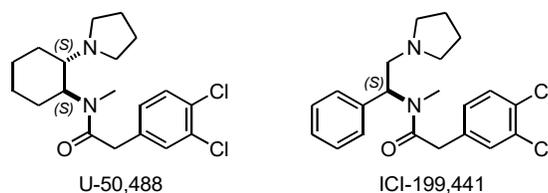


Figura 13. κ -Agonistas.

Recientemente, Curreli et al. evaluaron diversas diaminas funcionalizadas (figura 14) como inhibidores de la fusión del virus HIV-1.^[28] Éstas logran interactuar con los receptores celulares CD4 de los linfocitos, obstruyendo así el ingreso del patógeno a las células T, ya que dichos receptores constituyen el sitio de unión inicial del virus a la superficie celular.

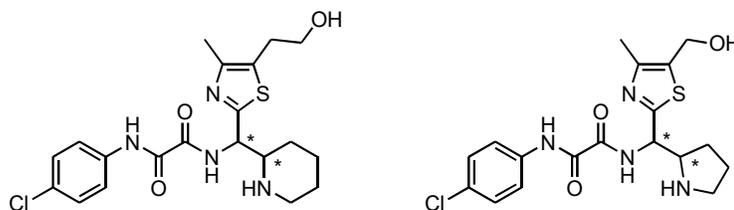


Figura 14. Diaminas evaluadas como inhibidores de la fusión del virus HIV-1 con los receptores celulares CD4 de los linfocitos.

➤ **Diaminas vecinales utilizadas en síntesis asimétrica.**

Las diaminas vecinales enantiopuras y sus derivados han sido ampliamente utilizados como agentes resolutores de mezclas racémicas de aldehídos quirales^[29] y como auxiliares quirales en alquilaciones estereoselectivas vía la formación de imidazolidinonas *N*-aciladas.^[30]

Por otro lado, estos compuestos también se han empleado como ligantes quirales en complejos de coordinación utilizados para controlar la estereoquímica de numerosas reacciones. Haciendo énfasis en esta última aplicación, se ilustran algunos ejemplos de complejos metálicos utilizados en catálisis asimétrica.

Ikariya y col.^[31] reportaron la hidrogenación de cetonas catalizada por complejos organometálicos Cp*Ru-1,2-diamino, logrando la reacción asimétrica promovida por una diamina derivada de (*S*)-prolina (figura 15).

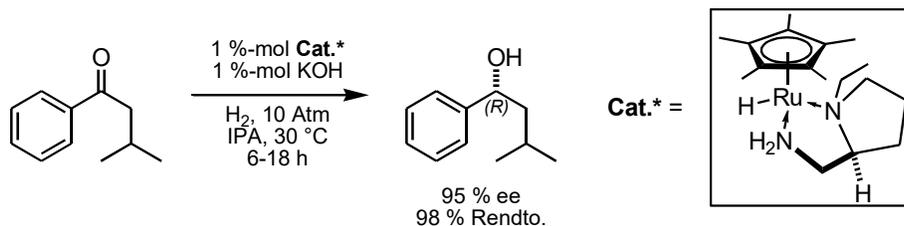


Figura 15. Hidrogenación enantioselectiva de la 3-metil-1-fenilbutan-1-ona catalizada por el complejo organometálico Cp*Ru-(*S*)-(1-etilpirrolidin-2-il)metanamina.

Kobayashi, Mukaiyama et al.^[32] desarrollaron la reacción aldólica asimétrica, entre éteres de silileno y aldehídos, mediante el uso de cantidades estequiométricas de complejos 1,2-diamino-estaño(II). Posteriormente encontraron que la adición lenta de los sustratos permitía disminuir el monto de catalizador a 20%-mol, evitando además la disminución del ee producida por la catálisis aquiral del subproducto Me₃Si-OTf, el cual se generó por transmetalación (figura 16).

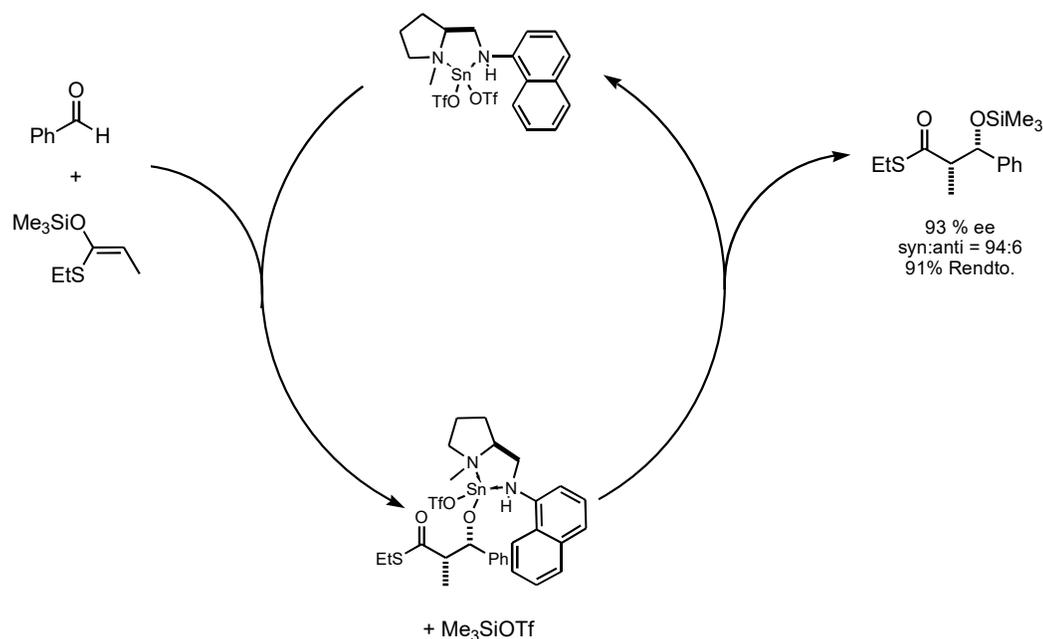


Figura 16. Ciclo catalítico de la reacción aldólica asimétrica catalizada por un ácido de Lewis quiral.

Asami y colaboradores^[33] estudiaron la reacción de desprotonación enantioselectiva de *meso*-epóxidos, usando sólo una cantidad catalítica de una base de litio quiral más una cantidad estequiométrica (o mayor) de una base aquiral. Por ejemplo, obtuvieron el (*S*)-2-ciclohexen-1-ol con 94% de ee a partir del óxido de ciclohexeno, mediante el uso de 0.2 equivalentes de un amiduro de litio quiral voluminoso (figura 17) y en presencia de 1.8 equivalentes de LDA.

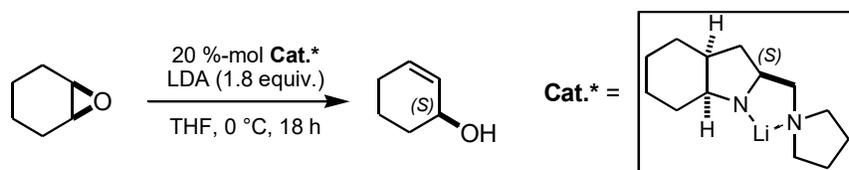


Figura 17. Desprotonación enantioselectiva de un *meso*-epóxido catalizada por un amiduro de litio quiral.

Por último, cabe mencionar la reacción de reducción asimétrica de cetoésteres quirales desarrollada por Mukaiyama y colaboradores,^[34] la cual también es catalizada por un complejo de coordinación 1,2-diamino-estaño(II) generado a partir de cloruro de estaño(II) y una diamina derivada del aminoácido (*S*)-prolina (figura 18). Aunque la cantidad de diamina usada en esta reacción corresponde a más de un equivalente con respecto al sustrato, la diamina fue recuperada fácilmente mediante extracción ácida.

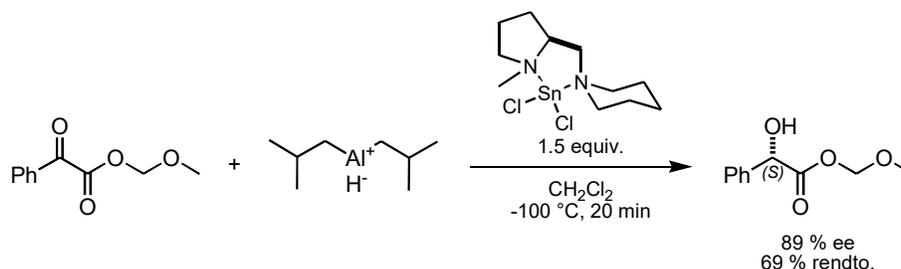


Figura 18. Ejemplo de reducción asimétrica de un α -cetoéster.

➤ Organocatálisis asimétrica promovida por aminas secundarias.

El término *organocatálisis* fue introducido por Ostwald (1900) para diferenciar moléculas orgánicas pequeñas —que fungen como catalizadores— de los dos grupos de compuestos que comúnmente se empleaban en catálisis: las enzimas y los catalizadores inorgánicos.^[35]

En 1971, Hajos y Parrish (Hoffmann-La Roche) y Eder, Sauer y Wiechert (Schering) independientemente reportaron la reacción aldólica intramolecular catalizada por (*S*)-prolina, cuyo producto fue obtenido en 99% de rendimiento y 93% de exceso enantiomérico.^[36] Cabe mencionar que la enediona resultante de la deshidratación ácida del producto aldólico enantioenriquecido es un importante precursor de esteroides (figura 19).

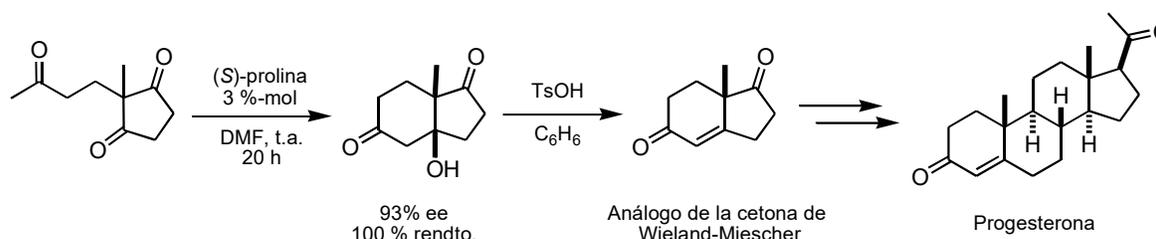


Figura 19. Obtención de un precursor de esteroide por medio de la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

A pesar del gran potencial de este descubrimiento pionero en organocatálisis asimétrica, al final del siglo pasado parecía que las transformaciones catalizadas por metales de transición dominaban el reto de desarrollar metodologías que facilitaran el acceso a compuestos de interés biológico.^[35] Sin embargo, en el año 2000 List, Lerner y Barbas III^[37] demostraron que el aminoácido (*S*)-prolina —una molécula orgánica pequeña— también catalizaba la reacción aldólica cruzada entre la acetona y diferentes aldehídos de forma enantioselectiva (figura 20).

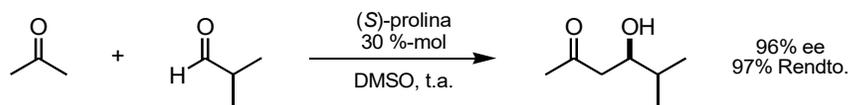
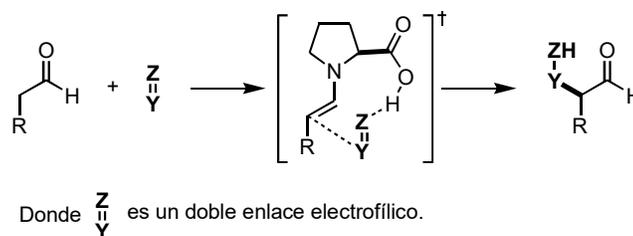


Figura 20. Ejemplo de condensación aldólica intermolecular catalizada por (*S*)-prolina.

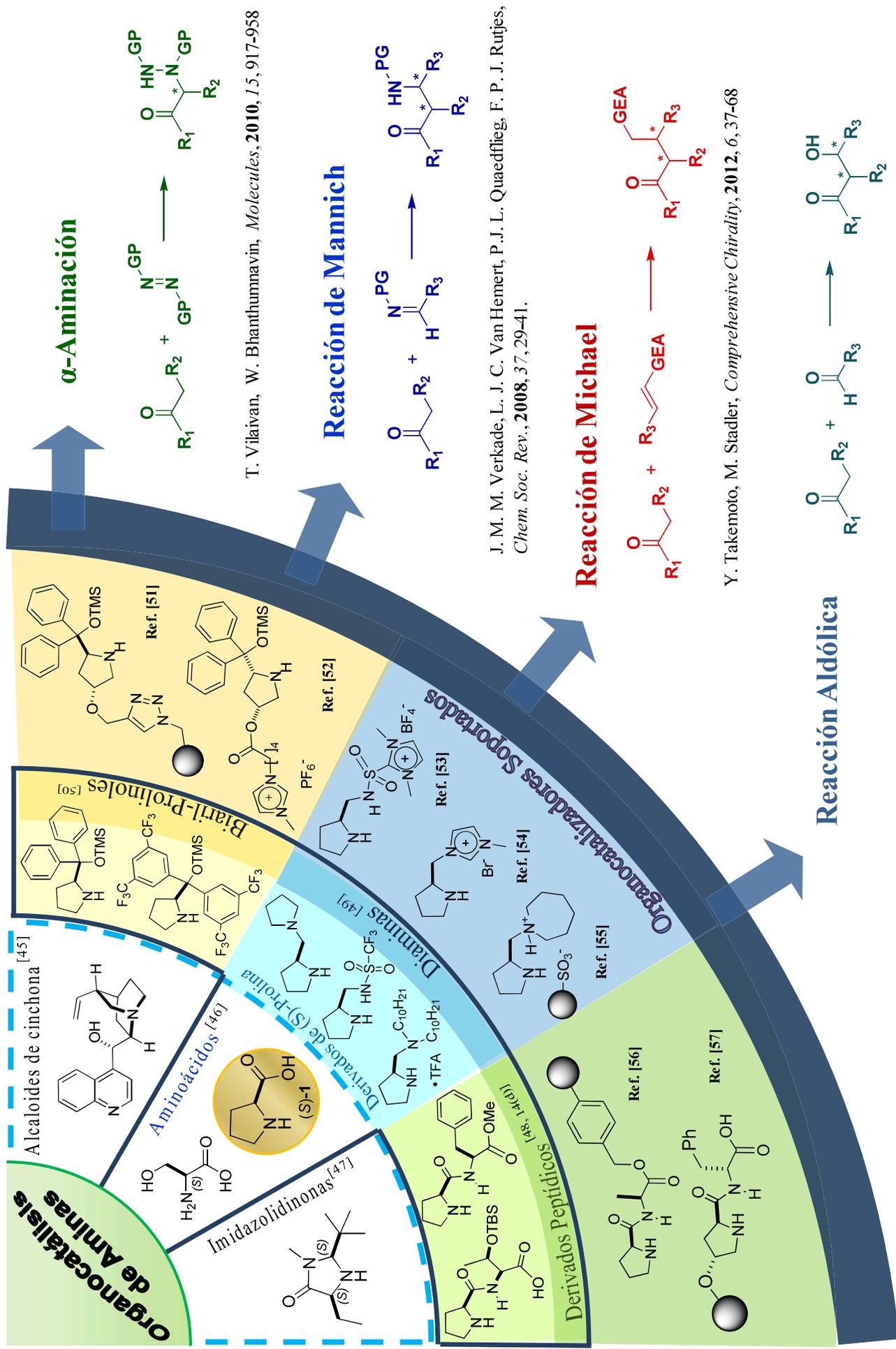
La reacción de condensación aldólica organocatalizada por la (*S*)-prolina ha sido ampliamente estudiada.^[38] Además, también se ha evaluado este aminoácido de forma bastante intensiva en otras reacciones de formación de enlaces C–C y de α -funcionalización de compuestos carbonílicos,^[39] tales como: las reacciones asimétricas de Mannich^[40] y de α -aminación.^[41] Dada la gran diversidad de reacciones en las cuales es posible emplear la (*S*)-prolina como organocatalizador, cabe destacar que se han identificado pocos métodos de activación;^[42] por ejemplo, las reacciones mencionadas anteriormente siguen el principio mecanístico de catálisis vía enamina, el cual suele ser visto como el más común (figura 21).



| | | |
|--------------|-----------------------------------|---|
| Si, Z: O | y Y: CH-R, Y=Z: aldehído | Reacción Aldólica ^[38] |
| Si, Z: N-R | y Y: CH-R, Y=Z: imina | Reacción Mannich ^[40] |
| Si, Z: N-Boc | y Y: N-Boc, Y=Z: azodicarboxilato | α -Aminación ^[41] |
| Si, Z: N-Ph | y Y: O, Y=Z: nitrosobenceno | α -Aminoxilación ^[43] |

Figura 21. Esquema general de reacciones cuya estereoinducción va acorde con un intermediario de enamina en el ciclo catalítico.

La prolina, aparte de ser un aminoácido abundante y accesible en ambas formas enantioméricas, posee características funcionales que le confieren gran versatilidad como organocatalizador (figura 21). Por un lado, el fragmento de ácido carboxílico le permite formar enlaces de hidrógeno con un heteroátomo del electrófilo (usualmente no enolizable) y por otro el fragmento de amina secundaria es fundamental, pues favorece la formación de una enamina nucleofílica con un aldehído o cetona enolizable.^[44] El esquema 1 exhibe *grosso modo* el desarrollo de ligantes con una eficiente actividad organocatalítica, desde compuestos sencillos y bastante asequibles como los aminoácidos, hasta moléculas con un mayor grado de complejidad y versatilidad.



Esquema 1. Desarrollo de los organocatalizadores.

Como se puede apreciar en el diagrama anterior, uno de los principales objetivos de la organocatálisis también ha consistido en el desarrollo y optimización de estrategias de síntesis de moléculas cuyas características estructurales les confieran potencial actividad como organocatalizadores. Bajo esta directriz, el presente trabajo de tesis doctoral se encuentra enfocado a la síntesis de diaminas vecinales quirales, (pirrolidin-2-il)- α,α -difeníl y α -fenilmetanaminas, mediante reacciones de sustitución nucleofílica empleando análogos de (*S*)-prolinol como precursores inmediatos.

Específicamente, para el (*S*)-prolinol con un fragmento de carbinol terciario (α,α -difeníl) se optimizó la reacción de azidación previamente desarrollada en el grupo de investigación del Dr. Juaristi.^[17,18] Por otro lado, también se estudió la implementación de la reacción de sustitución nucleofílica con asistencia anquimérica ($S_{\text{N}}\text{ib}$) como alternativa para obtener diaminas vecinales, a partir de aminoalcoholes diastereoméricos con un fragmento de carbinol secundario. La conversión de aminoalcoholes a diaminas en la mayoría de los casos fue vía la formación de la aminoazida correspondiente aunque también se estudiaron otros nucleófilos. Además se realizaron reacciones para la funcionalización del grupo amino exocíclico, el cual es común denominador de los compuestos obtenidos en este trabajo.

En esencia, considerando el conjunto de antecedentes previamente expuestos, los compuestos sintetizados fueron evaluados como ligantes en la catálisis de tres reacciones:

- a) Reacción organocatalítica asimétrica de Michael. (Organocatálisis)
- b) Reacción organocatalítica asimétrica de Mannich. (Organocatálisis)
- c) Adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos. (Complejos de coordinación)

Bibliografía

1. G.-Q. Lin, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, Wiley-Interscience: Nueva York, **2001**, pp. 1-7.
2. J. A. Galbis Pérez, *Panorama Actual en la Química Farmacéutica*, Universidad de Sevilla, Secretariado de Publicaciones: Sevilla, **2004**, pp. 56-64.
3. When drug molecules look in the mirror, E. Thall, *J. Chem. Ed.*, **1996**, *73*, 481-484.
4. W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, M. J. Burk, *Science*, **1993**, *259*, 479-483.
5. (a) G. M. Ramos Tombo, D. Belluš, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 1193-1215. (b) H.-P. Fischer, H.-P. Buser, P. Chemla, P. Huxley, W. Lutz, S. Mirza, G. M. Ramos Tombo, G. Van Lommen, V. Sipido, *Bull. Soc. Chim. Belge*, **1994**, *103*, 565-581. (c) Amino acid Chemistry in Crop Protection, C. Lamberth, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 7239-7256. (d) E. Juaristi, *Anales de Química Int. Ed.*, **1997**, *93*, 135-142.
6. E. Juaristi, *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional*, El Colegio Nacional: México, **2007**, pp. 151-224.
7. (a) I. Panfil, Z. Urbanczyk-Lipkowska, K. Suwinska, J. Solecka, M. Chmielewski, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1199-1212. (b) C.-H. Küchenthal, W. Maison, *Synthesis*, **2010**, 719-724.
8. (a) J. D. White, S. G. Toske, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 207-210. (b) S. N. Ege, E. Y. Tsui, R. L. Spencer, B. E. Potter, B. K. Eagleson, H. Z. Friedman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 216-217.
9. R. Melgar-Fernández, R. González-Olvera, J. Vargas-Caporali, R. Pérez-Isidoro, E. Juaristi, *Arkivoc*, **2010**, *8*, 55-75.
10. Para una explicación detallada acerca de las diversas aplicaciones de la α -feniletilamina, véase: Y. Bandala, E. Juaristi, *Aldrichimica Acta*, **2010**, *43*, 65-78.
11. C. G. Ávila-Ortiz, G. Reyes-Rangel, E. Juaristi, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8372-8381.
12. G. Reyes-Rangel, E. Jiménez-González, J. L. Olivares-Romero, E. Juaristi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 2839-2849.
13. (a) E. Juaristi, D. Quintana, B. Lamatsch, D. Seebach, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2553-2557. (b) E. Juaristi, J. Escalante, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2282-2285. (c) E. Juaristi, D. Quintana, M. Balderas, E. García-Pérez, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 2233-2246. (d) H. A. Stefani, M.

-
- Amaral, G. Reyes-Rangel, J. Vargas-Caporali, E. Juaristi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 6393-6403.
14. (a) E. Jiménez-González, C. G. Ávila-Ortiz, R. González-Olvera, J. Vargas-Caporali, G. Dewynter, E. Juaristi, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 9842-9852. (b) Y. Bandala, J. Aviña, T. González, I. A. Rivero, E. Juaristi, *J. Phys. Org. Chem.*, **2008**, *20*, 349-358. (c) J. G. Hernández, E. Juaristi, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 1464-1467. (d) J. G. Hernández, E. Juaristi, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 6953-6959.
15. Y. Liu, R. Melgar-Fernández, E. Juaristi, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1522-1525.
16. R. Melgar-Fernández, R. González-Olvera, J. L. Olivares-Romero, V. González-López, L. Romero-Ponce, M. Ramírez-Zárate, P. Demare, I. Regla, E. Juaristi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 655-672.
17. J. Olivares-Romero, E. Juaristi, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9992-9998.
18. (a) J. Olivares-Romero, Tesis Doctoral: *Síntesis de diaminas quirales derivadas de (S)-prolina y su aplicación en Síntesis Asimétrica*, CINVESTAV-IPN. Departamento de Química, **2008**. (b) R. C. Melgar-Fernández, Tesis Doctoral: *Síntesis y aplicación en catálisis asimétrica de derivados de (1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanos, pirazolidinonas quirales y compuestos que incorporan el fragmento α -feniletilamino*; CINVESTAV-IPN. Departamento de Química, **2007**. (c) R. González-Olvera, Tesis Doctoral: *Síntesis de derivados del (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano y su aplicación en organocatálisis asimétrica*; CINVESTAV-IPN. Departamento de Química, **2011**.
19. A. Marquet, *Pure Appl. Chem.*, **1993**, *65*, 1249-1252.
20. T. P. Hettinger, L. C. Craig, *Biochemistry*, **1970**, *9*, 1224-1232.
21. J. E. Baldwin, R. M. Adlington, D. J. Birch, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 256-257.
22. (a) J. H. Dewar, G. Shaw, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 583-585. (b) D. K. Patneau, M. L. Mayer, D. E. Jane, J. K. Watkins, *J. Neurosci.*, **1992**, *12*, 595-606.
23. J. Szmuszkovicz, P. F. Von Voigtlander, M. P. Kane, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1230-1236.
24. E. T. Michalson, J. Szmuszkovicz, *Prog. Drug. Res.*, **1989**, *33*, 135-149.
25. (a) J. Reedijk, *Chem. Commun.*, **1996**, 801-806. (b) A. Pasini, F. Zunino, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 615-624. (c) D.-K. Kim, Y.-W. Kim, H.-T. Kim, K.-H. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 643-646. (d) J. Reedijk, *Pure Appl. Chem.*, **2011**, *83*, 1709-1719.

-
- (e) J. Vujić, G. N. Kaluđerović, M. Milovanović, B. B. Zmejkovski, V. Volarević, D. Živić, P. Đurđević, N. Arsenijević, S. R. Trifunović, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 4559-4565.
26. (a) J. A. Lord, A. A. Waterfield, J. Hugues, H. W. Kosterlitz, *Nature*, **1977**, *267*, 495-499. (b) S. J. Paterson, L. E. Robson, H. W. Kosterlitz, *Brit. Med. Bull.*, **1983**, *39*, 31-36.
27. (a) J. Szmuszkovicz, P. F. Von Voigtlander, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1125-1126. (b) G. F. Costello, R. James, J. S. Shaw, A. M. Slater, N. C. J. Stutchbury, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 181-189. (c) A. Cowan, D. E. Gmerek, *Trends Pharmacol. Sci.*, **1986**, *7*, 69-72. (d) M. J. Millan, *Trends Pharmacol. Sci.*, **1990**, *11*, 70-76.
28. F. Curreli, S. Choudhury, I. Pyatkin, V. P. Zagorodnikov, A. Khulianova Bulay, A. Altieri, Y. Do Kwon, P. D. Kwong, A. K. Debnath, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 4764-4775.
29. (a) P. Mangeney, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2677-2680. (b) A. Alexakis, P. Mangeney, N. Lensen, J. P. Tranchier, R. Gosmini, S. Raussou, *Pure Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 531-534.
30. (a) G. Cardillo, A. D'amico, M. Orena, S. Sandri, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2354-2356. (b) R. Amoroso, G. Cardillo, P. Sabatino, C. Tomasini, A. Trerè, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5615-5619. (c) G. Cardillo, A. De Simone, L. Gentiluci, P. Sabatino, C. Tomasini, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5051-5054. (d) G. Cardillo, L. Gentilucci, C. Tomasini, M. P. V. Castejon-Bordas, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 755-762. (e) G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli, *Aldrichimica Acta*, **2003**, *36*, 39-50.
31. M. Ito, M. Hirakawa, K. Murata, T. Ikariya, *Organometallics*, **2001**, *20*, 379-381.
32. S. Kobayashi, H. Uchiro, I. Shiina, T. Mukaiyama, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1761-1772.
33. (a) M. Asami, T. Ishizaki, S. Inoue, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 793-796. (b) M. Asami, T. Suga, K. Honda, S. Inoue, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6425-6428.
34. T. Mukaiyama, K. Tomimori, T. Oriyama, *Chem. Lett.*, **1985**, 813-816.
35. R. M. de Figueredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2575-2600.
36. (a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615-1621. (b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 496-497.
37. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2395-2396.
38. H. Kotsuki, H. Ikishima, A. Okuyama, *Heterocycles*, **2008**, *75*, 493-529.
39. H. Kotsuki, H. Ikishima, A. Okuyama, *Heterocycles*, **2008**, *75*, 757-797.
40. B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9336-9337.

-
41. (a) A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1790-1793. (b) B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 5656-5657. (c) N. Chowdari, D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1685-1688.
42. Organocatalysis –after the gold rush, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 2178–2189.
43. (a) G. Zhong, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4247-4250. (b) S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10808-10809. (c) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, M. Shoji, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8293-8296. (d) P. Kumar, N. Dwivedi, *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 289-299.
44. Proline-catalyzed asymmetric reactions, B. List, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5573-5590.
45. (a) S. Lou, B. M. Taoka, A. Ting, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11256-11257. (b) A. Ting, S. Lou, S. E. Schaus, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2003–2006. (c) S. Saaby, M. Bella, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 8120-8121
46. (a) I. Ibrahim, W. Zou, M. Engqvist, Y. Xu, A. Córdova, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 7024-7029. (b) B. List, *Synlett*, **2001**, 1675–1686. (c) W. Notz, F. Tanaka, S.-I. Watanabe, N. S. Chowdari, J. M. Turner, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 9624-9634. (d) P. Dzedzic, A. Córdova, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1033–1037.
47. I. K. Mangion, A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6722–6724.
48. (a) M. Lei, L. Shi, G. Li, S. Chen, W. Fang, Z. Ge, T. Cheng, R. Li, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7892–7898. (b) L.-X. Shi, Q. Sun, Z.-M. Ge, Y.-Q. Zhu, T.-M. Cheng, R.-T. Li, *Synlett*, **2004**, 2215-2217. (c) F. Chen, S. Huang, H. Zhang, F. Liu, Y. Peng, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9585–9591. (d) S. Chandrasekhar, K. Johny, C. R. Reddy, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 1742–1745.
49. (a) N. Mase, K. Watanabe, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4966-4967. (b) N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 734-735. (c) W. Wang, H. Li, J. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 5077-5079. (d) W. Wang, J. Wang, H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1369-1371. (e) J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 425-428. (f) W. Zhuang, S. Saaby, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4476-4478. (g) N. Mase, R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2527-2530.

-
50. J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard and K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18296-18304.
51. E. Alza, S. Sayalero, P. Kasaplar, D. Almaşi, M. A. Pericàs, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 11585-11595.
52. O. V. Maltsev, A. S. Kucherenko, I. P. Beletskaya, V. A. Tartakovsky, S. G. Zlotin, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 2927–2933.
53. B. Ni, Q. Zhang, K. Dhungana, A. D. Headley, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1037-1040.
54. D. Xu, S. Luo, H. Yue, L. Wang, Y. Liu, Z. Xu, *Synlett*, **2006**, 2569–2572.
55. S. Luo, J. Li, L. Zhang, H. Xu, J.-P. Cheng, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 1273-1281.
56. J. Yan, L. Wang, *Synthesis*, **2008**, 2065–2072.
57. M. Gruttadauria, A. M. P. Salvo, F. Giacalone, P. Agrigento, R. Noto, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5437–5444.

PARTE I

CAPÍTULO I

**Síntesis, Caracterización y Funcionalización de Diaminas Quirales
Derivadas de (*S*)-Prolina con el Fragmento *gem*-Bifenilo**

1.1 Reacción de Azidación de 1,1-Diaril-2-Aminoalcoholes.

Los 1,2-aminoalcoholes con sustituyentes voluminosos, tales como los α,α -diarilprolinoles, constituyen estructuras de gran importancia en síntesis asimétrica. Ejemplos notables de la utilidad de esta familia de compuestos son los catalizadores de oxazaborolidina^[1] y los organocatalizadores. Este último grupo incluye aminoalcoholes como moléculas bifuncionales *per se*,^[2] aunque también a los respectivos éteres de sililo.^[3] Cabe mencionar que la estereoinducción generada por la catálisis de este tipo de alcoholes y aminoalcoholes quirales se debe en gran parte a los grupos arilo geminales característicos.^[4]

Por otro lado, la obtención de análogos nitrogenados ha despertado bastante interés. Para realizar la sustitución del grupo hidroxilo por un nucleófilo $^-N_3$ en este tipo específico de aminoalcoholes terciarios, es necesario emplear medios de reacción fuertemente ácidos, puesto que éstos permiten la formación del carbocatión requerido en la reacción con el anión azido. Sin embargo, estrategias útiles con alcoholes primarios y secundarios –tales como la reacción de Mitsunobu y las reacciones tipo S_N2 llevadas a cabo sobre mesilatos– son de escasa o nula utilidad para introducir nucleófilos a carbinoles terciarios.^[5]

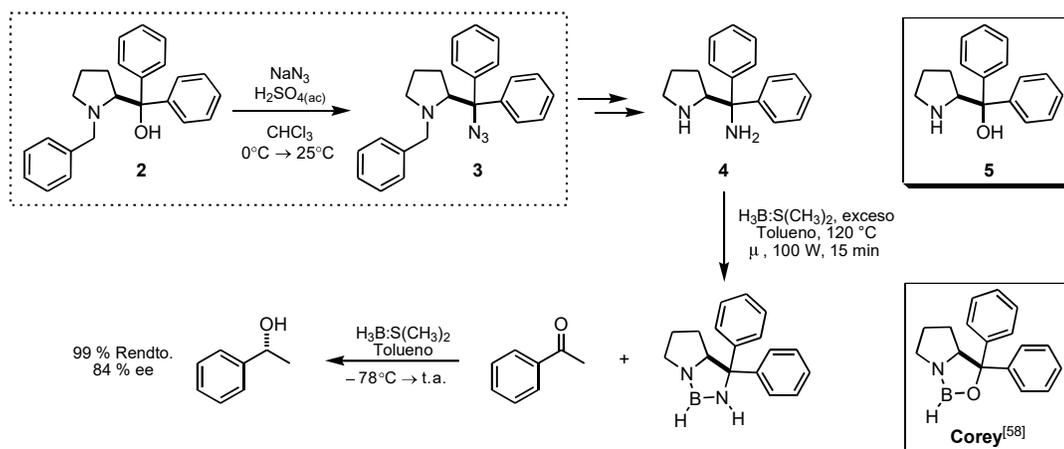


Figura 22. Síntesis –vía una reacción de azidación– de la diamina 4, precursora de un catalizador de diazaborolidina.

Anteriormente, en el grupo de investigación también se estudió la diamina análoga al (*S*)-difenil(pirrolidin-2-il)metanol 5 (figura 22), que se sintetizó vía la formación de una aminoazida 3 a partir del (*S*)-(1-bencilpirrolidin-2-il)difenilmetanol 2 como precursor inmediato y en un medio

fuertemente ácido [$\text{H}_2\text{SO}_{4(\text{ac})}$, 57%]. La (*S*)-difeníl(pirrolidin-2-il)metanamina **4** fue obtenida al reducir el grupo azido y llevar a cabo la reacción de desbencilación mediante hidrogenación catalítica.^[6] Después se probó la diamina **4** en la reacción de reducción asimétrica de compuestos carbonílicos, catalizada por una diazaborolidina, obteniéndose buenos excesos enantioméricos.^[7]

De forma similar, Uraguchi, Ooi y colaboradores^[8] obtuvieron varias diaminas en buenos rendimientos a partir de la reacción de azidación de diarilamino alcoholes derivados de la L-valina, la L-isoleucina y la L-terleucina (figura 23), empleando TFA o en combinación con TfOH (20%).

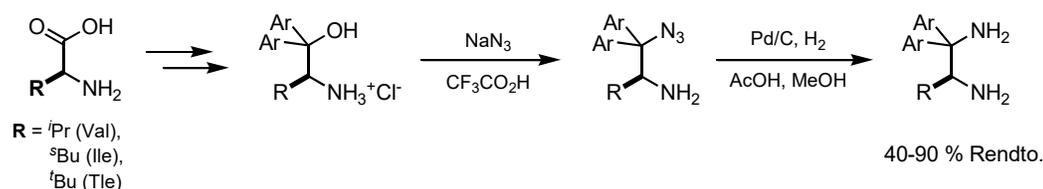


Figura 23. Reacción de azidación de aminoalcoholes derivados de aminoácidos utilizando ácido trifluoroacético.

Recientemente, Asami y colaboradores^[9] reportaron una metodología similar para sintetizar la aminoazida **3** (figura 22). Ésta consiste en emplear una mezcla de H_2SO_4 y $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ en un medio bifásico ($\text{CHCl}_3\text{-H}_2\text{O}$), sometiendo la reacción a reflujo por 6 h.

Además, Lee y colaboradores^[10] lograron obtener una serie de aminoazidas mediante condiciones de reacción mucho más suaves; partiendo también de aminoalcoholes derivados de aminoácidos, tanto amino-libres como *N*-protegidos, y utilizando un medio bifásico de ácido sulfúrico-tolueno (figura 24).

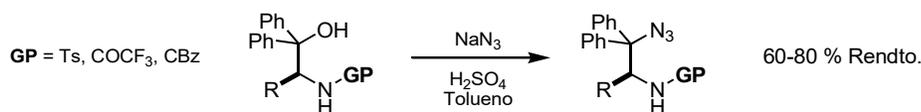
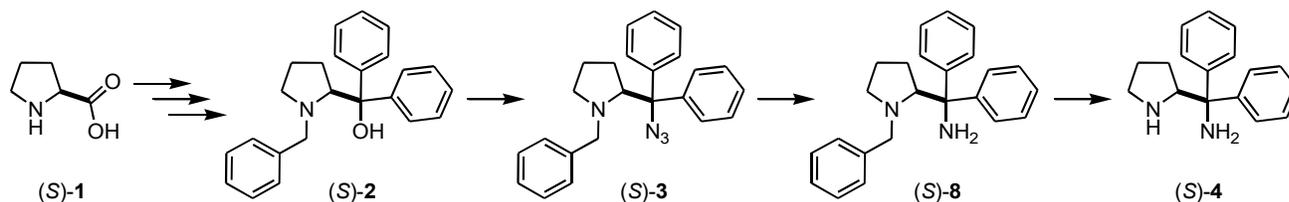


Figura 24. Reacción de azidación de aminoalcoholes *N*-protegidos en tolueno.

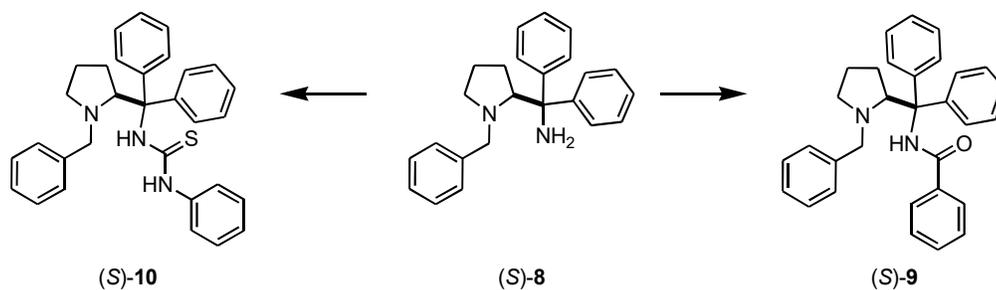
Debido al creciente interés que se ha desplegado sobre esta reacción y en particular en la obtención de análogos de la aminoazida **3**,^[9-11] se establecieron los siguientes objetivos.

1.2 Objetivos.

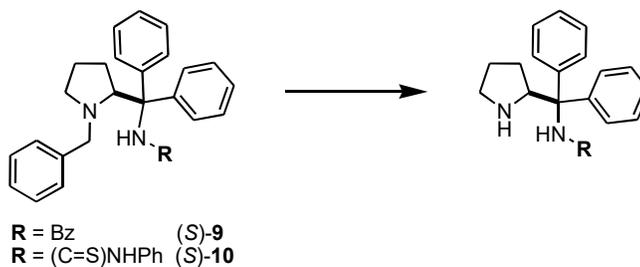
- I. Optimizar la ruta sintética desarrollada en el grupo para obtener la *N*-bencilaminoazida (*S*)-3 y las diaminas (*S*)-8 y (*S*)-4.



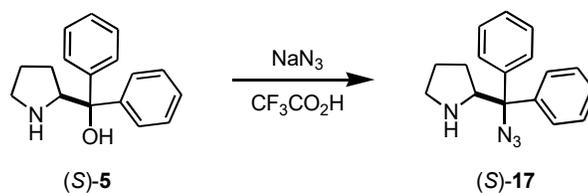
- II. Evaluar la diamina (*S*)-8 en reacciones de funcionalización del grupo amino primario, para obtener la amida (*S*)-9 y la tiourea (*S*)-10.



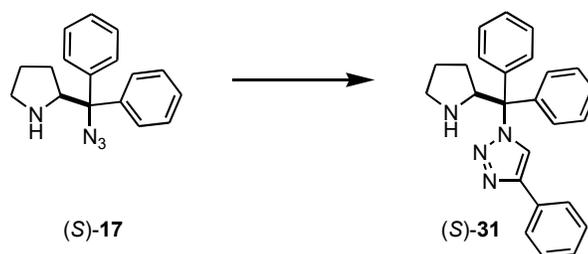
- III. Estudiar la reacción de desbencilación de los derivados (*S*)-9 y (*S*)-10.



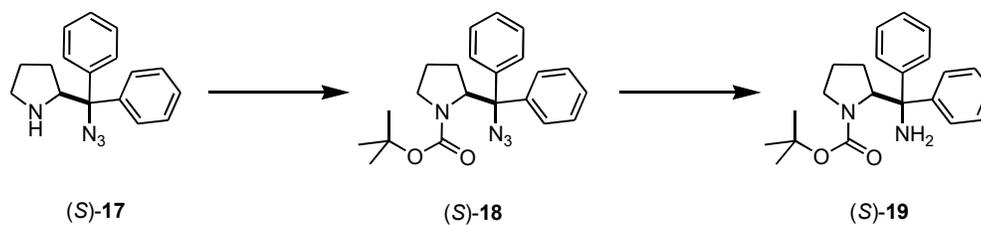
IV. Evaluar el aminoalcohol *N*-desbencilado (*S*)-**5** como materia prima para obtener la aminoazida (*S*)-**17**, en la reacción de azidación mediante el uso de ácido trifluoroacético.



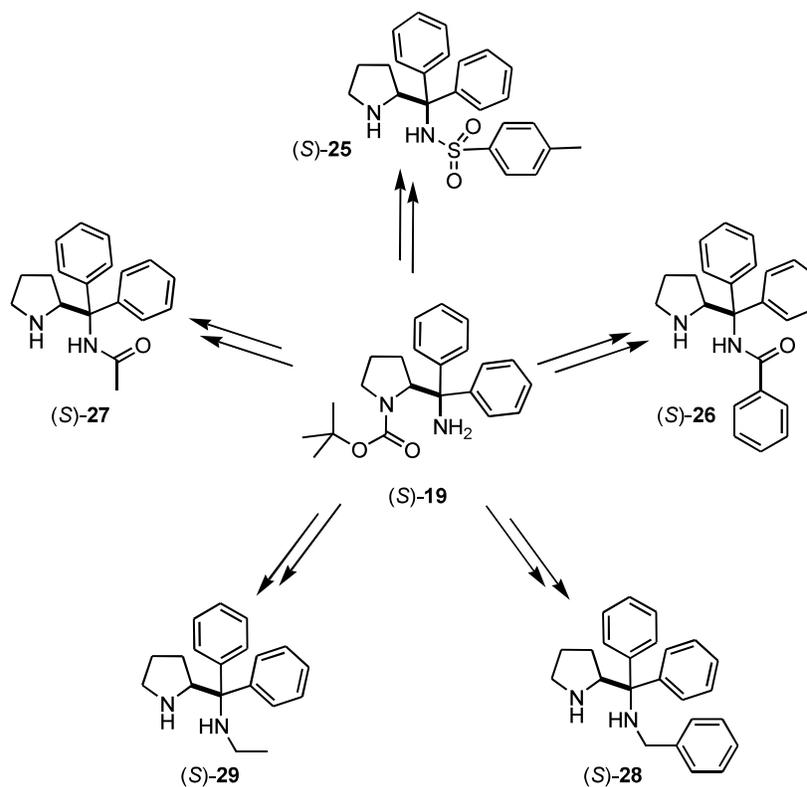
V. Sintetizar el triazol (*S*)-**31** a partir de la aminoazida (*S*)-**17**.



VI. Llevar a cabo la reacción de protección de la aminoazida (*S*)-**17** con Boc_2O para obtener, mediante hidrogenación catalítica, la diamina *N*-Boc protegida (*S*)-**19** análoga a (*S*)-**8**.



VII. Evaluar la diamina (S)-19 en reacciones de funcionalización del grupo amino primario, para obtener, previa desprotección, la sulfonamida (S)-25, las amidas (S)-26 y (S)-27, y los derivados alquilados (S)-28 y (S)-29.



1.3 Resultados y Discusión.

El trabajo en esta sección de la tesis consistió básicamente en la síntesis de dos aminoalcoholes con un fragmento *gem*-bifenilo a partir de la (*S*)-prolina. Cada uno de estos prolinoles es precursor de una determinada diamina, (*S*)-**8** y (*S*)-**19**, y a su vez ambas fueron estudiadas en la obtención de diversos derivados. Uno de los principales propósitos de este estudio fue determinar cuál sustituyente en el nitrógeno pirrolidínico (Bn, Boc) permitiría tanto la introducción de un nuevo fragmento en el grupo amino primario como una fácil remoción del grupo protector en el fragmento de pirrolidina (figura 25).

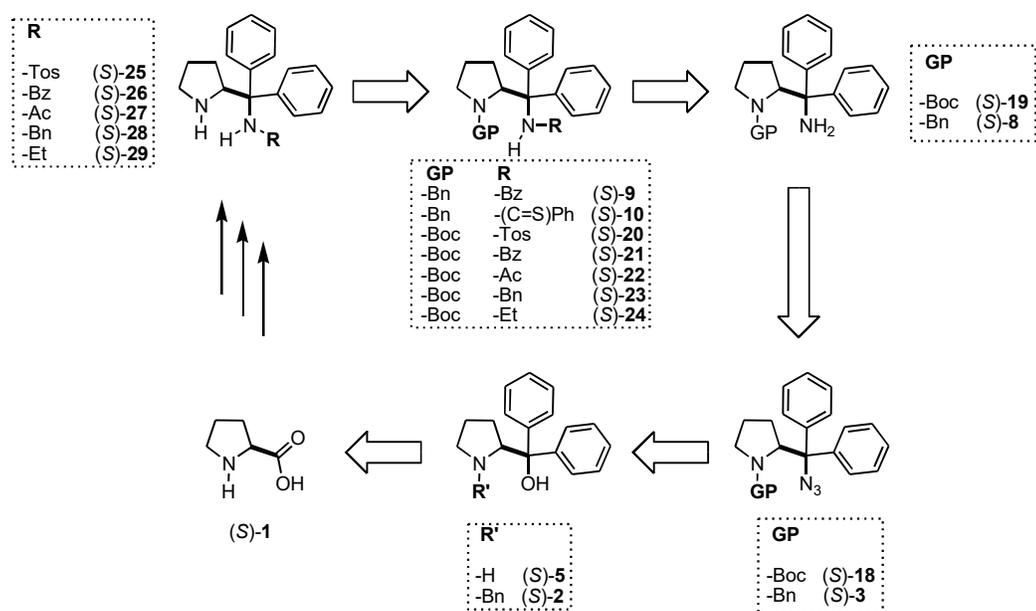


Figura 25. Análisis retrosintético para la formación de diaminas funcionalizadas.

1.3.1 Síntesis de derivados de la (*S*)-(1-bencilpirrolidin-2-il)difenilmetanamina, (*S*)-**8**.

La diamina (*S*)-**8** fue preparada a partir de la técnica desarrollada en el grupo con algunas modificaciones (figura 26). En esencia, la formación del éster metílico de prolina *N*-bencilado, (*S*)-**7**, permanece sin cambios. Previa destilación, se hizo reaccionar al éster (*S*)-**7** con exceso de bromuro de fenilmagnesio en THF, dando lugar al aminoalcohol (*S*)-**2** como un sólido cristalino generalmente en rendimiento cuantitativo. Es importante mencionar que al preparar el reactivo de Grignard es mejor utilizar bromobenceno recién destilado para evitar reacciones secundarias.^[12] Después de recristalizar varias veces, el aminoalcohol (*S*)-**2** fue sometido a la reacción de azidación.

En este paso, después de algunos ensayos se encontró que se optimizaban las condiciones de reacción al emplear ácido sulfúrico al 70% y temperaturas entre 10–15 °C; ya que dicho monto de ácido a una temperatura ligeramente mayor que la empleada inicialmente (0 °C) mejoró la homogeneidad de la emulsión; evitando así que los sulfatos de alquil amonio generados se aglomerasen y precipitaran, lo cual dificulta enormemente la reacción con el ácido hidrazóico formado *in situ*. Una vez obtenida la aminoazida (S)-3, se puede obtener directamente la diamina (S)-4 mediante hidrogenación catalítica con Pd(OH)₂ a 120 psi de presión de hidrógeno y calentando a 60 °C. Además, la diamina (S)-8 fue obtenida reduciendo el grupo azido en (S)-3 con hidruro de litio y aluminio a reflujo en THF, obteniéndose dicho compuesto en buen rendimiento como un sólido blanco cristalino, acorde con lo reportado anteriormente.^[7]

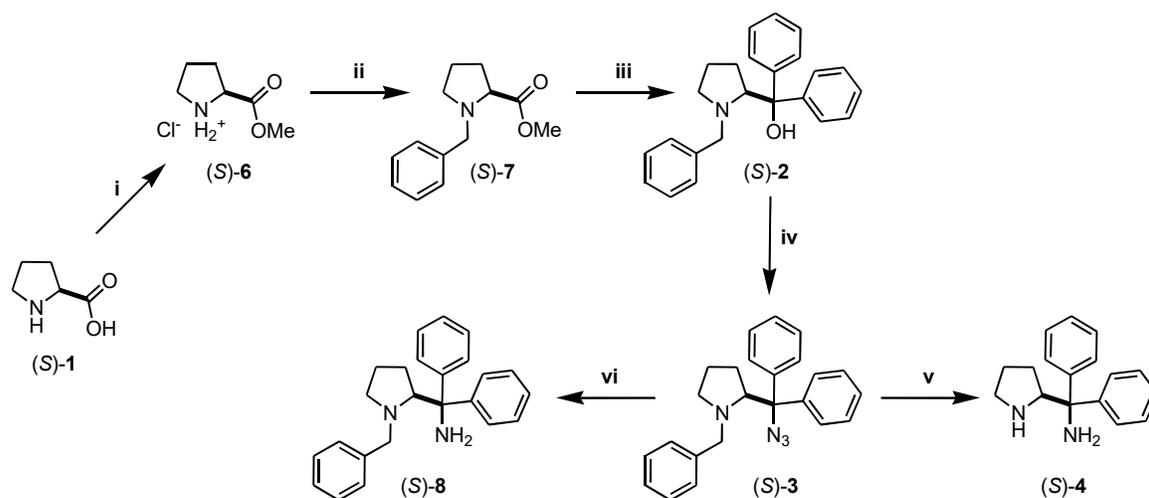


Figura 26. Reactivos, condiciones y rendimientos: (i) MeOH, 4 equiv. SOCl₂ (adición a 0 °C), reflujo, 3 h, 99%; (ii) 1.1 equiv. BnBr, 2.2 equiv. Et₃N, CH₂Cl₂, 25 °C, 24 h, 90%; (iii) 4 equiv. PhMgBr, THF, t. a., 12 h, 99%; (iv) H₂SO_{4(ac)} 70%, CHCl₃, 5 equiv. NaN₃, 10 °C, 15 h; (v) 120 psi H₂, 20%-p Pd(OH)₂/C, MeOH, 60 °C, 99%; (vi) 4 equiv. LiAlH₄, THF, reflujo, 4 h, 95%.

Una vez obtenida la diamina (S)-8, se procedió a evaluarla como materia prima de partida para obtener diversos derivados. Sin embargo, debido al ambiente tan estéricamente impedido del nitrógeno de benzhidrilamina, este compuesto presentó nula reactividad con halogenuros de alquilo y cloruro de *p*-toluensulfonilo, tanto a temperatura ambiente como con calentamiento. Por otro lado, las reacciones llevadas a cabo en presencia de reactivos con dobles enlaces carbono-heteroátomo sí permitieron la funcionalización del nitrógeno exocíclico (figura 27). Entonces, al hacer reaccionar (S)-8 con cloruro de benzoilo se obtuvo la amida (S)-9; y al llevar a cabo la reacción con el reactivo de Edman, se logró la obtención de la tiourea (S)-10.

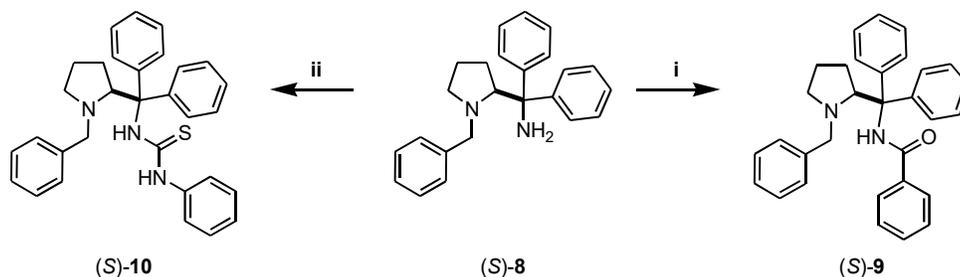


Figura 27. Reactivos, condiciones y rendimientos: (i) 1.2 equiv. BzCl, 1.3 equiv. Et₃N, 0.5 equiv. DMAP, THF, t. a., 72 h, 78%; (ii) 1.6 equiv. Ph-N=C=S, THF, t. a., 72 h, 92%.

Posteriormente también se llevaron a cabo reacciones de desbencilación con los dos derivados bifuncionales, utilizando las mismas condiciones empleadas para desbencilar y reducir (*S*)-**3**; esto es, 20%-p Pd(OH)₂/C más un equivalente de ácido acético en MeOH bajo presión de hidrógeno (figura 29). Sin embargo, no se obtuvieron los productos de desprotección deseados, sino la amida (*S*)-**9** dio lugar a la amidina cíclica (*S*)-**11** por pérdida de agua (figura 28) y la tiourea (*S*)-**10** dio lugar a la tiourea cíclica (*S*)-**12** con pérdida de anilina (figura 29). Esto se debe a un ataque intramolecular del nitrógeno pirrolidínico libre hacia el carbono electrofílico, ya sea de carbonilo o tiocarbonilo. La obtención de los derivados cíclicos (*S*)-**11** y (*S*)-**12** fue corroborada por medio de cristalografía de rayos X.

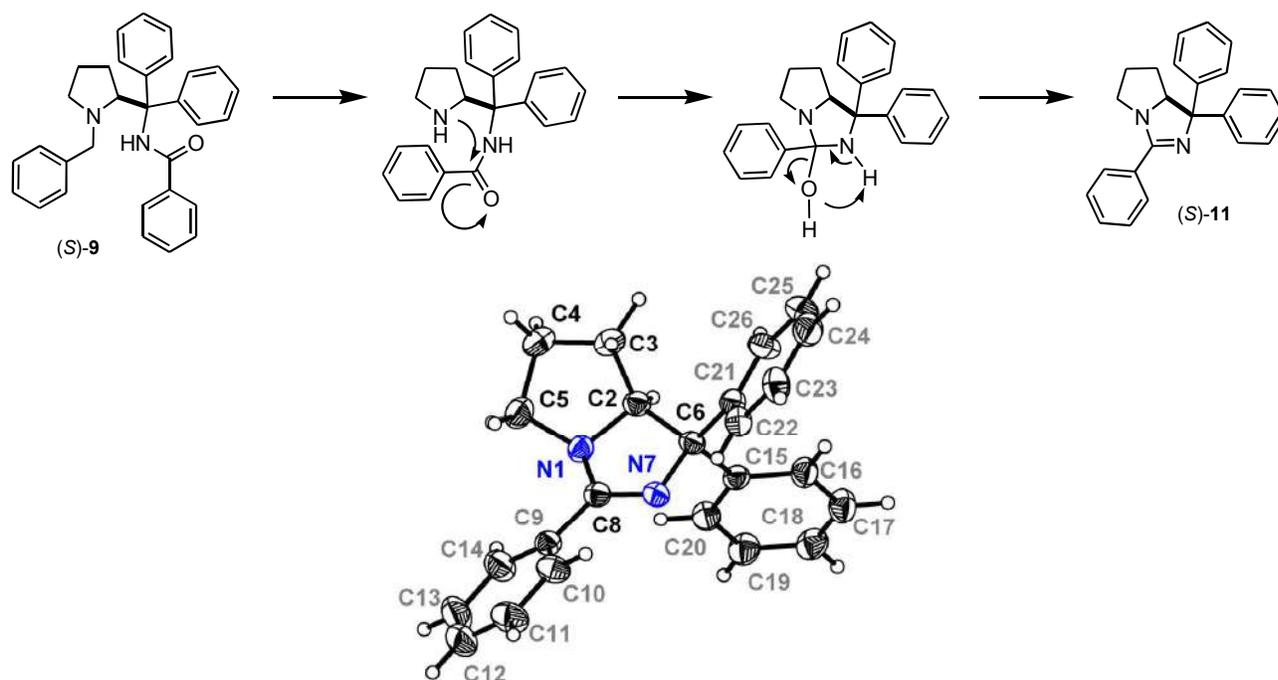


Figura 28. Propuesta de mecanismo para la reacción de ciclización y estructura de rayos X correspondiente a la amidina resultante, (*S*)-**11** (elipsoides térmicas al 30% de probabilidad).

En la estructura de rayos X correspondiente a la tiourea (*S*)-**10** (figura 29) se puede apreciar la proximidad entre el nitrógeno pirrolidínico (N-1) y el tiocarbonilo (C-8) que posteriormente resulta en la formación de la tiourea cíclica (*S*)-**12**.

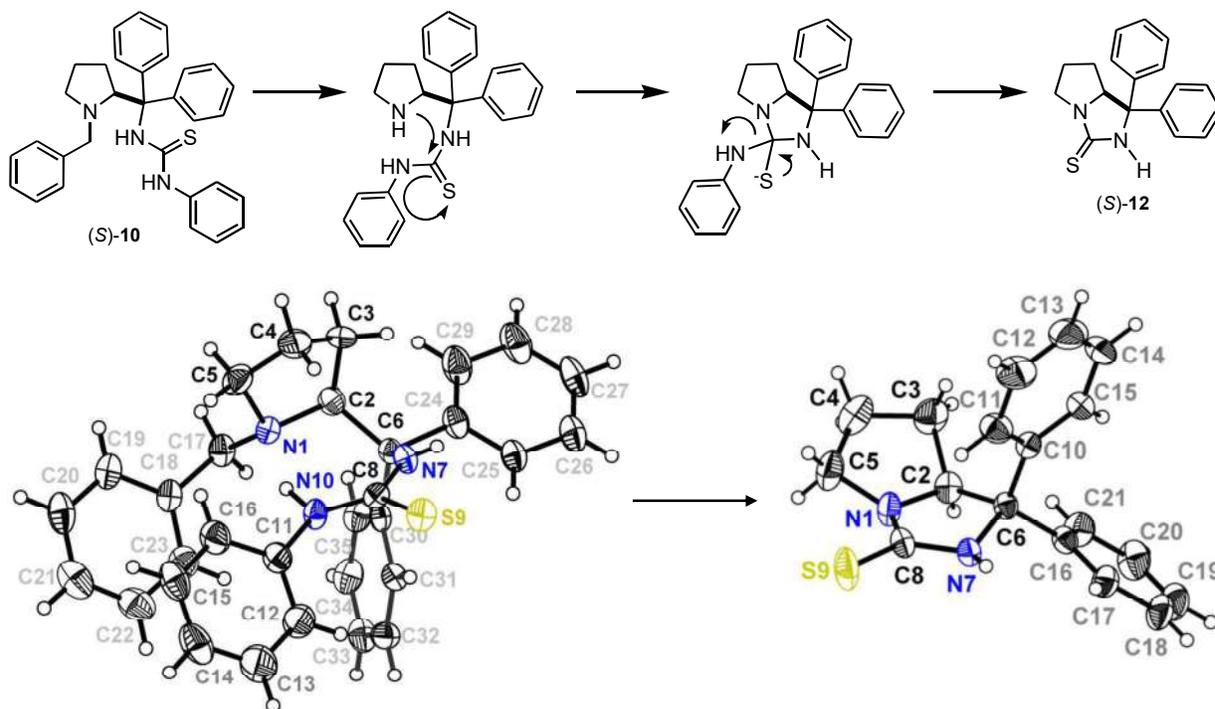


Figura 29. Propuesta de mecanismo para la obtención de la tiourea cíclica (*S*)-**12** y estructura de rayos X correspondiente a las tioureas (*S*)-**10** y (*S*)-**12** (elipsoides térmicas al 30% de probabilidad).

Debido al interés por sintetizar compuestos con el nitrógeno pirrolidínico libre para evaluarlos como organocatalizadores, esta estrategia resulta no ser idónea para la obtención de los derivados con las características estructurales deseadas.

1.3.2 Síntesis de derivados del (*S*)-2-(aminodifenilmetil)pirrolidin-1-carboxilato de *t*-butilo, (*S*)-**19**.

Se ensayó una ruta alterna que permitiera tanto la funcionalización como la fácil remoción del grupo protector. Teniendo como prioridad este último punto, se consideró al grupo Boc como el ideal para llevar a cabo esta estrategia. Entonces, partiendo nuevamente de la (*S*)-prolina, (*S*)-**1**, primero se protegió con cloroformiato de etilo en una solución de hidróxido de sodio 1 M para dar lugar al ácido *N*-etoxicarbonil protegido, (*S*)-**13**. El ácido (*S*)-**13** se esterificó en MeOH a reflujo con una cantidad catalítica de H₂SO₄. Posteriormente, se llevó a cabo la reacción de Grignard con el éster (*S*)-**14** dando lugar al alcohol (*S*)-**15**. Después de este paso se remueve el grupo etoxicarbonilo

en (*S*)-**15** siguiendo la metodología descrita por Bhaskar Kanth y Periasamy^[13] vía la formación de un carbamato cíclico, (*S*)-**16**. Una vez obtenido el α,α -difeníl-(*S*)-prolinol (*S*)-**5**, éste se hace reaccionar con azida de sodio y ácido trifluoroacético a temperatura ambiente,^[11] obteniéndose la aminoazida (*S*)-**17** en muy buen rendimiento (figura 30).

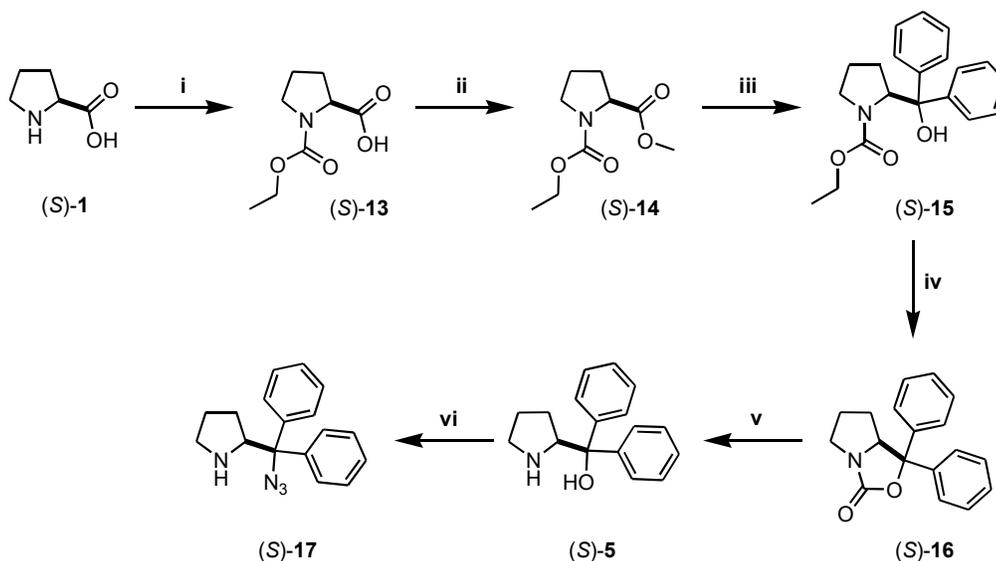


Figura 30. Reactivos, condiciones y rendimientos: (i) 2.2 equiv. NaOH 1 M, 1.1 equiv. EtO(CO)Cl, t. a., 24 h, 99%; (ii) H₂SO₄ cat., MeOH, 65 °C, 3 h, 90%; (iii) 3 equiv. PhMgBr, THF, t. a., 3 h, 81%; (iv) (v) 5 equiv. KOH, MeOH, 65 °C, 5 h, 83% (*S*)-**5**; (vi) 65 equiv. TFA, 7 equiv. NaN₃, t. a., 20 h, 96%.

Este compuesto fue recrystalizado de una solución saturada en hexano, lográndose obtener una muestra de monocristal para la colección de datos en el difractor de rayos X (figura 31). Cabe mencionar que la elipsoide que describía C(4) fue dividida en dos posiciones debido a la presencia de desorden en la organización de las moléculas de azida en la red cristalina.

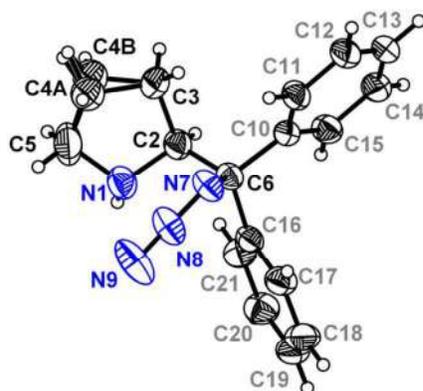


Figura 31. Estructura de rayos X correspondiente a la azida (*S*)-**17** con elipsoides al 30% de probabilidad.

La azida (*S*)-**17** se protegió con Boc₂O para dar lugar a la aminoazida *N*-Boc protegida, (*S*)-**18**, que es más estable que el compuesto de partida y se puede almacenar por periodos prolongados (> 1 año). Consecutivamente se redujo el grupo azido con hidrogenación catalítica (Pd/C, 10%-p) a 1 atm de presión de hidrógeno, obteniéndose la amina (*S*)-**19** en 77% de rendimiento (figura 32).

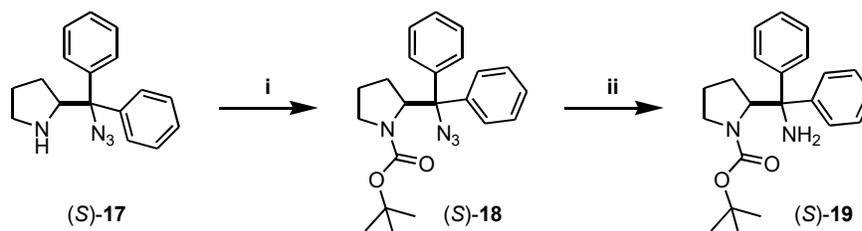


Figura 32. Reactivos, condiciones y rendimientos: (i) 1.0 equiv. Et₃N, 1.0 equiv. Boc₂O, CH₂Cl₂, 0 °C → t. a., 12 h, 95%; (ii) 1 atm H₂, Pd/C 10%-p, EtOH, t. a., 48 h, 77%.

Una vez más se realizó una reacción tipo Schotten-Bauman ahora entre la amina (*S*)-**19** y el cloruro de *p*-toluensulfonilo, la cual resultó infructuosa para introducir el fragmento de sulfonamida en el grupo amino disponible. Sin embargo, empleando un agente tosilante más fuerte, se logró obtener la sulfonamida (*S*)-**20**. La reacción consistió en la formación previa de una sal, el triflato de 1-(*p*-toluensulfonil)-3-metilimidazolio a partir del 1-tosil-1*H*-imidazol y triflato de metilo, para posteriormente hacer reaccionar este reactivo con la amina (*S*)-**19** en THF anhidro (figura 33).^[14]

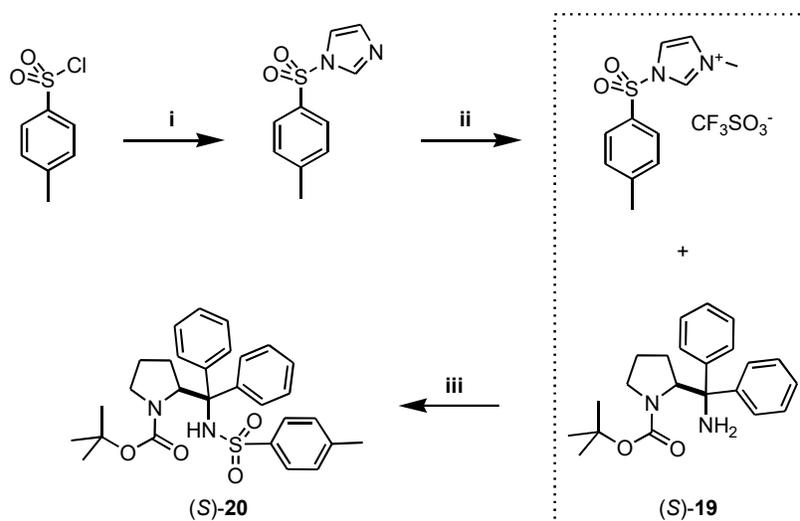


Figura 33. Reactivos, condiciones y rendimientos: (i) 1.0 equiv. *p*-CH₃-C₆H₄-SO₂Cl, 2.26 equiv. imidazol, CH₂Cl₂, 0 °C → t. a., 3.5 h, 90%; (ii) 1 equiv. CF₃SO₃CH₃, THF, 0 °C, 30 min; (iii) 1.2 equiv. de triflato de 1-(*p*-toluensulfonil)-3-metilimidazolio, THF, 0 °C → t. a., 48 h, 51%.

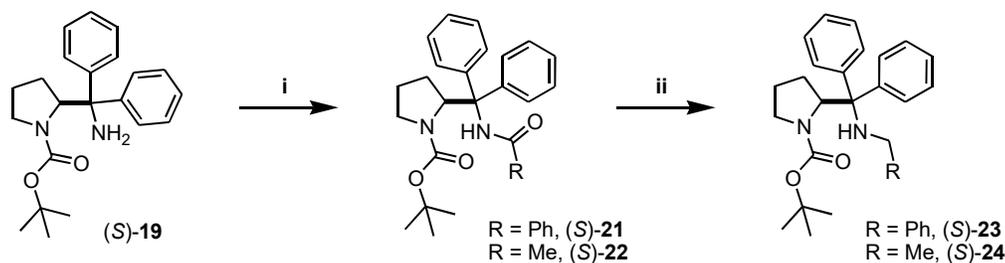


Figura 34. Reactivos, condiciones y rendimientos: (i) 1.3 equiv. Et_3N , 0.5 equiv. DMAP, 1.2 equiv. $\text{Cl}(\text{CO})\text{R}$, THF, t. a., 3 días; (S)-21, 97%; (S)-22, 80%; (ii) 4 equiv. AlCl_3 , 12 equiv. LiAlH_4 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$ t. a., 18 h; (S)-23, 50%; (S)-24, 64%.

La amina (S)-19 también se hizo reaccionar con cloruro de benzoilo y cloruro de acetilo, dando lugar a las amidas (S)-21 y (S)-22 respectivamente (figura 34), que además fueron compuestos cristalinos lo que nuevamente permitió el análisis mediante difracción de rayos X de monocristal, las estructuras resultantes se pueden apreciar en la figura 35.

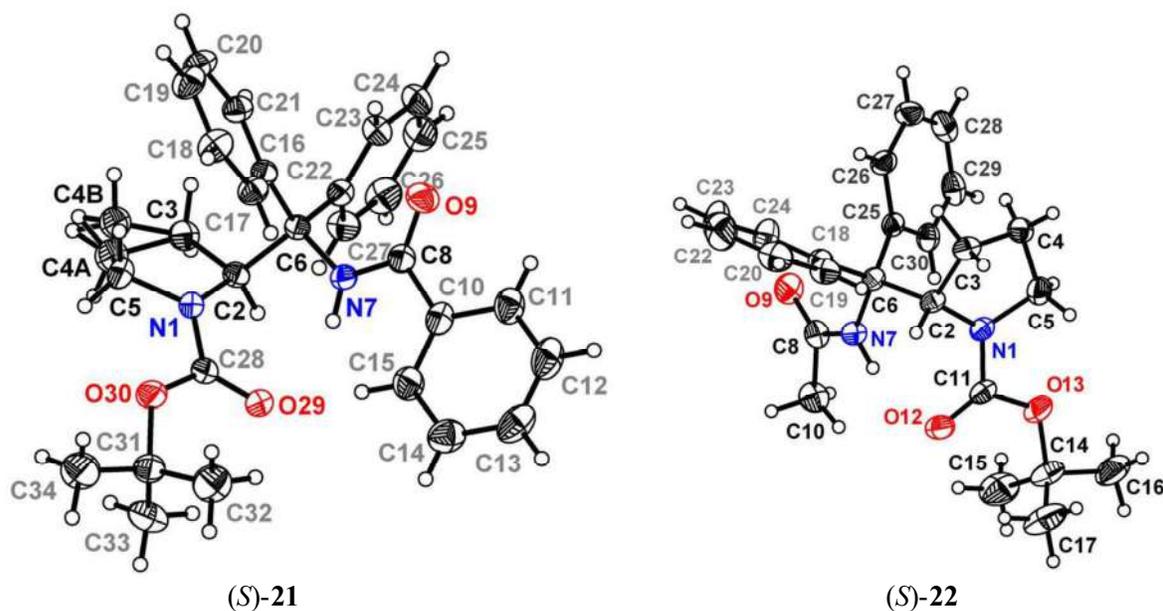
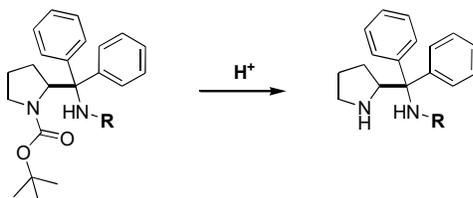


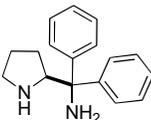
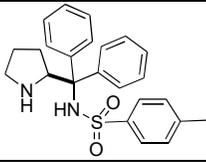
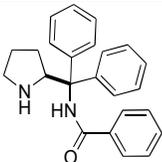
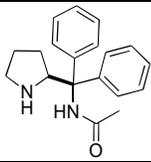
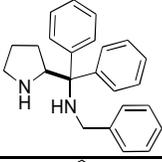
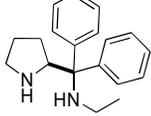
Figura 35. Estructuras de rayos X de los productos de acilación de la amina (S)-19 (elipsoides al 30% de probabilidad). Un carbono del fragmento de pirrolidina en la amida (S)-21 nuevamente es refinado en dos posiciones por el desorden común en estos heterociclos saturados.

Asimismo, fue posible reducir las amidas (S)-21 y (S)-22 a las correspondientes aminas alquiladas (S)-23 y (S)-24 mediante el empleo de AlH_3 , el cual es generado a partir de tricloruro de aluminio anhidro más un exceso de LiAlH_4 en THF a temperatura ambiente (figura 34).^[15]

Se utilizó la técnica general de remoción del grupo Boc en ácido trifluoroacético para lograr la desprotección de los nuevos derivados. La reacción con $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ diluido, donde éste es adicionado lentamente a baja temperatura a una solución del compuesto a desproteger, funcionó bastante bien para la mayoría de los derivados (Tabla 1). Sin embargo, para la sulfonamida (*S*)-20 las mejores condiciones de desprotección consistieron en el empleo de ácido fórmico y agitación a temperatura ambiente.

Tabla 1. Desprotección de los compuestos (*S*)-19 a (*S*)-24 y rendimiento de los productos correspondientes (*S*)-4, (*S*)-25–(*S*)-29.



| Compuesto de Partida | Producto | Condiciones | Rendimiento (%) |
|----------------------|---|---|-----------------|
| (<i>S</i>)-19 |  (<i>S</i>)-4 | $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 1 mL/g CH_2Cl_2 t. a., 18 h | 99 |
| (<i>S</i>)-20 |  (<i>S</i>)-25 | HCO_2H 4 mL/g t. a., 18-20 h | 85 |
| (<i>S</i>)-21 |  (<i>S</i>)-26 | $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 1 mL/g CH_2Cl_2 t. a., 18 h | 96* |
| (<i>S</i>)-22 |  (<i>S</i>)-27 | $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 1 mL/g CH_2Cl_2 t. a., 18 h | 99* |
| (<i>S</i>)-23 |  (<i>S</i>)-28 | $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 5.9 mL/g CH_2Cl_2 t. a., 4 h | 83 |
| (<i>S</i>)-24 |  (<i>S</i>)-29 | $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 5 mL/g CH_2Cl_2 t. a., 4 h | 80 |

* Rendimientos determinados con base en la respectiva sal de trifluoroacetato.

Es importante indicar que las amidas desprotegidas (*S*)-26 y (*S*)-27 sólo pudieron ser obtenidas y preservadas como sales de trifluoroacetato, puesto que la amida libre (*S*)-26 se cicla (a $\text{pH} > 6$) dando lugar a la amidina (*S*)-11. Del mismo modo, la amida (*S*)-27 también forma fácilmente su correspondiente amidina, (*S*)-30, cuya estructura de rayos X se muestra en la figura 36. El proceso de ciclización es retardado, mas no completamente detenido, aun cuando los productos fueron extraídos a pH 5-6, mientras que valores de pH mayores que 7 aceleran la ciclización. La facilidad con la que se formaron dichas amidinas confirmó que las reacciones de ciclización están más relacionadas con la naturaleza intrínseca de esta clase de aminoamidas (marcado por el fragmento *gem*-bifenilo) específicamente con el efecto Thorpe-Ingold. Dicho efecto consiste en una compresión del ángulo interno (θ) entre dos fragmentos geminales, cada uno con grupos funcionales que pueden reaccionar entre sí, debido a la presencia de sustituyentes más demandantes en términos estéricos, lo cual da como resultado la aproximación de las dos unidades reactivas y finalmente favorece la reacción de ciclización.^[16]

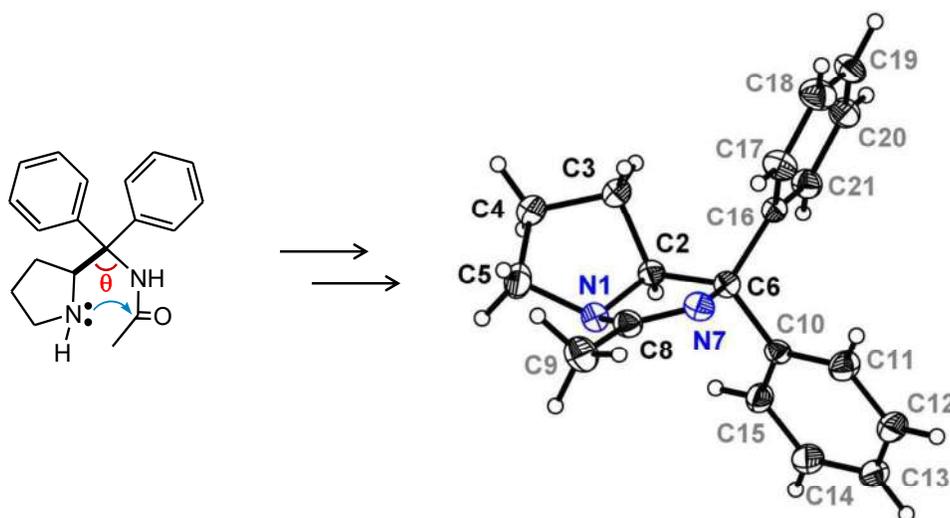


Figura 36. Estructura de rayos X correspondiente a la amidina (*S*)-30 (elipsoides térmicas al 30% de probabilidad) formada a partir de la ciclización de (*S*)-22 debido al efecto Thorpe-Ingold.

1.3.3 Síntesis del triazol quiral (*S*)-31.

La síntesis de triazoles se ensayó tanto con la aminoazida (*S*)-17 como con la azida *N*-Boc protegida (*S*)-18. Puesto que la azida *N*-Boc protegida (*S*)-18 da lugar al correspondiente triazol en muy bajo rendimiento y, a su vez, el producto resultante es bastante difícil de desproteger, nos

enfocamos en la reacción con la aminoazida libre (*S*)-**17** (figura 37). Entonces, la reacción click entre el compuesto (*S*)-**17** y el fenilacetileno se llevó a cabo utilizando $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ como catalizador, en una solución $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (9:1) y agitando a temperatura ambiente por más de 15 horas; de acuerdo con la técnica descrita por Košmrlj y colaboradores.^[17] Aunque el triazol (*S*)-**31** se obtuvo en rendimiento relativamente bajo (45%), se terminó ahorrando el paso de desprotección obteniéndose directamente el compuesto de interés para su posterior evaluación como organocatalizador.

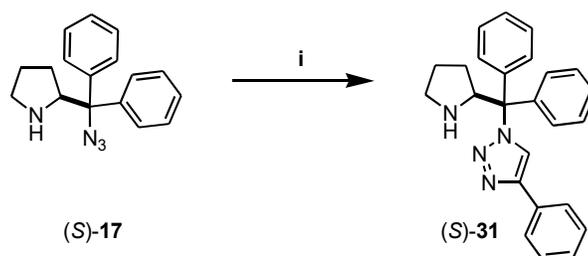
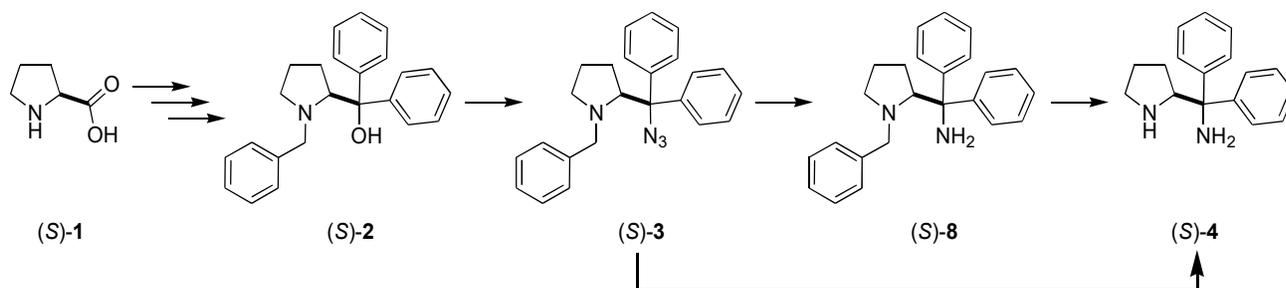


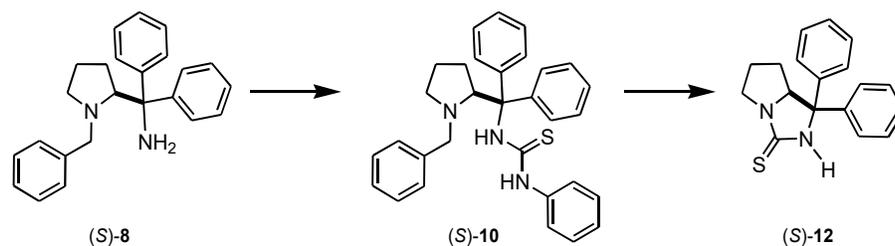
Figura 37. 1.0 equiv. $\text{Ph-C}\equiv\text{CH}$, 4%-mol $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$, t. a., 18 h, 45%.

1.4 Conclusiones.

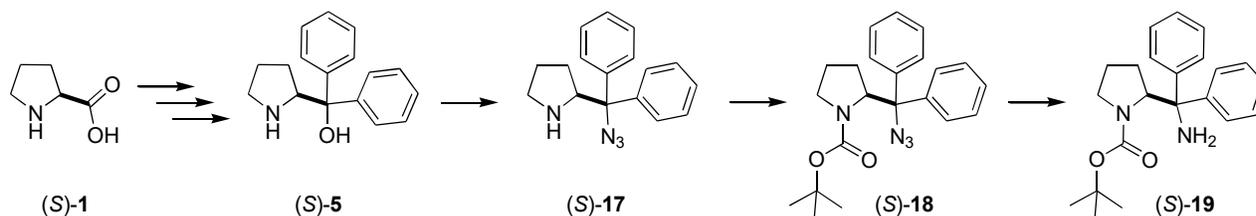
- a) Se optimizó la síntesis de la azida (*S*)-3 mediante el empleo de una mayor concentración de ácido sulfúrico (70%-v); así como también, se consiguió obtener directamente la diamina (*S*)-4 a partir de la azida (*S*)-3.



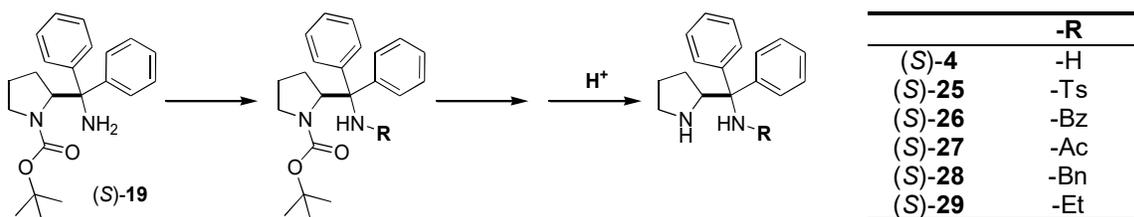
- b) La diamina (*S*)-8 fue evaluada como sustrato de partida en la obtención de algunos derivados bifuncionales, lo que dio las pautas para prever la reactividad de los compuestos de interés.



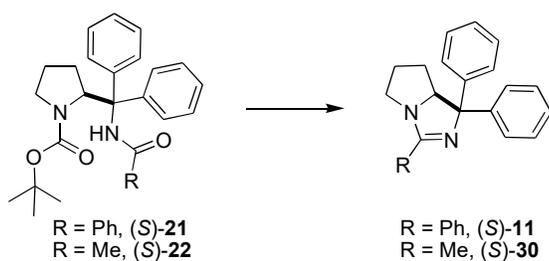
- c) También se implantó una ruta alterna para acceder a la azida (*S*)-17 a partir del alcohol (*S*)-5. A su vez, esta azida sirvió como materia prima para obtener la diamina *N*-Boc protegida (*S*)-19, la cual fue un material de partida idóneo para la obtención de los derivados de interés.



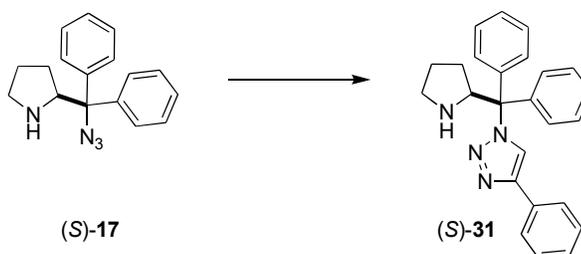
d) Se establecieron condiciones específicas para sintetizar cada uno de los derivados deseados.



e) Se confirmó que los precursores de las aminoamidas (S)-26 y (S)-27 tienden a formar las amidinas cíclicas (S)-11 y (S)-30, independientemente del grupo protector en el nitrógeno pirrolidínico. Esto se debe al efecto *gem*-difenilo, el cual fue atenuado mediante la manipulación de (S)-26 y (S)-27 como sales de trifluoroacetato.



f) Se sintetizó el triazol (S)-31 directamente de la azida (S)-17, empleando 4%-mol de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ como catalizador.



1.5 Sección Experimental.

1.5.1 Aspectos generales.

El material empleado para llevar a cabo reacciones en condiciones anhidras (material de vidrio, cánulas, barras de agitación, etc.) fue secado en la estufa a 120 °C durante varias horas, y conservado bajo atmósfera inerte para su posterior uso.

El tetrahidrofurano (THF) utilizado en reacciones anhidras fue secado primero mediante destilación con hidruro de litio y aluminio, y posteriormente sobre sodio metálico, empleando benzofenona como indicador para el THF (coloración violeta intenso). El tolueno fue deshidratado destilando sobre sodio metálico bajo atmósfera inerte. En el caso del cloruro de metileno (CH_2Cl_2), éste se secó por agitación con pentóxido de fósforo y posterior destilación en atmósfera inerte. El volumen necesario para cada reacción fue destilado bajo flujo de argón previo a su uso. ^[18]

Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía de capa fina, empleando gel de sílice (cromatofolios Merck 60 F₂₅₄) como fase estacionaria y cámara de yodo, ninhidrina, sulfato cérico amoniacal y radiación ultravioleta (254 nm) como reveladores, según sea la naturaleza del compuesto.^[19] La purificación de la mayoría de los compuestos se llevó a cabo mediante columna cromatográfica *flash*, utilizando gel de sílice Merck de malla 230-400 mesh y disolvente grado técnico bidestilado.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer Modelo 241, utilizando una celda de 0.1 dm de longitud. Para la medición se utilizó la línea D del sodio (589 nm), a la temperatura del compartimiento de muestra del aparato (20 a 25 °C). Las rotaciones específicas se reportaron junto con la concentración de muestra en g/100 mL, así como el disolvente empleado. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Melt-Temp “Electrothermal” sin corrección.

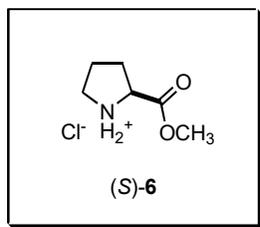
Los espectros de RMN ¹H y ¹³C, así como los espectros de dos dimensiones fueron obtenidos en los espectrómetros JEOL GSX-270 (270 MHz), Bruker Advance 300 (300 MHz), JEOL Eclipse 400 (400 MHz) y JEOL ECA-500 (500 MHz). Generalmente se utilizó tetrametilsilano (TMS) como

referencia interna y los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento (J) están reportadas en hercios (Hz). Para indicar la multiplicidad de las señales en RMN ^1H , se utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (m) múltiple y (a) señal ancha; reportando en los dos últimos casos, el intervalo en el que aparecen dichas señales. Asimismo, se indica la temperatura en aquellos espectros donde fue necesario emplear calentamiento durante su acumulación. Los disolventes deuterados empleados fueron CDCl_3 y $\text{DMSO-}d_6$.

Los espectros de Infrarrojo fueron realizados en un espectrómetro Varian modelo 640 (ATR) o en un aparato Perkin-Elmer FTIR spectrum-GX. Los análisis de espectrometría de masas se realizaron en un espectrómetro de masas HP 5989A acoplado a un cromatógrafo de gases 5890 Serie II, así como en un equipo Thermo-Finnigan modelo DSQ acoplado a un cromatógrafo de gases modelo TraceUltra ambos a 20 eV. Los espectros de masas de alta resolución fueron obtenidos en un equipo HPLC 1100 acoplado a MSDTOF Agilent Series HR-MSTOF modelo 1069 A. Los análisis elementales se realizaron por el método de combustión en un analizador Thermo Finnigan CHNS/O modelo 1112.

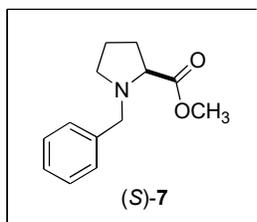
El análisis cristalográfico de rayos-X se realizó en un difractómetro Enraf-Nonius Kappa CCD. Para la solución y el refinamiento se utilizaron los programas SHELX-97,^[20] WinGX,^[21] y para obtener las figuras se empleó el software Diamond 2.1.^[22] La mayoría de las estructuras obtenidas (coordenadas atómicas) fueron depositadas en la base de datos del Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/>)

1.5.2 Procedimientos.



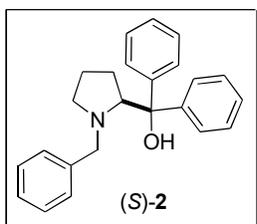
Clorhidrato del metil éster de la (*S*)-prolina, (*S*)-6. Una solución de (*S*)-prolina (28.64 g, 0.25 mol) en MeOH (500 mL) se añadió en un matraz de fondo redondo seco. A esta solución se le adicionaron lentamente 4.16 equiv. de SOCl_2 (76 mL, 1.04 mol) a 0 °C. Cuando la adición se completó, la mezcla se reflujo por 2.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El clorhidrato resultante (*S*)-6 se obtuvo en 99% de

rendimiento (42 g, 0.25 mol) como un aceite con un tenue color amarillo, el cual fue utilizado en la etapa de alquilación sin purificación previa. $[\alpha]_D^{25} = -34$ ($c = 3.66$, MeOH) {lit.,^[23] $[\alpha]_D^{25} = -33.9$ ($c = 3.55$, MeOH)}; δ_H (**D₂O**, **270 MHz**): 2.35-2.52 (m, 3H); 2.71-2.78 (m, 1H); 3.64-3.88 (m, 3H); 4.16 (s, 3H). δ_C (**D₂O**, **68 MHz**): 23.8, 28.6, 47.0, 54.4, 60.2, 170.9. Los datos espectroscópicos corresponden a los reportados en la literatura.^[23]



Éster metílico de la *N*-bencil-(*S*)-prolina, (*S*)-7. En un matraz de fondo redondo provisto con agitación magnética y embudo de adición, se preparó bajo atmósfera inerte una solución de (*S*)-6 (41.2g, 0.25 mol) en CH₂Cl₂ seco. Esta solución fue enfriada a 0 °C y posteriormente se adicionaron lentamente 2.2 equivalentes de Et₃N (77 mL, 55.9 g, 0.55 mol) dando lugar a una mezcla

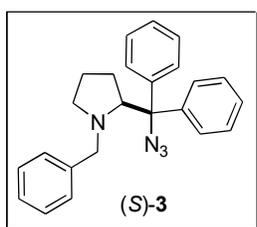
blanquecina muy espesa. Después, 1.12 equivalentes de bromuro de bencilo (33.2 mL, 47.74 g, 0.28 mol) fueron adicionados a dicha mezcla, para posteriormente dejar que ésta alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada durante 17 horas y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 400 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, para después filtrar y concentrar en el rotavapor. El residuo crudo se purificó por destilación bajo presión reducida (120 °C, 0.5-1 mmHg), obteniéndose 49.6 g (0.23 mol, 91% rendto.) del éster *N*-bencilado, (*S*)-7, como un aceite incoloro. R_f 0.7 (Hex:EtOAc, 7:3), $[\alpha]_D^{25} = -65$ ($c = 3.0$, CH₂Cl₂) {Aldrich, 97% ee, $[\alpha]_D^{25} = -62$ (puro)}; δ_H (**CDCl₃**, **300 MHz**): 1.71-1.79 (m, 1H); 1.88-2.0 (m, 2H); 2.06-2.17 (m, 1H); 2.39 (dd, 1H, $J = 17$, 17 Hz); 3.0-3.08 (m, 1H); 3.25 (dd, 1H, $J = 6.4$, 6.4 Hz); 3.57 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz); 3.64 (s, 3H); 3.89 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz); 7.24-7.35 (m, 5H); δ_C (**CDCl₃**, **75 MHz**): 23.4, 29.8, 52.1, 53.7, 59.2, 65.7, 127.5, 128.6, 129.7, 138.5, 174.9. Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura.^[23b]



(*S*)-(1-Bencilpirrolidin-2-il)difenilmetanol, (*S*)-2. Se agregaron 11.64 g (0.48 mol) de Mg en un matraz de fondo redondo (500 mL) y tres entradas provisto con agitación magnética, embudo de adición y dos trampas con aceite mineral para el desprendimiento de vapores. Una vez sellado con septa y parafilm, el matraz se purgó con corriente de argón para posteriormente añadir

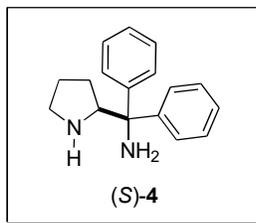
100 mL de THF anhidro vía cánula. Lentamente se adicionaron 50.3 mL (75.2 g, 0.48 mol) de bromobenceno recién destilado^[12b] a través del embudo de adición y se agitó la mezcla durante 90

min. En este paso se debió tener precaución, ya que si el sistema de reacción se sobrecalentaba y presurizaba, el matraz tenía que ser enfriado rápidamente en un baño de hielo. Después de formarse el bromuro de fenilmagnesio, se disolvieron 35 g (0.16 mol) del éster de prolina (*S*)-7 en THF y la solución resultante se adicionó lentamente al reactivo de Grignard, agitándose la mezcla de reacción durante 6 h. Transcurrido este lapso de tiempo, se añadió solución saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$ en frío para posteriormente trasvasar el contenido del matraz a un embudo de separación donde se aparta la fase acuosa y el THF remanente. Puesto que la primera separación acuosa terminó con una cantidad considerable de $\text{Mg}(\text{OH})_2$ suspendido –lo cual dificulta la extracción–, se filtró en embudo Büchner sobre un lecho de celita y el sólido restante fue lavado con AcOEt caliente. En ambas fases se evaporó el THF por separado, extrayendo cada residuo con cantidades adecuadas de acetato de etilo y salmuera. Las fases orgánicas en conjunto se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron en rotavapor. El crudo fue purificado en columna cromatográfica (gel de sílice) utilizando una mezcla hexano:AcOEt (9:1) como eluyente. El producto deseado (*S*)-2 fue obtenido como un sólido blanco en rendimiento casi cuantitativo. Para eliminar posibles restos de bifenilo, el sólido fue recristalizado varias veces de hexano:AcOEt (8:2) obteniéndose el aminoalcohol (*S*)-2 en 56% de rendimiento aislado (30.5 g, 0.089 mol). R_f 0.6 (Hex:EtOAc, 9:1), p. f. 121 °C, $[\alpha]_D^{25} = +88$ ($c = 1.0$, CHCl_3); δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz): 1.54-1.69 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.75 (ddd, 1H, $J = 17.2, 8.1, 4.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.94 (ddd, 1H, $J = 18.1, 13.1, 9.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 2.36 (ddd, 1H, $J = 9.5, 9.3, 7.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.90 (ddd, 1H, $J = 9.5, 5.9, 2.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.01 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz, $\text{N}-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.22 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz, $\text{N}-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.96 (dd, 1H, $J = 9.3, 4.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 4.83 (a, 1H, $-\text{OH}$), 7.0-7.11 (m, 3H, ArH), 7.11-7.33 (m, 8H, ArH), 7.58, 7.72 (d, 2H c/u, $J = 7.5$ Hz, ArH); δ_{C} (CDCl_3 , 100 MHz): 24.11 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.77 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 55.49 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 60.55 ($\text{N}-\text{CH}_2\text{Ph}$), 70.61 (N^*CHCH_2), 77.89 [$-\text{C}(\text{Ph}_2)-\text{OH}$], ArC: 125.53, 125.59, 126.18, 126.34, 126.8, 128.03, 128.07, 128.13, 128.54, 139.63 (*C-ipso*), 146.64 (*C-ipso*), 148.02 (*C-ipso*). Los desplazamientos químicos concuerdan con los reportados en la literatura.^[24]

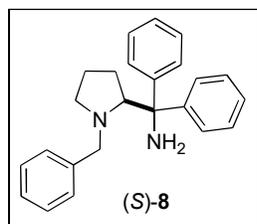


(*S*)-2-(Azidodifenilmetil)-1-bencilpirrolidina, (*S*)-3. En un matraz redondo (250 mL), con tres entradas y de doble fondo, se adicionó con embudo de vidrio una solución de 0.88 g del aminoalcohol (*S*)-2 (2.6 mmol) en 40 mL de CHCl_3 . Este matraz posteriormente fue equipado con un agitador magnético, dos embudos de adición para líquidos y un embudo de adición para sólidos

(tornillo sinfín). Asimismo, las olivas del matraz se conectaron a un sistema de recirculación (RM6 LAUDA Brinkmann) y la solución se enfrió a 7 °C. Una vez estabilizada la temperatura, se añadieron paulatinamente 39 mL de H₂SO₄:H₂O 7:3 v/v (C_{H₂SO₄} ~13 M), vigilando que la agitación fuera vigorosa para evitar la formación de precipitados. Posteriormente se cargaron 1.67 g de NaN₃ (25.6 mmol, 10 equiv.) en el embudo de adición para sólidos, después se selló el sistema de reacción con tapones septa y parafilm; y subsecuentemente, se fue adicionando la azida de sodio de forma intermitente en un lapso de dos horas. La emulsión se mantuvo entre 7-10 °C y se agitó vigorosamente durante un periodo de 15 h, la temperatura resultó muy importante para evitar que el ácido hidrazóico escape del medio de reacción. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y para poder retirar los tapones, se despresurizó el sistema con una trampa de aceite mineral. Después se adicionaron 120 mL de NH₄OH_(ac) concentrado al embudo de adición correspondiente, goteando este hidróxido con extrema precaución. El contenido del matraz se vertió sobre una mezcla de hielo-agua (~200 mL), se terminó de neutralizar el ácido con hidróxido de amonio a discreción y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3x150 mL) y agua destilada (2x150 mL). El volumen total de fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor. El crudo resultante fue secado a presión reducida y purificado en columna de gel de sílice, empleando como fase móvil una mezcla de hexano:AcOEt (98:2). El producto puro (*S*)-**3** fue obtenido como un aceite ligeramente amarillo en 99% de rendimiento (0.935 g). R_f 0.85 (Hex:EtOAc, 95:5), [α]_D²⁵ = -37 (*c* = 1.0, CHCl₃); δ _H (CDCl₃, 270 MHz): 1.24-1.33 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.40-1.61 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.85 (ddd, 1H, *J* = 9.7, 7.4, 4.0 Hz, CH₂CH₂*CH), 1.97-2.14 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 2.29 (td, 1H, *J* = 9.7, 6.2 Hz, CH₂CH₂N), 2.80 (ddd, 1H, *J* = 9.4, 6.7, 2.5 Hz, CH₂CH₂N), 3.34 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz, N-CH₂Ph), 3.83 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz, N-CH₂Ph), 4.06 (dd, 1H, *J* = 3.5, 9.4 Hz, CH₂CH₂*CH-), 7.06-7.6 (m, 15H, ArH); δ _C (CDCl₃, 68 MHz): 23.93 (CH₂CH₂CH₂), 30.09 (CH₂CH₂*CH), 54.95 (CH₂CH₂N), 61.96 (N-CH₂Ph), 70.48 (N*CHCH₂), 76.54 [-C(Ph₂)-N₃], ArC: 126.54, 127.29, 127.39, 127.87, 128.00, 128.10, 128.37, 128.48, 140.24 (C-*ipso*), 141.81 (C-*ipso*), 142.08 (C-*ipso*). Los desplazamientos químicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[7,9]



(S)-Difenil(pirrolidin-2-il)metanamina, (S)-4. En un vaso de cuarzo para reactor de hidrogenación se adicionaron 0.94 g (2.54 mmol) de la azida (S)-3 disuelta en 60 mL de MeOH acidificado con 0.29 mL de AcOH (0.3 g, 5.1 mmol). Bajo atmósfera de argón, seguidamente se añadió 20%-peso de Pd(OH)₂ 1% /C (0.187 g) a la solución, y luego se colocó al recipiente dentro del reactor a presión con agitación mecánica, el cual fue sellado con bastante precaución para evitar posteriores fugas. Seguidamente, se purgó el sistema dos veces con presión de hidrógeno; y en último lugar, el reactor se dejó cargado con una presión de 120 psi, calentando a 60 °C durante 24-28 h. Transcurrido este periodo, el sistema fue templado automáticamente a temperatura ambiente para poder despresurizar el contenedor y retirar el vaso de cuarzo. El catalizador de paladio se removió filtrando la suspensión a vacío en un lecho de celita comprimida sobre un embudo con placa de vidrio poroso, lavando la pasta repetidas veces con una solución de NH₄OH_(ac) en MeOH. La solución metanólica filtrada se concentró en el rotavapor y el crudo fue secado a vacío. Una vez anhidro, éste fue soportado sobre una pequeña cantidad de gel de sílice para después purificarlo en columna cromatográfica, empleando como eluyente una mezcla CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH_(conc) (90:9:1), obteniendo la correspondiente diamina (S)-4 como un aceite ligeramente amarillo (0.58 g) en 91% de rendimiento. R_f 0.3 (CH₂Cl₂:MeOH, 90:10), $[\alpha]_D^{25} = +45$ ($c = 1.01$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.51-1.59 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.62-1.78 (m, 3H, CH₂CH₂*CH), 1.95 (a, 3H, -NH- + -NH₂), 2.87 (tdd, 1H, $J = 8.5, 6.7, 1.1$ Hz, CH₂CH₂N), 2.96 (ddd, 1H, $J = 9.2, 6.7, 4.2$ Hz, CH₂CH₂N), 4.19 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, CH₂CH₂*CH-), 7.11-7.19 (m, 2H, ArH), 7.23-7.29 (m, 4H, ArH), 7.43-7.48 (m, 4H, ArH); δ_C (CDCl₃, 500 MHz): 25.96 (CH₂CH₂CH₂), 26.87 (CH₂CH₂*CH), 47.06 (CH₂CH₂N), 62.97 [-C(Ph₂)-N₃], 64.85 (N*CHCH₂), ArC: 125.94, 126.26, 126.53, 126.68, 128.01, 147.16 (C-*ipso*), 148.57 (C-*ipso*). Los desplazamientos químicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[7,10]

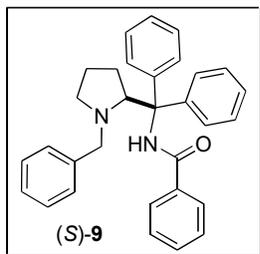


(S)-(1-Bencilpirrolidin-2-il)difenilmetanamina, (S)-8. 2.0 g de (S)-3 (5.43 mmol) fueron adicionados a un matraz de fondo redondo (150 ml) con tres entradas y provisto con barra magnética, ambos previamente secados en estufa. Inmediatamente, el matraz se selló con septa, se le adaptó una trampa de aceite mineral para el desprendimiento de vapores y se purgó con corriente de argón. Posteriormente se adicionaron 80 mL de THF anhidro vía cánula; y a través de flujo

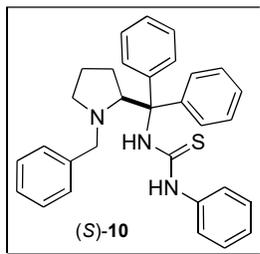
positivo de argón, se equipó al sistema con un condensador y un embudo de adición para sólidos (tornillo sinfín), en el cual se añadieron 1.03 g de LiAlH_4 (27.1 mmol). El flujo de argón se mantuvo reducido y el sistema se enfrió a 0 °C en un baño de hielo; después, se adicionó el LiAlH_4 de forma pausada. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y una vez transcurrido este periodo, se dejó templar el matraz a temperatura ambiente para volverlo a colocar en un baño de hielo. Una vez frío, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo húmedo triturado (~150 g) contenido en un matraz Erlenmeyer de 500 mL, dejando que el exceso de LiAlH_4 reaccione con el agua conforme el hielo se derrite. La emulsión alcalina resultante se filtró en embudo Büchner sobre un lecho de celita y el material gelatinoso remanente fue lavado repetidas veces con AcOEt caliente. Se evaporó la mayor parte del THF existente en el filtrado, extrayendo la mezcla bifásica resultante con acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y concentró en rotavapor, y el condensado resultante se secó a vacío. El crudo fue purificado en columna cromatográfica (gel de sílice) utilizando gradiente hexano:AcOEt (95:5→80:20) como eluyente. El producto deseado (*S*)-**8** fue obtenido como un sólido cristalino con un rendimiento del 95% (5.16 mmol, 1.77 g). p. f. 143 °C, $[\alpha]_D^{25} = +240$ ($c = 1.0$, CHCl_3); δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz): 1.4-1.59 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.63-1.72 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 2.05 (dtd, 1H, $J = 13.3, 10.3, 8.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.11-2.21 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} + \text{-NH}_2$), 2.74-2.79 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.78 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, NCH_2Ph), 2.85 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, NCH_2Ph), 3.77 (dd, 1H, $J = 9.9, 3.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 6.92-7.01 (m, 3H, ArH), 7.03-7.15 (m, 6H, ArH), 7.17-7.24 (m, 2H, ArH), 7.43-7.49 (m, 4H, ArH); δ_{C} (CDCl_3 , 100 MHz): 24.89 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 30.13 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 55.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 61.57 (NCH_2Ph), 64.05 [$\text{C}(\text{Ph}_2)\text{NHPh}$], 71.42 (N^*CHCH_2), ArC: 125.89, 126.15, 126.45, 126.76, 127.07, 127.78, 127.85, 128.01, 128.46, 140.37 (NCH_2Ph , *C-ipso*), 147.78, 147.82 [$-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NH-}$, *C-ipso*]. Los desplazamientos químicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[7,9]

Procedimiento general 1 para la reacción de acilación tipo Schotten-Baumann. En un matraz de fondo redondo se añadió la cantidad requerida de una determinada diamina, 0.5 equivalentes de DMAP y una barra de agitación magnética; posteriormente el matraz se selló con un tapón de hule y parafilm para después acondicionarlo con atmósfera de nitrógeno. La diamina fue disuelta al añadir THF anhidro, luego enfriando la solución a 0 °C. Subsecuentemente, 1.3 equivalentes de Et_3N y 1.2 equivalentes del cloruro de acilo fueron adicionados de forma simultánea, dejándose la mezcla de reacción en agitación durante 3 días a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la reacción fue

concentrada y el crudo se extrajo dos veces con salmuera y acetato de etilo. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se evaporó soportando el concentrado en sílica bajo presión reducida. El crudo soportado se purificó mediante cromatografía flash, usando como eluyente una solución de CH₂Cl₂:EtOAc (9:1), obteniendo la correspondiente amida.

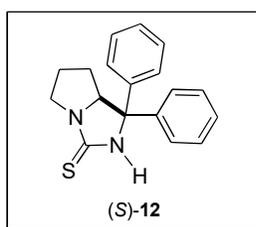


(S)-N-[(1-Bencilpirrolidin-2-il)difenilmetil]benzamida, (S)-9. Se siguió el procedimiento general descrito precedentemente usando 0.7 g (2 mmol) de (S)-8, 0.37 mL (0.27 g, 2.7 mmol) de Et₃N y 0.29 mL (0.35 g, 2.5 mmol) de Ph(C=O)Cl, y 25 mL de THF para obtener la benzamida (S)-9 en 78% de rendimiento (1.6 mmol, 0.713 g), como un espuma, *R_f* 0.5 (CH₂Cl₂/AcOEt, 9:1), $[\alpha]_D^{25} = -26$ (*c* = 0.58, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 0.48-0.59 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.34-1.42 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.80-1.88 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 1.94-2.05 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 2.31 (ddd, 1H, *J* = 9.5, 6.7, 0.3 Hz, CH₂CH₂N), 2.76 (ddd, 1H, *J* = 9.5, 6.7, 2.8 Hz, CH₂CH₂N), 3.46 (d, 1H, *J* = 13.4 Hz, NCH₂Ph), 3.94 (d, 1H, *J* = 13.4 Hz, NCH₂Ph), 4.53 (dd, 1H, *J* = 9.2, 3.3 CH₂*CHN), 7.16-7.41 (m, 13H, ArH), 7.44-7.52 (m, 3H, ArH), 7.58-7.61 (m, 2H, ArH), 7.63 (a, 1H, NH), 7.74-7.78 (m, 2H, ArH); δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 23.88 (CH₂CH₂CH₂), 30.42 (CH₂CH₂*CH), 55.57 (CH₂CH₂N), 62.08 (N-CH₂Ph), 68.57 [-C(Ph₂)NHPh], 68.66 (N*CHCH₂), ArC: 126.65, 126.97, 127.21, 127.57, 127.89, 128.25, 128.5, 128.69, 128.77, 128.94, 131.41, 135.65 [NH(C=O)-C₆H₅, *C-ipso*], 140.68 (NCH₂Ph, *C-ipso*), 142.57, 143.9 [-C(C₆H₅)₂NH, *C-ipso*], 166.61 [NH(C=O)Ph]. IR $\tilde{\nu}_{max}$ (KBr) cm⁻¹: 3310 (N-H, v), 2960, 2794, 1884, 1821, 1666 (29% T, C=O), 1580, 1482, 1282, 1116, 1070, 1030, 918, 758, 702, 622. MS (IE) *m/z* (%): 288 (1), 287 (3), 286 (2), 285 (2), 161 (16), 160 (100), 105 (9), 92 (2), 91 (30). HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) calculada para [C₃₁H₃₀N₂O + H]⁺: 447.243090; encontrado: 447.243066, (error = -0.0544 ppm).



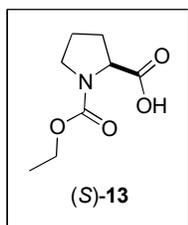
(S)-1-[(1-Bencilpirrolidin-2-il)difenilmetil]-3-feniltiourea, (S)-10. En un matraz de fondo redondo provisto con agitación magnética (50 mL) se agregaron 0.455 g (1.33 mmol) de la diamina (S)-8, después se selló el matraz con septa y parafilm, se le adaptó una trampa de aceite mineral para el desprendimiento de gases y se purgó con corriente de nitrógeno. Posteriormente se adicionaron 15 mL de THF anhidro vía cánula y se enfrió la solución a 0 °C para añadir lentamente mediante jeringa 0.41 mL (0.288 g, 2.1 mmol, 1.6 equiv.) de isotiocianato de

fenilo. La mezcla se dejó agitando durante 3 días a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte. Transcurrido este periodo se evaporó el THF a baja temperatura y presión reducida (el producto descomponía al someterse a calentamiento), se redisolvió el crudo en 10 mL de CH₂Cl₂ tibio y se añadieron otros 10 mL de hexano, dejando que el producto precipitase lentamente. Después de dos recristalizaciones en Hex:CH₂Cl₂ (1:1), se obtuvieron 0.584 g (1.22 mmol, 92% rendimiento) de la tiourea *N*-bencilada, (*S*)-**10**. *R*_f 0.4 (Hex:CH₂Cl₂, 1:1), p. f. 152 °C, $[\alpha]_D^{25} = +153$ (*c* = 1.0, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 270 MHz): 1.57-1.93 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.02-2.17 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 2.28 (ddd, 1H, *J* = 17.7, 13.1, 9.2 Hz, CH₂CH₂*CH), 2.56 (td, 1H, *J* = 9.9, 6.6 Hz, CH₂CH₂N), 2.89 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 5.5, 4.5 Hz, CH₂CH₂N), 3.36 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, N-CH₂Ph), 3.97 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, N-CH₂Ph), 4.5 (dd, 1H, *J* = 9.2, 3.4 Hz, CH₂CH₂*CH-), 6.59-6.66 (m, 2H, ArH), 6.86-6.98 (m, 5H, ArH), 7.0-7.16 (m, 4H, ArH), 7.18-7.43 (m, 5H, ArH), 7.46-7.53 (m, 2H, ArH), 7.62-7.7 (m, 2H, ArH), 11.7-12.6 (a, 1H, NH); δ_C (CDCl₃, 68 MHz): 24.07 (CH₂CH₂CH₂), 30.37 (CH₂CH₂*CH), 54.92 (CH₂CH₂N), 62.87 (N-CH₂Ph), 70.8 (N*CHCH₂), 74.04 [-C(Ph₂)-NH(C=S)], ArC: 125.15, 125.41, 126.64, 127.3, 127.56, 128.22, 128.26, 128.31, 128.45, 129.03, 137.46 (*C-ipso*), 139.37 (*C-ipso*), 140.92 (*C-ipso*), 145.38 (*C-ipso*), 182.0 [NH(C=S)-NHPh]. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (KBr) cm⁻¹: 3421, 3061, 2952, 2825, 2656, 1953, 1888, 1813, 1562, 1488, 1447, 1360, 1265, 1200, 1076, 1031, 863, 742, 703. MS (IE) *m/z* (%): 326 (2), 182 (3), 161 (15), 160 (100), 135 (14), 104 (2), 92 (2), 91 (29), 77 (4), 51 (3). HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) calculada para [C₃₁H₃₁N₃S + H]⁺: 478.2311465; encontrado: 478.231014, (error = -0.2771 ppm).

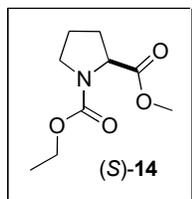


(*S*)-**1,1-Difenil-hexahidropirrolo[1,2-*e*]imidazol-3-tiona**, (*S*)-**12**. En un vaso de cuarzo para hidrogenador se adicionaron 0.5 g de la feniltiourea (*S*)-**10**, 120 mL de metanol:CH₂Cl₂ (5:1) y una cantidad catalítica de ácido acético, procurando la homogeneidad de la mezcla. Posteriormente, se purgó el vaso con una corriente de nitrógeno y se le agregó Pd(OH)₂/C correspondiente al 20% en peso (0.1 g) con respecto a la tiourea *N*-bencilada. Después se colocó el vaso dentro del reactor de hidrogenación, éste último se selló completamente para después purgar con presión de hidrógeno, fijándose finalmente la presión a 120 psi. La reacción se dejó en agitación mecánica durante 20 h a 60 °C. Una vez transcurrido este periodo de tiempo, el sistema fue templado automáticamente a temperatura ambiente para despresurizar el contenedor y retirar el vaso de cuarzo. El catalizador de paladio se removió filtrando la suspensión a vacío en un lecho de celita

comprimida sobre un embudo con placa de vidrio poroso, lavando la pasta varias veces con MeOH y cloruro de metileno; la solución filtrada se concentró en el rotavapor y el crudo fue secado a vacío. Una vez anhidro, el crudo fue soportado sobre una pequeña cantidad de gel de sílice para después purificarlo en columna cromatográfica, empleando como eluyente una mezcla CH₂Cl₂:AcOEt (8:2), obteniéndose la tiourea cíclica (*S*)-**12** como un polvo blanco (0.133 g, 0.451 mmol) en 43% de rendimiento. p. f. = 178 °C, $[\alpha]_D^{25} = -478$ ($c = 1.03$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 270 MHz): 1.07 (dtd, 1H, $J = 12.4, 10.7, 8.7$ Hz, CH₂CH₂*CH), 1.58 (dtd, 1H, $J = 12.4, 6.1, 2.4$ Hz, CH₂CH₂*CH), 1.83-2.19 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 3.47 (ddd, 1H, $J = 11.5, 8.8, 4.0$ Hz, CH₂CH₂N), 3.98 (ddd, 1H, $J = 11.4, 8.4, 8.2$ Hz, CH₂CH₂N), 4.76 (dd 10.6, 5.8 Hz, CH₂CH₂*CH-), 6.67-6.82 [a, 1H, NH(C=S)], 7.18-7.24 (m, 2H, ArH), 7.25-7.4 (m, 8H, ArH); δ_C (CDCl₃, 68 MHz): 25.33 (CH₂-CH₂-CH₂-), 28.65 (CH₂CH₂*CH), 47.26 (CH₂CH₂N), 70.68 [-C(Ph₂)-NH(C=S)], 73.48 (N*CHCH₂), ArC: 126.56, 126.95, 127.68, 127.97, 128.35, 128.76, 140.66 (*C-ipso*), 144.41 (*C-ipso*), 184.41 [NH(C=S)-N-]. IR $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm⁻¹: 3171 (a), 2941, 1898, 1808, 1681, 1600, 1476, 1447, 1269, 1230, 1159, 1095, 1018, 994, 915, 878, 750, 699, 655. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (m/z) calculada para [C₁₈H₁₈N₂S + H]⁺: 295.126347; encontrado: 295.126859, (error = 1.73485 ppm).

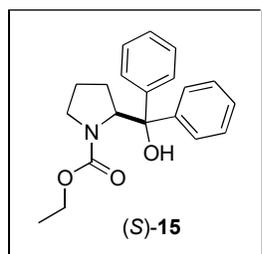


Ácido (*S*)-1-(etoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico, (*S*)-13**.** En un matraz de tres bocas (1 L) provisto de barra magnética y dos embudos de adición, se colocaron 17.37 g de NaOH (1 equiv., 0.434 mol) previamente disueltos en 217 mL de agua y 50 g de (*S*)-prolina (0.434 mol), agitándose vigorosamente hasta formarse una solución homogénea. En un embudo de adición se añadieron 50 mL de cloroformiato de etilo (1.2 equiv., 0.52 mol, 56.56 g) diluidos en 200 mL de THF; mientras en el otro embudo, se adicionaron 17.37 g de NaOH disueltos en 200 mL de agua, goteando simultáneamente ambas soluciones a la prolina disuelta en medio básico. Una vez concluida la adición, se continuó agitando la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se evaporó el THF en el rotavapor y posteriormente, se aciduló el remanente acuoso con HCl 1N, extrayendo la mezcla heterogénea resultante con AcOEt (3 x 500 mL). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y evaporada; el concentrado resultante se secó por tiempo prolongado a presión reducida, obteniéndose 75.1 g del producto deseado (0.401 mol, 92% Rendto.) La espectroscopía concuerda con los datos reportados en la literatura.^[25]



(S)-Pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-etilo 2-metilo, (S)-14. En un matraz fondo redondo de 1 L se colocaron 75 g (0.401 mol) del uretano (S)-14, 400 mL de metanol y 5 mL de H₂SO₄, la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 2 h.

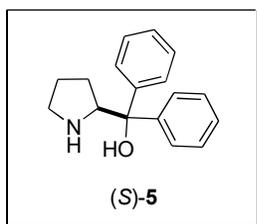
Después de este tiempo se evaporó el metanol, se le adicionaron 300 mL de AcOEt al residuo y la solución se extrajo con agua, extrayendo nuevamente la fase acuosa (2x250 mL AcOEt). Los residuos de agua se removieron de los extractos orgánicos con Na₂SO₄ anhidro, para posteriormente filtrar y evaporar el AcOEt de extracción. El remanente fue secado a vacío durante tiempo prolongado, obteniéndose el producto con alta pureza en un 92% de rendimiento (74.4 g, 0.37 mol), este compuesto se empleó como materia prima sin posterior purificación. La espectroscopía concuerda con los datos reportados en la literatura.^[26]



(S)-2-(Hidroxidifenilmetil)pirrolidin-1-carboxilato de etilo, (S)-15. Se colocaron 18.12 g de virutas de magnesio metálico en un matraz de fondo redondo (2 L) y tres entradas provisto con agitación magnética, refrigerante y embudo de adición, previamente secados en estufa. El sistema se selló con septa y parafilm, se colocaron dos trampas de aceite mineral para purgar con

flujo de argón, y posteriormente se adicionaron 100 mL de THF anhidro. Se cargaron 78.3 mL de bromobenceno (3.0 equiv., 0.74 mol, 117.04 g) vía cánula en el embudo de adición, seguidamente se fue añadiendo este reactivo gota a gota al magnesio suspendido en THF. Después de agitar vigorosamente cierto volumen de bromobenceno (a reserva) con el magnesio, la temperatura del medio incrementó y la suspensión empezó a enturbiarse, pausando la adición de PhBr para evitar que se elevara demasiado la temperatura de esta reacción exotérmica. Una vez concluida la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, seguidamente se enfrió a 10 °C el reactivo de Grignard resultante y se adicionaron otros 400 mL de THF anhidro para facilitar la agitación. En otro matraz fondo redondo (2 L) de tres bocas acondicionado con atmósfera inerte y también provisto de barra magnética y embudo de adición, se añadieron 50 g (0.248 mol) del éster (S)-14 y 800 mL de THF anhidro; la solución se enfrió a 0°C (baño de hielo-sal) y se adicionó el reactivo de Grignard previamente preparado, manteniendo la temperatura entre 0 y 10 °C, y presión positiva de argón. Finalizada la adición del PhMgBr, se agitó la mezcla a 10 °C durante 4 h, lapso de tiempo en el cual se observó el término de la reacción al monitorear por cromatografía de placa fina. Posteriormente se adicionaron en frío 500 mL de solución saturada de NH₄Cl_(ac), se trasvasó el contenido del matraz

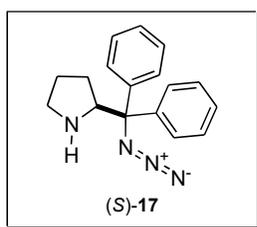
a un embudo de separación para apartar la porción de THF de la mezcla bifásica. La fase acuosa se filtró en embudo Büchner sobre un lecho de celita y la pasta de magnesia remanente fue lavada con AcOEt caliente. En ambas fases se evaporó el THF por separado, reextrayendo cada fracción con cantidades apropiadas de acetato de etilo y salmuera (~300 mL x 2). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtró en conjunto y se concentró el total en rotavapor; obteniéndose el crudo como un aceite amarillo al cual se le adicionaron 120 mL de acetato de etilo y 280 mL de hexano, precipitando 47 g del carbinol (*S*)-**15** como un sólido blanco. Las aguas madres se reconcentraron y secaron a vacío para purificar este segundo lote de crudo en columna de gel de sílice (ϕ 7 cm x ℓ 60 cm) utilizando una solución de Hex:AcOEt (95:5) como eluyente; obteniéndose otros 18.93 g de producto. Entonces en total se obtuvieron 65.93 g (0.203 mol) del carbinol (*S*)-**15**, lo cual constituyó un 82% de rendimiento. p. f. 115 °C, $[\alpha]_D^{25} = -144$ ($c = 1.0$, CHCl₃), Lit.^[27] $[\alpha]_D^{25} = -144.7$ ($c = 1.04$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 270 MHz): 0.81 (a, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.23 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, -OCH₂CH₃), 1.39-1.57 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.87-2.01 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 2.08 (ddd, 1H, $J = 17.6, 8.8, 4.6$ Hz, CH₂CH₂*CH), 2.95 (ddd, 1H, $J = 11.1, 8.4, 4.8$ Hz, CH₂CH₂N), 3.41 (dt, 1H, $J = 10.3, 7.9$ Hz, CH₂CH₂N), 3.99-4.25 (m, 2H, -OCH₂CH₃), 4.93 (dd, 1H, $J = 8.7, 3.7$ Hz, CH₂*CHN), 5.96 (a, 1H, -OH), 7.22-7.45 (m, 10H, ArH); δ_C (CDCl₃, 68 MHz): 14.62 (-OCH₂CH₃), 22.91 (CH₂CH₂CH₂), 29.63 (CH₂CH₂*CH), 47.7 (CH₂CH₂N), 61.89 (OCH₂CH₃), 65.9 (N*CHCH₂), 81.57 [-C(Ph₂)-OH], ArC: 127.11, 127.14, 127.41, 127.6, 127.84, 128.14, 143.64 (*C-ipso*), 146.34 (*C-ipso*); 158.39 [-N(C=O)OEt]. IR $\tilde{\nu}_{max}$ (KBr) cm⁻¹: 3452 (O-H), 2964, 1684 (C=O), 1424, 1344, 1272, 1186, 1106, 1060, 920, 872, 768, 700, 600. MS (IE) m/z (%): 279 (1), 236 (2), 183 (4), 182 (3), 181 (2), 165 (2), 146 (2), 143 (11), 142 (100), 114 (12), 105 (7), 98 (10), 71 (2), 70 (35), 43 (3). La espectroscopía concuerda con los datos reportados en la literatura.^[27]



(S)-Difenil(pirrolidin-2-il)metanol, (S)-5. En un matraz de fondo redondo (1 L) provisto de agitación magnética y refrigerante, se disolvieron 45.94 g (0.141 mol) del carbamato (*S*)-**15** (previamente recristalizado) en 300 mL de metanol, y se adicionaron 39.53 g de potasa (5.0 equiv., 0.705 mol) a la solución. Una vez homogénea, la mezcla se calentó a reflujo durante cinco

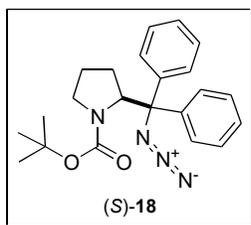
horas. Después de este tiempo se evaporó el metanol y el residuo se disolvió en 400 mL de agua, para extraer la mezcla resultante con AcOEt (3 x 300 mL), la fase orgánica se lavó con agua (2 x 300 mL) y salmuera (2 x 300 mL) hasta obtener una fase acuosa con pH neutro. La humedad

residual fue removida de la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro para posteriormente evaporar por completo el AcOEt. El crudo fue recrystalizado de hexano, obteniéndose 29.96 g del aminoalcohol (*S*)-5 (0.118 mol, 84% rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -88$ ($c = 1.03$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.54-1.77 (m, 4H, CH₂CH₂*CH), 2.91-3.03 (m, 2H, CH₂CH₂N). 4.27 (t, $J = 7.8$ Hz, *CHN), 7.14-7.19 (m, 2H, ArH), 7.26-7.31 (m, 4H, ArH), 7.50 (dd, 2H, $J = 8.4, 1.2$ Hz, ArH), 7.58 (dd, 2H, $J = 8.4, 1.2$ Hz). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 25.56 (CH₂CH₂CH₂), 26.39 (CH₂CH₂*CH), 46.86 (CH₂CH₂N), 64.59 (N*CHCH₂), 77.19 [-C(Ph₂)-OH], ArC: 125.59, 125.95, 126.47, 126.6, 128.08, 128.34, 145.42 (C-*ipso*), 148.07 (C-*ipso*). La espectroscopía concuerda con los datos reportados en la literatura.^[27,28]



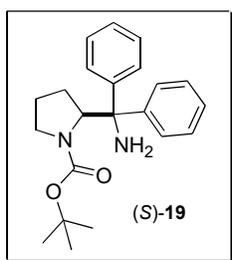
(S)-2-(Azidodifenilmetil)pirrolidina, (S)-17. En un matraz redondo de doble fondo (1 L), con tres entradas y provisto de barra magnética y septa, se añadieron 7.0 g del aminoalcohol (*S*)-5 (27.6 mmol), después se adicionaron 140 mL de CF₃CO₂H lentamente mediante embudo de vidrio; seguidamente las olivas del matraz se conectaron a un sistema de recirculación (RM6 LAUDA Brinkmann) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Este matraz posteriormente fue equipado con un embudo de adición para sólidos, en el cual se cargaron 17.96 g de NaN₃ (10 equiv., 276 mmol), después se selló el sistema de reacción con septa y parafilm; y una vez estabilizada la temperatura, se fue adicionando la azida de sodio de forma intermitente en un lapso de cinco horas. La mezcla se mantuvo en agitación a 0 °C durante otras 3 h y después se continuó agitando alrededor de 18 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0 °C y se despresurizó el sistema con una trampa de aceite mineral para poder retirar los tapones, luego se vertió el contenido del matraz sobre un lecho de hielo (~200 g) en un matraz Erlenmeyer de 1 L y se fueron agregando cuidadosamente 80 mL de NH₄OH_(ac) concentrado (28%-v), terminando de basificar el medio con hidróxido de amonio. Posteriormente se extrajo con AcOEt (3 x 500 mL), los extractos orgánicos se lavaron con agua hasta neutralidad. El volumen total de fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor. El crudo resultante (aceite naranja) fue secado a presión reducida y parcialmente purificado en columna cromatográfica (ϕ 4 cm x ℓ 50 cm), empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (80:20). Mediante tres recrystalizaciones con hexano, se logró obtener el producto (*S*)-17 con alto grado de pureza en 41% de rendimiento (4.31 g, 15.48 mmol). p. f. = 67 °C, $[\alpha]_D^{25} = -117$ ($c = 1.0$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.56-

1.75 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.81 (a, 1H, $-\text{NH}-$), 2.96 (ddd, 2H, $J = 6.7, 4.6 \text{ Hz}, 1.4 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.33 (t, 1H, $J = 6.7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}-$), 7.19-7.24 (m, 1H, ArH), 7.25-7.3 (m, 3H, ArH), 7.31-7.39 (m, 4H, ArH), 7.47-7.5 (m, 2H, ArH); δ_c (CDCl_3 , 125 MHz): 26.04 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.93 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.18 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 65.26 (N^*CHCH_2), 75.15 [$-\text{C}(\text{Ph}_2)-\text{N}_3$], ArC: 126.93, 127.1, 127.44, 127.95, 128.12, 128.46, 142.18 (*C-ipso*), 142.61 (*C-ipso*). IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (ATR) cm^{-1} : 3058, 3024, 2963, 2867, 2102, 1735, 1597, 1492, 1446, 1407, 1259, 1184, 1113, 1033, 925, 889, 749, 697, 657. HR-ESI-TOF $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z) calculada para $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4 + \text{H}]^+$: 279.160423; encontrado: 279.16054, (error = 0.418353 ppm). Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura.^[10,11]



(S)-2-(Azidodifenilmetil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butilo, (S)-18. En un matraz de fondo redondo (500 mL) se añadieron 2.11 g de la azida (S)-17 (7.58 mmol) y una barra de agitación magnética; posteriormente el matraz se selló con un tapón de hule y parafilm para después acondicionarlo con atmósfera inerte. Una vez purgado el sistema, se adicionaron 150 mL de CH_2Cl_2 anhidro vía cánula y a continuación se enfrió la solución resultante a 0 °C. Subsecuentemente, se inyectaron 1.1 mL de Et_3N (1 equiv., 7.58 mmol, 0.77 g) dejando agitar la mezcla durante 10 min a 0 °C. Luego se adicionaron 1.65 g de carbonato de di-*t*-butilo (1 equiv., 7.58 mmol) disueltos en 3 mL de CH_2Cl_2 anhidro, agitándose la mezcla de reacción durante 1 h a 0 °C y 12 h a temperatura ambiente. La materia prima se consumió completamente después de este tiempo (monitoreo por cromatografía en capa fina), por lo que se procedió a extraer la mezcla con 100 mL de solución saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$, volviendo a extraer la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 80 mL). La fase orgánica en conjunto se extrajo con agua hasta obtener la fase acuosa a pH neutro, la humedad residual en la fase orgánica se eliminó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró la solución y se concentró en rotavapor. El crudo se purificó mediante columna cromatográfica (ϕ 4 cm x ℓ 40 cm), usando como eluyente una solución de Hex:AcOEt (95:5), obteniéndose 2.62 g (6.9 mmol) de la azida *N*-Boc protegida (S)-18 como un aceite ligeramente amarillo (91% de rendimiento). NOTA: la adición directa del carbonato de di-*t*-butilo abate el rendimiento a un 55%. $[\alpha]_D^{25} = +13$ ($c = 1.0$, CHCl_3); δ_H ($\text{DMSO}-d_6$, 120 °C, 500 MHz): 1.11-1.21 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.3 [s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.56 (ddtd, 1H, $J = 13.1, 12.2, 6.0, 4.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.8 (dddd, 1H, $J = 13.1, 9.0, 3.7, 2.2 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 2.16 (dddd, 1H, $J = 18.7, 13.3, 8.9, 1.1 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 2.76 (ddd, 1H, $J = 10.7,$

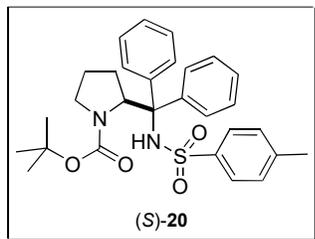
9.0, 5.7 Hz, CH₂CH₂N), 3.46 (ddd, 1H, *J* = 10.7, 9.0, 6.3 Hz, CH₂CH₂N), 5.07 (dd, 1H, *J* = 8.9, 2.2 Hz, CH₂*CHN), 7.25-7.39 (m, 10H, ArH); δ_c (DMSO-*d*₆, 120 °C, 125 MHz): 22.1 (CH₂CH₂CH₂), 27.45 [-C(CH₃)₃], 27.61 (CH₂CH₂*CH), 46.82 (CH₂CH₂N), 62.11 (N*CHCH₂), 76.09 [-C(Ph₂)-N₃], 78.18 [(H₃C)₃C-O], ArC: 127.1, 127.16, 127.32, 127.75, 139.79 (C-*ipso*), 140.1 (C-*ipso*); 154.16 [-N(C=O)OtBu]. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 2975, 2927, 2103 (-N=N⁺=N⁻), 1692 (C=O), 1447, 1384, 1363, 1254, 1163, 1116, 959, 901, 870, 761, 700. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) calculada para [C₂₂H₂₆N₄O₂ + H]⁺: 379.2129, encontrada: 379.2129, (error = 0.1244 ppm); (*m/z*) calculada para [C₂₂H₂₆N₄O₂ + Na]⁺: 401.1948, encontrada: 401.1946.



(S)-2-(Aminodifenilmetil)pirrolidin-1-carboxilato de *t*-butilo, (S)-19. En una

botella para centrífuga PYREX® de pared gruesa se disolvieron 19.21 g (0.051 mol) de la azida (S)-18 en 70 mL de etanol. El frasco se acondicionó con atmósfera de nitrógeno y después se agregaron 1.7 g (9%-peso) de paladio soportado en carbono (1% Pd). Posteriormente, el recipiente se colocó en el

hidrogenador, purgando dos veces con presión de hidrógeno. Finalmente se cargaron 60 psi de hidrógeno, agitando la mezcla durante aproximadamente 16 h. Una vez transcurrido este tiempo la mezcla se filtró sobre un lecho de celita en embudo Büchner, evaporando el etanol del filtrado y secando a presión reducida por tiempo prolongado, obteniéndose 17.82 g (0.0505 mol, 99.6% de rendimiento) del producto puro como un espuma blanco. $[\alpha]_D^{25} = -46$ (*c* = 1.0, CHCl₃); δ_H (DMSO-*d*₆, 120 °C, 500 MHz): 1.26 [s, 9H, -C(CH₃)₃], 1.33-1.47 y 1.52-1.63 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.77-1.85 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 2.06 (dtd, 1H, *J* = 13.0, 9.2, 8.5 Hz, CH₂CH₂*CH), 3.08 (ddd, 1H, *J* = 10.9, 8.7, 6.2 Hz, CH₂CH₂N), 3.56 (ddd, 1H, *J* = 10.9, 9.00, 5.7 Hz, CH₂CH₂N), 4.96 (dd, 1H, *J* = 8.7, 2.7 Hz, CH₂*CHN), 7.11-7.17 (m, 1H, ArH), 7.18-7.25 (m, 3H, ArH), 7.27-7.33 (m, 2H, Ar) 7.33-7.37 (m, 2H, ArH), 7.44-7.48 (m, 2H, ArH); δ_c (DMSO-*d*₆, 120 °C, 125 MHz): 22.66 (CH₂CH₂CH₂), 27.40 [-C(CH₃)₃], 27.75 (CH₂CH₂*CH), 47.29 (CH₂CH₂N), 63.81 (N*CHCH₂), 65.2 [-C(Ph₂)-NH₂], 77.73 [(H₃C)₃C-O], ArC: 125.09, 125.54, 126.58, 126.8, 126.91, 127.23, 146.34 (C-*ipso*), 147.6 (C-*ipso*); 154.6 [-N(C=O)OtBu]. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 3376, 3311, 2972, 2929, 1668, 1405, 1164, 1111, 970, 844, 750. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) calculada para [C₂₂H₂₉N₂O₂ + H]⁺: 353.2224; encontrado: 353.2227, (error = 0.9770 ppm). Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[29]

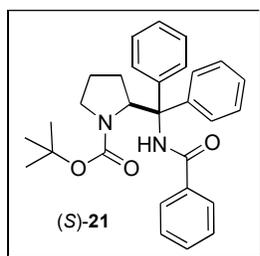


(S)-2-[(4-Metilfenilsulfonamido)difenilmetil]pirrolidin-1-carboxilato de *t*-butilo, (S)-20. (a) Para la obtención del 1-tosil-1*H*-imidazol se disolvieron 5.502 g (0.081 mol) de imidazol en 25 mL de CH₂Cl₂ (anhidro) en un matraz con tres bocas y fondo redondo, éste asimismo equipado con embudo de adición, trampa de aceite, agitación magnética y

flujo de argón. La solución se enfrió a 0 °C y a la par, 6.78 g (0.036 mol) de cloruro de *p*-toluensulfonilo disueltos en 25 mL de cloruro de metileno anhidro fueron cargados en el embudo de adición para seguidamente añadir gota a gota al contenido del matraz (~1.5 h). Terminada la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La suspensión se filtró sobre un lecho de sílica (10 g) y el sólido remanente (cloruro de imidazol) se lavó con 50 mL de una solución de hexano-acetato de etilo (1:1). El filtrado se concentró a presión reducida en el rotavapor, volviendo a disolver el residuo en 6 mL de acetato de etilo y adicionando después 60 mL de hexano, filtrándose y secando a presión reducida el sólido blanco resultante, obteniéndose el 1-tosil-1*H*-imidazol en 89% de rendimiento con respecto al TsCl.^[30] (b) La preparación del agente tosilante se llevó a cabo

disolviendo 378.4 mg (1.2 equiv., 1.702 mmol) del tosil-imidazol con THF anhidro en un matraz fondo redondo (50 mL) provisto de agitación magnética y acondicionado con atmósfera inerte. La solución se enfrió a 0 °C, entonces lentamente se le adicionaron 0.186 mL de trifluorometansulfonato de metilo (1.2 equiv., 1.702 mmol, 0.279 g), formándose una solución blanquecina a usar en breve.^[14] (c) Mientras, en otro matraz de fondo redondo (50 mL) provisto de agitación magnética se disolvieron 500 mg (1.0 equiv., 1.419 mmol) de la amina (S)-19 en 10 mL de THF anhidro. La solución de (S)-19 se enfrió a 0 °C y se adicionó de forma pausada el triflato de 1-(*p*-toluensulfonil)-3-metilimidazolio previamente preparado. La mezcla de reacción se agitó por 30 min a 0 °C y 76 h a temperatura ambiente, tiempo en el cual dicha mezcla torna completamente transparente. Después de este periodo, se adicionaron 40 mL de agua y se extrajo la mezcla resultante con AcOEt (2 x 50 mL). Las fases orgánicas en conjunto se lavaron con H₃PO₄ 0.5 M, solución saturada de NaHCO₃ (30 mL) y salmuera (40 mL). Se removieron los residuos acuosos con Na₂SO₄ anhidro, filtrando y concentrando la fase orgánica a sequedad. El crudo se purificó por columna de sílice usando como eluyente hexano-acetato de etilo 90:10, obteniéndose 366.24 mg (0.723 mmol, 51% rendto.) de la sulfonamida deseada como un aceite amarillo pálido. $[\alpha]_D^{25} = -161$ ($c = 1.03$, CHCl₃); δ_H (DMSO-*d*₆, 120 °C, 500 MHz): 1.23-1.39 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.51 [s, 9H, -C(CH₃)₃], 1.6 (dddd, 1H, $J = 13.9, 8.9, 6.3, 4.4$ Hz, CH₂CH₂*CH), 1.67 (dt, 1H, $J = 11.0, 8.0$ Hz,

CH₂CH₂N), 2.05 (dtd, 1H, *J* = 14.2, 9.5, 6.1, CH₂CH₂*CH), 2.27 (s, 3H, -C₆H₄-*p*CH₃), 3.25 (ddd, 1H, *J* = 10.9, 8.9, 4.7 Hz, CH₂CH₂N), 5.08 (dd, 1H, *J* = 9.3, 4.3 Hz, CH₂*CHN), ArH: 6.92-7.0 (m, 4H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H); 8.98 (a, 1H, NH); δ_c (DMSO-*d*₆, 120 °C, 125 MHz): 20.3 (C₆H₄-*p*CH₃), 22.1 (CH₂CH₂CH₂), 27.46 (CH₂CH₂*CH), 27.74 [-C(CH₃)₃], 46.91 (CH₂CH₂N), 65.93 (N*CHCH₂), 71.78 [-C(Ph₂)-NHTs], 80.47 [(H₃C)₃C-O], ArC: 125.11, 126.45, 126.65, 126.83, 128.1, 129.16, 129.93, *C-ipso*: 137.57, 138.76, 140.18, 140.66; 156.71 [-N(C=O)OtBu]. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 1653 (C=O), 1443, 1412, 1381, 1329, 1154, 1117, 1092, 1056, 895, 858, 812, 772, 698, 658. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) calculada para [C₂₉H₃₄N₂O₄S + Na]⁺: 529.21315; encontrada: 529.21307 (error = -0.152785 ppm).



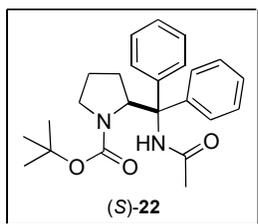
(S)-2-(Benzamidodifenilmetil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butilo, (S)-

21. En un matraz de fondo redondo (100 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 4 g (11.3 mmol) de la difenilmetanamina (S)-**19** con 35 mL de THF anhidro y 4.11 mL de Et₃N (2.6 equiv., 29.5 mmol, 2.98 g).

Posteriormente, se colocó el matraz en baño de hielo y se le adicionaron 3.16

mL de cloruro de benzoilo (2.4 equiv., 27.2 mmol, 3.83 g), dejando que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y permaneciendo en agitación durante 3 días. Una vez transcurrido este tiempo se evaporó el THF y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno (50 mL x 3), la fase orgánica se concentró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica con fase Hex:CH₂Cl₂:AcOEt (5:4:1). Se obtuvieron 4.86 g de producto (10.6 mol, 94% rendto.) como un sólido blanco, p. f. 153 °C, [α]_D²⁵ = +30 (*c* = 1.02, CHCl₃); δ_H (DMSO-*d*₆, 120 °C, 500 MHz): 0.76 (ddtd, 1H, *J* = 12.6, 8.3, 8.0, 6.0 Hz, CH₂CH₂CH₂), 1.34-1.45 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.48 [s, 9H, -C(CH₃)₃], 1.74 (dddd, 1H, *J* = 12.6, 10.0, 4.9, 3.9 Hz, CH₂CH₂*CH), 2.01 (ddd, 1H, *J* = 10.9, 8.3, 6.6 Hz, CH₂CH₂N), 2.14 (dtd, 1H, *J* = 13.75, 9.6, 7.7 Hz, CH₂CH₂*CH), 3.32 (ddd, 1H, *J* = 10.9, 8.7, 5.9 Hz, CH₂CH₂N), 5.34 (dd, 1H, *J* = 9.5, 3.4 Hz, CH₂*CHN), ArH: 7.24-7.29 (m, 1H), 7.3-7.38 (m, 7H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H) 7.8-7.86 (m, 4H); 9.68 (a, 1H, NH). δ_c (DMSO-*d*₆, 120 °C, 125 MHz): 22.0 (CH₂CH₂CH₂), 26.75 (CH₂CH₂*CH), 27.59 [-C(CH₃)₃], 46.96 (CH₂CH₂N), 64.08 (N*CHCH₂), 68.91 [C(Ph₂)NHBz], 79.97 [(H₃C)₃C-O], ArC: 126.17, 126.42, 126.46, 127.49, 128.23, 128.9, 130.24, *C-ipso*: 134.83, 137.16, 141.23; [-N(C=O)OtBu] 157.07, 163.40 [-NH(C=O)Ph]. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 3307 (a), 3057, 2976, 1662 (C=O), 1579, 1539, 1490, 1448, 1391, 1365, 1298, 1246, 1158, 1127, 1100, 1032,

983, 897, 856, 771, 734, 698. **HR-ESI-TOF** $[M+H]^+$ (m/z) calculada para $[C_{29}H_{32}N_2O_3 + H]^+$: 457.2486; encontrado: 457.2489, (error = 0.7224 ppm). **Análisis elemental** calculado para $C_{29}H_{32}N_2O_3$ (456.24): C 76.29, H 7.06, N 6.14; encontrado: C 76.26, H 7.25, N 6.04.



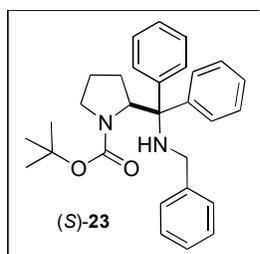
(S)-2-(Acetamidodifenilmetil)pirrolidin-1-carboxilato de *t*-butilo, (S)-22.

Se sintetizó utilizando el procedimiento ocupado para (S)-21, empleando 0.647 g de la amina (S)-19 (1.84 mmol), 0.7 mL de Et_3N (2.6 equiv., 4.6 mmol, 0.483 g), 0.3 mL de cloruro de acetilo (2.4 equiv., 4.41 mmol, 0.346 g) en 6-10 mL de THF anhidro, obteniéndose 0.622 g del producto como un

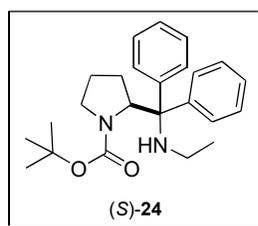
sólido blanco (1.6 mmol, 86% rendto.), p. f. 147 °C, $[\alpha]_D^{25} = -74$ ($c = 1.09$, $CHCl_3$); δ_H (**DMSO-*d*₆**, 120 °C, 500 MHz): 0.5-0.63 y 1.26-1.4 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 1.51 [s, 9H, $-C(CH_3)_3$], 1.69 (td, 1H, $J = 8.2, 3.9$ Hz, $CH_2CH_2^*CH$), 1.77 [s, 3H, $-NH(C=O)CH_3$], 2.03-2.16 (m, 2H, $CH_2CH_2^*CH$, CH_2CH_2N), 3.28 (ddd, 1H, $J = 10.7, 8.6, 6.6$ Hz, CH_2CH_2N), 5.17 (dd, 1H, $J = 9.2, 3.0$ Hz, CH_2^*CHN), ArH: 7.21-7.33 (m, 8H), 7.67-7.71 (m, 2H); 8.91 (a, 1H, NH). δ_C (**DMSO-*d*₆**, 120 °C, 125 MHz): 21.74 ($CH_2CH_2CH_2$), 23.09 [$-NH(C=O)CH_3$], 26.72 ($CH_2CH_2^*CH$), 27.57 [$-C(CH_3)_3$], 47.05 (CH_2CH_2N), 63.69 (N^*CHCH_2), 68.45 [$-C(Ph_2)-NHAc$], 79.75 [$(H_3C)_3C-O$], ArC: 126.05, 126.31, 126.46, 128.26, 128.66, *C-*ipso**: 137.68, 141.85; [$-N(C=O)OtBu$] 156.89, 165.78 [$-NH(C=O)CH_3$]. **IR** $\tilde{\nu}_{max}$ (**ATR**) cm^{-1} : 3298, 3051, 2978, 2926, 2894, 1676 (C=O), 1663 (C=O), 1547, 1476, 1452, 1380, 1363, 1295, 1249, 1159, 1129, 1092, 917, 859, 774, 743, 715, 701, 643. **HR-ESI-TOF** $[M+H]^+$ (m/z) calculada para $[C_{24}H_{30}N_2O_3 + H]^+$: 395.2329; encontrado: 395.2330, (error = 0.2034 ppm). **Análisis elemental** calculado para $C_{29}H_{32}N_2O_3$ (394.23): C 73.07, H 7.66, N 7.10; encontrado: C 73.47, H 8.04, N 7.18.

Procedimiento general 2 para la reducción del grupo carbonilo de amida con hidruro de aluminio generado *exim*. En un matraz fondo redondo provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno se colocó THF anhidro, se enfrió a 0 °C y se adicionó $AlCl_3$. Una vez suspendido el $AlCl_3$, se agregaron 3 equivalentes mol de $LiAlH_4$ y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Cabe mencionar que el AlH_3 resultante correspondería a 4 equivalentes mol con respecto a la amida a reducir. Después de media hora, se adicionó la amida correspondiente disuelta en THF anhidro y se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. Una vez transcurrido este periodo, el contenido del matraz se vació lentamente sobre hielo triturado y a esta mezcla se le adicionó

AcOH para mantener el pH ligeramente ácido. A la emulsión resultante se le agregó AcOEt, posteriormente se filtró sobre lecho de celita y se separaron las fases, extrayendo la fase acuosa con dos volúmenes de AcOEt. El conjunto de extracciones orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró sobre algodón y se concentró en el rotavapor. El residuo se purificó en columna de sílice, usando hexano-acetato de etilo (90:10).

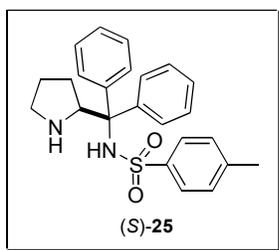


(S)-2-[(Bencilamino)difenilmetil]pirrolidin-1-carboxilato de *t*-butilo, (S)-23. Se empleó el procedimiento general 2, utilizando 1.04 g de la amida (S)-21 (1 equiv., 2.28 mmol), 1.22 g de AlCl₃ (4 equiv., 9.11 mmol), 1.10 g de LiAlH₄ (12 equiv., 27.33 mmol). Para acidular se emplearon 2.6 mL de AcOH. El producto de reducción se obtuvo en 50% de rendimiento (0.504 g, 1.14 mmol), $[\alpha]_D^{25} = +13$ ($c = 1.03$, CHCl₃); δ_H (DMSO-*d*₆, 100 °C, 500 MHz): 0.62 (ddtd, 1H, $J = 12.4, 8.6, 8.5, 6.0$ Hz, CH₂CH₂CH₂), 1.29-1.4 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.36 [s, 9H, -C(CH₃)₃], 1.79 (dddd, 1H, $J = 13.3, 8.8, 4.5, 3.6$ Hz, CH₂CH₂*CH), 2.02-2.14 (m, 2H, CH₂CH₂*CH, CH₂CH₂N), 2.65 (a, 1H, -NHBn), 3.11-3.21 (m, 1H, -NHCH₂Ph), 3.21-3.3 (m, 2H, CH₂CH₂N, -NHCH₂Ph), 5.13 (dd, 1H, $J = 9.2, 2.7$ Hz, CH₂*CHN), ArH: 7.1-7.6 (m, 15H). δ_C (DMSO-*d*₆, 100 °C, 125 MHz): 22.15 (CH₂CH₂CH₂), 27.35 (CH₂CH₂*CH), 27.72 [-C(CH₃)₃], 46.61 (NHCH₂Ph) 47.07 (CH₂CH₂N), 63.11 (N*CHCH₂), 70.36 [-C(Ph₂)-NHBn], 78.45 [(H₃C)₃C-O], ArC: 125.88, 126.03, 126.46, 126.78, 127.18, 127.46, 128.5, 129.48, C-*ipso*: 140.28, 140.69, 142.17; 155.44 [-N(C=O)OtBu]. IR $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm⁻¹: 2976, 1683 (C=O), 1493, 1453, 1388, 1363, 1169, 1106, 1030, 918, 866, 766, 738, 703. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (m/z) calculada para [C₂₉H₃₄N₂O₂ + H]⁺: 443.269305; encontrado: 443.269736, (error = 0.972057 ppm).



(S)-2-[(Etilamino)difenilmetil]pirrolidin-1-carboxilato de *t*-butilo, (S)-24. Se empleó el procedimiento general 2, utilizando 0.500 g de la amida (S)-22 (1 equiv., 1.27 mmol) en 10 mL de THF anhidro, 0.676 g de AlCl₃ (4 equiv., 5.07 mmol) en 35 mL de THF anhidro y 0.607 g de LiAlH₄ (12 equiv., 15.21 mmol). Para acidular se emplearon 1.3 mL de AcOH. El producto de reducción se obtuvo en 64% de rendimiento (0.308 g, 0.809 mmol), $[\alpha]_D^{25} = -6$ ($c = 1.04$, CHCl₃); δ_H (DMSO-*d*₆, 100 °C, 500 MHz): 0.64 (dtdd, 1H, $J = 12.1, 8.7, 8.6, 5.8$ Hz, CH₂CH₂CH₂), 0.89 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, -NH-CH₂CH₃), 1.25-1.38 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.44 [s, 9H, -C(CH₃)₃], 1.77 (dtd,

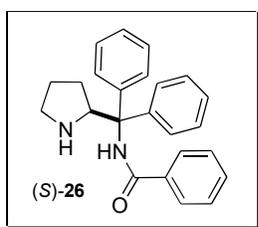
1H, $J = 13.5, 4.4, 3.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.95-2.1 (m, 4 H, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.24 (ddd, 1H, $J = 10.7, 9.2, 5.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5.03 (dd, 1H, $J = 9.2, 2.9$ Hz, CH_2^*CHN), ArH: 7.21-7.36 (m, 8H), 7.39-7.44 (m, 2H). δ_{C} (DMSO- d_6 , 100 °C, 125 MHz): 15.03 ($-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.12 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.34 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 27.82 [$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 36.57 (NHCH_2CH_3), 47.01 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 62.83 (N^*CHCH_2), 70.218 [$-\text{C}(\text{Ph}_2)-\text{NH}-\text{Et}$], 78.31 [$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{O}$], ArC: 125.8, 126.22, 126.62, 126.98, 128.55, 129.34, C-*ipso*: 141.08, 142.6; 155.3 [$-\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{O}t\text{Bu}$]. IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (ATR) cm^{-1} : 3344, 2971, 1665 (C=O), 1456, 1388, 1363, 1290, 1253, 1163, 1120, 1032, 985, 907, 866, 766, 703. HR-ESI-TOF $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z) calculada para $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 381.253655; encontrado: 381.254359, (error = 1.84654 ppm).



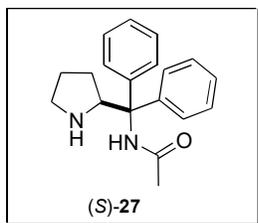
(S)-N-[Difenil(pirrolidin-2-il)metil]-4-metilbencensulfonamida, (S)-25.

En un matraz fondo redondo (25 mL) provisto de agitación magnética y tapa, se colocaron 246 mg (0.48 mmol) de la sulfonamida (S)-20, enfriando en baño de hielo, se adicionaron lentamente 1.0 mL de ácido fórmico. Se continuó agitando a temperatura ambiente por 18 h. La reacción se neutralizó con hidróxido de amonio [$\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{conc})} + 3 \text{ mL H}_2\text{O}$] a 0 °C, se extrajo la mezcla con AcOEt (3 x 25 mL), el conjunto de extracciones orgánicas se lavó con salmuera y posteriormente se secó con Na_2SO_4 . La fase orgánica se concentró a vacío y el crudo se purificó por columna de sílice utilizando un gradiente $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow [\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{MeOH} (95:5)]$. Se obtuvieron 167 mg (0.411 mmol) del producto esperado, equivalentes a un 85% de rendimiento. $[\alpha]_D^{25} = -28$ ($c = 1.03$, CHCl_3); δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz): 1.23-1.34 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.51-1.68 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.72-1.82 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 2.31 (s, 3H, $\text{Ph}-\text{CH}_3$), 2.68-2.74 (m, 1H, NCH_2CH_2), 2.77-2.84 (m, 1H, NCH_2CH_2), 4.21 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 6.47 (a, 1H, NHSO_2pTol), 6.92-6.97 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.05-7.27 (m, 12H, ArH). δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz): 21.35 ($\text{Ph}-\text{CH}_3$), 25.58 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.48 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 46.36 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 65.66 (N^*CHCH_2), 69.94 [$\text{C}(\text{Ph}_2)\text{NHTs}$], ArC: 126.62, 127.02, 127.09, 127.39, 128.68, 129.327, 129.71, C-*ipso*: 139.37, 140.78, 141.81, 141.94. IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (ATR) cm^{-1} : 3351, 3258, 2923, 1749, 1522, 1385, 1303, 1154, 1095, 1052, 900, 812, 703, 664. HR-ESI-TOF $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z) calculada para $[\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$: 407.178777; encontrado: 407.179084, (error = 0.754959 ppm).

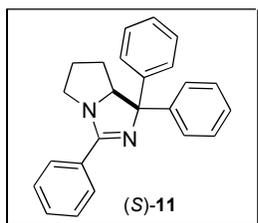
Procedimiento general 3 para la remoción del grupo Boc utilizando CF₃CO₂H. En un matraz de fondo redondo acondicionado con atmósfera inerte se disolvió la cantidad requerida del derivado *N*-Boc protegido en una pequeña cantidad de cloruro de metileno seco (~13.5 mL/g). Una vez disuelta la materia prima se agregó TFA (1-8 mL/g) a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 10 min para posteriormente dejar en agitación a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo la solución se basificó con NaOH 1 M y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor. El crudo resultante se purificó por columna cromatográfica empleando fases de CH₂Cl₂:MeOH (100:0 → 95:5).



(S)-N-[Difenil(pirrolidin-2-il)metil]benzamida, (S)-26. Se empleó el procedimiento general 3, utilizando 3.86 g de la amida (*S*)-**21** (8.45 mmol) en 8 mL de CH₂Cl₂ y 5 mL de TFA, en agitación durante 12 h a temperatura ambiente. En el caso de esta amida, la mezcla de reacción no se basificó, secando a presión reducida durante tiempo prolongado, obteniéndose el trifluoroacetato de (*S*)-**26** en rendimiento mayor al 95% como un aceite incoloro, $[\alpha]_D^{25} = -6$ ($c = 1.04$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 2.04-2.26 (m, 3H, CH₂CH₂*CH), 2.41-2.59 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 3.22-3.32, 3.47-3.56 (m, 2H, CH₂CH₂N), 5.28 (ddd, 1H, $J = 14.4, 8.6, 7.0$ Hz, CH₂CH₂*CH), ArH: 7.29-7.45 (m, 9H), 7.54-7.6 (m, 2H), 7.66-7.7 (m, 1H); NH, NH₂⁺: 9.21 (a, 1H), 9.77 (a, 1H), 10.86 (a, 2H, CF₃CO₂H). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 24.78 (CH₂CH₂CH₂), 27.19 (CH₂CH₂*CH), 46.07 (CH₂CH₂N), 65.16 (CH₂CH₂*CH), 69.18 [C(Ph₂)NHPh], 115.46 (c, CF₃CO₂H, $J_{C-F} = 285.3$ Hz), ArC: 125.86, 126.41, 127.36, 128.65, 128.95, 129.17, 129.46, 129.79, 129.92, 130.38, 132.02, C-*ipso*: 133.65, 138.25, 142.43; 160.73 [-O(C=O)CF₃, $J_{C-F} = 40.3$ Hz], 170.24 [-NH(C=O)Ph]. IR $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm⁻¹: 3334, 3057, 2941, 2867, 1665 (C=O), 1477, 1288, 1187, 1099, 760, 699, 606. MS (IE) m/z (%): 356 (2), 292 (2), 264 (2), 253 (2), 252 (9), 251 (3), 250 (3), 222 (2), 209 (2), 207 (3), 174 (2), 160 (6), 145 (3), 133 (2), 132 (9), 131 (25), 130 (2), 121 (2), 120 (15), 119 (4), 118 (12), 117 (18), 116 (2), 115 (6), 106 (12), 104 (8), 103 (6), 92 (9), 91 (100), 90 (3), 78 (3), 77 (3), 65 (7), 55 (5). HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (m/z) calculada para [C₂₄H₂₄N₂O + H]⁺: 357.196140; encontrado: 357.196291, (error = 0.4227 ppm).

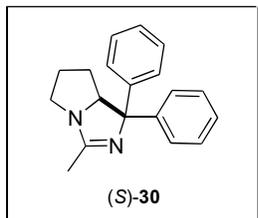


(S)-N-[Difenil(pirrolidin-2-il)metil]acetamida, (S)-27. Se empleó el procedimiento general 3, utilizando 0.50 g de la amida (S)-22 (1.27 mmol) en 2 mL de CH₂Cl₂ y 0.5 mL de TFA, en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. En el caso de esta amida, la mezcla de reacción no se basificó, secando a presión reducida durante tiempo prolongado, obteniéndose el trifluoroacetato de (S)-27 en rendimiento mayor al 95% como un aceite incoloro, $[\alpha]_D^{25} = -43$ ($c = 1.0$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.95-2.11 (m, 3H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.99 (a, 1H), 3.25-3.4 (m, 1H), 4.9-5.1 (m, 1H), 7.19-7.44 (m, 10H), 8.4 (a, 1H), 9.29 (a, 1H), 10.39 (a, 1H). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 23.62, 24.85, 27.3, 46.0, 64.94, 68.82, 126.14, 126.64, 128.58, 128.77, 129.32, 129.53, 139.07, 141.75, 174.24 [-NH(C=O)CH₃]. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 3317, 3057, 3028, 2970, 2871, 1663 (C=O), 1600, 1578, 1508, 1476, 1446, 1289, 1201, 1127, 1075, 1030, 800, 761, 698. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (m/z) calculada para [C₁₉H₂₂N₂O + H]⁺: 295.18049; encontrado: 295.180668, (error = 0.6030 ppm).



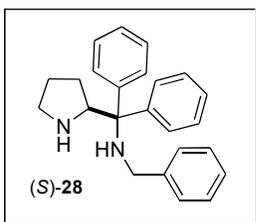
(S)-1,1,3-Trifenil-5,6,7,7a-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-e]imidazol, (S)-11. Con el objeto de generar la amidina (S)-11 se emplearon las condiciones fuertemente básicas descritas a continuación: en un matraz fondo redondo de 250 mL provisto de agitación magnética y refrigerante, se colocaron 2.91 g del trifluoroacetato de la amida (S)-26 (6.19 mmol) en 100 mL de MeOH y 652 mg de NaOH (2.65 equiv., 16.4 mmol) disueltos en 10 mL de agua. La mezcla se calentó, dejando a reflujo durante 6 h. Después de este periodo, se evaporó el disolvente, el residuo se diluyó con acetato de etilo y la suspensión resultante se lavó con agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor y el crudo fue purificado por columna cromatográfica empleando AcOEt puro como eluyente, obteniéndose 1.947 g (93% rendto., 5.75 mmol) de la amidina esperada como un sólido blanco, p. f. = 113 °C, $[\alpha]_D^{25} = -456$ ($c = 1.0$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 270 MHz): 0.98 (dddd, 1H, $J = 12.4, 10.8, 10.4, 8.7$ Hz, CH₂CH₂*CH), 1.46 (dddd, 1H, $J = 12.4, 6.2, 5.7, 2.9$ Hz, CH₂CH₂*CH), 1.69-1.88 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 3.27 (ddd, 1H, $J = 10.6, 8.4, 8.2$ Hz, CH₂CH₂N), 3.45 (ddd, 1H, $J = 10.8, 7.7, 4.2$ Hz, CH₂CH₂N), 4.73 (dd, 1H, $J = 10.4, 5.7$ Hz, CH₂CH₂*CH), ArH: 7.11-7.59 (m, 13H), 7.83-7.92 (m, 2H). δ_C (CDCl₃, 68 MHz): 25.7 (CH₂CH₂CH₂), 29.53 (CH₂CH₂*CH), 49.73 (CH₂CH₂N), 74.14 (CH₂CH₂*CH), 78.41 [-C(Ph)₂-NHAc], ArC: 126.33, 126.62, 127.11, 127.65, 127.81, 128.1, 128.21, 128.95, 130.27,

C-ipso: 131.49, 144.68, 148.49; 166.45 [-N=C-Ph]. **IR** $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm^{-1} : 3056, 2965, 1596, 1569, 1493, 1446, 1359, 1028, 1007, 750, 695. **HR-ESI-TOF** [M+H]⁺ (*m/z*) calculada para [C₂₄H₂₂N₂ + H]⁺: 339.185575; encontrado: 339.185665, (error = 0.265341 ppm). **Análisis elemental** calculado para C₂₄H₂₂N₂ (338.45): C 85.17, H 6.55, N 8.28; encontrado: C 84.91, H 6.94, N 8.14.



(S)-3-Metil-1,1-difenil-5,6,7,7a-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-*e*]imidazol, (S)-30.

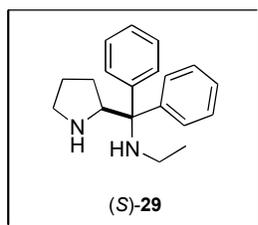
En un matraz especial para microondas se pesaron 0.444 g (1.09 mmol) del trifluoroacetato de la amida (S)-27 y se disolvieron con 20 mL de MeOH, posteriormente se adicionaron 86.9 mg de NaOH (2 equiv., 2.17 mmol) disueltos en 1 mL de agua. Una vez homogeneizada la mezcla de reacción, el matraz se colocó dentro del equipo de microondas, calentando a 60 °C e irradiando con microondas ($\lambda = 12.2$ cm) a 60 W durante 2 h. Después de este tiempo, se evaporó el metanol, se adicionaron 10 mL de agua y se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL), se juntaron los extractos orgánicos para lavar con salmuera, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto no necesitó purificación, obteniéndose con 74% de rendimiento (221 mg, 0.807 mmol). p. f. = 173 °C, $[\alpha]_D^{25} = -635$ ($c = 1.01$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 0.93 (dddd, 1H, $J = 12.3, 10.6, 10.3, 9.2$ Hz, CH₂CH₂*CH), 1.39 (dtd, 1H, $J = 12.5, 6.1, 3.2$ Hz, CH₂CH₂*CH), 1.73-1.85 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.02 [s, 3H, -N=C-CH₃], 3.28 (ddd, 1H, $J = 11.1, 8.0, 4.9$ Hz, CH₂CH₂N), 3.41 (ddd, 1H, $J = 11.2, 7.9, 7.7$ Hz, CH₂CH₂N), 4.51 (dd, 1H, $J = 10.3, 6.0$ Hz, CH₂CH₂*CH), ArH: 7.15-7.23 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.38-7.44 (m, 4H). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 14.92 [-N=C-CH₃], 25.22 (CH₂CH₂CH₂), 28.81 (CH₂CH₂*CH), 47.05 (CH₂CH₂N), 72.98 (CH₂CH₂*CH), 77.78 [-C(Ph₂)-N], ArC: 126.24, 126.57, 126.83, 127.59, 127.68, 128.08, *C-ipso*: 144.65, 148.23; 164.1 [-N=C-CH₃]. **IR** $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm^{-1} : 3057, 2981, 2957, 2162, 1980, 1743, 1614, 1485, 1444, 1386, 1342, 1270, 1224, 1127, 1065, 1023, 978, 887, 758, 698, 661. **HR-ESI-TOF** [M+H]⁺ (*m/z*) calculada para [C₁₉H₂₀N₂ + H]⁺: 277.169925; encontrado: 277.169858, (error = -0.241729 ppm).



(S)-N-Bencildifenil(pirrolidin-2-il)metanamina, (S)-28.

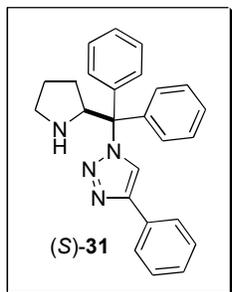
Se siguió el procedimiento general 3 con las siguientes cantidades: 170 mg de la amina (S)-23 (0.383 mmol) disueltos en 3 mL de CH₂Cl₂ más 1 mL de TFA en 2 mL de CH₂Cl₂, agitando a 0 °C durante media hora y 4 h más a temperatura ambiente. Se obtuvieron 109 mg de la diamina esperada (83% rendto., 0.404

mmol). $[\alpha]_D^{25} = -8$ ($c = 1.04$, CHCl_3); δ_{H} (CDCl_3 , **500 MHz**): 1.03 (tt, 1H, $J = 13.2$, 6.6 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.52 (tt, 1H, $J = 13.2$, 7.0 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.73 (dt, 1H, $J = 13.9$, 7.2 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.92 (dddd, 1H, $J = 13.6$, 7.4, 6.8, 6.3 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 2.5 (dt, 1H, $J = 10.2$, 6.6 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.81 (dt, 1H, $J = 10.2$, 6.9 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.36, 3.48 (d, 2H, $J = 12.3$ Hz, $-\text{NHCH}_2\text{Ph}$), 4.23 (dd, 1H, $J = 7.5$, 7.0 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), ArH : 7.18-7.36 (m, 11H), 7.41-7.47 (m, 4H). δ_{C} (CDCl_3 , **125 MHz**): 25.43 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.84 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 46.85 ($\text{CH}_2\text{NH}^*\text{CH}$), 47.3 ($-\text{NHCH}_2\text{Ph}$), 62.92 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 68.77 [$-\text{C}(\text{Ph}_2)\text{NHBn}$], ArC : 126.75, 126.78, 127.64, 127.68, 128.13, 128.27, 129.01, 129.15, $\text{C-}ipso$: 140.88, 143.79, 144.03. **IR** $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (**ATR**) cm^{-1} : 3026, 2959, 2869, 1493, 1451, 1070, 1029, 906, 729, 700. **HR-ESI-TOF** $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z) calculada para $[\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2 + \text{H}]^+$: 343.216876; encontrado: 343.2176932, (error = 0.164572 ppm).



(S)-N-[Difenil(pirrolidin-2-il)metil]etanamina, (S)-29. Se siguió el procedimiento general 3 con las siguientes cantidades: 192 mg de la amina (**S**)-**24** (0.505 mmol) disueltos en 5 mL de CH_2Cl_2 más 1 mL de TFA en 2 mL de CH_2Cl_2 , agitando a 0°C durante media hora y 4 h más a temperatura ambiente. Se obtuvieron 113.2 mg de la diamina esperada (80% rendto.,

0.404 mmol). $[\alpha]_D^{25} = -35$ ($c = 1.02$, CHCl_3); δ_{H} (CDCl_3 , **500 MHz**): 0.94-1.07 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.02 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.44-1.54 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.63 (tdd, 1H, $J = 9.9$, 8.3, 6.9 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.87 (dtd, 1H, $J = 13.2$, 7.9, 5.6 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 2.21, 2.29 (dc, 2H, $J = 10.8$, 7.1 Hz, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.47 (dt, 1H, $J = 10.0$, 6.7 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.77 (dt, 1H, $J = 10.2$, 6.9 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.11 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, CH_2^*CHN), ArH : 7.22-7.33 (m, 6H), 7.34-7.41 (m, 4H). δ_{C} (CDCl_3 , **125 MHz**): 15.75 ($-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.47 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.81 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 37.18 ($-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 46.73 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^*\text{CH}$), 63.07 (N^*CHCH_2), 68.74 [$\text{C}(\text{Ph}_2)\text{NHET}$], ArC : 126.53, 126.61, 127.5, 129.08, 129.1, $\text{C-}ipso$: 144.05. **IR** $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (**ATR**) cm^{-1} : 2959, 2885, 1598, 1492, 1445, 1076, 1032, 908, 759, 731, 701. **HR-ESI-TOF** $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z) calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2 + \text{H}]^+$: 281.201226; encontrado: 281.201343, (error = 0.418076 ppm).



(S)-1-[Difenil(pirrolidin-2-il)metil]-4-fenil-1H-1,2,3-triazol, (S)-31. En un matraz fondo redondo (25 mL) provisto de agitación magnética se colocaron 365 mg (1.31 mmol) de la azida (S)-17, 0.144 mL (1.31 mmol, 0.134 g) de fenilacetileno, 13.1 mg de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4%-mol) y 5 mL de una mezcla metanol-agua (9:1). Se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla se diluyó con 5 mL de $\text{H}_2\text{O}-\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{ac})}$ (9:1) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL).

La fase orgánica resultante se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó en columna de sílice utilizando como eluyente primero un gradiente Hex:AcOEt (90:10→80:20) y luego un gradiente AcOEt:MeOH (100:0→95:5). Se obtuvieron 213 mg equivalentes al 47% de rendimiento. $[\alpha]_D^{25} = +36$ ($c = 1.0$, CHCl_3); δ_{H} (**DMSO- d_6 , 500 MHz**): 0.67-0.81 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.37-1.46 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.46-1.54 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 2.14 (dc, 1H, $J = 12.9, 8.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 2.31 (ddd, 1H, $J = 10.1, 5.9, 5.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.72 (dt, 1H, $J = 9.1, 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5.14 (dd, 1H, $J = 8.5, 5.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), ArH: 7.27-7.37 (m, 11H), 7.4 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.85 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 8.43 (s, 1H, N=N-N-CHC); δ_{C} (**DMSO- d_6 , 125 MHz**): 25.57 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.77 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 46.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 62.03 (N^*CHCH_2), 76.93 [$-\text{C}(\text{Ph}_2)-$], ArC: 122.71, 125.33, 127.64, 127.7, 127.94, 128.03, 128.47, 128.93, 129.52, C-*ipso*: 130.76, 145.27. **IR** $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (**ATR**) cm^{-1} : 1493, 1447, 1400, 1072, 1035, 972, 848, 761, 694. **HR-ESI-TOF** $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z) calculada para $[\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4 + \text{H}]^+$: 381.207374; encontrado: 381.207382, (error = 0.022423 ppm).

1.6 Bibliografía

1. (a) E. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1986-2012. (b) L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier: Amsterdam, **2005**, pp. 100-101.
2. Lattanzi, *Chem. Commun.*, **2009**, 1452–1463.
3. (a) Ref. [50], Antecedentes: J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard and K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18296-18304. (b) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, *45*, 248-264.
4. M. Braun, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 2550-2562.
5. Se llevó a cabo la reacción entre el aminoalcohol (*S*)-**2** con MsCl y NaN₃, la cual resultó infructuosa. También se probaron ácidos de Lewis, tal como la reacción desarrollada por Hassner y col. (*J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4237-4244) empleando TiCl₄ y HN₃ en solución; así como las condiciones reportadas por Zwierzak y Koziara (*Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 6513-6516) utilizando BF₃·Et₂O y (CH₃)₃SiN₃; mas en ambos casos no se obtuvo el producto deseado.
6. Ref. [18a], Introducción General: J. Olivares-Romero, Tesis Doctoral: *Síntesis de diaminas quirales derivadas de (S)-prolina y su aplicación en Síntesis Asimétrica*, CINVESTAV-IPN. Departamento de Química, **2008**.
7. Ref. [17], Introducción General: J. Olivares-Romero, E. Juaristi, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9992–9998.
8. D. Uraguchi, S. Sakaki, Y. Ueki, T. Ito, T. Ooi, *Heterocycles*, **2008**, *76*, 1081-1085.
9. N. Hosoda, H. Kamito, M. Takano, Y. Takebe, Y. Yamaguchi, M. Asami, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 1739-1746.
10. H. N. Roy, A. Pitchaiah, M. Kim, I.-T. Hwang, K.-I. Lee, *RSC Advances*, **2013**, *3*, 3526-3530.
11. Z. Shi, B. Tan, W. W. Y. Leong, X. Zeng, M. Lu, G. Zhong, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5402-5405.

- 12.(a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis*, **2006**, 890-891. (b) El bromobenceno fue purificado de acuerdo a la técnica descrita en: D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Inc.: Londres, 1988, p. 100.
13. J. V. Bhaskar Kanth, M. Periasamy, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 5127-5132.
14. J. F. O'Connell, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4775-4777.
- 15.(a) F. M. Brower, N. E. Matzek, P. F. Reigler, H. W. Rinn, C. B. Roberts, D. L. Schmidt, J. A. Snover, T. Terada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 2450-2453. (b) N. M. Yoon, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2927-2938. (c) A. Claesson, L.-I. Olsson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 7302-7311.
16. M. E. Jung, G. Piizzi, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 1735-1766.
17. D. Urankar, M. Steinbücher, J. Kosjek, J. Košmrlj, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2602-2613.
18. W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann: Cornwall, 2003, THF: p. 361, tolueno: p. 370, CH₂Cl₂: p. 198.
19. J. C. Touchstone, M. F. Dobbins, *Practice of Thin Layer Chromatography*, Wiley-Interscience: New York, **1983**, Capítulo 7, pp. 163-224.
- 20.(a) SHELX-97, Sheldrick, G. M. Programs for Crystal Structure Analysis; University of Göttingen: Alemania, 1997. (b) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallographica*, **2008**, *A64*, 112-122.
21. WinGX and ORTEP for Windows: an update, L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, **2012**, *45*, 849-854. (b) WinGX suite for small molecule single-crystal crystallography, L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, **1999**, *32*, 837-838.
- 22.(a) <http://www.crystalimpact.com/diamond>, Diamond -Crystal and Molecular Structure Visualization. Crystal Impact - Dr. H. Putz & Dr. K. Brandenburg GbR, Kreuzherrenstr. 102, 53227 Bonn, Germany. (b) G. Bergerhoff, M. Berndt, K. Brandenburg, *J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol*, **1996**, *101*, 221-225. (c) W. T. Pennington, *J. Appl. Cryst.*, **1999**, *32*, 1028-1029.
23. P. Huy, J.-M. Neudörfl and H.-G. Schmalz, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 216-219. (b) P.-A. Wang, W.-M. Liu and X.-L. Sun, *Org. Prep. Proc. Int.*, 2011, **43**, 477-483. (c) G. Szöllösi, G. London, L. Baláspiri, C. Somlai, M. Bartók, *Chirality*, 2003, **15**, S90-96.
24. R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 2828-2840. (b) Cf. Y. Sheng, X. Feng, Y. Li, G. Zhang, Y. Jiang, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 129-137.

25. K. C. Bhowmick, K. R. K. Prasad, N. N. Joshi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 851–855.
26. Y.-M. Zhang, P. Liu, H.-L. Zhang, *J. Chem. Res.*, **2010**, *34*, 610-612.
27. F.-M. Gautier, S. Jones, S. J. Martin, *Org. & Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 229-231.
28. K. Padiya, P. Gagare, M. Gagare, B. Lal, *Chin. J. Chem.*, **2009**, *27*, 1137-1140.
29. O. Gleeson, Y. K. Gun'ko, S. J. Connon, *Synlett*, **2013**, *24*, 1728-1734.
30. H.-S. Byun, N. Zhong, R. Bittman, *Org. Syntheses*, **2000**, *77*, 225-230.

CAPÍTULO II

**Reacciones Organocatalíticas Asimétricas:
Adición de Michael y Reacción de Mannich**

2.1 Fundamentos de Organocatálisis Asimétrica.

Las reacciones enantioselectivas han tenido un gran impacto en el progreso acelerado de la síntesis orgánica. En este contexto, la catálisis asimétrica actualmente constituye una de las más importantes áreas en la investigación en química orgánica. Entre los avances trascendentales destacan el desarrollo de la catálisis asimétrica con el uso de metales, llevando a cabo procesos como la activación de enlaces π , la activación mediante un ácido de Lewis, y la oxidación o reducción enantioselectiva.^[1]

Como anteriormente se había mencionado, el término catálisis enantioselectiva usualmente se relacionaba al empleo de metales en un ambiente quirál (complejos de coordinación quirales). Aunque éstos presentan varias ventajas sobre los catalizadores netamente orgánicos –dada su gran reactividad y la facilidad de formar complejos con una formidable diversidad de ligantes– el uso de complejos metálicos en catálisis también exhibe algunos inconvenientes, pues los precios suelen ser elevados, los catalizadores pueden carecer de ortogonalidad con los grupos funcionales de los sustratos y también hay que considerar la toxicidad inherente a la formación de residuos contaminantes. Por estas razones, se desplegó un gran interés en el empleo de moléculas orgánicas pequeñas como catalizadores en diversos tipos de reacciones, en las cuales no se emplean metales. Esta estrategia, de la que antes había hecho alusión de forma breve, actualmente se conoce como *organocatálisis*. Recapitulando, la *organocatálisis* es la catálisis de una reacción efectuada por medio de una molécula orgánica carente de átomo metálico y suficientemente pequeña como para no ser considerada una proteína, ácido nucleico o polímero.^[2] Esta aplicación de compuestos orgánicos se ha convertido en una herramienta eficaz en la construcción de moléculas quirales. Los organocatalizadores presentan diversas ventajas:^[3]

- ❖ Habitualmente no requieren de atmósfera inerte ni disolventes secos.
- ❖ Los precios de los organocatalizadores son relativamente accesibles, pues suelen ser sintetizados a partir de compuestos procedentes del *acervo de quiralidad*.
- ❖ Generalmente, son bastante estables en comparación con las enzimas u otros catalizadores bioorgánicos.

- ❖ Además, a diferencia de las enzimas, se pueden utilizar en una gama más amplia de sustratos y en varios disolventes orgánicos.
- ❖ No son significativamente tóxicos, o pueden ser degradados de forma razonablemente sencilla.

Varios organocatalizadores han sido ligantes notables en química de coordinación y pueden funcionar como catalizadores asimétricos por sí mismos. Algunos tipos de organocatalizadores muestran características similares, en cuanto a su mecanismo de acción, con catalizadores bioorgánicos y usualmente se les refiere como emuladores de enzimas.^[4]

2.2. Reacciones Organocatalíticas Catalizadas por Aminas Secundarias: α -Funcionalizaciones.

La aminocatálisis actualmente se considera como uno de los métodos más sólidos para llevar a cabo α -funcionalizaciones, principalmente de aldehídos y cetonas. Como ya se había mencionado, muchas transformaciones se basan en el mecanismo de enamina, el cual ha sido ampliamente estudiado. En la Figura 1 se muestra *grosso modo* el conocido mecanismo de α -funcionalización de aldehídos vía enamina, donde se representa el catalizador pirrolidínico mediante una estructura genérica a modo ilustrativo.

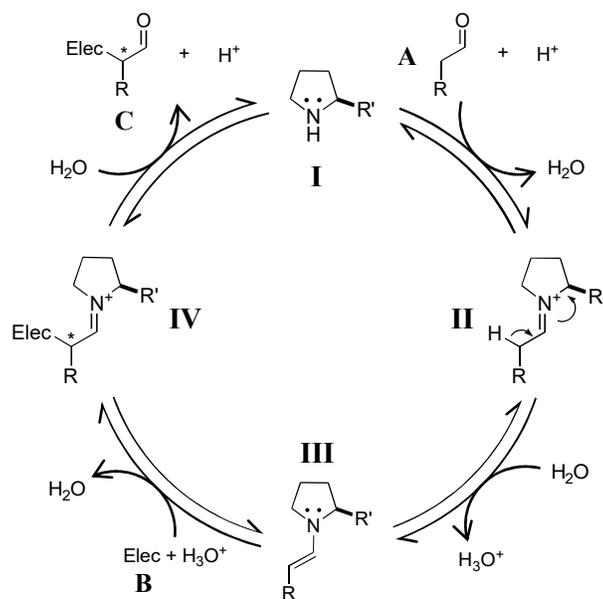


Figura 1. Mecanismo general de reacciones de α -funcionalización de aldehídos catalizada por derivados de pirrolidina.

El ciclo catalítico comienza con la condensación de la amina quiral **I** y el aldehído **A**, formándose un intermediario de ión iminio **II**, que a su vez incrementa la acidez de los protones alfa al doble enlace $C=N^+$. La desprotonación favorecida por dicho efecto da lugar a un intermediario de enamina bastante nucleofílico **III**. Este intermediario puede atacar a un electrófilo **B** y por tanto, se regenera el fragmento de ión iminio (especie **IV**). Finalmente, la hidrólisis del intermediario de ión iminio **IV** libera al aldehído resultante α -funcionalizado **C**, regenerándose el organocatalizador de amina secundaria **I**, lo cual permite que éste pueda reingresar al ciclo catalítico.^[5]

El principal intermediario en el mecanismo presentado en la figura 1 es la enamina **III**, por la cual esta clase de transformaciones se denomina *catálisis de enamina*. El origen de la

estereoinducción observada en las reacciones organocatalíticas parte de la premisa referente al conformero de enamina más estable, la *s-trans-trans* enamina, indistintamente de la naturaleza del sustituyente (posición 2) en el anillo pirrolidínico propio del catalizador.^[5] Además, las altas estereoselectividades (ee, rd) no sólo son viables debido al fácil acceso de los principales organocatalizadores en ambas formas enantioméricas, sino a la posibilidad de dirigir los electrófilos utilizando la formación de enlaces de hidrógeno o efectos estéricos,^[6] como se puede apreciar de forma general en la figura 2.

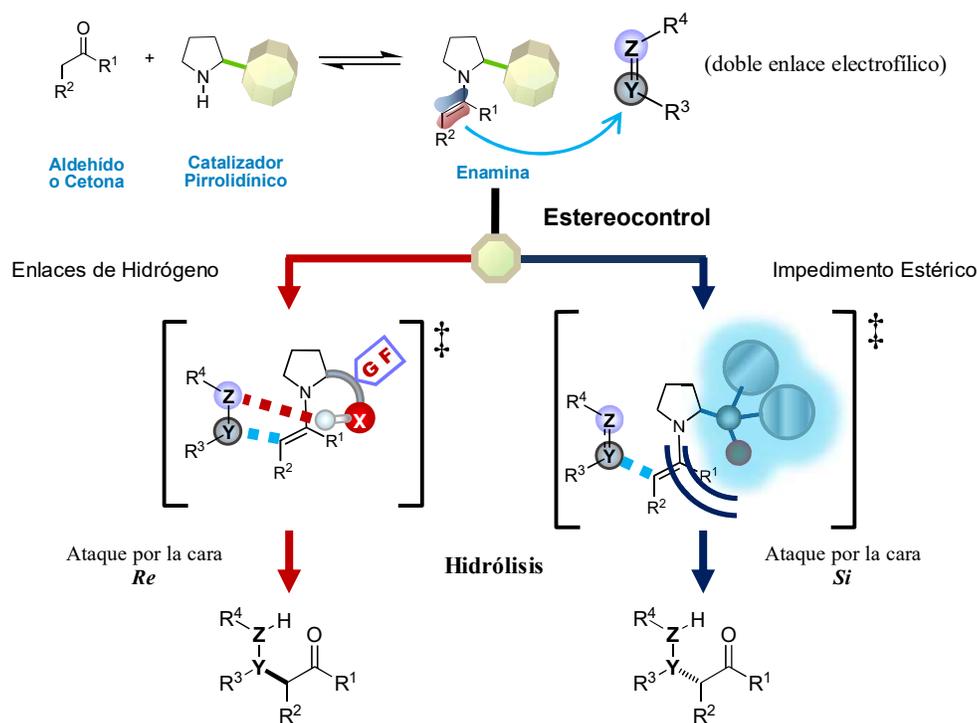


Figura 2. Los dos modos de estereocontrol en la catálisis vía enamina: estos efectos directores generalmente darán lugar a diferentes enantiómeros de los productos aún si ambos catalizadores análogos, tanto el catalizador capaz de formar enlaces de hidrógeno (izquierda) como el que actúa por efecto estérico (derecha), tienen la misma estereoquímica absoluta.

Por lo tanto, se ha propuesto que una interacción de enlace de hidrógeno explica la estereoinducción observada en el caso de la (*S*)-prolina como catalizador de las reacciones aldólica, de Mannich, de aminación y de hidroxilación (ver figura 21 en Antecedentes Generales);^[7] donde el electrófilo posee un heteroátomo electronegativo con un par de electrones libres capaz de actuar como aceptor de enlaces de hidrógeno. Alternativamente, se ha sugerido que los catalizadores con sustituyentes voluminosos en la posición 2 del anillo de pirrolidina dirigen la aproximación del electrófilo mediante efectos estéricos.^[8] Esto ha explicado la estereoinducción promovida por los

sililéteres de diarilprolinoles cuando estos son utilizados como catalizadores, tanto para las reacciones aldólicas y Mannich como en reacciones de adición a olefinas deficientes de electrones. Asimismo, se han incorporado diferentes electrófilos de forma estereoselectiva a la posición alfa de varios aldehídos utilizando catálisis de enamina.

2.2.1 Reacción de Mannich

La condensación de un compuesto CH-activado (usualmente de un aldehído o cetona) con una amina primaria o secundaria (o amoniaco) y un aldehído o cetona no enolizable, la cual da lugar a derivados aminoalquilados, se conoce como reacción de Mannich. De forma más general, esta reacción implica la adición de nucleófilos de carbono (estabilizados por resonancia) a iminas o sales de iminio. El producto de la reacción es un compuesto β -amino carbonílico, que usualmente se conoce como *base de Mannich*.^[9] Las características inherentes a esta reacción le hicieron idónea para la organocatálisis asimétrica vía enamina, puesto que el principio de estas reacciones de aminocatálisis es la sencilla formación *in situ* de los análogos de enolatos quirales –las enaminas– a partir de cetonas o aldehídos con compuestos pirrolidínicos. Por lo anterior, List examinó las aminas quirales como catalizadores para reacciones tipo Mannich, basándose en los reportes previos acerca de reacciones aldólicas asimétricas intermoleculares catalizadas por prolina^[10] y en los resultados publicados por Kobayashi sobre reacciones de Mannich de tres componentes.^[11] List encontró que después de agitar prolina (35%-mol), *p*-nitrobenzaldehído (1.0 equiv.), y *p*-anisidina (1.1 equiv.) en acetona/DMSO (1:4) por 12 h, se formó la correspondiente base de Mannich en 50% de rendimiento y 94% ee (figura 3).^[12] Este ensayo constituye la primera reacción de Mannich organocatalítica asimétrica entre un aldehído, una cetona y una amina. Sin embargo, se generaron productos de adición aldólica y compuestos de condensación como subproductos.

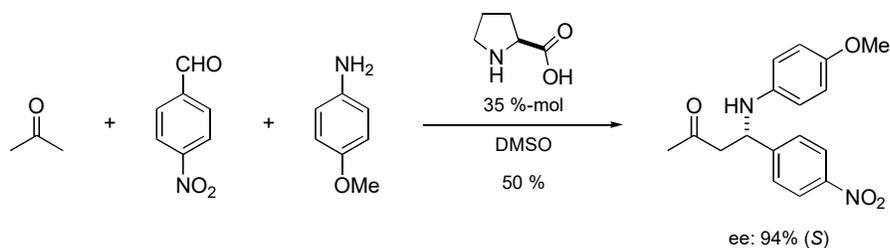


Figura 3. Reacción de Mannich de tres componentes en un sólo recipiente (*one-pot*) catalizada por prolina.

La diastereoselectividad *syn* y la configuración absoluta de la reacción de Mannich (con cetonas oxigenadas) fue corroborada con base en el análisis estructural de rayos X.^[13] La diferencia en los mecanismos entre la reacción aldólica y la reacción Mannich es la estereoselectividad (figura 4).^[14] En la reacción aldólica generalmente ocurre un ataque enantiofacial *Re*,^[15] mientras que los productos Mannich se forman a través de un ataque por la cara *Si* de la imina. Adicionalmente, la disposición tanto de la enamina como de la imina, ya sea en la configuración (*E*) o (*Z*), aumenta la

complejidad de las variantes que potencialmente rigen los estados de transición.^[16] Sin embargo, aunque se conoce que las iminas sufren isomerización (*E*)/(*Z*), las iminas (*Z*) sólo están presentes en bajas concentraciones durante el equilibrio. En consecuencia, en el estado de transición de las reacciones de Mannich, se asume que tanto la enamina de prolina como la imina adoptan la configuración (*E*). La cara *Si* de la imina es atacada selectivamente por la enamina para permitir la protonación de su par libre de electrones. El ataque por la cara *Re* resultaría en interacciones estéricas desfavorables entre la pirrolidina y el anillo aromático.^[16]

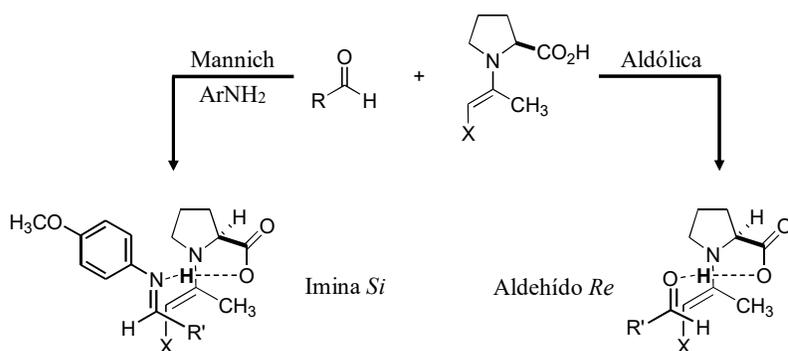


Figura 4. Estereoselectividad de la prolina en las reacciones Mannich (izquierda) y aldólica (derecha).

Asimismo, es sobresaliente el trabajo desarrollado por Córdova acerca de la reacción de Mannich organocatalizada por aminoácidos acíclicos (figura 5).^[17] Utilizando serina como catalizador, ciclohexanona, *p*-nitrobenzaldehído, *p*-anisidina, y DMSO acuoso, se formó la correspondiente base de Mannich en 60% de rendimiento, con una relación diastereomérica *syn/anti* de 6:1 y 94% de ee después de 48 h con sólo trazas de producto aldólico. Así, aminoácidos simples tales como alanina, valina, serina e isoleucina proporcionaron altas quimio-, regio-, y enantioselectividades con rendimientos superiores al 90%, rd 95:5, y ee > 99%.

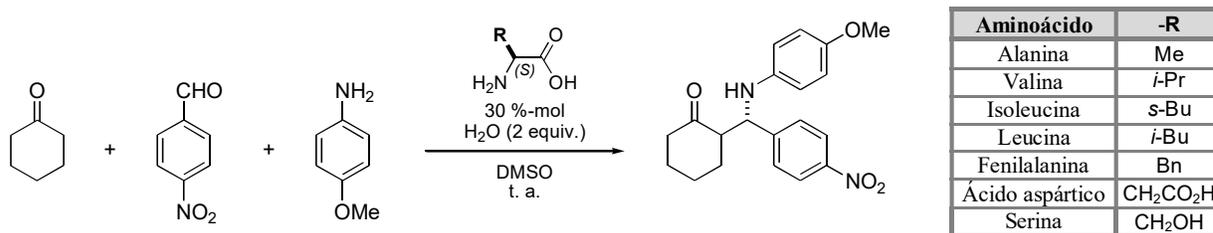


Figura 5. Aminoácidos evaluados en la reacción de Mannich *one-pot* de tres componentes.

Por otra parte, cabe resaltar que la reacción enantioselectiva de Mannich entre aldehídos y un iminio preformado a partir de formaldehído, resulta ser un método prometedor en la síntesis de β²-

aminoácidos α -sustituidos. Teniendo en cuenta lo anterior, Gellman y Chi^[18] desarrollaron una estrategia para la preparación *in situ* de un ión iminio empleando formaldehído, que a su vez se utilizaría como electrófilo en la reacción de Mannich. De esta manera, Gellman se valió del éter de dibencilaminometilo **B** para generar dicho ión iminio, el cual es necesario en la reacción de aminometilación de aldehídos (de estructura general **C**). En la transformación propiamente organocatalítica, él recurrió al catalizador de diarilprolinol (*S*)-**A**, más LiCl 1M y ácido acético como aditivos, que en conjunto mejoran la enantioselectividad de los (*S*)-aminoaldehídos resultantes (figura 6). Los aductos de aminoaldehído **D** fueron inmediatamente reducidos a los correspondientes γ -aminoalcoholes β -sustituidos **E** puesto que estos resultan ser más estables.^[18]

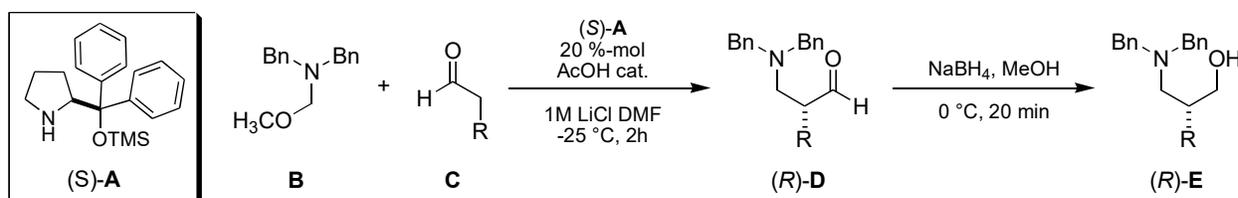


Figura 6. Aminometilación de aldehídos promovida por el catalizador de Jørgensen-Hayashi, (*S*)-**A**.

De forma casi simultánea al trabajo de Gellman, Córdova y colaboradores^[19] también reportaron la aminometilación de aldehídos utilizando el catalizador (*S*)-**A** en conjunto con aditivos. Adicionalmente, Córdova utilizó la prolina para acceder a los (*R*)-aminoaldehídos, y propuso dos estados de transición que explican la divergencia en la selectividad facial entre los catalizadores (*S*)-**A** y la (*S*)-prolina (figura 7).

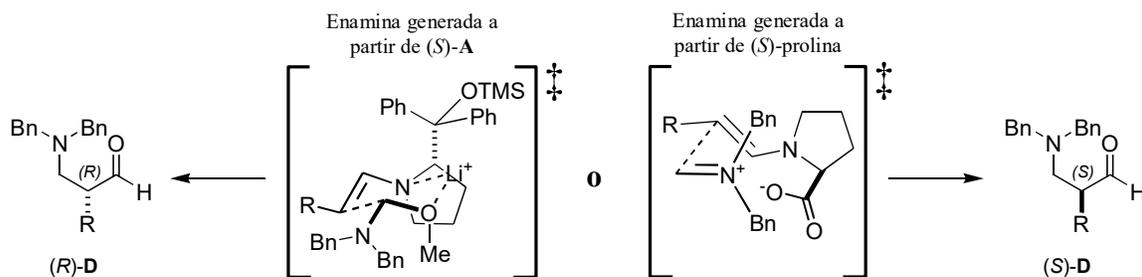


Figura 7. Estados de transición propuestos para el estereocontrol inducido por el sililéter (*S*)-**A**, y la (*S*)-prolina mediante la formación de las respectivas enaminas en la reacción de α -aminometilación.

Básicamente, se propusieron dos explicaciones mecánicas diferentes para los procesos individuales que establecen la enantioselectividad de la reacción: en el caso de (*S*)-**A**, la cara *Re* de la enamina de pirrolidina se aproxima al éter de aminometilo vía un estado de transición de seis

miembros, mediante la activación del grupo metoxi (nucleófilo). En la α -aminometilación catalizada por (*S*)-prolina, la cara *Si* de la enamina quiral se acerca al ión iminio generado *in situ*, formando un intermediario iónico con el grupo carboxilato del catalizador.^[19]

2.2.2 Reacción de adición de Michael

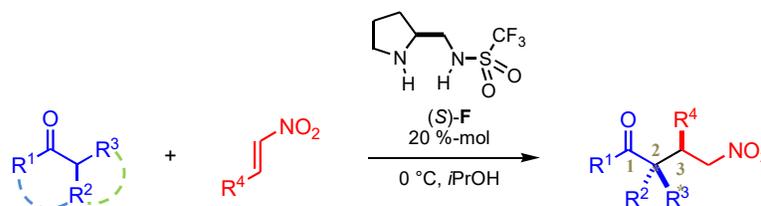
La adición de nucleófilos estabilizados de carbono a sistemas π activados se conoce como *adición de Michael* y los compuestos resultantes se denominan *aductos de Michael*.^[20] Haciendo una breve retrospectiva acerca del desarrollo de la variante enantioselectiva, para 1981 Seebach y colaboradores reportaron la reacción de enaminas aquirales con β -nitroestireno, obteniendo los aductos Michael con altos rendimientos y diastereoselectividades.^[21] El mismo grupo desarrolló la versión enantioselectiva a partir de la reacción entre enaminas quirales, formadas estequiométricamente con el éter metílico de prolinol, y nitroalquenos.^[22] En 2001, La primera reacción organocatalítica fue llevada a cabo, independientemente, por List y colaboradores,^[23] y Betancort y Barbas.^[24] Desde estos resultados iniciales, se han dedicado muchos trabajos al desarrollo de sistemas catalíticos más eficientes. Las características generales de esta reacción afines a la organocatálisis son:

- a) El donador de Michael comúnmente se genera mediante la desprotonación de un fragmento de metileno (o metino) activado por un grupo electroattractor.^[20] Por ejemplo, esto ocurre con los enlaces C–H situados entre los dos grupos carbonilo de sustratos pronucleófilos como β -cetoésteres,^[25] malonatos o 1,3-dicetonas,^[26] que resultan proclives a la formación de enolatos. Así también, se adjudica un razonamiento similar para el ciclo catalítico vía enamina, pues al formarse los correspondientes iones iminio (o iminas) a partir de aldehídos^[27] o cetonas,^[28] se infiere que los hidrógenos unidos al carbono α al enlaces C=N son fácilmente removibles.
- b) Es posible utilizar una cantidad catalítica o subestequiométrica de una base relativamente débil para promover dicha desprotonación, tal como aminas primarias,^[29] secundarias^[30] o terciarias.^[31] Con respecto a la estereoinducción, en principio se puede extrapolar la aplicabilidad de aminas quirales a prácticamente todas las moléculas que incluyan en su estructura la basicidad/nucleofilicidad de un fragmento amino, éste a su vez en consonancia con un grupo funcional capaz de establecer enlaces de hidrógeno de forma estereoquímicamente adecuada. A la par de lo anterior, también se ha aplicado a la adición de Michael el concepto de combinar la activación vía enamina con el efecto estérico de un fragmento voluminoso; pues en conjunto, se restringe el acceso hacia el electrófilo sólo a una determinada cara de la enamina (cara menos impedida).^[8, 32]

- c) Diversos compuestos olefinicos logran fungir como aceptores de Michael (alquenos activados) pues varios grupos electroattractores promueven este carácter electrofilico. En este aspecto, las nitroolefinas se han vuelto el aceptor más popular para las reacciones organocatalíticas de Michael, esto se debe a las transformaciones químicas que pueden realizarse sobre los aductos correspondientes, y a la gran variedad de catalizadores disponibles para activar esta clase de alquenos.^[32]
- d) La reacción puede llevarse a cabo tanto en disolventes próticos como apróticos. En este contexto, el agua como medio de reacción en organocatálisis ha recibido bastante atención en años recientes, puesto que resulta ser el disolvente por excelencia en química verde.^[32]

Por nombrar un buen ejemplo de organocatalizador pirrolidínico cuyo estereocontrol esté dirigido a través de enlaces de hidrógeno, haré alusión a la sulfonamida (*S*)-**F** descrita por Wang et al.^[33] Previamente, Wei Wang y colaboradores optimizaron la síntesis de la aminosulfonamida (*S*)-**F** y la evaluaron en varias reacciones organocatalíticas convencionales.^[34] En lo referente a la adición de Michael, ellos nuevamente encontraron que este catalizador es bastante versátil, pues pudieron utilizarlo eficientemente con aldehídos lineales o α,α -dialquilados, análogos de la ciclohexanona y con 3-pentanona (Tabla 1).

Tabla 1. Compendio de los mejores resultados obtenidos en reacciones de Michael con aldehídos o cetonas catalizadas por la aminosulfonamida de Wang, (S)-F.^[35] Por ejemplo, el ensayo III se refiere a la reacción entre el *n*-pentanal y el (*E*)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno; y el ensayo VIII pertenece a la reacción entre la 3-pentanona y el *trans*-nitroestireno.



| | R ¹ - | R ² - | R ³ - | R ⁴ - | Rendto. | ee | rd | Configuración | |
|-----------|------------------|---|--|---|--|----|------|---------------------------|---------------------------|
| Aldehídos | I | H- | Me- | Ph- | 77 | 97 | 12:1 | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) | |
| | II | | H- | | 99 | 96 | 50:1 | | |
| | III | | <i>n</i> C ₃ H ₇ - | <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ - | 86 | 99 | 22:1 | | |
| | IV | | | | <i>o</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ - | 63 | 94 | 20:1 | |
| | V | | Me- | Me- | <i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ - | 67 | 90 | | |
| | VI | | | | Ph- | 85 | 90 | — | (3 <i>R</i>) |
| | VII | | | -(CH ₂) ₄ - | | 89 | 93 | | |
| Cetonas | VIII | Et- | Me- | | 85 | 93 | 50:1 | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>) | |
| | IX | -(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ - | | Ph- | 87 | 98 | 50:1 | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) | |
| | X | -(CH ₂) ₂ -S-CH ₂ - | | | 95 | 97 | 30:1 | | |
| | XI | | | H- | 96 | 97 | 30:1 | | |
| | XII | | -(CH ₂) ₄ - | | <i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ - | 84 | 96 | 50:1 | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>) |
| | XIII | | | | <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ - | 92 | 98 | 50:1 | |
| | XIV | | | | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ - | 83 | 99 | 50:1 | |

Es importante mencionar que en este mismo artículo completo, W. Wang y colaboradores^[35] también describen los resultados obtenidos mediante cálculos teóricos, los cuales ayudan a explicar la estereoinducción observada tanto para aldehídos (fig. 8) como para cetonas (fig. 9). Los estados de transición para las cetonas y para los aldehídos no son iguales, pues aunque en ambos casos la configuración relativa de los productos permanece *syn*; los productos obtenidos a partir de aldehídos poseen configuración absoluta opuesta a los obtenidos a partir de cetonas.

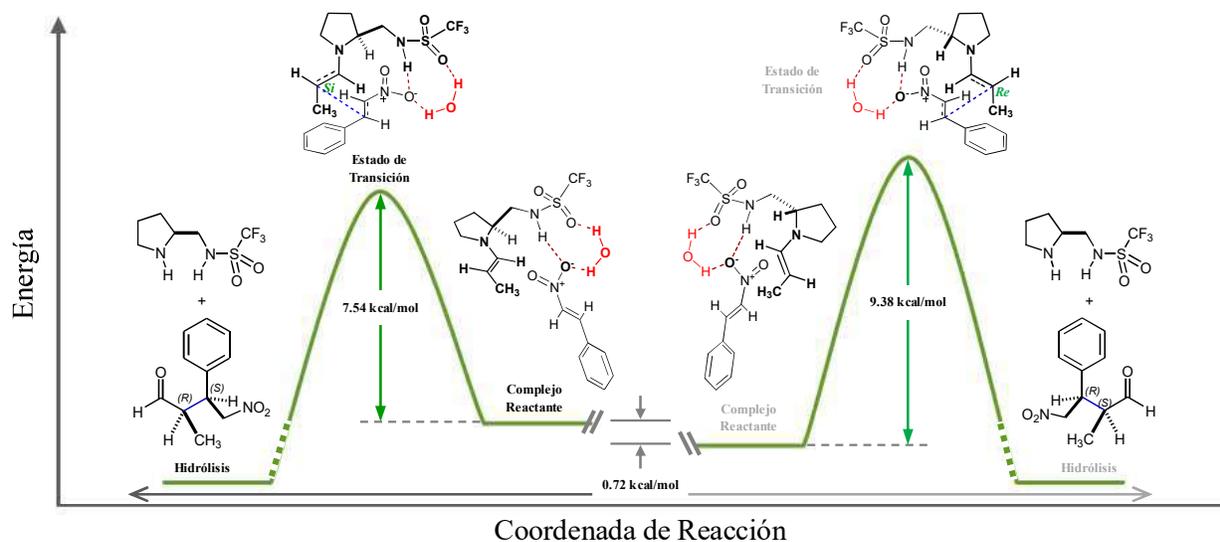


Figura 8. Estados de transición ilustrativos en la adición del *trans*- β -nitroestireno a la enamina formada entre el propanal (tabla I, ensayo I) y la sulfonamida de Wang (*S*)-F, considerando esta etapa como determinante de la velocidad. Las barreras energéticas de la adición limitante de la velocidad fueron calculadas por los autores utilizando un método DFT tomando en cuenta el disolvente, la prevalencia del estereoisómero (2*R*,3*S*) va acorde con lo obtenido experimentalmente. Tanto la formación de la enamina como la hidrólisis del complejo catalizador-producto son supuestos como procesos rápidos de baja barrera energética y de mínima influencia en la estereoselectividad.

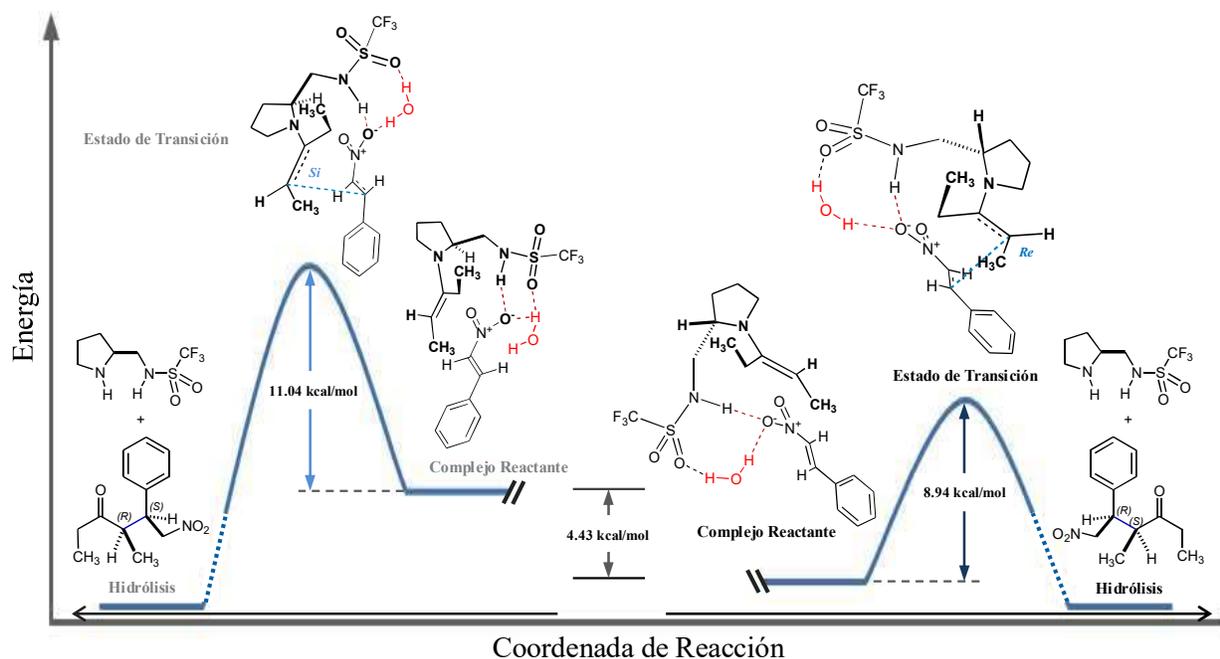


Figura 9. Estados de transición ilustrativos en la adición del *trans*- β -nitroestireno a la enamina formada entre la 3-pentanona (tabla I, ensayo VIII) y la sulfonamida de Wang (*S*)-F. El favorecimiento del estereoisómero (4*R*,5*S*) va acorde con lo obtenido experimentalmente.

En resumen, es muy factible que el contraste en la estereoselectividad para la adición de Michael en cetonas se deba principalmente a los voluminosos grupos alquilo en sustitución del hidrógeno propio de los aldehídos, puesto que éstos generan un fuerte impedimento estérico en el estado de transición. Este efecto se puede apreciar en la figura 9, donde un fragmento de etilo está mucho más cercano al grupo sulfonamida en el estado de transición *si* (izquierda), en comparación con su homólogo *re* (derecha) donde ambos fragmentos se encuentran en lados opuestos del plano.

Asimismo, Wang y colaboradores evaluaron una gran variedad de nitroestirenos arilsustituídos tanto con grupos electroattractores como electrodonadores, entre otras nitroolefinas, logrando incluso la obtención del fármaco Sch 50971 (figura 10) utilizado para el tratamiento del Alzheimer.^[35]

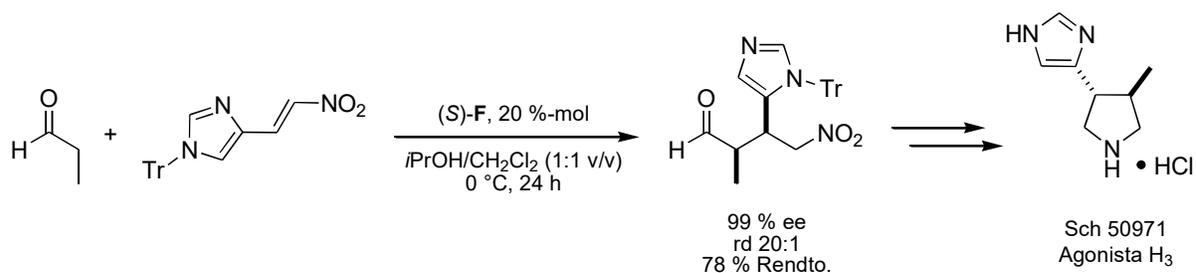


Figura 10. Síntesis del aducto de Michael precursor del fármaco Sch 50971.

2.2.3 Generalidades de la reacción de adición de Michael catalizada por diarilprolinol sililéteres del tipo Jørgensen-Hayashi.

Aunque en la actualidad parezca bastante evidente que los derivados de diarilprolinol sililéteres son aprovechables prácticamente en cualquier reacción organocatalítica vía enamina –cualidad que he referenciado en reiteradas ocasiones– aún es preciso dar crédito a Jørgensen et al.^[36] y Hayashi et al.,^[37] quienes en 2005 demostraron de forma independiente que el difenilprolinol sililéter (*S*)-**A** también resultaba ser un organocatalizador muy efectivo en la adición de Michael. Siguiendo los resultados reportados por dichos autores, se desarrollaron diversos trabajos enfocados tanto para incrementar el número de sustratos a evaluar^[38] como para ampliar la gama de sistemas catalíticos del tipo Jørgensen-Hayashi.^[39] Inclusive, el empleo de esta estrategia sirvió para optimizar la síntesis del fármaco oseltamivir (figura 11).^[40]

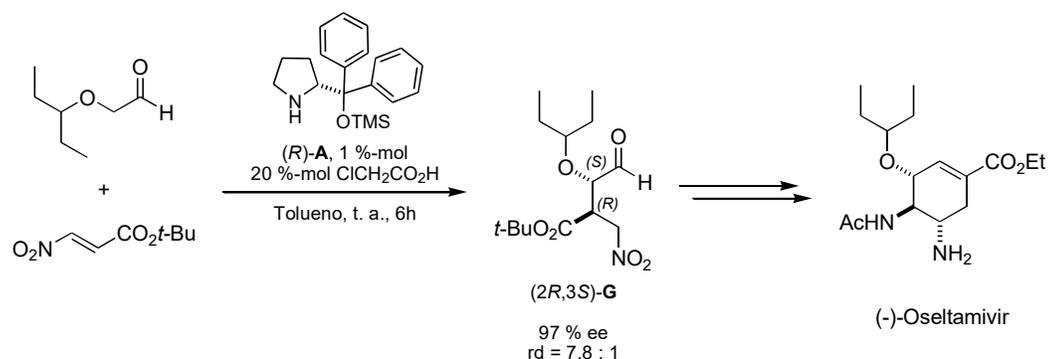


Figura 11. Reacción de Michael catalizada por el catalizador de diarilprolinol (*R*)-**A** para obtener el γ -nitroaldehído (*2R,3S*)-**G**, precursor del (-)-oseltamivir.

Otro aspecto relevante es el estudio de mejores condiciones de reacción, pues volviendo al caso del aducto de Michael (*2R,3S*)-**G**, el empleo de un aditivo tal como el ácido cloroacético, permite disminuir sustancialmente el tiempo de reacción en comparación con experimentos en ausencia de ácido.^[40] Asimismo, cabe mencionar que los resultados obtenidos conjuntamente por Seebach, Hayashi y colaboradores,^[41] sugieren que el ácido más adecuado para fungir como aditivo en la adición de un aldehído alifático común al β -nitroestireno, tendría un valor de $\text{p}K_a$ en el intervalo de 6 a 8. Además, determinaron que el aditivo ácido no afecta la enantioselectividad, aunque sí incrementa significativamente la velocidad de reacción.

Para entender mejor lo anterior es importante destacar los resultados de los estudios sobre el mecanismo de la reacción organocatalítica de Michael, en los cuales usualmente se ha examinado cada etapa de reacción de forma aislada y mediante experimentos en condiciones no catalíticas. El mecanismo generalmente aceptado (figura 12) consiste en la formación de la enamina **III** por condensación de la amina quiral **I** y un aldehído **II**. La enamina **III** se adiciona al nitroalqueno **IV** para formar el intermediario zwitteriónico **V**. La protonación del átomo de carbono perteneciente al fragmento de nitronato **V** es seguida de la hidrólisis del ión iminio **VI** para dar lugar al producto de Michael **VII** con regeneración del aminocatalizador quiral **I**.

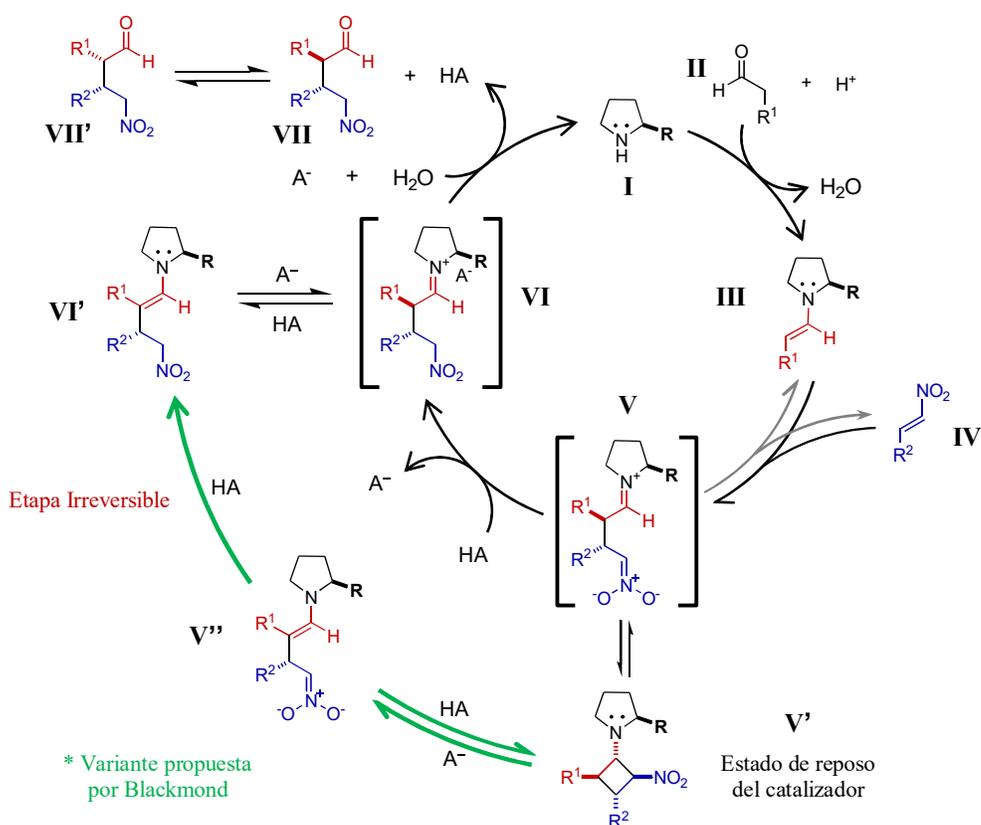


Figura 12. Mecanismo modificado de la reacción tipo Michael de aldehídos a nitroolefinas catalizada por aminas. Aunque aparentemente el ciclobutano **V'** constituye una especie parasítica, no hay un consenso acerca del rol que este intermediario cumple en el ciclo catalítico.

El ácido posee varios roles en el ciclo catalítico pues es esencial para la formación de la enamina, al catalizar la eliminación de agua después de la adición de la amina **I** al grupo carbonilo; asimismo, protona el carbono del anión nitronato en el intermediario zwitteriónico **V** para dar lugar al ión iminio **VI**, promoviendo así la conversión hacia el producto **VII**.^[41] Sin embargo, también se

sabe que la combinación de aditivo ácido más el aminocatalizador comienza a promover la epimerización una vez que los reactivos se han agotado, lo cual explica las divergencias con respecto a las diastereoselectividades reportadas en la literatura.

Por otro lado, la detección de ciclobutanos del tipo **V'** por espectroscopía de RMN condujo a varios estudios con el propósito de encontrar si estos derivados de ciclobutano constituyen intermediarios reactivos o especies parasíticas inertes (figura 12). Entonces, se sabe que una vez formado el intermediario zwitteriónico **V**, éste puede seguir dos vías: (1) la ciclización a un derivado de ciclobutano, **V'**, lo cual se favorece en condiciones anhidras; o (2) la protonación, que da lugar a un ión iminio **VI**, siendo éste último hidrolizado al producto final de la reacción de Michael, **VII**, con regeneración del catalizador **I**. No obstante, el ión iminio **VI** también puede sufrir una desprotonación para dar lugar a la enamina **VI'** del aducto de Michael.^[41]

Cabe añadir que el ciclobutano **V'** puede experimentar la apertura del anillo para volver a obtenerse el zwitterión **V** y por tanto, proporcionar acceso a la ruta de formación del producto final; siendo el aditivo ácido y el H₂O los que aceleran esta conversión. Sin embargo, el ciclobutano **V'** también puede retroceder a un equilibrio con sus precursores, la enamina **III** y el nitroalqueno **IV**. Por lo anterior, el ciclobutano **V'** en cierta medida es considerado un estado de reposo del ciclo catalítico, ya que su existencia disminuye la concentración efectiva del catalizador, inhibiendo la formación del aducto de Michael y la circulación de la amina **I** en el ciclo catalítico. Por lo tanto, Seebach, Hayashi y colaboradores propusieron que la etapa determinante en el ciclo catalítico de la reacción Michael es la protonación del zwitterión **V** al ión iminio **VI**, ya que esto previene la ciclización del zwitterión a ciclobutano o, en su defecto, la disociación del zwitterión **V** a sus correspondientes precursores olefínicos.

Esta conclusión ha sido cuestionada por Blackmond et al.,^[42] quienes con el apoyo de gran cantidad de datos experimentales, sugirieron que tanto el ciclobutano **V'** como la enamina del producto, **VI'**, son especies que intervienen en el ciclo catalítico (figura 12). Puesto que el estereocentro α a la imina sería deshecho en un ciclo catalítico que pasa a través de la enamina **VI'**, estos autores consideran la protonación de dicha enamina como un proceso altamente selectivo. Otra divergencia sobresaliente es que Blackmond y colaboradores minimizan el rol del intermediario

zwitteriónico **V** con respecto al mecanismo propuesto por Seebach, donde éste juega un papel crucial. Además, estos autores argumentan que la especie de reservorio **V'** juega un rol crítico al suprimir la erosión de la diastereoselectividad durante el progreso de la reacción pues previene la acumulación del iminio **VI** y por tanto, de la enamina de producto **VI'**.

Otro factor a considerar con los organocatalizadores de sililéteres de diarilprolinoles es la degradación de éstos y la subsecuente formación de oxazolidinas durante la reacción con aldehídos, lo cual afecta su función catalítica. En este aspecto, Gschwind y colaboradores^[43] estudiaron la velocidad de escisión del enlace O-Si en función de aditivos ácidos o básicos, del tipo de disolvente, y de la presencia de agua. Ellos encontraron que tanto los disolventes altamente polares, por ende con gran tendencia a formar enlaces de hidrógeno, como los aditivos moderadamente ácidos (pKa 7–9, DMSO), aceleraron significativamente la desprotección, mientras que los aditivos altamente ácidos o básicos no perjudicaban la eficiencia de esta clase de catalizadores. Asimismo, estudios mecanísticos adicionales revelaron que el átomo de silicio podía sufrir reacciones de sustitución. Por otra parte, incluso observaron que organocatalizadores comercialmente disponibles, tal como (*S*)-**A**, usualmente contenían de 10 a 15% de sus análogos desprotegidos.

Además, Gschwind y Zeitler^[44] encontraron que la coexistencia en equilibrio parasítico entre las enaminas de derivados de prolinol y sus respectivas oxazolidinas isoméricas era alterada por el fragmento de fenilos geminales; pues debido al efecto Thorpe-Ingold, dicho fragmento desplazaba sobremanera el equilibrio a favor de la formación de las *endo*-oxazolidinas (figura 13), en detrimento de las enaminas de derivados de prolinol. La formación de *endo*-oxazolidinas resulta en un ‘punto muerto’ en la catálisis de enamina.

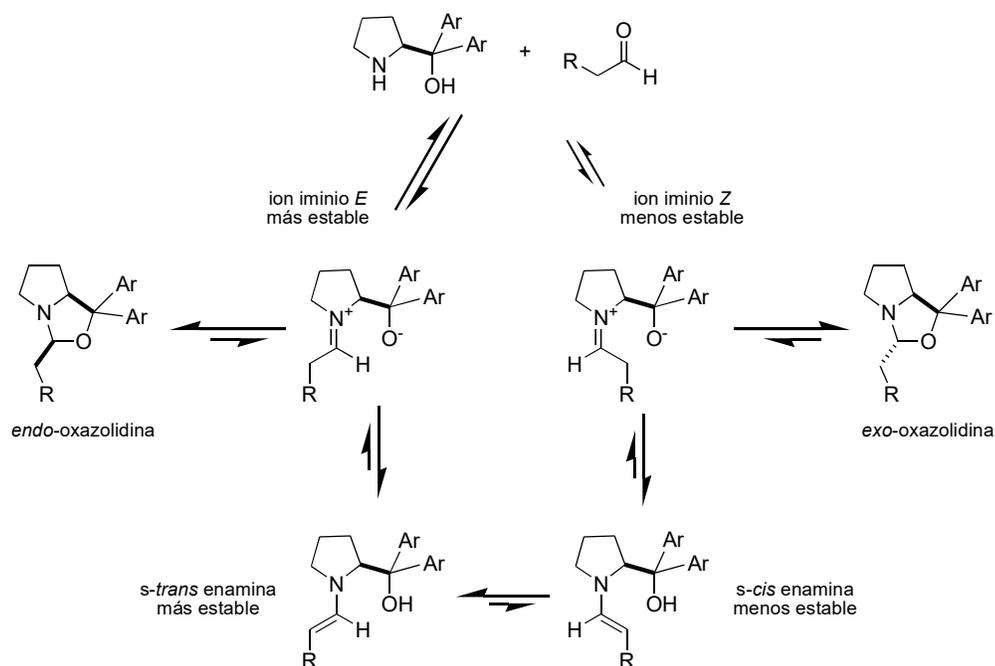


Figura 13. Equilibrios propuestos entre los materiales de partida, los iones iminio, las enaminas y las oxazolidinas.

2.3 β -Funcionalización Organocatalítica de Compuestos Carbonílicos α,β -Insaturados.

La β -funcionalización de aldehídos α,β -insaturados está muy relacionada al mecanismo de α -funcionalización vía enamina descrito en el apartado anterior; sin embargo, existen diferencias clave que repercuten en el diseño eficiente de nuevos catalizadores y la exploración de aplicaciones en diversas reacciones. En la figura 14 se describe el mecanismo simplificado para las β -funcionalizaciones de compuestos α,β -insaturados, en el cual de nuevo se forma un ión iminio **III** a partir de una condensación inicial entre el catalizador de amina secundaria **I** y el aldehído **II** (por lo que este tipo de catálisis también se denomina *catálisis de ión iminio*). Este ión iminio conjugado **III** es la especie reactiva en las β -funcionalizaciones. La adición de un nucleófilo **IV** al átomo de carbono β del ión iminio da lugar a la enamina β -funcionalizada **V**, que está en equilibrio tautomérico con el correspondiente ión iminio **VI**. Como en el caso de las α -funcionalizaciones, el ión iminio **VI** se hidroliza para liberar al producto **VII** y al catalizador **I**.^[5]

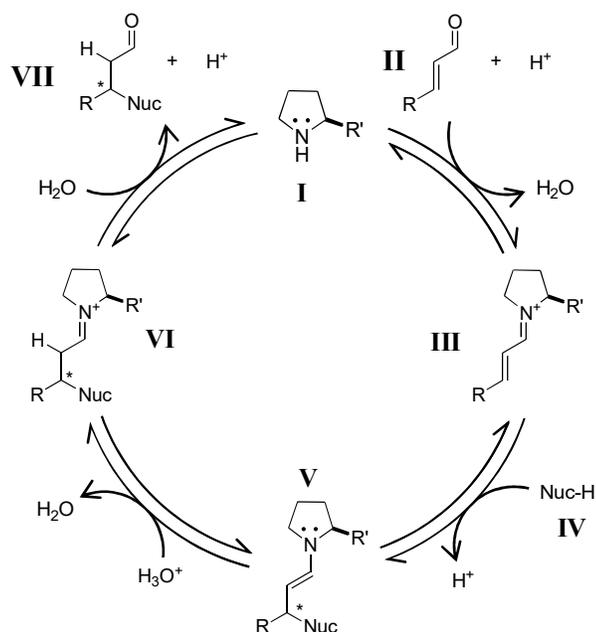


Figura 14. β -Funcionalizaciones de aldehídos α,β -insaturados catalizadas por derivados de pirrolidina.

La estructura y la reactividad del intermediario **III** han sido estudiadas por métodos computacionales y experimentales.^[45] Cálculos teóricos han mostrado que el ión iminio *trans-trans* se encuentra favorecido energéticamente, tanto en la estructura puntual como en el estado de transición en el cual un nucleófilo se aproxima por la cara *Re*. El control de la configuración de

ambos dobles enlaces, así como de la orientación del nucleófilo entrante, es de gran importancia en el diseño de catalizadores usados en reacciones de adición altamente enantioselectivas. Cabe mencionar que el estereocontrol en las β -funcionalizaciones se basa exclusivamente en el impedimento estérico para proteger una de las caras diastereotópicas (figura 15), a diferencia de las α -funcionalizaciones, donde la formación de enlaces de hidrógeno juega un rol importante en la orientación del electrófilo. Recientemente, el grupo de Seebach reportó las estructuras de rayos X correspondientes a varios iones iminio, y éstas a su vez concordaron con los cálculos teóricos.^[46]

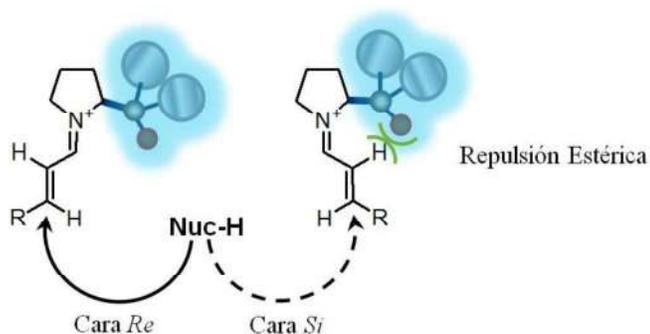


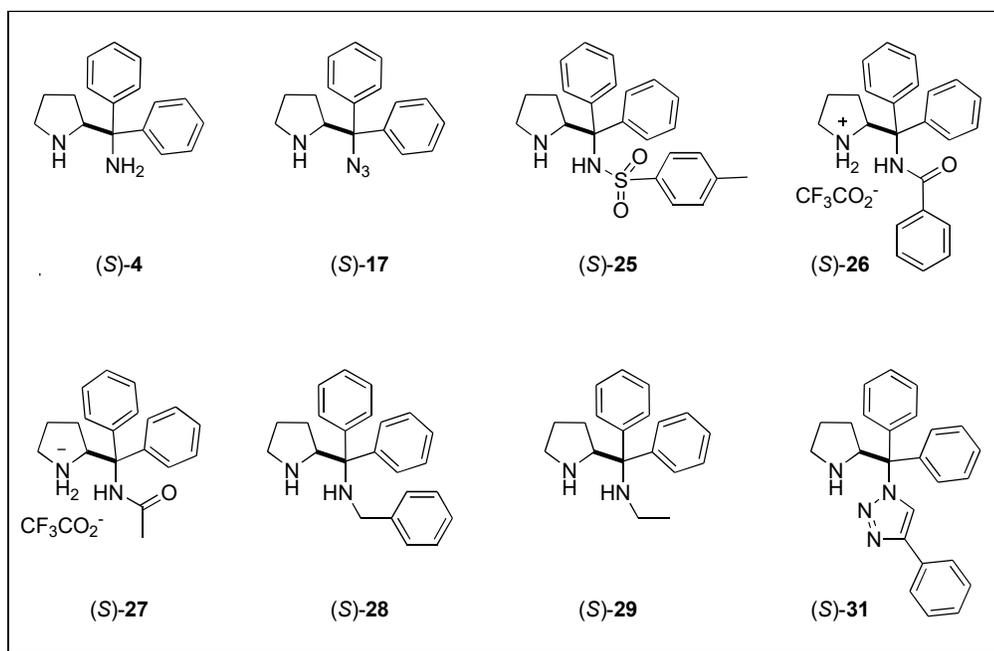
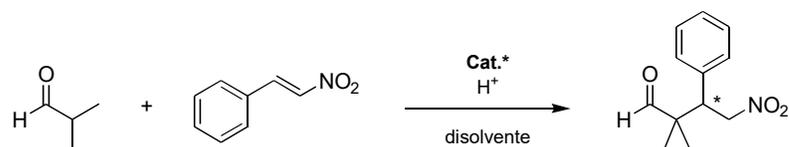
Figura 15. Intermediarios en la β -funcionalización catalizada por pirrolidina de aldehídos α,β -insaturados en la cual la aproximación del nucleófilo (Nuc) es favorecida por la cara *Re* (izquierda).

Cabe mencionar que un factor que favorece la reacción de adición-1,2, en vez de la adición-1,4, está relacionado con la dureza de los nucleófilos. Un nucleófilo duro preferirá reaccionar dando lugar a una adición 1,2 debido al carácter más duro del carbono electrofílico en la posición 2 comparado con el carbono de la posición 4.^[5] Generalmente se ha observado tanto la adición-1,2 como la reacción reversible de adición-1,4 al emplear nucleófilos heteroatómicos, lo que ha dado lugar a conversiones con bajos rendimientos y excesos enantioméricos reducidos. El uso del efecto alfa en el desarrollo de β -aminaciones organocatalíticas de aldehídos α,β -insaturados ha logrado generar un incremento en la nucleofilicidad de un nitrógeno cuando éste se encuentra unido a un oxígeno.^[47]

2.4 Objetivos

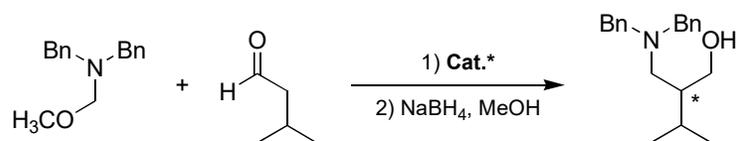
Fundamentado en las observaciones anteriormente citadas, se planificó la evaluación de los diferentes derivados pirrolidínicos, cuya síntesis se describió en el capítulo I. Para ello, se plantearon los siguientes objetivos:

- I. Evaluar las siguientes aminas quirales como organocatalizadores en una reacción estándar de adición de Michael; determinando así cuál derivado exhibe mayor potencial como organocatalizador:



- II. Una vez identificado el mejor organocatalizador, evaluar el efecto del disolvente y la temperatura sobre la eficiencia de la reacción modelo.
- III. Optimizadas estas condiciones, proseguir a realizar variaciones en el tipo y monto de aditivo ácido, valorando su efecto sobre la enantioinducción.

- IV. Realizar pruebas con otros sustratos de nitroolefinas utilizando al organocatalizador y aditivo ácido más eficientes, al igual que las mejores condiciones de temperatura, disolvente y monto de catalizador.
- V. Evaluar el organocatalizador anteriormente identificado como el más eficiente, ahora en la reacción tipo Mannich entre un éter de aminometilo y 3-metilbutanal.



2.5 Resultados y Discusión.

2.5.1 Reacción de adición de Michael.

Con base en los argumentos anteriormente expuestos, se propuso la reacción estándar en la cual se evaluarían las aminas quirales previamente sintetizadas. Por lo tanto, se empleó el *trans*- β -nitroestireno como la olefina activada y el isobutiraldehído como el precursor de la enamina; se eligió este aldehído debido a que excluye la posibilidad de formación de enaminas del producto (especies V'' y VI', ver figura 12). Asimismo, se decidió emplear al ácido benzoico como aditivo, pues este reactivo es muy accesible y además ha exhibido una eficiencia bastante aceptable en reportes previos.^[38b, 39b] Preferentemente, se contemplaron medios de reacción acuosos puesto que en combinación con un aditivo ácido, el agua atenúa la presencia de especies identificadas como estados de reposo del ciclo catalítico (figura 12, derivados de ciclobutano del tipo V').

De los diversos derivados a evaluar, se anticipó que la estereoinducción promovida por la aminoazida (S)-17 o el derivado de triazol (S)-31 estaría regida casi exclusivamente por el efecto estérico del fragmento voluminoso correspondiente. En cambio, para la sulfonamida (S)-25, las sales de aminoamida (S)-26 y (S)-27, y las diaminas (S)-4, (S)-28 y (S)-29, originalmente se previeron tres contextos: en el primero, los posibles enlaces de hidrógeno actuarían en el estado de transición en consonancia con el fragmento *gem*-bifenilo, dando lugar a una adecuada estereoinducción; en el segundo, no existiría un predominio claro de la participación de enlaces de hidrógeno con respecto al impedimento estérico, lo cual se pudiera ver reflejado en excesos enantioméricos regulares o bajos; y en el tercero, la preponderancia del efecto estérico provocado por el voluminoso fragmento *gem*-bifenilo regiría enteramente la estereoinducción (figura 16).

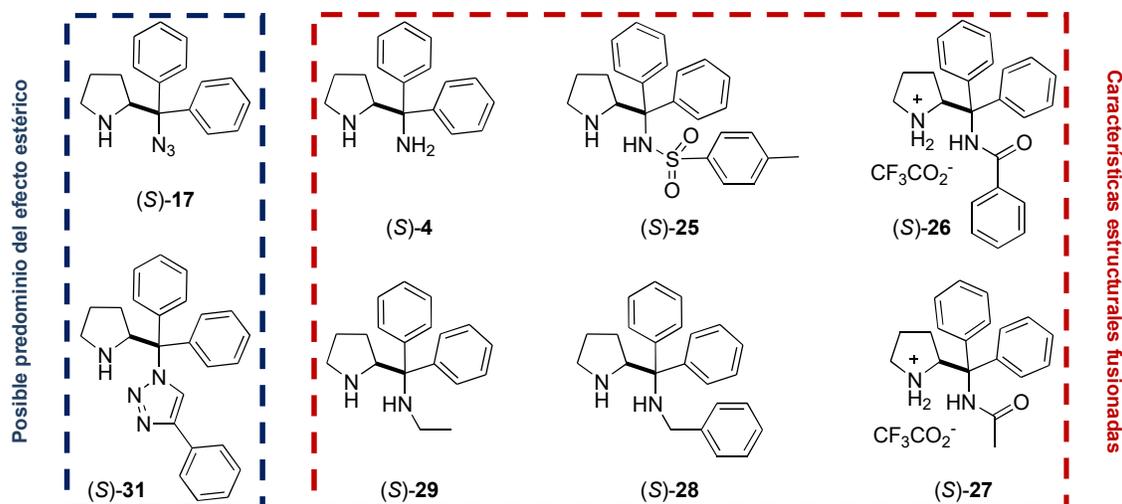
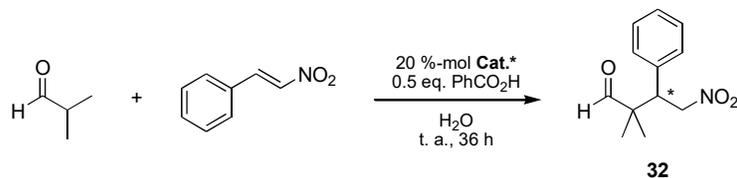


Figura 16. Aminas quirales a evaluar en la reacción de adición de Michael.

En la Tabla 2 se muestran los resultados obtenidos para diversos derivados pirrolidínicos quirales con un fragmento *gem*-bifenilo.

Tabla 2. Reacción asimétrica de Michael catalizada por derivados de aminas quirales.



| Ensayo | Catalizador | Disolvente | Aditivo | Rendimiento (%) | (re) ^a [% ee] | Configuración ^b |
|--------|-------------|----------------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------------------|----------------------------|
| 1 | (S)-4 | H ₂ O | PhCO ₂ H | 98 | (80:20) [60] | (S) |
| 2 | (S)-4 | IPA:H ₂ O (3:1) | PhCO ₂ H | 57 | (84:16) [68] | (S) |
| 3 | (S)-4 | H ₂ O | CF ₃ CO ₂ H | — | — | — |
| 4 | (S)-17 | H ₂ O | PhCO ₂ H | 70 | (95:5) [90] | (R) |
| 5 | (S)-17 | IPA:H ₂ O (3:1) | PhCO ₂ H | 87 | (94:6) [88] | (R) |
| 6 | (S)-25 | H ₂ O | PhCO ₂ H | 7 | (83:17) [66] | (R) |
| 7 | (S)-26 | H ₂ O | PhCO ₂ H | — | — | — |
| 8 | (S)-27 | H ₂ O | PhCO ₂ H | — | — | — |
| 9 | (S)-28 | H ₂ O | PhCO ₂ H | 50 | (94:6) [88] | (R) |
| 10 | (S)-29 | H ₂ O | PhCO ₂ H | 32 | (93:6) [86] | (R) |
| 11 | (S)-31 | H ₂ O | PhCO ₂ H | 14 | (83:17) [66] | (R) |
| 12 | (S)-31 | IPA:H ₂ O (3:1) | PhCO ₂ H | 7 | (88:12) [76] | (R) |

(a) Determinado por HPLC con columna quiral OD-H. (b) Configuración confirmada con base en los reportes previos en la literatura.^[27]

El exceso enantiomérico más elevado correspondió a la azida (*S*)-17, mientras el rendimiento del aducto de Michael incrementó de forma mesurada al emplear una mezcla isopropanol-agua (3:1). La estereoselectividad resultante (figura 17) fue básicamente análoga a la promovida por el trimetilsililéter de (*S*)-difenilprolinol, (*S*)-A; puesto que, como se había anticipado, el grupo azida suele resultar básicamente inerte, contribuyendo sólo al volumen del fragmento *gem*-bifenilo.

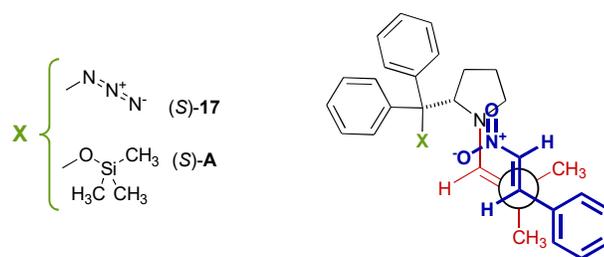


Figura 17. Estado de transición en la formación del enlace C–C donde se muestra la trayectoria de acercamiento de los dos centros trigonales.

Aunque de forma modesta, la diamina (*S*)-4 dirigió el stereocontrol por enlaces de hidrógeno, dando lugar al enantiómero (*S*)-32. Por consiguiente, se plantea que la formación del enlace C–C transcurre vía un estado de transición muy próximo al descrito en la figura 18(a).

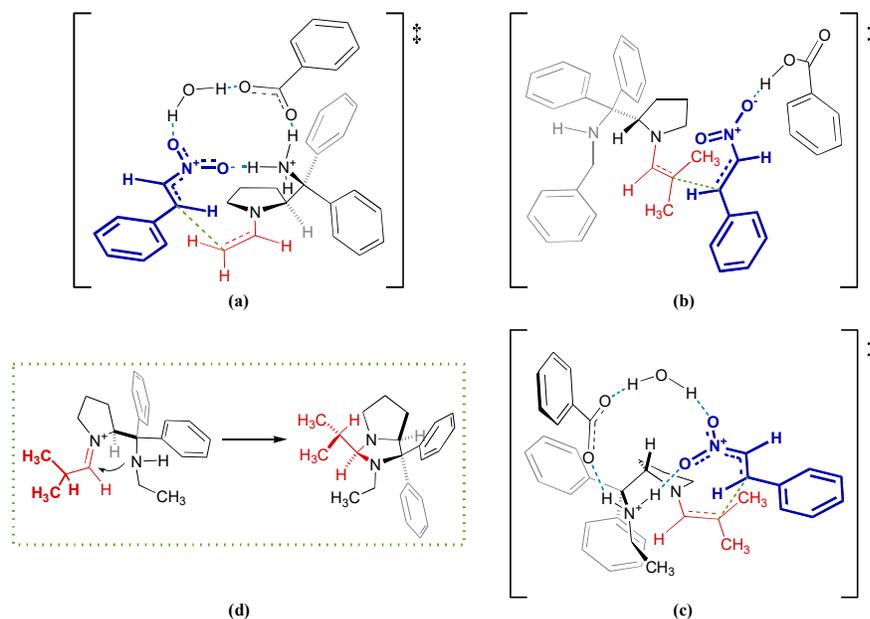


Figura 18. (a) Estado de transición propuesto para la catálisis mediada por la diamina (*S*)-4. (b) Estado de transición que describe el stereocontrol observado tanto para la diamina (*S*)-28 como para (*S*)-29, donde el grupo alquilo unido a la amina exocíclica favorece un efecto enteramente estérico. (c) Estado de transición alternativo en el cual se incorpora la posible formación de enlaces de hidrógeno en las diaminas (*S*)-28 y (*S*)-29, además de explicar la estereoselectividad observada. (d) Formación de la *endo*-imidazolidinona que esclarece en parte el bajo rendimiento obtenido a partir de la diamina (*S*)-29.

Asimismo, se puede razonar que los fragmentos alquílicos pertenecientes a las diaminas (*S*)-**28** y (*S*)-**29** desfavorecerían estados de transición análogos al propuesto para la diamina (*S*)-**4** [figura 18(a) y (c)]; puesto que implica dirigir al grupo alquilo hacia el fragmento *gem*-bifenilo. En cambio, la estereoinducción promovida tanto por (*S*)-**28** como por (*S*)-**29** termina siendo regida principalmente por el efecto estérico del fragmento *N*-alquilbenzhdrilamina, de forma similar a la azida (*S*)-**17** [figura 18(b)]. Además, en el caso de las diaminas (*S*)-**28** y (*S*)-**29** no se descarta que la posible formación de imidazolidinas [figura 18(d)] dificulte la obtención del aducto de Michael en mejores rendimientos. En este aspecto, es importante indicar que modelos de estados de transición análogos a los propuestos en las figuras 18(a)-(c) también explican el estereocontrol observado en otras diaminas derivadas de (*S*)-prolina con fragmentos apolares. ^[27b, 28b]

En la figura 19 se muestran los cromatogramas correspondientes al aducto de Michael obtenido a partir de (*S*)-**17** y (*S*)-**4** en comparación con el producto racémico.

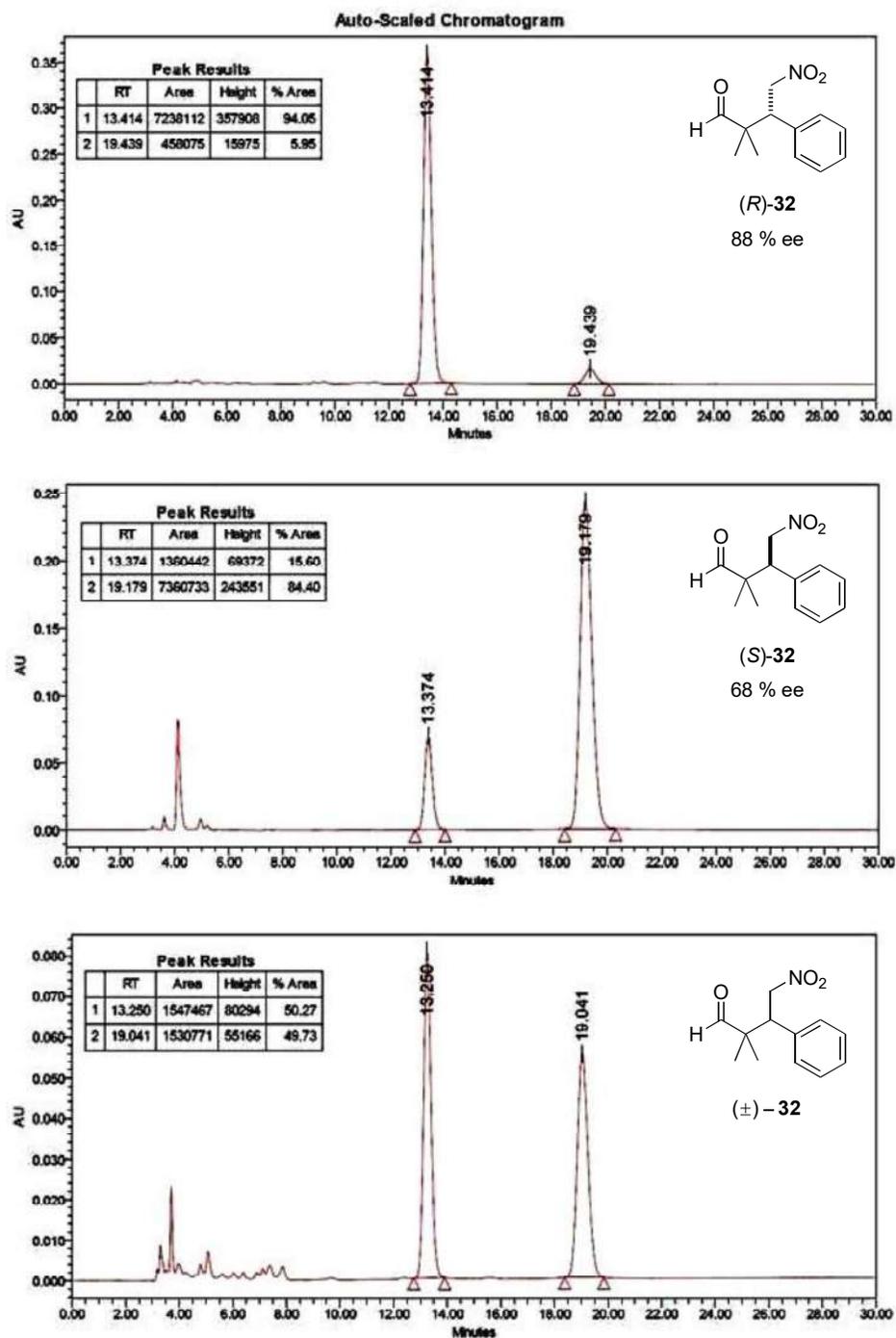


Figura 19. Cromatogramas correspondientes al aducto de Michael (*R*)-32 generado en la reacción mediada por la azida (*S*)-17 (tabla 2, ensayo 5), a su enantiómero obtenido a partir de la catálisis con la diamina (*S*)-4 (tabla 2, ensayo 2), ambos en comparación con la muestra racémica.

En cuanto a las sales de aminoamidas (*S*)-26 y (*S*)-27, cabe mencionar que aunque el contraión CF_3CO_2^- permite la coexistencia entre el nitrógeno pirrolidínico y el respectivo grupo

amida, evitando la ciclización a amidina, la protonación del grupo amino por un ácido tan fuerte también termina disminuyendo la habilidad de este nitrógeno para actuar como nucleófilo y por ende, para formar la enamina indispensable en la reacción de Michael. Esto se confirmó al reemplazar al ácido benzoico por $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ en la reacción donde se evalúa la capacidad catalítica de la diamina (*S*)-4, pues mientras con PhCO_2H se logran rendimientos buenos y excesos enantioméricos aceptables, el ácido trifluoroacético vuelve a inhibir la formación del aducto Michael.

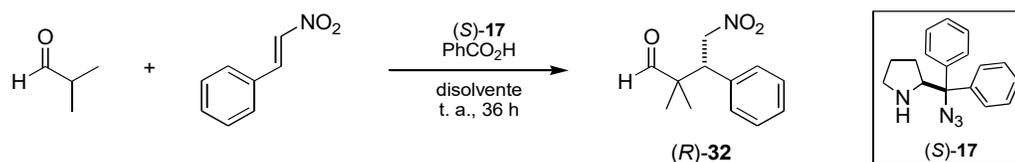
En relación al triazol (*S*)-31, la reacción es promovida con excesos relativamente buenos; sin embargo, promueve la formación del producto en muy bajos rendimientos. De forma similar, la sulfonamida (*S*)-25 exhibe una función catalítica limitada. En ambos casos se infirió que los respectivos fragmentos α -pirrolidínicos, al resultar aún más demandantes en términos estéricos, dan lugar a una disminución significativa en la formación y disponibilidad de la enamina. En este sentido Schmid, Zeitler, y Gschwind^[44] sugirieron recientemente que desde un punto de vista termodinámico, la estabilidad relativa de las enaminas (con respecto a las materias primas) disminuía al aumentar el tamaño del sustituyente α -pirrolidínico. Esto a su vez indica que aunque el apantallamiento efectivo de una cara de la enamina sea una característica idónea en el catalizador, pues promueve altas estereoselectividades, simultáneamente este apantallamiento produce interacciones estéricas desfavorables entre el fragmento α -pirrolidínico y la cadena alquílica del aldehído con el que se forma la enamina, lo cual ciertamente se traduce en una reducción de la concentración de dicho intermediario activo.

Una vez que se identificó a la azida (*S*)-17 como el mejor organocatalizador de esta serie de aminas pirrolidínicas, se procedió a estudiar su eficiencia variando la concentración tanto del catalizador como del ácido benzoico, además de evaluar otros disolventes (tabla 3). En primer lugar se repitió el experimento 4 de la tabla 2, confirmando la reproducibilidad en la habilidad catalítica de la azida (*S*)-17 (ensayo 1). Al disminuir la cantidad de catalizador al 10%-mol, el exceso enantiomérico del producto disminuyó ligeramente aunque el rendimiento se mantuvo prácticamente constante (ensayo 2). En cambio, al reducir el monto de catalizador al 5 o 3%-mol (ensayos 3 y 4), se inhibió por completo la formación de producto. Por otra parte, resultó interesante tener un comparativo acerca de la influencia del ácido benzoico, pues mientras 2 equivalentes de aditivo

aumentaron ligeramente el ee, aunque con una disminución considerable del rendimiento (ensayo 5); al suprimir el empleo de ácido benzoico, tanto el exceso enantiomérico como el rendimiento decayeron drásticamente (ensayo 6: comparar con el ensayo 13, y también con el ensayo 5 de la tabla 2).

Es relevante el efecto del agua sobre esta adición de Michael, pues si bien al prescindir de ácido benzoico la reacción logra proceder en presencia de agua (ensayo 6); cuando se empleó únicamente isopropanol anhidro, no se observó formación del producto (*R*)-**32** incluso después de varios días (ensayo 7). Igualmente, los disolventes no polares (ensayos 8 y 9) aún en presencia de ácido no fueron medios de reacción adecuados, lo cual nuevamente podría apuntar a que estos disolventes fomentarían más bien la formación y preservación del correspondiente derivado de ciclobutano,^[41] el cual sería análogo a la especie **V'** expuesta en la figura 12.

Tabla 3. Estudios del cambio en la concentración del organocatalizador (*S*)-**17**, y del efecto producido por la variación del medio de reacción o el aditivo.



| Ensayo | %-mol (<i>S</i>)-17 | Aditivo | Equiv. Aditivo | Disolvente | Rendimiento (%) | (re) ^a [% ee] |
|-----------------|-----------------------|-------------------------------|----------------|--|-----------------|--------------------------|
| 1 | 20 | PhCO ₂ H | 0.5 | H ₂ O | 80 | (95:5) [90] |
| 2 | 10 | PhCO ₂ H | 0.5 | H ₂ O | 79 | (93:7) [86] |
| 3 | 5 | PhCO ₂ H | 0.5 | H ₂ O | — | — |
| 4 | 3 | PhCO ₂ H | 0.5 | H ₂ O | — | — |
| 5 | 20 | PhCO ₂ H | 2.0 | H ₂ O | 54 | (96:4) [92] |
| 6 | 20 | — | — | IPA:H ₂ O (3:1) | 32 | (70:30) [40] |
| 7 | 20 | — | — | IPA ^b | — | — |
| 8 | 20 | PhCO ₂ H | 0.5 | tolueno ^b | — | — |
| 9 | 20 | PhCO ₂ H | 0.5 | CH ₂ Cl ₂ ^b | — | — |
| 10 ^c | 20 | Ácido <i>p</i> -clorobenzoico | 0.5 | IPA:H ₂ O (3:1) | 88 | (94:6) [88] |
| 11 ^c | 20 | Ácido (<i>R</i>)-mandélico | 0.5 | IPA:H ₂ O (3:1) | 85 | (94:6) [88] |
| 12 ^c | 20 | Ácido (<i>S</i>)-mandélico | 0.5 | IPA:H ₂ O (3:1) | 86 | (94:6) [88] |
| 13 ^c | 20 | PhCO ₂ H | 0.5 | IPA:H ₂ O (3:1) | 93 | (93:7) [86] |

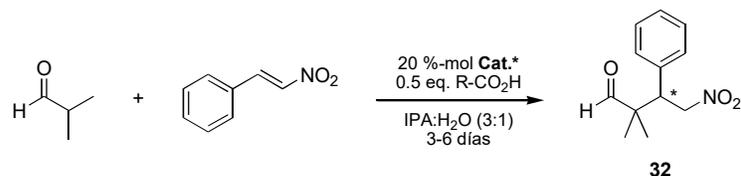
(a) Determinado por HPLC con columna quiral OD-H. (b) En agitación durante 6-8 días. (c) En agitación durante 3 días.

Por otra parte, aunque estudios recientes afirman que el ácido influye esencialmente en la velocidad y –según sea aplicable– en la diastereoselectividad mas no en la enantioselectividad;^[41] el ensayo 6 (tabla 3) nos motivó a evaluar otros ácidos orgánicos, pues básicamente el empleo de ácido benzoico duplicó la enantioselectividad promovida por la azida (*S*)-**17**, lo que podría sugerir que las moléculas del aditivo de cierta manera intervienen en el estereocontrol. Sin embargo, al emplear ambos enantiómeros del ácido mandélico (ensayos 11 y 12) o ácido *p*-clorobenzoico (ensayo 10), la enantioselectividad permaneció prácticamente constante y únicamente se observó un leve aumento del rendimiento. Por último, vale la pena indicar que también se llevó a cabo un experimento con el PhCO₂H bajo las mismas condiciones que los otros ácidos evaluados, observándose un incremento en el rendimiento aunque una ligera disminución del exceso enantiomérico (ensayo 13).

Con base en los resultados obtenidos hasta este punto, se optó por estandarizar el empleo de las siguientes condiciones: 20%-mol de catalizador, 0.5 equivalentes de aditivo ácido y la mezcla de isopropanol-agua en proporción (3:1) como disolvente. Se consideró dicha mezcla de disolventes ya que ésta permite mejorar la homogeneidad del medio de reacción, lo que resulta de mayor relevancia en los ensayos llevados a cabo a una menor temperatura, los cuales se describen a continuación.

Asimismo, se estudió el efecto de la temperatura en la reacción estándar (tabla 4) utilizando primero a la azida (*S*)-**17** como organocatalizador. De esta manera, se determinó que a una temperatura de 10 °C se favorecía la obtención del producto (*R*)-**32** en buen rendimiento además de lograr un ee de hasta 94% (tabla 4, ensayo 1). Asimismo, se decidió llevar a cabo el experimento 2 pues se ha observado que en los catalizadores de difenilprolinolsililéteres el equilibrio se desplaza hacia la formación de la enamina a 50-70 °C, impidiendo la presencia de intermediarios identificados como estados de reposo;^[41] sin embargo, un aumento en la temperatura sólo disminuyó el exceso enantiomérico.

Tabla 4. Evaluación del efecto de la temperatura.

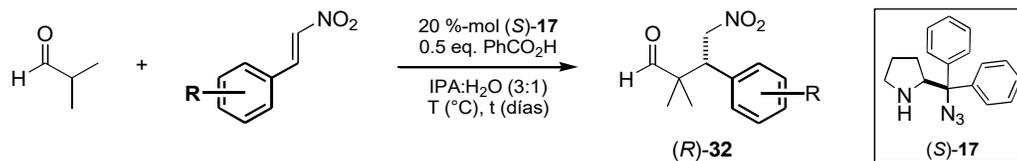


| Ensayo | Catalizador | Aditivo | Temperatura (°C) | Rendimiento (%) | (re) ^a [% ee] | Configuración ^b |
|--------|-----------------|------------------------------|------------------|-----------------|--------------------------|----------------------------|
| 1 | (<i>S</i>)-17 | PhCO ₂ H | 10 | 74 | (97:3) [94] | (<i>R</i>) |
| 2 | (<i>S</i>)-17 | PhCO ₂ H | 50 ^c | 57 | (84:16) [68] | (<i>R</i>) |
| 3 | (<i>S</i>)-4 | PhCO ₂ H | 10 | 14 | (85:15) [70] | (<i>S</i>) |
| 4 | (<i>S</i>)-31 | PhCO ₂ H | 10 ^d | 7 | (77:24) [53] | (<i>R</i>) |
| 5 | (<i>S</i>)-17 | Ácido (<i>R</i>)-mandélico | 10 | 37 | (94:6) [88] | (<i>R</i>) |
| 6 | (<i>S</i>)-17 | Ácido (<i>S</i>)-mandélico | 10 | 19 | (92:8) [84] | (<i>R</i>) |

(a) Determinado por HPLC con columna quiral OD-H. (b) configuración confirmada con base en los reportes previos en la literatura. (c) En agitación durante 10 horas. (d) En agitación durante 8 días.

Por otra parte, al llevar a cabo experimentos a 10 °C utilizando la diamina (*S*)-4 (ensayo 3) el rendimiento decrece de forma sustancial mientras el ee resulta prácticamente constante. En el caso del triazol (*S*)-31 el rendimiento permanece bajo, no así el ee, el cual disminuye en comparación con las pruebas realizadas a temperatura ambiente (ensayo 4). También se volvió a tomar en cuenta como aditivos al par de enantiómeros del ácido mandélico (ensayos 5 y 6), mas en ambos casos persistió la enantioselectividad observada a temperatura ambiente, comprometiéndose únicamente el rendimiento.

En vista de los resultados anteriores, sólo se contempló a la azida (*S*)-17 en las pruebas realizadas *a posteriori*. De esta forma, se procedió a evaluar la versatilidad de (*S*)-17 con respecto a diversas nitroolefinas arilsustituídas; para ello, se utilizaron las condiciones previamente estandarizadas en cuanto al monto de catalizador, la mezcla de disolventes y la cantidad de PhCO₂H. Con respecto a la temperatura, debido a que el enfriamiento a 10 °C no incrementó la eficiencia de (*S*)-17 de forma contundente, en la mayoría de los casos se prefirió realizar los ensayos con las nitroolefinas tanto a 10 °C como a temperatura ambiente; esto con el propósito de examinar si el enfriamiento logra producir un efecto más pronunciado dependiendo de la sustitución en el grupo arilo de las nitroolefinas.

Tabla 5. Evaluación del alcance de la azida (*S*)-17 como organocatalizador de la adición de Michael empleando varias nitroolefinas arilsustituidas.


| R- | T (10 °C), t = 12 días | | | | Temperatura ambiente, t = 3 días | | | | Producto |
|---|------------------------|-----------------|-----------------|--------|----------------------------------|-----------------|-----------------|--------|-----------------|
| | Ensayo | Rendimiento (%) | re ^a | ee (%) | Ensayo | Rendimiento (%) | re ^a | ee (%) | |
| Ph- | 1-I | 89 | 97:3 | 94 | 1-II | 93 | 93:7 | 86 | <i>(R)</i> -32 |
| <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ - | 2-I | 94 | 96:4 | 92 | 2-II | 98 | 92:8 | 84 | <i>(R)</i> -32a |
| <i>o</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ - | 3-I | 95 | 85:15 | 70 | 3-II | 82 | 71:29 | 42 | <i>(R)</i> -32b |
| <i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ - | 4-I | 63 | 95:5 | 90 | 4-II | 79 | 90:10 | 80 | <i>(R)</i> -32c |
| 2,3-CH ₃ O,CH ₃ O-C ₆ H ₃ - | 5-I | — | — | — | 5-II | 83 | 81:19 | 62 | <i>(R)</i> -32d |
| <i>p</i> -BnO-C ₆ H ₄ - | 6-I | — | — | — | 6-II | trazas | n. d. | n. d. | 32e |
| <i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄ - | 7-I | 92 | 84:16 | 68 | 7-II | 88 | 78:22 | 56 | <i>(S)</i> -32f |
| <i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄ - | 8-I | 81 | 97:3 | 94 | 8-II | 80 | 95:5 | 90 | <i>(R)</i> -32g |
| <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ - | 9-I | 58 | 97:3 | 94 | 9-II | 75 | 95:5 | 90 | <i>(R)</i> -32h |
| 2,3-Cl,Cl-C ₆ H ₃ - | 10-I | 33 | 97:3 | 94 | 10-II | 80 | 95:5 | 90 | <i>(R)</i> -32i |
| <i>o</i> -Br-C ₆ H ₄ - | 11-I | 51 | 81:19 | 62 | 11-II | 97 | 77:23 | 54 | <i>(S)</i> -32j |
| <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ - | 12-I | — | — | — | 12-II | 77 | 94:6 | 88 | <i>(R)</i> -32k |
| <i>p</i> -F-C ₆ H ₄ - | 13-I | 77 | 96:4 | 92 | 13-II | 74 | 94:6 | 88 | <i>(R)</i> -32l |
| <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ - | 14-I | 16 | 89:11 | 78 | 14-II | 80 | 96:4 | 92 | <i>(R)</i> -32m |

(a) Determinado por HPLC con columnas quirales.

Entonces, el experimento 1-I y 1-II son homólogos al ensayo 1 en la tabla 4 y al ensayo 5 en la tabla 2, respectivamente; donde en cada caso se incrementó el tiempo de reacción teniendo en cuenta que los rendimientos suelen disminuir a menor temperatura. Por lo tanto, se pudo observar que mientras el exceso enantiomérico en el ensayo 1-I (10 °C, 12 días) permanecía constante en comparación a su par (ensayo 1, tabla 4), el rendimiento incrementaba alrededor de un 15%. En cambio, el experimento llevado a cabo a temperatura ambiente, durante un tiempo de reacción relativamente prolongado, registró un ligero aumento del rendimiento prácticamente sin afectar la enantioselectividad. En la mayoría de los ensayos, se logró aumentar la enantioselectividad al disminuir la temperatura a 10 °C, obteniéndose resultados muy buenos en los nitroestirenos *meta*- o *para*-sustituidos. En particular, el incremento del exceso enantiomérico en las nitroolefinas *para*-sustituidas es ligeramente mayor cuando los sustituyentes son electrodonadores (CH₃O-, CH₃-). Con respecto a los rendimientos obtenidos a 10 °C partiendo de los nitroestirenos *para*-sustituidos,

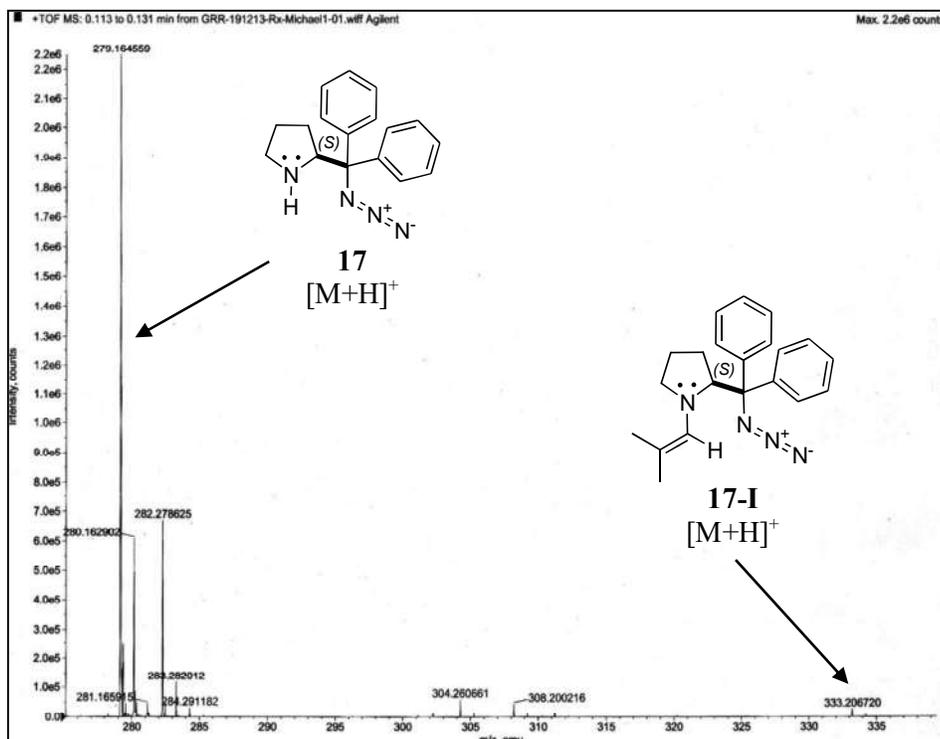
se consiguieron resultados variados pues mientras las nitroolefinas sustituidas con un grupo metilo (ensayos 13) o flúor (ensayos 2) registraron rendimientos muy semejantes en comparación con los generados a temperatura ambiente; en aquellas olefinas con un sustituyente Cl- o CH₃O-, los rendimientos disminuyeron alrededor del 16%; lo cual es aún más evidente, puesto que los ensayos a 10 °C permanecieron en agitación durante cuatro veces más el tiempo empleado en los experimentos a temperatura ambiente. En el caso del sustituyente *p*-Br, se lograron muy buenos resultados a temperatura ambiente (ensayo 12-II), mientras que la reacción a 10 °C (ensayo 12-I) no procedió debido al posible detrimento de la dispersión del sustrato en los aglomerados de catalizador suspendido en el medio acuoso; un razonamiento similar podría aplicarse en el caso de los derivados 2,3-CH₃O,CH₃O-C₆H₃- (ensayo 5I) y *p*-BnO- (ensayos 6) aunque en la dimetoxi-nitroolefina la naturaleza electrónica de los sustituyentes igualmente desfavoreció la enantioinducción (ensayo 5II), y en el último caso, el mayor tamaño y una mayor demanda de movilidad del grupo bencilo, también podrían haber influido en la total supresión de la reacción. Otra importante excepción la constituyó la nitroolefina con un sustituyente *p*-NO₂, pues a temperatura ambiente se obtuvo una alta enantioselectividad a la par de un muy buen rendimiento, mientras que a 10 °C ambos valores resultaron disminuidos.

Por otro lado, aunque las enantioselectividades obtenidas a partir de las nitroolefinas *orto*-sustituidas fueron bastante regulares; al disminuir la temperatura, el aumento del exceso enantiomérico fue aún más evidente en comparación con los incrementos conseguidos en nitroolefinas *para*-sustituidas. A 10 °C nuevamente se favoreció una mayor enantioinducción en un (2-nitrovinil)anisol, cuyo grupo electrodonador en posición *orto*- (ensayo 3-I) permitió un 28% más de ee con respecto al resultado obtenido a temperatura ambiente (ensayo 3-II), lo cual es más del doble del incremento promovido para el grupo CH₃O- en posición *para*-. Con respecto al rendimiento, éste aumenta para los sustituyentes *o*-CH₃O- y *o*-Cl- (ensayo 7-I); no así el rendimiento correspondiente al nitroestireno *o*-Br-sustituido (ensayo 11-I) que disminuye drásticamente, lo cual se atribuye también a una menor dispersión a temperaturas más bajas, de forma análoga al nitroestireno *p*-Br-sustituido.

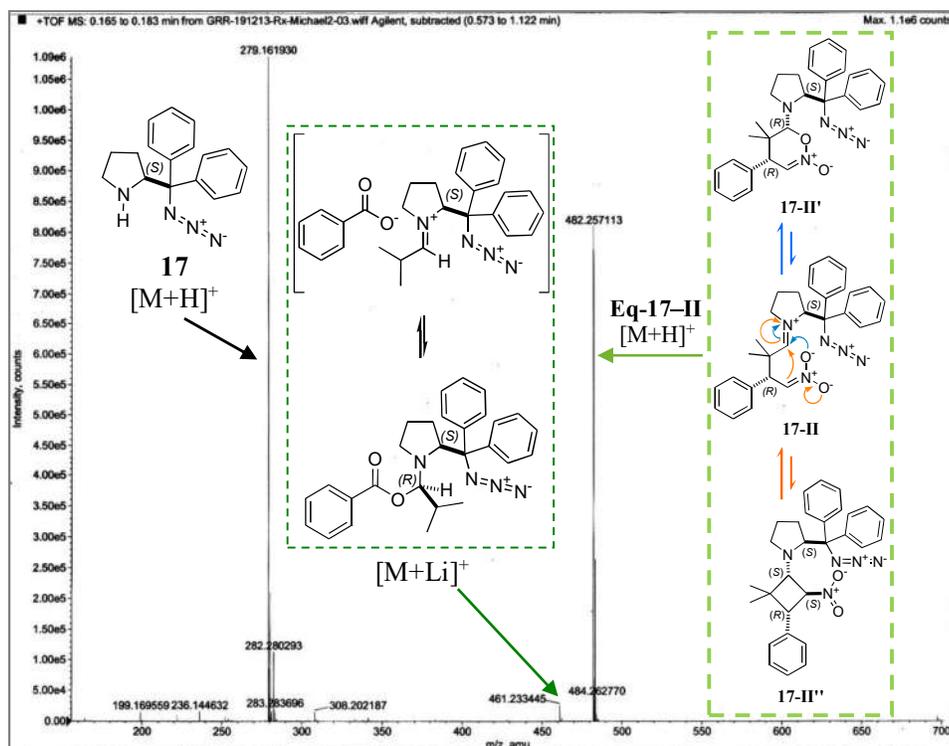
En resumen, la azida (*S*)-17 resultó un buen organocatalizador en medios acuosos para una variedad bastante aceptable de β-nitroestirenos arilsustituidos, habiéndose obtenido los mejores

resultados cuando los sustituyentes se encontraban en posición *para* o *meta*, o incluso en el derivado diclorado en las posiciones 2,3. Aunque la enantioinducción y el rendimiento fueron prácticamente independientes de la naturaleza del sustituyente, las olefinas con grupos electrodonadores exhibieron mejores resultados que aquellas con grupos electroattractores. En cuanto a la temperatura, la mayoría de las nitroolefinas dieron lugar a sus respectivos aductos de Michael con buenos rendimientos y excesos enantioméricos a temperatura ambiente, aunque a 10 °C dichos valores mejoraron en mayor o menor medida para algunos nitroestirenos, siendo el efecto mucho más pronunciado cuando los sustituyentes se encontraban en posición *orto*. En sí, las nitroolefinas *orto*-sustituidas dan lugar a excesos enantioméricos moderados y buenos rendimientos.

Finalmente, se llevaron a cabo un par de experimentos de espectrometría de masas por ionización de electrospray (ESI-MS) sobre el medio de reacción, esto con el fin de detectar algunas de las especies que intervienen en el mecanismo de la adición de Michael. Después de agitar durante 15 min una mezcla entre la azida (*S*)-**17** y el isobutiraldehído en medio acuoso, se tomó una alícuota y se inyectó directamente en la fuente del electrospray. En el espectro de masas obtenido se muestra el ión correspondiente a la azida (*S*)-**17** en su forma protonada [m/z 279.162] y aunque en menor proporción, se logró detectar el ión [m/z 333.207] perteneciente a la protonación de la enamina generada a partir de (*S*)-**17** y el isobutiraldehído [figura 20(a)]. Posteriormente, se adicionó el β -nitroestireno a la mezcla de reacción y se dejó en agitación durante otros 15 min, monitoreándose por ESI-MS después de este periodo de tiempo. No obstante y de forma imprevista, el ión protonado de enamina (*S*)-**17-I** ya no fue detectado; en su lugar, se detectó una especie con relación $m/z = 482.257$ uma, la cual en primera instancia se podría asignar al intermediario conocido como ‘ión iminio del producto’, que al hidrolizarse liberaría al catalizador (*S*)-**17** y daría lugar al mencionado aducto de Michael (*R*)-**32**. Sin embargo, la ausencia de un pico perteneciente al ión molecular del producto (*R*)-**32**, ya sea $[M]^+$ o $[M+H]^+$, minimiza esta posibilidad; lo cual también resulta consistente con los prolongados tiempos de reacción necesarios para obtener buenos rendimientos. En cambio, se propone que la relación $m/z = 482.257$ uma corresponde a varias especies, las cuales conforman un equilibrio que incluye al intermediario zwitteriónico (*S*)-**17-II** [figura 20(b)], a su vez formado a partir de la adición de la enamina al nitroestireno.



a) Mezcla de reacción entre la azida (S)-17 y el isobutiraldehído, monitoreada después de 15 min en agitación mediante análisis MS-TOF.



b) Adición del β -nitrostireno, monitoreada después de 15 min en agitación.

Figura 20. Análisis de la reacción de Michael mediante espectrometría de masas (tiempo de vuelo).

Este equilibrio involucra tanto al referido intermediario zwitteriónico (*S*)-**17-II** como al correspondiente *N*-óxido de dihidro-1,2-oxazina (*S*)-**17-II'**; además del derivado de nitrociclobutano (*S*)-**17-II''** [figura 20(b)] que procedería de la reacción reversible de cicloadición formal [2+2]. Puesto que las tres especies poseen el mismo valor *m/z*, no es posible determinar por ESI-MS la relación en la que éstas se encuentran presentes; sin embargo, las siguientes consideraciones proporcionan una aproximación a grandes rasgos acerca de la presencia de cada intermediario en el medio de reacción:

- ❖ Como se había mencionado anteriormente, el medio de reacción acuoso en conjunto con el aditivo ácido resultan condiciones desfavorables para el derivado de ciclobutano (*S*)-**17-II''**.^[41] En contraparte, debido a la escasez de evidencia experimental que respalde la formación de especies zwitteriónicas similares a (*S*)-**17-II**, el rol de dichos intermediarios ha sido bastante cuestionado.^[42] Sin embargo, en las condiciones empleadas la polaridad del medio podría solvatar en buena medida los fragmentos iónicos que constituyen el zwitterión, estabilizando esta especie.
- ❖ Por un lado la presencia del zwitterión podría estar más acorde con la persistencia del ión correspondiente a la aminoazida protonada (*S*)-**17**, ya que sería más factible que este intermediario se disocie en la enamina y el nitroestireno, pues el zwitterión se encontraría en equilibrio directo con sus precursores, lo que por ende supondría una ruta más directa a la restitución del aldehído de partida y el catalizador.^[48] Asimismo, se identificó una especie cuya relación *m/z* coincide con el peso correspondiente al benzoato del ión iminio, a su vez asociado al peso del catión Li⁺ [figura 20(b)], lo cual daría indicio del equilibrio vía ión iminio entre el catalizador y la enamina precursora del zwitterión de nitronato (*S*)-**17-I**.
- ❖ No obstante, Imre Pápai, Petri Pihko y colaboradores^[49] estudiaron mediante cálculos teóricos el posible papel del nitronato de iminio generado a partir del catalizador de Jørgensen-Hayashi (*S*)-**A** –del cual la especie (*S*)-**17-II** es análoga– mas no encontraron que el zwitterión de nitronato (*S*)-**A1** (figura 21) constituyera un mínimo de energía en la superficie de energía potencial por lo que consideraron poco probable que esta especie estuviera involucrada en el mecanismo de la adición Michael. En cambio, aportaron evidencia que reforzaba el rol clave del correspondiente óxido de dihidrooxazina (*S*)-**A2**, el cual incluso se interconvertía fácilmente con el respectivo nitrociclobutano (*S*)-**A3**. Por lo tanto, Pápai y Pihko asignaron la protonación del doble enlace C=N como la etapa determinante de la velocidad de reacción.

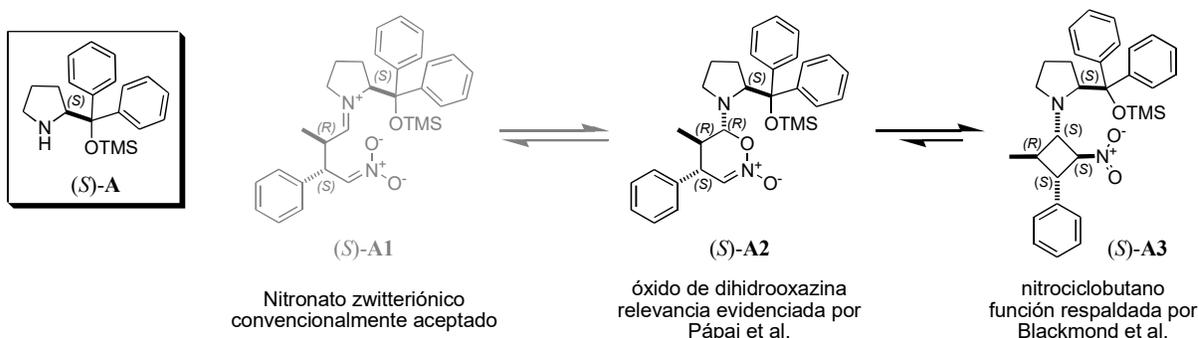


Figura 21. Equilibrio directo entre el *N*-óxido de 1,2-oxazina (S)-A2 y el ciclobutano (S)-A3, el cual excluye al zwitterión iminio-nitronato (S)-A1.

En consecuencia, se propuso un mecanismo preliminar para la adición de Michael catalizada por la azida (S)-17, considerando la sinopsis relativa a la dilucidación del intermediario clave (fig. 22).

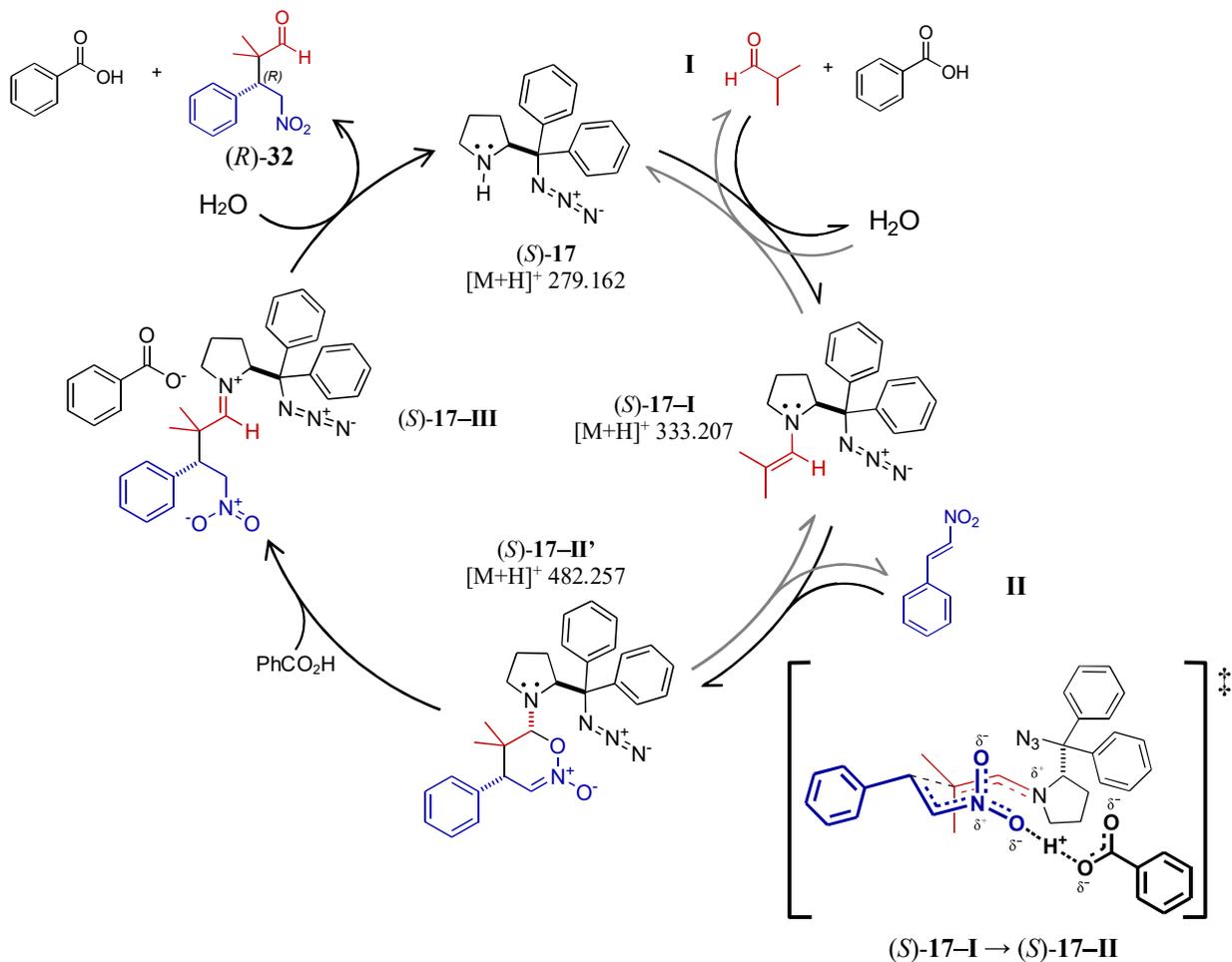


Figura 22. Mecanismo propuesto para la adición conjugada de aldehídos a nitroalquenos vía catálisis de enamina, teniendo en cuenta la estructura del *N*-óxido dihidrooxazina como un intermediario esencial.

Por último cabe mencionar que el mecanismo propuesto difiere del planteado por Blackmond y colaboradores,^[42b] pues ellos en parte basaron el rol decisivo del amino-nitro-ciclobutano en la eventual inactividad del isobutiraldehído; ya que es precisamente en este sustrato donde los dos sustituyentes metilo imposibilitan la subsecuente formación de la denominada ‘enamina del producto’ vía un intermediario de nitronato no zwitteriónico (*Cf.* figura 12, especies **V**, **V'** y **VI**). En contraste con el carácter indispensable adjudicado a dicha enamina, la ausencia de ésta no impidió que la reacción procediera bajo las condiciones empleadas.

2.5.2 Reacción de Mannich.

Posteriormente, se decidió evaluar la azida (*S*)-**17** en la reacción tipo Mannich desarrollada por Gellman et al.^[18] Para ello primero se obtuvo el metiléter de dibencilaminometilo (sintón de imina) mediante un procedimiento similar al descrito por Stewart y Bradley^[50] (figura 23), obteniéndose esta materia prima en rendimiento cuantitativo.

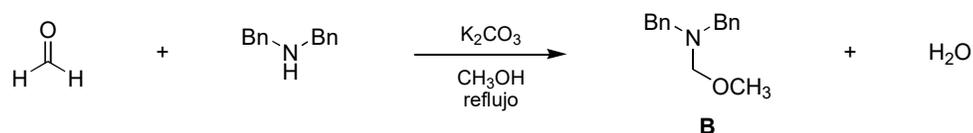
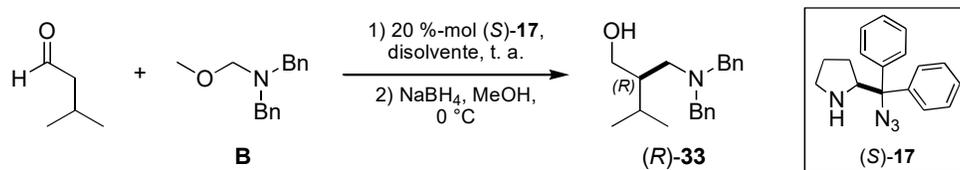


Figura 23. Obtención del precursor de imina, **B**, empleado como sustrato por Gellman et al.^[18] en la reacción de α -aminometilación de aldehídos (Cf. figura 6).

Entonces, los primeros experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente y empleando ácido benzoico como aditivo en vez de ácido acético, utilizando por lo demás condiciones similares a las evaluadas por Gellman y Córdova.^[18,51] Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Evaluación de algunos medios de reacción en la reacción de α -aminometilación de isovaleraldehído.



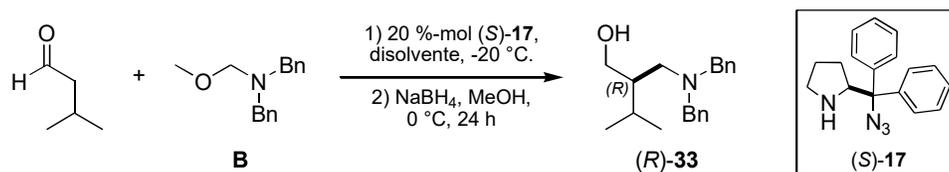
| Ensayo | Disolvente | Aditivo | Tiempo (h) | Rendimiento (%) | re ^a | ee (%) |
|--------|-----------------------|--------------------------------------|------------|-----------------|-----------------|--------|
| 1 | DMSO-H ₂ O | PhCO ₂ H | 24 | 86 | 65:35 | 30 |
| 2 | DMSO | PhCO ₂ H | 24 | 54 | 66:34 | 32 |
| 3 | DMF | PhCO ₂ H | 4 | 80 | 67:33 | 34 |
| 4 | LiCl 1M, DMF | PhCO ₂ H-H ₂ O | 2 | 75 | 78:22 | 56 |

(a) Determinado por HPLC en columna quiral OD-H con fase Hex:IPA (95:5).

Los rendimientos fueron buenos no así la enantioinducción, pues el exceso enantiomérico más alto alcanzado resultó bastante regular (ensayo 4). Consecuentemente, la solución de LiCl 1M en DMF se eligió como medio de reacción para la mayoría de los ensayos posteriores, aunque en cambio éstos fueron enfriados a -20 °C, esperando optimizar así el estereocontrol. Asimismo, también se consideró emplear ácido acético como aditivo. Por lo tanto, en la tabla 7 se recopilan los resultados generados a partir de la serie de ensayos a baja temperatura, de los cuales se confirmó la

relevancia del cloruro de litio en esta reacción, pues esta sal logra básicamente duplicar la enantioselectividad en comparación con los ensayos en ausencia de LiCl (ensayos 1 y 3, 6 y 7); aunque en general, los excesos enantioméricos obtenidos fueron modestos. Además, el empleo de ácido benzoico dio lugar a resultados ligeramente mejores en comparación a los obtenidos con ácido acético. Por otra parte, la disminución del tiempo de reacción dio lugar a un ligero incremento del exceso enantiomérico si bien con una reducción significativa del rendimiento (ensayos 1 y 2).

Tabla 7. Evaluación del efecto del enfriamiento en la reacción de α -aminometilación de isovaleraldehído.



| Ensayo | Disolvente | Aditivo | Tiempo (h) | Rendimiento (%) | re ^a | ee (%) |
|--------|--------------|---------------------|------------|-----------------|-----------------|--------|
| 1 | LiCl 1M, DMF | PhCO ₂ H | 24 | 83 | 80:20 | 60 |
| 2 | LiCl 1M, DMF | PhCO ₂ H | 2 | 38 | 84:16 | 68 |
| 3 | DMF | PhCO ₂ H | 24 | 82 | 67:33 | 34 |
| 4 | — | PhCO ₂ H | 24 | 85 | 71:29 | 42 |
| 5 | LiCl 1M, DMF | MeCO ₂ H | 24 | 66 | 78:22 | 56 |
| 6 | LiCl 1M, DMF | MeCO ₂ H | 48 | 65 | 76:24 | 52 |
| 7 | DMF | MeCO ₂ H | 24 | 90 | 65:35 | 30 |

(a) Determinado por HPLC en columna quiral OD-H con fase Hex:IPA (95:5).

Asimismo, se infirió un estado de transición paralelo al propuesto por Córdova et al.^[19] para el aminoalcohol (*S*)-A (Cf. fig. 7), el cual explica el stereocontrol favorecido (figura 24).

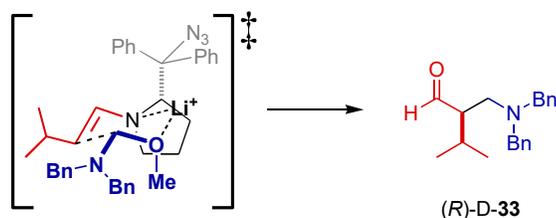


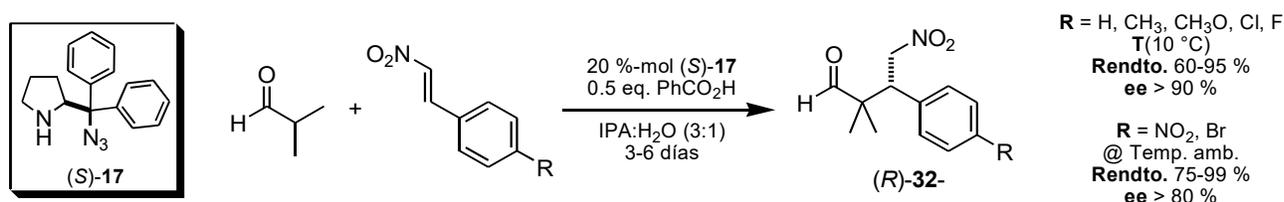
Figura 24. Estados de transición para la reacción de α -aminometilación catalizada por (*S*)-17.

2.6. Conclusiones

Aunque existe un acervo considerable de trabajos enfocados en la optimización de las reacciones organocatalíticas asimétricas de Michael y Mannich, estas dos transformaciones han funcionado como puntos de referencia para la evaluación de la capacidad catalítica de una gran cantidad de moléculas, así hayan sido desarrolladas para ese fin o no. A modo de retroalimentación, los resultados recabados de forma aparentemente dispersa, ya en conjunto contribuyen a identificar los compuestos con mayor potencial en organocatálisis, lo que eventualmente simplifica el desarrollo de reacciones organocatalíticas dirigidas a moléculas objetivo específicas tales como fármacos.

Además de evaluar las características estructurales potencialmente adecuadas durante el desarrollo de nuevos catalizadores, la elección adecuada del medio de reacción y el uso de aditivos (entre otras variables) puede suprimir reacciones secundarias. Tal es el caso de la adición de Michael, cuyo principal inconveniente lo constituye la posible competencia con otros procesos.

Particularmente, en el caso de esta serie de aminas con un fragmento *gem*-bifenilo [(*S*)-**4**, (*S*)-**17**, (*S*)-**25–31**], las cuales fueron evaluadas como organocatalizadores en la adición de Michael, se logró identificar el derivado más eficiente, las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción, así como determinar el grupo específico de sustratos para los que este organocatalizador resultó más apto (esquema 1).



Esquema 1

El empleo de agua como disolvente resultó idóneo específicamente para la reacción entre el isobutiraldehído y el β -nitroestireno, lo cual es atractivo desde un punto de vista ecológico. Sin embargo, fue necesario incluir isopropanol para mejorar la dispersión del medio de reacción en los ensayos realizados a baja temperatura o con nitroolefinas arilsustituidas. Pese a ello, es relevante

que la aminoazida (*S*)-**17** tolere bastante bien un medio acuoso para promover reacciones Michael, siendo el isopropanol un disolvente considerablemente inocuo, mientras que para promover esta reacción con catalizadores del tipo Jørgensen-Hayashi usualmente se han empleado disolventes tales como hexano,^[37] tolueno, CH₂Cl₂,^[38] PhCF₃^[39a] y benceno;^[41] salvo cuando poseen en su estructura fragmentos hidrofílicos.^[39b] Además, al igual que los catalizadores alternativos a los difenilprolinolsililéteres donde se sustituye el oxígeno por flúor,^[52] la azida (*S*)-**17** resultó bastante estable, suprimiendo asimismo la posibilidad de una hidrólisis ácida imprevista; que en el caso de los difenilprolinolsililéteres escinde al enlace O–Si (provocando la mezcla alcohol libre-sililéter) dando lugar a reacciones secundarias indeseadas (*Cf.* figura 13).^[44]

Con respecto al enfriamiento, cabe mencionar que aunque a temperatura ambiente se logran muy buenos rendimientos sin comprometer excesivamente la enantioselectividad, generalmente es preferible obtener los aductos Michael (o cualquier otro producto quiral) tan enantioenriquecidos como sea posible debido a las dificultades que conllevaría separar el remanente de enantiómero minoritario, por lo cual se considera T = 10 °C como la temperatura idónea para llevar a cabo la reacción, con la excepción de las nitroolefinas *p*-Br y *p*-NO₂ sustituidas, donde sólo a temperatura ambiente se obtuvo el producto.

En el caso de la reacción de Mannich el catalizador (*S*)-**17** resultó menos eficiente que sus pares de sililéteres.

2.7 Sección Experimental.

2.7.1 Aspectos generales.

Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía de capa fina, empleando gel de sílice (cromatofolios Merck 60 F₂₅₄) como fase estacionaria y cámara de yodo o radiación ultravioleta (254 nm) como reveladores. La purificación de la mayoría de los compuestos se llevó a cabo mediante columna cromatográfica *flash*, utilizando gel de sílice Merck de malla 230-400 mesh y disolvente grado técnico.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer Modelo 241, utilizando una celda de 0.1 dm de longitud. Para la medición se utilizó la línea D del sodio (589 nm), a la temperatura del compartimiento de muestra del aparato (20-25 °C). Las rotaciones específicas se reportaron junto con la concentración de muestra en g/100 mL, así como el disolvente empleado.

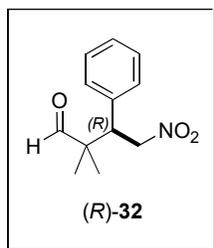
Los espectros de RMN ¹H y ¹³C, fueron obtenidos en un espectrómetro JEOL ECA-500 (500 MHz y 125 MHz respectivamente). Generalmente se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm).

Los espectros de masas de alta resolución fueron obtenidos en un equipo HPLC 1100 acoplado a MSDTOF Agilent Series HR-MSTOF modelo 1069 A.

2.7.2 Procedimientos.

Procedimiento general para la reacción asimétrica de Michael organocatalítica. En un vial provisto de barra magnética se colocaron 0.2 equivalentes-mol de catalizador (con respecto al nitroestireno) más ~0.036 mL de IPA:H₂O (3:1) por cada miligramo de catalizador, la suspensión se enfrió a 10 °C y se añadieron 3.0 equivalentes de isobutiraldehído, agitando por 30 min. Después de este tiempo se adicionaron 0.5 equivalentes de ácido benzoico y 1 equivalente de nitroestireno, agitándose la mezcla de reacción durante 12 días a 10 °C. Transcurrido este periodo se adicionó

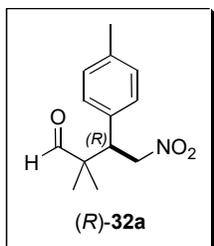
solución saturada de NaHCO₃ (~4 mL) y se extrajo con acetato (2 x 5 mL). La fase orgánica resultante se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó en columna de sílice utilizando una fase de Hex:AcOEt (9:1).



(R)-2,2-Dimetil-4-nitro-3-fenilbutanal, (R)-32. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (95:5 hexano-IPA, 0.8 mL/min, 210 nm): [obtenido con (S)-17, Tabla 2, ensayo 4]

$t_{R(\text{mayor})} = 15.2$ min, $t_{R(\text{menor})} = 21.6$ min. $[\alpha]_D^{25} = +7.48$ ($c = 1.27$, CHCl₃) 90% ee; {Lit.^[53] $[\alpha]_D^{24} = +7.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃), configuración (R), 98% ee}. δ_H (CDCl₃,

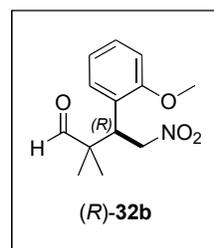
500 MHz): 1.01 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 3.79 (dd, 1H, $J = 11.3, 4.2$ Hz), 4.69 (dd, 1H, $J = 13.1, 4.2$ Hz), 4.86 (dd, 1H, $J = 13.1, 11.3$ Hz), ArH: 7.18-7.22 (m, 2H), 7.26-7.36 (m, 3H); 9.53 (s, 1H, CHO). δ_C (CDCl₃, **125 MHz):** 18.83, 21.65, 48.19, 48.42, 76.27, ArC: 128.13, 128.68, 129.04, C-*ipso*: 135.28; [-(C=O)H] 204.23. Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura.^[53]



(R)-2,2-Dimetil-4-nitro-3-p-tolilbutanal, (R)-32a. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (95:5 hexano-IPA, 0.8 mL/min, 210 nm): [Tabla 5, ensayo 2-I] $t_{R(\text{mayor})} = 12.5$ min,

$t_{R(\text{menor})} = 17.3$ min. $[\alpha]_D^{25} = +3.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃) 92% ee; {Lit.^[54] $[\alpha]_D^{25} = +4.9$ ($c = 0.49$, CHCl₃), configuración (R), 99% ee}. δ_H (CDCl₃, **500 MHz):** 1.00 (s,

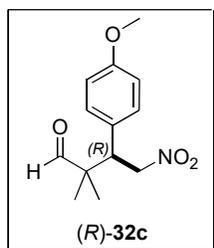
3H), 1.13 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.74 (dd, 1H, $J = 11.3, 4.2$ Hz), 4.67 (dd, 1H, $J = 12.9, 4.2$ Hz), 4.83 (dd, 1H, $J = 12.9, 11.5$ Hz), ArH: 7.08 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 9.53 (s, 1H). δ_C (CDCl₃, **125 MHz):** 18.85, 21.0, 21.56, 48.13, 48.22, 76.37, ArC: 128.89, 129.38, C-*ipso*: 132.09, 137.88; [-(C=O)H] 204.38. Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura.^[53]



(R)-3-(2-Metoxifenil)-2,2-dimetil-4-nitrobutanal, (R)-32b. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (80:20 hexano-IPA, 0.8 mL/min, 210 nm): [Tabla 5, ensayo 3-I]

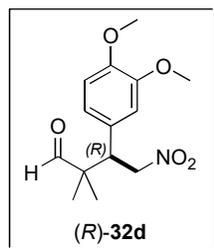
$t_{R(\text{mayor})} = 10.4$ min, $t_{R(\text{menor})} = 16.7$ min. $[\alpha]_D^{25} = -11$ ($c = 1.0$, CHCl₃) 70% ee. δ_H

(CDCl₃, 500 MHz): 1.06 (s, 3H), 1.1 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.73 (dd, 1H, $J = 13.1, 4.6$ Hz), 4.9 (dd, 1H, $J = 12.9, 11.0$ Hz), *ArH*: 6.89 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.93 (td, 1H, $J = 7.5, 0.9$ Hz), 7.13 (dd, 1H, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.27 (ddd, 1H, $J = 8.1, 7.4, 1.6$ Hz); 9.51 (s, 1H, CHO). **δ_c (CDCl₃, 125 MHz):** 19.92, 20.95, 48.34, 55.31, 75.78, *ArC*: 111.26, 120.72, 123.96, 129.25, 157.34; [-(C=O)H] 204.12. Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura.^[55]



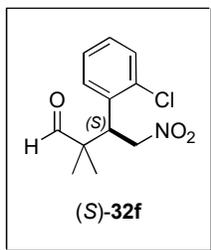
(R)-3-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetil-4-nitrobutanal, (R)-32c. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (80:20 hexano-IPA, 0.8 mL/min, 210 nm): [Tabla 5, ensayo 4-I] $t_{R(\text{mayor})} = 16.2$ min, $t_{R(\text{menor})} = 25.3$ min. $[\alpha]_D^{25} = -1.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃) 90% ee; {Lit.^[56] $[\alpha]_D^{25} = -3.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃), configuración (R), 97% ee}. **δ_H (CDCl₃,**

500 MHz): 1.0 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 3.73 (dd, 1H, $J = 11.5, 4.2$ Hz), 3.79 (s, 3H), 4.66 (dd, 1H, $J = 12.9, 4.2$ Hz), 4.81 (dd, 1H, $J = 12.9, 11.5$ Hz), *ArH*: 6.83-6.88 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 2H); 9.53 (s, 1H, CHO). **δ_c (CDCl₃, 125 MHz):** 18.87, 21.56, 47.82, 48.35, 55.2, 66.47, *ArC*: 114.07, 127.03, 130.08, 159.29; [-(C=O)H] 204.42. Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura.^[55]



(R)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-2,2-dimetil-4-nitrobutanal, (R)-32d. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralpak-AS (80:20 hexano-IPA, 0.8 mL/min, 210 nm), $t_{R(\text{mayor})} = 23.1$ min, $t_{R(\text{menor})} = 17.5$ min. **δ_H (CDCl₃, 500 MHz):** 1.04 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 3.71 (dd,

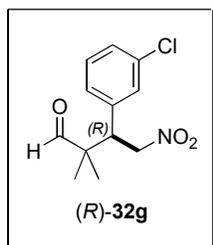
1H, $J = 11.5, 4.2$ Hz), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.68 (dd, 1H, $J = 12.9, 4.2$ Hz), 4.83 (dd, 1H, $J = 12.9, 11.5$ Hz), *ArH*: 6.68 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.75 (dd, 1H, $J = 8.3, 2.1$ Hz), 6.82 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz); 9.53 (s, 1H, CHO). **δ_c (CDCl₃, 125 MHz):** 19.16, 21.65, 48.35, 55.79, 55.95, 76.5, *ArC*: 111.09, 112.46, 121.12, 127.63, *C-ipso*: 148.78, 148.83; [-(C=O)H] 204.42. Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura.^[57]



(S)-3-(2-Clorofenil)-2,2-dimetil-4-nitrobutanal, (S)-32f. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (80:20 hexano-IPA, 0.8 mL/min, 210 nm): [Tabla 5, ensayo 7-I]

$t_{R(\text{mayor})} = 13.4$ min, $t_{R(\text{menor})} = 39.7$ min. $[\alpha]_D^{25} = +13$ ($c = 1.0$, CHCl_3) 68% ee; {Lit.^[54] $[\alpha]_D^{25} = +22$ ($c = 0.57$, CHCl_3), configuración (*R*), 99% ee}. δ_{H} (CDCl_3 ,

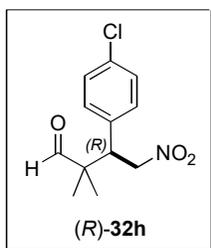
500 MHz): 1.08 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 4.63 (dd, 1H, $J = 11.1, 3.4$ Hz), 4.84 (dd, 1H, $J = 12.9, 11.3$ Hz), ArH: 7.2-7.31 (m, 3H), 7.42 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz); 9.55 (s, 1H, CHO). δ_{C} (CDCl_3 , **125 MHz):** 18.63, 20.87, 42.43, 49.01, 76.16, ArC: 127.14, 128.25, 129.15, 130.45, 133.71, 135.82; $[-(\text{C}=\text{O})\text{H}]$ 203.79. Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[57]



(R)-3-(3-Clorofenil)-2,2-dimetil-4-nitrobutanal, (R)-32g. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (80:20 hexano-IPA, 0.8 mL/min, 210 nm): [Tabla 5, ensayo 8-I]

$t_{R(\text{mayor})} = 17.5$ min, $t_{R(\text{menor})} = 28.2$ min. $[\alpha]_D^{25} = +8$ ($c = 1.0$, CHCl_3) 94% ee; {Lit.^[56] $[\alpha]_D^{24} = +10$ ($c = 1.0$, CHCl_3), configuración (*R*), 98% ee}. δ_{H} (CDCl_3 ,

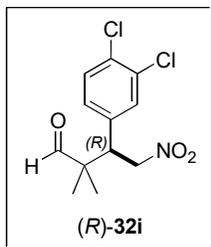
500 MHz): 1.02 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 3.77 (dd, 1H, $J = 11.3, 4.1$ Hz), 4.69 (dd, 1H, $J = 13.4, 4.1$ Hz), 4.83 (dd, 1H, $J = 13.3, 11.3$ Hz), ArH: 7.08-7.13 (m, 1H), 7.2-7.22 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H); 9.51 (s, 1H, CHO). δ_{C} (CDCl_3 , **125 MHz):** 18.89, 21.81, 48.03, 48.16, 76.03, ArC: 127.23, 128.42, 129.23, 129.96, 134.63, 137.63; $[-(\text{C}=\text{O})\text{H}]$ 203.7. Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[53]



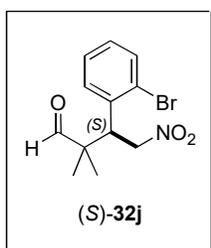
(R)-3-(4-Clorofenil)-2,2-dimetil-4-nitrobutanal, (R)-32h. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (95:5 hexano-IPA, 0.8 mL/min, 210 nm): [Tabla 5, ensayo 9-I]

$t_{R(\text{mayor})} = 14.6$ min, $t_{R(\text{menor})} = 23.6$ min. $[\alpha]_D^{25} = -2.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3) 94% ee.

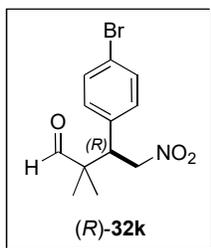
δ_{H} (CDCl_3 , **500 MHz):** 1.01 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 3.77 (dd, 1H, $J = 11.5, 4.1$ Hz), 4.69 (dd, 1H, $J = 13.1, 4.1$ Hz), 4.82 (dd, 1H, $J = 13.1, 11.5$ Hz), ArH: 7.15 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz); 9.5 (s, 1H, CHO). δ_{C} (CDCl_3 , **125 MHz):** 18.91, 21.75, 47.89, 48.16, 76.13, ArH: 128.96, 130.38, C-*ipso*: 133.96, 134.16; $[-(\text{C}=\text{O})\text{H}]$ 203.81. Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[53,58]



(R)-3-(3,4-Diclorofenil)-2,2-dimetil-4-nitrobutanal, (R)-32i. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (80:20 hexano-IPA, 0.8 mL/min, 210 nm): [Tabla 5, ensayo 10–I] $t_{R(\text{mayor})} = 20.0$ min, $t_{R(\text{menor})} = 30.4$ min. $[\alpha]_D^{25} = +3.0$ ($c = 1.01$, CHCl_3) 94% ee. δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz): 1.04 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 3.76 (dd, 1H, $J = 11.5$, 4.1 Hz), 4.7 (dd, 1H, $J = 13.4$, 4.1 Hz), 4.82 (dd, 1H, $J = 13.3$, 11.5 Hz), ArH: 7.07 (dd, 1H, $J = 8.3$, 2.1 Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz); 9.48 (s, 1H, CHO). δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz): 18.98, 21.86, 47.61, 48.16, 75.92, 128.33, 130.68, 131.06, C-*ipso*: 132.52, 132.98, 135.95; [-(C=O)H] 203.41.

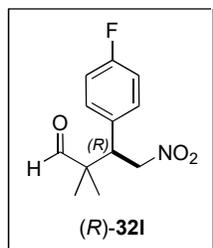


(S)-3-(2-Bromofenil)-2,2-dimetil-4-nitrobutanal, (S)-32j. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (80:20 hexano-IPA, 0.8 mL/min, 210 nm): [Tabla 5, ensayo 11–I] $t_{R(\text{mayor})} = 15.3$ min, $t_{R(\text{menor})} = 47.2$ min. $[\alpha]_D^{25} = +11$ ($c = 1.01$, CHCl_3) 62% ee; {Lit.^[59] $[\alpha]_D^{23} = -13$ ($c = 1.0$, CHCl_3), configuración (R), 92% ee}. δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz): 1.1 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 4.63 (dd, 1H, $J = 11.3$ Hz), 4.72 (dd, 1H, $J = 13.4$, 4.1 Hz), 4.84 (dd, 1H, $J = 13.3$, 11.3 Hz), ArH: 7.16 (ddd, 1H, $J = 8.0$, 7.2, 1.8 Hz), 7.28 (dd, 1H, $J = 7.8$, 1.8 Hz), 7.33 (ddd, 1H, $J = 7.8$, 7.2, 1.2 Hz), 7.62 (dd, 1H, $J = 8.0$, 1.2 Hz); 9.56 (s, 1H, CHO). δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz): 18.76, 20.99, 45.24, 49.1, 76.41, ArC: 127.09, 127.81, 128.31, 129.46, 133.91, 135.47; 203.78 [-(C=O)H]. Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[57]



(R)-3-(4-Bromofenil)-2,2-dimetil-4-nitrobutanal, (R)-32k. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (80:20 hexano-IPA, 0.8 mL/min, 210 nm), $t_{R(\text{mayor})} = 17.8$ min, $t_{R(\text{menor})} = 26.9$ min. $[\alpha]_D^{25} = +11$ ($c = 1.01$, CHCl_3) 62% ee; {Lit.^[60] $[\alpha]_D^{24} = +8.1$ ($c = 0.60$, CHCl_3), configuración (R), 77% ee}. δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz): 1.01 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 3.76 (dd, 1H, $J = 11.5$, 4.1 Hz), 4.69 (dd, 1H, $J = 13.1$, 4.1 Hz), 4.82 (dd, 1H, $J = 13.3$, 11.5 Hz), ArH: 7.09 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); 9.5 (s, 1H, CHO). δ_{C}

(CDCl₃, 125 MHz): 18.87, 21.74, 47.9, 48.09, 76.04, ArC: 122.26, 130.7, 131.9, 134.47; 203.79 [-(C=O)H]. Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[57]

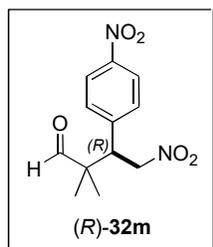


(R)-3-(4-Fluorofenil)-2,2-dimetil-4-nitrobutanal, (R)-32l. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (80:20 hexano-IPA, 0.8 mL/min, 210 nm), $t_{R(\text{mayor})} = 13.4$ min,

$t_{R(\text{menor})} = 25.6$ min. $[\alpha]_D^{25} = -16$ ($c = 1.02$, CHCl₃) 92% ee; δ_H (CDCl₃, 500

MHz): 1.01 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 3.78 (dd, 1H, $J = 11.5, 4.1$ Hz), 4.69 (dd, 1H,

$J = 13.1, 4.1$ Hz), 4.82 (dd, 1H, $J = 13.1, 11.5$ Hz), ArH: 7.03 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.19 (ddd, 2H, $J = 6.5, 5.3, 2.1$ Hz); 9.51 (s, 1H, CHO). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 18.89, 21.68, 47.78, 48.21, 76.33, ArC: 115.63, 115.8, 130.63, 130.69, 131.14, 131.16, 161.41, 163.38; 203.97 [-(C=O)H]. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (m/z) calculada para [C₁₂H₁₄FNO₃ + Na]⁺: 262.084992; encontrado: 262.085148, (error = 0.591951 ppm). Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[57]



(R)-2,2-Dimetil-4-nitro-3-(4-nitrofenil)butanal, (R)-32m. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (80:20 hexano-IPA, 0.8 mL/min, 540 nm), $t_{R(\text{mayor})} = 27.2$ min,

$t_{R(\text{menor})} = 46.9$ min. δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.05 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 3.94 (dd, 1H, $J = 11.5, 3.9$ Hz), 4.78 (dd, 1H, $J = 13.6, 3.9$ Hz), 4.92 (dd, 1H, $J = 13.4,$

11.5 Hz), ArH: 7.43 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.21 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz); 9.49 (s, 1H, CHO). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 19.07, 21.91, 48.1, 48.19, 75.76, ArC: 123.85, 130.15, 143.3, 147.67; 203.09 [-(C=O)H]. Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[53,57]

Procedimiento representativo para la reacción asimétrica de Mannich organocatalítica. En un tubo de ensayo provisto de agitación magnética se colocaron 27.8 mg (0.1 mmol, 0.2 equiv.) del catalizador (S)-17 y 1 mL de LiCl 1 M en DMF, después la solución se enfrió a -20 °C y se le adicionaron 0.11 mL de isovaleraldehído (2 equiv., 1.0 mmol, 86.16 mg), 12.2 mg de ácido benzoico (0.1 mmol, 0.2 equiv.) disueltos en 2 mL de DMF y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min. Entonces se añadieron 0.127 mL (1 equiv., 0.5 mmol, 0.121 g) del *N,O*-acetal **B**,^[50] dejando en agitación durante 24 h. Después de este tiempo se adicionaron 56.7 mg de NaBH₄ y 1 mL de MeOH, la mezcla se llevó a 0 °C y se agitó por 20 min a esta temperatura. El contenido del tubo se

vertió sobre solución saturada de NH_4Cl a 0°C , se extrajo con éter de petróleo ($2 \times 10 \text{ mL}$) y las extracciones en conjunto se lavaron primero con agua y luego con salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró en el rotavapor. El residuo se purificó en columna de sílice usando Hex:AcOEt (95:5). Se obtuvieron 0.123 mg (0.414 mmol, 83% rendto.) de la base de Mannich reducida, (*R*)-**33**. Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[19]

2.8 Bibliografía

1. H. B. Kagan, *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Editor: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer-Verlag: Heidelberg, **2000**, vol. I, Cap. 2.
2. Enantioselective Organocatalysis, P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 3726-3748.
3. J. Alemán, S. Cabrera, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 774-793.
4. (a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis –From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, p 1-12. (b) H. Gröger, J. Wilken, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 529-532.
5. Ref. [42], Antecedentes: Organocatalysis –after the gold rush, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 2178–2189.
6. M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, **2006**, 2001-2011.
7. (a) Ref. [38], Antecedentes: H. Kotsuki, H. Ikishima, A. Okuyama, *Heterocycles*, **2008**, *75*, 493-529. (b) Ref. [39], Antecedentes: H. Kotsuki, H. Ikishima, A. Okuyama, *Heterocycles*, **2008**, *75*, 757-797.
8. Enamine Catalysis, P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, *Top. Curr. Chem.*, **2010**, *291*, 29-75.
9. L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier: Amsterdam, **2005**, p. 274.
10. (a) T. Hoffmann, G. Zhong, B. List, D. Shabat, J. Anderson, S. Gramatikova, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 2768–2779; (b) Ref. [37], Antecedentes: B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2395–2396; (c) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7386–7387.
11. M. Manabe, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1965–1967.
12. Ref. [40], Antecedentes: B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9336–9337.
13. B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 827-833.
14. S. Bahmanyar, K. N. Houk, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1249-1251.
15. S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 4275-4277.
16. A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 5797-5815.
17. Ref. [46a], Antecedentes: I. Ibrahim, W. Zou, M. Engqvist, Y. Xu, A. Córdova, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 7024-7029.

18. Y. Chi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6804-6805.
19. I. Ibrahim, G.-L. Zhao, A. Córdova, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 683–688.
20. L. Kürti, B. Czako, *op. cit.*, p. 286.
21. D. Seebach, J. Goliński, *Helv. Chim. Acta*, **1981**, *64*, 1413-1423.
22. S. J. Blarer, W. B. Schweizer, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **1982**, *65*, 1637-1654.
23. B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2423-2425.
24. J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3737-3740.
25. (a) Z.-Y. Jiang, H.-M. Yang, Y.-D. Ju, L. Li, M.-X. Luo, G.-Q. Lai, J.-X. Jiang, L.-W. Xu, *Molecules*, **2010**, *15*, 2551-2563. (b) Y. Hoashi, T. Yabuta, Y. Takemoto, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9185–9188.
26. (a) D. Almaši, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 6163-6168. (b) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 119-125. (c) A. Lattanzi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 837–841.
27. (a) S. Zhu, S. Yu, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 545-548. (b) Ref. [49g], Antecedentes: N. Mase, R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Organic Letters*, **2004**, *6*, 2527-2530.
28. (a) K. N. Singh, P. Singh, A. Kaur, P. Singh, S. K. Sharma, S. Khullar, S. K. Mandal, *Synthesis*, **2013**, *45*, 1406-1413. (b) Ref. [49a], Antecedentes: N. Mase, K. Watanabe, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4966-4967. (c) Ref. [49e], Antecedentes: J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 425-428.
29. Y.-D. Ju, L.-W. Xu, L. Li, G.-Q. Lai, H.-Y. Qiu, J.-X. Jiang, Y. Lu, *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49*, 6773-6777.
30. C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 5984-5987.
31. (a) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12672-12673. (b) H. Y. Bae, S. Some, J. S. Oh, Y. S. Lee, C. E. Song, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 9621–9623.
32. C-C Bond Formation: Michael Reaction, Y. Takemoto, M. Stadler, *Comprehen. Chiral.*, **2012**, *6*, 37-68.
33. (a) Ref. [49c], Antecedentes: W. Wang, H. Li, J. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 5077-5079. (b) Ref. [49d], Antecedentes: W. Wang, J. Wang, H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1369-1371.

34. (a) Reacción aldólica: W. Wang, H. Li, J. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 5077-5079. (b) reacción Mannich: W. Wang, J. Wang, H. Li, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 7243-7246. (c) α -Aminoxilación: W. Wang, J. Wang, H. L. Liao, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 7235-7238.
35. J. Wang, H. Li, B. Lou, L. Zu, H. Guo, W. Wang, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 4321-4332.
36. Ref. [50], Antecedentes: J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard and K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18296-18304.
37. Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4212-4215.
38. (a) Y. Chi, L. Guo, N. A. Kopf, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 5608-5609. (b) L. Wang, X. Zhang, D. Ma, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 7675-7679.
39. (a) L. Zu, H. Li, J. Wang, X. Yu, W. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5131-5134. (b) Z. Zheng, B. L. Perkins, B. Ni, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 50-51.
40. (a) H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 1304-1307. (b) H. Ishikawa, T. Suzuki, H. Orita, T. Uchimarui, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 12616-12626.
41. K. Patora-Komisarska, M. Benohoud, H. Ishikawa, D. Seebach, Y. Hayashi, *Helv. Chim. Acta*, **2011**, *94*, 719-745.
42. (a) J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 8822-8825. (b) J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 6741-6750.
43. M. H. Haindl, M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *RSC Advances*, **2012**, *2*, 5941-5943.
44. M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 7065-7074.
45. P. Dinér, M. Nielsen, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1983-1987.
46. D. Seebach, U. Grošelj, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta*, **2008**, *91*, 1999-2034.
47. Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9328-9329.
48. C. Moberg, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, 2160-2162.
49. G. Sahoo, H. Rahaman, Á. Madarász, I. Pápai, M. Melarto, A. Valkonen, P. M. Pihko, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 13144-13148.
50. T. D. Stewart, W. E. Bradley, *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, *54*, 4172-4183.
51. I. Ibrahim, P. Dziedzic, A. Córdova, *Synthesis*, **2006**, 4060-4064.
52. (a) C. Sparr, E.-M. Tanzer, J. Bachmann, R. Gilmour, *Synthesis*, **2010**, 1394-1397. (b) C.-Y. Ho, Y.-C. Chen, M.-K. Wong, D. Yang, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 898-906. (c) C. Sparr, W. B. Schweizer, H. M. Senn, R. Gilmour, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 3065-3068.

53. X.-J. Zhang, S.-P. Liu, J.-H. Lao, G.-J. Du, M. Yan, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 1451-1458.
54. T. He, Q. Gu, X.-Y. Wu, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 3195-3198.
55. Y.-F. Ting, C. Chang, R. J. Reddy, D. R. Magar, K. Chen, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 7030-7038.
56. X. Zhang, S.-P. Liu, J.-H. Lao, G.-J. Du, M. Ya, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 1451-1458.
57. J.-R. Chen, Y.-Q. Zou, L. Fu, F. Ren, F. Tan, W.-J. Xiao, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5367-5372.
58. J.-F. Bai, X.-Y. Xu, Q.-C. Huang, L. Peng, L.-X. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 2803-2805.
59. M. Yoshida, A. Sato, S. Hara, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 3031-3036.
60. Y. Li, X.-Y. Liu, G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2034-2039.

PARTE II

CAPÍTULO III

**Síntesis, Caracterización y Funcionalización de las Diaminas
Quirales Diastereoméricas
(*R*)- y (*S*)-[(*S*)-1-Bencilpirrolidin-2-il](aril)metanamina**

3.1 Fundamentos de Estereoquímica de las Reacciones Orgánicas

En el capítulo I se abordó la reacción de conversión a grupo azido del fragmento de carbinol terciario presente en los α,α -diarilprolinoles (*S*)-**2** y (*S*)-**5**, en presencia de cantidades considerables de ácidos fuertes tales como el ácido sulfúrico o TFA. Aunque este capítulo también incluye de forma sustancial reacciones de conversión a grupos nitrogenados, dichas transformaciones se llevaron a cabo sobre carbinos secundarios, donde el carbono enlazado al grupo –OH constituía un centro estereogénico adicional. Por consiguiente, este conjunto de sustratos permitió evaluar tanto la reacción de sustitución nucleofílica vía la activación previa del grupo hidroxilo (a través de la reacción con MsCl) como la reacción de Mitsunobu. Asimismo, se pudieron probar diferentes nucleófilos nitrogenados.

3.1.1 Reacciones Estereoespecíficas y Estereoselectivas

Diversas reacciones orgánicas proceden a través de un *mecanismo concertado*, es decir, son reacciones en las que el reactivo pasa a producto sin la intervención de un intermediario, de modo que la formación y el rompimiento de enlaces ocurren simultáneamente.^[1]

Las reacciones concertadas se caracterizan por ser *estereoespecíficas*; es decir, son procesos en los que un estereoisómero particular reacciona dando un estereoisómero específico del producto.^[1] Además, en una reacción estereoespecífica, el mecanismo implica que a partir de la estereoquímica propia del sustrato de partida, se obtenga un producto con una estereoquímica específica. Esto conlleva a que la reacción tenga lugar a través de un mecanismo que demanda requerimientos estereoquímicos estrictos.^[2]

Un ejemplo representativo es la sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2). Las sustituciones que se llevan a cabo a través de este mecanismo incluyen necesariamente la inversión de la configuración del átomo de carbono que está reaccionando. Lo anterior se ilustra en la figura 1: el mesilato (*R*)-**A** sufre un desplazamiento S_N2 para dar lugar sólo a la azida (*S*)-**B**. El diastereoisómero (*R*)-**B** no podría formarse si la reacción procede mediante un mecanismo S_N2 , ya que esto coincidiría con la retención de la configuración.^[2]

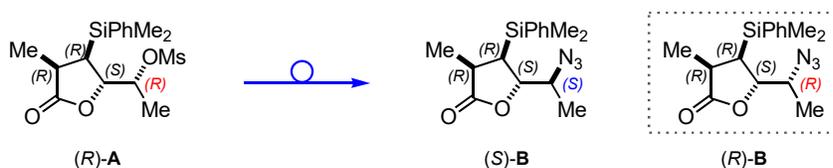


Figura 1. Ejemplo de reacción estereoespecífica S_N2 .

Cabe mencionar que también es posible que las reacciones estereoespecíficas tengan lugar con compuestos aquirales, tales como las que se llevan a cabo con alquenos sin centros estereogénicos (figura 2). Así, el mecanismo requiere que un estereoisómero del alqueno en cuestión dé lugar a un determinado diastereómero de producto; por ejemplo, la adición de Br_2 a un enlace π olefínico es estereoespecífica para dar el dihaloalcano resultante de una adición *anti*. Cuando el producto posee centros estereogénicos (que pudieran provenir de un alqueno con caras enantiotópicas), éste se forma como un racemato en ausencia de un reactivo o catalizador quiral.^[1,2]

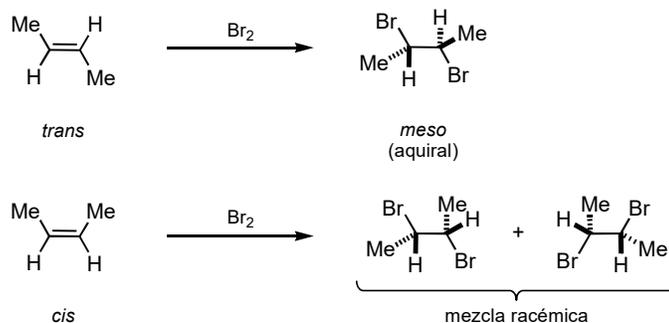
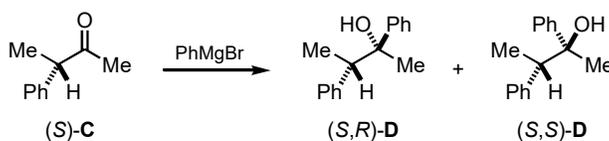


Figura 2. Adición estereoespecífica del bromo al *cis*- y *trans*-2-buteno.

En contraste, para una reacción estereoselectiva, el mecanismo no impide la formación de dos o más productos estereoisoméricos. A continuación se mencionan tres tipos comunes de reacciones estereoselectivas:^[2]

- a) Reacciones que implican la formación de uno o más nuevos centros estereogénicos. La adición nucleofílica a una cetona (o un aldehído) quiral constituye un ejemplo común de lo anterior (figura 3). Como se discutió de forma previa, frecuentemente se genera uno de los posibles productos diastereoméricos con un exceso considerable, aunque esta selectividad dependerá de la cinética de la reacción, en vez del mecanismo *per se*. En el ejemplo utilizado en la figura 3, la reacción entre la cetona quiral (*S*)-C con PhMgBr da lugar al alcohol terciario quiral (*S,R*)-

D en 91.5% de rendimiento. Por otra parte, el mecanismo no dicta qué cara del grupo carbonilo proquiral reaccionará de forma preferente, sino la diferencia en la velocidad de adición a cada cara la que produce la diastereoselectividad observada.



El mecanismo en esta reacción de adición nucleofílica no excluye la formación de ambos diastereómeros. Ambos se forman, aunque predomina *(S,R)*-**D** (rd 91.5:8.5)

Figura 3. Formación de un nuevo estereocentro en un sustrato proquiral.

- b) Reacciones en las cuales dos sustratos proquirales reaccionan de tal forma que se origina un nuevo estereocentro a partir de cada uno, de modo que se obtienen dos centros estereogénicos. De esta manera, dichas reacciones son capaces de generar dos productos diastereoméricos (ambos racémicos si no se usa algún reactivo o catalizador quiral). En la figura 4 se ilustra una reacción aldólica como ejemplo de este caso; donde cada reactivo es proquiral y por ende tanto el pivaldehído como el enolato **E** poseen caras enantiotópicas (sp^2). Entonces, los dos nuevos centros estereogénicos (sp^3) se originan a partir de la topicidad de dichas caras y éstas reaccionan incluyendo todas las posibles combinaciones. Lo último resulta en la formación de los dos productos diastereoméricos posibles (racémicos) aunque en diferentes proporciones. En este caso, la relación diastereomérica de la reacción es 88% con respecto al producto *like*, *l-F*, aunque el exceso enantiomérico es cero.

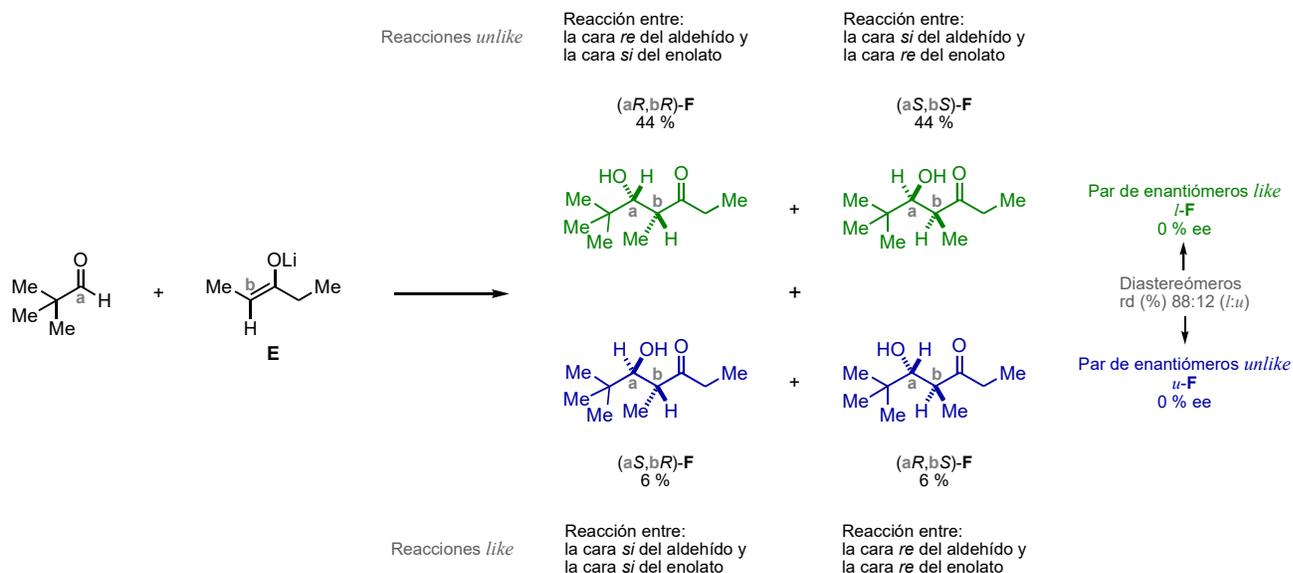


Figura 4. Reacción aldólica entre dos sustratos proquirales.

- c) Reacciones en las que un sustrato proquiral reacciona con un reactivo o un catalizador enantioméricamente enriquecido para dar un producto quiral, el cual también estará enantioenriquecido. En la figura 5 se muestra un ejemplo típico de catálisis asimétrica, el cual nuevamente involucra la adición a un aldehído. Los reactivos de dietilzinc reaccionan muy lentamente con los aldehídos, aunque cantidades catalíticas de 1,2-aminoalcoholes aceleran la reacción de adición sobre el grupo carbonilo. Si se usa el (-)-3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol [(-)-DAIB] enantiopuro la reacción es enantioselectiva.^[3]

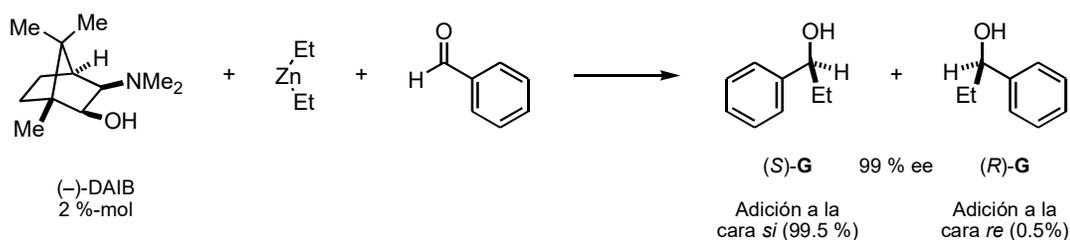


Figura 5. Catálisis asimétrica de una adición nucleofílica a un grupo C=O.

En resumen, todas las reacciones estereoespecíficas son estereoselectivas, aunque lo inverso no necesariamente se cumple.^[4]

3.1.2 Sustitución Nucleofílica Bimolecular: Inversión de Walden.

En un experimento emblemático, Hughes consideró la reacción en la que se hace reaccionar un enantiómero del 2-iodooctano con ioduro radioactivo (I^{*-}) en acetona (figura 6). Entonces se consideraba que la sustitución de I por I^* podía ocurrir tanto por el lado frontal como por el lado opuesto al enlace C-I del halogenuro de alquilo, o bien por un mecanismo S_N1 . En el experimento de Hughes, la racemización (medida por la velocidad de pérdida de rotación óptica del material de partida) resultó dos veces más rápida que la incorporación de ioduro radioactivo. Esto sería equivalente a que por cada mol de ioduro común (desplazado por el ioduro radioactivo), se estaría formando un mol del enantiómero inverso al material de partida. Por ejemplo, si el sustrato es el enantiómero dextrorrotatorio, el desplazamiento produce el enantiómero levorrotatorio. Así, no sólo desapareció la rotación óptica positiva del compuesto de partida, sino que se obtuvo una rotación de la misma magnitud aunque de signo opuesto para el producto resultante. Otra interpretación de lo observado es que al convertirse el 50% del reactivo en el producto de configuración inversa, la solución carece completamente de actividad óptica.^[5]

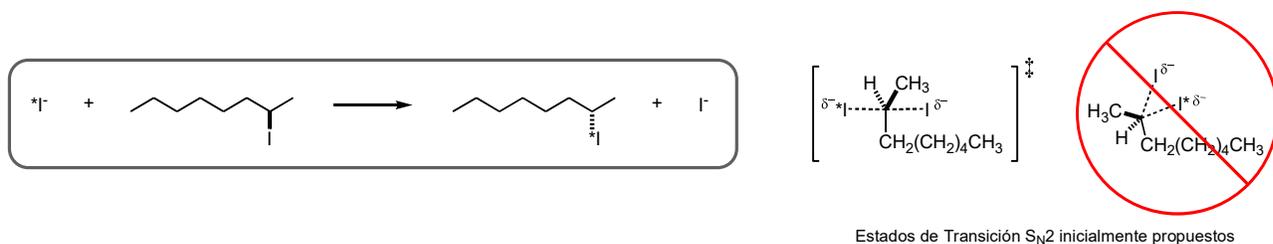


Figura 6. Sustitución nucleofílica en el 2-iodooctano por ioduro radioactivo.

En primer lugar, Hughes descartó el mecanismo simple S_N1 . La formación de un ión carbenio que no se encuentra en una “jaula” de disolvente con el grupo saliente daría lugar a cantidades iguales para cada enantiómero del producto y por consiguiente, la racemización tendría que proceder exactamente a la misma velocidad de incorporación del ioduro radioactivo. La observación experimental también excluyó el ataque frontal por el nucleófilo, porque en este caso se retendría la estereoquímica al incorporarse el ioduro radioactivo. Por último, el resultado respaldó un mecanismo con ataque por el lado opuesto, debido a que cada inserción de I^{*-} invierte la estereoquímica del reactante. Este experimento ayudó a consolidar la idea de un ataque por la cara posterior en los mecanismos S_N2 , habiéndose validado repetidas veces en una amplia variedad de

sistemas. Las reacciones S_N2 siempre proceden con inversión de la configuración y como anteriormente se había mencionado son 100% estereoespecíficas. De modo interesante, la inversión de la estereoquímica en reacciones de sustitución alifática fue reportada por primera vez por Walden en 1893, y en honor de este descubrimiento, el resultado estereoquímico de las reacciones S_N2 se denomina inversión de Walden.^[5]

En términos de orbitales moleculares, las interacciones donador-aceptor explican bastante bien la inversión de la configuración provocada por un ataque del nucleófilo sobre el lado opuesto al grupo saliente. El orbital lleno del nucleófilo (HOMO) evidentemente corresponde al de un par libre de electrones (figura 7). Por otro lado, el orbital vacío σ^* C-X es inferior en energía en comparación con un orbital σ de antienlace correspondiente a un enlace C-C, pues los sustituyentes electroattractores reducen las energías de los orbitales. Por lo tanto, el orbital vacío de más baja energía (LUMO) en el electrófilo es el orbital σ^* inherente al enlace C-X, el cual se polariza hacia el carbono. Asimismo, el carácter de orbital de antienlace será más acentuado en la cara opuesta al grupo saliente X. De esta forma se favorece el ataque del nucleófilo por la cara opuesta ya que se maximiza la interacción entre el LUMO del electrófilo con el HOMO del nucleófilo.^[5] En conjunto, lo anteriormente expuesto también inducirá a una posición de colinealidad entre el nucleófilo y los dos átomos integrantes del enlace σ que experimenta la escisión.^[2(b)]

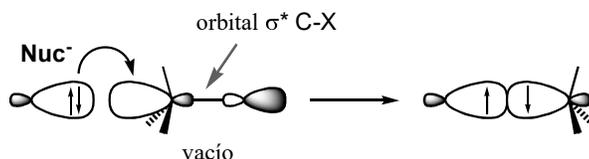


Figura 7. Requerimientos estereoelectrónicos para una reacción S_N2 .

3.1.3 Participación del Grupo Vecino: Asistencia Anquimérica.

Un grupo saliente en un agente alquilante puede ser desplazado no solo por un nucleófilo adicionado al medio de reacción, sino también por uno presente en el mismo agente alquilante. Esto es válido para compuestos que contienen un par electrónico nucleofílico a una distancia adecuada en relación al grupo saliente. Se conoce como grupo vecino o adyacente al elemento estructural en el que este par electrónico se localiza. Este fragmento desplaza al grupo saliente de forma

estereoespecífica a través de un ataque por la cara posterior, lo cual también se conoce como asistencia anquimérica. Sin embargo, aunque la asistencia anquimérica corresponde a un ataque propio de reacciones S_N2 , ésta representa un proceso unimolecular puesto que la sustitución a través del grupo vecino se lleva a cabo intramolecularmente. A pesar de esto, por convención se enfatiza la relación mecanística (y no la ecuación de velocidad), clasificando estas reacciones de sustitución con participación del grupo adyacente como reacciones tipo S_N2 ,^[6] aunque también suelen denotarse como S_{NiB} (del inglés: *internal backside nucleophilic substitution*).

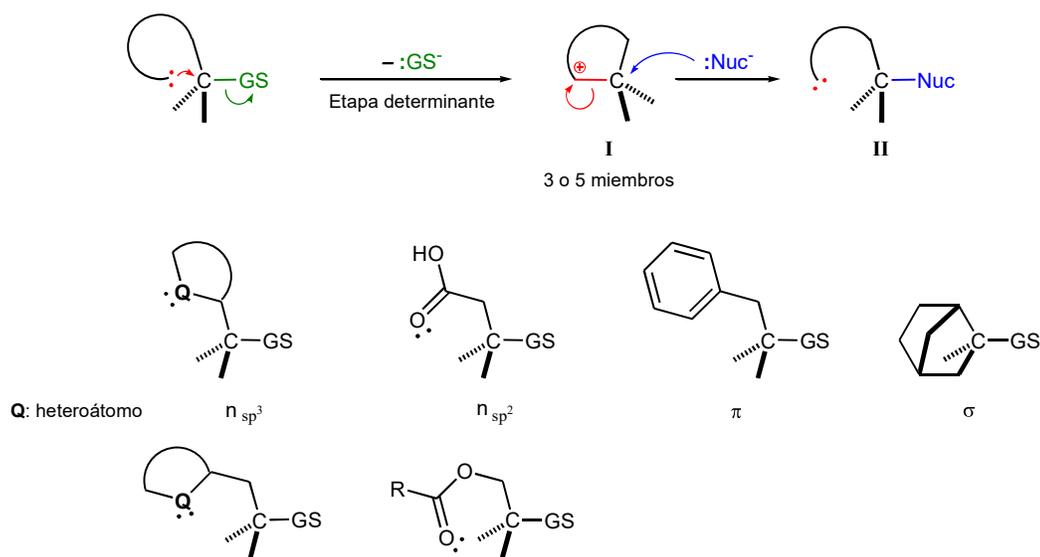


Figura 8. Agentes alquilantes con elementos estructurales que pueden actuar como grupos vecinos en reacciones de sustitución nucleofílica con asistencia anquimérica.

Como consecuencia de la participación del grupo adyacente, se forma un intermediario cíclico y usualmente tensionado **I** (figura 8). Dicho intermediario generalmente contiene un centro cargado positivamente, que conformará un nuevo grupo saliente. El nuevo nucleófilo es desplazado por un nucleófilo externo a través de un segundo ataque sobre la cara posterior; por lo tanto, la última etapa claramente constituye una reacción S_N2 . En el producto de reacción **II** el nucleófilo externo se encuentra exactamente en la posición que ocupaba el grupo saliente. Lo último marca la diferencia con respecto a un mecanismo enteramente S_N2 como con el mecanismo S_N1 . Asimismo, las sustituciones nucleofílicas con asistencia anquimérica deben ser más veloces que las reacciones sin la participación de un grupo adyacente; por lo que el grupo vecino debe ser más rápido que el nucleófilo externo (reacción S_N2 normal) y a su vez, debe desplazar de forma efectiva al grupo

saliente antes de que se escinda por completo el enlace entre el carbono electrofílico y el nucleófilo, de lo contrario el nucleófilo externo se unirá vía un mecanismo S_N1 .

El par de electrones nucleofílico puede ser un par libre de un heteroátomo, provenir de un enlace π , e incluso, en casos especiales puede proceder de un enlace σ (figura 8). Normalmente la sustitución del grupo saliente es factible cuando genera un intermediario cíclico de 3 o 5 miembros. La formación de anillos de otros tamaños en la asistencia anquimérica, es casi siempre demasiado lenta como para competir con reacciones que proceden a través de mecanismos S_N1 o S_N2 simples.^[6]

3.2 Síntesis de Diaminas Vecinales a Partir de β -Aminoalcoholes Secundarios.

En relación a elegir un grupo funcional para proteger el fragmento amino secundario del anillo de pirrolidina, preliminarmente se valoraron las ventajas e inconvenientes tanto de la formación de carbamatos (donde la naturaleza básica/nucleofílica del nitrógeno pirrolidínico se vuelve prácticamente nula) como de la *N*-bencilación (conserva la condición de base propia de aminas terciarias), describiéndose cada una a continuación.

3.2.1 Síntesis de diazocompuestos a partir de β -aminoalcoholes secundarios *N*-Boc protegidos.

Una de las metodologías más utilizadas para la obtención de diazocompuestos vecinales enantiopuros consiste en el empleo de aminoalcoholes secundarios quirales *N*-alcoxycarbonil protegidos, los cuales mediante la activación del carbinol –vía la formación de un sulfonato– seguido de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular son convertidos a aminoazidas.^[7] Un buen ejemplo del alcance de esta reacción tan habitual fue el reportado por Sharpless, Fokin y col.^[8] quienes sintetizaron una serie de α -aminoazidas a partir de aminoalcoholes quirales derivados de aminoácidos. Cabe destacar que dicha librería de aminoazidas a su vez fue empleada para obtener una serie de triazoles evaluados como inhibidores de la proteasa del VIH-1. En la figura 9 se muestra el α,β -triazolcarbamato que exhibió la mayor actividad farmacológica del estudio referido.

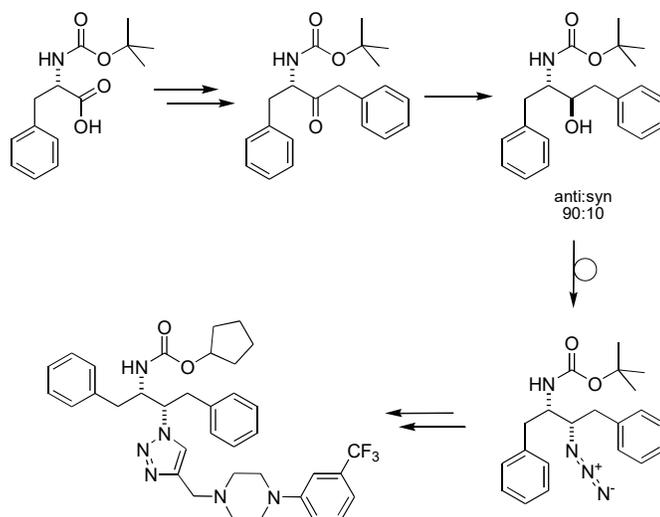


Figura 9. Síntesis de una *syn*- α -aminoazida derivada de la *(S)*-fenilalanina, la cual es precursora de un inhibidor de la proteasa del VIH-1.

Asimismo, el fragmento azido es fácilmente reducido a grupo amino mediante hidrogenación catalítica,^[9] reacción de Staudinger^[9,10] o reducción con hidruros metálicos.^[11] Sin embargo, aunque la reacción de sustitución nucleofílica (S_N2) utilizando como sustrato de partida aminoalcoholes *N*-protegidos, en primera instancia constituye una alternativa bastante viable para acceder –vía aminoazidas– a diaminas vecinales; existen algunas particularidades que se deben considerar. Puesto que esta clase de reacciones de sustitución suelen considerarse extremadamente simples,^[2,5] es importante tomar con reserva las singularidades que se explicarán a continuación:

Por ejemplo, Shin y colaboradores^[12] estudiaron la reacción de sustitución nucleofílica en derivados de (*R*)-1-oxazolidiniletanol *N*-Boc protegidos, y encontraron que en vez de llevarse a cabo la reacción intermolecular prevista, el grupo hidroxilo –activado mediante la previa formación del alquil o arilsulfonato– era desplazado intramolecularmente por el oxígeno carbonílico del carbamato, dando lugar a una dihidro-oxazolo-oxazolona (Figura 10).

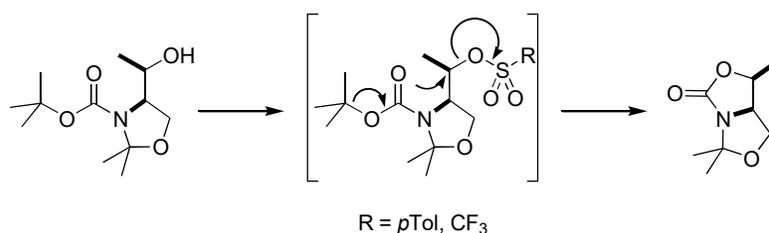


Figura 10. Reacción de sustitución nucleofílica intramolecular, donde un oxígeno carbonílico actúa como nucleófilo.

Posteriormente, Benedetti y Norbedo^[13] aplicaron esta reacción de ciclización (generalmente estereoespecífica) para invertir la configuración de estereocentros carbinólicos en *N*-Boc- β -aminoalcoholes, pues las oxazolidinonas resultantes del desplazamiento intramolecular S_N2 (figura 11) pueden ser reconvertidas a aminoalcoholes *N*-Boc protegidos.

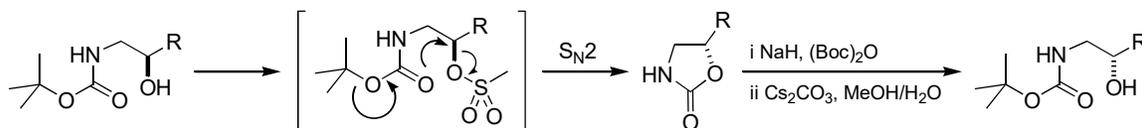


Figura 11. Reacción de inversión de la configuración de *N*-Boc- β -aminoalcoholes vía ciclización S_N2 a oxazolidinonas.

Otros ejemplos de esta reacción intramolecular fueron reportados por Rebolledo y Gotor,^[14] quienes observaron la competencia entre la reacción de sustitución intermolecular empleando azida como nucleófilo y la formación de la oxazolidinona mediante el mecanismo descrito anteriormente (figura 12). Ellos lograron favorecer la formación de la β -aminoazida proveniente de un estereoisómero del 2-aminociclopentanol mediante la disminución de la temperatura de calentamiento;^[14(a)] sin embargo, la misma técnica no resultó adaptable para un estereoisómero de aminociclohexenol [figura 12(b)].

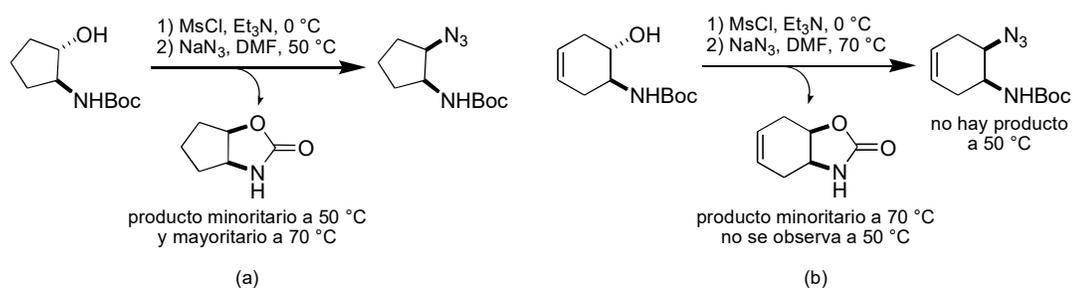


Figura 12. Síntesis de *cis*-1,2-aminoazidas *N*-Boc-protégidas.

Por otro lado, el ataque intramolecular del oxígeno carbonílico proveniente del fragmento de *t*-butoxicarbonilo no resulta rigurosamente en la formación de una oxazolidinona. Nagata y colaboradores,^[15] encontraron que se obtenía una mezcla de epímeros *N*-Boc protegidos de una β -aminoazida (figura 13) cuando sólo esperaban la inversión de configuración del estereocentro carbinólico –esto con respecto a la del *N*-Boc-aminoalcohol de partida–. En este caso, el oxígeno carbonílico realizó una participación de grupo vecino (que se abordará con más detalle posteriormente), dando lugar a un intermediario carbonimídico el cual no implicó la pérdida del fragmento *t*-butoxilo en el producto final.

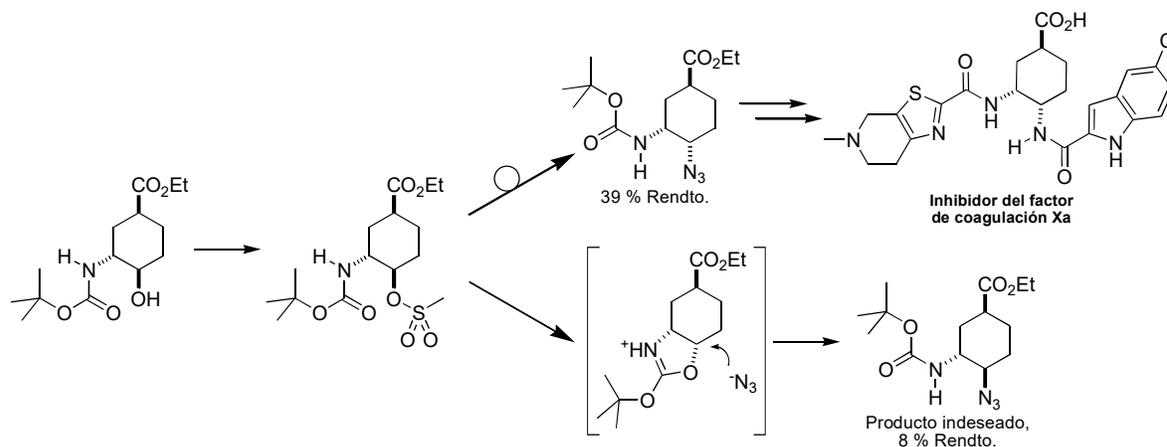


Figura 13. Participación de grupo vecinal en la sustitución nucleofílica de un mesilato.

Además, se ha observado que la reactividad de estos compuestos y otros derivados similares está supeditada incluso a variaciones en la estereoquímica del sustrato. Lee y colaboradores^[16] estudiaron reacciones de sustitución en oxazolinas diastereoméricas (figura 14) y observaron que un estereoisómero conseguía acoger la introducción del grupo azido, donde el desplazamiento del grupo saliente implica la apertura del anillo de dihidrooxazol, mientras que su diastereómero no daba lugar al producto de sustitución.

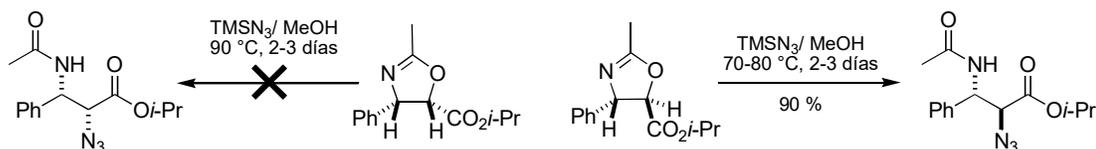


Figura 14. Reacción de sustitución mediante apertura selectiva de un anillo de *trans*-oxazolina.

Por último, cabe mencionar que la reacción de Mitsunobu proporciona una buena alternativa a la sustitución nucleofílica convencional, pues de ensayo se prescinde del paso de alcohol a sulfonato.^[16,17] Sin embargo, dicha reacción requiere del empleo de ácido hidrazóico cuyo manejo incrementa el riesgo inherente al anión azido, ya que es un gas de mayor toxicidad y explosividad.^[18]

3.2.2 Síntesis a partir de *N,N*-dialquilamino- β -alcoholes.

Por otra parte, una estrategia estereo- y regioselectiva consiste en la transformación de un 1,2-aminoalcohol quiral en un ión aziridinio (vía un desplazamiento intramolecular del grupo mesilato), que entonces puede tratarse con varios nucleófilos nitrogenados para dar lugar a las diaminas correspondientes o precursores de aminas. Un ejemplo de lo anterior fue desarrollado por Dieter y colaboradores^[19] a partir de (-)-efedrina y (-)-pseudofedrina. (Figura 15)

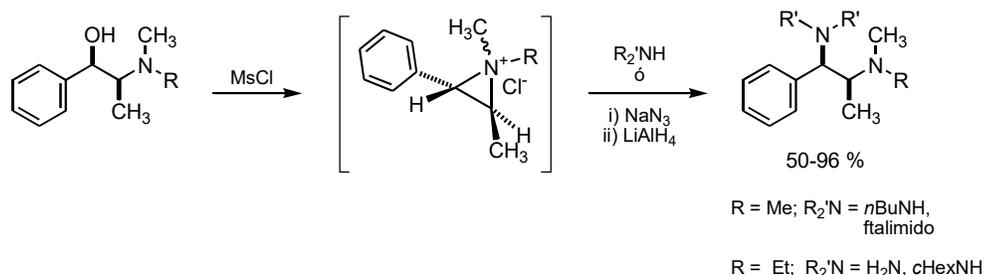


Figura 15. Síntesis de diaminas vecinales a partir de (-)-efedrina.

Rossiter y Miao^[20] describieron un método también basado en la apertura de aziridinos generados a partir de 1,2-aminoalcoholes (figura 16). Ellos primero obtuvieron los dioles partiendo de alquenos, llevando a cabo la dihidroxilación asimétrica de Sharpless, después convirtieron los dioles a epóxidos y efectuaron la apertura nucleofílica usando piperidina. Los aminoalcoholes resultantes se hicieron reaccionar con MsCl para generar los respectivos mesilatos de aziridinio, y finalmente la reacción entre cada aziridinio con MeNH₂ dio lugar a un único regioisómero.

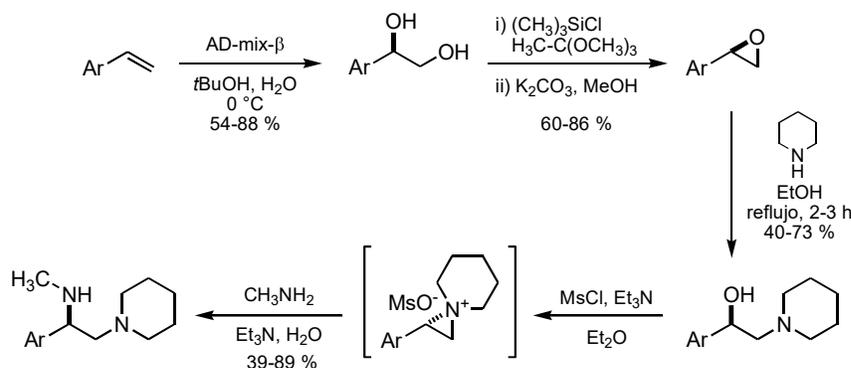


Figura 16. Síntesis de diaminas vecinales a partir de arilepóxidos enantiopuros.

3.3 (Pirrolidin-2-il)(aril)metanaminas diastereoméricas obtenidas a partir de la reacción de sustitución nucleofílica interna (S_Ni) mediante la participación del nitrógeno pirrolidínico en análogos del (*S*)-prolinol.

Los derivados diastereoméricos de (*N*-alquil-pirrolidin-2-il)(fenil)metanamina (figura 17) son fármacos útiles en el tratamiento de diversos desórdenes de comportamiento tales como la demencia, la esquizofrenia y el mal de Parkinson.^[21]

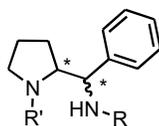


Figura 17. Estructura básica de derivados de pirrolidinfenilmetanamina.

Además, el desarrollo de metodologías sintéticas para obtener este tipo de diaminas quirales es importante debido a sus promisorias características estructurales. En este sentido, dichas moléculas pueden ser útiles ya sea en organocatálisis asimétrica,^[22] o como ligantes quirales en complejos de coordinación; éstos últimos a su vez, pueden ser utilizados como catalizadores en reacciones estereoselectivas.^[23]

Una de las principales rutas para la preparación de β-aminopirrolidinas consiste en la reacción de transposición de derivados piperidínicos o pirrolidínicos vía una sustitución nucleofílica interna (S_Ni) mediante la participación del grupo vecino.^[24] Como se explicó anteriormente, una característica sobresaliente de su mecanismo es la asistencia anquimérica del nitrógeno heterocíclico (figura 18).

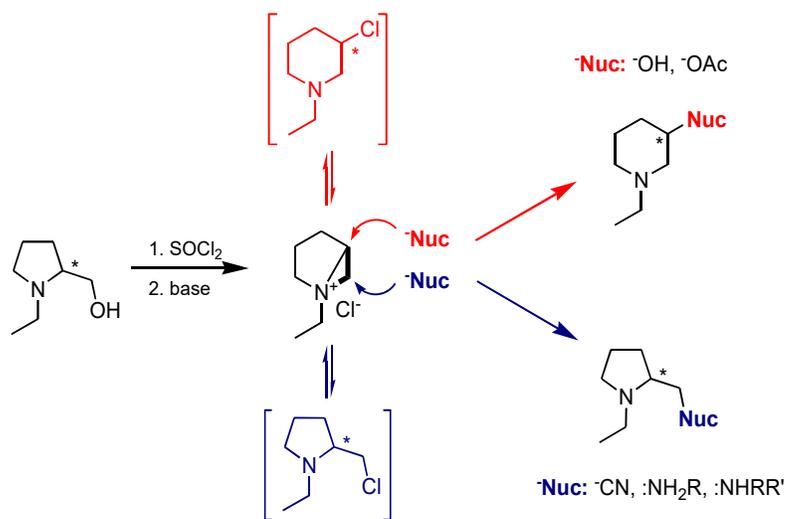


Figura 18. Mecanismo de la reacción de desplazamiento nucleofílico en la 3-clorometil-*N*-etilpiperidina.

Este mecanismo anquimérico es bien conocido desde 1948^[25-27] y se ha observado que nucleófilos fuertes –tales como las aminas– son propensos a favorecer la formación de la estructura pirrolidínica; mientras que nucleófilos más débiles (⁻OH, ⁻OAc) tienden a generar la mezcla de los dos posibles productos, tanto el anillo de cinco miembros como el de seis. Además, es importante mencionar que se ha observado un comportamiento similar cuando otros β-aminoalcoholes –ya sean derivados lineales o compuestos procedentes de pirrolidinas polisustituídas– son empleados en la reacción de Mitsunobu como materiales de partida.^[28]

Sin embargo, la mayoría de los estudios recientes se han enfocado en la formación selectiva de los derivados piperidínicos,^[29] pues éstos exhiben actividad biológica como antagonistas no peptídicos NK-1,^[30] fármacos anticancerígenos y agentes antimaláricos.^[31] En este contexto, la reacción diastereoselectiva de expansión del anillo en derivados de (*S*)-prolinol, ha sido estudiada de forma intensiva por J. Cossy y colaboradores.^[32] Además, se han desarrollado diferentes metodologías para acceder a derivados quirales de piperidina,^[33] así como también, a otros análogos quirales de heterociclos nitrogenados.^[34]

Por otro lado, relativamente pocos trabajos se han dirigido hacia el perfeccionamiento de rutas sintéticas estereoselectivas para obtener derivados quirales de aminometilpirrolidina.^[28(b),35] Por lo que esta sección del trabajo de tesis muestra la orientación de nuestros esfuerzos para desarrollar, iterativamente, estrategias de síntesis de nuevos ligantes.

3.4 Objetivos.

Basándonos no sólo en los fundamentos mencionados en las páginas anteriores, sino también en los resultados desplegados en los Capítulos I y II, se planteó la síntesis de una serie de aminas diastereoméricas análogas de la [(*S*)-1-bencilpirrolidin-2-il]-(*R*)-[(fenil)metanamina], (*S,R*)-**39** y la [(*S*)-1-bencilpirrolidin-2-il]-(*S*)-[(fenil)metanamina], (*S,S*)-**39** (figura 19); asimismo ambos compuestos constituyen bloques quirales de síntesis para la preparación de nuevos derivados funcionalizados de (*S*)-prolina.

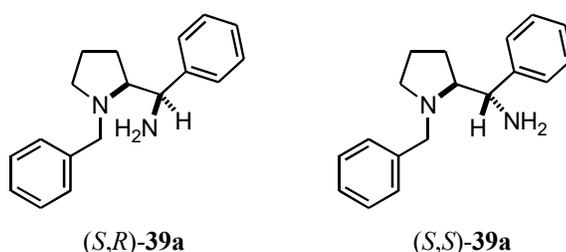
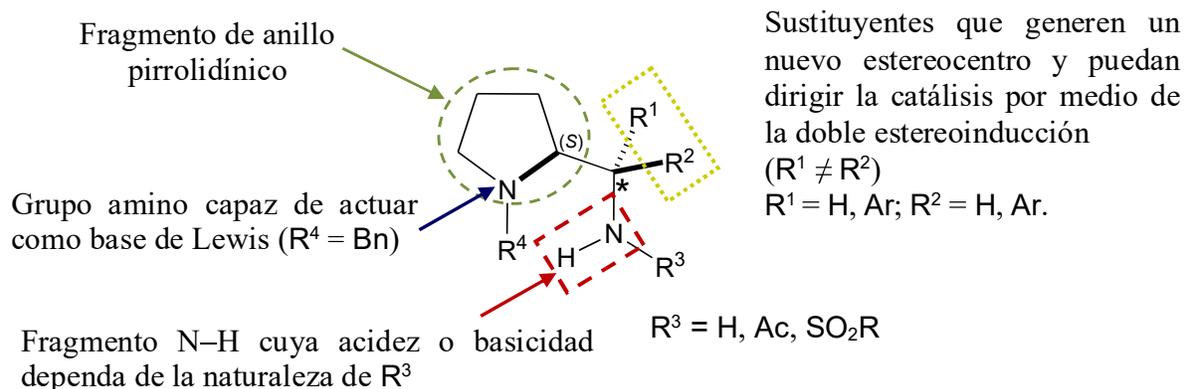


Figura 19. Par de diastereómeros de la (1-bencilpirrolidin-2-il)(fenil)metanamina.

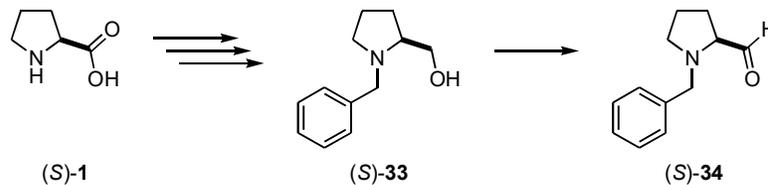
3.4.1 Objetivo General

Lograr la obtención de diaminas derivadas de (*S*)-prolina con dos centros estereogénicos contiguos y la posterior funcionalización del grupo amino exocíclico.

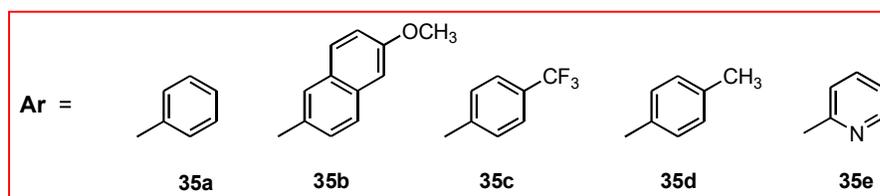
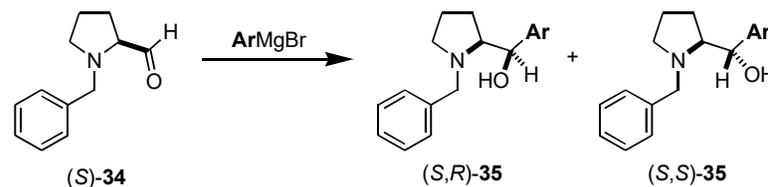


3.4.2 Objetivos Específicos

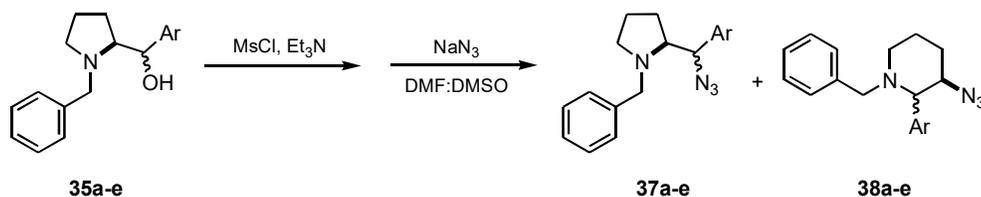
I. Obtener el (*S*)-1-bencilpirrolidin-2-carbaldehído, (*S*)-**34** a partir de la (*S*)-prolina.



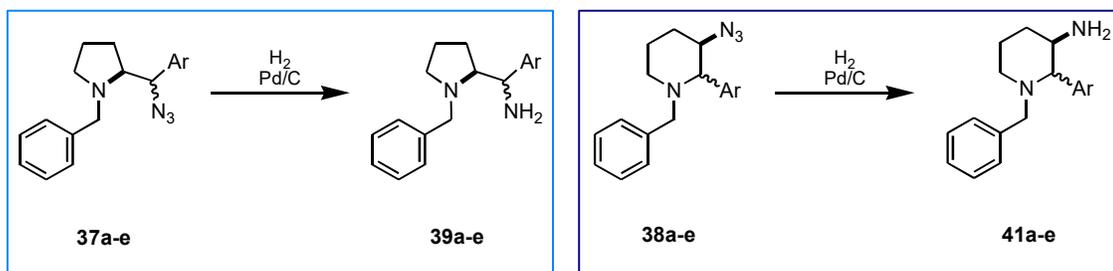
II. Llevar a cabo las reacciones de Grignard entre (*S*)-**34** y diferentes bromuros de arilmagnesio para obtener la serie de pares diastereoméricos de aminoalcoholes [(*S,S*) + (*S,R*)]-**35**.



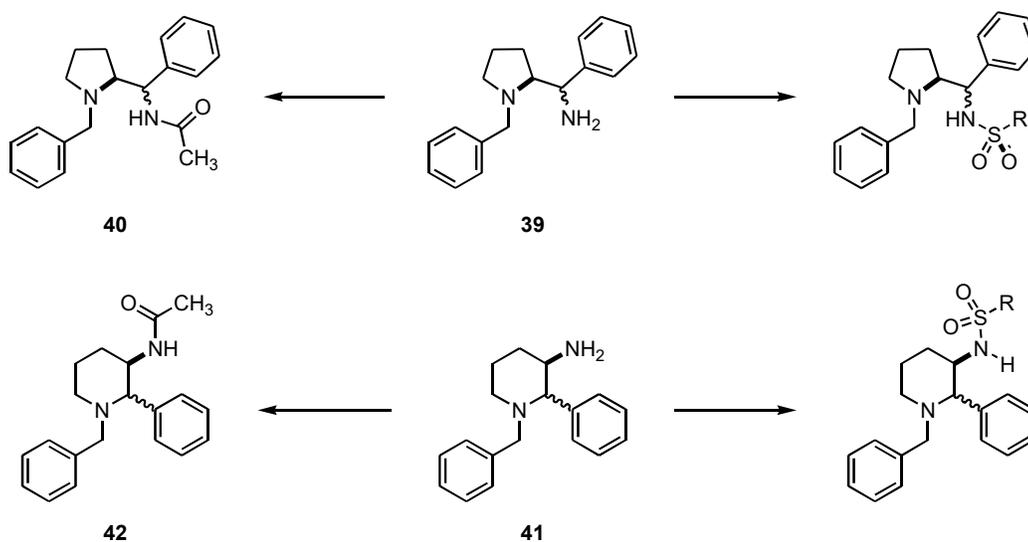
III. Llevar a cabo las reacciones de activación de carbinoles con MsCl y las sucesivas sustituciones nucleofílicas empleando NaN₃.



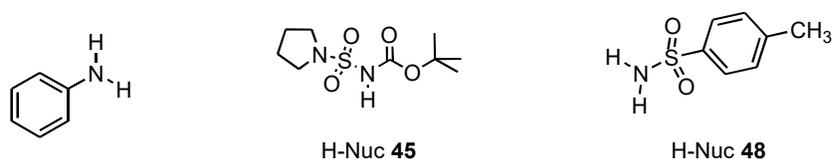
- IV. Realizar las reacciones de hidrogenación catalítica del grupo azido para cada derivado pirrolidínico y/o piperidínico.



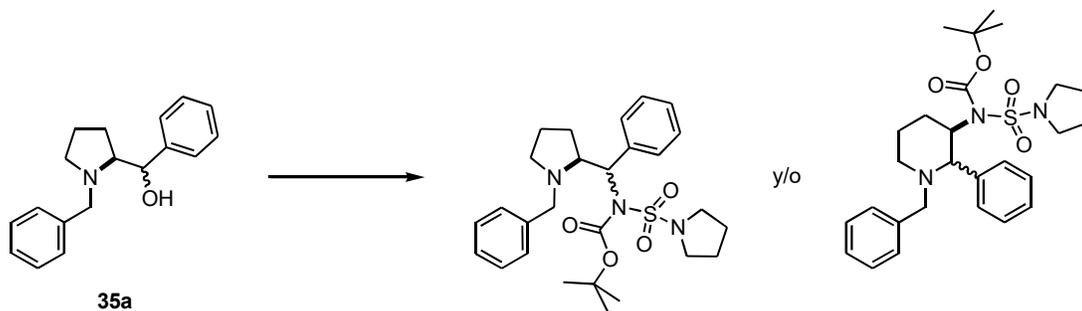
- V. Llevar a cabo las reacciones de funcionalización en las aminas de referencia (Ar = Ph) y estudiar la tendencia de los derivados resultantes a formar sólidos cristalinos que permitan corroborar la configuración absoluta por difracción de rayos X de monocristal.



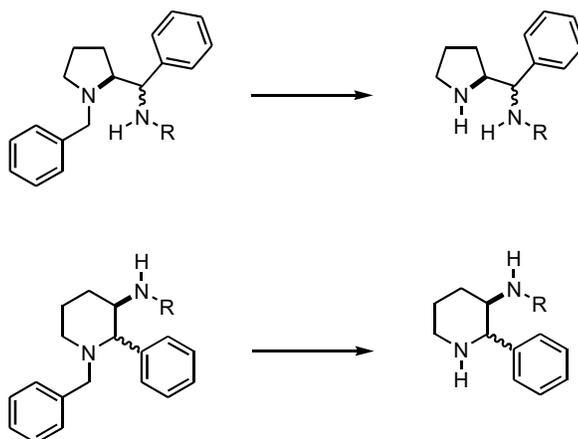
- VI. Seleccionar el grupo funcional idóneo que permita obtener derivados estables a partir de la serie de aminas **39a-e** y **41a-e**.
- VII. Estudiar otros nucleófilos nitrogenados directamente en la sustitución nucleofílica en los aminoalcoholes (*S,R*)- y (*S,S*)-**35a**:



VIII. Evaluar la *N*-Boc sulfonamida **45** como fuente de nucleófilo en la reacción de Mitsunobu empleando los aminoalcoholes de referencia (*S,R*)- y (*S,S*)-**35a**.



IX. Evaluar reacciones de desbencilación del nitrógeno pirrolidínico.



3.5 Resultados y Discusión.

Este capítulo describe la síntesis y caracterización de una serie de análogos de las diaminas diastereoméricas [(*S*)-1-bencilpirrolidin-2-il]-(*R*)-[(fenil)-metanamina], (*S,R*)-**39a**, y [(*S*)-1-bencilpirrolidin-2-il]-(*S*)-[(fenil)-metanamina], (*S,S*)-**39a**. Estos compuestos fueron obtenidos vía la reacción selectiva de sustitución nucleofílica interna ($S_{Ni}b$) mediante la asistencia anquimérica del nitrógeno pirrolidínico en los correspondientes arilprolinoles activados. A partir de las estructuras de rayos X –de varios derivados bifuncionales– se corroboró la esteoquímica anticipada para la sustitución nucleofílica resultante de un mecanismo $S_{Ni}b$. Entonces, se introdujeron diversos fragmentos en el grupo amino primario; sintetizando amidas y diversas sulfonamidas; y además, se fue diversificando el sustituyente arilo unido al estereocentro exocíclico. En conjunto, se obtuvo una gran diversidad de derivados, los cuales poseen potencial utilidad como ligantes quirales en catálisis, y exhiben diversa estabilidad.

3.5.1 Síntesis de los precursores de azido a partir de cloropiperidinas derivadas de los carbinoles enantiopuros (*S,R*)- y (*S,S*)-**35a-e**.

La síntesis del éster (*S*)-**7** a partir de (*S*)-prolina fue previamente descrita en el capítulo I. Los (*N*-bencilpirrolidin-2-il)(fenil)metanoles diastereoméricos, (*S,R*)- y (*S,S*)-**35a**, fueron obtenidos siguiendo la metodología anteriormente reportada por Almansa y colaboradores,^[23c] salvo algunas ligeras modificaciones (figura 20).

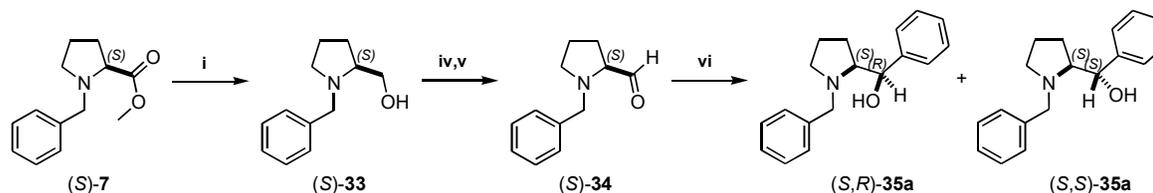


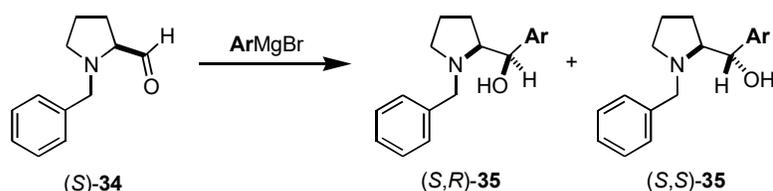
Figura 20. (i) 3 equiv. $LiAlH_4$ adicionados a 0 °C a la soln. de (*S*)-**4** en THF y después reflujo, 5 h, 98%; (iv) 3.0 equiv. DMSO, 1.51 equiv. $ClCOCl$, CH_2Cl_2 , -78 °C, 3 h; (v) 4.51 equiv Et_3N , 0 °C, 3 h, 99%. (vi) 3.0 equiv. $PhMgBr$, 0.5 equiv. $LiBr$, THF, t. a., durante la noche.

En particular, se utilizó un mayor tiempo de reacción para la oxidación de Swern,^[36] y la reacción de Grignard se llevó a cabo a temperatura ambiente, utilizándose $LiBr$ ^[37] en vez de $CeCl_3$ para incrementar la reactividad del aldehído inestable (*S*)-**34**. Aunque inicialmente se utilizó

bromuro de fenilmagnesio comercialmente disponible, éste también fue preparado previo a la reacción, teniendo en cuenta la cuidadosa remoción del bromo (generado lentamente en el bromobenceno almacenado) para evitar abatir el rendimiento debido a reacciones secundarias.^[38,39]

Para obtener el conjunto de aminoalcoholes diastereoméricos **35b-e** a partir de (*S*)-**34** se decidió no emplear LiBr, puesto que se utilizaron los demás bromuros de arilo sin previa purificación. En primera instancia se llevaron a cabo las reacciones generando los respectivos reactivos de Grignard en ausencia de aditivos. En la tabla 1 se engloban los rendimientos obtenidos para cada diastereómero de la serie.

Tabla 1. Reacciones de Grignard con diferentes bromuros de arilmagnesio.



| 35 | -Ar | Rendimiento (%) | $[\alpha]_D^{25}$, CHCl_3 | Configuración* | rd ^(a) | t_R^b | | |
|----|-----|-----------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------|------------------------|-------|----|
| A | | 81 | 42 | -69 (<i>c</i> 1.16) | (<i>S,R</i>) | <i>eritro</i> <i>u</i> | 52:48 | I |
| | | | 39 | +118 (<i>c</i> 1.04) | (<i>S,S</i>) | <i>treo</i> <i>l</i> | | II |
| B | | 71 | 37 | -58 (<i>c</i> 1.00) | (<i>S,R</i>) | <i>eritro</i> <i>u</i> | 52:48 | I |
| | | | 34 | +101 (<i>c</i> 0.95) | (<i>S,S</i>) | <i>treo</i> <i>l</i> | | II |
| C | | 59 | 32 | -53 (<i>c</i> 1.22) | (<i>S,R</i>) | <i>eritro</i> <i>u</i> | 54:46 | I |
| | | | 27 | +70 (<i>c</i> 1.10) | (<i>S,S</i>) | <i>treo</i> <i>l</i> | | II |
| D | | 74 | 42 | -65 (<i>c</i> 1.01) | (<i>S,R</i>) | <i>eritro</i> <i>u</i> | 57:43 | I |
| | | | 32 | +73 (<i>c</i> 0.96) | (<i>S,S</i>) | <i>treo</i> <i>l</i> | | II |
| E | | 49 | 42 | -94 (<i>c</i> 1.11) | (<i>S,S</i>) | <i>eritro</i> <i>l</i> | 85:15 | I |
| | | | 7 | +37 (<i>c</i> 1.06) | (<i>S,R</i>) | <i>treo</i> <i>u</i> | | II |

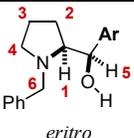
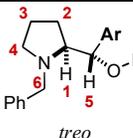
*Determinado por simple analogía con las rotaciones ópticas de los aminoalcoholes de configuración absoluta conocida^[23c] (*S,R*)- y (*S,S*)-**35a**, donde las $[\alpha]_D$ de los diastereómeros *eritro* son negativas, mientras que en los diastereómeros *treo* son positivas. (a) Determinado a partir del rendimiento aislado. (b) Tiempos de retención relativos: I = menor retención en cromatografía *flash* (mayor *R_f*), II = mayor retención en cromatografía *flash* (menor *R_f*).

El mejor rendimiento lo generó el bromuro de fenilmagnesio, lo cual se esperaba por el empleo de LiBr como aditivo, seguido de los bromuros de *p*-tolilmagnesio (**d**) y metoxinaftilmagnesio (**b**), asumiendo los respectivos sustituyentes en el fragmento arilo como electrodonadores. El grupo electroattractor *p*-CF₃- (**c**) dio lugar a un menor rendimiento, aunque el fragmento de piridina (**e**) correspondió al reactivo de Grignard menos eficiente de la serie, probablemente debido a la formación de agregados de magnesio más estables, asimismo a la abundante formación de precipitados, lo cual se tradujo en una menor reactividad. Además, la mezcla de diastereómeros aislada de cada reacción de Grignard correspondió a una relación diastereomérica cercana a 50:50 en la mayoría de los casos, siendo la excepción la reacción con el bromuro de 2-piridinmagnesio, obteniéndose la mezcla de diastereómeros en una proporción 85:15.

Las configuraciones relativas en cada diastereómero inicialmente fueron establecidas por la similitud con respecto a las rotaciones ópticas de los aminoalcoholes con configuración absoluta conocida, (*S,R*)- y (*S,S*)-**35a**. Los aminoalcoholes levógiros se asignaron como los diastereómeros *eritro* y en contraposición, los compuestos dextrógiros como los diastereómeros *treo*. Cabe mencionar que en términos de los descriptores estereoquímicos *like* (*l*), *unlike* (*u*); los aminoalcoholes (–)-*eritro*-**35a-d** corresponderían a los diastereómeros *l* y sus contrapartes (+)-*treo*-**35a-d** corresponderían a los diastereómeros *u*, mientras que el aminoalcohol (–)-*eritro*-**35e** correspondería al diastereoisómero *u* y el aminoalcohol (+)-*treo*-**35e** sería el diastereoisómero *l*, puesto que la prioridad del fragmento piridilo cambia considerando el sistema Cahn-Ingold-Prelog.

Por otro lado, la tabla 2 incluye para cada par de diastereómeros, los desplazamientos químicos (δ_H) de los protones unidos a los carbonos estereogénicos y las constantes de acoplamiento ($^3J_{H1,H5}$) resultantes entre dichos protones metínicos. Asimismo, se incluyeron los desplazamientos químicos de ¹³C correspondientes a un par de carbonos metilénicos del anillo de pirrolidina, en los cuales resultó más notorio el cambio de configuración del estereocentro exocíclico. En términos generales, las constantes de acoplamiento a tres enlaces ($^3J_{H1,H5}$) son más pequeñas en los diastereómeros *eritro*, a excepción de los diastereómeros **35e**. Sin embargo en todos los casos, los desplazamientos químicos pertenecientes a los protones metínicos exocíclicos fueron mayores para los diastereómeros *eritro*; e invariablemente la separación entre los desplazamientos químicos de los carbonos 2 y 3 es mayor en el caso de los diastereómeros *treo*.

Tabla 2. Valores comparativos de RMN (CDCl₃, 500 MHz) entre los diastereómeros *eritro* y *treo*.

| |  <i>eritro</i> | | | | |  <i>treo</i> | | | | |
|----|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 35 | δH_1 (ppm) | δH_5 (ppm) | $^3J_{H1,H5}$ (Hz) | δC_2 (ppm) | δC_3 (ppm) | δH_1 (ppm) | δH_5 (ppm) | $^3J_{H1,H5}$ (Hz) | δC_2 (ppm) | δC_3 (ppm) |
| A | 2.89 | 4.90 | 2.9 | 23.13 | 23.93 | 3.09 | 4.40 | 5.2 | 24.26 | 29.33 |
| B | 2.98 | 5.04 | 2.9 | 23.22 | 24.02 | 2.99* | 4.70* | 5.4* | 23.24* | 27.15* |
| C | 2.97 | 4.92 | 1.7 | 23.23 | 23.95 | 3.18, a | 4.62, a | n. d. | 24.10 | 29.30 |
| D | 2.86 | 4.88 | 2.7 | 23.16 | 23.91 | 3.07 | 4.36 | 5.3 | 24.23 | 29.16 |
| E | 3.21 | 4.98 | 3.3 | 23.16 | 24.06 | 3.42 | 4.65 | 2.9 | 23.93 | 29.21 |

*acumulados en DMSO-*d*₆.

Conjuntamente, el diastereómero (–)-**35b** cristalizó en monocristales adecuados para el análisis de rayos X, corroborándose la asignación previa como (*S,R*)-**35b** y reforzando la analogía con respecto a las configuraciones de los demás diastereómeros (figura 21). En la estructura cristalográfica puede observarse los dos hidrógenos pertenecientes a los centros estereogénicos en posición *syn* y al protón hidroxílico dirigido hacia el nitrógeno pirrolidínico formando un enlace de hidrógeno intramolecular (O–H⋯N, 2.304 Å, $\theta = 109.60^\circ$).

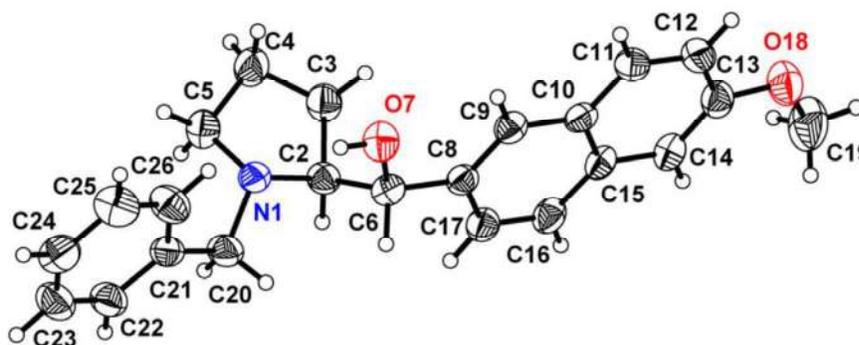


Figura 21. Estructura de rayos X correspondiente al aminoalcohol (*S,R*)-**35b** con elipsoides al 30% de probabilidad.

La conversión del grupo hidroxilo en el grupo amino deseado, se logró haciendo reaccionar cada aminoalcohol con cloruro de metansulfonilo y después llevando a cabo la reacción de desplazamiento con azida, utilizando NaN₃ como la fuente de aza-nucleófilo. Específicamente, la reacción entre el aminoalcohol (*S,S*)-**35a** y el cloruro de mesilo dio lugar a la piperidina halogenada

(2*R*,3*R*)-**36a**, la cual es el producto de la reacción de expansión del anillo. Como se esperaba; el ataque nucleofílico interno, efectuado por el nitrógeno pirrolidínico sobre el carbono unido al nucleóforo metansulfonilo, dio lugar a la formación del ión aziridinio, el cual fue abierto por una segunda adición del ión cloro presente en el medio (figura 22). Este resultado fue congruente con lo previamente reportado para la misma reacción, pero empleando 1-etilpirrolidin-2-metanol u otros análogos.^[27,32]

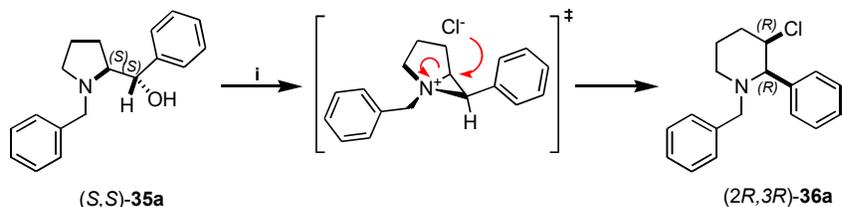


Figura 22. Reactivos y condiciones: (i) 1.6 equiv. Et₃N, 1.5 equiv MeSO₂Cl, CH₂Cl₂, t. a., 5 h.

La piperidina sensible a la luz (2*R*,3*R*)-**36a**, fue recristalizada para dar lugar a cristales idóneos para el análisis estructural por difracción de rayos X, confirmando la configuración relativa predicha para ambos estereocentros (Figura 23).^[40]

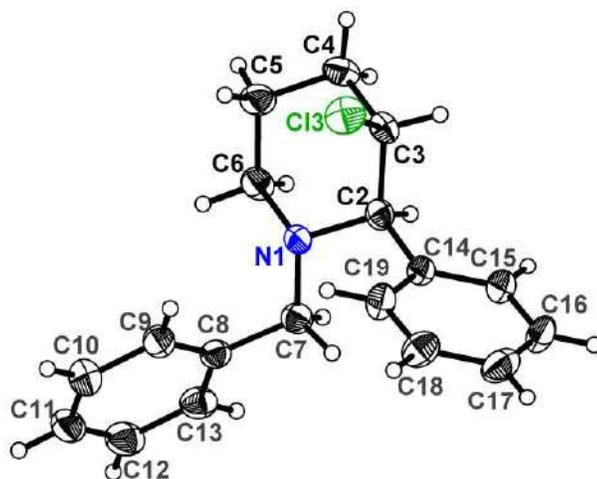


Figura 23. Estructura de difracción de Rayos X y conformación en estado sólido de (2*R*,3*R*)-**36a** (elipsoides térmicas al 30% de probabilidad).

La piperidina clorada (2*R*,3*R*)-**36a** fue sometida a una reacción de sustitución nucleofílica utilizando una solución de azida de sodio en DMSO-DMF, e irradiando con microondas ($\lambda = 12.2$ cm, 40 Watts) por dos horas esto para reducir el tiempo de reacción (~8 h bajo condiciones de calentamiento normal). A pesar de que se obtuvo el derivado pirrolidínico deseado (*S,S*)-**37a**, El

producto principal correspondió al compuesto $(2R,3R)$ -**38a**, que fue originado a partir de la expansión del anillo (Figura 24).

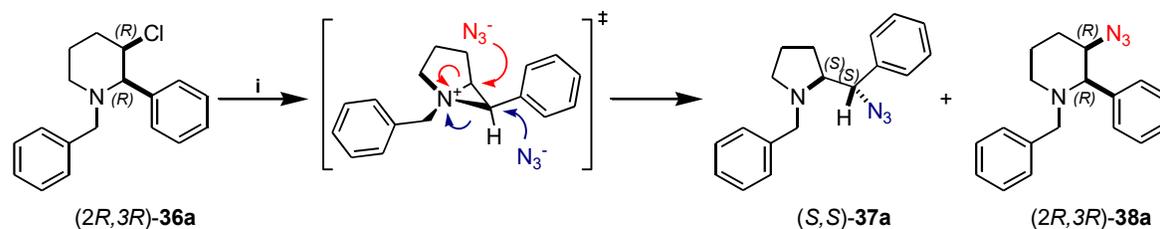


Figura 24. Reactivos, condiciones y rendimientos: (i) 1.1 equiv. NaN_3 , DMF:DMSO (4:1), μ 40 Watts, 55°C , 2 h, 90% rendimiento total de la mezcla, (S,S) -**37a**: $(2R,3R)$ -**38a** (1:1.75).

El aminoalcohol (S,R) -**35a** dio lugar a la cloropiperidina análoga $(2S,3R)$ -**36a**, acorde con lo previamente descrito por Langlois et al.^[29c] Sin embargo, es importante indicar que cuando la piperidina $(2S,3R)$ -**36a** reaccionó con NaN_3 , sólo proporcionó el compuesto objetivo, la azida (S,R) -**37a** (figura 25), esto bajo las mismas condiciones usadas con $(2R,3R)$ -**36a**. El ataque regioselectivo del nucleófilo puede explicarse por el desarrollo de una carga parcial positiva en el estado de transición, la cual parece estar más estabilizada en el átomo C-Ph (Figura 25).^[41]

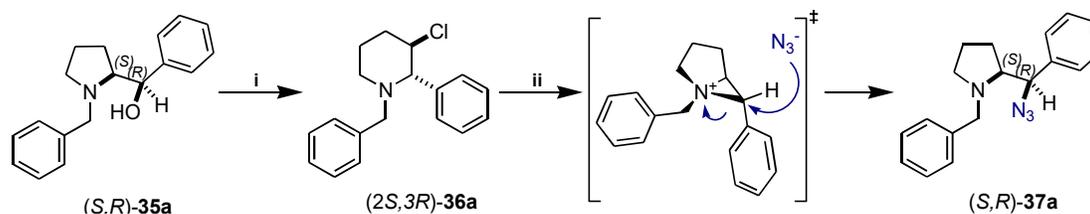


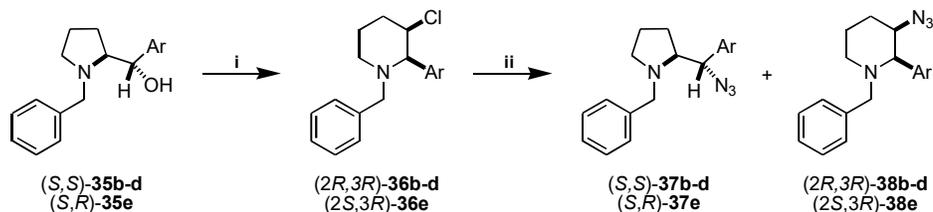
Figura 25. Reactivos, condiciones y rendimientos: (i) 1.6 equiv. Et_3N , 1.5 equiv. MeSO_2Cl , CH_2Cl_2 , t. a., 5 h, 89%. (ii) 1.1 equiv. NaN_3 , DMF:DMSO (4:1), μ 40 Watts, 55°C , 2 h, 90%.

La divergencia en la reactividad observada para $(2S,3R)$ -**36a** y $(2R,3R)$ -**36a** puede explicarse en términos de la orientación de los sustituyentes en los átomos que conforman el fragmento de aziridinio. Por un lado, en el caso de ión aziridinio formado a partir de $(2S,3R)$ -**36a**, los grupos voluminosos *N*-bencilo y fenilo se encuentran orientados hacia el mismo lado (*syn*), lo cual provoca repulsión estérica, que a su vez induce la elongación y debilitamiento del enlace $\text{N}^+-\text{CH}(\text{Ph})$. Este efecto promueve el ataque nucleofílico regioselectivo por parte de la azida, ocasionando eventualmente la formación de la pirrolidina deseada. En contraste, para el caso de la piperidina $(2R,3R)$ -**36a**, el grupo bencilo está *anti* al grupo fenilo, de modo que no hay interacción estérica

entre dichos grupos; por lo que el ataque de la azida no es regioselectivo, generando así, la mezcla de los productos heterocíclicos de 5 y 6 miembros.

Con estos antecedentes, se llevaron a cabo las correspondientes reacciones de sustitución primero para la serie de aminoalcoholes *treo* [(*S,S*)-**35b-d** y (*S,R*)-**35e**] (Tabla 3), obteniéndose resultados en concordancia con lo observado para (*S,S*)-**35a** pues éstos generaron la mezcla de compuestos de 5 y 6 miembros, siendo la correspondiente piperidina el producto mayoritario en todos los casos, acentuándose esta preferencia para el aminoalcohol (*S,R*)-**35e**, donde sólo se generó el producto de piperidina, y en presencia del fragmento *p*-CF₃ [(*S,S*)-**35c**]. Por el contrario, el aminoalcohol *p*-tolil sustituido generó ambos productos en una proporción cercana a 1:1.

Tabla 3. Reacciones de sustitución nucleofílica con los aminoalcoholes *treo*.

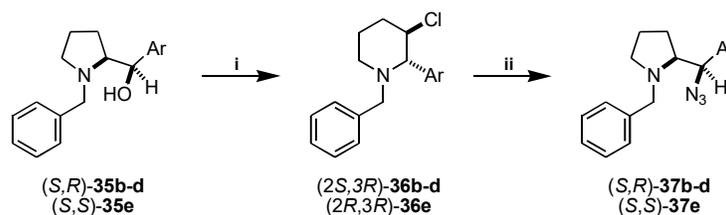


| | -Ar | (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 36 ** TOF [M + H] ⁺ (error, ppm) | (<i>S,S</i>)- 37 Rendimiento (%) | (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 38 Rendimiento (%) |
|------------|-----|--|--|---|
| B | | 366.1621 (0.3692) | 19 | 35 |
| c * | | 354.1232 (0.1759) | 17 | 57 |
| d * | | 300.1514 (-0.0103) | 20 | 27 |
| E | | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 36e 287.1309 (-0.1914) | — | 23 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 38e |

Reactivos y condiciones: (i) 1.6 equiv.-2.5 equiv. Et₃N, 1.5-2.0 equiv. MeSO₂Cl, CH₂Cl₂, t. a., 5 h, 89%. (ii) 1.1 equiv. NaN₃, DMF:DMSO (4:1), μ 40 Watts, 55 °C, 2 h, 90%. ** Las cloropiperidinas fueron empleadas como crudos de la reacción con MsCl e identificadas por TOF. * La formación de las cloropiperidinas requirió calentamiento a temperatura de reflujo del CH₂Cl₂.

Por otro lado, la serie de aminoalcoholes *eritro* nuevamente dio lugar de forma exclusiva a las respectivas azidas pirrolidínicas con retención global de la configuración en el estereocentro exocíclico. Los resultados se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones de sustitución nucleofílica con los aminoalcoholes (*S,R*)-**35b-d** y (*S,S*)-**35e**.



| | -Ar | 36** TOF [M + H] ⁺ (error, ppm) | 37 Rendimiento (%) |
|-----------|-----|--|------------------------------|
| b | | 366.1619 (0.0224) | 73 |
| c* | | 354.1232 (0.1731) | 64 |
| d* | | 300.1518 (1.3690) | 71 |
| e | | 287.1310 (0.1185) | 43 |

Reactivos y condiciones: (i) 1.6 equiv.-2.5 equiv. Et₃N, 1.5-2.0 equiv. MeSO₂Cl, CH₂Cl₂, t. a., 5 h, 89%. (ii) 1.1 equiv. NaN₃, DMF:DMSO (4:1), μ 40 Watts, 55 °C, 2 h, 90%. ** Las cloropiperidinas fueron empleadas como crudos de la reacción con MsCl e identificadas por TOF. * La formación de las cloropiperidinas requirió calentamiento a temperatura de reflujo del CH₂Cl₂.

Cabe mencionar que los rendimientos obtenidos a partir de los aminoalcoholes *eritro* fueron más elevados, en comparación con los rendimientos globales de sus contrapartes *treo*.

3.5.2 Caracterización de las azidas (*S,R*)-37a, (*S,S*)-37a y (*2R,3R*)-38a mediante experimentos de resonancia magnética nuclear de una y dos dimensiones.

A partir de los experimentos de RMN de una y dos dimensiones se logró caracterizar con certeza cada una de las tres azidas de referencia, (*S,R*)-37a, (*S,S*)-37a y (*2R,3R*)-38a. Por ejemplo, los experimentos de HSQC (**h**eteronuclear **s**ingle **q**uantum **c**oherence, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) permitieron asignar la correspondencia entre los hidrógenos y los carbonos, así como también el tipo de carbono (CH_2 o CH , para estos sistemas) mediante el cambio de fase en los picos cruzados. A continuación se muestra primero el espectro de HSQC (figura 26) correspondiente a (*S,R*)-37a, donde resaltan los dos pares de señales para protones diastereotópicos, pertenecientes a los metilenos de C-6 (dobles pertenecientes al $-\text{CH}_2-$ bencílico) y C-4 (metileno pirrolidínico diastereotópico con mayor δ_{H} por su vecindad al N), el protón metínico H-5 es el protón alifático que aparece a mayor frecuencia como una señal doble en concordancia con un único acoplamiento (H-1).

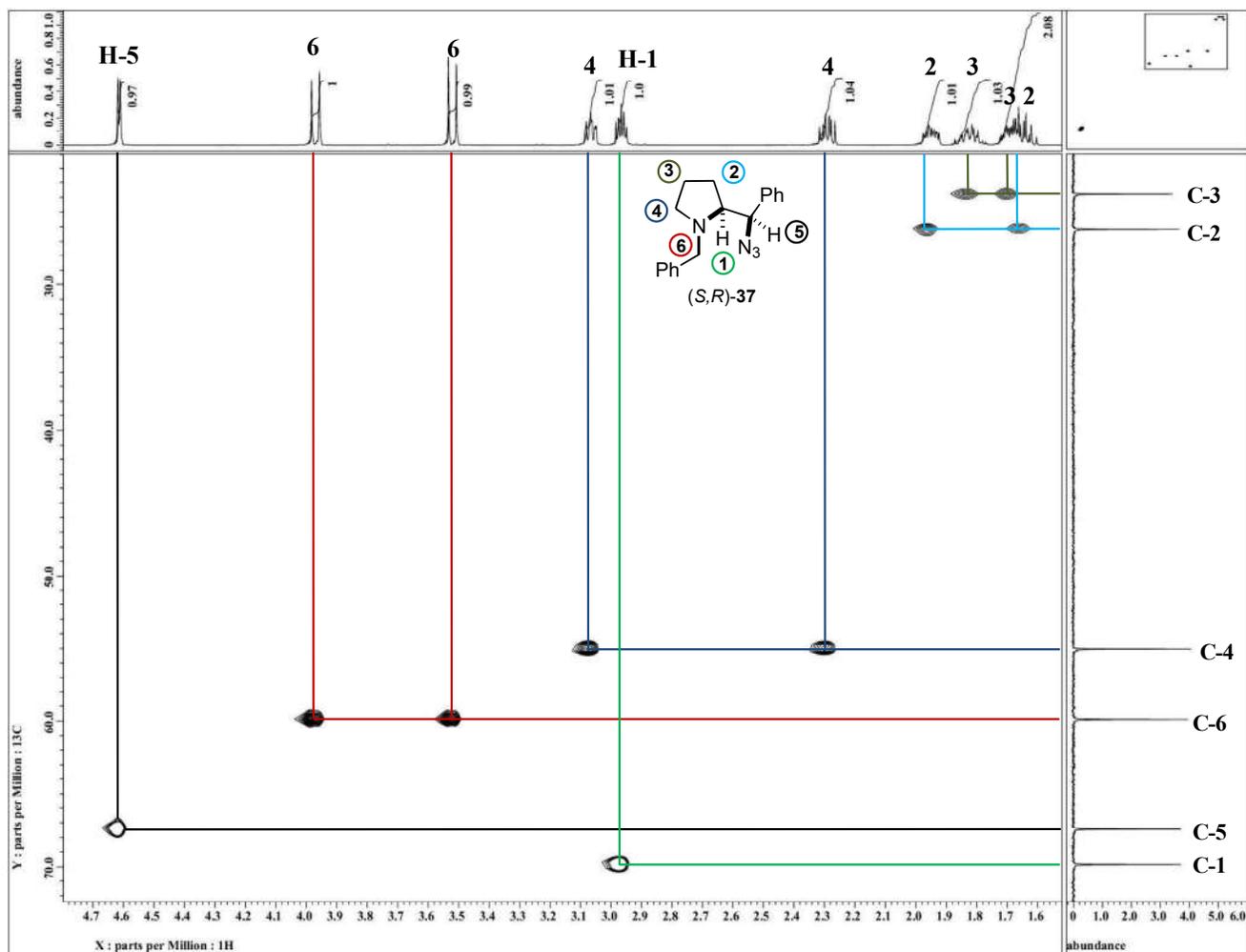


Figura 26. Espectro HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) para la azida (*S,R*)-**37a**. (CDCl_3 , @ 500 MHz)

Mediante experimentos de *t*-ROESY (transverse rotating-frame overhauser enhancement spectroscopy) se lograron elucidar interacciones entre protones a varios enlaces, lo cual también nos permitió tener una mejor idea de la posible conformación que adopta este compuesto en disolución y asignar con mayor certidumbre diversas de las señales diastereotópicas en la azida (*S,R*)-**37a**. En la figura 27 se logran visualizar las principales interacciones, entre las que destacan las correspondientes al protón metínico del estereocentro pirrolidínico, **H-1**, el cual interactúa con los dos protones diastereotópicos del grupo bencilo (**H-6**, **H-6'**) y también con el protón enlazado al estereocentro exocíclico, **H-5**, y este último a su vez, sólo interactúa con uno de los dos protones metilénicos del fragmento de bencilo, **H-5**→**H-6**. Cabe mencionar que se eligió este experimento

sobre el NOESY o ROESY puesto que descarta el problema del tiempo de correlación y contribuciones no deseadas vía acoplamientos.

En la tabla 5 se muestran los desplazamientos correspondientes a las señales que se lograron asignar inequívocamente mediante este experimento, más los desplazamientos para señales anteriormente asignadas apoyándonos en el experimento de HSQC. Cabe mencionar que aunque las señales de **H-2'** y **H-3'** se traslapan, apareciendo las señales múltiples entre 1.55-1.69 ppm, se esperaría que el desplazamiento químico de **H-2'** fuera ligeramente mayor a **H-3'**, puesto que este último protón pertenece al metileno más alejado de todos los sustituyentes.

Además, En el experimento de HMBC (**heteronuclear multiple bond coherence**) se determinaron las interacciones a dos y tres enlaces $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ existentes en (*S,R*)-**37a** (figura 28). Por ejemplo, mientras que el protón **H-4** interactúa con ***C-1** y **C-2**, su contraparte metilénica **H-4'** interactúa con el carbono vecinal **C-3** y con el carbono bencílico **C-6**. Una interacción significativa a tres enlaces es la existente entre el protón metínico exocíclico **H-5** y el carbono metilénico **C-2**, mientras que éste también interactúa a dos enlaces con el carbono quiral ***C-1**. Cabe señalar que ambos protones bencílicos (**H-6**, **H-6'**) interactúan tanto con ***C-1** como **C-4**. Por último, se logró determinar con certeza el δ_{C} para cada *C-ipso* por las interacciones $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ a dos enlaces; por tanto, el protón estereogénico **H-5** interactúa con **C-7(ipso)**, teniendo éste un $\delta_{\text{C}} = 138.46$ ppm, y la interacción de ambos protones bencílicos con **C-8(ipso)** asignaron su respectiva señal en ^{13}C a 139.4 ppm.

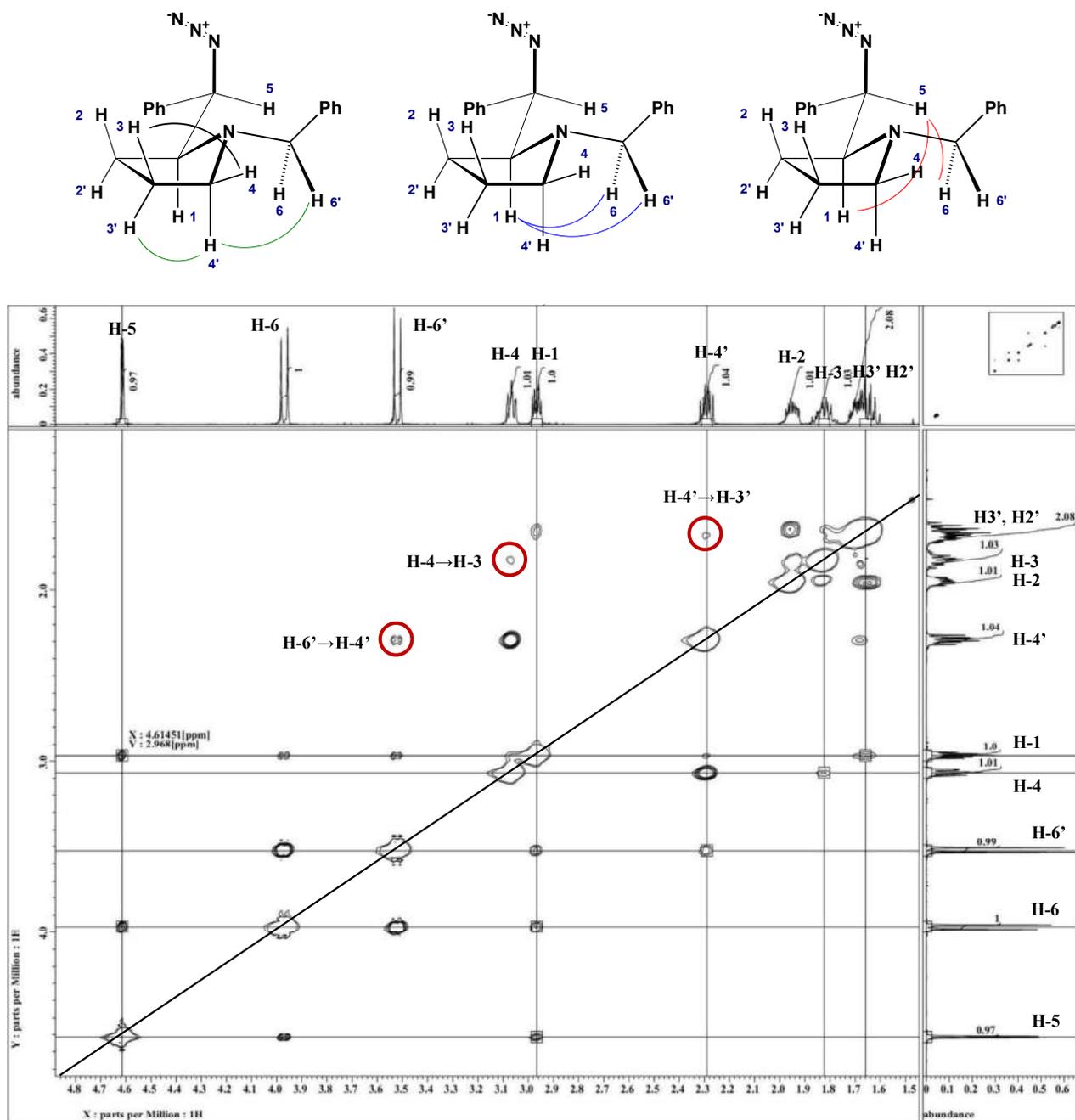


Figura 27. Experimento de *t*-ROESY (¹H/¹H) para la azida (*S,R*)-**37a**. (CDCl₃, @ 500 Hz)

| Protón (H-) | δ (ppm)* | Multiplicidad | Protón (H-) | δ (ppm)* | Multiplicidad |
|-------------|----------|---------------|-------------|-----------|---------------|
| H-5 | 4.57 | d | H-1 | 2.92 | ddd |
| H-6 | 3.93 | d | H-4' | 2.25 | ddd |
| H-6' | 3.48 | d | H-2 | 1.87-1.96 | m |
| H-4 | 3.03 | ddd | H-3 | 1.71-1.84 | m |

* TMS referenciado a 0 ppm.

Tabla 5. Desplazamientos químicos asignados a los protones de la azida (*S,R*)-**37a**. (CDCl₃, 500 MHz)

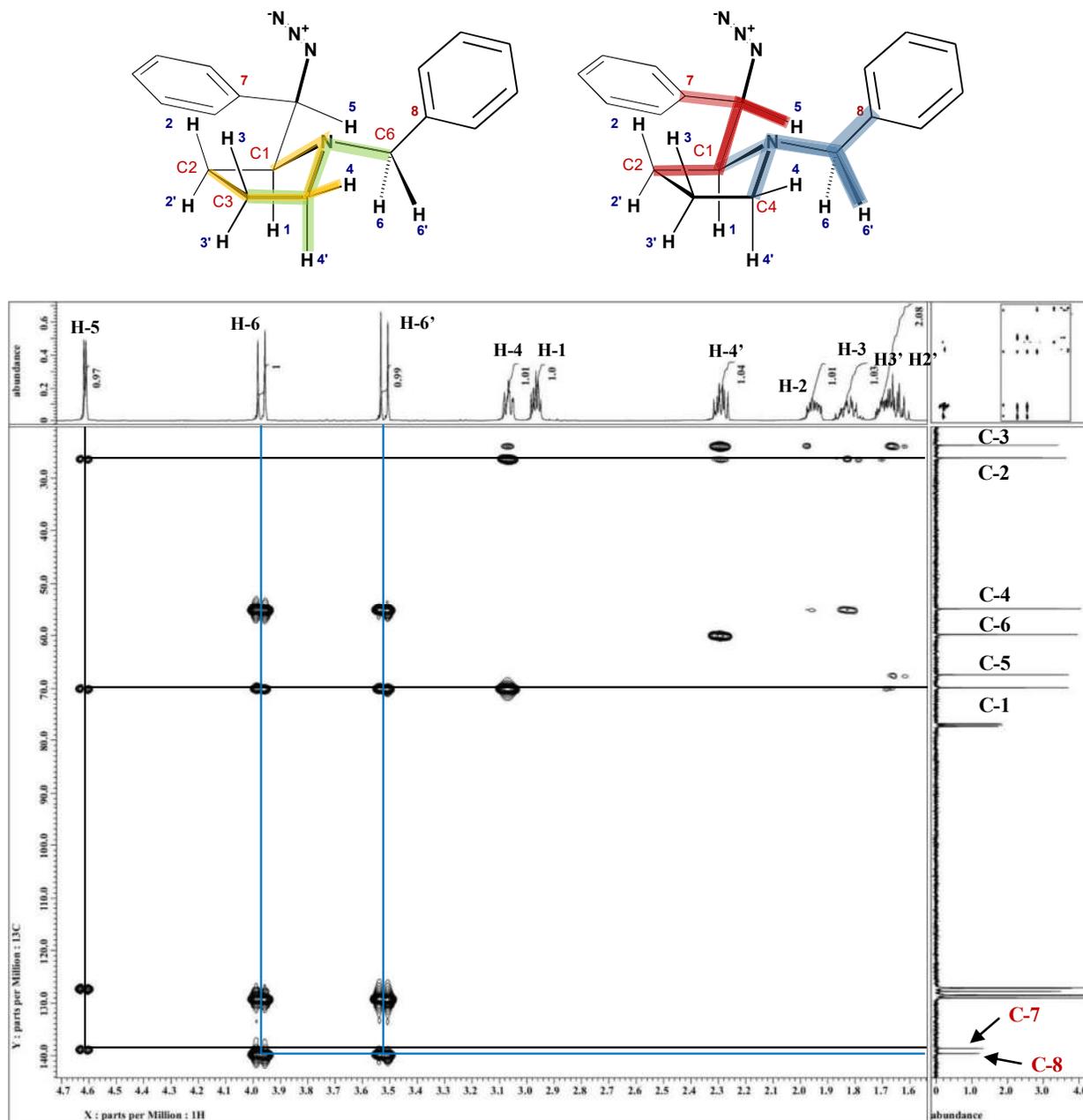


Figura 28. Espectro HMBC para la azida (*S,R*)-**37a**. (CDCl₃, 500 MHz)

De la misma forma, (*S,S*)-**37a** fue identificado por experimentos de una dimensión y dos dimensiones. En la figura 29 se muestra el espectro de HSQC perteneciente a (*S,S*)-**37a**, asignándose las correlaciones ¹H/¹³C para este compuesto, después del previo análisis de las correlaciones ¹H/¹H en el espectro COSY (correlation spectroscopy). En este espectro se aprecia el protón metínico **H-5** con un δ_H menor al protón estereogénico análogo en (*S,R*)-**37a**. Además, es notable la diferencia en desplazamientos para el sistema AX correspondiente a los protones diastereotópicos bencílicos en la

azida (*S,S*)-**37a** ($\Delta\nu = 388$ Hz), en comparación con los 225 Hz que separa al sistema AX equivalente en (*S,R*)-**37a**. Dicho sistema de espines AX también contrasta en ambos epímeros por los desplazamientos del conjunto de señales, ya que éste aparece a frecuencias menores en (*S,S*)-**37a** en comparación con su diastereómero. Por último, la señal correspondiente para H-1 en (*S,S*)-**37a** no se encuentra entre el par de señales correspondientes al metileno diastereotópico unido al nitrógeno pirrolidínico, como en el caso de (*S,R*)-**37a**, y asimismo *C-1 ahora no corresponde al carbono alifático con mayor desplazamiento.

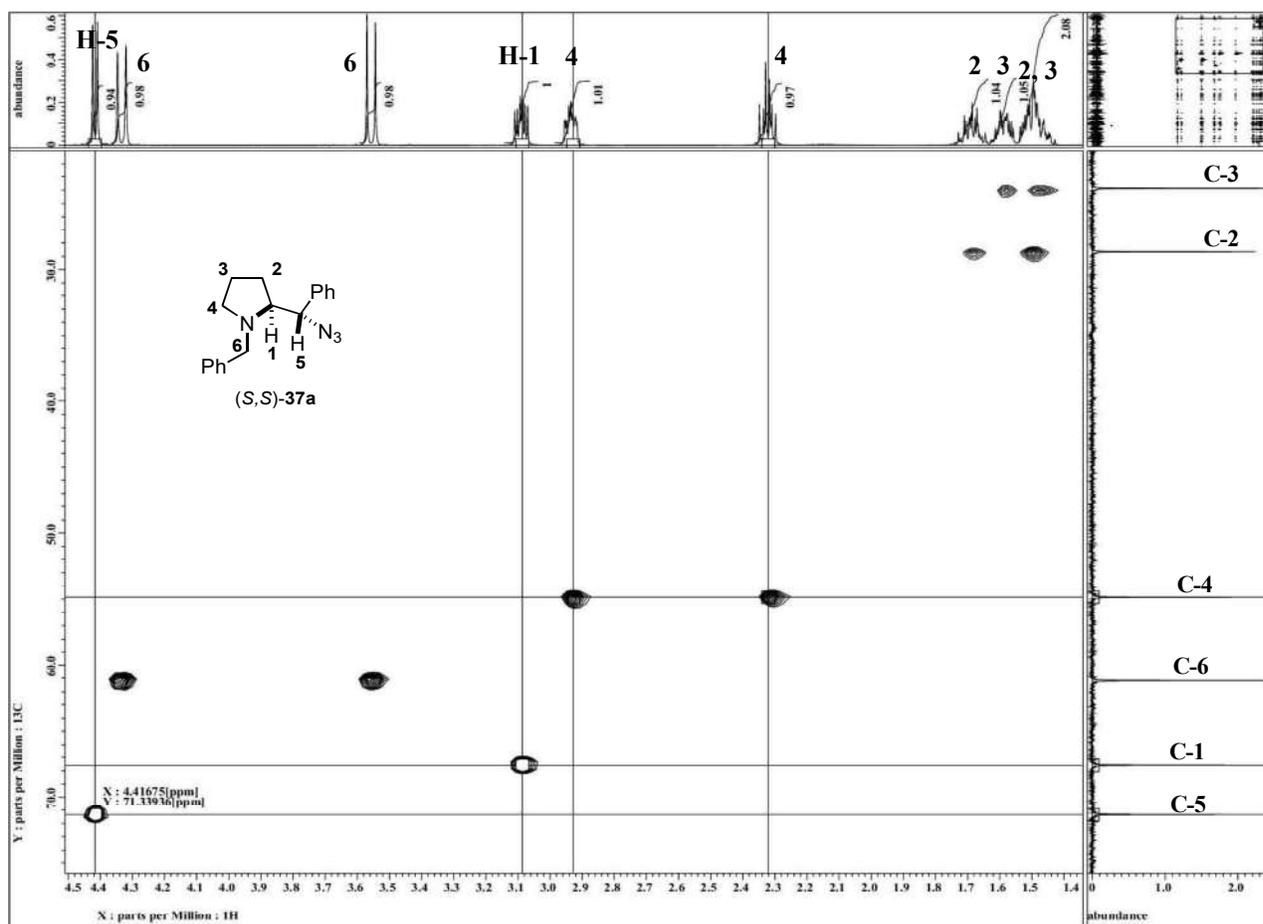


Figura 29. Espectro HSQC correspondiente a la azida (*S,S*)-**37a**. (CDCl_3 , @ 500 MHz)

En el experimento de *t*-ROESY (figura 30) también existen algunas diferencias entre (*S,S*)-**37a** y (*S,R*)-**37a** destacando la desaparición de la interacción a tres enlaces entre los dos protones estereogénicos H-1 y H-5 (estereocentro exocíclico); asimismo, desaparece la interacción entre H-5 y H-6 (protón bencílico diastereotópico) lo que sugiere que éste se encuentra en posición *anti* con respecto a H-1. De este espectro también se deduce que ahora el protón H-2' posee mayor

desplazamiento químico que el valor de δ_{H-2} , debido al posible efecto de desapantallamiento inducido por la orientación del fenilo, pues en este epímero éste parece encontrarse más cercano a **H-2'**, contrario a la azida (*S,R*)-**37a** donde se encuentra más cercano a **H-2**.

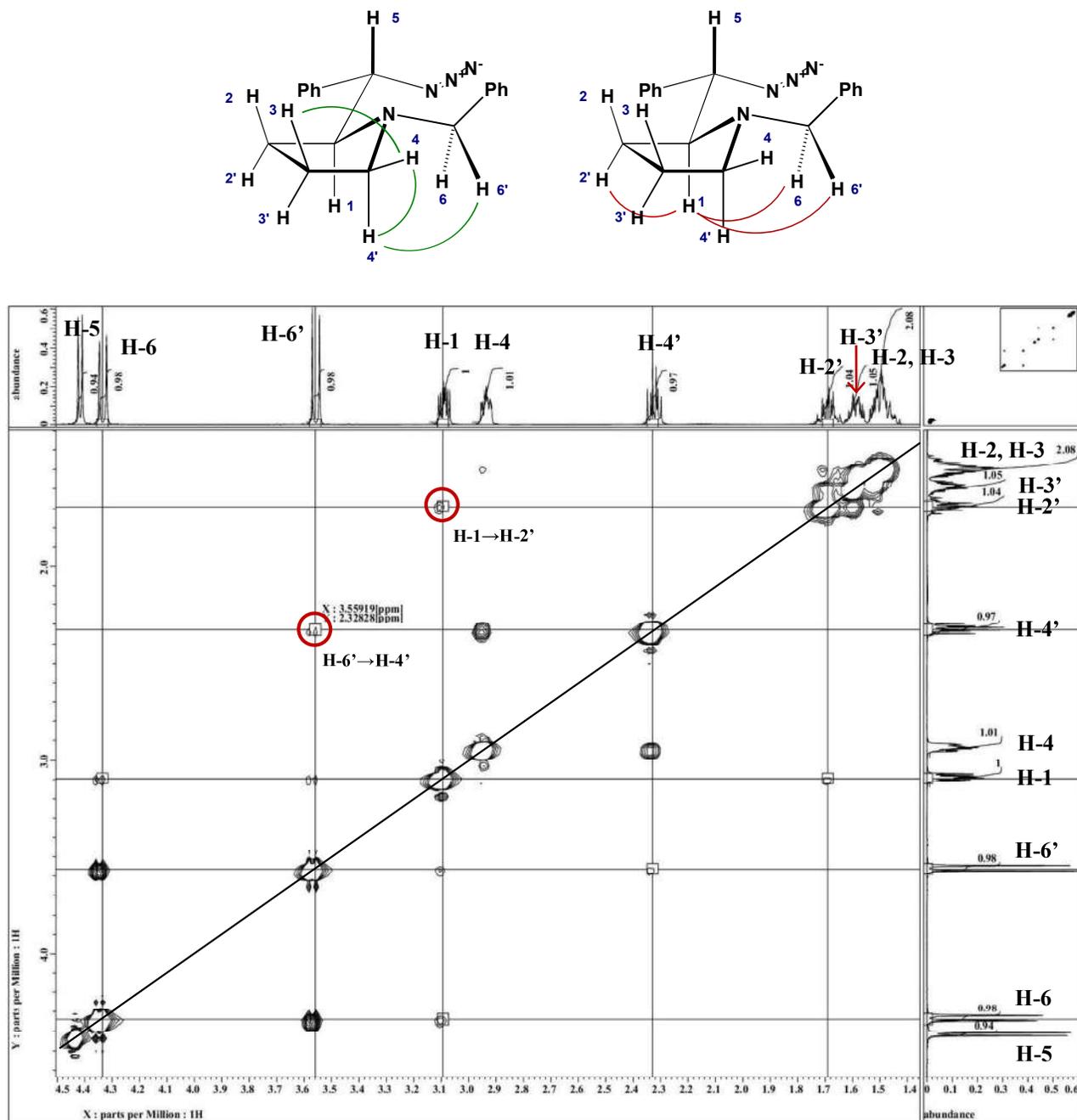


Figura 30. Experimento de *t*-ROESY ($^1\text{H}/^1\text{H}$) para la azida (*S,S*)-**37a** (CDCl_3 , 500 MHz).

| Protón (H-) | δ (ppm)* | Multiplicidad | Protón (H-) | δ (ppm)* | Multiplicidad |
|-------------|-----------------|---------------|-------------|-----------------|---------------|
| H-5 | 4.39 | d | H-4 | 2.91 | ddd |
| H-6 | 4.31 | d | H-4' | 2.30 | td |
| H-6' | 3.53 | d | H-2 | 1.61-1.72 | m |
| H-1 | 3.07 | ddd | H-3 | 1.53-1.61 | m |

* TMS referenciado a 0 ppm.

Tabla 6. Desplazamientos químicos asignados a los protones de la azida (*S,S*)-**37a** (CDCl₃, @ 500 MHz).

En el espectro de HMBC para (*S,S*)-**37a** (figuras 31 y 32) se observa que el protón **H-5** también interactúa con **C-2** y ***C-1**, y nuevamente, la interacción (a dos enlaces) con el carbono *ipso* (**C-7**) del fenilo unido al estereocentro exocíclico ayuda a esclarecer su desplazamiento químico ($\delta_{C-7} = 138.2$ ppm). De forma similar, las interacciones a dos enlaces entre cada protón bencílico – **H-6** y **H-6'**– y el respectivo *C-ipso*, confirman el desplazamiento de la señal de este otro carbono terciario ($\delta_{C-8} = 139.8$ ppm). Exceptuando la interacción entre **H-1** y **C-6**, las demás interacciones son muy similares a las observadas en (*S,R*)-**37a** (figura 31), esto último corrobora la asignación de las señales para **H-2'** y **H-3'** las cuales ahora presentan mayores valores de δ_H en comparación con sus respectivos protones diastereotópicos **H-2** y **H-3**, contrario a lo observado en (*S,R*)-**37a**.

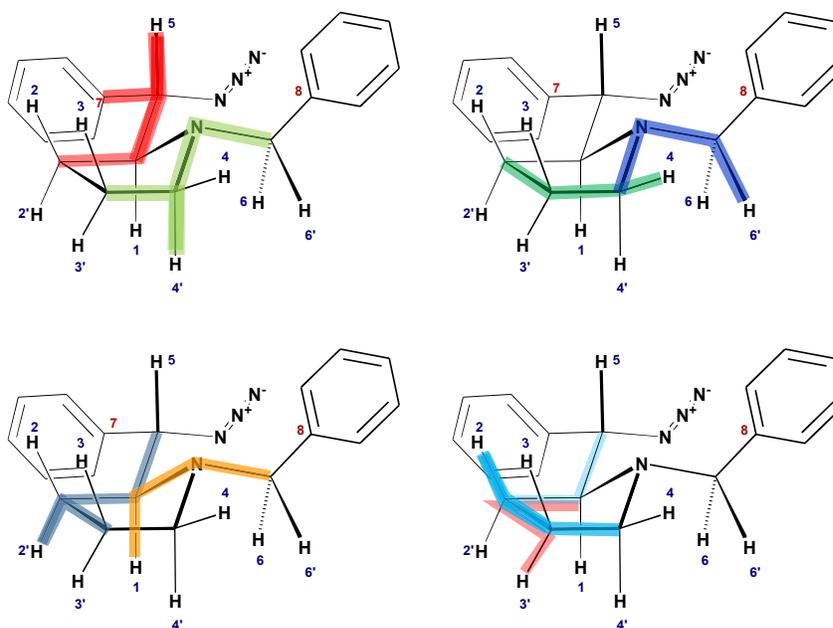


Figura 31. Principales interacciones $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a dos y tres enlaces identificadas en el espectro HMBC para (*S,S*)-**37a**.

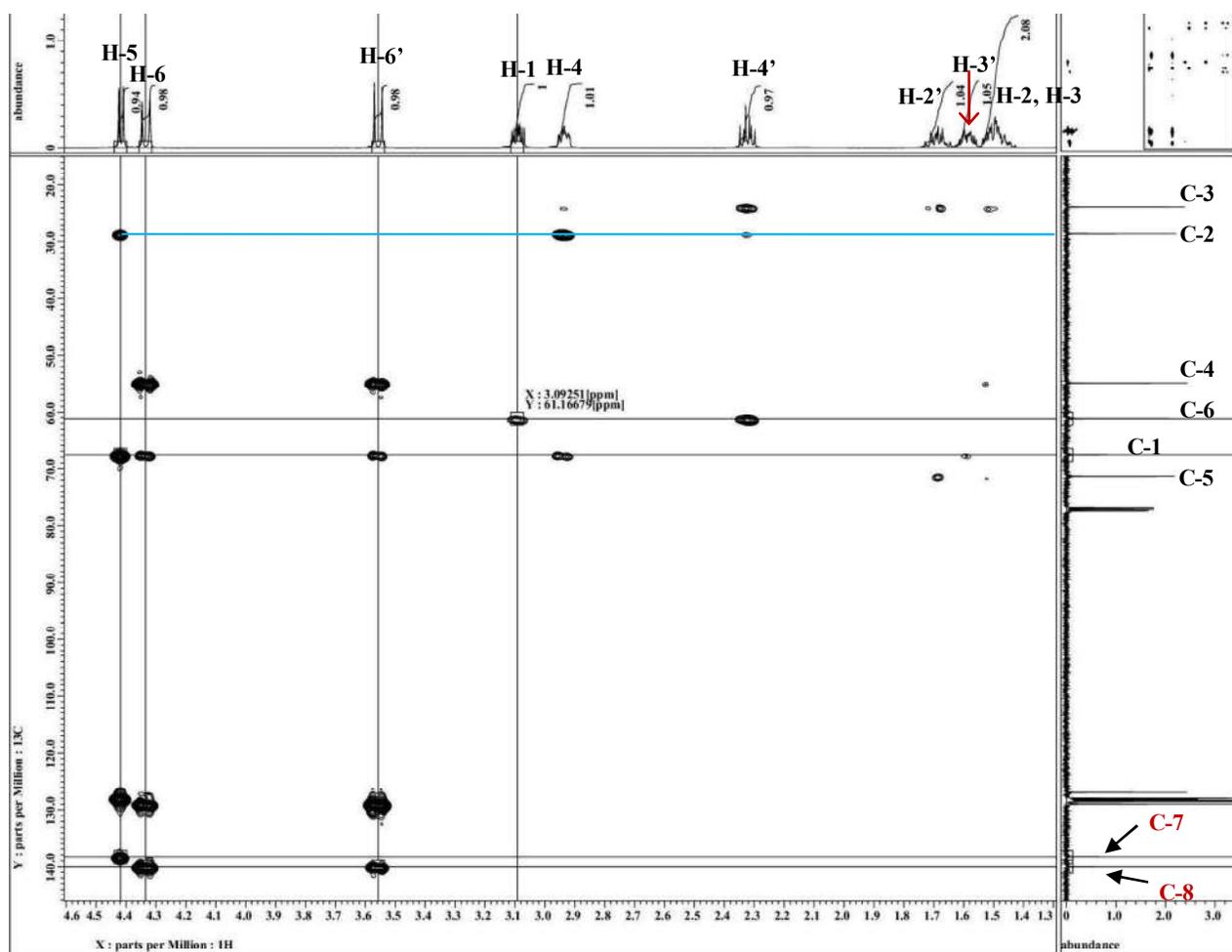


Figura 32. Espectro HMBC correspondiente a la azida (*S,S*)-**37a**. (CDCl_3 , 500 MHz)

Finalmente, como se puede corroborar en el espectro de HSQC (figura 33), las discrepancias más notables derivarían de la azidopiperidina (*2R,3R*)-**38a**. Mientras que por un lado el protón metínico, **H-1**, procedente del carbono quiral enlazado a un fenilo ahora se encuentra a frecuencias menores, el protón metínico unido al estereocentro que incluye al grupo azido (**H-2**), se encuentra divergentemente a frecuencias más altas. Estos dos protones, en conjunto con un protón diastereotópico perteneciente a un metileno alicíclico ($\text{CH}_2\text{-N}$), se localizan entre las dos señales correspondientes al par de protones alifáticos del grupo *N*-bencilo; lo cual contrasta con lo observado para (*S,R*)- y (*S,S*)-**37a**. Además, la diferencia en desplazamientos químicos ($\Delta\nu$) para cada par de protones metilénicos incrementó sustancialmente, lo que va acorde con una estructura piperidínica.

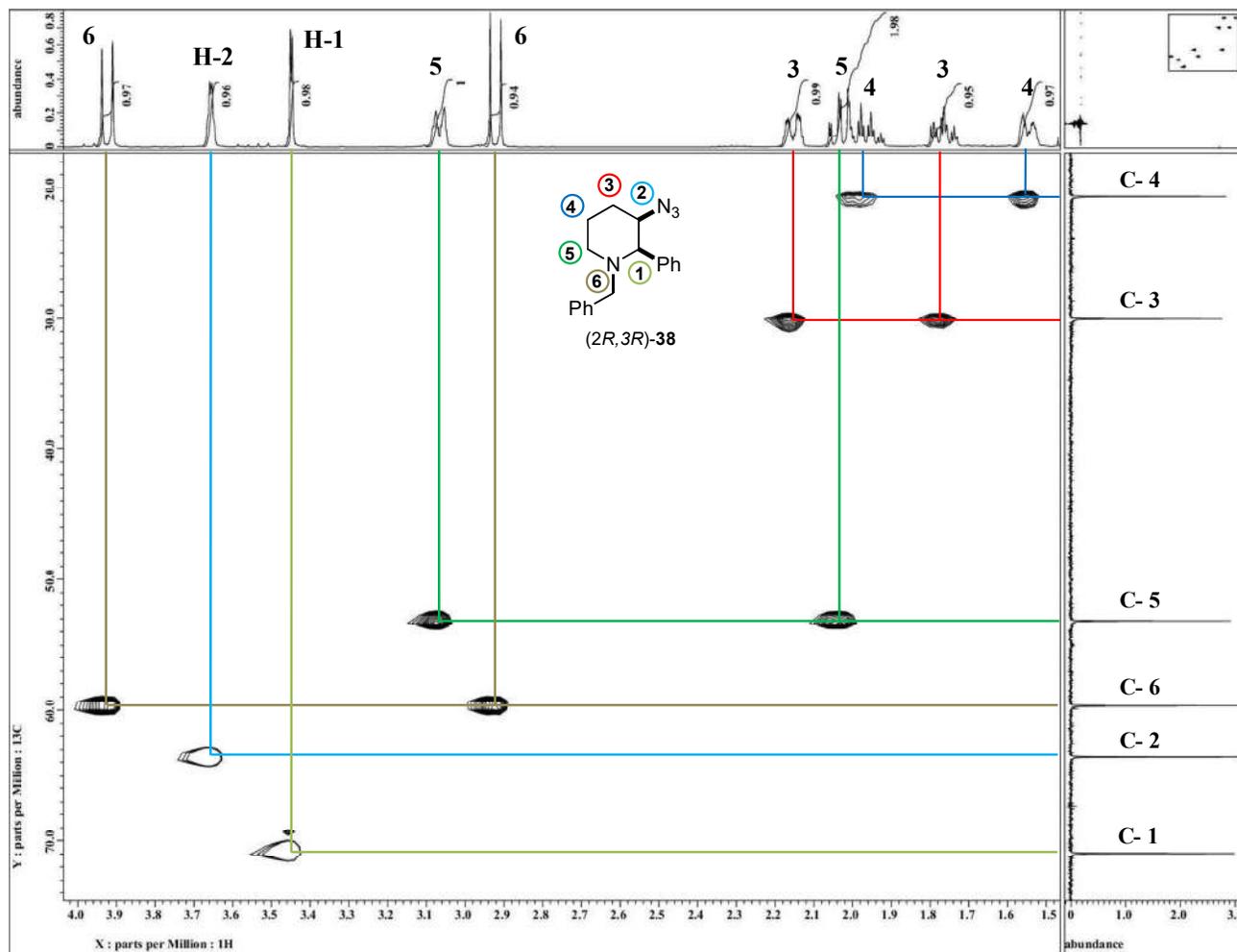


Figura 33. Espectro HSQC correspondiente a la azida (2*R*,3*R*)-**38a** (CDCl₃, 500 MHz).

El experimento de *t*-ROESY hizo posible asignar con mayor claridad las señales de los metilenos diastereotópicos (figura 34). Particularmente, la interacción entre **H-1** con uno de los protones metilénicos unidos al **C-3** permitió asignar la respectiva señal como aquella correspondiente a un protón axial (en el mismo sentido que **H-1**), donde teóricamente esta conformación da lugar a una mayor proximidad entre **H-1** y el protón en cuestión, **H-3'**.

En contraste, **H-3** –contraparte ecuatorial de **H-3'**– permitió asignar mediante una interacción, la señal perteneciente a un protón metilénico vecinal (unido a **C-4**), que eventualmente pertenece al protón rotulado como **H-4** y que proponemos se encuentra en posición axial (hacia arriba). Además, la interacción entre **H-1** y uno de los protones unidos a **C-6**, proporcionó evidencia para asignar **H-6'** como la del protón bencílico más cercano al protón enlazado con el carbono quiral

*C-1. Cabe notar que se asigna como **H-5'** (axial) la señal ddd (1.99 ppm) de un protón metilénico enlazado a C-5, tomando en cuenta que este protón posee una interacción con **H-1**.

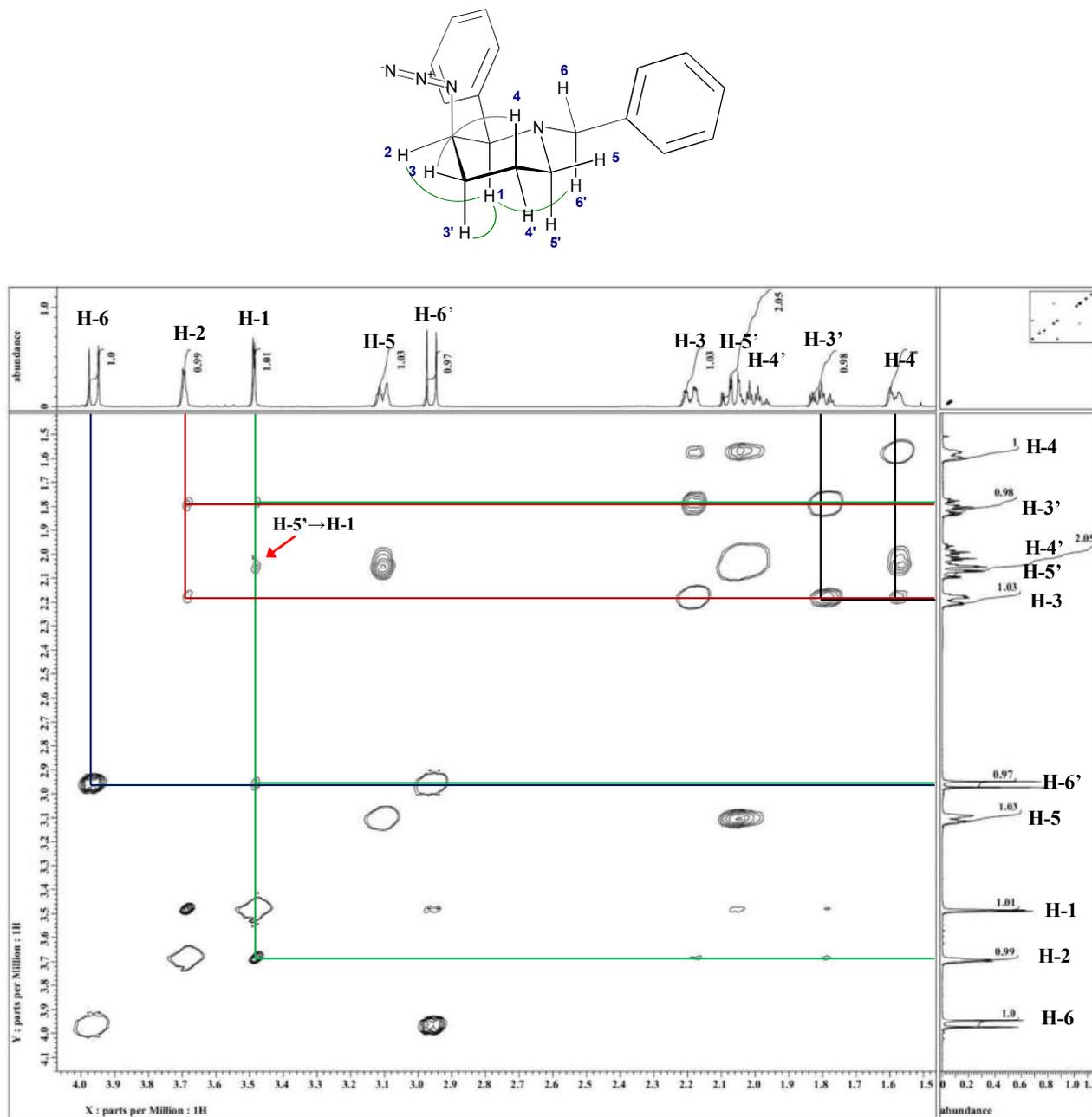


Figura 34. Experimento de *t*-ROESY ($^1\text{H}/^1\text{H}$) para la azida (2*R*,3*R*)-**38**. (CDCl_3 , 500 MHz)

| Protón (H-) | δ (ppm)* | Multiplicidad | Protón (H-) | δ (ppm)* | Multiplicidad |
|-------------|-----------------|---------------|-------------|-----------------|---------------|
| H-6 | 3.88 | d | H-3 | 2.11 | dddd |
| H-2 | 3.62 | dd | H-5' | 1.99 | ddd |
| H-1 | 3.41 | d | H-4' | 1.91 | tt |
| H-5 | 3.03 | dtd | H-3' | 1.72 | tdd |
| H-6' | 2.88 | d | H-4 | 1.47-1.54 | m |

* TMS referenciado a 0 ppm.

Tabla 7. Desplazamientos químicos asignados a los protones de la azida (*2R,3R*)-**38a** (CDCl₃, 500 MHz).

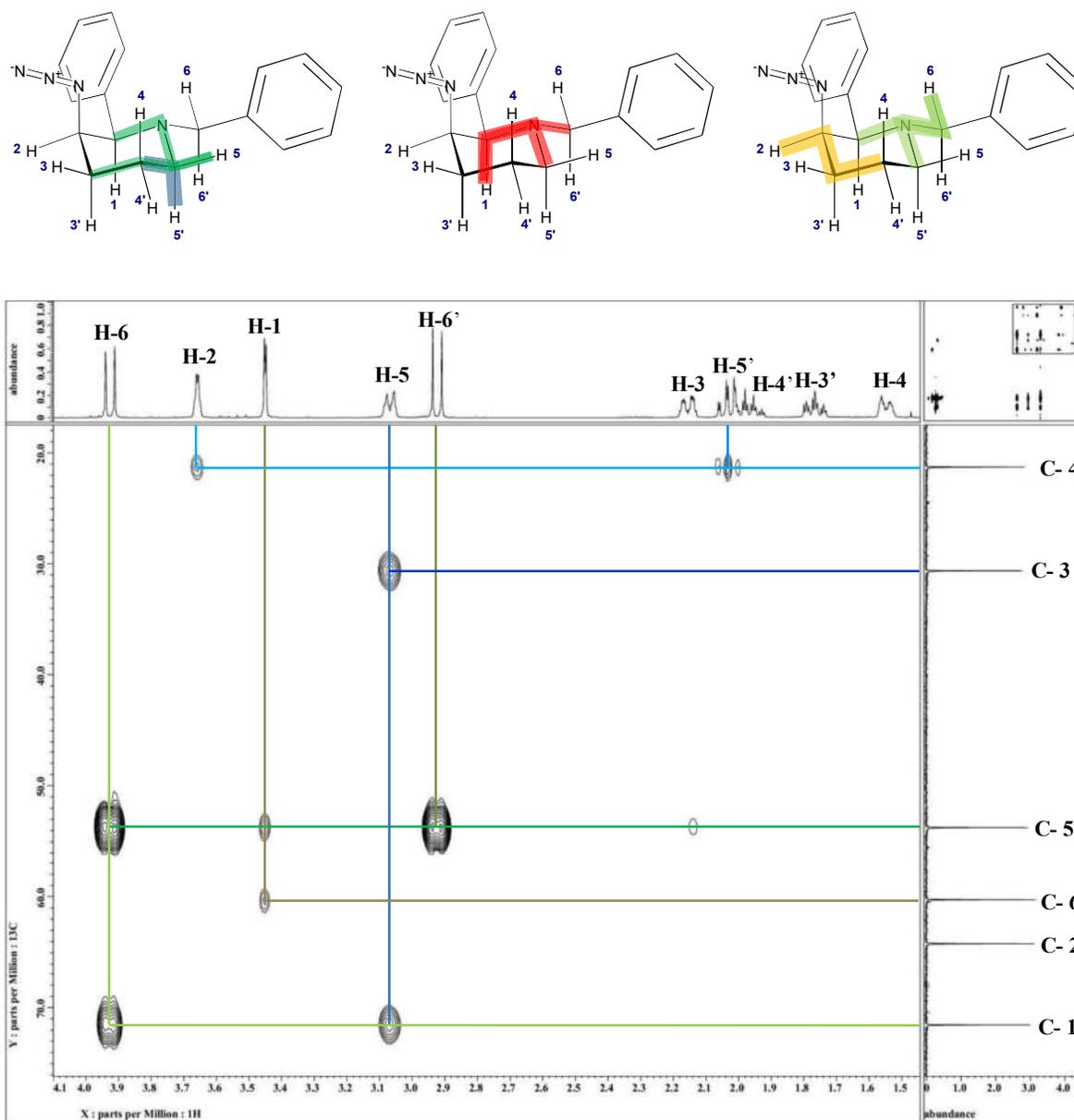


Figura 35. Espectro HMBC correspondiente a la azida (*2R,3R*)-**38a** (CDCl₃, 500 MHz).

Asimismo, en la figura 35 se pueden apreciar las principales interacciones $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a dos y tres enlaces donde destaca la interacción entre el protón metínico $^*\text{CH-1}$ y los carbonos metilénicos **C-5** (unido al nitrógeno) y **C-6** (bencilo). Los carbonos *ipso* una vez más fueron asignados por las interacciones a dos enlaces $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (figura 36), por lo tanto, la señal a 138.63 ppm pertenece al fenilo bencílico mientras que la señal a 140.43 ppm pertenece al fenilo directamente unido al anillo piperidínico; esto último es contrario a lo observado para las azidas piperidínicas (*S,R*)- y (*S,S*)-**37a**, donde el carbono *ipso* bencílico aparece a mayor desplazamiento químico.

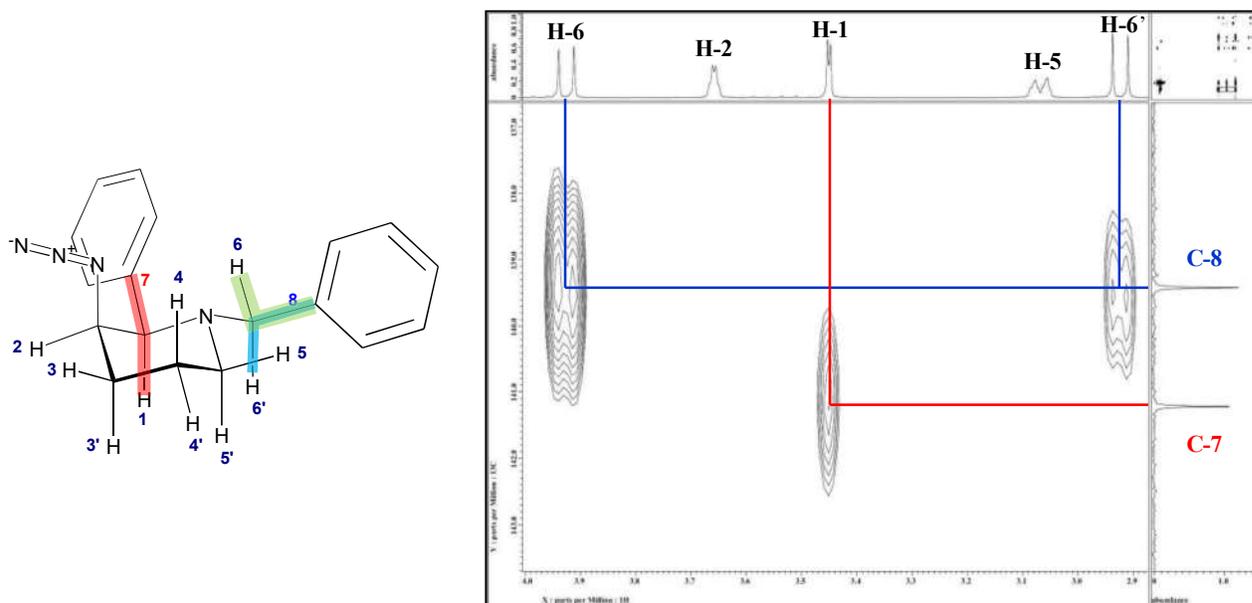


Figura 36. Asignación de carbonos *ipso* en la azida (*2R,3R*)-**38a** mediante su espectro de HMBC.

La figura 37 compara fragmentos de los espectros de RMN de protón de las azidas (*S,R*)-**37a**, (*S,S*)-**37a** y (*2R,3R*)-**38a**, en los cuales la asignación se basó en experimentos de RMN de una y dos dimensiones. Las observaciones sobresalientes de esta comparación son:

- ❖ La constante de acoplamiento entre los protones metínicos es $^3J_{\text{H1,H5}} = 3.7$ Hz para el caso de (*S,R*)-**37a** siendo menor que la observada en (*S,S*)-**37a** ($^3J_{\text{H1,H5}} = 7.5$ Hz), lo cual es una tendencia similar a la observada en los aminoalcoholes análogos pues la constante entre los protones metínicos es $^3J_{\text{H1,H5}} = 2.9$ Hz para el isómero (*S,R*)-**35a** mientras que para (*S,S*)-**35a** es $^3J_{\text{H1,H5}} = 5.2$ Hz.

- ❖ El protón metínico H(1) en (*S,S*)-**37a** aparece a frecuencias mayores con respecto al mismo protón en (*S,R*)-**37a**.
- ❖ La diferencia en desplazamiento químico para el sistema AB en los protones bencílicos H(6) es mayor en (*2R,3R*)-**38a** que en los diastereómeros (*S,S*)-**37a** y (*S,R*)-**37a**.

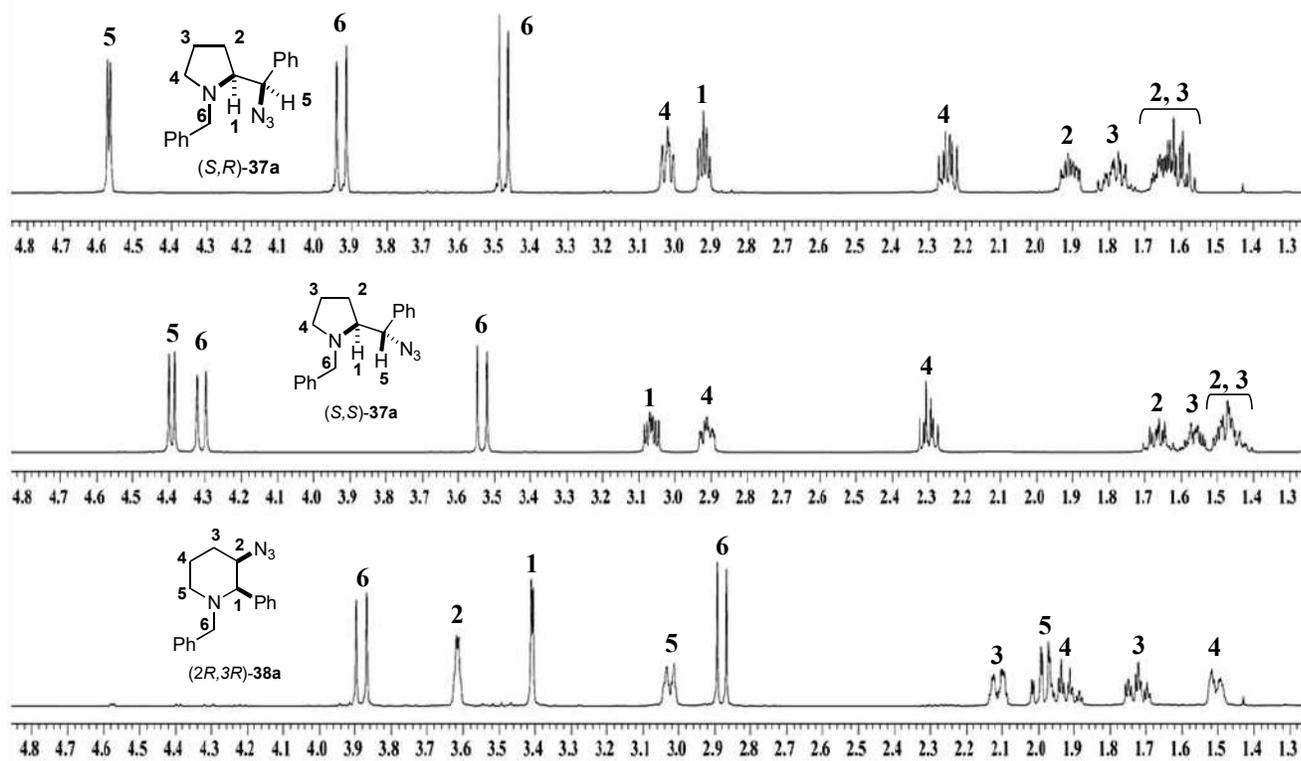


Figura 37. Segmentos de los espectros de RMN ¹H correspondientes a (*S,R*)-**37a**, (*S,S*)-**37a** y (*2R,3R*)-**38a**.

Patrones muy similares de señales fueron obtenidos para cada triada de aminoazidas producida por la serie de aminoalcoholes *treo* y *eritro* **35**.

3.5.3 Asignación de la configuración mediante el análisis estructural de difracción de rayos X.

Una vez que se identificaron las azidas de interés, inicialmente se propuso obtener derivados que facilitarían la obtención de cristales a coleccionar en el difractómetro de rayos X por lo que se realizaron las respectivas reacciones de hidrogenación catalítica, generando así a las diaminas diastereoméricas *N*-benciladas (*S,S*)- y (*S,R*)-**39**, las cuales fueron sometidas a una reacción de acetilación empleando cloruro de acetilo y trietilamina, obteniendo los derivados cristalinos (*S,S*)- y (*S,R*)-**40** (Figura 38).

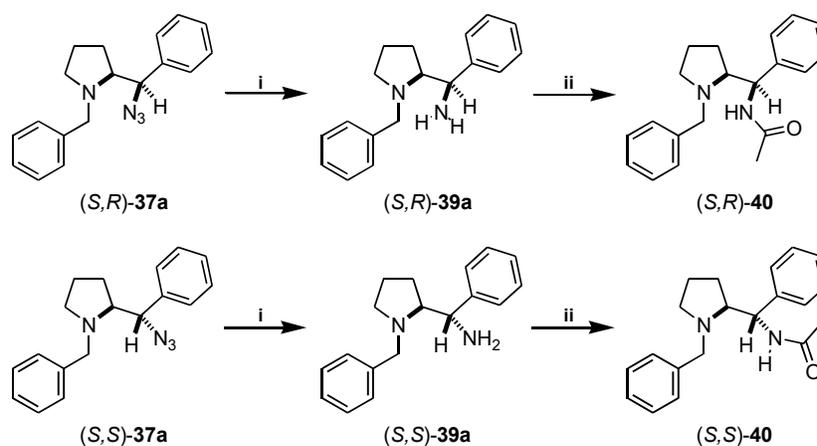


Figura 38. Reactivos, condiciones y rendimientos: (i) 10%-peso Pd/C (1% p/p), 60-70 psi H₂, EtOH, t. a., 2-3 h, 90-96%. (ii) 1.3 equiv. Et₃N, 1.2 equiv. CH₃COCl, THF, t. a., 48 h, 62% rendto. (*S,R*)-**40** y 90% para (*S,S*)-**40**.

Por lo tanto, la estereoquímica anticipada en las azidas (*S,S*)- y (*S,R*)-**37a** fue corroborada mediante la colección de los monocristales correspondientes a sus respectivos derivados de aminoamida, (*S,S*)- y (*S,R*)-**40a**,^[42,43] en el difractómetro de rayos X (Fig. 39). Esto a su vez permitió confirmar de forma indirecta que el aminoalcohol (*S,R*)-**35a** dio origen a la azida (*S,R*)-**37a** mediante el doble ataque nucleofílico vía ión aziridinio, que como se ha explicado varias veces, es un intermediario derivado de la piperidina (*2S,3R*)-**36a**. Se puede llegar a una deducción similar para el caso del aminoalcohol (*S,S*)-**35a**, el cual también dio lugar a la azida (*S,S*)-**37a** con retención global de la configuración. En las estructuras cristalográficas también se puede apreciar la orientación de los átomos de hidrógeno enlazados a los centros estereogénicos. Para la amida (*S,S*)-**40** estos hidrógenos se orientan en dirección opuesta (*anti*) mientras que en el diastereómero (*S,R*)-**40** éstos se encuentran en orientación *gauche*.

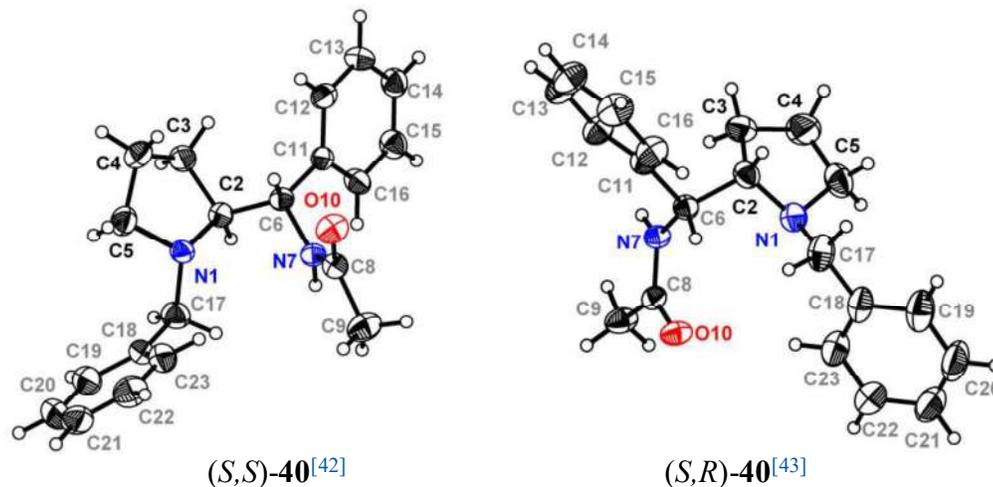


Figura 39. Estructuras cristalográficas y conformación en estado sólido de (S,S) -40 y (S,R) -40. (Elipsoides térmicas al 30% de probabilidad)

Se siguió el mismo procedimiento para el producto de expansión de anillo, la azidopiperidina $(2R,3R)$ -38a; obteniéndose primero la diamina $(2R,3R)$ -41a, y subsecuentemente, la aminoamida cristalina $(2R,3R)$ -42 (figura 40).

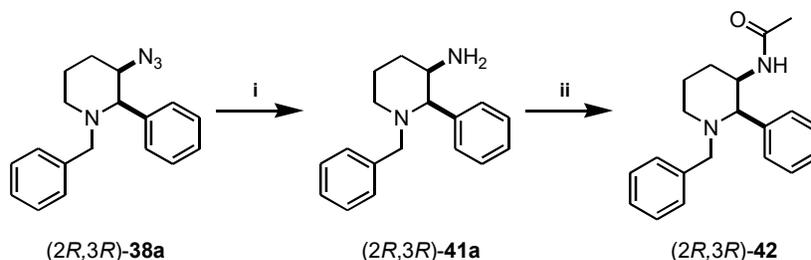


Figura 40. Reactivos, condiciones y rendimientos: (i) H_2 , 70 psi, EtOH, t. a., 17 h, 95%. (ii) 1.3 equiv. Et_3N , 1.2 equiv. CH_3COCl , THF, t. a., 48 h, 79%.

También fue posible obtener la estructura mediante difracción de rayos X para este derivado, con lo que se pudo corroborar la formación del anillo de seis miembros y la estereoquímica de los dos estereocentros endocíclicos (figura 41). La configuración *cis* de los sustituyentes en los carbonos estereogénicos se puede apreciar claramente, y esta observación ayuda a descartar la posibilidad de que se haya llevado a cabo una simple sustitución nucleofílica en (R,R) -8, lo cual habría dado lugar a la inversión de configuración en C(3).

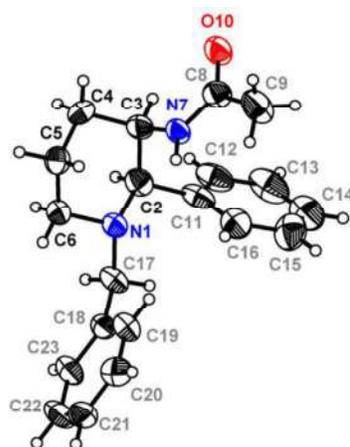


Figura 41. Estructuras cristalográficas y conformación en estado sólido de $(2R,3R)$ -**42** con elipsoides al 30% de probabilidad.^[44]

Finalmente otros derivados de azida lograron cristalizar a partir de soluciones saturadas en heptanos, lo que permitió corroborar de manera directa las aseveraciones anteriores. (Figura 42)

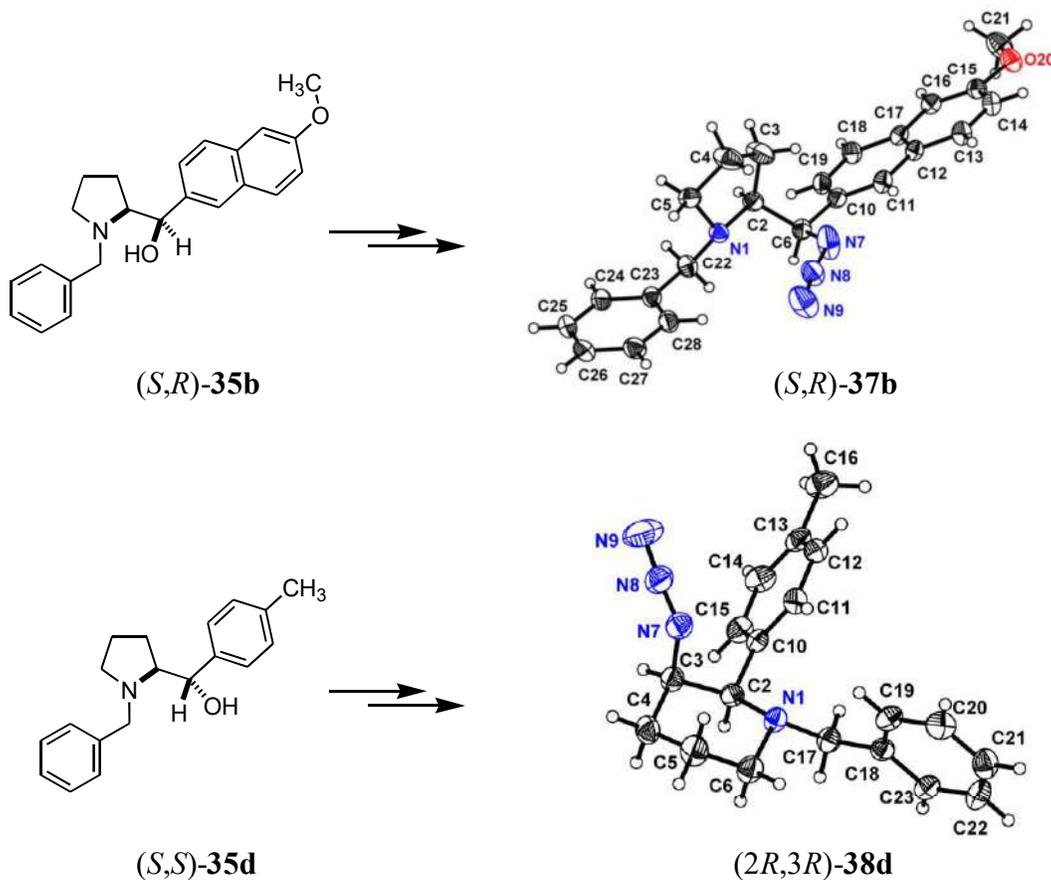


Figura 42. Estructuras de rayos X para las azidas (S,R) -**37b** y $(2R,3R)$ -**38d** (elipsoides al 30% de probabilidad)

3.5.4 Obtención de derivados de sulfonamida y fenilamina.

Debido a la inestabilidad de los derivados acetilados se consideró evaluar otros sustituyentes sobre el nitrógeno exocíclico una vez generada la amina primaria en la serie de azidas **37** y **38**. Por lo tanto, se optó por el grupo funcional sulfonamida dada la gran variedad de aplicaciones que éste confiere en combinación con el grupo amino.^[45] Entonces se realizó la reacción de sulfonilación en medio básico, empleando cloruros de sulfonilo primero con fragmentos electroattractores, como se describe en la figura **43**.

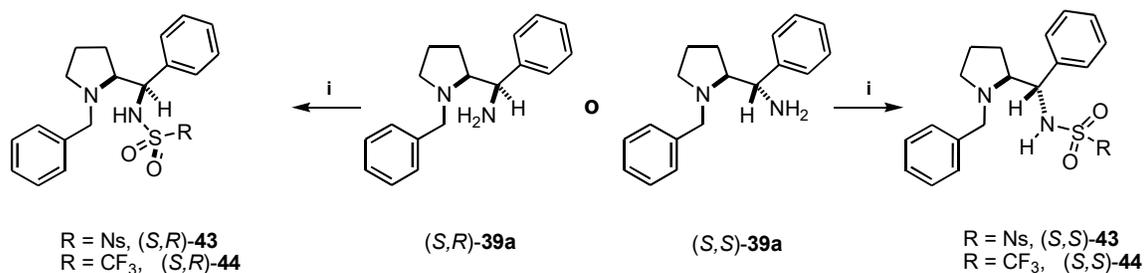


Figura 43. Reactivos, condiciones y rendimientos: (i) 1.1-2.7 equiv. Et₃N, 1.05-2.6 equiv. ArSO₂Cl, THF, t. a., 12 h. (S,R)-**43**, 67%; (S,S)-**43**, 69%; (S,R)-**44**, 20%; (S,S)-**44**, 25%.

Aunque los rendimientos obtenidos fueron de bajos a moderados, estos compuestos resultaron más estables que las aminoamidas por lo que también se decidió evaluar la reacción de sustitución nucleofílica directa con amiduros de sulfonamida como nucleófilos. Además, nucleófilos de esta naturaleza nos permitirían evitar el uso de azida de sodio (explosivo) o el ácido hidrazóico (tóxico y explosivo); este último reactivo es aún muy usado en reacciones de Mitsunobu.^[46] Entonces para ello, primero se sintetizó el *t*-butil pirrolidin-1-ilsulfonilcarbamato H-Nuc **45** (figura 44) pues éste compuesto también nos permitiría llevar a cabo la comparación entre la reacción de sustitución nucleofílica mediante activación con MsCl y la reacción de Mitsunobu.^[47]

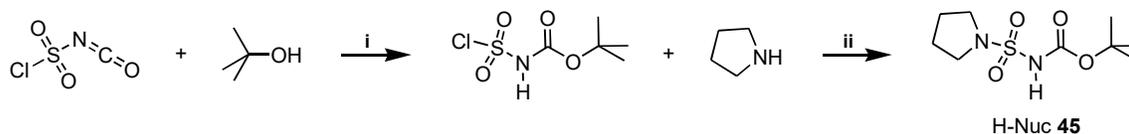


Figura 44. Reactivos, condiciones y rendimientos: (i) 1 equiv. *t*BuOH, CH₂Cl₂ (anhidro), -15 °C (30 min) → 5 °C (2h). (ii) 3 equiv. Et₃N, 1 equiv. pirrolidina, 5 °C (15 min) → t. a. (3 h).

En la reacción de Mitsunobu también se esperaba un mecanismo vía el intermediario de ión aziridinio; sin embargo, cabe resaltar que sólo se observó la formación de los productos pirrolidínicos deseados para ambos aminoalcoholes diastereoméricos. Aunque reportes previos sugerían que tanto los nucleófilos nitrogenados como la reacción de Mitsunobu en sí, tenderían a generar a los productos pirrolidínicos,^[27,28b] existen muchas variables relacionadas a la posición y el tipo de sustituyentes –presentes en la estructura pirrolidínica del material de partida– que influyen en la preferencia por un patrón de sustitución en particular.³² Los ejemplos estudiados, (*S,R*)- y (*S,S*)-**35a**, cada uno con un fragmento de fenilo exocíclico que llega a encontrarse directamente unido al intermediario de aziridinio, no es la excepción. Por lo tanto, se empezó el estudio de la reacción de Mitsunobu con el aminoalcohol (*S,S*)-**35a** debido a que es más propenso a la expansión del anillo.

En la figura 45 se muestra el mecanismo de reacción para el aminoalcohol (*S,S*)-**35a**, pudiéndose apreciar la demanda estérica del nucleófilo y el intermediario de aziridinio. A pesar de la adición de un nucleófilo voluminoso a la posición a primera vista más impedida, esto sólo parece reforzar la naturaleza aparentemente impredecible de la reacción, de hecho más bien se podría sugerir la mediación de efectos estereoelectrónicos en mayor o menor medida.⁴⁸ Sin embargo, se requerirían estudios teóricos para confirmar lo anterior.

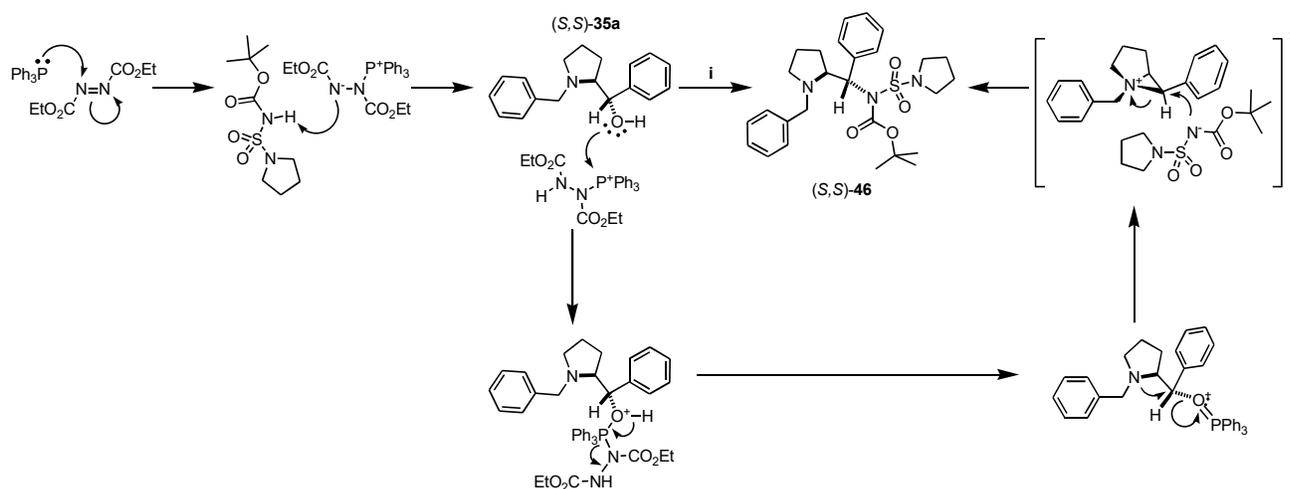


Figura 45. Reactivos y condiciones: (i) 1.4 equiv. H-Nuc **45**, 1.33 equiv. PPh₃, 1.31 equiv. DIAD adición lenta, THF anhidro, t. a., 48 h, 50% rendto.

Así, el pirrolidinilsulfonilcarbamato (*S,S*)-**46** se obtuvo en 50% de rendimiento y ahorrando una etapa de reacción. Después de cristalización lenta, nuevamente fue posible obtener el patrón de difracción de rayos X de monocristal, de cuyo procesamiento resultó la correspondiente estructura.⁴⁹ (Figura 46) En la estructura molecular puede reconocerse el fragmento sulfonilcarbamato y los dos grupos fenilo retraídos, para evitar el ambiente bastante impedido generado por el fragmento Boc.

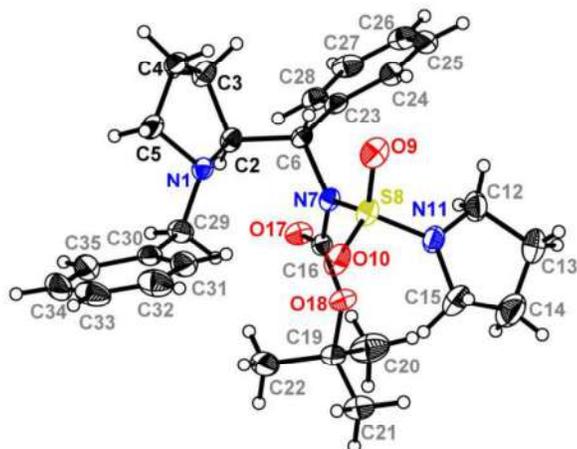


Figura 46. Elipsoides térmicos de (*S,S*)-**46** (30% probabilidad).⁴⁹

Alternativamente, la obtención del compuesto (*S,S*)-**46** a partir de la piperidina (*2R,3R*)-**36a** (figura 47) pudo ser confirmada por RMN ¹H y ¹³C, coincidiendo la rotación óptica para los lotes obtenidos por ambas rutas. Aunque el rendimiento fue bajo (30%) para esta última ruta, no se observó la formación del producto de expansión del anillo, en cambio sólo se recuperó material de partida y productos secundarios, probablemente cetonas derivadas de reacciones de Kornblum por la presencia de DMSO.⁵⁰ El compuesto (*S,S*)-**46** fue fácilmente desprotegido usando ácido trifluoroacético para obtener la sulfamida deseada (*S,S*)-**47**.

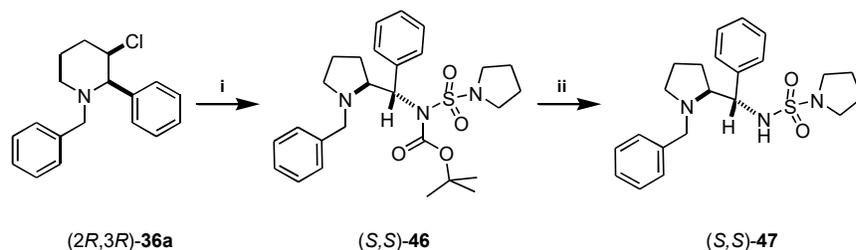


Figura 47. Reactivos y condiciones: (i) 1.2 equiv. H-Nuc **45**, 1.2 equiv. K₂CO₃, DMSO, 80 °C, 12 h, 30%. (ii) 12 equiv. TFA, CH₂Cl₂, t. a., 12 h, 99%.

Paralelo al desarrollo de la síntesis de (S,S) -**46** y (S,S) -**47**, metodologías similares fueron realizadas con (S,R) -**35a** y $(2S,3R)$ -**36a** para obtener la correspondiente sulfamida (S,R) -**46** (figura 48). En el caso de la reacción llevada a cabo usando la piperidina $(2S,3R)$ -**36a**, se hicieron ensayos tanto con irradiación de microondas como ultrasonido, así mientras la irradiación con microondas no funcionó, el ultrasonido permitió la obtención of (S,R) -**46** con mejor rendimiento que su contraparte (S,S) -**46** lo que en gran parte se explica por la mejora en la solubilidad del K_2CO_3 . Asimismo, la desprotección final de (S,R) -**46** para dar lugar a (S,R) -**47** se logró bajo las condiciones empleadas para (S,S) -**47** como también se muestra en la figura 48.

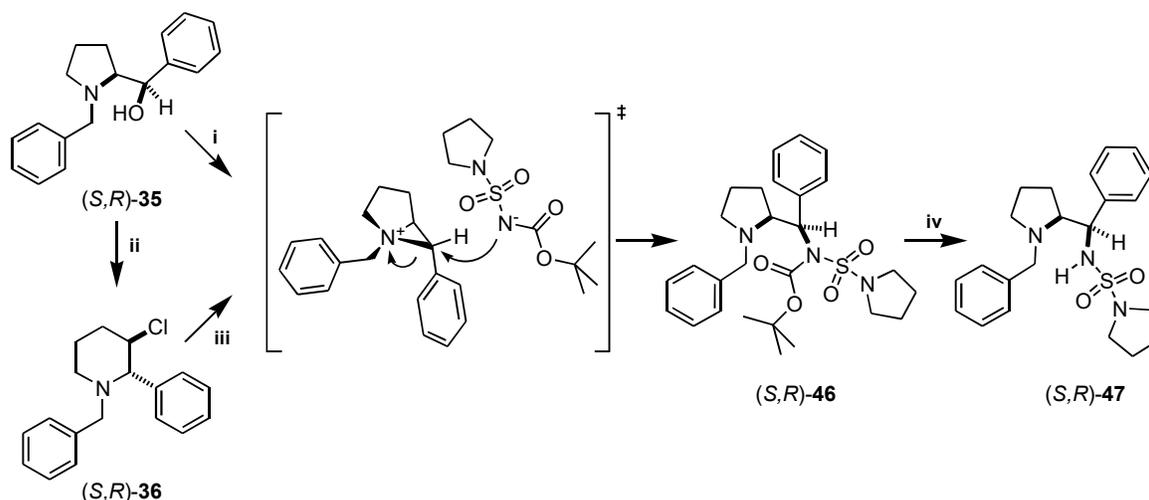


Figura 48. Reactivos y condiciones: (i) 1.4 equiv. H-Nuc **45**, 1.33 equiv. PPh_3 , 1.31 equiv. DIAD adición lenta, THF seco, t. a., 48 h, 61% rendto. (ii) 1.6 equiv. Et_3N , 1.5 equiv. $MeSO_2Cl$, CH_2Cl_2 , t. a., 5 h., 89% rendto. (iii) 2.15 equiv. H-Nuc **45**, 2.15 equiv. K_2CO_3 , DMSO, 65 °C, 2 h, 50%. (iv) 12 equiv. TFA, CH_2Cl_2 , t. a., 12 h, 99% rendto.

Igualmente, el pirrolidinilsulfonilcarbamato (S,R) -**47** cristalizó convenientemente dando lugar a un monocristal idóneo el cual fue colectado en el difractor de rayos X a -100 °C.⁵¹ En la estructura molecular (Figura 49) se puede apreciar la pérdida del grupo Boc en el nitrógeno exocíclico cerrando la distancia entre el fragmento N-H y el amino pirrolidínico.

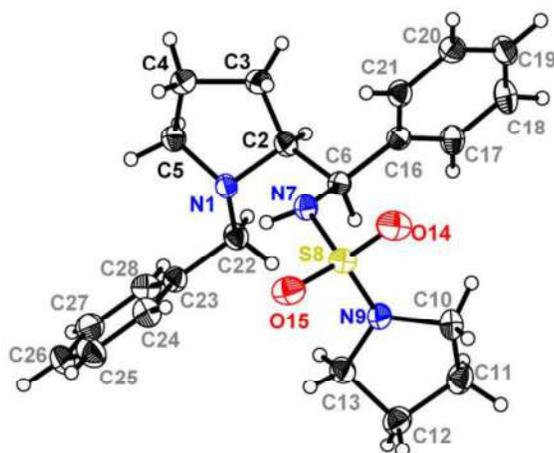


Figura 49. Elipsoides térmicos de (*S,R*)-47 (30% probabilidad).⁵¹

Así también, se decidió evaluar la anilina y el amiduro de la 4-metilbencensulfonamida^[52] Nuc-49 como nucleófilos en la reacción de sustitución nucleofílica usando las cloropiperidinas (*2S,3R*)- y (*2R,3R*)-36a (figura 50).

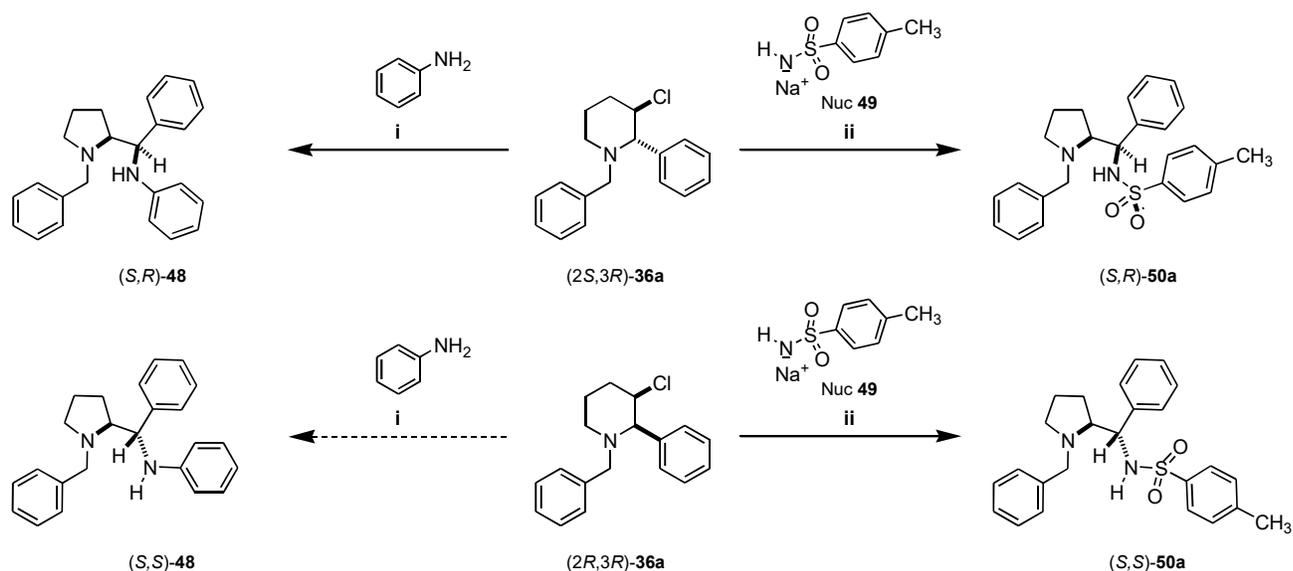


Figura 50. Reactivos y condiciones: (i) 1.11 equiv. PhNH₂, THF anhidro, 55 °C μ 100 W, 2 h; (*S,R*)-48, 68% rendto; (*S,S*)-48, trazas. (ii) (*S,R*)-50a, 18% rendto; (*S,S*)-50a, 20%.

Los rendimientos para ambos nucleófilos fueron bajos y aunque nuevamente no se observó el producto de expansión del anillo, se descartó el empleo de la sustitución nucleofílica directa sobre los aminoalcoholes *treo* y *eritro*-35.

Por otra parte, los compuestos (*S,R*)- y (*S,S*)-**50a** también se obtuvieron con mejores rendimientos a partir de la sulfonilación con TsCl de las respectivas diaminas (*S,R*)- y (*S,S*)-**39a**. Asimismo la aminopiperidina (*2R,3R*)-**41a** también fue evaluada en esta reacción (figura 51).

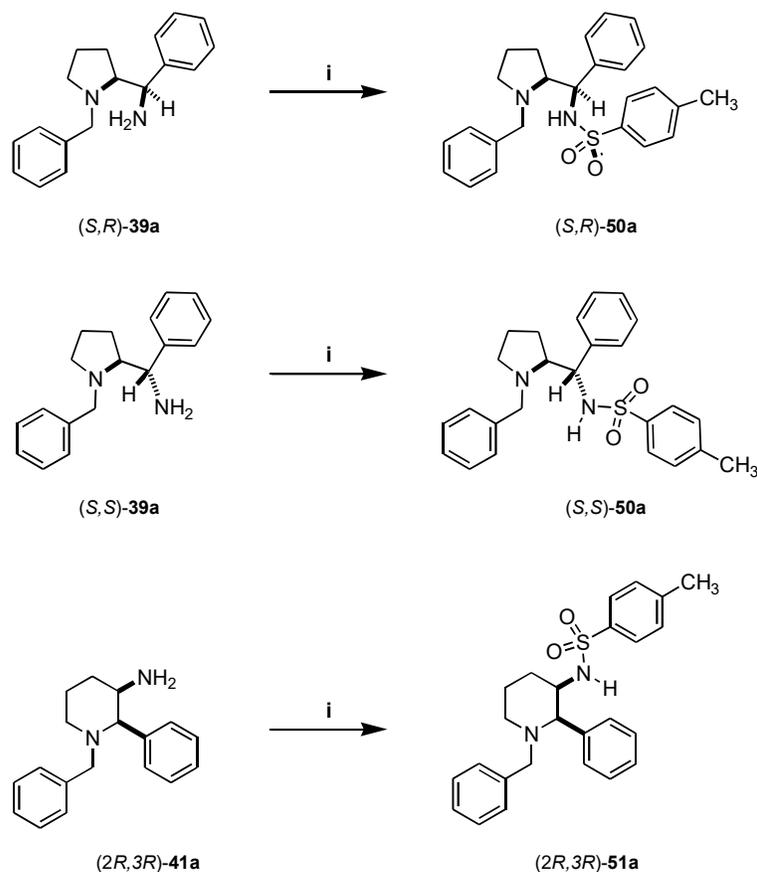
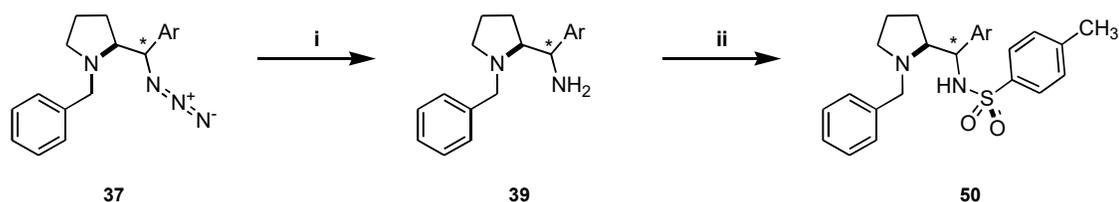


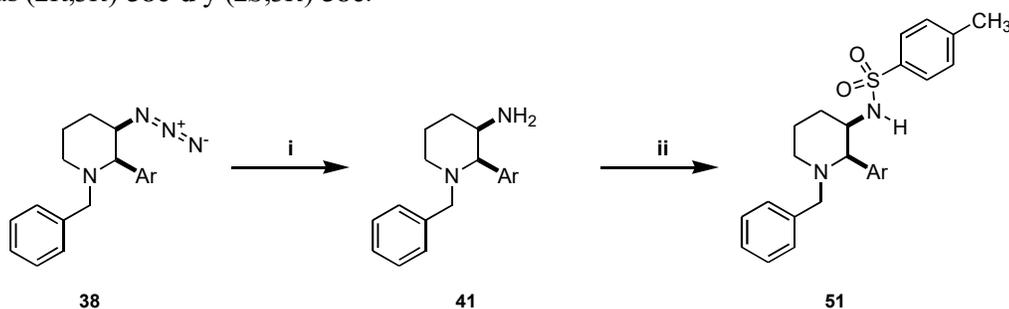
Figura 51. Reactivos y condiciones: (i) 1.1 equiv. Et₃N, 1.05 equiv. TsCl, THF anhidro, 0 °C → t. a., 4h. (*S,R*)-**50a**, 86% rendto.; (*S,S*)-**50a**, 77% rendto.; (*2R,3R*)-**51a**, 31% rendto.

Dado los buenos rendimientos obtenidos con cloruro de tosilo, aunado a la estabilidad y la facilidad de purificación de estas aminosulfonamidas, se decidió evaluar este fragmento en las diaminas generadas a partir de la reducción de la serie de azidas pirrolidínicas *trans*-**37b-e** y *eritro*-**37b-e** y de azidas piperidínicas (*2R,3R*)-**38b-d** y (*2S,3R*)-**38e**. Los resultados se muestran en las tablas 8 y 9. En el caso de las pirrolidinsulfonamidas (tabla 8), la reacción de tosilación exhibió resultados de moderados a buenos, y en términos generales las aminas *eritro*, (*S,R*)-**39b-d** y (*S,S*)-**39e** generaron mejores rendimientos que sus contrapartes *trans*.

Tabla 8. Reacciones de hidrogenación catalítica y subsecuentes tosilaciones para la serie de azidas pirrolidínicas (*S,R*)-**37b-d** y (*S,S*)-**37b-e**.


| -Ar | Producto | Rendimiento (%) | Producto | Rendimiento (%) |
|-----|----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
| | (<i>S,R</i>)- 39b | 76 | (<i>S,R</i>)- 50b | 52 |
| | (<i>S,S</i>)- 39b | 60 | (<i>S,S</i>)- 50b | 17 |
| | (<i>S,R</i>)- 39c | 85 | (<i>S,R</i>)- 50c | 91 |
| | (<i>S,S</i>)- 39c | 81 | (<i>S,S</i>)- 50c | 65 |
| | (<i>S,R</i>)- 39d | 92 | (<i>S,R</i>)- 50d | 75 |
| | (<i>S,S</i>)- 39d | 73 | (<i>S,S</i>)- 50d | 46 |
| | (<i>S,S</i>)- 39e | 75 | (<i>S,S</i>)- 50e | 43 |

Reactivos y condiciones: (i) H₂, 70 psi, EtOH, t. a., 2-5 h. (ii) 1.1 equiv. Et₃N, 1.05 equiv. TsCl, THF anhidro, 0 °C → t. a., 4h.

Tabla 9. Reacciones de hidrogenación catalítica y subsecuentes tosilaciones para la serie de azidas piperidínicas (*2R,3R*)-**38c-d** y (*2S,3R*)-**38e**.


| -Ar* | Producto | Rendimiento (%) | Producto | Rendimiento (%) |
|------|------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|
| | (<i>2R,3R</i>)- 41c | 77 | (<i>2R,3R</i>)- 51c | 38 |
| | (<i>2R,3R</i>)- 41d | 72 | (<i>2R,3R</i>)- 51d | 68 |
| | (<i>2S,3R</i>)- 41e | 55 | (<i>2S,3R</i>)- 51e | 31 |

Reactivos y condiciones: (i) H₂, 70 psi, EtOH, t. a., 2-5 h. (ii) 1.1 equiv. Et₃N, 1.05 equiv. TsCl, THF anhidro, 0 °C → t. a., 5h. * La piperidina (*2R,3R*)-**38a** no dio lugar al producto de reducción bajo estas condiciones por lo que fue descartada.

En el caso de las tres aminopiperidinas que se lograron obtener, los rendimientos generados en las respectivas reacciones de tosilación fueron menores con respecto a sus pares pirrolidínicos.

Finalmente diversas sulfonamidas lograron dar lugar a monocristales óptimos para su estudio por difracción de rayos X. Cabe mencionar que para poder resolver de forma adecuada las estructuras cristalógicas correspondiente a las sulfonamidas (*S,S*)-**50a** y (*S,S*)-**50d**, nuevamente fue necesario dividir la elipse que describía la posición del carbono pirrolidínico C(4); esto debido a la presencia de desorden en la organización de la red cristalina de los monocristales seleccionados. Las estructuras procesadas se muestran en la figura 52.

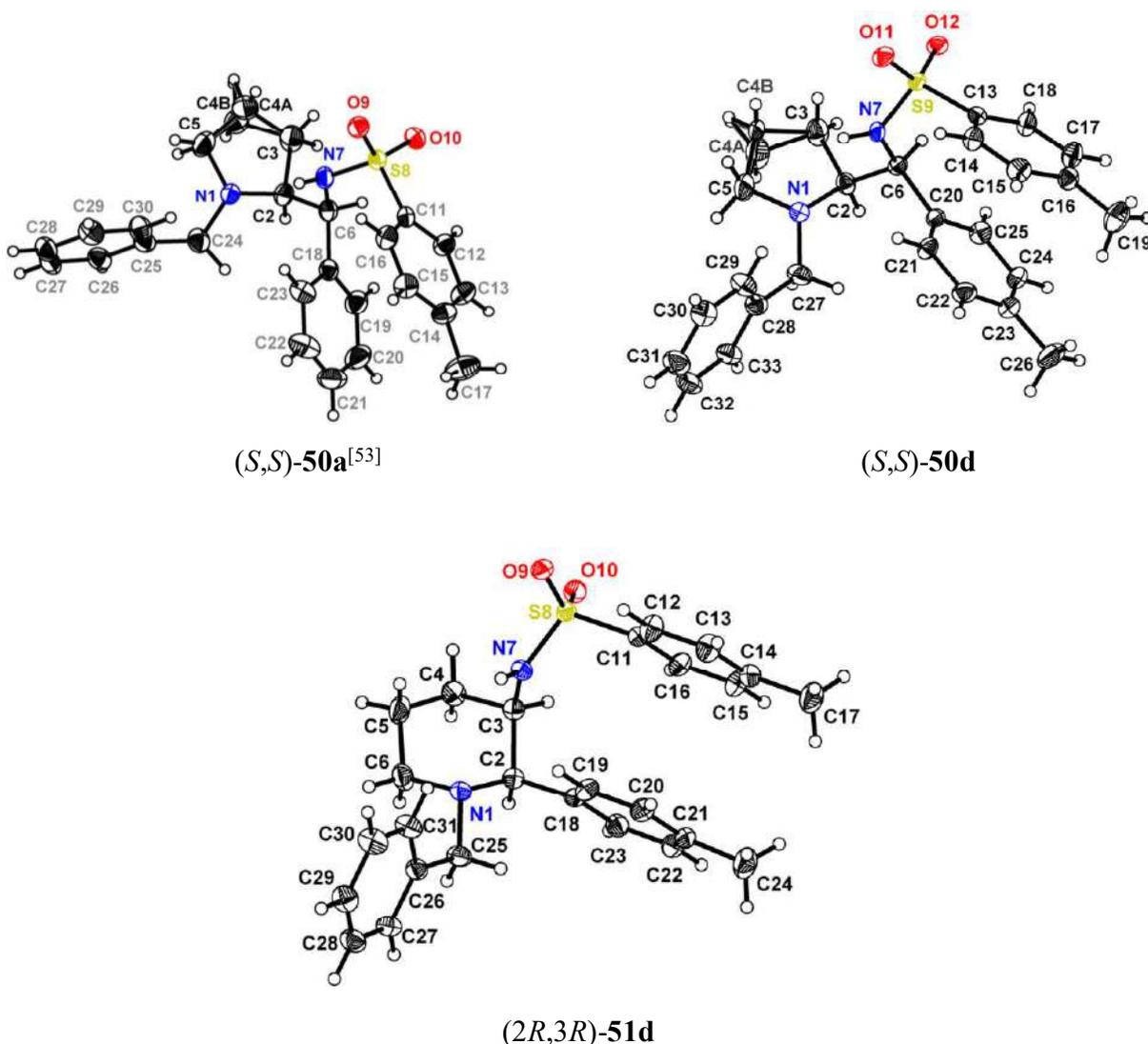


Figura 52. Estructuras correspondientes a las sulfonamidas (*S,S*)-**50a**, (*S,S*)-**50d** y (*2R,3R*)-**51d** obtenidas mediante difracción de rayos X de monocristal (elipsoides térmicas al 30% de probabilidad).

3.5.5 Reacciones de remoción del grupo bencilo.

Una vez obtenida esta serie de derivados, se hicieron ensayos para la remoción del grupo bencilo con algunos de ellos, pues uno de nuestros intereses iniciales era la aplicación de las moléculas sintetizadas como catalizadores de iminio-enamina.

Para esta tarea se inició con la reacción convencional de hidrogenación catalítica. En esta parte del trabajo se ensayaron distintos catalizadores de paladio, tales como Pd(OH)₂/C, Pd/C y Pd/C húmedo. Con respecto a la presión de hidrogeno utilizada, primero se realizaron pruebas a presiones bajas (1 Atm y 60 psi) y temperatura ambiente; sin embargo, el grupo *N*-bencilo no sufrió ninguna modificación. Después, las pruebas se llevaron a cabo en un reactor de alta presión utilizando 1200 psi, 1100 psi, 900 psi y 600 psi, así como temperaturas entre 25 y 60 °C.

Entonces, para el diastereómero (*S,S*)-**39a** las mejores condiciones de reacción involucraron el empleo de 20%-peso de hidróxido de paladio como catalizador y una presión de hidrógeno de 1000 psi, con etanol absoluto como disolvente, dos equivalentes de ácido acético y calentamiento a 60 °C. No obstante, el máximo rendimiento obtenido para este diastereómero fue del 14 al 30% (Figura 53).

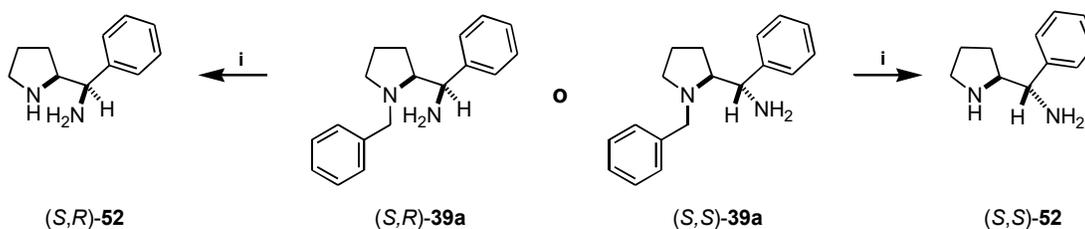


Figura 53. Reactivos, condiciones y rendimientos: 15-20%-peso Pd(OH)₂, 2 equiv. CH₃CO₂H, 900-1100 psi H₂, EtOH, 60 °C, 3-5 días, (*S,S*)-**52**, 30% rendto; (*S,R*)-**52**, 90% rendto.

En el caso de la diamina bencilada (*S,R*)-**39a**, el rendimiento de la reacción difirió del obtenido para su diastereómero (*S,S*)- pues el producto se obtuvo con un 90% de rendimiento, mediante el empleo de hidróxido de paladio como catalizador, 900 psi de presión de hidrógeno, 60 °C y empleando etanol como disolvente.

Aunque se lograron funcionalizar las diaminas derivadas de (*S*)-prolina con diversos sustituyentes, este conjunto de condiciones drásticas de remoción del grupo bencilo mediante hidrogenación catalítica, no fue conveniente en gran medida porque los grupos funcionales generados a partir de la amina primaria resultaron ser lábiles a condiciones de presión y temperaturas elevadas. Cabe señalar también que los catalizadores de paladio son especialmente propensos a sufrir envenenamiento por trazas de ciertos compuestos azufrados por lo que además, las hidrogenaciones con sulfonamidas, ciertamente no procederían.

Por otro lado, cabe mencionar que la desprotección de la diamina (*2R,3R*)-**41a** dio lugar al derivado (*2R,3R*)-**53a**, lo cual ofrece una posible estrategia para la preparación enantioselectiva de varias drogas comerciales tales como CP-122,721, CP-99994, entre otras, que son importantes antagonistas del receptor de neuroquinina-1 (figura 54).^[30b,33a]

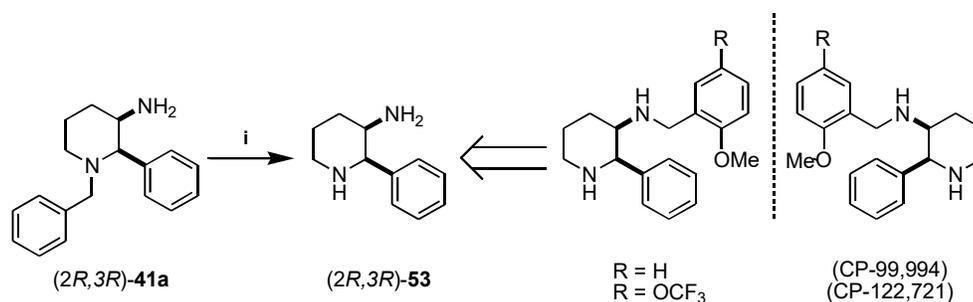


Figura 54. Reactivos, condiciones y rendimientos: (i) 1000 psi H₂, 15% p-p Pd(OH)₂, EtOH, 60 °C, (*2R,3R*)-**53a** obtenido en 80% de rendimiento.

Finalmente se pensó en otra estrategia para la desbencilación de sulfonamidas, para ello se consideró el par de diastereómeros (*S,R*)- y (*S,S*)-**50a**. Esta técnica consistió en el empleo de cloroformiato de α -cloroetilo,^[54] disuelto en tolueno anhidro y usando mallas moleculares (4 Å), e irradiando con 2450 MHz y 60 W de potencia, manteniendo la temperatura de reflujo durante 8 h. Después de tratamiento ácido, el crudo se redisolvió en metanol y se llevó a reflujo por otras 5 h. Sin embargo, únicamente el diastereómero (*S,R*)-**50a** dio lugar al producto de desprotección con un 55% de rendimiento (figura 55); por el contrario, la sulfonamida (*S,S*)-**50a** sólo se aciló en el nitrógeno exocíclico y el tratamiento en metanol no afectó esta transformación. Asimismo, en la figura 56 se muestra la estructura cristalográfica correspondiente a (*S,R*)-**54**.

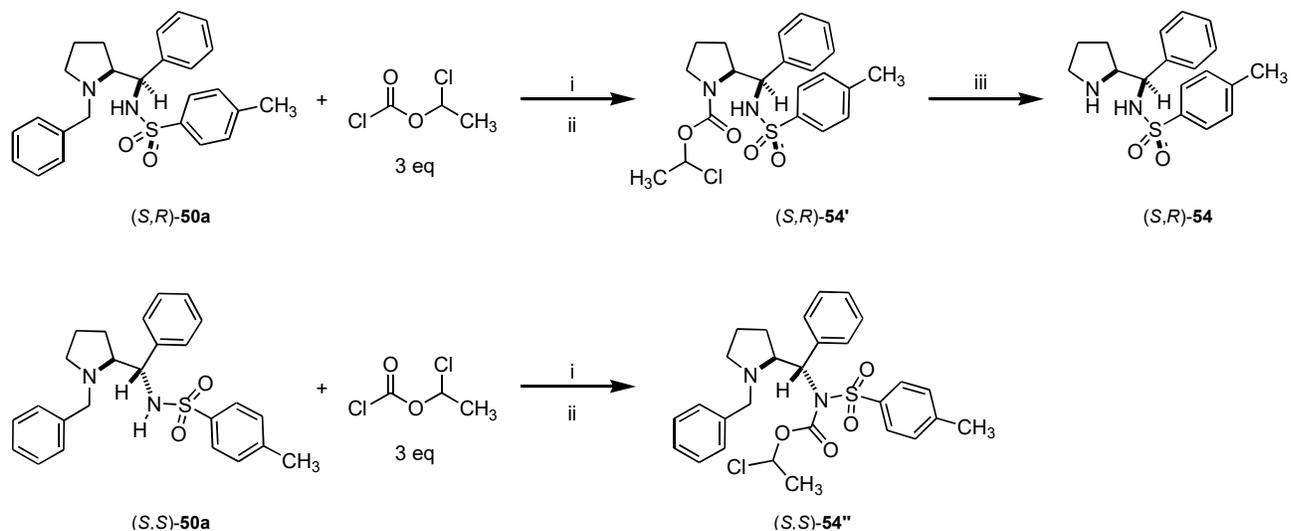


Figura 55. Reactivos, condiciones y rendimientos: (i) tolueno, μ 60 W, refluxo. (ii) 10 equiv. HCl 1M. (iii) MeOH, 5h, μ 60 W, refluxo, (S,R)-54 obtenido en 55% rendto.

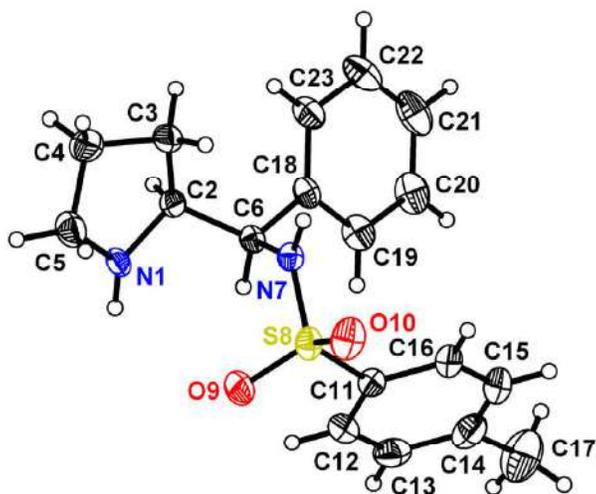


Figura 56. Estructura correspondiente a las sulfonamida (S,R)-54 obtenida mediante difracción de rayos X de monocristal (elipsoides térmicas al 30% de probabilidad).

3.6 Conclusiones

La serie de diaminas pirrolidínicas (*S,R*)-**39** y (*S,S*)-**39** fueron sintetizadas a partir de los carbinoles (*S,R*)-**35** y (*S,S*)-**35**, respectivamente, mediante una reacción de sustitución nucleofílica asistida de forma anquimérica ($S_{N}ib$). La retención de configuración global pudo ser confirmada por análisis de los espectros de RMN correspondientes a las azidas (*S,R*)-**37a** y (*S,S*)-**37a**, y además fue corroborada por las estructuras de rayos X colectadas tanto de algunas azidas de la serie así como de derivados cristalinos de las azidas de referencia (*S,R*)-**37a** y (*S,S*)-**37a**.

La formación de productos de expansión del anillo, del tipo (*2R,3R*)-**38**, se obtuvo solamente a partir de la serie de carbinoles *treo*, como se corroboró a través de diversas estructuras cristalográficas. Asimismo, el importante farmacóforo (*2R,3R*)-**53** pudo ser preparado a partir de (*2R,3R*)-**41a**.

Finalmente, se logró obtener con buen rendimiento, una gran diversidad de sulfonamidas con potenciales aplicaciones en catálisis asimétrica.

3.7 Sección Experimental

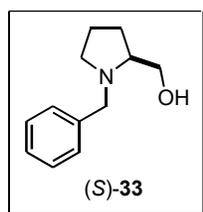
3.7.1 Métodos Generales

Véase parte experimental en Capítulo I para detalles referentes a disolventes, cromatografía y diversos equipos.

3.7.2 Experimentos empleando irradiación de microondas

Los experimentos con irradiación de microondas se llevaron a cabo en un equipo Discover System que irradia a $\lambda = 12.2$ cm ($\nu = 2450$ MHz) fabricado por la compañía CEM, y se emplearon matraces de fondo redondo y cuello largo con capacidad de 50 y 100 mL, los cuales son especiales para resistir el calentamiento por microondas.

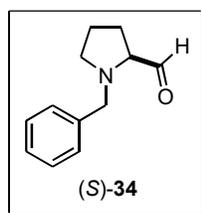
3.7.3 Procedimientos específicos



Reducción del amino éster (S)-6 para obtener al (S)-(1-bencilpirrolidin-2-il)metanol, (S)-33. 25.75 g (0.68 mol) de LiAlH_4 fueron adicionados lentamente a través de un embudo de adición para sólidos (tornillo sinfín) a una solución enfriada de (S)-6 (49.6 g, 0.23 mol) en THF anhidro (400 mL) bajo atmósfera

inerte. Después de agitar durante una hora a 0 °C, se permitió que la suspensión alcanzara la temperatura ambiente y entonces, la mezcla se llevó a reflujo durante 3 h. El sistema se dejó templar a temperatura ambiente y consecutivamente se enfrió a 0 °C para poder finalizar la reacción. El cese de la reacción se llevó a cabo adicionando la mezcla fría de forma cuidadosa sobre ~1.5 L de hielo (0 °C) contenido en un matraz Erlenmeyer de 4 L (éste también encima de un baño de hielo triturado). Una vez derretido el hielo, la mezcla de alúmina hidratada se filtró en embudo Büchner sobre un lecho de celita para remover los álcalis suspendidos, lavando posteriormente los residuos sólidos con 300-500 mL de acetato de etilo caliente. El filtrado bifásico resultante se vació en un embudo de separación para apartar la mayor cantidad de fase orgánica (AcOEt + THF). El THF retenido en la fase acuosa se condensó en el rotavapor, y el líquido residual, previamente enfriado y saturado con cloruro de sodio, se extrajo con una cantidad similar de acetato de etilo. Las fases orgánicas (en conjunto) se secaron con Na_2SO_4 anhidro, concentrando posteriormente en el rotavapor. El crudo fue secado a vacío y destilado a 110 °C bajo presión reducida (1.5 mmHg),

obteniendo 41.8 g (0.22 mol) del amino alcohol (*S*)-**33** como un líquido incoloro en 97% de rendimiento. R_f 0.4 (Hex:EtOAc, 7:3), $[\alpha]_D^{25} = -60$ ($c = 1.0$, CHCl₃) {lit.^[33] $[\alpha]_D^{25} = -59.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃)}, δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.6-1.69 (m, 2H); 1.78 (séxtuple, 1H, $J = 6.5$ Hz); 1.84-1.92 (m, 1H); 2.23 (dd, 1H, $J = 0.95$ Hz, 8.45 Hz); 2.59-2.64 (m, 1H); 2.92 (q, 1H, $J = 4.7$ Hz); 3.26 (a, 1H); 3.31 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz); 3.45 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz, 10.8 Hz); 3.59 (dd, 1H, $J = 10.8$, 3 Hz); 3.95 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz); 7.18-7.23 (m, 1 H); 7.27 (d, 4H, $J = 4.1$ Hz). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 23.45, 27.94, 54.57, 58.86, 62.41, 64.56, 127.13, 128.53, 128.91, 139.4. IR $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm⁻¹: 3420, 3060, 3026, 2960, 2872, 2796, 1738, 1602, 1494, 1452, 1374, 1352, 1250, 1210, 1076, 1030, 912, 848, 740, 700. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.^[34]

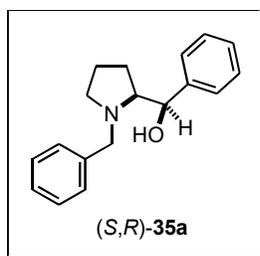


Oxidación de Swern del *N*-bencilprolinol (*S*)-33** al (*S*)-1-bencilpirrolidin-2-carbaldehído, (*S*)-**34**.** 21.05 mL (31.56 g, 0.25 mol) de cloruro oxalilo fueron disueltos con 600 mL de CH₂Cl₂ anhidro bajo atmósfera de nitrógeno en un frasco de tres bocas y fondo redondo (2-L) equipado con barra magnética, dos embudos de adición y dos o tres trampas para desprendimiento de gases. La solución se enfrió a -78 °C y entonces, 38.6 mL de DMSO (42.4 g, 0.54 mol) se adicionaron lentamente, permitiendo lapsos breves para despresurizar el sistema de la inmediata formación de CO₂. Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otra hora. Posteriormente, 41.8 g (0.22 mol) de (*S*)-**33** disueltos en 100 mL de CH₂Cl₂ anhidro fueron adicionados en un periodo de 20 min. La mezcla densa resultante fue dejada bajo estas condiciones por 3 h más y después, 142 mL de Et₃N (103 g, 1.02 mol) se adicionaron permitiendo que la temperatura de la mezcla de reacción subiera a 0 °C y agitando durante 3 h a esta temperatura. Después se adicionaron 300 mL de salmuera y la fase orgánica se lavó tres veces para remover la mayor cantidad posible de Me₂S. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y después de filtrar y evaporar el disolvente; el crudo resultante se secó bajo vacío durante tiempo prolongado. Se obtuvieron 39 g del aldehído (*S*)-**34** (94.2% de rendimiento) como un aceite naranja el cual fue utilizado en las reacciones de Grignard sin previa purificación debido a la rápida descomposición de este compuesto. R_f 0.5 (Hex:EtOAc, 7:3), δ_H (CDCl₃, 270 MHz): 1.79-1.91 (m, 4H); 2.34-2.44 (m, 1H); 2.95-3.02 (m, 1H); 3.06-3.15 (m, 1H); 3.65 (d, 1H, $J = 12.9$); 3.75 (d, 1H, $J = 12.9$); 7.22-7.35 (m, 5H); 9.3 (dd, 1H, $J = 3.7$ Hz, 0.8 Hz). δ_C (CDCl₃, 68 MHz): 23.47, 26.51, 53.99, 59.44, 71.55, 127.34, 128.82, 129.08, 138.31, 202.75. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (m/z) calculado para C₁₂H₁₆NO: 190.1226; encontrado: 190.1226, (error = -0.2141 ppm). Los

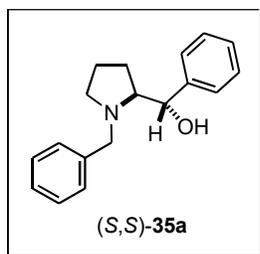
de adición y dos o tres trampas para desprendimiento de gases. La solución se enfrió a -78 °C y entonces, 38.6 mL de DMSO (42.4 g, 0.54 mol) se adicionaron lentamente, permitiendo lapsos breves para despresurizar el sistema de la inmediata formación de CO₂. Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otra hora. Posteriormente, 41.8 g (0.22 mol) de (*S*)-**33** disueltos en 100 mL de CH₂Cl₂ anhidro fueron adicionados en un periodo de 20 min. La mezcla densa resultante fue dejada bajo estas condiciones por 3 h más y después, 142 mL de Et₃N (103 g, 1.02 mol) se adicionaron permitiendo que la temperatura de la mezcla de reacción subiera a 0 °C y agitando durante 3 h a esta temperatura. Después se adicionaron 300 mL de salmuera y la fase orgánica se lavó tres veces para remover la mayor cantidad posible de Me₂S. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y después de filtrar y evaporar el disolvente; el crudo resultante se secó bajo vacío durante tiempo prolongado. Se obtuvieron 39 g del aldehído (*S*)-**34** (94.2% de rendimiento) como un aceite naranja el cual fue utilizado en las reacciones de Grignard sin previa purificación debido a la rápida descomposición de este compuesto. R_f 0.5 (Hex:EtOAc, 7:3), δ_H (CDCl₃, 270 MHz): 1.79-1.91 (m, 4H); 2.34-2.44 (m, 1H); 2.95-3.02 (m, 1H); 3.06-3.15 (m, 1H); 3.65 (d, 1H, $J = 12.9$); 3.75 (d, 1H, $J = 12.9$); 7.22-7.35 (m, 5H); 9.3 (dd, 1H, $J = 3.7$ Hz, 0.8 Hz). δ_C (CDCl₃, 68 MHz): 23.47, 26.51, 53.99, 59.44, 71.55, 127.34, 128.82, 129.08, 138.31, 202.75. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (m/z) calculado para C₁₂H₁₆NO: 190.1226; encontrado: 190.1226, (error = -0.2141 ppm). Los

desplazamientos químicos concuerdan con los reportados en la literatura.^[35]

Reacción de Grignard para obtener la mezcla de aminoalcoholes diastereoméricos (*S,R*)- y (*S,S*)-35a. Se adicionaron 27.5 g (1.13 mol) de Mg limpio y 200 mL de THF anhidro en un matraz de fondo redondo (1 L) acondicionado con atmósfera inerte y equipado con una barra de agitación magnética. Después, se agregaron lentamente 119 mL (177 g, 1.13 mol) de bromobenceno recién destilado a la mezcla heterogénea pre enfriada. Una vez que el contenido se ha vuelto homogéneo (tornó gris), 17.9 g (0.21 mol) de LiBr disueltos en 100 mL of THF anhidro se añadieron a 0 °C a la solución de Grignard y se agitó durante 1 h a esta temperatura. Entonces, 39 g (0.21 mol) de (*S*)-34 disueltos en THF seco (100 mL) se adicionaron vía cánula y la solución final se agitó durante 4 h a 0 °C y se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo agregando en frío, 200 mL de una solución saturada de NH₄Cl. Cuando el reactivo de Grignard se eliminó por completo, los precipitados sólidos se filtraron sobre un lecho compacto de celita en embudo Büchner y éstos se enjuagaron con AcOEt caliente (250 mL). La mezcla bifásica se separó en embudo de separación y se utilizó Na₂SO₄ anhidro para remover el agua residual. La fase orgánica se concentró a presión reducida obteniendo la mezcla diastereomérica en crudo. Los aminoalcoholes se separaron por columna cromatográfica usando gradiente (Hex:EtOAc, 95:5→85:15), obteniendo 23.71 g (0.09 mol) de (*S,R*)-35a y 21.9 g (0.08 mol) de (*S,S*)-35a (r. d. 52:48, 81% rendimiento total).



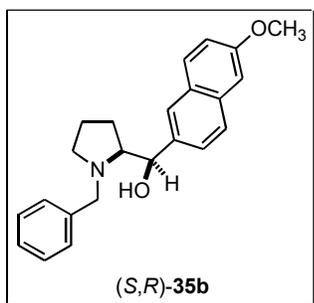
(*R*)-[(2*S*)-1-Bencilpirrolidin-2-il](fenil)metanol, (*S,R*)-35a. Aceite amarillo; R_f 0.55 (hexano/AcOEt: 7:3) $[\alpha]_D^{25} = -69$ ($c = 1.16$, CHCl₃) {lit.,^[23c] $[\alpha]_D^{25} = -69.2$ ($c = 1.3$, CHCl₃)}, δ_H (CDCl₃, 400 MHz): 1.22-1.39, 1.56-1.80 (1H y 3H, respectivamente, 2m, -CH₂CH₂CH-), 2.33 (ddd, 1H, $J = 9.7, 9.0, 7.2$ Hz, CH₂CH₂N), 2.89 (ddd, 1H, $J = 9.1, 6.4, 2.7$ Hz, *CH-*CHOH), 3.0–3.08 (m, 1H, CH₂CH₂N), 3.25-3.8 (a, 1H, *CH-OH), 3.46, 4.18 (2d, 1H c/u, $J = 13.1$ Hz, NCH₂Ph), 4.9 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, *CH-*CH-OH), 7.18–7.48 (m, 10H, ArH); δ_C (CDCl₃, 100 MHz): 23.13, 23.93 (CH₂CH₂CH), 54.64 (CH₂CH₂N), 58.19 (NCH₂Ph), 69.11 (CH₂N*CH), 70.05 (*CH-OH), ArC: 125.44, 126.73, 127.14, 128.07, 128.37, 128.74, C-*ipso*: 138.94, 141.46. Los desplazamientos químicos y otros datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[23c]



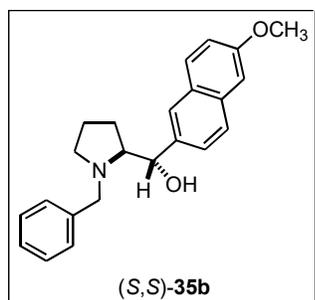
(S)-[(2S)-1-Bencilpirrolidin-2-il](fenil)metanol, (S,S)-35a. Sólido blanco, p. f. 72-74 °C (AcOEt/hexano); R_f 0.33 (hexano-AcOEt 7:3); $[\alpha]_D^{25} = +118.3$ ($c = 1.04$, CHCl_3) {lit.,^[23a] $[\alpha]_D^{25} = +101.8$ ($c = 1.1$, CHCl_3)}, δ_H (CDCl_3 , 270 MHz): 1.71-1.84, 1.86–2.05 (2m, 3H y 1H respectivamente, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.41 (dt, 1H, $J = 9.9, 7.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.97 (ddd, 1H, $J = 9.9, 5.9, 5.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.09 (ddd, 1H, $J = 8.9, 5.2, 3.2$ Hz, $^*\text{CH}-^*\text{CHOH}$), 3.35, 3.66 (2d, 1H c/u, $J = 12.9$ Hz c/u, $\text{N}-\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.4 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz, $^*\text{CH}-\text{OH}$), 7.19-7.42 (10H, m, ArH); δ_C (CDCl_3 , 68 MHz): 24.26, 29.33 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 54.22 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 61.19 (NCH_2Ph), 70.15 (CH_2^*CHN), 75.2 ($^*\text{CH}-\text{OH}$), ArC: 126.12, 127.03, 127.1, 128.24, 128.32, 128.65, C-*ipso*: 139.4, 143.69. Los desplazamientos químicos y otros datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[23c]

Procedimiento General 1 para la Reacción de Grignard en la obtención de los derivados (S,R)- y (S,S)-35b–e. Se agregaron 4.5 equiv. mol de Mg [con respecto al aldehído (S)-34] en un matraz de fondo redondo (500 mL) y tres entradas provisto con agitación magnética, embudo de adición y trampa con aceite mineral para el desprendimiento de vapores. Una vez sellado con septa y parafilm, el matraz se purgó con corriente de argón para posteriormente añadir THF anhidro vía cánula. Lentamente se adicionaron a través del embudo de adición 4.5 equivalentes del bromuro de arilo requerido, y se agitó la mezcla durante 4h. Si el sistema de reacción se sobrecalentaba, el matraz era enfriado rápidamente en baño de hielo. Después de formarse el bromuro de arilmagnesio, se adicionó lentamente 1 equivalente del aldehído (S)-34 disuelto en THF al reactivo de Grignard, agitándose la mezcla de reacción durante 12 h. Transcurrido este lapso de tiempo, se añadió solución saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$ en frío trabajando la mezcla resultante mediante la técnica anteriormente descrita para los aminoalcoholes (S,R)- y (S,S)-35a.

(R)- y (R)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-y-il](6-metoxinaftalen-2-il)metanol, (S,R)-35b + (S,R)-35b. Se empleó el procedimiento general 1, utilizando 10 g (0.042 mol) de 2-bromo-6-metoxinaftaleno (adicionado mediante embudo de adición para sólidos) y 1.16 g de Mg (0.048 mol) generándose un Grignard de coloración café oscuro, y 2.0 g (0.011 mol) del aldehído (S)-34. Se obtuvieron 1.36 g (3.91 mmol) del aminoalcohol (S,R)-35b y 1.25 g (3.59 mmol) del aminoalcohol (S,S)-35b, equivalentes respectivamente al 37 y 34% de rendimiento.



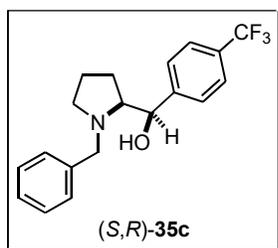
(R)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-yl](6-metoxinaftalen-2-il)metanol, (S,R)-35b. Sólido blanco, p. f. = 144 °C (AcOEt/hexano); R_f 0.53 (hexano-AcOEt 7:3); $[\alpha]_D^{25} = -58$ ($c = 1.00$, CHCl_3), δ_H (CDCl_3 , 500 MHz): 1.31 (dc, 1H, $J = 13.0, 8.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.56-1.7 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.73-1.81 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 2.35 (td, 1H, $J = 9.3, 7.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.98 (ddd, 1H, $J = 9.2, 6.4, 2.9$ Hz, $^*\text{CH}-^*\text{CHOH}$), 3.06 (ddd, 1H, $J = 9.1, 6.7, 2.5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.49 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, N- CH_2Ph), 3.91 (s, 3H, $p\text{-OCH}_3$), 4.24 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, N- CH_2Ph), 5.04 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, $^*\text{CH}-^*\text{CHOH}$), ArH: 7.11-7.16 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 6H), 7.71 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.82 (s, 1H). δ_C (CDCl_3 , 125 MHz): 23.22, 24.02 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 54.72 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 55.28 ($p\text{-OCH}_3$), 58.27 (N CH_2Ph), 69.06 ($\text{CH}_2\text{N}^*\text{CH}$), 70.16 ($^*\text{CH}-\text{OH}$), ArC: 105.61, 118.7, 123.93, 124.38, 126.54, 127.17, 128.42, 128.78, 128.85, 129.4, 133.63, 136.69, 139.06, 157.37 (C- OCH_3). IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (ATR) cm^{-1} : 3333 (a), 2952, 2928, 2866, 2823, 1633, 1606, 1485, 1454, , 1376, 1262, 1221, 1166, 1091, 1036, 999, 902, 852, 816, 735, 697. HR-ESI-TOF $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z) calculada para $[\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$: 348.1958; encontrado: 348.1959, (error = 0.2706 ppm).



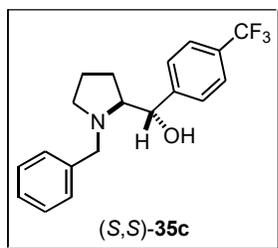
(S)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-yl](6-metoxinaftalen-2-il)metanol, (S,S)-35b. Sólido blanco, p. f. = 146 °C ($\text{DMSO}-d_6$); R_f 0.23 (hexano-AcOEt 7:3); $[\alpha]_D^{25} = +101$ ($c = 0.95$, CHCl_3), δ_H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): 1.1-1.22 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.38-1.46 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.47-1.62 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 2.11 (td, 1H, $J = 9.5, 6.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.68 (ddd, 1H, $J = 9.1, 6.9, 2.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.99 (dt, 1H, $J = 8.7, 5.4$ Hz, $^*\text{CH}-^*\text{CHOH}$), 3.37 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz, N- CH_2Ph), 3.84 (s, 3H, $p\text{-OCH}_3$), 4.22 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz, N- CH_2Ph), 4.7 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, $^*\text{CH}-^*\text{CHOH}$), 5.25 (a, 1H, $^*\text{C}-\text{OH}$), ArH: 7.12 (dd, 1H, $J = 8.9, 2.6$ Hz), 7.2-7.24 (m, 1H), 7.27 (d, 1H, $J = 2.58$ Hz), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.6$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.79 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz). δ_C ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz): 23.24, 27.15 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 54.23 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 55.24 ($p\text{-OCH}_3$), 60.08 (N CH_2Ph), 68.67 (CH_2^*CHN), 75.16 ($^*\text{CH}-\text{OH}$), ArC: 105.83, 118.48, 125.36, 125.84, 126.41, 126.74, 128.23, 128.66, 129.35, C- $ipso$: 128.10, 133.51, 139.07, 140.26, 157.03 (C- OCH_3). IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (ATR) cm^{-1} : 3392 (a), 3059, 3026, 2958, 2871, 2806, 1633, 1606, 1483, 1453, 1388, 1263, 1216, 1164, 1119,

1070, 1029, 851, 810, 740, 699. **HR-ESI-TOF** $[M+H]^+$ (m/z) calculada para $[C_{23}H_{25}NO_2 + H]^+$: 348.1958; encontrado: 348.1958, (error = -0.0165 ppm).

(R)- y (S)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il][4-(trifluorometil)fenil]metanol, (*S,R*)-**35c** + (*S,S*)-**35c**. Se empleó el procedimiento general 1, utilizando 6.66 mL (0.048 mol, 10.70 g) de 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno y 1.16 g de Mg (0.048 mol) generándose un Grignard de coloración naranja, y 2.00 g (0.011 mol) del aldehído (*S*)-**34**. Se obtuvieron 1.13 g (3.38 mmol) del aminoalcohol (*S,R*)-**35c** y 0.96 g (2.85 mmol) del aminoalcohol (*S,S*)-**35c**, equivalentes respectivamente al 32 y 27% de rendimiento.



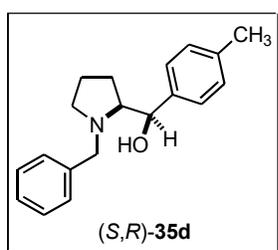
(R)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il][4-(trifluorometil)fenil]metanol, (*S,R*)-**35c**. Aceite amarillo, R_f 0.6 (hexano-AcOEt 7:3); $[\alpha]_D^{25} = -53$ ($c = 1.22$, $CHCl_3$), δ_H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1.29-1.4 (m, 1H, $CH_2CH_2CH_2$), 1.68 (a, 3H, $CH_2CH_2^*CH$), 2.38-2.5 (m, 1H, CH_2CH_2N), 2.97 (a, 1H, $^*CH-CHOH$), 3.13 (a, 1H, CH_2CH_2N), 3.62 (a, 1H, NCH_2Ph), 4.17 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, NCH_2Ph), 4.92 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, $^*CH-CHOH$), ArH : 7.29-7.51 (m, 8H), 7.59 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz). δ_C ($CDCl_3$, 125 MHz): 23.23, 23.95 ($CH_2CH_2^*CH$), 54.78 (CH_2CH_2N), 58.34 (NCH_2Ph), 69.13 (CH_2^*CHN), 69.73 ($^*CH-OH$), ArC : 125.08, 125.11, 125.75, 127.61, 128.58, 129.0, 129.22, 145.41 ($C-CF_3$). **IR** $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm^{-1} : 3395 (a), 3027, 2806, 1619, 1414, 1326, 1157, 1114, 1088, 1067, 1017, 743, 698. **HR-ESI-TOF** $[M+H]^+$ (m/z) calculada para $[C_{19}H_{20}F_3NO + H]^+$: 336.1570; encontrado: 336.1572, (error = 0.6673 ppm).



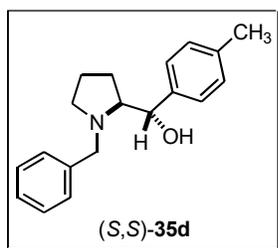
(S)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il][4-(trifluorometil)fenil]metanol, (*S,S*)-**35c**. Aceite amarillo, R_f 0.4 (hexano-AcOEt 7:3); $[\alpha]_D^{25} = +70$ ($c = 1.10$, $CHCl_3$), δ_H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1.76-1.9 (m, 3H, $CH_2CH_2^*CH$), 1.91-2.01 (m, 1H, $CH_2CH_2^*CH$), 2.49-2.61, 3.06-3.14 (2m, 1H, CH_2CH_2N), 3.18 (a, 1H, $^*CH-CHOH$), 3.52 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, NCH_2Ph), 3.8 (a, 1H, NCH_2Ph), 4.62 (a, 1H, $^*CH-CHOH$), ArH : 7.27-7.38 (m, 5H), 7.51 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz). δ_C ($CDCl_3$, 125 MHz): 24.1, 29.3 ($CH_2CH_2^*CH$), 54.06 (CH_2CH_2N), 61.03 (NCH_2Ph), 70.49 (CH_2^*CHN), 74.26 ($^*CH-OH$), ArC : 125.29, 125.32, 126.52, 127.73, 128.58, 129.09, 147.28 ($C-CF_3$). **IR** $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm^{-1} : 3406 (a), 2962, 2875, 2806, 1619, 1495, 1454, 1415, 1323 (34% T),

1161, 1119, 1065. **HR-ESI-TOF** $[M+H]^+$ (m/z) calculada para $[C_{19}H_{20}F_3NO + H]^+$: 336.1569; encontrado: 336.1574, (error = 1.2623 ppm).

(R)- y (S)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il](p-tolil)metanol, (S,R)-35d + (S,S)-35d. Se empleó el procedimiento general 1, utilizando 8.13 g (0.048 mol) de 1-bromo-4-metilbenceno, 1.16 g de Mg (0.048 mol) y 2.0 g (0.011 mol) del aldehído (S)-34. Se obtuvieron 1.25 g (4.44 mmol) del aminoalcohol (S,R)-35d y 0.95 g (3.38 mmol) del aminoalcohol (S,S)-35d, equivalentes respectivamente al 42 y 32% de rendimiento.



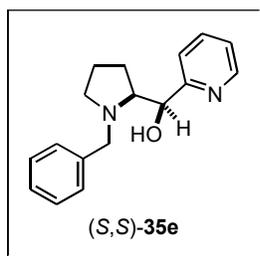
(R)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il](p-tolil)metanol, (S,R)-35d. Aceite amarillo, R_f 0.69 (hexano-AcOEt 7:3); $[\alpha]_D^{25} = -65$ ($c = 1.01$, $CHCl_3$), δ_H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1.34 (dc, 1H, $J = 13.0, 8.7$ Hz, $CH_2CH_2^*CH$), 1.57-1.65 (m, 2H, $CH_2CH_2^*CH$), 1.74 (td, 1H, $J = 13.4, 6.4$ Hz, $CH_2CH_2^*CH$), 2.34 (s, 3H, $p-CH_3$), 2.28-2.41 (m, 1H, CH_2CH_2N), 2.86 (ddd, 1H, $J = 9.2, 6.4, 2.7$ Hz, $^*CH-^*CHOH$), 3.03 (ddd, 1H, $J = 9.4, 6.1, 3.3$ Hz, CH_2CH_2N), 3.45, 4.19 (2d, 1H c/u, $J = 12.9$ Hz, NCH_2Ph), 4.88 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, $^*CH-^*CHOH$), ArH : 7.13-7.16 (m, 2H), 7.24-7.3 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 4H). δ_C ($CDCl_3$, 125 MHz): 21.1 ($p-CH_3$), 23.16, 23.91 ($CH_2CH_2^*CH$), 54.66 (CH_2CH_2N), 58.21 (NCH_2Ph), 69.15 (CH_2^*CHN), 69.97 ($^*CH-OH$), ArC : 125.36, 127.13, 128.38, 128.75, 128.79, $C-ipso$: 136.24, 138.41, 139.04. **IR** $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm^{-1} : 3438 (a), 3026, 2964, 2920, 2871, 2800, 1806, 1741, 1514, 1494, 1453, 1352, 1303, 1197, 1176, 1117, 1093, 1028, 819, 739, 698. **HR-ESI-TOF** $[M+H]^+$ (m/z) calculada para $[C_{19}H_{23}NO + H]^+$: 282.1852; encontrado: 282.1858, (error = 1.9808 ppm).



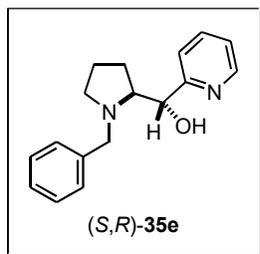
(S)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il](p-tolil)metanol, (S,S)-35d. Aceite amarillo, $R_f = 0.5$ (hexano-AcOEt 7:3); $[\alpha]_D^{25} = +73$ ($c = 0.96$, $CHCl_3$), δ_H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1.71-1.8 (m, 3H, $CH_2CH_2^*CH$), 1.87-1.99 (m, 1H, $CH_2CH_2^*CH$), 2.32 (s, 3H, $p-CH_3$), 2.41 (dt, 1H, $J = 9.7, 7.6$ Hz, CH_2CH_2N), 2.95 (ddd, 1H, $J = 10.0, 5.9, 5.3$ Hz CH_2CH_2N), 3.07 (ddd, 1H, $J = 8.7, 5.4, 3.2$ Hz, $^*CH-^*CHOH$), 3.36, 3.7 (2d, 1H c/u, $J = 12.9$ Hz, NCH_2Ph), 4.36 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz, $^*CH-^*CHOH$), ArH : 7.13 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.22-7.36 (m, 8H). δ_C ($CDCl_3$, 125 MHz): 21.07 ($p-CH_3$), 24.23, 29.16 ($CH_2CH_2^*CH$), 54.15 (CH_2CH_2N), 61.25 (NCH_2Ph), 70.21 (CH_2^*CHN), 75.1

(*CH-OH), ArC: 126.07, 127.01, 128.31, 128.67, 128.79, 128.93, C-*ipso*: 136.66, 139.46, 140.57. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm^{-1} : 3423 (a), 3026, 2958, 2921, 2872, 2800, 1726, 1603, 1513, 1494, 1453, 1375, 1319, 1194, 1105, 1065, 1029, 814, 739, 699. HR-ESI-TOF $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z) calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO} + \text{H}]^+$: 282.1852; encontrado: 282.1850, (error = -0.8541 ppm).

(*S*)- y (*R*)-[(*S*)-1-Bencilpirrolidin-2-il](piridin-2-il)metanol, (*S,S*)-**35e** + (*S,R*)-**35e**. Se empleó el procedimiento general 1, utilizando 4.53 g (0.048 mol) de 2-bromopiridina, 1.16 g de Mg (0.048 mol) y 2.0 g (0.011 mol) del aldehído (*S*)-**34**. Se obtuvieron 1.25 g (4.44 mmol) del aminoalcohol (*S,S*)-**35e** y 0.20 g (0.73 mmol) del aminoalcohol (*S,R*)-**35e**, equivalentes respectivamente al 42 y 7% de rendimiento.



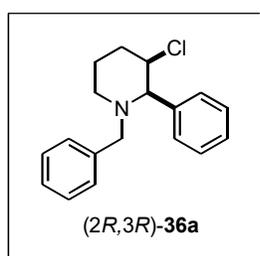
(*S*)-[(*S*)-1-Bencilpirrolidin-2-il](piridin-2-il)metanol, (*S,S*)-**35e**. Aceite rojizo inestable; $[\alpha]_D^{25} = -94$ ($c = 1.11$, CHCl_3), δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz): 1.3-1.38 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.56-1.67 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 2.33 (c, 1H, $J = 8.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.01-3.06 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.21 (ddd, 1H, $J = 9.1$, 6.0, 3.3 Hz, $^*\text{CH}-^*\text{CHOH}$), 3.45, 4.22 (2d, 1H c/u, $J = 13.0$ Hz, NCH_2Ph), 4.98 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, $^*\text{CH}-^*\text{CHOH}$), ArH: 7.16 (dddd, 1H, $J = 7.5$, 4.8, 1.3, 0.6 Hz), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 4H), 7.58 (ddd, 1H, $J = 7.9$, 1.9, 1.00 Hz), 7.7 (td, 1H, $J = 7.7$, 1.7 Hz), 8.54 (ddd, 1H, $J = 4.9$, 1.7, 1.0 Hz). δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz): 23.16, 24.06 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 54.42 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 58.13 (NCH_2Ph), 67.84 (CH_2^*CHN), 71.2 ($^*\text{CH}-\text{OH}$), ArC: 120.44, 121.85, 127.06, 128.34, 128.73, 136.47, 148.64, C-*ipso*: 139.16, 161.37. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm^{-1} : 3421 (a), 3027, 2963, 2873, 2799, 1590, 1437, 750, 699. HR-ESI-TOF $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z) calculada para $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: 269.1648; encontrado: 269.1645, (error = -1.2628 ppm).



(*R*)-[(*S*)-1-Bencilpirrolidin-2-il](piridin-2-il)metanol, (*S,R*)-**35e**. Aceite rojizo inestable; $[\alpha]_D^{25} = +37$ ($c = 1.06$, CHCl_3), δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz): 1.53-1.72 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.87 (ddd, 1H, $J = 12.9$, 8.4, 4.1 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 2.04 (dc, 1H, $J = 13.4$, 9.1 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 2.3 (td, 1H, $J = 9.4$, 6.6 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.92 (ddd, 1H, $J = 9.3$, 6.4, 2.7 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.24 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz, NCH_2Ph), 3.42 (ddd, 1H, $J = 9.2$, 3.6, 2.9 Hz, $^*\text{CH}-^*\text{CHOH}$), 3.49 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz, NCH_2Ph), 4.65 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, $^*\text{CH}-^*\text{CHOH}$), 4.5-5.1 (a, 1H, -OH), ArH: 7.07-7.13 (m,

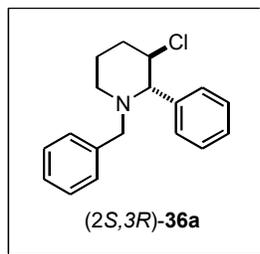
1H), 7.18-7.37 (m, 5H), 7.56-7.68 (m, 2H). δ_c (CDCl₃, 125 MHz): 23.93, 29.21 (CH₂CH₂*CH), 54.26 (CH₂CH₂N), 59.94 (NCH₂Ph), 67.69 (CH₂*CHN), 74.35 (*CH-OH), ArC: 120.5, 121.64, 126.69, 127.96, 128.33, 136.01, 148.16, C-*ipso*: 138.88, 162.38. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 3392 (a), 3059, 3026, 2963, 2872, 2796, 1589, 1435, 1115, 1071, 749, 699. 750, 699. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) calculada para [C₁₇H₂₀N₂O + H]⁺: 269.164839; encontrado: 269.164879, (error = -0.145204 ppm).

Procedimiento general 2 para la síntesis de 1-bencil-3-cloro-2-fenilpiperidinas. Una cantidad determinada del diastereómero **35** requerido se disolvió con CH₂Cl₂ en un matraz fondo redondo de tres bocas acondicionado con atmósfera de nitrógeno y equipado con agitación magnética. Posteriormente, 1.6 equivalentes de Et₃N y 1.5 equivalentes de MsCl fueron adicionados simultáneamente a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante tres horas más a esta temperatura. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con solución saturada de NaHCO₃ y luego con salmuera, entonces la fase orgánica se secó con Na₂SO₄. Se incorporó carbón activado a la fase orgánica y la mezcla se calentó ligeramente antes de verter sobre un lecho comprimido de celita en un filtro de vidrio poroso. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el aceite resultante se disolvió nuevamente en un volumen mínimo de hexano:EtOAc (95:5) precalentado. La solución saturada se enfrió, precipitando así cristales incoloros los cuales fueron filtrados y secados a vacío.



(2R,3R)-1-Bencil-3-cloro-2-fenilpiperidina, (2R,3R)-36a. Se siguió el procedimiento general 2 con 5.5 g (0.02 mol) de (*S,S*)-**35a**, 4.6 mL (3.34 g, 0.03 mol) de Et₃N y 2.4 mL (3.55 g, 0.03 mol) de MeSO₂Cl y 100 mL de CH₂Cl₂ para generar la piperidina deseada (*2R,3R*)-**36a** (5.8 g, 98.4% rendimiento), como un sólido incoloro, p. f. 94-96 °C (AcOEt/hexano); R_f 0.58 (hexano/AcOEt: 9:1); $[\alpha]_D^{25} = +20$ (*c* = 1.07, CHCl₃), δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.48-1.55, (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.96 (tdd, 1H, *J* = 13.5, 3.5, 3.2 Hz, -*CHCl-CH₂-), 2.04 (td, 1H, *J* = 12.0, 3.2 Hz, -CH₂N*CH), 2.14-2.25 (m, 2H, -CHClCH₂CH₂-), 2.93 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz, NCH₂Ph), 3.06 (ddd, 1H, *J* = 12.0, 5.0, 3.2 Hz, CH₂N*CH), 3.54 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, -CHPh-CHCl-), 3.93 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz, NCH₂Ph), 4.22 (ddd, 1H, *J* = 3.2, 2.2, 1.7 Hz, CHPh-CHCl), 7.18-7.37 (m, 8H, ArH), 7.46-7.51 (m, 2H, Ar). δ_c (CDCl₃, 125 MHz): 20.07 (CH₂-CH₂-CH₂-), 33.56 (-CHCl-CH₂-), 53.28 (CH₂-N),

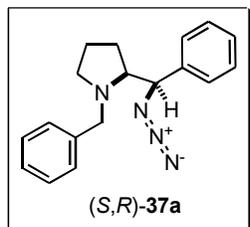
59.17 (NCH₂Ph), 64.0 (-CHCl-), 71.38 (-CHPh-CHCl-), ArC: 126.73, 127.57, 127.93, 128.14, 128.57, 129.0, 138.85 (NCH₂Ph, C-*ipso*), 140.52 (-CHPh-CHCl-, C-*ipso*). IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 3060, 3023, 2954, 2929, 2804, 1600, 1492, 1449, 1315, 1304, 1133, 1099, 1065, 1028, 996, 941, 885, 755, 737, 703, 640, 600. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₁ClN: 286.1357; encontrado: 286.1357 (error = -0.0139). Análisis elemental calculado para C₁₈H₂₀ClN (285.81): C 75.64, H 7.05, N 4.90; encontrado: C 76.01, H 7.44, N 5.12.



(2*S*,3*R*)-1-Bencil-3-cloro-2-fenilpiperidina, (2*S*,3*R*)-36a**.** Se siguió el procedimiento general 2 con 4.0 g (0.02 mol) de (*S*,*R*)-**35a**, 3.34 mL (2.43 g, 0.02 mol) de Et₃N y 1.74 mL (2.58 g, 0.02 mol) de MeSO₂Cl y 80 mL de CH₂Cl₂ para generar la piperidina deseada (*2S,3R*)-**36a** (4.27 g, 99% rendimiento), como un sólido incoloro, p. f. 60-61 °C (AcOEt/hexano); R_f 0.67 (hexano/AcOEt: 9:1); $[\alpha]_D^{25} = +25$ ($c = 1.0$, CHCl₃), {lit.^{29c} $[\alpha]_D^{298} = +27$ ($c = 1.6$, CHCl₃)}, δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.63-1.81 (m, 3H); 2.0-2.06 (m, 1H); 2.35-2.4 (m, 1H); 2.87 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz); 2.9-3.0 (m, 1H); 3.19 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz); 3.68 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz); 3.96 (ddd, 1H, $J = 11.6, 9.6, 4.5$ Hz); 7.18-7.49 (m, 10H, ArH). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 25.41, 36.38, 52.23, 59.5, 63.66, 75.64, 126.85, 127.93, 128.19, 128.45, 128.58, 139.38, 141.44. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₁ClN: 286.1357; encontrado: 286.1358 (error = 0.3355). Los desplazamientos químicos concuerdan con los reportados en la literatura.^{29c}

Procedimiento general 3 para la reacción de sustitución nucleofílica empleando NaN₃. Una cantidad determinada de la piperidina requerida **36a** se disolvió en 10-20 mL de DMF, la solución resultante se adicionó a un matraz de cuello largo (100 mL) en el cual habían sido homogeneizados previamente 1.1 equiv de NaN₃ en 30-40 mL de DMF:DMSO (9:1). Esta mezcla se agitó, luego el matraz se colocó dentro del equipo de microondas para irradiar la reacción a 2450 MHz con 40 Watts de poder, permitiendo un calentamiento de 55 °C. La reacción se irradió durante 2 h bajo temperatura controlada usando el enfriamiento externo simultáneo con aire comprimido. Al final de este periodo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y seguidamente se vació el contenido del matraz en un vaso de precipitados con 100 mL de salmuera a 0 °C para facilitar la extracción con éter de petróleo (3 x 50 mL). La fase orgánica resultante se lavó con 30 mL de agua para remover los residuos de solventes polares, se secó con Na₂SO₄ y se concentró en rotavapor. El crudo se secó

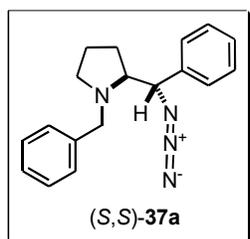
bajo presión reducida y se purificó por cromatografía *flash* (2% AcOEt en hexano) para dar las azidas correspondientes.



(S)-2-[(R)-Azido(fenil)metil]-1-bencilpirrolidina, (S,R)-37a. Se siguió el procedimiento general 3 con 2.54 g (9 mmol) de la cloropiperidina (2*S*,3*R*)-**36a**, 0.64 g (10 mmol) de NaN₃ y 50 mL de DMF:DMSO (4:1) para obtenerse 2.3 g (8 mmol) de la azida deseada (S,R)-**37a** como un aceite traslúcido en 89% de rendimiento, *R_f* 0.59 (Hex:EtOAc, 9:1), $[\alpha]_D^{25} = -97$ (*c* = 1.0, CHCl₃),

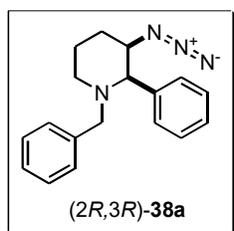
δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.55-1.769 (m, 2H, CH₂CH₂*CH), 1.71-1.84 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 1.87-1.96 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 2.25 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 9.4, 6.3 Hz, CH₂CH₂N), 2.92 (ddd, 1H, *J* = 8.8, 4.7, 4.1 Hz, CH₂N*CH), 3.03 (ddd, 1H, *J* = 9.2, 7.1, 2.1 Hz, CH₂CH₂N), 3.48, 3.93 (d, 1H *c/u*, *J* = 12.9 Hz, NCH₂Ph), 4.57 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz, CHCHN₃), 7.21-7.35 (m, 10H, ArH); δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 23.59 (CH₂CH₂CH₂), 26.0 (CH₂CH₂CH), 54.86 (CH₂CH₂N), 59.71 (NCH₂Ph), 67.2 [*CH(Ph)N₃], 69.65 (NCHCH₂), ArC: 126.87, 126.98, 127.56, 128.26, 128.36, 128.81, 138.46 (NCH₂Ph, *C-ipso*), 139.4 [CH(Ph)N₃, *C-ipso*]. IR $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm⁻¹: 2967, 2796, 2097 (N₃), 1495, 1452, 1351, 1288, 1269, 1122, 1074, 1029, 846, 740, 697. MS (IE) *m/z* (%): 65.1 (22.96), 77.1 (8.88), 89.1 (8.2), 90.1 (8.88), 91.1 (100), 92.1 (9.62), 104.1 (13.7), 118.1 (25.06), 146 (11.38), 160.2 (29.52), 194.2 (10.52), 236.3 (10.6). HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) calculado para [C₁₈H₂₁N₄+H]⁺: 293.1761; encontrado: 293.1764, (error = 1.1143 ppm).

(S)-2-[(S)-Azido(fenil)metil]-1-bencilpirrolidina, (S,S)-37a, y (2R,3R)-3-azido-1-bencil-2-fenil piperidina, (2R,3R)-38a. Se siguió el procedimiento general 3 con 2.73 g (9.6 mmol) de cloropiperidina (2*R*,3*R*)-**36a**, 0.64 g (10.5 mmol) de NaN₃ y 50 mL de DMF:DMSO (4:1) para obtener 0.86 g (3 mmol, 31% rendimiento) de la azida deseada (S,S)-**37a** y 1.5 g (5.3 mmol, 55% rendimiento) de la azidopiperidina (2*R*,3*R*)-**38a** ambas como aceites incoloros.

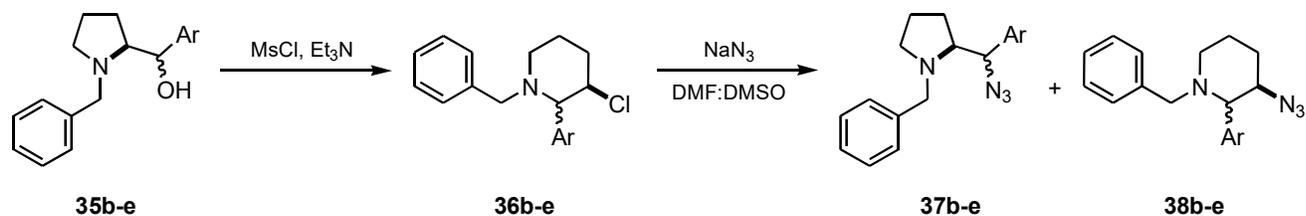


(S)-2-[(S)-Azido(fenil)metil]-1-bencilpirrolidina, (S,S)-37. *R_f* 0.41 (Hex:EtOAc, 9:1), $[\alpha]_D^{25} = +84$ (*c* = 1.0, CHCl₃). δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.39-1.52 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 1.53-1.61 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 1.61-1.72 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.3 (td, 1H, *J* = 9.4, 6.3 Hz, CH₂CH₂N), 2.91 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 6.5, 3.0 Hz, CH₂CH₂N), 3.07 (ddd, 1H, *J* = 9.0, 7.5, 3.9 Hz, CH₂N*CH),

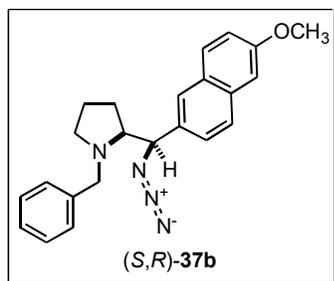
3.53, 4.31 (2d, 1H c/u, $J = 13.0$ Hz, NCH_2Ph), 4.39 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, $^*\text{CH}^*\text{CHN}_3$), 7.22-7.43 (m, 10H, ArH); δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz): 23.72 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.51 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 54.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 61.02 (NCH_2Ph), 67.43 ($\text{CH}_2\text{N}^*\text{CH}$), 71.19 [$^*\text{CH}-^*\text{CH}(\text{Ph})\text{N}_3$], ArC: 126.81, 127.84, 128.02, 128.22, 128.39, 128.83, 138.16 (NCH_2Ph , *C-ipso*), 139.82 [$\text{CH}(\text{Ph})\text{N}_3$, *C-ipso*]. IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (ATR) cm^{-1} : 3032, 2970, 2939, 2866, 2796, 2090 (N_3), 1493, 1453, 1343, 1275, 1249, 1098, 1027, 917, 870, 818, 751, 699, 657, 606. MS (EI) m/z (%): 65.1 (13.66), 91.0 (100), 160.2 (70.71), 161.2 (9.31). HR-ESI-TOF $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4 + \text{H}]^+$: 293.1761; encontrado: 293.1767, (error = 2.1376 ppm).



(2R,3R)-3-Azido-1-bencil-2-fenil piperidina, (2R,3R)-38a. R_f 0.54 (Hex:AcOEt, 9:1), $[\alpha]_D^{25} = -36.7$ ($c = 1.09$, CHCl_3). δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz): 1.47-1.54 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.72 (tdd, 1H, $J = 13.4, 4.0, 3.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHN}_3$), 1.91 (tt, 1H, $J = 12.8, 3.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.99 (ddd, 1H, $J = 12.2, 11.5, 2.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.11 (dddd, 1H, $J = 13.7, 6.2, 3.2, 1.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHN}_3$), 2.88 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz, NCH_2Ph), 3.03 (dtd, 1H, $J = 11.0, 3.0, 1.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.41 [d, 1H, $J = 2.4$, $\text{NCH}(\text{Ph})\text{CH}(\text{N}_3)$], 3.62 [dd, 1H, $J = 5.9, 3.0$ Hz, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}(\text{N}_3)\text{CH}_2$], 3.88 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz, NCH_2Ph), ArH: 7.18-7.23 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 5H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H). δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz): 20.48 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.83 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHN}_3$), 52.95 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 59.48 (NCH_2Ph), 63.4 [$\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}(\text{N}_3)$], 70.75 [$\text{NCH}(\text{Ph})\text{CH}(\text{N}_3)$], ArC: 126.71, 127.58, 128.1, 128.37, 128.56, 128.59, 138.63 (NCH_2Ph , *C-ipso*), 140.43 [$\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}(\text{N}_3)$, *C-ipso*]. IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (ATR) cm^{-1} : 3858, 3740, 3618, 3028, 2942, 2792, 2360, 2104 (N_3), 1700, 1650, 1494, 1452, 1332, 1268, 1132, 1070, 1032, 962, 898, 744, 702. MS (EI) m/z (%): 65.1 (24.31), 91.1 (100), 104.1 (13.76), 118.1 (25.34), 146.2 (10.39), 160.2 (29.13), 194.2 (10.24), 236.3 (9.67). HR-ESI-TOF $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4 + \text{H}]^+$: 293.1761; encontrado: 293.1762, (error = 0.4321 ppm).



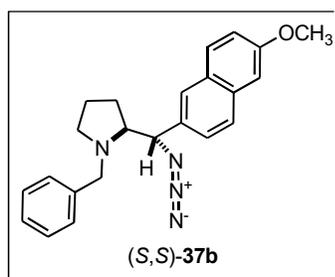
Procedimiento general 4 para la reacción de sustitución nucleofílica empleando NaN_3 . La cantidad requerida de un determinado diastereómero **35** se disolvió con CH_2Cl_2 en un matraz fondo redondo de tres bocas acondicionado con atmósfera de nitrógeno y equipado con agitación magnética. Posteriormente, los equivalentes necesarios de Et_3N y MsCl fueron adicionados simultáneamente a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas entre $5\text{--}10\text{ }^\circ\text{C}$ y posteriormente 5 h a temperatura ambiente o, según sea el caso, 2 h a reflujo. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con solución saturada de NaHCO_3 y luego con salmuera, entonces la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, el sulfato hidratado se filtró y la solución de cloruro de metileno se concentró en rotavapor. El crudo de la cloropiperidina correspondiente **36** se secó a vacío y se redisolvió en DMF ($\approx 6\text{ mL}$ por cada 300 mg de crudo), agregando esta solución a una mezcla de NaN_3 en DMSO ($\approx 4\text{ mL}/50\text{ mg NaN}_3$) previamente preparada en el matraz de cuello largo para equipo de microondas, la mezcla se agitó 30-60 min a temperatura ambiente. Después de homogeneizar la mezcla de reacción, el matraz se colocó dentro del equipo de microondas y se irradió a 2450 MHz utilizándose una potencia de 40 Watts , calentándose la mezcla a $55\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h. Al final de este periodo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con 100 mL de salmuera y 60 mL de AcOEt . La fase acuosa se extrajo nuevamente ($2 \times 30\text{ mL AcOEt}$) y los 120 mL de fase orgánica resultante se extrajeron finalmente con 60 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró en rotavapor. El crudo se secó bajo presión reducida y se purificó por columna cromatográfica (2% AcOEt en hexano) para dar las azidas correspondientes.



(S)-2-[(R)-Azido(6-metoxinaftalen-2-il)metil]-1-bencilpiperidina, (S,R)-37b. Se siguió el procedimiento general 4, empleando 0.209 g (0.6 mmol) del aminoalcohol (S,R)-**35b**, 0.13 mL de Et_3N (97 mg , 0.96 mmol , 1.6 equiv.) y 0.07 mL de MsCl (103 mg , 0.9 mmol , 1.5 equiv.) a temperatura ambiente para obtener el crudo de la cloropiperidina

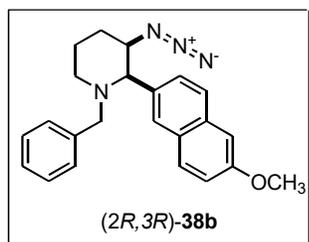
correspondiente (*2S,3R*)-**36b** el cual se hizo reaccionar sin previa purificación con 43 mg de NaN₃ (1.1 equiv., 0.66 mmol), obteniéndose 163 mg (0.438 mmol, 73% rendto.) de la azida (*S,R*)-**37b** como un sólido blanco que descompone a la luz, p. f. 128 °C; R_f 0.53 (Hex:EtOAc, 8:2), [α]_D²⁵ = -108 (*c* = 1.02, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.57-1.7 (m, 2H, CH₂CH₂*CH), 1.73-1.86 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 1.92-2.01 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 2.26 (td, 1H, *J* = 9.7, 6.0 Hz, CH₂N*CH), 2.99-3.07 (m, 2H, CH₂N*CH), 3.49 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz, NCH₂Ph), 3.9 (s, 3H, *p*-OCH₃), 3.96 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz, NCH₂Ph), 4.71 (d, *J* = 3.7 Hz, *CH-*CHN₃), ArH: 7.08-7.17 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.28-7.42 (m, 6H), 7.66-7.76 (m, 3H). δ_c (CDCl₃, 125 MHz): 23.65, 26.2 (CH₂CH₂*CH), 54.91 (CH₂CH₂N), 55.3 (*p*-OCH₃), 59.82 (NCH₂Ph), 67.52 (*CH-N₃), 69.55 (CH₂N*CH), ArC: 105.57, 119.12, 125.32, 125.8, 126.97, 128.29, 128.85, 129.41, *C-ipso*: 128.58, 133.61, 133.93, 139.47, 157.77. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 2964, 2939, 2910, 2865, 2822, 2097, 1605, 1484, 1454, 1388, 1378, 1346, 1296, 1265, 1214, 1165, 1147, 1118, 1074, 1034, 900, 878, 851, 811, 747, 700. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) calculada para [C₂₃H₂₄N₄O + H]⁺: 373.202288; encontrado: 373.202039, (error = -0.667444 ppm).

(S)-2-[(S)-Azido(6-metoxinaftalen-2-il)metil]-1-bencilpirrolidina y (2R,3R)-3-Azido-1-bencil-2-(6-metoxinaftalen-2-il)piperidina, (S,S)-37b + (2R,3R)-38b. Se siguió el procedimiento general 4, empleando 0.209 g (0.6 mmol) del aminoalcohol (*S,S*)-**35b**, 0.13 mL de Et₃N (97 mg, 0.96 mmol, 1.6 equiv.) y 0.07 mL de MsCl (103 mg, 0.9 mmol, 1.5 equiv.) a temperatura ambiente para obtener el crudo de la cloropiperidina (*2R,3R*)-**36b** el cual se hizo reaccionar sin previa purificación con 43 mg de NaN₃ (1.1 equiv., 0.66 mmol), obteniéndose 77 mg (0.207 mmol, 35% rendto.) de la piperidina (*2R,3R*)-**38b** y 43.4 mg (0.116 mmol, 19% rendto.) de la azida (*S,S*)-**37b** como espumas (descomponen a la luz).



(S)-2-[(S)-Azido(6-metoxinaftalen-2-il)metil]-1-bencilpirrolidina, (S,S)-37b. R_f 0.35 (Hex:AcOEt, 9:1), [α]_D²⁵ = +57 (*c* = 1.02, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.42-1.6 (m, 3H, CH₂CH₂*CH), 1.61-1.7 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 2.3 (td, 1H, *J* = 9.4, 6.2 Hz, CH₂CH₂N), 2.92 (ddd, 1H, *J* = 8.7, 6.2, 3.2 Hz, CH₂CH₂N), 3.14 (ddd, 1H, *J* = 8.8, 7.7, 4.0 Hz, *CH-*CHN₃), 3.55 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz, NCH₂Ph), 3.9 (s, 3H, *p*-OCH₃), 4.36 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz, NCH₂Ph), 4.53 (d, *J* = 7.6 Hz, *CH-*CHN₃), ArH: 7.12 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.17 (dd, 1H, *J* = 8.9,

2.4 Hz), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.34 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.43 (td, 3H, $J = 8.3, 1.6$ Hz), 7.7 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz). δ_c (CDCl_3 , 125 MHz): 23.72, 28.58 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 54.73 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 55.28 ($p\text{-OCH}_3$), 61.05 (NCH_2Ph), 67.42 ($\text{CH}_2\text{N}^*\text{CH}$), 71.48 ($^*\text{CH-N}_3$), ArC: 105.58, 119.14, 125.94, 126.8, 126.89, 127.05, 128.22, 128.82, 129.45, *C-ipso*: 128.45, 133.34, 134.21, 139.88, 157.87. **HR-ESI-TOF** $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z) calculada para $[\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$: 373.20249; encontrado: 373.202490, (error = 0.541013 ppm).

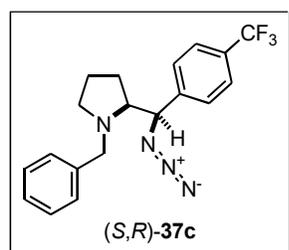


(2*R*,3*R*)-3-Azido-1-bencil-2-(6-metoxinaftalen-2-il)piperidina,

(2*R*,3*R*)-38b. R_f 0.45 (Hex:AcOEt, 9:1), $[\alpha]_D^{25} = -25$ ($c = 1.0$, CHCl_3); δ_H

(CDCl₃, 500 MHz): 1.52-1.59 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CHN}_3$), 1.78 (tdd, 1H, $J = 13.6, 3.9, 3.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CHN}_3$), 1.98 (ct, 1H, $J = 12.8, 3.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CHN}_3$), 2.05 (td, 1H, $J = 12.3, 2.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.15 (dddd,

1H, $J = 13.6, 6.2, 3.3, 1.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CHN}_3$), 2.94 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, NCH_2Ph), 3.07 (dtd, 1H, $J = 10.7, 4.0, 3.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.54 [d, 1H, $J = 2.3$, $\text{N}^*\text{CH}(\text{Ar})^*\text{CH}(\text{N}_3)$], 3.71 [dd, 1H, $J = 5.7, 3.2$ Hz, $^*\text{CH}(\text{Ar})^*\text{CH}(\text{N}_3)$], 3.9 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, NCH_2Ph), 3.92 (s, 3H, $p\text{-OCH}_3$), ArH: 7.13-7.16 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.68-7.83 (m, 4H). δ_c (CDCl_3 , 125 MHz): 20.56 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.83 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CHN}_3$), 53.02 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 55.3 ($p\text{-OCH}_3$), 59.59 (NCH_2Ph), 63.66 [$\text{CH}(\text{Ar})\text{CH}(\text{N}_3)$], 70.71 [$\text{NCH}(\text{Ar})\text{CH}(\text{N}_3)$], ArC: 105.62, 118.83, 126.75, 126.82, 127.1, 128.11, 128.74, 129.3, *C-ipso*: 128.8, 134.18, 135.86, 138.57, 157.66. **IR** $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (ATR) cm^{-1} : 2939, 2793, 2096, 1632, 1605, 1484, 1453, 1389, 1333, 1262, 1233, 1170, 1118, 1030, 893, 853, 814, 738, 697. **HR-ESI-TOF** $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z) calculada para $[\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$: 373.202288; encontrado: 373.202209, (error = -0.2119 ppm).



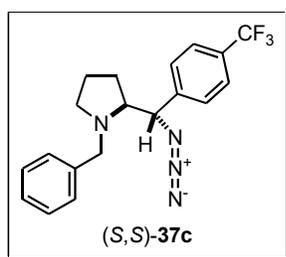
(*S*)-2-((*R*)-Azido[4-(trifluorometil)fenil]metil)-1-bencilpirrolidina,

(*S*,*R*)-37c. Se siguió el procedimiento general 4, empleando 0.918 g (2.74 mmol) del aminoalcohol (*S*,*R*)-35c, 0.95 mL de Et_3N (0.693 g, 6.85 mmol, 2.5 equiv.) y 0.42 mL de MsCl (0.627 g, 5.48 mmol, 2.0 equiv.) durante 2 h a reflujo para obtener el crudo de la cloropiperidina correspondiente

(2*S*,3*R*)-36c el cual se hizo reaccionar sin previa purificación con 0.189 g de NaN_3 (1.1 equiv., 2.9 mmol), obteniéndose 0.632 g (1.75 mmol, 64% rendto.) de la azida (*S*,*R*)-37c como un sólido pastoso. R_f 0.64 (Hex:AcOEt, 9:1), $[\alpha]_D^{25} = -60$ ($c = 1.03$, CHCl_3); δ_H (CDCl_3 , 500 MHz): 1.58 (cd,

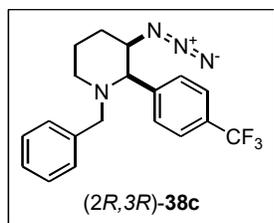
1H, $J = 8.7, 3.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.65-1.72 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.75-1.89 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 2.31 (td, 1H, $J = 9.6, 6.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.96 (ddd, 1H, $J = 9.2, 4.3, 3.3$ Hz, $^*\text{CH}-^*\text{CHN}_3$), 3.07 (tdd, 1H, $J = 6.8, 3.0, 2.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.58, 3.96 (2d, 1H c/u, $J = 12.9$ Hz, NCH_2Ph), 4.59 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, $^*\text{CH}-^*\text{CHN}_3$), ArH: 7.24-7.3 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 6H), 7.58 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz). δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz): 23.77, 25.79 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 54.98 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 59.83 (NCH_2Ph), 66.48 ($^*\text{CHN}_3$), 69.79 ($\text{CH}_2\text{N}^*\text{CH}$), ArC: 125.32 (c, $^3J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz), 127.16, 127.18, 128.39, 128.85, C-*ipso*: 129.74 (c, $^2J_{\text{C-F}} = 32.6$ Hz), 129.23, 142.52. IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (ATR) cm^{-1} : 2958, 2927, 2797, 2102, 1726, 1454, 1416, 1323, 1164, 1123, 1067, 1018, 838, 736, 699. HR-ESI-TOF $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z) calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4 + \text{H}]^+$: 361.163458; encontrado: 361.163906, (error = 1.240426 ppm).

(S)-2-{(S)-Azido[4-(trifluorometil)fenil]metil}-1-bencilpirrolidina y (2R,3R)-3-Azido-1-bencil-2-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina, (S,S)-37c + (2R,3R)-38c. Se siguió el procedimiento general 4, empleando 0.654 g (1.95 mmol) del aminoalcohol (S,S)-35c, 0.68 mL de Et_3N (0.493 g, 4.87 mmol, 2.5 equiv.) y 0.3 mL de MsCl (0.447 g, 3.9 mmol, 2.0 equiv.) durante 2 h a reflujo para obtener el crudo de la cloropiperidina correspondiente (2R,3R)-36c el cual se hizo reaccionar sin previa purificación con 0.139 g de NaN_3 (1.1 equiv., 2.15 mmol), obteniéndose 0.401 g (1.11 mmol, 57% rendto.) de la azida (2R,3R)-38c y 0.120 g (0.33 mmol, 17% rendto.) de la azida (S,S)-37c como sólidos pastosos.

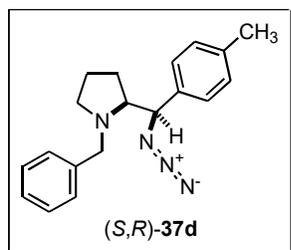


(S)-2-{(S)-Azido[4-(trifluorometil)fenil]metil}-1-bencilpirrolidina, (S,S)-37c. R_f 0.37 (Hex:AcOEt, 95:5), $[\alpha]_D^{25} = +34$ ($c = 1.07$, CHCl_3); δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz): 1.23-1.34 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.43-1.51 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.52-1.59 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.71 (dtd, 1H, $J = 13.2, 9.5, 7.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 2.3 (td, 1H, $J = 9.6, 6.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.9 (ddd, 1H, $J = 9.2, 6.7, 2.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.09 (ddd, 1H, $J = 9.2, 6.7, 4.1$ Hz, $^*\text{CH}-^*\text{CHN}_3$), 3.59, 4.24 (2d, 1H c/u, $J = 13.0$ Hz, NCH_2Ph), 4.46 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, $^*\text{CH}-^*\text{CHN}_3$), ArH: 7.24-7.29 (m, 1H), 7.33-7.41 (m, 4H), 7.48, 7.62 (2d, 1H c/u, $J = 8.2$ Hz). δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz): 23.78, 27.95 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 54.65 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 60.84 (NCH_2Ph), 67.39 ($\text{CH}_2\text{N}^*\text{CH}$), 69.64 ($^*\text{CHN}_3$), ArC: 125.18 (c, $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 127.01, 128.27, 128.35, 128.77, C-*ipso*: 130.1 (c, $^2J_{\text{C-F}} = 32.6$ Hz), 139.55, 141.91. IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (ATR) cm^{-1} : 2926, 2855, 2802, 2100, 1681, 1619, 1453, 1417, 1323, 1250,

1164, 1122, 1067, 1018, 840, 737, 700, 609. **HR-ESI-TOF** $[M+H]^+$ (m/z) calculada para $[C_{19}H_{19}F_3N_4 + H]^+$: 361.163458; encontrado: 361.163227, (error = -0.639604 ppm).



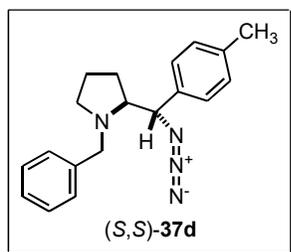
(2R,3R)-3-Azido-1-bencil-2-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina, (2R,3R)-38c. R_f 0.44 (Hex:AcOEt, 95:5), $[\alpha]_D^{25} = -41$ ($c = 1.07$, $CHCl_3$); δ_H ($CDCl_3$, **500 MHz**): 1.51-1.58 (m, 1H, $CH_2CH_2CH_2$), 1.76 (tdd, 1H, $J = 13.4, 4.1, 3.2$ Hz, $CH_2CH_2^*CHN_3$), 1.95 (ct, 1H, $J = 12.9, 3.2$ Hz, $CH_2CH_2CH_2$), 2.02 (td, 1H, $J = 12.4, 2.4$ Hz, CH_2CH_2N), 2.16 (dddd, 1H, $J = 13.7, 6.1, 3.2, 1.7$ Hz, $CH_2CH_2^*CHN_3$), 2.88 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, NCH_2Ph), 3.05 (dtd, 1H, $J = 11.2, 3.0, 1.6$ Hz, CH_2CH_2N), 3.48 [d, 1H, $J = 2.4$, $-N^*CH(Ar)-^*CH(N_3)-$], 3.63 [c, 1H, $J = 2.9$ Hz, $^*CH(Ar)^*CH(N_3)CH_2$], 3.78 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, NCH_2Ph), ArH : 7.2-7.33 (m, 5H), 7.64 (s, 4H). δ_C ($CDCl_3$, **125 MHz**): 20.36 ($CH_2CH_2CH_2$), 29.59 ($CH_2CH_2^*CHN_3$), 52.89 (CH_2CH_2N), 59.59 (NCH_2Ph), 62.77 [$^*CH(Ar)^*CH(N_3)$], 70.38 [$N^*CH(Ar)^*CH(N_3)$], ArC : 125.32 (c , $^3J_{C-F} = 3.6$ Hz), 126.96, 128.25, 128.5, 128.99, C - $ipso$: 129.86 (c , $^2J_{C-F} = 32.4$ Hz), 138.19, 144.65. **IR** $\tilde{\nu}_{max}$ (**ATR**) cm^{-1} : 2964, 2935, 2856, 2793, 2124, 2099, 1618, 1494, 1452, 1417, 1323, 1271, 1166, 1130, 1065, 1019, 845, 802, 749, 698. **HR-ESI-TOF** $[M+H]^+$ (m/z) calculada para $[C_{19}H_{19}F_3N_4 + H]^+$: 361.163458; encontrada: 361.163852, (error = 1.090910 ppm).



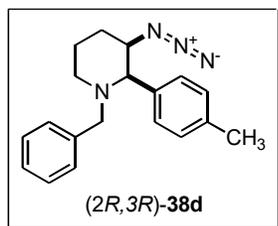
(S)-2-[(R)-Azido(*p*-tolil)metil]-1-bencilpirrolidina, (S,R)-37d. Se siguió el procedimiento general 4, empleando 0.702 g (2.49 mmol) del aminoalcohol (*S,R*)-35d, 0.87 mL de Et_3N (0.631 g, 6.24 mmol, 2.5 equiv.) y 0.39 mL de $MsCl$ (0.572 g, 5 mmol, 2.0 equiv.) durante 2 h a reflujo para obtener el crudo de la cloropiperidina correspondiente (*2S,3R*)-36d el cual se hizo reaccionar sin previa purificación con 0.179 g de NaN_3 (1.1 equiv., 2.75 mmol), obteniéndose 0.542 g (1.77 mmol, 71% rendto.) de la azida (*S,R*)-37d como un aceite. R_f 0.43 (Hex:AcOEt, 9:1), $[\alpha]_D^{25} = -103$ ($c = 1.03$, $CHCl_3$); δ_H ($CDCl_3$, **500 MHz**): 1.57-1.69 (m, 2H, $CH_2CH_2^*CH$), 1.72-1.83 (m, 1H, $CH_2CH_2^*CH$), 1.88-1.96 (m, 1H, $CH_2CH_2^*CH$), 2.24 (ddd, 1H, $J = 10.0, 9.2, 6.2$ Hz, CH_2CH_2N), 2.32 (s, 3H, $p-CH_3$), 2.9 (ddd, 1H, $J = 8.9, 5.0, 3.7$ Hz, $^*CH-^*CHN_3$), 3.01 (ddd, 1H, $J = 9.2, 7.2, 2.0$ Hz, CH_2CH_2N), 3.46, 3.94 (2d, 1H c/u, $J = 12.9$ Hz, NCH_2Ph), 4.56 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, $^*CH-^*CHN_3$), ArH : 7.12-7.17 (m, 4H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 4H). δ_C ($CDCl_3$, **125 MHz**): 21.08 (pCH_3), 23.57, 26.06 ($CH_2CH_2^*CH$), 54.86 (CH_2CH_2N), 59.72

(NCH₂Ph), 67.19 [CH-*CH(Ar)N₃], 69.58 [CH-*CH(Ar)N₃], ArC: 126.84, 126.97, 128.26, 128.84, 129.08, C-*ipso*: 135.45, 137.28, 139.49. **IR** $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 2958, 2924, 2871, 2791, 2098, 1726, 1514, 1494, 1453, 1351, 1271, 1120, 1072, 811, 782, 739, 698. **HR-ESI-TOF** [M+H]⁺ (*m/z*) calculada para [C₁₉H₂₂N₄ + H]⁺: 307.191723; encontrado: 307.191835, (error = 0.363381 ppm).

(S)-2-[(S)-Azido(*p*-tolil)metil]-1-bencilpirrolidina y (2*R*,3*R*)-3-Azido-1-bencil-2-*p*-tolilpiperidina, (S,S)-37d + (2*R*,3*R*)-38d. Se siguió el procedimiento general 4, empleando 0.853 g (3.03 mmol) del aminoalcohol (S,S)-35d, 1.1 mL de Et₃N (0.767 g, 7.58 mmol, 2.5 equiv.) y 0.47 mL de MsCl (0.695 g, 6.1 mmol, 2.0 equiv.) durante 2 h a reflujo para obtener el crudo de la cloropiperidina correspondiente (2*R*,3*R*)-36d el cual se hizo reaccionar sin previa purificación con 0.217 g de NaN₃ (1.1 equiv., 3.33 mmol), obteniéndose 0.251 g (0.82 mmol, 27% rendto.) de la piperidina (2*R*,3*R*)-38d y 0.187 g (0.609 mmol, 20%) de la azida (S,R)-37d como aceites.

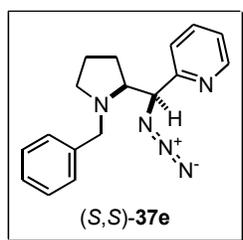


(S)-2-[(S)-Azido(*p*-tolil)metil]-1-bencilpirrolidina, (S,S)-37d. *R_f* 0.3 (Hex:AcOEt, 95:5), $[\alpha]_D^{25} = +77$, (*c* = 1.0, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.42-1.52, 1.52-1.61, 1.61-1.71 (3m, 4H, CH₂CH₂*CH), 2.29 (td, 1H, *J* = 9.3, 6.2 Hz, CH₂CH₂N), 2.34 (s, 3H, *p*-CH₃), 2.91 (dtd, 1H, *J* = 9.4, 3.6, 2.6 Hz, CH₂CH₂N), 3.04 (ddd, 1H, *J* = 8.9, 7.7, 3.9 Hz, *CH-*CHN₃), 3.52, 4.33 (2d, 1H c/u, *J* = 13.0 Hz, NCH₂Ph), 4.36 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, *CH-*CHN₃), ArH: 7.16, 7.22 (2d, 2H c/u, *J* = 8.0 Hz), 7.25 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.3-7.35 (m, 2H), 7.4 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 21.13 (*p*CH₃), 23.68, 28.58 (CH₂CH₂*CH), 54.71 (CH₂CH₂N), 61.03 (NCH₂Ph), 67.38 [CH-*CH(Ar)N₃], 71.16 [CH-*CH(Ar)N₃], ArC: 126.78, 127.71, 128.2, 128.83, 129.1, C-*ipso*: 135.15, 137.73, 139.87. **IR** $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 2965, 2920, 2872, 2790, 2093, 1800, 1731, 1604, 1514, 1494, 1452, 1356, 1249, 1123, 1073, 1028, 807, 738, 698. **HR-ESI-TOF** [M+H]⁺ (*m/z*) calculada para [C₁₉H₂₂N₄ + H]⁺: 307.191723; encontrada: 307.192115, (error = 1.274861 ppm).



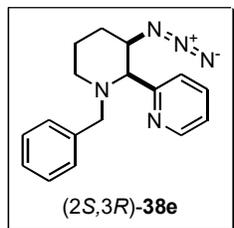
(2*R*,3*R*)-3-Azido-1-bencil-2-*p*-tolilpiperidina, (2*R*,3*R*)-38d. Sólido transparente, p. f. = 77 °C (mezcla de heptanos), *R_f* 0.45 (Hex:AcOEt, 95:5), $[\alpha]_D^{25} = -51$, (*c* = 1.0, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.47-1.53 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.72 (tdd, 1H, *J* = 13.3, 4.0, 3.2 Hz, CH₂CH₂CHN₃), 1.92 (ct, 1H, *J* = 12.7, 3.4 Hz, CH₂CH₂CH₂), 1.98 (ddd, 1H, *J* = 12.1, 11.4,

2.4 Hz, CH₂CH₂N), 2.11 (dddd, 1H, $J = 13.7, 6.1, 3.2, 1.6$ Hz, CH₂CH₂*CHN₃), 2.34 (s, 3H, *p*-CH₃), 2.87 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, NCH₂Ph), 3.02 (dtd, 1H, $J = 10.8, 2.9, 1.4$ Hz, CH₂CH₂N), 3.37 [d, 1H, $J = 2.4$, NCH(Ar)CH(N₃)], 3.6 [c, 1H, $J = 2.9$ Hz, CH(Ar)CH(N₃)CH₂], 3.88 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, NCH₂Ph), ArH: 7.13-7.23 (m, 4H), 7.25-7.29 (m, 4H), 7.37-7.41 (m, 1H). δ_c (CDCl₃, 125 MHz): 20.54 (CH₂CH₂CH₂), 21.11 (*p*-CH₃), 29.74 (CH₂CH₂*CHN₃), 52.98 (CH₂CH₂N), 59.41 (NCH₂Ph), 63.37 [CH(Ar)CH(N₃)], 70.45 [NCH(Ar)CH(N₃)], ArC: 126.67, 128.06, 128.45, 128.61, 129.06, C-*ipso*: 137.18, 137.38, 138.7. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 2947, 2929, 2787, 2096, 1729, 1493, 1453, 1358, 1340, 1276, 1137, 1102, 1025, 958, 810, 732, 700, 623, 599. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) calculada para [C₁₉H₂₂N₄ + H]⁺: 307.191724; encontrada: 307.192141, (error = 1.359498 ppm).



2-{(S)-Azido[(S)-1-bencilpirrolidin-2-il]metil}piridina, (S,S)-37e. Se siguió el procedimiento general 4, empleando 0.161 g (0.6 mmol) del aminoalcohol (S,S)-35e, 0.13 mL de Et₃N (97 mg, 0.96 mmol, 1.6 equiv.) y 0.07 mL de MsCl (103 mg, 0.9 mmol, 1.5 equiv.) a temperatura ambiente para obtener el crudo de la cloropiperidina correspondiente (2*S*,3*R*)-36e el cual se hizo

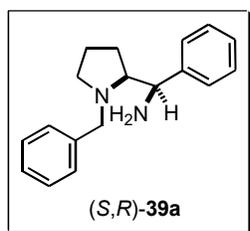
reaccionar sin previa purificación con 43 mg de NaN₃ (1.1 equiv., 0.66 mmol), obteniéndose 75.7 mg (0.258 mmol, 43% rendto.) de la azida (S,S)-37e como un aceite rojizo. R_f 0.22 (Hex:AcOEt, 95:5), $[\alpha]_D^{25} = -88$ ($c = 1.0$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.56 (dc, 1H, $J = 9.9, 9.3, 6.4$ Hz, CH₂CH₂*CH), 1.63-1.71, 1.74-1.83, (2m, 2H, CH₂CH₂*CH), 1.84-1.91 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 2.22 (ddd, 1H, $J = 9.9, 9.3, 6.5$ Hz, CH₂CH₂N), 3.01 (ddd, 1H, $J = 9.1, 6.9, 2.0$ Hz, CH₂CH₂N), 3.3 (ddd, 1H, $J = 9.0, 4.8, 3.5$ Hz, *CH-*CHN₃), 3.46, 4.15 (2d, 1H c/u, $J = 13.2$ Hz, NCH₂Ph), 4.8 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, *CH-*CHN₃), ArH: 7.18 (dddd, 1H, $J = 7.5, 4.9, 1.2, 0.4$ Hz), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 4H), 7.4 (d, $J = 7.9$ Hz), 7.67 (td, 1H, $J = 7.7, 1.8$ Hz), 8.57 (dc, 1H, $J = 4.8, 0.9$ Hz). δ_c (CDCl₃, 125 MHz): 23.61, 25.63 (CH₂CH₂*CH), 54.38 (CH₂CH₂N), 59.21 (NCH₂Ph), 67.28 [*CH-*CH(Pyr)N₃], 68.46 [*CH-*CH(Pyr)N₃], ArC: 121.57, 122.38, 128.19, 128.55, 136.55, 149.09, C-*ipso*: 139.5, 158.02. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 2963, 2921, 2871, 2792, 2100, 1588, 1434, 1346, 1290, 1259, 1117, 1074, 1028, 748, 698. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) calculada para [C₁₇H₂₀N₅ + H]⁺: 294.171322; encontrada: 294.171365, (error = 0.145289 ppm).



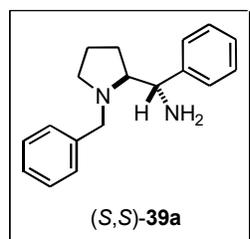
2-[(2S,3R)-3-Azido-1-benzilpiperidin-2-il]piridina, (2S,3R)-38e. δ_{H} (CDCl_3 , **500 MHz**): Se siguió el procedimiento general 4, empleando 0.161 g (0.6 mmol) del aminoalcohol (S,S)-35e, 0.13 mL de Et_3N (97 mg, 0.96 mmol, 1.6 equiv.) y 0.07 mL de MsCl (103 mg, 0.9 mmol, 1.5 equiv.) a temperatura ambiente para obtener el crudo de la cloropiperidina correspondiente (2R,3R)-

36d el cual se hizo reaccionar sin previa purificación con 43 mg de NaN_3 (1.1 equiv., 0.66 mmol), obteniéndose 40.5 mg (0.138 mmol, 23% rendto.) de la azida (2S,3R)-38e como un aceite rojizo. R_f 0.23 (Hex:AcOEt, 95:5), $[\alpha]_D^{25} = -48$ ($c = 0.52$, CHCl_3); δ_{H} (CDCl_3 , **500 MHz**): 1.55 (ddd, 1H, $J = 13.3, 6.2, 3.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.77 (tdd, 1H, $J = 13.3, 4.0, 3.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CHN}_3$), 1.94 (ct, 1H, $J = 12.6, 3.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.06 (td, 1H, $J = 11.8, 2.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.17 (dtd, 1H, $J = 13.6, 3.4, 1.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CHN}_3$), 3.04 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, NCH_2Ph), 3.07 (dtd, 1H, $J = 11.6, 3.4, 1.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.68 [d, 1H, $J = 2.7, \text{N}^*\text{CH}(\text{Pyr})^*\text{CH}(\text{N}_3)$], 3.82 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, NCH_2Ph), 3.86 [dd, 1H, $J = 5.9, 3.0$ Hz, $^*\text{CH}(\text{Pyr})^*\text{CH}(\text{N}_3)\text{CH}_2$], ArH: 7.2-7.27 (m, 2H), 7.3 (s, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.68-7.76 (m, 2H), 8.57 (ddd, 1H, $J = 4.9, 1.6, 1.2$ Hz). δ_{C} (CDCl_3 , **125 MHz**): 20.49 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.12 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CHN}_3$), 52.41 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 59.69 (NCH_2Ph), 61.91 [$^*\text{CH}(\text{Pyr})^*\text{CH}(\text{N}_3)$], 71.81 [$\text{N}^*\text{CH}(\text{Pyr})^*\text{CH}(\text{N}_3)$], ArC: 122.57, 123.66, 126.89, 128.25, 128.48, 136.18, 149.02, C-*ipso*: 138.32, 160.26. **IR** $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (ATR) cm^{-1} : 3060, 3027, 2928, 2854, 2794, 2092, 1588, 1452, 1433, 1331, 1260, 1132, 1106, 1039, 994, 772, 751, 736, 699. **HR-ESI-TOF** $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z) calculada para $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5 + \text{H}]^+$: 294.171322; encontrada: 294.171217, (error = -0.357818 ppm).

Procedimiento general 5 para la hidrogenación catalítica del grupo azido. Una determinada cantidad de la azida requerida (**37** o **38**) fue disuelta en 50 mL de EtOH en una botella para centrífuga PYREX® de pared gruesa la cual fue acondicionada con atmósfera inerte. Subsecuentemente, se agregó a la solución el 10% p/p de paladio soportado en carbono (1% Pd). Posteriormente, el recipiente se colocó en el hidrogenador, purgando dos veces con presión de hidrógeno y finalmente se cargaron 60 psi de hidrógeno, agitando la mezcla durante 2-5 h. La reacción se monitoreó por CCF y una vez consumida la azida inicial, la mezcla se filtró sobre un lecho de celita en embudo Büchner, evaporando el etanol del filtrado y secando a presión reducida por tiempo prolongado, obteniéndose la diamina correspondiente.

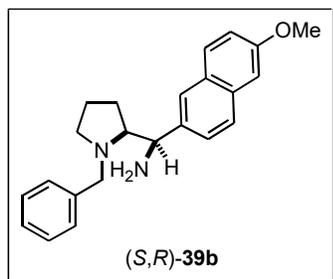


(R)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il](fenil)metanamina, (S,R)-39a. Se usó el procedimiento general 5 con 2.48 g (9.31 mmol) de la azida (S,R)-37a y 0.25 g de Pd/C (1% p/p) suspendido en 50 mL de EtOH a 60 psi de presión de H₂ durante 3 h. La diamina (S,R)-39a se obtuvo después de purificar por cromatografía *flash* [CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH_(ac), (95:4:1)] con 90% de rendimiento (8.38 mmol, 2.23 g) como un aceite amarillo, mejorando la purificación mediante destilación Kugelröhr (150 °C, 0.5-1.0 mmHg). R_f 0.63 (CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1), $[\alpha]_D^{25} = -44$ ($c = 1.05$, CHCl₃), δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.36 (ddd, 1H, $J = 17.5, 12.9, 8.7$ Hz, CH₂CH₂*CH), 1.54-1.7 (m, 2H, CH₂CH₂*CH), 1.7-1.84 (a, 2H, -NH₂), 1.89 (dddd, 1H, $J = 12.9, 9.1, 6.4, 4.1$ Hz, CH₂CH₂*CH), 2.2 (td, $J = 9.5, 7.2$ Hz, CH₂CH₂N), 2.77 (ddd, 1H, $J = 9.2, 6.2, 3.4$ Hz, CH₂N*CH), 3.0 (ddd, 1H, $J = 9.0, 6.8, 2.3$ Hz, CH₂CH₂N), 3.38, 4.1 (2d, 1H c/u, $J = 13.1$ Hz, NCH₂Ph), 4.24 [d, 1H, $J = 3.3$ Hz, *CH*CH(Ph)NH₂], ArH: 7.19-7.27 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 8H). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 23.46, 23.97 (CH₂CH₂*CH), 54.77 [*CH*CH(Ph)NH₂], 55.06 (CH₂CH₂N), 59.02 (NCH₂Ph), 69.97 (N*CHCH₂), ArC: 126.75, 126.81, 126.99, 128.27, 128.39, 128.75, C-*ipso*: 140.0, 143.69. IR $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm⁻¹: 3025, 2961, 2871, 2787, 1681, 1602, 1494, 1451, 1373, 1290, 1207, 1118, 1071, 1028, 912, 873, 736, 697, 648. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculada para C₁₈H₂₃N₂: 267.1856; encontrada: 267.1858, (error = 0.8407 ppm).



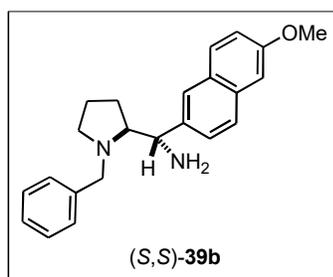
(S)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il](fenil)metanamina, (S,S)-39a. Se usó el procedimiento general 5 con 3.66 g (13.41 mmol) de la azida (S,S)-37a y 0.37 g de Pd/C (1% p/p) suspendido en 100 mL de EtOH a 60 psi de presión de H₂ durante 2 h. La diamina (S,S)-39a se obtuvo después de purificar por cromatografía *flash* [CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH_(ac), (95:4:1)] con 97% de rendimiento (13.01 mmol, 3.465 g) como un aceite amarillo. R_f 0.68 (CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1), $[\alpha]_D^{25} = +41$ ($c = 1.0$, CHCl₃), δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.54-1.7 (m, 3H, CH₂CH₂*CH), 1.73-1.81 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 1.82-1.92 (b, 2H, NH₂), 2.31 (td, 1H, $J = 9.2, 6.4$ Hz, CH₂CH₂N), 2.92 (ddd, 1H, $J = 10.0, 6.3, 3.6$ Hz, CH₂N*CH), 3.01 (ddd, 1H, $J = 9.0, 6.5, 2.9$ Hz, CH₂CH₂N), 3.44 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz, NCH₂Ph), 3.84 [d, 1H, $J = 6.6$ Hz, *CH*CH(Ph)NH₂], 3.97 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz, NCH₂Ph), ArH: 7.2-7.27 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 6H), 7.37-7.42 (m, 2H). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 24.33 (CH₂CH₂*CH), 28.62 (CH₂CH₂*CH), 54.74 [CHCH(Ph)NH₂], 60.54 (CH₂CH₂N), 61.83 (NCH₂Ph), 70.35 (CH₂N*CH), ArC: 126.71, 126.88, 127.42, 128.13, 128.19, 128.50, 140.37 (NCH₂Ph, C-*ipso*),

144.55 [CH(Ph)NH₂, *C-ipso*]. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 3060, 3025, 2964, 2870, 2787, 1663, 1601, 1493, 1451, 1352, 1122, 1069, 1028, 910, 870, 737, 697, 673, 597, 568. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculada para C₁₈H₂₃N₂: 267.1856; encontrada: 267.1857, (error = 0.4665 ppm).



(*R*)-[(*S*)-1-Bencilpirrolidin-2-il](6-metoxinaftalen-2-il)metanamina, (*S,R*)-39b**.** Se usó el procedimiento general 5 con 0.274 g (0.736 mmol) de la azida (*S,R*)-**37b** y 27 mg de Pd/C (1% p/p) suspendido en 30 mL de EtOH a 60 psi de presión de H₂ durante 2 h. La diamina (*S,R*)-**39b** se obtuvo después de una extracción ácido-base en AcOEt con 76% de rendimiento (0.559 mmol, 0.194 g) como un aceite amarillo que

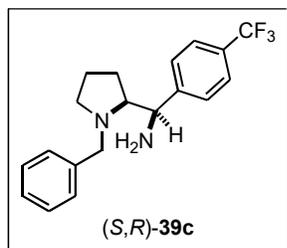
descompone fácilmente. *R_f* 0.15 (CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1); δ_{H} (CDCl₃, 500 MHz): 1.32 (dc, 1H, *J* = 13.6, 8.8 Hz, CH₂CH₂CH), 1.51-1.70 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.86-1.96 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.18 (td, 1H, *J* = 9.5, 7.2 Hz, CH₂CH₂N), 2.82 (ddd, 1H, *J* = 9.0, 6.1, 3.3 Hz, CH₂N*CH), 2.99 (ddd, 1H, *J* = 9.2, 6.7, 1.9 Hz, CH₂CH₂N), 3.37 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz, NCH₂Ph), 3.85 (s, 3H, *p*-OCH₃), 4.11 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz, NCH₂Ph), 4.33 [d, 1H, *J* = 2.9, *CH*CH(Ar)NH₂], ArH: 7.09-7.14 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.65-7.74 (m, 3H), 7.78-7.84 (m, 1H). δ_{C} (CDCl₃, 125 MHz): 23.28 (CH₂CH₂CH₂), 23.76 (CH₂CH₂*CH), 54.42 [*CH*CH(Ar)NH₂], 54.83 (CH₂CH₂N), 55.08 (*p*-CH₃), 69.53 (N*CHCH₂), ArC: 105.42, 118.54, 124.63, 125.81, 126.38, 126.48, 126.74, 128.14, 128.51, 129.18, *C-ipso*: 128.77, 133.45, 138.64, 139.79, 157.21.



(*S*)-[(*S*)-1-Bencilpirrolidin-2-il](6-metoxinaftalen-2-il)metanamina, (*S,S*)-39b**.** Se usó el procedimiento general 5 con 0.251 g (0.674 mmol) de la azida (*S,S*)-**37b** y 25 mg de Pd/C (1% p/p) suspendido en 30 mL de EtOH a 60 psi de presión de H₂ durante 2 h. La diamina (*S,S*)-**39b** se obtuvo después de una extracción ácido-base en AcOEt con 60% de rendimiento (0.140 mmol, 0.404 g) como un aceite amarillo que

descompone en poco tiempo. *R_f* 0.13 (CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1); δ_{H} (CDCl₃, 500 MHz): 1.55-1.69 (m, 4H, CH₂CH₂*CH), 2.26-2.37, 2.88-2.96 (2m, 1H c/u, CH₂CH₂N), 3.1-3.16 (m, 1H, *CH*CHNH₂), 3.47 (d, 1H, *J* = 13.3 Hz, NCH₂Ph), 3.88 (s, 3H, *p*-OCH₃), 4.03 (d, 1H, *J* = 13.3 Hz, NCH₂Ph), 4.53 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, *CH*CHNH₂), ArH: 7.08-7.14 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 5H), 7.76-7.77 (m, 4H). δ_{C} (CDCl₃, 125 MHz): 24.16, 28.40 (CH₂CH₂CH₂), 54.47 (CH₂CH₂N), 60.19 (*p*-OCH₃), 61.60

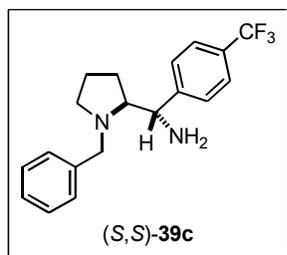
(NCH₂Ph), 69.98 [^{*}CH^{*}CH(Ar)NH₂], 71.37 [^{*}CH(Ar)NH₂], ArC: 105.42, 118.65, 125.88, 126.28, 126.55, 126.70, 128.13, 128.49, 128.72, 129.17, C-*ipso*: 128.58, 133.70, 139.88, 157.33.



(R)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il][4-(trifluorometil)fenil]metanamina,

(S,R)-39c. Se usó el procedimiento general 5 con 0.565 g (1.567 mmol) de la azida (S,R)-37c y 57 mg de Pd/C (1% p/p) suspendido en 50 mL de EtOH a 60 psi de presión de H₂ durante 2 h. La diamina (S,R)-39c se obtuvo después de una extracción ácido-base en AcOEt con 85% de

rendimiento (1.332 mmol, 0.445 g) como un aceite traslúcido. R_f 0.13 (CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1), [α]_D²⁵ = -35 (c = 1.0, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.31 (dc, 1H, J = 12.8, 8.8 Hz, CH₂CH₂^{*}CH), 1.56-1.69 (m, 2H, CH₂CH₂^{*}CH), 1.74 (a, 2H, -NH₂), 1.81-1.88 (m, 1H, CH₂CH₂^{*}CH), 2.23 (ddd, 1H, J = 9.8, 9.2, 7.1 Hz, CH₂CH₂N), 2.76 (ddd, 1H, J = 9.3, 6.2, 3.3 Hz, CH₂N^{*}CH), 3.02 (ddd, 1H, J = 9.3, 6.6, 2.3 Hz, CH₂CH₂N), 3.43, 4.10 (2d, 1H c/u, J = 13.1 Hz, NCH₂Ph), 4.27 [d, 1H, J = 3.2 Hz, ^{*}CH^{*}CH(Ar)NH₂], ArH: 3.24-3.29 (m, 1H), 3.32-3.38 (m, 4H), 7.5-7.54 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 2H). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 23.30, 23.71 (CH₂CH₂^{*}CH), 54.39 [^{*}CH^{*}CH(Ar)NH₂], 54.94 (CH₂CH₂N), 58.85 (NCH₂Ph), 69.61 [^{*}CH^{*}CH(Ar)NH₂], ArC: 125.02 (c, ³J_{C-F} = 3.8 Hz), 126.96, 127.00, 128.30, 128.56, C-*ipso*: 128.57 (c, ²J_{C-F} = 32.0 Hz), 139.68, 147.91. IR ν_{max} (ATR) cm⁻¹: 2961, 2937, 2789, 1617, 1417, 1321, 1155, 1115, 1064, 1016, 912, 874, 842, 749, 698, 662. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (m/z) calculada para [C₁₉H₂₁F₃N₂ + H]⁺: 335.172960; encontrada: 335.173397, (error = 1.303603 ppm).

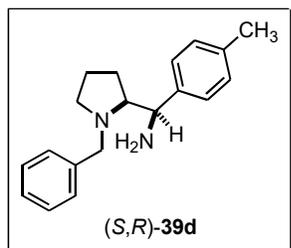


(S)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il][4-(trifluorometil)fenil]metanamina,

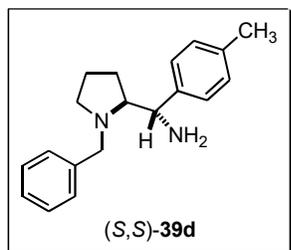
(S,S)-39c. Se usó el procedimiento general 5 con 0.124 g (0.344 mmol) de la azida (S,S)-37b y 12 mg de Pd/C (1% p/p) suspendido en 20 mL de EtOH a 60 psi de presión de H₂ durante 3 h. La diamina (S,S)-39c se obtuvo después de una extracción ácido-base en AcOEt con 81% de

rendimiento (0.279 mmol, 93.2 mg) como un aceite traslúcido. R_f 0.23 (CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1), [α]_D²⁵ = +22 (c = 1.0, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.47-1.59 (m, 2H, CH₂CH₂^{*}CH), 1.62-1.69 (m, 1H, CH₂CH₂^{*}CH), 1.75-1.84 (m, 1H, CH₂CH₂^{*}CH), 1.94 (a, 2H, -NH₂), 2.31 (ddd, 1H, J = 9.6, 8.9, 6.3 Hz, CH₂CH₂N), 2.92 (dddd, 1H, J = 9.7, 6.3, 3.2, 1.0 Hz, CH₂CH₂N), 3.00 (ddd, 1H, J = 9.2, 6.1, 3.2 Hz, CH₂N^{*}CH), 3.46 (d, 1H, J = 13.3 Hz, NCH₂Ph), 3.93 (d, 1H, J = 6.3 Hz,

$^*CH^*CHNH_2$), 3.96 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz, NCH_2Ph), ArH: 7.23-7.27 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 4H), 7.53 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.57 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz). δ_c ($CDCl_3$, 125 MHz): 24.26, 28.33 ($CH_2CH_2CH_2$), 54.68 (CH_2CH_2N), 59.86 [$^*CH(Ar)NH_2$], 61.62 (NCH_2Ph), 70.20 [$^*CH(Ar)NH_2$], 124.94 (c, $^1J_{C-F} = 3.8$ Hz, $p-CF_3$), ArC: 126.84, 127.85, 128.29, 128.44, *C-ipso*: 129.09 (c, $^2J_{C-F} = 32.0$ Hz), 140.08, 148.50. IR $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm^{-1} : 3315, 3028, 2971, 2942, 2798, 2362, 2024, 1619, 1454, 1324, 1160, 1111, 1067, 1016, 985, 832, 759, 740, 696. HR-ESI-TOF $[M+H]^+$ (m/z) calculada para $[C_{19}H_{21}F_3N_2 + H]^+$: 335.172960; encontrada: 335.173262, (error = 0.900828 ppm).

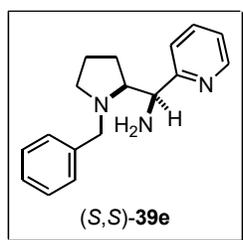


(R)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il](p-tolil)metanamina, (S,R)-39d. Se usó el procedimiento general 5 con 0.470 g (1.534 mmol) de la azida (S,R)-37c y 47 mg de Pd/C (1% p/p) suspendido en 40 mL de EtOH a 60 psi de presión de H_2 durante 3 h. La diamina (S,R)-39d se obtuvo después de una extracción ácido-base en AcOEt con 92% de rendimiento (1.411 mmol, 0.396 g) como un aceite transparente. R_f 0.1 (CH_2Cl_2 :AcOEt, 9:1), $[\alpha]_D^{25} = -44$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); δ_H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1.38 (dc, 1H, $J = 12.8, 8.7$ Hz, $CH_2CH_2^*CH$), 1.55-1.68 (m, 2H, $CH_2CH_2^*CH$), 1.76 (a, 2H, $-NH_2$), 1.89 (dcd, 1H, $J = 8.9, 6.5, 4.4$ Hz, $CH_2CH_2^*CH$), 2.19 (ddd, 1H, $J = 9.9, 9.0, 7.0$ Hz, CH_2CH_2N), 2.33 (s, 3H, $p-CH_3$), 2.74 (ddd, 1H, $J = 9.2, 6.2, 3.4$ Hz, CH_2N^*CH), 2.99 (ddd, 1H, $J = 9.1, 6.7, 2.2$ Hz, CH_2CH_2N), 3.37, 4.11 (2d, 1H c/u, $J = 13.1$ Hz, NCH_2Ph), 4.22 [d, 1H, $J = 3.4$ Hz, $^*CH^*CH(Ar)NH_2$], ArH: 7.13 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.22-7.37 (m, 7H). δ_c ($CDCl_3$, 125 MHz): 21.03 ($p-CH_3$), 23.34, 23.79 ($CH_2CH_2^*CHNH_2$), 54.33 [$^*CH^*CH(Ar)NH_2$], 54.91 (CH_2CH_2N), 58.86 (NCH_2Ph), 69.85 (N^*CHCH_2), ArC: 126.55, 126.82, 128.23, 128.61, 128.83, *C-ipso*: 136.11, 139.94, 140.56. IR $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm^{-1} : 3025, 2960, 2917, 2870, 2787, 1584, 1511, 1494, 1452, 1372, 1352, 1118, 1072, 1028, 876, 817, 737, 698. HR-ESI-TOF $[M+H]^+$ (m/z) calculada para $[C_{19}H_{24}N_2 + H]^+$: 281.201226; encontrada: 281.201589, (error = 1.292892 ppm).



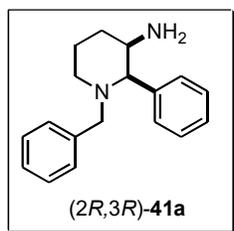
(S)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il](p-tolil)metanamina, (S,S)-39d. Se usó el procedimiento general 5 con 0.219 g (0.712 mmol) de la azida (S,S)-37d y 22 mg de Pd/C (1% p/p) suspendido en 30 mL de EtOH a 60 psi de presión de H_2 durante 3 h. La diamina (S,S)-39d se obtuvo después de una extracción ácido-base en AcOEt con 73% de rendimiento (0.52 mmol, 0.146 g) como un aceite transparente. R_f 0.1 (CH_2Cl_2 :AcOEt, 9:1), $[\alpha]_D^{25} = +25$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); δ_H

(CDCl₃, 500 MHz): 1.53-1.70, 1.71-1.79 (2m, 4H, CH₂CH₂*CH), 2.27-2.37 (m, 1H, CH₂CH₂N), 2.32 (s, 3H, *p*-CH₃), 2.85 (a, 2H, -NH₂), 2.92 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 6.7, 3.8 Hz, CH₂CH₂N), 3.00 (ddd, 1H, *J* = 8.9, 6.9, 3.4 Hz, *CH*CHNH₂), 3.46 (d, 1H, *J* = 13.3, NCH₂Ph), 3.81 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, *CH*CHNH₂), 4.02 (d, 1H, *J* = 13.3, NCH₂Ph), ArH: 7.13 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.21-7.38 (m, 7H). δ_c (CDCl₃, 125 MHz): 21.04 (*p*-CH₃), 24.26, 28.57 (CH₂CH₂*CHNH₂), 54.65 (CH₂CH₂N), 60.20 [*CH*CH(Ar)NH₂], 61.75 (NCH₂Ph), 70.33 [*CH(Ar)NH₂], ArC: 127.31, 128.20, 128.58, 128.86, *C*-*ipso*: 136.49, 140.18, 141.24. IR ν_{max} (ATR) cm⁻¹: 3025, 2962, 2919, 2871, 2787, 1662, 1565, 1511, 1494, 1452, 1372, 1354, 1112, 1072, 1028, 817, 735, 698. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) calculada para [C₁₉H₂₄N₂ + H]⁺: 281.201225; encontrada: 281.201735, (error = 1.812090 ppm).



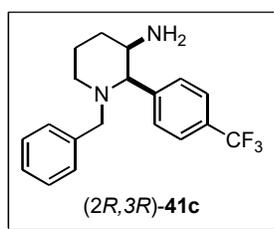
(S)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il](piridin-2-il)metanamina, (S,S)-39e. Se usó el procedimiento general 5 con 73 mg (0.249 mmol) de la azida (S,S)-37e y 7 mg de Pd/C (1% p/p) suspendido en 30 mL de EtOH a 60 psi de presión de H₂ durante 4 h. La diamina (S,S)-39e se obtuvo después de una extracción ácido-base en AcOEt con 75% de rendimiento (0.187 mmol, 50 mg) como un aceite

café que descompone con facilidad. R_f 0.18 (CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.30 (dc, 1H, *J* = 12.8, 8.7 Hz, CH₂CH₂*CH), 1.51-1.70 (m, 2H, CH₂CH₂*CH), 1.76-1.85 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 2.20 (td, 1H, *J* = 9.3, 7.7 Hz, CH₂CH₂N), 2.26 (a, 2H, -NH₂), 2.92-3.01 (m, 2H, CH₂N*CH), 3.35, 4.16 (2d, 1H *c/u*, *J* = 13.1 Hz, NCH₂Ph), 4.33 [d, 1H, *J* = 3.4 Hz, *CH*CH(Pyr)NH₂], ArH: 7.13 (dd, 1H, *J* = 6.9, 5.2 Hz), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 4H), 7.43 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.64 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.7 Hz). δ_c (CDCl₃, 125 MHz): 23.20, 23.66 (CH₂CH₂*CH), 54.54 (CH₂CH₂N), 56.06 [*CH*CH(Pyr)NH₂], 58.52 (NCH₂Ph), 68.88 [*CH*CH(Pyr)NH₂], ArC: 121.47, 121.66, 126.74, 128.16, 128.55, 136.16, 148.78, *C*-*ipso*: 139.88, 162.36. IR ν_{max} (ATR) cm⁻¹: 3372 (a), 3060, 2960, 2922, 2869, 2789, 2650, 2589, 1494, 1470, 1434, 1354, 1119, 1073, 994, 749, 699.

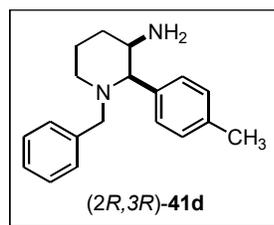


(2R,3R)-1-Bencil-2-fenilpiperidin-3-amina, (2R,3R)-41a. Se usó el procedimiento general 5 con 4.67 g (15.8 mmol) de la azida (2R,3R)-38a y 0.47 g de Pd/C (1% p/p) suspendido en 100 mL of EtOH a 60 psi de H₂ presión durante 5 h. La diamina (2R,3R)-41a fue obtenida después de purificar por cromatografía con 97% de rendimiento como un aceite amarillo (15.3 mmol,

4.08 g). δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz): 1.45-1.52 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.58 (a, 2H, NH_2), 1.69-1.87 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.90-2.02 (m, 2H, NCH_2CH_2), 2.83-2.88 (m, 1H, $\text{CH}_2^*\text{CHNH}_2$), 2.85 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, NCH_2Ph), 3.00 (dt, 1H, $J = 11.5, 4.0$ Hz, NCH_2CH_2), 3.40 [d, 1H, $J = 2.3$ Hz, $^*\text{CH}(\text{Ph})\text{NBn}$], 3.93 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, NCH_2Ph), 7.18-7.45 (m, 10H, ArH); δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz): 19.95, 32.24 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CHNH}_2$), 51.98 [$^*\text{CH}(\text{Ph})^*\text{CH}(\text{NH}_2)$], 53.67 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 59.68 (NCH_2Ph), 72.62 [$\text{N}^*\text{CH}(\text{Ph})^*\text{CH}(\text{N}_3)$] ArC: 126.61, 126.97, 128.10, 128.17, 128.32, 128.38, 139.45 (NCH_2Ph , C-*ipso*), 142.01 [$\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}$, C-*ipso*]. HR-ESI-TOF $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2$: 267.1856; encontrada: 267.1856, (error = 0.0922 ppm).

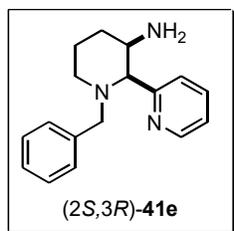


(2R,3R)-1-Bencil-2-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-amina, (2R,3R)-41c. Se usó el procedimiento general 5 con 0.429 g (1.19 mmol) de la azida (2R,3R)-38c y 43 mg de Pd/C (1% p/p) suspendido en 40 mL of EtOH a 60 psi de H_2 presión durante 5 h. La diamina (2R,3R)-41c fue obtenida después de purificar por cromatografía con 77% de rendimiento como un aceite amarillo (0.917 mmol, 0.307 g). $[\alpha]_D^{25} = -5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz): 1.43-1.61 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $-\text{NH}_2$), 1.74 (ddt, 1H, $J = 13.4, 12.6, 3.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CHNH}_2$), 1.83 (ct, 1H, $J = 13.2, 3.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.94 (dddd, 1H, $J = 12.4, 6.0, 3.1, 1.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CHNH}_2$), 1.99 (ddd, 1H, $J = 12.1, 11.7, 2.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.86 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, NCH_2Ph), 2.86-2.89 [m, 1H, $^*\text{CH}(\text{Ar})^*\text{CH}(\text{NH}_2)$], 3.01 (dddd, 1H, $J = 11.6, 3.9, 2.5, 1.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.47 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 3.83 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, NCH_2Ph), ArH: 7.21-7.33 (m, 5H), 7.51-7.64 (m, 4H). δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz): 19.77, 32.42 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CHNH}_2$), 51.81 [$^*\text{CH}(\text{Ar})^*\text{CH}(\text{NH}_2)$], 53.60 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 59.78 (NCH_2Ph), 72.31 [$\text{N}^*\text{CH}(\text{Ar})^*\text{CH}(\text{N}_3)$], 123.05 ($-\text{CF}_3$), ArC: 125.27 (c, $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz, C-C- CF_3), 126.85, 128.24, 128.32, 128.52, C-*ipso*: 129.29 (c, $^2J_{\text{C-F}} = 32.6$ Hz), 138.91, 146.29. IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (ATR) cm^{-1} : 2938, 2858, 2795, 1618, 1417, 1322, 1161, 1117, 1066, 1016, 829, 737, 699. HR-ESI-TOF $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z) calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2 + \text{H}]^+$: 335.172960; encontrada: 335.172939, (error = -0.062851 ppm).



(2R,3R)-1-Bencil-2-p-tolilpiperidin-3-amina, (2R,3R)-41d. Se usó el procedimiento general 5 con 0.276 g (0.9 mmol) de la azida (2R,3R)-38d y 28 mg de Pd/C (1% p/p) suspendido en 20 mL of EtOH a 60 psi de H_2 presión durante 5 h. La diamina (2R,3R)-41d fue obtenida después de

purificar por cromatografía con 72% de rendimiento como un aceite amarillo (0.648 mmol, 0.182 g). $[\alpha]_D^{25} = -33$ ($c = 1.0$, CHCl_3); δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz): 1.43-1.50 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.71 (ddt, 1H, $J = 13.3, 12.7, 3.7$ Hz, $\text{CH}_2^*\text{CHNH}_2$), 1.80 (ct, 1H, $J = 13.0, 3.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.89-2.08 (m, 4H, $\text{CH}_2^*\text{CHNH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $-\text{NH}_2$), 2.33 (s, 3H, $p\text{-CH}_3$), 2.81-2.86 [m, 2H, NCH_2Ph , $^*\text{CH}(\text{Ar})^*\text{CH}(\text{NH}_2)$], 2.95-3.00 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.36 [d, 1H, $J = 2.2$ Hz, $^*\text{CH}(\text{Ar})^*\text{CH}(\text{NH}_2)$], 3.93 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz), ArH : 7.15-7.18 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 8H). δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz): 19.97 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CHNH}_2$), 21.04 ($p\text{-CH}_3$), 32.08 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CHNH}_2$), 52.02 [$^*\text{CH}(\text{Ar})^*\text{CH}(\text{NH}_2)$], 53.67 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 59.59 (NCH_2Ph), 72.31 [$\text{N}^*\text{CH}(\text{Ar})^*\text{CH}(\text{N}_3)$], ArC : 126.61, 128.06, 128.10, 128.42, 129.07, $C\text{-ipso}$: 136.60, 138.81, 139.47. IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (ATR) cm^{-1} : 3025, 2932, 2854, 2788, 2721, 1512, 1494, 1450, 1369, 1132, 1112, 1070, 809, 790, 735, 698. HR-ESI-TOF $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z) calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2 + \text{H}]^+$: 281.201225; encontrada: 281.201010, (error = -0.766126 ppm).

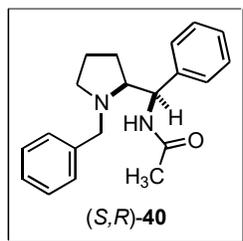


(2S,3R)-1-Bencil-2-(piridin-2-il)piperidin-3-amina, (2S,3R)-41e. Se usó el procedimiento general 5 con 38.5 mg (0.131 mmol) de la azida (2S,3R)-38e y 4 mg de Pd/C (1% p/p) suspendidos en 10 mL of EtOH a 60 psi de H_2 presión durante 5 h. La diamina (2S,3R)-41e fue obtenida después de purificar por cromatografía con 55% de rendimiento como un aceite amarillo (0.072 mmol,

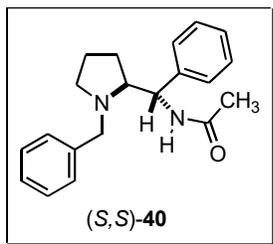
19.3 mg). δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz): 1.51 (ddt, 1H, $J = 13.3, 6.5, 3.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.75 (tt, 1H, $J = 12.7, 3.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CHNH}_2$), 1.84 (ct, 1H, $J = 12.7, 3.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.90-1.96 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CHNH}_2$), 2.04 (td, 1H, $J = 11.7, 3.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.18 (a, 2H, $-\text{NH}_2$), 2.96-3.03 [m, 2H, NCH_2Ph , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$], 3.11 [c, 1H, $J = 2.9$ Hz, $^*\text{CH}(\text{Pyr})^*\text{CH}(\text{NH}_2)$], 3.63 [d, 1H, $J = 2.3$ Hz, $^*\text{CH}(\text{Pyr})^*\text{CH}(\text{NH}_2)$], 3.80 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz, NCH_2Ph), ArH : 7.19 (ddd, 1H, $J = 7.5, 4.9, 1.1$ Hz), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.30 (d, 4H, $J = 4.4$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.68 (td, 1H, $J = 7.7, 1.9$ Hz), 8.60 (ddd, 1H, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz). δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz): 19.87, 32.02 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CHNH}_2$), 50.48 [$^*\text{CH}(\text{Pyr})^*\text{CH}(\text{NH}_2)$], 53.15 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 59.67 (NCH_2Ph), 73.41 [$\text{N}^*\text{CH}(\text{Pyr})^*\text{CH}(\text{N}_3)$], ArC : 122.10, 123.12, 126.78, 128.42, 135.86, 138.92 ($C\text{-ipso}$), 149.39, 161.41 ($C\text{-ipso}$). IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (ATR) cm^{-1} : 3368 (a), 2930, 2794, 1588, 1432, 1110, 1047, 905, 749, 699.

Procedimiento general 6 para la reacción de acetilación. Una determinada cantidad de la diamina requerida se disolvió en THF anhidro en un matraz fondo redondo equipado con agitación magnética, y acondicionado con atmósfera de nitrógeno. Seguidamente, 1.3 equivalentes de Et_3N y

1.2 equivalentes de cloruro de acetilo se adicionaron de forma simultánea a 0 °C. Entonces, la mezcla de reacción se dejó agitando durante 48 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la reacción se concentró y el crudo se extrajo dos veces con salmuera y acetato de etilo. Subsecuentemente, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el concentrado resultante se soportó en sílica y se purificó usando CH₂Cl₂:AcOEt (9:1) como eluyente en cromatografía *flash*, obteniendo la correspondiente acetamida.

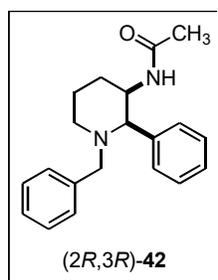


***N*-{(R)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il](fenil)metil}acetamida, (S,R)-40.** Se usó el procedimiento general 6 utilizando 2.13 g (8 mmol) de (S,R)-39a, 1.5 mL (1.05 g, 10.4 mmol) de Et₃N, 0.7 mL (0.75 g, 9.6 mmol) de AcCl y 30 mL de THF para obtener la acetamida (S,R)-40 en 62% de rendimiento aislado después de recristalizar, como un sólido blanco, p. f. 180-181 °C (AcOEt/hexano); R_f 0.48 (CH₂Cl₂/MeOH:9:1); [α]_D²⁵ = -62 (c = 1.0, CHCl₃), δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.36-1.48 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 1.48-1.62 (m, 3H, CH₂CH₂CH), 2.05 (s, 3H, CH₃CO), 2.23 (td, 1H, J = 9.0, 8.5 Hz, CH₂CH₂N), 2.88 (td, 1H, J = 7.6, 5.0 Hz, CH₂CHN), 2.94 (ddd, 1H, J = 9.5, 7.1, 2.6 Hz, CH₂CH₂N), 3.28 (d, 1H, J = 12.8 Hz, NCH₂Ph), 4.04 (d, 1H, J = 12.9 Hz, NCH₂Ph), 5.07 (t, 1H, J = 5.1 Hz, CHCHNHAc), 6.35 (d, 1H, J = 4.2 Hz, NH), 7.18-7.35 (m, 10H, ArH); δ_c (CDCl₃, 125 MHz): 21.78 (COCH₃), 23.41 (CH₂-CH₂-CH₂-), 26.00 (CH₂CH₂CH), 53.54 (CH₂CH₂N), 54.18 [CH(Ph)NHAc], 58.25 (NCH₂Ph), 67.26 (NCHCH₂), ArC: 126.29, 126.84, 127.03, 128.22, 128.30, 128.73, 139.04 (NCH₂Ph, C-*ipso*), 140.24 [CH(Ph)NHAc, C-*ipso*], 170.35 [NH(C=O)CH₃]. IR ν_{max} (ATR) cm⁻¹: 3323, 2793, 1640, 1550, 1455, 1132, 1029, 978, 845, 739, 696, 644, 581. MS (IE) m/z (%): 91.1 (42), 160.05 (100), 161.05 (11). HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (m/z) calculada para [C₂₀H₂₅N₂O + H]⁺: 309.1961; encontrada: 309.1968, (error = 2.1343 ppm).



***N*-{(S)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il](fenil)metil}acetamida, (S,S)-40.** El procedimiento general 6 fue seguido usando 1.15 g (4.3 mmol) de (S,S)-39a, 0.8 mL (0.57 g, 5.6 mmol) de Et₃N, 0.37 mL (0.41 g, 5.2 mmol) de AcCl y 15 mL de THF para obtener la acetamida (S,S)-40 en 90% de rendimiento, como un sólido blanco, p. f. 136 °C (AcOEt/hexano); R_f 0.53 (CH₂Cl₂/MeOH: 9:1); [α]_D²⁵ = +76 (c = 1.0, CHCl₃), δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.58-1.72 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 1.72-1.78 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.07-2.13 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.13 (s, 3H,

CH₃CO), 2.24 (td, 1H, $J = 9.9, 6.4$ Hz, CH₂CH₂N), 2.90 (ddd, 1H, $J = 9.2, 6.8, 2.4$ Hz, CH₂CH₂N), 2.97 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz, NCH₂Ph), 3.19 (ddd, 1H, $J = 9.5, 4.8, 2.1$ Hz, NCHCH₂), 3.26 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, NCH₂Ph), 5.06 (dd, 1H, $J = 8.3, 2.0$ Hz, CHCHNHCOCH₃), 6.85 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, NH), 7.09-7.39 (m, 10H, ArH); δ_c (CDCl₃, 125 MHz): 23.50 (COCH₃), 24.17 (CH₂-CH₂-CH₂-), 30.61 (CH₂CH₂CH), 55.25 (CH₂CH₂N), 55.74 [CH(Ph)NHCOCH₃], 60.52 (NCH₂Ph), 67.74 (NCHCH₂), ArC: 125.94, 126.82, 126.85, 128.16, 128.39, 128.56, 139.53 (NCH₂Ph, *C-*ipso**), 141.46 [CH(Ph)NHAc, *C-*ipso**], 169.84 [NH(C=O)CH₃]. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 3337, 2970, 2801, 1646, 1534, 1373, 1295, 1140, 1111, 744, 700, 627. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (m/z) calculado para [C₂₀H₂₅N₂O + H]⁺: 309.1961; encontrado: 309.1963, (error = 0.5172 ppm).

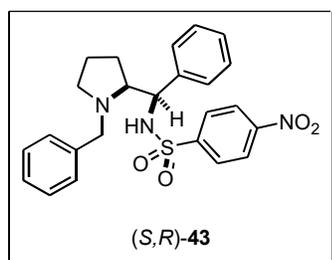


***N*-[(2R,3R)-1-Benzil-2-fenilpiperidin-3-il]acetamida, (2R,3R)-42.** Se siguió el procedimiento general 6 usando 4.1 g (15.3 mmol) de (2R,3R)-41a, 2.8 mL (2.02 g, 20 mmol) de Et₃N, 1.3 mL (1.44 g, 18.4 mmol) de AcCl y 100 mL de THF para obtener la acetamida (2R,3R)-42 en 79% de rendimiento aislado después de recristalizar, como un sólido blanco, p. f. 160-161 °C (AcOEt/hexano); R_f 0.61 (CH₂Cl₂/MeOH: 9:1); $[\alpha]_D^{25} = +3.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃). δ_H (CDCl₃, 500 MHz):

1.51-1.58 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 1.59-1.80 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 1.86 (s, 3H, CH₃CO), 1.92-1.98 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.02 (ddd, 1H, $J = 11.9, 11.8, 2.9$ Hz, CH₂CH₂CH₂), 2.87 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, NCH₂Ph), 3.02 (ddd, 1H, $J = 11.8, 4.0, 3.9$ Hz, CH₂CH₂CH₂), 3.46 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, CHCHNBn), 3.95 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, NCH₂Ph), 4.14 (dd, 1H, $J = 8.9, 2.7$ Hz, CH₂CHNHAc), 6.30 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, NH), 7.19-7.40 (m, 10H, ArH); δ_c (CDCl₃, 125 MHz): 20.60 (COCH₃), 23.28 (CH₂-CH₂-CH₂-), 29.77 (CH₂CH₂CH), 50.12 (CH₂CH₂N), 53.35 [CH(Ph)NHCOCH₃], 59.36 (NCH₂Ph), 70.45 (NCHCH₂), ArC: 126.87, 127.33, 127.80, 128.16, 128.24, 128.57, 138.59 (NCH₂Ph, *C-*ipso**), 140.34 [CH(Ph)NHAc, *C-*ipso**], 168.93 [NH(C=O)CH₃]. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 3244, 3060, 2944, 2793, 2359, 2162, 1978, 1651, 1625, 1538, 1495, 1449, 1370, 1288, 1225, 1203, 1134, 1105, 1030, 737, 701, 598. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (m/z) calculada para [C₂₀H₂₅N₂O + H]⁺: 309.1961; encontrada: 309.1965, (error = 1.1640 ppm).

Procedimiento general 7 para la conversión del grupo amino en sulfonamida. Una cantidad determinada de la diamina requerida se disolvió en THF anhidro, en un matraz fondo redondo acondicionado con atmósfera de nitrógeno, equipado con agitación magnética, y sellado con septum

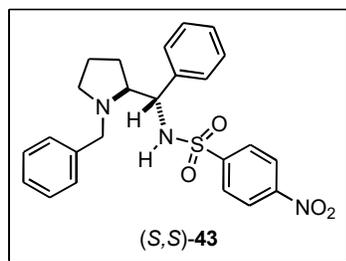
y parafilm. Subsecuentemente, 1.1 equiv. de Et₃N se adicionó a temperatura ambiente. Después, se adicionaron lentamente a la mezcla 1.05 equiv. del cloruro de sulfonilo necesario (disueltos en THF seco) a 0 °C y se agitó durante 4 h a esta temperatura. Entonces, la reacción se dejó agitando durante 12 h a temperatura ambiente y posteriormente, la solución se concentró y el crudo se extrajo dos veces con salmuera y CH₂Cl₂. La fase orgánica en conjunto se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El concentrado resultante se soportó en sílice y se purificó por cromatografía *flash* usando Hexano:AcOEt (8:2) como eluyente, dando lugar a la correspondiente sulfonamida.



***N*-{(R)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il](fenil)metil}-4-nitrobenzene**

sulfonamida, (S,R)-43. El procedimiento general 7 fue seguido usando 1.4 g (5.3 mmol) de (S,R)-39a, 0.81 mL (0.59 g, 5.8 mmol) of Et₃N, 1.22 g (5.5 mmol) de cloruro de 4-nitrobenzen-1-sulfonilo y 50 mL de THF; obteniendo por recristalización 1.6 g of la sulfonamida (S,R)-43

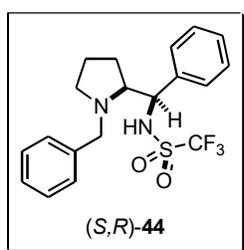
(3.54 mmol, 67% rendimiento aislado) como cristales amarillos, p. f. 162-163 °C (AcOEt/hexano); R_f 0.26 (hexano/AcOEt, 7:3); [α]_D²⁵ = -92 (c = 1.0, CHCl₃), δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.32-1.35 (m, 1H), 1.56-1.60 (m, 2H), 1.75-1.77 (m, 1H), 2.22 (dd, 1H, J = 18.0, 8.6 Hz), 2.75 (ddd, 1H, J = 8.0, 4.5, 8.0 Hz), 3.03-3.04 (m, 1H), 3.18 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 3.76 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 4.53 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.25 (m, 10H); 7.74 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.99 (d, 2H, J = 9.0 Hz). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 21.72, 25.31, 53.97, 57.15, 57.21, 67.68, 123.80, 127.37, 127.40, 127.81, 128.26, 128.30, 128.62, 128.71, 137.71, 138.15, 145.37, 149.78. IR ν_{max} (ATR) cm⁻¹: 3172, 2880, 1527, 1338, 1309, 1172, 1127, 1090, 858, 735, 687. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculada para [C₂₄H₂₆N₃O₄S + H]⁺: 452.1639; encontrada: 452.1638 (error = -0.1212 ppm). Anal. calcd. para C₂₄H₂₅N₃O₄S: C, 63.84; H, 5.58; N, 9.31; S, 7.10. Encontrado: C, 63.98; H, 5.63; N, 9.13; S, 6.86.



***N*-{(S)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il](fenil)metil}-4-nitrobenzene**

sulfonamida, (S,S)-43. Se siguió el procedimiento general 7 con 1.48 g (5.6 mmol) de (S,S)-39a, 0.85 mL (0.62 g, 6.1 mmol) de Et₃N, 1.34 g (6 mmol) de cloruro de 4-nitrobenzenesulfonilo y 50 mL of THF para obtener 1.71 g de sulfonamida (S,S)-43 (3.79 mmol, 68%) como una resina amarilla; R_f 0.54 (hexano/acetato de etilo, 7:3); [α]_D²⁵ = +94 (c = 1.05, CHCl₃), δ_H

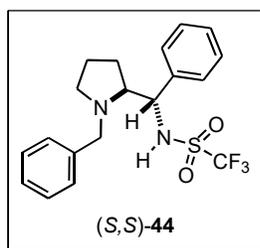
(CDCl₃, 500 MHz): 1.22-1.28 (m, 1H), 1.60-1.66 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 1H), 2.39-2.46 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 3.04-3.10 (m, 1H), 3.30 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz), 3.41 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz), 4.26 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 6.99 (m, 2H), 7.08 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.67 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz), 8.07 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz). δ_c (CDCl₃, 125 MHz): 24.20, 29.26, 54.66, 61.07, 61.20, 68.67, 123.69, 127.25, 127.39, 127.65, 128.25, 128.37, 128.62, 128.87, 139.05, 139.14, 146.88, 149.52. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 3292, 2962, 2800, 1606, 1527, 1494, 1347, 1309, 1106, 1091, 853, 926, 735, 699, 605. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculado para [C₂₄H₂₆N₃O₄S + H]⁺: 452.1639; encontrado: 452.1647 (error = 1.8691 ppm).



***N*-{(*R*)-[(*S*)-1-Bencilpirrolidin-2-il](fenil)metil}trifluorometansulfonamida,**

(*S,R*)-44. Se siguió el procedimiento general 7 empleando 2.77 g (10.38 mmol) de la diamina (*S,R*)-39a, 3.18 mL (2.31 g, 22.84 mmol, 2.2 equiv.) de Et₃N, y 2.4 mL (1.93 g, 11.4 mmol, 1.1 equiv.) de cloruro de trifluorometansulfonilo, obteniéndose 0.842 g (2.114 mmol, 20% rendto.) de

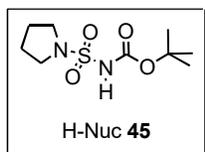
la sulfonamida (*S,R*)-44 como un espuma amarillo. $R_f = 0.19$ (Hex/AcOEt 8:2); $[\alpha]_D^{25} = -73$ ($c = 1.0$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.52 (ddd, 1H, $J = 15.2, 13.2, 8.2$ Hz, CH₂CH₂*CH), 1.59-1.74 (m, 2H, CH₂CH₂*CH), 1.91 (dtd, 1H, $J = 15.0, 7.3, 6.2$ Hz, CH₂CH₂*CH), 2.48 (dt, 1H, $J = 10.0, 8.3$ Hz, CH₂CH₂N), 3.03-3.11 (m, 2H, CH₂CH₂N, CH₂CH₂*CH), 3.54, 4.27 (2d, 1H c/u, $J = 12.7$ Hz, NCH₂Ph), 4.86 [d, 1H, $J = 4.4$ Hz, *CH*CH(Ph)NHSO₂CF₃], 5.36 (a, 1H, NHSO₂CF₃), ArH: 7.26-7.41 (m, 10H). δ_c (CDCl₃, 125 MHz): 21.92, 25.43 (CH₂CH₂*CH), 54.09 (CH₂CH₂N), 58.10 (NCH₂Ph), 58.35 [*CH*CH(Ph)NHSO₂CF₃], 68.92 [*CH*CH(Ph)NHSO₂CF₃], 119.96 (c, ¹J_{C-F} = 322.7 Hz, -CF₃), 126.84, 127.78, 128.00, 128.70, 129.25, C-*ipso*: 136.02, 138.46. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 3063, 2878, 1603, 1494, 1453, 1371, 1264, 1187, 1069, 1027, 954, 895, 746, 700, 599. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculado para [C₁₉H₂₁F₃N₂O₂S + H]⁺: 399.134861; encontrado: 399.134536 (error = -0.814626 ppm).



***N*-{(*S*)-[(*S*)-1-Bencilpirrolidin-2-il](fenil)metil}trifluorometansulfonamida,**

(*S,S*)-44. Se siguió el procedimiento general 7 empleando 0.395 g (1.483 mmol) de la diamina (*S,S*)-39a, 0.56 mL (0.4 g, 4 mmol, 2.7 equiv.) de Et₃N, y 0.17 mL (0.65 g, 3.85 mmol, 2.6 equiv.) de cloruro de trifluorometansulfonilo, obteniéndose 0.146 g (0.365 mmol, 25% rendto.) de

la sulfonamida (*S,S*)-**44** como una resina amarilla. $R_f = 0.34$ (Hex/AcOEt 8:2); $[\alpha]_D^{25} = +124$ ($c = 1.0$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.73-1.83 (m, 2H, CH₂CH₂*CH), 1.92 (ddd, 1H, $J = 13.5, 9.2, 4.6$ Hz, CH₂CH₂*CH), 2.19 (dc, 1H, $J = 13.2, 9.4$ Hz, CH₂CH₂*CH), 2.36 (c, 1H, $J = 8.7$ Hz, CH₂CH₂N), 2.95 (q, 1H, $J = 4.7$ Hz, CH₂CH₂N), 3.11 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, NCH₂Ph), 3.20-3.27 (m, 1H, CH₂N*CH), 3.25 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, NCH₂Ph), 4.64 [d, 1H, $J = 1.3$ Hz, *CH*CH(Ph)NHSO₂CF₃], 4.46-4.94 [a, 1H, -NHSO₂CF₃], ArH: 7.11 (d, $J = 7.2$ Hz), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.33-7.39 (m, 4H). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 24.19, 30.58 (CH₂CH₂*CH), 54.99 (CH₂CH₂N), 60.65 (NCH₂Ph), 61.72 [*CH*CH(Ph)NH-], 68.55 [*CH*CH(Ph)NHSO₂CF₃], 119.53 (c, $^1J_{C-F} = 322.7$ Hz, -CF₃), 125.81, 127.35, 127.72, 128.45, 128.66, 128.71, C-*ipso*: 138.27, 140.11. IR $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm⁻¹: 3048, 1497, 1454, 1405, 1262, 1180, 1150, 1071, 925, 896, 745, 700, 604. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculada para [C₁₉H₂₁F₃N₂O₂S + H]⁺: 399.134861; encontrado: 399.135246 (error = 0.964218 ppm).

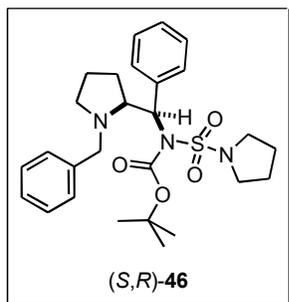


Pirrolidin-1-ilsulfonilcarbamato de *t*-butilo, H-Nuc **45**. Se le adicionaron lentamente 0.071 mol de *t*-butanol absoluto (en CH₂Cl₂ seco) a una solución de 6.13 mL de isocianato de clorosulfonilo (10.0 g, 0.071 mol) en 60 mL de diclorometano anhidro a -15 °C. Después de agitar por 30 min a -15 °C, se dejó que la solución alcanzara los 5 °C y se agitó durante 2 h a esta temperatura. Seguidamente, se le adicionaron de forma lenta y simultánea 29.7 mL de trietilamina (21.56 g, 0.213 mol) y la solución resultante de cloruro de sulfamoilo a 5.83 mL de pirrolidina (5.05 g, 0.071 mol) disueltos en 60 mL de CH₂Cl₂ seco. Se cuidó de que la temperatura de reacción estuviera por debajo de los 5 °C durante la adición. Posteriormente se dejó que la mezcla resultante alcanzara la temperatura ambiente y se agitó así durante 3 h. La mezcla de reacción se disolvió con 80 mL de diclorometano, se lavó con HCl 0.1N y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y concentró a vacío. El crudo se purificó con hexano:AcOEt (9:1) obteniendo el producto como un aceite incoloro en 70% rendimiento (12.44 g, 0.05 mol). δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.46 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.90 (dt, 4H, $J = 6.4, 3.6$ Hz, 2xCH₂CH₂N), 3.47 (t, 4H, $J = 6.7$ Hz, 2xCH₂CH₂N), 7.25-7.4 (a, 1H, NH). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 25.76 (CH₂CH₂N), 27.94 [C(CH₃)₃], 48.69 (CH₂CH₂N), 83.18 [C(CH₃)₃], 150.18 [(CO)OtBu]. IR $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm⁻¹: 3262, 2978, 2883, 1738, 1436, 1356, 1238, 1204, 1142, 1077, 1014, 908, 823, 721, 596. HR-ESI-TOF [M+Na]⁺ calculada para [C₉H₁₈N₂NaO₄S + H]⁺: 273.0880; encontrada: 273.0879 (error = -0.1838 ppm).

Procedimientos generales 8 para obtener los [(S)-1-bencilpirrolidin-2-il](fenil)metil(pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamatos de *t*-butilo diastereoméricos, (S)-46.

Método A: condiciones Mitsunobu. En un matraz fondo redondo provisto con una barra magnética y un embudo de adición, bajo atmósfera inerte se disolvió una cantidad conocida del aminoalcohol **35** junto con 1.33 equiv. de PPh₃ y 1.37 equiv. de **H-Nuc 45** en THF anhidro. Seguidamente, 1.31 equiv. de DIAD disueltos en THF anhidro se adicionaron lentamente vía el embudo de adición. La mezcla de reacción final se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Posteriormente, el disolvente se evaporó y el concentrado se extrajo con AcOEt y agua. Entonces, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró a vacío y se purificó por cromatográfica *flash* usando hexano:AcOEt (95:5) como eluyente.

Método B: sustitución nucleofílica usando la cloropiperidina 36. Una cantidad conocida de la piperidina requerida **36** se disolvió en una solución de 2.15 equiv. de **H-Nuc 45** y los mismos equivalentes de Na₂CO₃ en DMSO anhidro, homogeneizando previamente mediante ultrasonido. Entonces, la mezcla resultante se calentó usando ultrasonido a 65 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió para extraer dos veces con éter de petróleo y salmuera. Una vez removido el solvente polar residual, la fase orgánica en conjunto se secó y el crudo se purificó por cromatografía *flash* usando hexano:AcOEt (95:5) como eluyente.



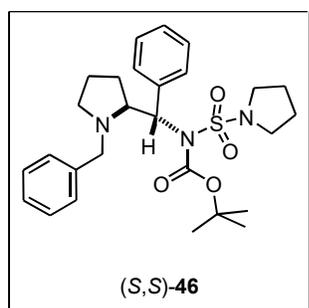
(R)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il](fenil)metil(pirrolidin-1-ilsulfonil)

carbamato de *t*-butilo, (S,R)-46. Se siguió el método A con 0.69 g (2.58 mmol) de (S,R)-**35a**, 1.0 g (3.5 mmol) de **H-Nuc 45**, 0.9 g (3.44 mmol) de PPh₃, 0.68 g (3.37 mmol) of DIAD y 70 mL de THF; obteniéndose después de cromatografía en columna, 0.85 g del sulfonilcarbamato (S,R)-**46** (1.7 mmol, 66% rendimiento). El Método B se siguió con 0.23 g (0.8

mmol) de (2S,3R)-**36**, 0.43 g de **H-Nuc 45** y 0.24 g (1.7 mmol) de Na₂CO₃, obteniendo el sulfonilcarbamato deseado (S,R)-**46** con 50% rendimiento (0.16g, 4 mmol) como un aceite amarillo.

R_f 0.65 (hexano/AcOEt, 7:3), $[\alpha]_D^{20} = +35$ ($c = 1.0$, CHCl₃) por ambos métodos. δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.55, [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.73 [dt, 4H, $J = 6.3, 3.3$ Hz, -CH₂(CH₂)₂CH₂-], 1.76-1.92 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂), 1.96-2.1 (m, 2H, -CH₂CH₂*CH-), 2.38 (ddd, 1H, $J = 10.1, 8.2, 6.9$ Hz, CH₂N*CH), 2.86 (ddd, 1H, $J = 10.4, 6.5, 4.1$ Hz, CH₂N*CH), 3.0-3.09, 3.12-3.3 (2m, 4H, CH₂NCH₂), 3.19, 3.45 (d, 2 x 1H, $J = 12.7$ Hz, NCH₂Ph), 4.07 (ddd, 1H, $J = 9.4, 7.9, 3.8$ Hz, CH₂N*CH), 5.19 (d, 1H, $J =$

9.4 Hz, N*CH-*CHPh), 6.8-6.93 (m, 2H, ArH), 7.09-7.17 (m, 3H, ArH), 7.2-7.32 (m, 3H, ArH), 7.63-7.68 (m, 2H, ArH). δ_c (CDCl₃, 125 MHz): 23.86 (CH₂CH₂CH), 25.67 (NCH₂CH₂), 28.24 [C(CH₃)₃], 28.74 (CH₂CH₂*CH), 48.42 (CH₂NCH₂), 54.24 (*CHNCH₂CH₂), 61.18 (NCH₂Ph), 65.78 (CH₂N*CH), 67.49 [N*CH-*CHPh], 83.64 [C(CH₃)₃], ArC: 126.48, 127.60, 127.85, 127.91, 128.62, 130.0, 140.13 (NCH₂Ph, C-*ipso*), 140.29 [CH(Ph)CH, C-*ipso*], 152.11 [N-(CO)OtBu]. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 3026, 2973, 2876, 2791, 1716, 1494, 1454, 1366, 1248, 1203, 1150, 1075, 1015, 968, 911, 850, 819, 725, 699, 604. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculada para [C₂₇H₃₈N₃O₄S + H]⁺: 500.2578; encontrada: 500.2583 (error = 1.0887 ppm).

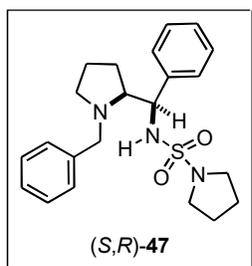


(S,S)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il](fenil)metil(pirrolidin-1-ilsulfonil)

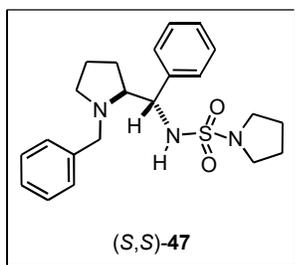
carbamato de *t*-butilo, (S,S)-46. Se siguió el método A con 0.69 g (2.58 mmol) de (S,S)-35a, 1.0 g (3.5 mmol) de H-Nuc 45, 0.9 g (3.44 mmol) de PPh₃, 0.68 g (3.37 mmol) of DIAD y 70 mL de THF; obteniéndose después de cromatografía en columna y subsecuente recrystalización, 0.64 g del sulfonilcarbamato (S,S)-46 (1.3 mmol, 50% rendimiento aislado)

como cristales incoloros, p. f. 120 °C, R_f 0.7 (hexano/AcOEt, 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -26$ (c = 1.0, CHCl₃). δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.37-1.46 (m, 1H, -CH₂CH₂*CH-), 1.42, [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.62-1.83 [m, 6H, -CH₂(CH₂)₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂-], 1.97 (ddd, 1H, J = 17.1, 13.1, 8.6 Hz, -CH₂CH₂CH-), 2.47 (dt, 1H, J = 10.6, 7.2, CH₂N*CH), 2.89 (ddd, 1H, J = 10.7, 6.7, 5.2 Hz CH₂N*CH), 3.23-3.4 (m, 4H, CH₂NCH₂), 3.55 (d, 1H, J = 12.8 Hz, NCH₂Ph), 4.11 (ddd, 1H, J = 9.8, 8.5, 2.8 Hz, CH₂N*CH), 4.16 (d, 1H, J = 12.8 Hz, NCH₂Ph), 5.28 (d, 1H, J = 9.8 Hz, N*CH-*CHPh), 7.19-7.34 (m, 6H, ArH), 7.44-7.45 (m, 2H, ArH), 7.51-7.56 (m, 2H, ArH). δ_c (CDCl₃, 125 MHz): 23.54 (CH₂CH₂*CH), 25.75 (CH₂CH₂N*CH), 28.14 [C(CH₃)₃], 30.48 (CH₂CH₂*CH), 48.49 (CH₂NCH₂), 52.77 (CH₂N*CH), 60.95 (NCH₂Ph), 64.50 (CH₂NCH), 66.21 (N*CH-*CHPh), 83.22 [C(CH₃)₃], ArC: 126.59, 127.22, 127.74, 127.96, 129.16, 129.31, 139.52 (NCH₂Ph, C-*ipso*), 140.32 [NCHCHPh, C-*ipso*], 152.21 [N-(CO)OtBu]. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 3059, 2977, 2871, 2776, 1710, 1496, 1451, 1359, 1277, 1254, 1202, 1148, 1098, 1073, 1014, 998, 854, 832, 771, 743, 703, 622. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculada para [C₂₇H₃₈N₃O₄S + H]⁺: 500.2578; encontrada: 500.2575 (error = -0.5103 ppm).

Procedimiento general 9 para la remoción del grupo *N*-*t*-butoxicarbonilo. La *N*-Boc-sulfonamida requerida se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ para después añadir 12 equiv. de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y entonces la mezcla se extrajo tres veces con una solución saturada de NaHCO₃, y tres veces con CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo dos veces y la fase orgánica en conjunto se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor. El producto correspondiente se recrystalizó a partir de una mezcla de hexano-AcOEt (95:5) o se purificó por columna cromatográfica. El producto se secó a 40 °C bajo vacío.

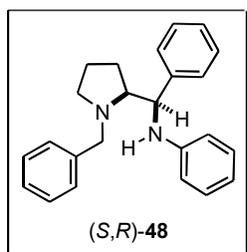


***N*-{*(R)*-[*(S)*-1-Bencilpirrolidin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-1-sulfonamida, (*S,R*)-47.** Se siguió el procedimiento general 9 con 0.26 g (0.5 mmol) de (*S,R*)-46, 0.49 mL (0.72 g, 6.3 mmol) de TFA y 3 mL de CH₂Cl₂, obteniendo 0.192 g de la sulfonamida desprotegida (0.48 mmol, 96% rendimiento) como cristales incoloros, p. f. 90 °C, *R*_f 0.5 (hexano/AcOEt, 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -55$ (*c* = 1.0, CHCl₃). δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.38 (dtd, 1H, *J* = 13.4, 8.3, 6.2 Hz, -CH₂CH₂CH-), 1.43-1.65 (m, 6 H, 4 para -CH₂(CH₂)₂CH₂- y 2 para CH₂CH₂*CH), 1.85 (dddd, 1H, *J* = 12.9, 10.0, 8.5, 6.0 Hz, CH₂CH₂CH), 2.24 (dd, 1H, *J* = 17.7, 8.8 Hz, uno para CH₂N*CH), 2.72 (td, 1H, *J* = 8.1, 4.5 Hz, CH₂N*CH), 2.9-2.97 [m, 3H, 1H para CH₂N*CH y 2H para -CH₂(CH₂)₂CH₂-], 3.12-3.19 [m, 2H, CH₂(CH₂)₂CH₂], 3.22, 4.29 (d, 2 x 1H, *J* = 12.5 Hz, NCH₂Ph), 4.73 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, N*CH-*CHPh), 7.23-7.29 (m, 2H, ArH), 7.3-7.42 (m, 8H, ArH). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 21.46 (CH₂CH₂*CH), 25.16 (CH₂CH₂*CH), 25.31 (CH₂CH₂N), 47.55 (CH₂NCH₂), 53.52 (CH₂N*CH), 56.87 (N*CH-*CHPh), 57.34 (NCH₂Ph), 67.66 (N*CH-*CHPh), ArC: 127.02, 127.39, 127.50, 128.17, 128.28, 129.13, 138.48 (NCH₂Ph, *C-ipso*), 139.97 [NCHCHPh, *C-ipso*]. IR $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm⁻¹: 3269, 3061, 3026, 2978, 2937, 2883, 2809, 1602, 1494, 1453, 1364, 1324, 1306, 1294, 1248, 1198, 1144, 1074, 1019, 925, 808, 737, 696. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculada para [C₂₂H₃₀N₃O₂S + H]⁺: 400.2053; encontrada: 400.2048 (error = -1.3136 ppm).



N-{(S)-[(S)-1-Benzilpirrolidin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-1-sulfonamida, (S,S)-47. Se siguió el procedimiento general 9 con 0.26 g (0.5 mmol) de (S,S)-46, 0.49 mL (0.72 g, 6.3 mmol) de TFA y 3 mL de CH₂Cl₂, obteniendo 0.195 g de la sulfonamida desprotegida (0.49 mmol, 98% rendimiento) como cristales incoloros, p. f. 62 °C, R_f 0.53 (hexano/AcOEt, 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +84$ (*c* = 1.0, CHCl₃). δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.45-1.65 [m,

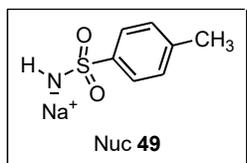
4H, -CH₂(CH₂)₂CH₂-], 1.72-1.84 (m, 2H, CH₂CH₂*CH), 1.84-1.91, 1.91-2.01 (2m, 2H, -CH₂CH₂*CH-), 2.38 (ddd, 1H, *J* = 10.2, 8.4, 7.0 Hz, uno para CH₂N*CH), 2.9-2.98 [m, 3H, 1H para CH₂N*CH y 2H para CH₂(CH₂)₂CH₂-], 3.03-3.13 (m, 3H, 1H para CH₂N*CH y 2H para -CH₂(CH₂)₂CH₂-), 3.28, 3.49 (d, 2 X 1H, *J* = 13.0 Hz, NCH₂Ph), 4.26 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, N*CH-*CHPh), 5.98 (a, 1H, NH), 7.2-7.27 (m, 4H, ArH), 7.28-7.36 (m, 6H, ArH). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 23.97, 25.27 (CH₂CH₂CH), 29.02 (CH₂CH₂*CH), 47.58 (CH₂NCH₂), 54.2 (CH₂N*CH), 60.88 (N*CH-*CHPh), 61.03 (NCH₂Ph), 69.03 (CH₂N*CH), ArC: 127.04, 127.18, 127.37, 128.36, 128.61, 139.25 (NCH₂Ph, *C-ipso*), 141.72 [CH(Ph)CH, *C-ipso*]. IR $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm⁻¹: 3339, 3055, 3027, 2968, 2872, 2836, 2802, 1494, 1453, 1423, 1339, 1322, 1267, 1242, 1194, 1146, 1074, 1008, 926, 836, 755, 697, 628, 600. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculada para [C₂₂H₃₀N₃O₂S + H]⁺: 400.2053; encontrada: 400.2057 (error = 0.9352 ppm).



N-{(R)-[(S)-1-Benzilpirrolidin-2-il](fenil)metil}bencenamina, (S,R)-48. En un matraz de cuello largo para equipo de microondas acondicionado con atmósfera inerte, se disolvieron 1.06 g (3.7 mmol) de la piperidina clorada (S,R)-36a en THF anhidro. Posteriormente se agregaron 0.37 mL de anilina destilada (0.378 g, 4.1 mmol, 1.11 equivalentes). Después se colocó el matraz

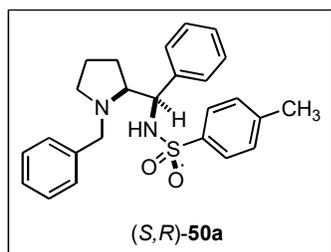
dentro del equipo de microondas irradiando la mezcla a 2450 MHz con una potencia de 100 Watts durante 2 h, regulando la temperatura a 55 °C. Al término de este tiempo se evaporó el THF y el crudo se extrajo con salmuera y AcOEt, secando con Na₂SO₄ anhidro y concentrando la fase orgánica. El crudo fue soportado sobre sílice y éste se purificó por columna utilizando una fase móvil de Hex:AcOEt (98:2). Finalmente, se obtuvieron 0.864 g de producto (2.52 mmol, 68% rendto.) como un aceite amarillo. R_f = 0.57 (Hex/AcOEt 8:2); $[\alpha]_D^{20} = -10$ (*c* = 1.05, CHCl₃). δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.20-1.29 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 1.50-1.59, 1.60-1.72 (2m, CH₂CH₂*CH), 1.80-1.90 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 2.23 (td, 1H, *J* = 9.3, 8.2 Hz, CH₂CH₂N), 2.83 (td, 1H, *J* = 8.2, 4.4

Hz, $\text{CH}_2\text{N}^*\text{CH}$), 3.03 (ddd, 1H, $J = 9.3, 7.6, 2.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.24, 4.07 (2d, 1H c/u, $J = 12.7$ Hz), 4.43 [d, 1H, $J = 4.3$ Hz, $^*\text{CH}^*\text{CH}(\text{Ph})\text{NH}-$], 5.14 (a, 1H, NHPh), ArH : 6.52 (dd, 2H, $J = 8.6, 1.0$ Hz), 6.65 (tt, 1H, $J = 7.3, 1.0$ Hz), 7.06 (dd, 1H, $J = 8.6, 7.3$ Hz), 7.17-7.27 (m, 6H), 7.31 (dd, 1H, $J = 7.7, 7.4$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz). δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz): 21.58, 25.25 ($\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 54.13 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 57.44 [$^*\text{CH}^*\text{CH}(\text{Ph})\text{NH}_2$], 57.46 (NCH_2Ph), 68.84 [$^*\text{CH}^*\text{CH}(\text{Ph})\text{NH}_2$], ArC : 114.31, 117.44, 126.55, 126.77, 126.92, 128.21, 128.42, 128.77, 128.73, $\text{C-}ipso$: 138.97, 141.73, 148.77. **IR** $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (ATR) cm^{-1} : 3325, 3025, 2960, 2923, 2799, 1681, 1601, 1500, 1452, 1365, 1308, 1268, 1155, 1121, 1074, 1028, 913, 871, 808, 747, 695. **HR-ESI-TOF** $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $[\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2 + \text{H}]^+$: 343.2169; encontrada: 346.2172 (error = 0.8741 ppm).



4-Metilbencensulfonamido de sodio, Nuc 49. El *p*-toluensulfonamido de sodio se preparó como un sólido cristalino estable al hacer reaccionar cantidades equimolares de hidruro de sodio y *p*-toluensulfonamida en THF bajo atmósfera de nitrógeno por 24 h. Esto dio como resultado una suspensión

blanquecina de la cual se evaporó el solvente y se secó a vacío por tiempo prolongado, obteniéndose el producto de forma cuantitativa.^[52]

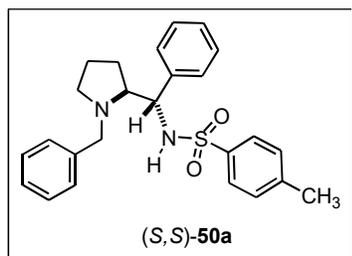


***N*-{(R)-[(S)-1-Bencilpirrolidin-2-il](fenil)metil}-4-metilbencen**

sulfonamida, (S,R)-50a. Se siguió el procedimiento general 7 para la síntesis de sulfonamidas utilizando 2.433 g (9.1 mmol) de la amina (S,R)-39a, 1.4 mL (1.02 g, 10 mmol, 1.1 equiv.) de Et_3N , 1.828 g (9.6 mmol, 1.05 equiv.) de cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (purificado

con extracción básica, recristalizado y secado a vacío) y 80 mL de THF; obteniéndose después de recristalizar, 3.301 g de la sulfonamida (S,R)-50a (7.85 mmol, 86% rendimiento aislado) como un polvo blanco cristalino, p. f. 140 °C; R_f 0.49 (hexano/AcOEt, 7:3); $[\alpha]_D^{25} = -104$ ($c = 1.0$, CHCl_3), δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz): 1.21-1.31 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.45-1.68 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.81 (dddd, 1H, $J = 13.4, 10.3, 8.2, 5.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 2.13 (td, 1H, $J = 9.2, 8.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{N}^*\text{CH}$), 2.27 (s, 3H, *p*- CH_3), 2.64 (td, 1H, $J = 8.2, 4.4$ Hz, $-\text{N}^*\text{CH}-^*\text{CHPh}$), 2.97 (ddd, 1H, $J = 9.5, 7.6, 2.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{N}^*\text{CH}$), 3.00, 3.57 (2d, 1H c/u, $J = 13.3$ Hz, NCH_2Ph), 4.4 [d, 1H, $J = 4.4$ Hz, $^*\text{CH}^*\text{CH}(\text{Ph})\text{NH}\text{SO}_2p\text{Tol}$], 5.5-6.0 (a, 1H, NH), 6.98-7.02 (m, 2H, ArH), 7.14-7.18 (m, 2H, ArH), 7.19-7.3 (m, 6H, ArH), 7.3-7.35 (m, 2H, ArH), 7.53-7.57 (m, 2H, ArH). δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz):

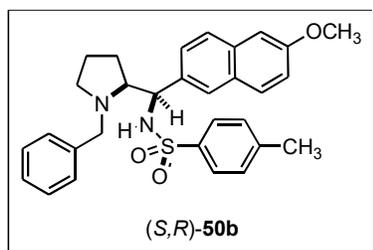
21.41 (-C₆H₄CH₃), 21.48 (-CH₂CH₂*CH-), 24.89 (-CH₂CH₂*CH-), 53.72 (-CH₂N*CH-), 56.58 (-N*CH-*CHPh), 56.77 (NCH₂Ph), 67.92 [*CH*CH(Ph)NHSO₂pTol], ArC: 126.99, 127.16, 127.26, 127.44, 127.98, 128.25, 128.31, 129.26, 135.92 (NCH₂Ph, C-*ipso*), 138.22 (SO₂C₆H₄, C-*ipso*), 138.63 (NCHCHPh, C-*ipso*), 143.25 (C₆H₄-CH₃, C-*ipso*). **IR** $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) **cm**⁻¹: 3303, 2926, 2801, 1599, 1423, 1321, 1152, 1054, 839, 807, 755, 697, 670, 590. **MS (IE) m/z (%)**: 160.1 (100), 161.1 (12.96). **HR-ESI-TOF [M+H]⁺** calculada para [C₂₅H₂₉N₂O₂S + H]⁺: 421.1944; encontrada: 421.1943 (error = -0.3007 ppm).



N-[(S,S)-1-Bencilpirrolidin-2-il](fenil)metil}-4-metilbencen

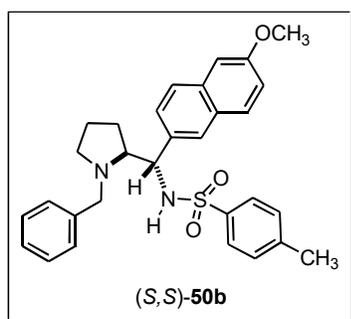
sulfonamida, (S,S)-50a. Se siguió el procedimiento general 7 con 1.4 g (4.24 mmol) de (S,S)-39a, 0.65 mL (0.47 g, 4.7 mmol) de Et₃N, 0.88 g (4.6 mmol) de cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo y 40 mL de THF; obteniéndose después de recristalizar, 1.38 g de la sulfonamida

(S,S)-50a (3.28 mmol, 77% rendimiento aislado) como cristales blancos, p. f. 137-138 °C (AcOEt/hexano); R_f 0.54 (hexano/AcOEt, 7:3); $[\alpha]_D^{25} = +127$ (c = 0.98, CHCl₃), δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.49-1.71 (m, 3H, -CH₂CH₂*CH-), 1.89 (ddd, 1H, J = 17.61, 12.39, 8.95 Hz, -CH₂CH₂*CH-), 2.28 (ddd, 1H, J = 9.74, 9.09, 6.8 Hz, -CH₂N*CH-), 2.35 (s, 3H, C₆H₅-CH₃), 2.82 (ddd, 1H, J = 9.88, 6.52, 3.44 Hz, -CH₂N*CH-), 3.04 (dt, 1H, J = 9.16, 4.03 Hz, -N*CH-*CHPh), 3.13, 3.38 (d, 2 x 1H, J = 12.96 Hz, NCH₂Ph), 4.28 (d, 1H, J = 4.03, -N*CH-*CHPh), 7.08-7.19 (m, 9H, ArH), 7.21-7.33 (m, 3H, ArH), 7.54-7.58 (m, 2H, ArH). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 21.41 (-C₆H₄CH₃), 23.91, 29.34 (-CH₂CH₂*CH-), 54.32 (-CH₂N*CH-), 60.33 (-N*CH-*CHPh), 60.68 (NCH₂Ph), 68.80 (-N*CH-*CHPh), ArC: 126.82, 126.96, 127.03, 128.09, 128.30, 128.62, 129.14, 137.75 (NCH₂Ph, C-*ipso*), 139.06 (SO₂C₆H₄-, C-*ipso*), 140.31 (NCHCHPh, C-*ipso*), 142.75 (C₆H₄-CH₃, C-*ipso*). **IR** $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) **cm**⁻¹: 3303, 2926, 2801, 1599, 1423, 1321, 1152, 1054, 839, 807, 755, 697, 670, 590. **HR-ESI-TOF [M+H]⁺** calculada para [C₂₅H₂₉N₂O₂S + H]⁺: 421.1944; encontrada: 421.1949 (error = 1.1237 ppm). **Anal. calcd.** para C₂₅H₂₈N₂O₂S: C, 71.40; H, 6.71; N, 6.66. Encontrado: C, 71.04; H, 6.89; N, 6.98.



N-{(*R*)-[(*S*)-1-Bencilpirrolidin-2-il](6-metoxinaftalen-2-il)metil}-4-metilbencensulfonamida, (*S,R*)-50b. Se siguió el procedimiento general 7 con 0.194 g (0.56 mmol) de (*S,R*)-39b, 0.094 mL (0.068 g, 0.67 mmol) de Et₃N, 0.117 g (0.615 mmol) de cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo y 10 mL de THF; obteniéndose 0.146 g de

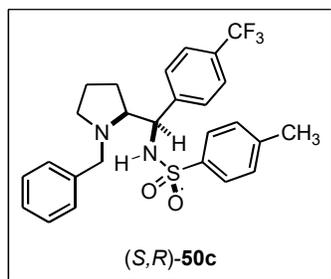
la sulfonamida (*S,R*)-50b (0.291 mmol, 52% rendimiento) como un aceite amarillo, $[\alpha]_D^{25} = -143$ ($c = 1.0$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.20-1.30 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 1.44-1.53, 1.54-1.66 (2m, 2H, CH₂CH₂*CH), 1.81-1.91 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 2.10-2.18 (m, 1H, CH₂N*CH), 2.20 [s, 3H, *p*-CH₃ (Ts)], 2.72 (td, 1H, $J = 8.0, 4.3$ Hz, CH₂N*CH), 2.97 (ddd, 1H, $J = 9.5, 7.3, 2.3$ Hz, CH₂N*CH), 3.05, 3.66 (2d, 1H *c/u*, $J = 13.2$ Hz, NCH₂Ph), 3.89 (s, 3H, -OCH₃), 4.54 [d, 1H, $J = 3.9$ Hz, *CH*CH(Ar)NHSO₂*p*Tol], 5.84 (a, 1H, -NHSO₂*p*Tol), ArH: 6.93 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 4H), 7.62 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 21.27 [*p*-CH₃ (Ts)], 21.49 (-CH₂CH₂*CH-), 24.99 (-CH₂CH₂*CH-), 53.68 (-CH₂N*CH-), 55.21 (-OCH₃), 56.68 [N*CH*CH(Ar)NHSO₂*p*Tol], 56.88 (NCH₂Ph), 67.93 [N*CH*CH(Ar)NHSO₂*p*Tol], ArC: 105.45, 118.61, 125.71, 125.91, 126.44, 126.95, 127.38, 128.22, 128.33, 129.16, 129.21, *C-ipso*: 128.45, 133.71, 133.86, 136.08, 138.24, 143.18, 157.45. IR $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm⁻¹: 3234 (a), 2924, 2805, 2160, 1667, 1619, 1453, 1421, 1323 (38% T), 1158, 1117, 1066, 1017, 934, 846, 813, 734, 699, 671. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculada para [C₃₀H₃₂N₂O₃S + H]⁺: 501.220642; encontrada: 501.220634 (error = -0.014915 ppm).



N-{(*S*)-[(*S*)-1-Bencilpirrolidin-2-il](6-metoxinaftalen-2-il)metil}-4-metilbencensulfonamida, (*S,S*)-50b. Se siguió el procedimiento general 7 con 0.14 g (0.405 mmol) de (*S,S*)-39b, 0.068 mL (49 mg, 0.485 mmol) de Et₃N, 84.8 mg (0.445 mmol) de cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo y 10 mL de THF; obteniéndose 34.4 mg de la sulfonamida (*S,S*)-50b (0.069 mmol, 17% rendimiento) como un

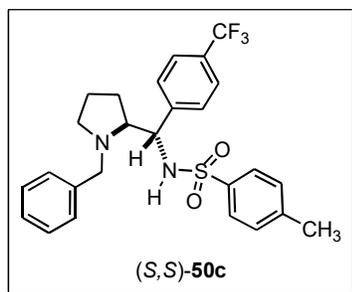
aceite amarillo. $[\alpha]_D^{20} = +116$ ($c = 0.99$, CHCl₃). $R_f = 0.16$ (Hex/AcOEt 8:2); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.48-1.52 (m, 3H, -CH₂CH₂*CH-), 1.86-1.94 (m, 1H, -CH₂CH₂*CH-), 2.23 [s, 3H, *p*-CH₃ (Ts)], 2.27-2.34 (m, 1H, -CH₂N*CH-), 2.85 (ddd, 1H, $J = 9.9, 6.0, 3.9$ Hz, -CH₂N*CH-), 3.10-3.16 (m, 1H, -CH₂N*CH-), 3.15, 3.42 (2d, 1H *c/u*, $J = 12.9$ Hz), 3.88 (s, 3H, -OCH₃), 4.35 [d, 1H, $J = 4.2$ Hz, *CH*CH(Ar)NHSO₂*p*Tol], 6.24 (a, 1H, -NHSO₂*p*Tol), ArH: 6.97-7.03 (m, 3H), 7.07 (dd, 1H, $J =$

8.9, 2.6 Hz), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 0.9$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.53 (d, 3H, $J = 8.3$ Hz). δ_c (CDCl₃, 125 MHz): 21.29 [*p*-CH₃ (Ts)], 23.95 (-CH₂CH₂*CH-), 29.30 (-CH₂CH₂*CH-), 54.35 (-CH₂N*CH-), 55.25 (-OCH₃), 60.53 [N*CH*CH(Ar)NHSO₂*p*Tol], 60.85 (NCH₂Ph), 68.70 [N*CH*CH(Ar)NHSO₂*p*Tol], ArC: 105.40, 118.72, 125.43, 125.84, 126.75, 126.98, 127.03, 128.31, 128.63, 129.03, 129.23, C-*ipso*: 128.40, 133.63, 135.17, 137.81, 139.09, 142.72, 157.50. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 3276, 2922, 2851, 2361, 2191, 1978, 1632, 1605, 1484, 1453, 1391, 1326, 1265, 1217, 1155, 1092, 1030, 925, 900, 854, 811, 742, 702, 665. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculada para [C₃₀H₃₂N₂O₃S + H]⁺: 501.220642; encontrada: 501.220505 (error = -0.272287 ppm).



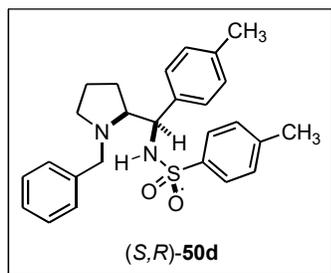
N-{(*R*)-[(*S*)-1-Bencilpirrolidin-2-il][4-(trifluorometil)fenil]metil}-4-metilbencensulfonamida, (*S,R*)-**50c**. Se siguió el procedimiento general 7 con 0.445 g (1.332 mmol) de (*S,R*)-**39c**, 0.22 mL (0.16 g, 1.6 mmol) de Et₃N, 0.279 g (1.465 mmol) de cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo y 25 mL de THF; obteniéndose 0.592 g de la sulfonamida (*S,R*)-**50c** (1.212 mmol, 91% rendimiento) como un aceite amarillo, R_f

= 0.27 (Hex/AcOEt 8:2); $[\alpha]_D^{25} = -92$ ($c = 1.02$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.19-1.28 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 1.48-1.66 (2m, 2H, CH₂CH₂*CH), 1.71-1.81 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 2.15 (c, 1H, $J = 8.9$ Hz, CH₂N*CH), 2.26 [s, 3H, *p*-CH₃ (Ts)], 2.66 (td, 1H, $J = 8.2, 4.4$ Hz, CH₂N*CH), 2.99 (ddd, 1H, $J = 9.5, 7.4, 2.7$ Hz, CH₂N*CH), 3.03, 3.56 (2 d, 1H c/u, $J = 13.2$ Hz, NCH₂Ph), 4.43 [d, 1H, $J = 4.3$ Hz, *CH*CH(Ph)NHSO₂*p*Tol], 5.81 (a, 1H, -NHSO₂*p*Tol), ArH: 6.99 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.49 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz). δ_c (CDCl₃, 125 MHz): 21.32 [*p*-CH₃ (Ts)], 21.43 (-CH₂CH₂*CH-), 24.89 (-CH₂CH₂*CH-), 53.63 (-CH₂N*CH-), 56.31 [N*CH*CH(Ar)NHSO₂*p*Tol], 56.69 (NCH₂Ph), 67.50 [N*CH*CH(Ar)NHSO₂*p*Tol], 125.16 (-CF₃), ArC: 124.94 (c, $^3J_{C-F} = 3.8$ Hz, C-C-CF₃), 127.08, 127.39, 127.51, 128.24, 128.29, 129.37, C-*ipso*: 129.42 (c, $^2J_{C-F} = 32.0$ Hz), 135.59, 137.92, 142.98, 143.63. IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (ATR) cm⁻¹: 3234 (a), 2924, 2805, 2160, 1977, 1667, 1619, 1495, 1453, 1421, 1323, 1158, 1117, 1092, 1066, 1017, 934, 846, 813, 765, 734, 699, 671. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculada para [C₂₆H₂₇F₃N₂O₂S + H]⁺: 489.181812; encontrada: 489.182077 (error = 0.542975 ppm).



***N*-{*(S)*-[*(S)*-1-Bencilpirrolidin-2-il][4-(trifluorometil)fenil]metil}-4-metilbencensulfonamida, (*S,S*)-50c.** Se siguió el procedimiento general 7 con 93.2 mg (0.279 mmol) de (*S,S*)-39c, 0.05 mL (33.84 mg, 0.334 mmol) de Et₃N, 58.5 mg (0.307 mmol) de cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo y 10 mL de THF; obteniéndose 88.5 mg de la sulfonamida (*S,S*)-50c (0.181 mmol, 65% rendimiento) como un

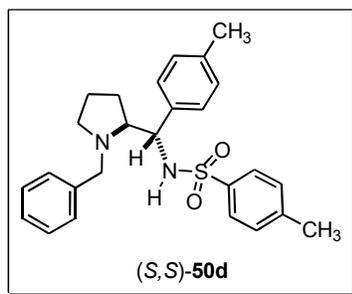
aceite amarillo, $R_f = 0.25$ (Hex/AcOEt 8:2); $[\alpha]_D^{25} = +95$ ($c = 1.07$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.46-1.54 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 1.56-1.73 (2m, 2H, CH₂CH₂*CH), 1.89 (dc, 1H, $J = 12.9, 8.9$, CH₂CH₂*CH), 2.29-2.38 (m, 1H, CH₂N*CH), 2.34 (s, 3H, -CH₃), 2.85 (ddd, 1H, $J = 10.1, 6.8, 3.5$ Hz, CH₂N*CH), 3.03 (ddd, 1H, $J = 8.9, 4.2, 4.1$ Hz, CH₂N*CH), 3.22, 3.42 (d, 1H c/u, $J = 13.0$ Hz, NCH₂Ph), 4.22 [d, 1H, $J = 4.4$ Hz, *CH*CH(Ar)NHSO₂pTol], 6.24 (a, 1H, NHSO₂pTol), ArH: 7.10 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.34 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.51 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 21.30 [*p*-CH₃ (Ts)], 23.87 (-CH₂CH₂*CH-), 29.16 (-CH₂CH₂*CH-), 54.27 (-CH₂N*CH-), 60.12 [N*CH*CH(Ar)NHSO₂pTol], 60.77 (NCH₂Ph), 68.56 [N*CH*CH(Ar)NHSO₂pTol], ArC: 125.00 (c , $^3J_{C-F} = 3.8$ Hz, C-C-CF₃), 126.99, 127.23, 127.44, 128.45, 128.58, 129.21, C-*ipso*: 129.23 (c , $^2J_{C-F} = 32.6$ Hz), 137.34, 138.75, 143.15, 144.41. IR $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm⁻¹: 3309, 2923, 2848, 2807, 2357, 2161, 2034, 1984, 1619, 1598, 1431, 1325, 1162, 1124, 1068, 1018, 918, 845, 815, 731, 695, 681, 653. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculada para [C₂₆H₂₇F₃N₂O₂S + H]⁺: 489.181811; encontrada: 489.181847 (error = 0.072803 ppm).



***N*-{*(R)*-[*(S)*-1-Bencilpirrolidin-2-il](*p*-tolil)metil}-4-metilbencensulfonamida, (*S,R*)-50d.** Se siguió el procedimiento general 7 con 0.396 g (1.411 mmol) de (*S,R*)-39d, 0.24 mL (0.171 g, 1.693 mmol) de Et₃N, 0.296 g (1.55 mmol) de cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo y 30 mL de THF; obteniéndose 0.46 g de la sulfonamida (*S,R*)-50d (1.058 mmol, 75% rendimiento) como un aceite amarillo, $R_f = 0.29$

(Hex/AcOEt 8:2); $[\alpha]_D^{25} = -118$ ($c = 1.1$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.23-1.32 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 1.45-1.64 (2m, 2H, CH₂CH₂*CH), 1.78-1.87 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 2.10 (td, 1H, $J = 9.2, 8.5$ Hz, CH₂N*CH), 2.26 [s, 3H, -CH₃ (Ts)], 2.31 (s, 3H, C₆H₄-CH₃), 2.61 (td, 1H, $J = 8.2, 4.4$ Hz, CH₂N*CH-*CHPh), 2.94-2.99 (m, 1H, CH₂N*CH), 2.98, 3.52 (2d, 1H c/u, $J = 13.3$ Hz,

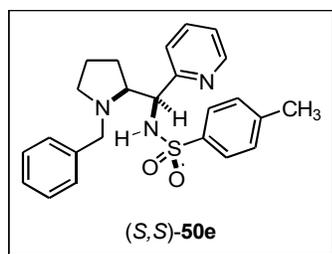
NCH_2Ph), 4.30 [d, 1H, $J = 4.3$ Hz, $^*\text{CH}^*\text{CH}(\text{Ar})\text{NHSO}_2p\text{Tol}$], 5.73 (a, 1H, $-\text{NHSO}_2p\text{Tol}$), ArH : 6.99 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.06 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.26 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.3$ Hz), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.55 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz). δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz): 21.07 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 21.36 [$p\text{-CH}_3$ (Ts)], 21.46 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH-}$), 24.84 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH-}$), 53.71 ($-\text{CH}_2\text{N}^*\text{CH-}$), 56.34 [$\text{N}^*\text{CH-}^*\text{CH}(\text{Ar})\text{NHSO}_2p\text{Tol}$], 56.72 (NCH_2Ph), 67.99 [$\text{N}^*\text{CH}^*\text{CH}(\text{Ar})\text{NHSO}_2p\text{Tol}$], ArC : 126.92, 127.03, 127.39, 128.20, 128.68, 129.22, $\text{C-}ipso$: 135.58, 135.80, 136.81, 138.24, 143.18. **IR** $\tilde{\nu}_{\text{max}}(\text{ATR})$ cm^{-1} : 6272, 2921, 2853, 2804, 2362, 2160, 1978, 1598, 1514, 1494, 1453, 1327, 1161, 1117, 1091, 1030, 929, 811, 770, 736, 699, 670. **HR-ESI-TOF** $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $[\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$: 435.210077; encontrada: 435.210923 (error = 1.944443 ppm).



***N*-{(*S*)-[(*S*)-1-Bencilpirrolidin-2-il](*p*-tolil)metil}-4-metilbencen**

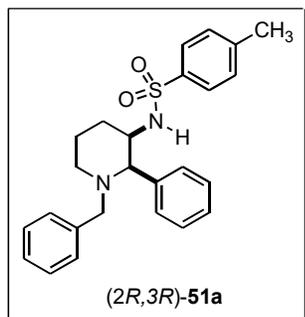
sulfonamida, (*S,S*)-50d. Se siguió el procedimiento general 7 con 0.146 g (0.52 mmol) de (*S,S*)-39d, 0.09 mL (63.2 mg, 0.624 mmol) de Et_3N , 0.109 g (0.572 mmol) de cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo y 15 mL de THF; obteniéndose 0.104 g de la sulfonamida (*S,S*)-50d (0.239 mmol, 46% rendimiento) como un sólido cristalino amarillo, p.

f. 192 °C; $R_f = 0.29$ (Hex/AcOEt 8:2); $[\alpha]_D^{25} = +106$ ($c = 1.03$, CHCl_3); δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz): 1.46-1.69 (2m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH}$), 1.86 (dc, 1H, $J = 12.3, 8.9$ Hz), 2.20-2.31 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{N}^*\text{CH}$), 2.24 [s, 3H, $-\text{CH}_3$ (Ts)], 2.34 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 2.79 (a, 1H, $\text{CH}_2\text{N}^*\text{CH}$), 3.02 (a, 1H, $\text{CH}_2\text{N}^*\text{CH-}^*\text{CHPh}$), 3.14, 3.43 (2d, 1H c/u, $J = 12.9$ Hz), 4.17 [d, 1H, $J = 3.3$ Hz, $^*\text{CH}^*\text{CH}(\text{Ar})\text{NHSO}_2p\text{Tol}$], 6.10 (a, 1H, $-\text{NHSO}_2p\text{Tol}$), ArH : 6.95, 7.05 (2d, 2H c/u, $J = 7.9$ Hz), 7.12 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.57 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz). δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz): 20.92 [$-\text{CH}_3$ (Ts)], 21.36 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 23.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH-}$), 29.12 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2^*\text{CH-}$), 54.18 ($-\text{CH}_2\text{N}^*\text{CH-}$), 60.10 [$\text{N}^*\text{CH-}^*\text{CH}(\text{Ar})\text{NHSO}_2p\text{Tol}$], 60.67 (NCH_2Ph), 68.77 [$\text{N}^*\text{CH}^*\text{CH}(\text{Ar})\text{NHSO}_2p\text{Tol}$], ArC : 126.73, 126.96, 127.00, 128.26, 128.63, 128.74, 128.95, 129.07, $\text{C-}ipso$: 136.52, 137.21, 137.71, 139.08, 142.65. **IR** $\tilde{\nu}_{\text{max}}(\text{ATR})$ cm^{-1} : 3291, 3058, 3029, 2958, 2866, 2806, 2209, 2035, 1979, 1518, 1492, 1451, 1427, 1407, 1318, 1161, 1092, 1072, 921, 810, 734, 706, 695, 666. **HR-ESI-TOF** $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $[\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$: 435.210076; encontrada: 435.209734 (error = -0.787564 ppm).


***N*-{*(S)*-[*(S)*-1-Bencilpirrolidin-2-il](piridin-2-il)metil}-4-**

metilbencensulfonamida, (*S,S*)-50e. Se siguió el procedimiento general 7 con 50 mg (0.187 mmol) de (*S,S*)-39e, 0.03 mL (22.7 mg, 0.224 mmol) de Et₃N, 39.1 mg (0.205 mmol) de cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo y 8 mL de THF; obteniéndose 33.8 mg de la sulfonamida

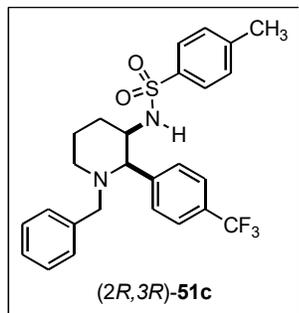
(*S,S*)-50e (0.08 mmol, 43% rendimiento) como un aceite café; δ_{H} (CDCl₃, 500 MHz): 1.27-1.37 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 1.51-1.70 (2m, 2H, CH₂CH₂*CH), 1.78-1.87 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 2.05-2.12 (m, 1H, CH₂N*CH), 2.22 (s, 3H, -CH₃), 2.88-3.00 (m, 3H, CH₂N*CH, CH₂N*CH, NCH₂Ph), 3.27 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, NCH₂Ph), 4.38 [d, 1H, *J* = 5.1 Hz, *CH*CH(Pyr)NHSO₂*p*Tol], 5.89 (a, 1H, -NHSO₂*p*Tol), ArH: 6.96 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.04 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz), 7.14 (ddd, 1H, *J* = 7.3, 4.9, 1.3 Hz), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.54-7.66 (m, 4H), 8.47 (ddd, 1H, *J* = 4.9, 1.7, 0.9 Hz). δ_{C} (CDCl₃, 125 MHz): 21.34 (-CH₃), 21.93 (-CH₂CH₂*CH-), 25.39 (-CH₂CH₂*CH-), 53.82 (-CH₂N*CH-), 57.15 (NCH₂Ph), 58.63 [N*CH*CH(Pyr)NHSO₂*p*Tol], 66.84 (-CH₂N*CH-), ArC: 122.22, 122.65, 126.76, 127.33, 128.00, 128.06, 129.36, 136.05, 148.64, C-*ipso*: 135.47, 138.59, 143.36, 159.01. IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (ATR) cm⁻¹: 3246 (a), 2923, 2797, 2161, 2025, 1976, 1677, 1592, 1494, 1469, 1437, 1401, 1330, 1160, 1119, 1092, 1029, 996, 935, 844, 813, 749, 699, 670. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculada para [C₂₄H₂₇N₃O₂S + H]⁺: 422.189676; encontrada: 422.189936 (error = 0.616678 ppm).


***N*-[(2*R*,3*R*)-1-Bencil-2-fenilpiperidin-3-il]-4-metilbencensulfonamida,**

(2*R*,3*R*)-51a. Se siguió el procedimiento general 7 con 0.237 g (0.89 mmol) de (2*R*,3*R*)-41a, 0.14 mL (99 mg, 0.98 mmol) de Et₃N, 0.178 g (0.93 mmol) de cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo y 15 mL de THF; obteniéndose 0.247 g de la sulfonamida (2*R*,3*R*)-51a (0.6 mmol, 67% rendimiento) como una espuma blanca; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31$ (*c* = 1.07, CHCl₃). δ_{H}

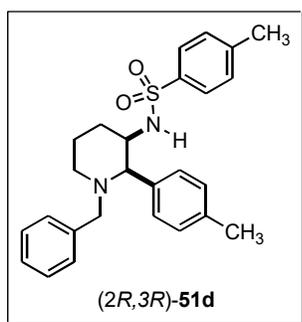
(CDCl₃, 270 MHz): 1.46-1.67, 1.85-2.0, (2m, 4H, CH₂CH₂*CH, CH₂N*CH), 2.11-2.19 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 2.33 (s, 3H, -CH₃), 2.74 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz, NCH₂Ph), 2.97-3.03 (m, 1H, CH₂N*CH), 3.37 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, CH₂N*CHPh), 3.38-3.43 [m, 1H, *CH(Ph)-*CHNHSO₂*p*Tol], 3.90 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz, NCH₂Ph), 5.26 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, -NHSO₂*p*Tol), ArH: 6.97 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.10-7.34 (m, 12H). δ_{C} (CDCl₃, 68 MHz): 19.86 (-CH₂CH₂*CH-), 21.38 (-CH₃), 31.08 (-CH₂CH₂*CH-), 53.49 (-CH₂N*CH-), 54.83 [N*CH(Ph)-*CHNHSO₂*p*Tol], 59.20 (NCH₂Ph), 70.67 [N*CH(Ar)-*CHNHSO₂*p*Tol], ArC: 126.51, 126.86, 127.21, 127.89, 128.26, 128.29, 128.36, 129.22, C-*ipso*: 137.11, 138.68, 139.53, 142.22. IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (ATR) cm⁻¹: 3368, 3324, 2945, 2793, 2164, 2017,

1599, 1493, 1450, 1420, 1327, 1275, 1159, 1129, 1094, 1027, 983, 944, 910, 864, 808, 747, 703, 656. **HR-ESI-TOF** $[M+H]^+$ calculada para $[C_{25}H_{29}N_2O_2S + H]^+$: 421.1944; encontrada: 421.194426 (error = 0.572950 ppm).



***N*-[(2*R*,3*R*)-1-Bencil-2-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il]-4-metil bencensulfonamida, (2*R*,3*R*)-51c.** Se siguió el procedimiento general 7 con 0.307 g (0.917 mmol) de (2*R*,3*R*)-41c, 0.15 mL (0.111 g, 1.1 mmol) de Et₃N, 0.192 g (1.01 mmol) de cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo y 15 mL de THF; obteniéndose 0.17 g de la sulfonamida (2*R*,3*R*)-51c (0.348 mmol, 38% rendimiento) como un aceite amarillo. $R_f = 0.27$ (Hex/AcOEt 8:2); $[\alpha]_D^{25} = +5$ ($c = 1.05$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.50-1.57 (m,

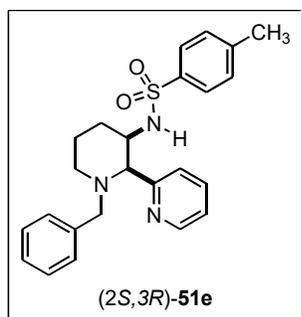
1H, CH₂CH₂*CH), 1.64 (td, 1H, $J = 13.0, 3.4$ Hz, CH₂CH₂*CH), 1.87-2.00 (m, 2H, CH₂CH₂*CH, CH₂N*CH), 2.17-2.24 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 2.31 (s, 3H, -CH₃), 2.74 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, NCH₂Ph), 2.96-3.05 (m, 1H, CH₂N*CH), 3.42 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, CH₂N*CHPh), 3.43-3.48 [m, 1H, *CH(Ar)-*CHNHSO₂*p*Tol], 3.76 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, NCH₂Ph), 5.41 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, NHSO₂*p*Tol), ArH: 6.98 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.2-7.34 (m, 11H). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 19.66 (CH₂CH₂*CH-), 21.16 (-CH₃), 31.33 (-CH₂CH₂*CH-), 53.41 (-CH₂N*CH-), 54.55 [N*CH(Ar)*CHNHSO₂*p*Tol], 59.22 (NCH₂Ph), 70.37 (-CH₂N*CH-), 122.88 (-CF₃), ArC: 125.00 (c , ³ $J_{C-F} = 3.8$ Hz, C-C-CF₃), 126.31, 127.02, 128.16, 128.24, 128.33, 129.16, C-*ipso*: 129.23 (c , ² $J_{C-F} = 32.6$ Hz), 136.95, 138.11, 142.70, 143.79. **IR** $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm⁻¹: 6296, 2925, 2853, 2799, 2162, 1980, 1618, 1600, 1495, 1451, 1417, 1323, 1157, 1114, 1093, 1067, 1017, 983, 945, 908, 846, 812, 740, 688, 655. **HR-ESI-TOF** $[M+H]^+$ calculada para $[C_{26}H_{27}F_3N_2O_2S + H]^+$: 489.181811; encontrada: 489.18209 (error = 0.569550 ppm).



***N*-[(2*R*,3*R*)-1-Bencil-2-*p*-tolilpiperidin-3-il]-4-metilbencen sulfonamida, (2*R*,3*R*)-51d.** Se siguió el procedimiento general 7 con 0.182 g (0.648 mmol) de (2*R*,3*R*)-41d, 0.11 mL (78.6 mg, 0.78 mmol) de Et₃N, 0.136 g (0.712 mmol) de cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo y 15 mL de THF; obteniéndose 0.19 g de la sulfonamida (2*R*,3*R*)-51d (0.44 mmol, 68% rendimiento) como un polvo amarillo. p. f. = 184 °C; $R_f = 0.27$ (Hex/AcOEt 8:2); $[\alpha]_D^{25} = +9$ ($c = 1.06$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz):

1.43-1.52 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 1.53-1.63 (m, 1H, CH₂CH₂*CH), 1.87-1.99 (m, 2H, CH₂CH₂*CH,

CH_2N^*CH), 2.11-2.18 (m, 1H, $CH_2CH_2^*CH$), 2.25 (s, 3H, $-CH_3$), 2.34 (s, 3H, $-CH_3$), 2.72 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz, NCH_2Ph), 2.92-3.02 (m, 1H, CH_2N^*CH), 3.33 [d, 1H, $J = 2.2$ Hz, $^*CH(Ar)-^*CHNHSO_2pTol$], 3.38 [dd, 1H, $J = 7.0, 2.9$ Hz, $^*CH(Ar)-^*CHNHSO_2pTol$], 3.89 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, NCH_2Ph), 5.31 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, *CHNHSO_2pTol), ArH : 6.88 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.96 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 8H). δ_c ($CDCl_3$, 125 MHz): 19.80 ($-CH_2CH_2^*CH-$), 21.01, 21.32 (2 x $-CH_3$), 31.15 ($-CH_2CH_2^*CH-$), 53.38 ($-CH_2N^*CH-$), 54.84 [$N^*CH(Ar)-^*CHNHSO_2pTol$], 59.03 (NCH_2Ph), 70.13 [$N^*CH(Ar)-^*CHNHSO_2pTol$], ArC : 126.53, 126.71, 127.53, 128.14, 128.20, 128.87, 128.90, $C-ipso$: 136.35, 136.65, 137.05, 138.66, 141.96. **IR** $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm^{-1} : 3326, 2943, 2852, 2785, 2360, 2164, 2032, 1974, 1599, 1516, 1490, 1449, 1420, 1328, 1311, 1276, 1159, 1133, 1121, 1094, 1070, 1029, 981, 937, 907, 863, 806, 733, 688, 657. **HR-ESI-TOF** $[M+H]^+$ calculada para $[C_{26}H_{30}N_2O_2S + H]^+$: 435.210076; encontrada: 435.210563 (error = 1.117260 ppm).

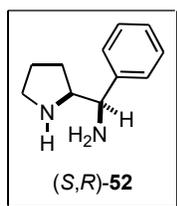


***N*-[(2*S*,3*R*)-1-Bencil-2-(piridin-2-il)piperidin-3-il]-4-metilbencen**

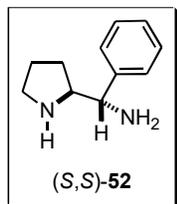
sulfonamida, (2*S*,3*R*)-51e. Se siguió el procedimiento general 7 con 19.3 mg (0.072 mmol) de (2*S*,3*R*)-41e, 0.01 mL (8.8 mg, 0.087 mmol) de Et_3N , 15.1 g (0.08 mmol) de cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonylo y 8 mL de THF; obteniéndose 9.4 mg de la sulfonamida (2*S*,3*R*)-51e (0.022 mmol, 31% rendimiento) como un aceite café. δ_H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1.50-1.66

(m, 2H, $CH_2CH_2^*CH$), 1.82-1.93 (m, 1H, $CH_2CH_2^*CH$), 2.02-2.12 (m, 2H, $CH_2CH_2^*CH$, CH_2N^*CH), 2.34 (s, 3H, $-CH_3$), 2.92 (dt, 1H, $J = 11.7, 3.7$ Hz, CH_2N^*CH), 2.99 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz, NCH_2Ph), 3.55 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, CH_2N^*CHPh), 3.58-3.64 [m, 1H, $^*CH(Pyr)-^*CHNHSO_2pTol$], 3.68 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz, NCH_2Ph), 6.19 (a, *CHNHSO_2pTol), ArH : 7.01-7.06 (m, 3H), 7.21-7.32 (m, 7H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.48 (td, 1H, $J = 7.7, 1.7$ Hz), 8.39 (ddd, 1H, $J = 4.8, 1.8, 1.0$ Hz). δ_c ($CDCl_3$, 125 MHz): 20.15 ($-CH_2CH_2^*CH-$), 21.38 ($-CH_3$), 30.45 ($-CH_2CH_2^*CH-$), 51.91 ($-CH_2N^*CH-$), 52.95 [$N^*CH(Pyr)-^*CHNHSO_2pTol$], 58.84 (NCH_2Ph), 69.74 ($-CH_2N^*CH-$), ArC : 122.18, 123.44, 126.60, 126.96, 128.21, 128.51, 129.25, 136.11, 148.90, $C-ipso$: 137.54, 138.47, 142.31, 159.31. **IR** $\tilde{\nu}_{max}$ (ATR) cm^{-1} : 3297 (a), 2924, 2855, 2799, 2359, 2161, 1978, 1591, 1494, 1451, 1435, 1406, 1329, 1158, 1121, 1092, 1072, 1026, 981, 944, 909, 813, 777, 736, 701, 685, 666. **HR-ESI-TOF** $[M+H]^+$ calculada para $[C_{24}H_{27}N_3O_2S + H]^+$: 422.189675; encontrada: 422.190280 (error = 1.431475 ppm).

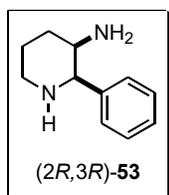
Procedimiento general 10 para la remoción del grupo bencilo mediante hidrogenación catalítica. Una determinada cantidad de diamina a desbencilar fue disuelta en 50 mL de EtOH acidificado con 1.1 equiv. de AcOH, en un vaso de cuarzo bajo atmósfera inerte para reactor de alta presión. Subsecuentemente, 15% p/p de Pd(OH)₂/C (1%) se adicionó a la solución y después, el recipiente se colocó dentro del reactor con agitación mecánica. Posteriormente, el sistema se purgó dos veces con hidrógeno. Finalmente, el reactor se cargó con 1000 psi de presión de H₂ y se calentó a 60 °C durante 72 h. Después de este periodo, la temperatura se disminuyó automáticamente a 25 °C y luego la suspensión se vertió en un lecho de celita para remover el catalizador y el filtrado se concentró a vacío. El crudo se purificó mediante columna cromatográfica, usando CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH_(conc) (90:9:1) como eluyente, obteniendo la diamina correspondiente.



(R)-Fenil[(S)-pirrolidin-2-il]metanamina, (S,R)-52. Se siguió el procedimiento general 10 con 0.609 g (2.3 mmol) de la diamina (S,R)-39a, 0.29 mL (0.302 g, 5 mmol, 2.2 equiv.) de AcOH y 61 mg de Pd(OH)₂/C (1%-p) con 1000 psi H₂. Se obtuvieron 0.365 g (2.07 mmol, 90% rendto.) de la diamina (S,R)-52 como un aceite traslúcido inestable. δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz): 1.70-2.10 (m, 4H, CH₂CH₂*CH), 3.26-3.42 (m, 2H, CH₂CH₂N), 3.83 (ddd, 1H, *J* = 7.9, 7.5, 4.3 Hz, CH₂N*CH), 4.58 [d, 1H, *J* = 4.1 Hz, *CH*CH(Ph)NH₂], 7.24-7.48 (m, 5H, ArH). δ_{C} (CDCl₃, 100 MHz): 24.14, 24.24 (CH₂CH₂*CH), 45.68 (CH₂CH₂N), 54.45 [*CH*CH(Ph)NH₂], 64.94 (N*CHCH₂), ArC: 126.44, 127.75, 128.69, 140.96 (C-*ipso*). HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculada para [C₁₁H₁₇N₂ + H]⁺: 177.1386; encontrada: 177.1389 (error = 1.5517 ppm).

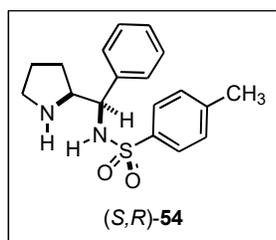


(S)-Fenil[(S)-pirrolidin-2-il]metanamina, (S,S)-52. Se siguió el procedimiento general 10 con 0.609 g (2.3 mmol) de la diamina (S,S)-39a, 0.29 mL (0.302 g, 5 mmol, 2.2 equiv.) de AcOH y 61 mg de Pd(OH)₂/C (1%-p) con 1000 psi H₂. Se obtuvieron 0.122 g (0.69 mmol, 30% rendto.) de la diamina (S,S)-52 como un aceite amarillo inestable. δ_{H} (CDCl₃, 270 MHz): 1.20-1.88 (m, 4H, CH₂CH₂*CH), 2.08 (a, 3H, -NH-, -NH₂), 2.95 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, CH₂CH₂N), 3.23 (c, 1H, *J* = 7.4 Hz, CH₂N*CH), 3.65 [d, 1H, *J* = 8.2 Hz, CHCH(Ph)NH₂], 7.19-7.44 (m, 5H, ArH). δ_{C} (CDCl₃, 68 MHz): 25.87, 28.89 (CH₂CH₂*CH), 46.62 (CH₂CH₂N), 60.96 [CHCH(Ph)NH₂], 65.09 (CH₂N*CH), ArC: 127.00, 127.03, 128.23, 144.56 (C-*ipso*). HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculada para [C₁₁H₁₇N₂ + H]⁺: 177.1386; encontrada: 177.1384 (error = -1.2708 ppm).



(2R,3R)-2-Fenilpiperidin-3-amina, (2R,3R)-53. Se siguió el procedimiento general 10 empleando 0.54 g (1.8 mmol) de la diamina (2R,3R)-41a, 0.12 mL de AcOH (0.12 g, 2 mmol) y 81mg de Pd(OH)₂/C (1%-p) con 1000 psi H₂. Se obtuvo la diamina (2R,3R)-53 en 80% de rendimiento como un aceite amarillo. δ_{H} (CDCl₃,

500 MHz): 1.32-1.45 (m, 1H, CH₂CH₂CHNH₂), 1.63-1.79 (m, 2H, CH₂CH₂CHNH₂), 1.81-1.92 (m, 1H, CH₂CH₂CHNH₂), 2.68 (td, 1H, *J* = 11.8, 2.7 Hz, CH₂CH₂NH), 2.90 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, CH₂CH₂CHNH₂), 3.11 (dd, 1H, *J* = 10.4, 3.1 Hz, CH₂CH₂NH), 3.74 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, CHCHNH), 7.07-7.32 (m, 5H, ArH); δ_{C} (CDCl₃, **125 MHz):** 19.48 (NHCH₂-CH₂-CH₂-), 31.94 (NHCH₂-CH₂-CH₂-), 47.28 (NHCH₂CH₂CH₂-), 50.48 (CH₂CHNH₂), 64.60 [CH(Ph)NH], ArC: 126.30, 126.71, 128.07, 142.45 [CH(Ph), *C-ipso*]. Los desplazamientos químicos y otros datos espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura.^[33a]



4-Metil-N-{(R)-fenil[(S)-pirrolidin-2-il]metil}bencensulfonamida, (S,R)-54. Se agregaron 0.17 mL (0.226 g, 1.584 mmol, 3 equiv.) de α -cloroetilcloroformiato a una solución de 0.222 g (0.528 mmol) de la sulfonamida (S,R)-50a con 15 mL de tolueno y mallas moleculares de 4 Å en un matraz de cuello largo para microondas provisto de refrigerante y

acondicionado con atmósfera inerte, agitándose durante 15 min. La mezcla de reacción se colocó dentro del equipo de microondas y se calentó a 100 °C durante 8 h, irradiando a 2450 MHz con una potencia de 60 W. Una vez transcurrido ese tiempo la mezcla se dejó enfriar y se le agregaron 10 equivalentes de HCl (2.4 mL 1M). Esta solución se extrajo con cloruro de metileno, secando la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro y evaporando el disolvente. El crudo se redisolvió en metanol y la solución se calentó a reflujo durante 5 h. El metanol se evaporó a presión reducida y el crudo se extrajo con cloruro de metileno y agua. La fase acuosa fue basificada y se volvió a extraer con acetato de etilo. Esta fase orgánica se evaporó y el crudo se purificó por columna de sílice empleando una mezcla de cloruro de metileno y metanol 95:5. Se obtuvieron 95.6 mg (0.289 mmol) del producto de desbencilación equivalentes al 55% de rendimiento. p. f. 127 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -87$ (*c* = 1.0, CHCl₃); δ_{H} (CDCl₃, **270 MHz):** 1.46-1.75 (m, 4H, CH₂CH₂*CH), 2.34 (s, 3H, *p*-CH₃), 2.75-2.92 (m, 2H, CH₂CH₂N), 3.35 (c, 1H, *J* = 6.7 Hz, CH₂N*CH), 4.17 [d, 1H, *J* = 6.2 Hz, CHCH(Ph)NH₂], ArH: 7.04-7.18 (m, 7 H), 7.51 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz). δ_{C} (CDCl₃, **68 MHz):** 21.38 (*p*-CH₃), 24.77, 27.16 (CH₂CH₂*CH), 46.33 (CH₂CH₂N), 60.69 [CH*CH(Ph)NHSO₂*p*Tol], 62.85

(NCHCHPh), ArC: 127.16, 127.24, 127.31, 128.07, 129.16, C-*ipso*: 137.03, 138.67, 142.87. **IR** $\tilde{\nu}_{\max}$ **(ATR) cm⁻¹**: 3312, 3060, 2965, 2875, 2622 (a), 1597, 1492, 1444, 1316, 1155, 1080, 1040, 991, 886, 836, 812, 752, 699, 657. **HR-ESI-TOF [M+H]⁺** calculada para [C₁₈H₂₂N₂O₂S + H]⁺: 331.1475; encontrada: 331.1471 (error = -1.1367 ppm).

3.8 Bibliografía

1. E. Juaristi, *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional*, El Colegio Nacional: México, **2007**, pp. 83-88.
2. (a) G. Procter, *Stereoselectivity in Organic Synthesis*, Oxford Science Publications: Oxford RU, 1998, pp. 8-11. (b) G. Procter, *ibid.*, pp. 16-17.
3. M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6071-6072.
4. (a) E. Juaristi, *Fisicoquímica Orgánica*, El Colegio Nacional: México, **2008**, pp. 119-124.
5. (a) E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science: Sausalito CA, **2006**, pp. 640-641, 643. (b) E. D. Hughes, F. Juliusburger, S. Masterman, B. Topley, J. Weiss, *J. Chem. Soc.*, 1935, 1525-1529. (c) E. D. Hughes, F. Juliusburger, A. D. Scott, B. Topley, J. Weiss, *J. Chem. Soc.*, **1936**, 1173-1175. (d) W. A. Cowdrey, E. D. Hughes, T. P. Nevell, C. L. Wilson, *J. Chem. Soc.*, **1938**, 209-211.
6. R. Bruckner, *Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms*, Harcourt Academic Press: San Diego CA, **2002**, 69-71.
7. (a) A. Luna, I. Alfonso, V. Gotor, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3627-3629. (b) S. Kano, T. Yokomatsu, H. Iwasawa, S. Shibuya, *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 3341-3347.
8. M. Whiting, J. C. Tripp, Y.-C. Lin, W. Lindstrom, A. J. Oslon, J. H. Elder, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 7697-7710.
9. R. J. Cherney, J. B. Brogan, R. Mo, Y. C. Lo, G. Yang, P. B. Miller, P. A. Scherle, B. F. Molino, P. H. Carter, C. P. Decicco, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 597-601.
10. L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier: Amsterdam, **2005**, pp. 428-429.
11. (a) J. H. Boyer, S. E. Ellzey, Jr., *J. Org. Chem.*, **1958**, *23*, 127-129. (b) J. H. Boyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 5865-5866. (c) Z. Dokuzovič, N. K. Roberts, J. F. Sawyer, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, *108*, 2034-2039. (d) V. J. Gatto, K. A. Arnold, A. M. Viscariello, S. R. Miller, C. R. Morgan, G. W. Gokel, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5373-5384.
12. Y. Nakamura, M. Hirai, K. Tamotso, Y. Yonezawa, C.-H. Shin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, *68*, 1369-1377.
13. F. Benedetti, S. Norbedo, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 10071-10074.

14. (a) F. J. Quijada, V. Gotor, F. Rebolledo, *Org. Letters*, **2010**, *12*, 3602-3605. (b) F. J. Quijada, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 7670-7674.
15. T. Nagata, M. Nagamochi, S. Kobayashi, S. Komoriya, T. Yoshino, H. Kanno, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 4587-4592.
16. S.-H. Lee, J. Yoon, S.-H. Chung, Y.-S. Lee, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2139-2145.
17. (a) S. Y. Ko, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 2689-2691.
18. (a) J. Wiss, C. Fleury, C. Heuberger, U. Onken, *Org. Proc. Res. Develop.*, **2007**, *11*, 1096-1103. (b) H. Wolff, *Organic Reactions* (N. Y.), **1946**, 307-336 (frag. 327-331). (c) K. Richman, *Chem. Engineer. News*, **2010**, *88(14)*, 5. Reportes de incidentes: (d) N. P. Peet, P. M. Weintraub, *Chem. Engineer. News*, **1993**, *71(16)*, 4. (e) P. G. Urben, *Chem. Engineer. News*, **1993**, *71(50)*, 4. (f) E. L. Shapiro, *Chem. Engineer. News*, **1974**, *52(2)*, 5. (g) B. R. Cowley, J. F. Oughton, *Chem. Ind. (London, UK)*, **1973**, *10*, 444.
19. R. K. Dieter, N. Deo, B. Lagu, J. W. Dieter, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1663-1671.
20. G. Miao, B. E. Rossiter, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 8424-8427.
21. (a) R. S. Cheeseman et al., Du Pont Merck, U. S. Patent US **1993/5254569**. (b) G. Dargazanli et al., Sanofi-Aventis, U. S. Patent US **2007/0208006 A1**.
22. (a) B. Ni, Q. Zhang, A. D. Headley, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 1249-1252. (b) M. Pouliquen, J. Blanchet, J. Maddaluno, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 1511-1521. (c) L.-W. Xu, J. Luo, Y. Lu, *Chem. Commun.*, **2009**, 1807-1821.
23. (a) R. Roudeau, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2388-2394. (b) T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 1205-1215. (c) R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2007**, *18*, 2828-2840. (d) J. E. D. Martins, M. Wills, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2008**, *19*, 1250-1255. (e) S. Bräse, T. Baumann, S. Dahmen, H. Vogt, *Chem. Commun.*, **2007**, 1881-1890. (f) C.-L. Liu, C.-Y. Wei, S.-W. Wang, Y.-G. Peng, *Chirality*, **2011**, *23*, 921-928. (g) M. Jaworska, M. Welniak, J. Zięciak, A. Kozakiewicz, A. Wojtczak, *Arkivoc*, **2011**, *9*, 189-204.
24. R. H. Reitsema, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 2041-2043.
25. R. C. Fuson, C. L. Zirkle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 2760-2762.
26. (a) R. Paul, S. Tchelitcheff, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1958**, 736-741. (b) C. F. Hammer, J. D. Weber, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 2173-2180.
27. Para un panorama detallado, incluyendo la estereoquímica, la cinética y condiciones de

- reacción, véase: C. F. Hammer, S. R. Heller, J. H. Craig, *Tetrahedron*, 1971, **28**, 239-253.
28. (a) D. Hughes, *Org. Prep. Proc. Int.*, **1996**, *28*, 127-164. (b) A. Dondoni, B. Richichi, A. Marra, D. Perrone, *Synlett*, **2004**, 1711-1714.
29. (a) J. Cossy, D. Gomez Pardo, *CHEMTRACTS-Org. Chem.*, **2002**, *15*, 579-605. (b) S. B. D. Jarvis, A. B. Charette, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3830-3833. (c) O. Calvez, A. Chiaroni, N. Langlois, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9447-9450. (d) O. Calvez, N. Langlois, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 7099-7100. (e) S. Kovačková, M. Dračínský, D. Rejman, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 1485-1500.
30. (a) B. Burger, C. Navarro, D. Gomez Pardo, J. Cossy, Y. Zhao, and T. Cohen, *Synlett*, **2009**, 2157-2161. (b) Y. Shishido et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 7193-7205.
31. J. L. Bilke, S. P. Moore, P. O'Brien and J. Gilday, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1935-1938.
32. (a) A. Cochi, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4442-4445. (b) I. Déchamps, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Synlett*, **2007**, 263-267. (c) J. Cossy, D. Gomez Pardo, C. Dumas, O. Mirguet, I. Déchamps, T.-X. Métro, B. Burger, R. Roudeau, J. Appenzeller, A. Cochi, *Chirality*, **2009**, *21*, 850-856. (d) A. Cochi, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 2023-2040.
33. (a) C. G. Kokotos, V. K. Aggarwal, *Chem. Commun.*, **2006**, 2156-2158. (b) M. Ahari, A. Perez, C. Menant, J.-L. Vasse, J. Szymoniak, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2473-2476. (c) H. M. Lovick, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 1249-1251.
34. (a) B. Kazi, L. Kiss, E. Forró, F. Fülöp, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 82-85. (b) T. Morie, S. Kato, *Heterocycles*, **1998**, *48*, 427-431. (c) S. Zhao, J. P. Freeman, C.L. Bacon, G.B. Fox, E. O'Driscoll, A.G. Foley, J. Kelly, U. Farrell, C. Regan, S. A. Mizesak, J. Szmuszkowicz, *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 1647-1654.
35. B. D. Nahre, V. Sriramurthy, V. K. Yadav, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 4390-4399.
36. G. Cremonesi, P. Dalla Croce, F. Fontana, A. Forni, C. La Rosa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1667-1675.
37. Cf. A. Krasovskiy, F. Kopp and P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 497-500.
38. D. D. Perrin and W. L. F. Armarego, 'Purification of Laboratory Chemicals', Pergamon Press, Inc., London, 1988, p. 100.
39. A. Krasovskiy and P. Knochel, *Synthesis*, **2006**, 890-891.
40. Datos cristalográficos para (2*R*,3*R*)-**36**: C₁₈H₂₀ClN, monoclinico, grupo espacial P2₁, a =

- 6.1910(0) Å, b = 16.5440(0) Å, c = 7.7750(0) Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 99.759(0)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, V = 784.82 Å³, tamaño del cristal: 0.625 x 0.55 x 0.5 mm³, R₁ = 0.0393, (wR₂ = 0.0994). CCDC 898455.
41. S. H. L. Verhelst, B. Paez Martinez, M. S. M. Timmer, G. Lodder, G. A. Van der Marel, H. S. Overkleef, J. H. Van Boom, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 9598-9603.
42. Datos cristalográficos para (S,S)-**40**: C₂₀H₂₄N₂O, monoclinico, grupo espacial C2, a = 20.8080(0) Å, b = 5.1620(0) Å, c = 16.3680(0) Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 97.510(0)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, V = 1743.02 Å³, tamaño del cristal: 0.8 x 0.1 x 0.08 mm³, R₁ = 0.0568, (wR₂ = 0.1362). CCDC 898459.
43. Datos cristalográficos para (S,R)-**40**: C₂₀H₂₄N₂O, ortorrómbico, grupo espacial P2₁2₁2₁, a = 8.4980(0) Å, b = 9.8990(0) Å, c = 21.46999(0) Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, V = 1806.09 Å³, tamaño del cristal: 0.425 x 0.375 x 0.125 mm³, R₁ = 0.0730, (wR₂ = 0.2048). CCDC 898457.
44. Datos cristalográficos para (2R,3R)-**42**: C₂₀H₂₄N₂O, ortorrómbico, grupo espacial P3₁, a = 20.573(0) Å, b = 20.573(0) Å, c = 11.2766(0) Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$, V = 4129.48 Å³, tamaño del cristal: 0.25 x 0.25 x 0.15 mm³, R₁ = 0.0774, (wR₂ = 0.1998). CCDC 898456.
45. Por ejemplo, el fragmento sulfamido -NR-SO₂-NH- es importante especialmente en compuestos heterocíclicos debido a sus aplicaciones como precursores en la síntesis de nucleósidos modificados, péptidos restringidos e inhibidores de proteasa así como auxiliares quirales análogos a las 1,3-oxazolidin-2-ones de Evans: (a) G. Dewynter et al., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2003**, *178*, 693-705. (b) D. Bouchouk, E. Colacino, L. Toupet, N. Aouf, J. Martinez, G. Dewynter, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1100-1104. (c) F. Fécourt, G. Lopez, A. Van Der Lee, J. Martinez, G. Dewynter, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2010**, *21*, 2361-2366.
46. (a) L. Kürti, B. Czakó, 'Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis', Elsevier Academic Press, Oxford, **2005**, pp. 294-295. (b) K. Furukawa, M. Katsukawa, M. Nuruzzaman, Y. Kobayashi, *Heterocycles*, **2007**, *74*, 159-166. (c) G. Lelais, P. Micuch, D. Josien-Lefebvre, F. Rossi, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **2004**, *87*, 3131-3159.
47. El *t*-butil pirrolidin-1-ilsulfonilcarbamato **H-Nuc 45** constituyó la fuente de nucleófilo a estudiar debido a que fragmentos análogos han sido ampliamente utilizados en la obtención de diversas sulfamidas tanto a través de la reacción de Mitsunobu como el desplazamiento nucleofílico común de nucleófugos como el cloro: (a) Z. Regañina, M. Abdaoui, N.-E. Aouf, G. Dewynter, J.-L. Montero, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 381-387. (b) M. Abdaoui, G. Dewynter, L. Toupet, J.-L. Montero, *Ibid.*, 2427-2435.

48. (a) A. Ouyang, E. B. Skibo, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1893-1900. (b) O. Khmour, A. Ouyang, E. B. Skibo, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 5855-5863.
49. Datos cristalográficos para (*S,S*)-**46**: C₂₇H₃₇N₃O₄S, monoclinico, grupo espacial P2₁, a = 9.8772(1) Å, b = 10.3779(1) Å, c = 25.8429(4) Å, α = 90 °, β = 98.863 °, γ = 90 °, V = 2617.39 Å³, tamaño del cristal: 0.3 x 0.4 x 0.2 mm³.
50. L. Kürti, B. Czakó, op. cit., pp. 250-251.
51. Datos cristalográficos para (*S,R*)-**47**: C₂₂H₂₉N₃O₂S, monoclinico, grupo espacial P2₁, a = 10.8454(3) Å, b = 5.96467(15) Å, c = 15.8652(4) Å, α = 90 °, β = 95.945(2) °, γ = 90 °, V = 1020.79 Å³, tamaño de cristal: 0.3 x 0.4 x 0.2 mm³.
52. S. E. Byström, R. Aslanian, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1749-1752.
53. Datos cristalográficos para (*S,R*)-**50**: C₂₅H₂₈N₂O₂S, monoclinico, grupo espacial P2, a = 10.2330(0) Å, b = 9.7000(0) Å, c = 11.6750(0) Å, α = 90 °, β = 101.2099 °, γ = 90 °, V = 1136.75 Å³, tamaño del cristal: 0.45 x 0.3 x 0.125 mm³, R₁ = 0.0432, (wR₂ = 0.1117). CCDC 898458.
54. (a) R. A. Olofson, J. T. Martz, J.-P. Senet, M. Piteau, T. Malfroot, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2081-2082. (b) P. DeShong, D. A. Kell, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3979-3982. (c) B. V. Yang, D. O'Rourke, J. Li, *Synlett*, **1993**, 195-196.

CAPÍTULO IV

Adición Enantioselectiva de Dietilzinc a Arilaldehídos

4.1. Adición Enantioselectiva de Dialquilzinc a Aldehídos Utilizando Catalizadores Quirales.

La adición enantioselectiva de dialquilzinc es una de las reacciones más ampliamente estudiadas, y es especialmente utilizada para evaluar nuevos catalizadores.^[1] Por lo general esta reacción es acelerada mediante la presencia de β-aminoalcoholes, el ejemplo más común corresponde al dietilzinc adicionándose al benzaldehído para dar lugar al 1-fenilpropanol.^[2] Muchos grupos de investigación han evaluado una gran diversidad de ligantes bidentados y tridentados entre los que se encuentran una gran diversidad de aminoalcoholes,^[3] amidoalcoholes,^[4] sulfonamidoalcoholes,^[5] diaminas^[6] y aminosulfonamidas^[7] (Figura 1). Además, esta reacción posee la ventaja de generar excelentes enantio y quimioselectividades que usualmente no se observan con halogenuros del alquil-magnesio y alquil-litios los cuales resultan demasiado reactivos.^[2] Por ejemplo, se puede lograr la adición enantio y quimioselectiva de dialquilzinc a formilésteres y cetoaldehídos para obtener los correspondientes γ- y δ-hidroxiésteres con alto excesos enantioméricos.^[8]

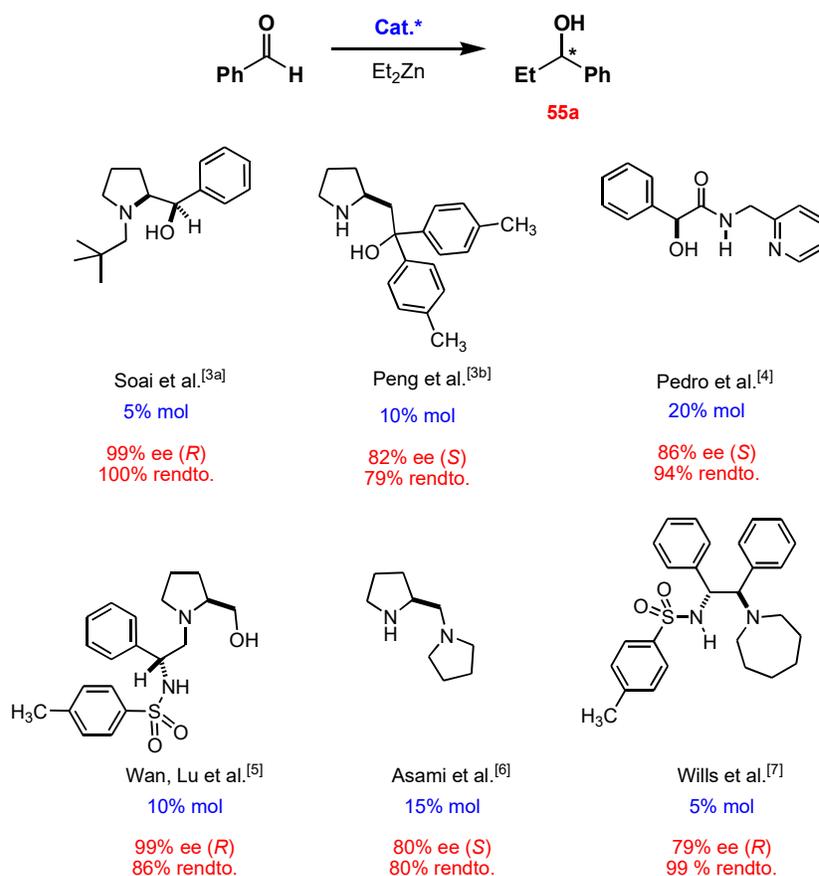


Figura 1. Ligantes representativos utilizados en las reacciones de adición de dietilzinc.

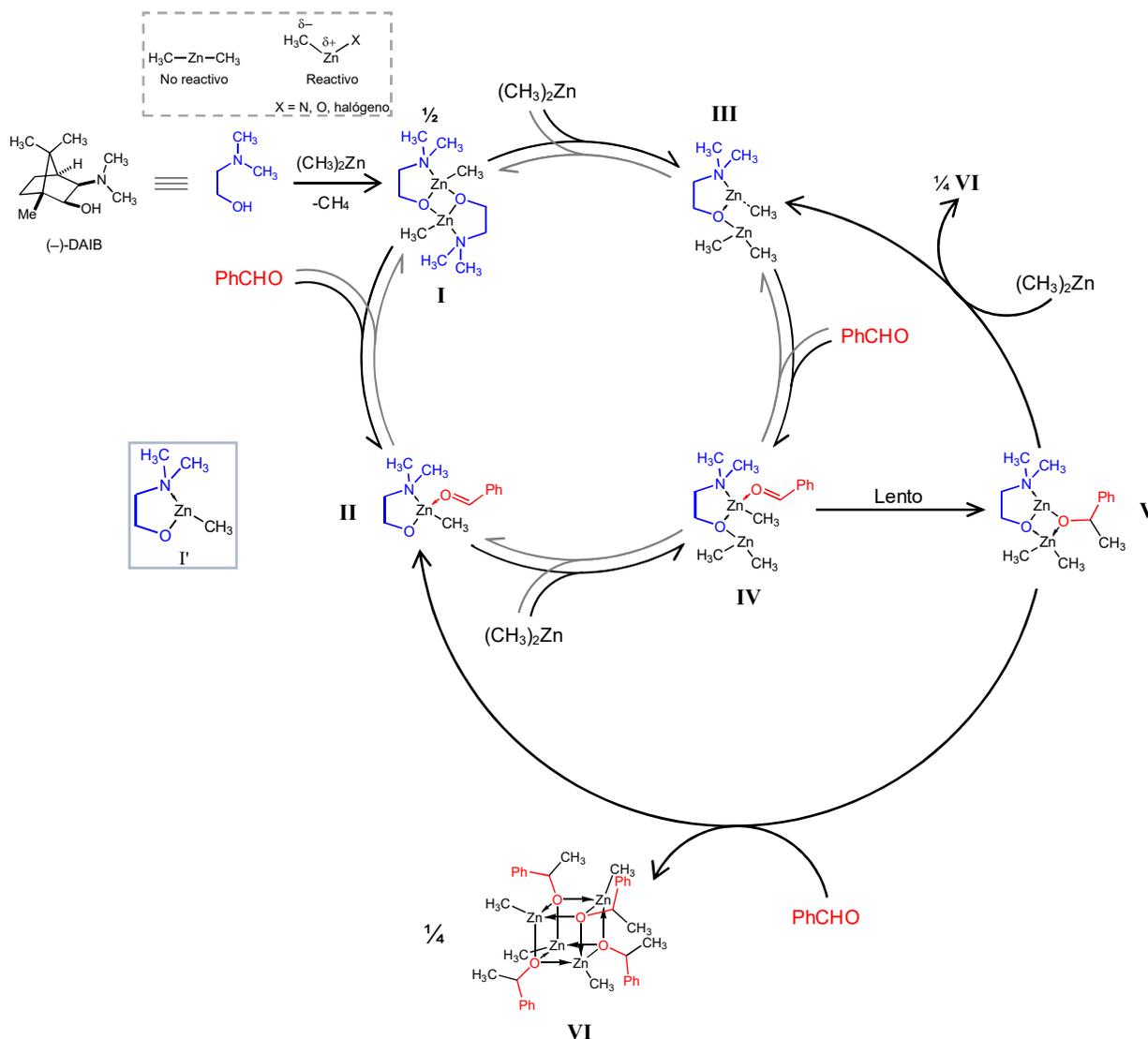


Figura 2. Ciclo catalítico de la alquilación de benzaldehído con dimetilzinc en presencia de (-)-DAIB.

Noyori y colaboradores propusieron el mecanismo general de reacción en la adición de dialquilzinc a una de las caras enantiotópicas de arilaldehídos catalizada por el (-)-3-*exo*-(dimetilamino)isborneol (DAIB) para explicar la enantioselectividad observada (figura 2). Ellos elucidaron el mecanismo y el origen de la enantioinducción en base a mediciones cinéticas, análisis de rayos X de monocristal, estudios de RMN de protón y determinación crioscópica del peso molecular de intermediarios clave. Seleccionaron el dimetilzinc puesto que los intermediarios de metilzinc se interconvertían en menor medida (tautomerización), comparado a otros análogos de alquilzinc, además de que facilitaba monitorizar dichas especies. Sus observaciones *grosso modo* fueron las siguientes: (0) En ausencia de DAIB, el benzaldehído y el dialquilzinc sólo interactuaban

débilmente mediante interacciones del tipo donador-aceptor. (1) Al mezclar (-)-DAIB y dimetilzinc en proporción equimolar, se liberó metano y se generó una única especie dimérica **I**, cuya estructura dinuclear fue corroborada por determinación crioscópica de peso molecular en benceno, RMN de ^1H y ^{13}C y análisis de rayos X de monocristal. (2) El complejo **I** por sí mismo no es capaz de fungir como agente alquilante mas actúa como precursor del catalizador **I'**, pues se disocia en un proceso reversible para dar lugar al complejo mononuclear **II** en presencia de benzaldehído. Aunque el complejo mononuclear **II** se favorece, el equilibrio se desplaza dependiendo de la proporción entre la especie dinuclear **I** y el aldehído, observando que por ejemplo una proporción **I**:PhCHO (1:6) daba lugar a un 85% de conversión. (3) El dimetilzinc también puede escindir la estructura dimérica **I** (que se encuentra en equilibrio con la especie monomérica **II**) dando lugar a un complejo dinuclear no simétrico **III**. Este complejo no saturado en uno de sus átomos de zinc es altamente fluxional, observándose un rápido intercambio de las señales correspondientes a los tres diferentes fragmentos de Zn-CH₃ por RMN ^1H a diferentes temperaturas. La formación de la especie **III** también es un proceso reversible, lo cual fue corroborado por experimentos de determinación de peso molecular variando la proporción de dimetilzinc con respecto al complejo **I**. (4) Asimismo pudieron observar un nuevo sistema dinámico **IV** al adicionar un equivalente de dimetilzinc a una muestra de la especie monomérica **II** a 0 °C en tolueno. La especie dinuclear **IV**, con una molécula de benzaldehído en la esfera de coordinación de un átomo de zinc, también se puede obtener al mezclar benzaldehído con la especie dinuclear no saturada **III** en una proporción 1:1. El equilibrio $\text{II} \rightleftharpoons \text{IV} \rightleftharpoons \text{III}$ fue corroborado por RMN de ^1H . (5) La reacción de transferencia alquímica intramolecular en **IV** ocurre lentamente a 20 °C para dar lugar a un alcóxido cuya estructura fue asignada como **V**, observándose por RMN ^1H el nuevo metino generado (δ 5.36 ppm). (6) El alcóxido **V** fue bastante estable bajo tales condiciones (la especie **IV** de la cual **V** es proveniente había sido generada a partir de proporciones equimolares), convirtiéndose lentamente al precursor de catalizador **I** y al tetrámero cúbico de alcóxido de zinc **VI**, corroborado por determinación de masa molecular en solución de benceno y RMN de ^1H . Cabe mencionar que en presencia de aldehído o dimetilzinc, el alcóxido **V** sufre descomposición instantánea, produciendo al tetrámero estable **VI**, facilitando grandemente el proceso catalítico.

Varias observaciones interesantes se han derivado del estudio intensivo de esta reacción, entre éstas se encuentra la amplificación asimétrica, en la cual el exceso enantiomérico del producto puede ser mayor que el propio del catalizador quiral.^[10] Retomando el ejemplo del 3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol, aun cuando exista el par de enantiómeros en el medio de reacción, el complejo dimérico (-)-(+)-**I** generado por ambos (figura 3) resulta mucho menos eficiente en la formación de la especie reactiva **I'** (que en este caso sería la mezcla racémica (±)-**I'** y por ende daría lugar al racemato de alcohol secundario) que los dímeros formados por moléculas de un sólo enantiómero del ligante. Por lo tanto, si un enantiómero se encuentra en mayor proporción, el excedente producirá al dímero más reactivo (ver mecanismo en figura 2), ya sea (-)-(-)-**I** o (+)-(+)-**I**, que a su vez promoverá la formación del alcohol secundario de forma enantioselectiva.^[10b]

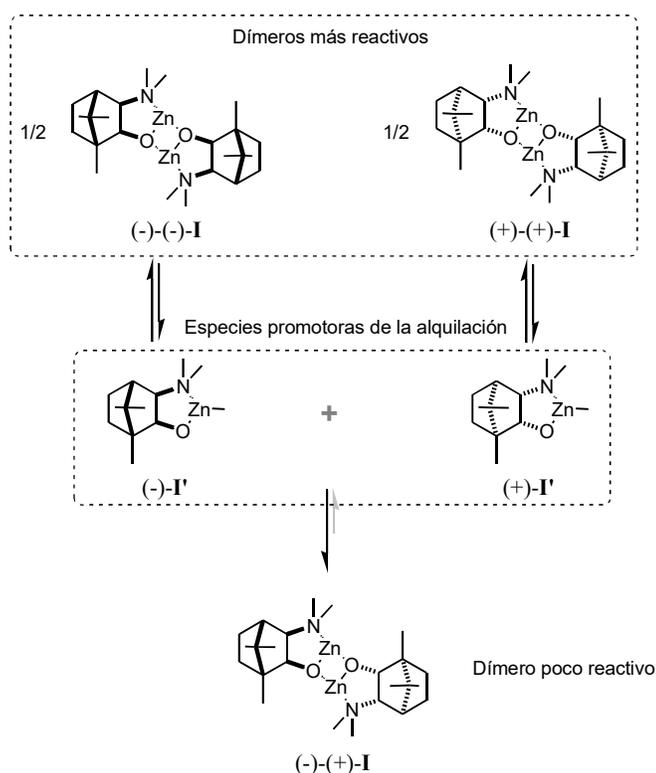


Figura 3. Posibles especies diméricas formadas por dimetilzinc y DAIB.

Recientemente, la estereoselectividad dual utilizando directores de la quiralidad derivados de un único precursor enantiomérico ha despertado interés debido a que no se requieren los dos enantiómeros de la fuente quiral para acceder a ambos enantiómeros del producto (figura 4), especialmente cuando la tendencia general es que para muchos aminoácidos, terpenos u otros

productos naturales, una forma enantiomérica tiene un precio mucho mayor.^[11] Por ejemplo, Singaram, Krzemiński y colaboradores^[11a] reportaron la síntesis de un par de aminoalcoholes regioisoméricos a partir del (-)-β-pineno, **2-MAP** y **3-MAP** (figura 4) y los emplearon como ligantes quirales en la adición de dietilzinc a benzaldehído, accediendo a ambos enantiómeros del correspondiente aminoalcohol secundario **55a** con elevados ee. Así, aunque ambos aminoalcoholes regioisoméricos se obtuvieron a partir de un enantiómero del β-pineno, estos proporcionan selectividad enantiofacial antipodal en la reacción de adición de dialquilzinc.

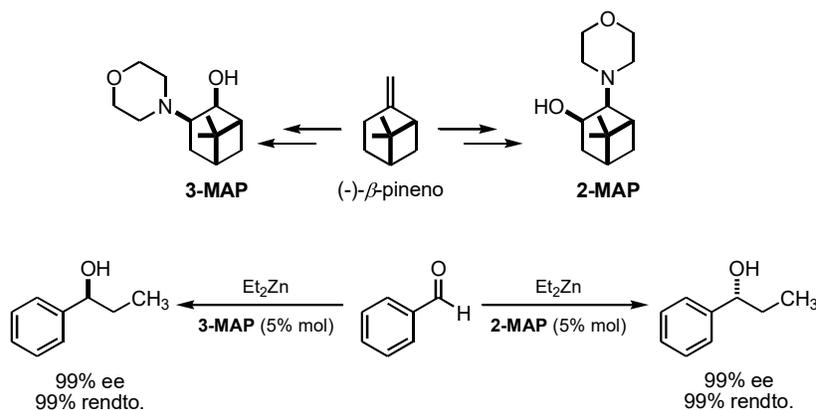
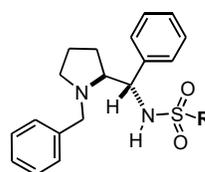
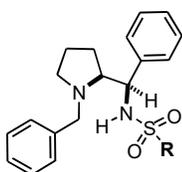
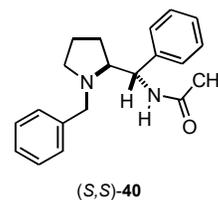
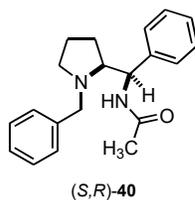
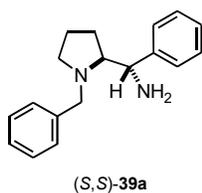
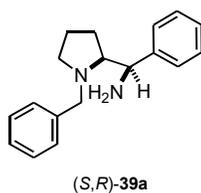
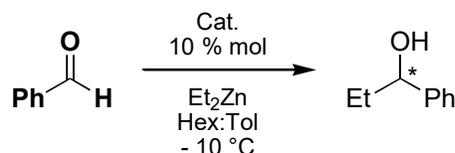


Figura 4. Estereoselectividad dual en la reacción de adición de dietilzinc mediada por aminoalcoholes derivados del (-)-β-pineno.

4.2. Objetivos

Fundamentado en las observaciones anteriormente citadas, se planeó la evaluación de los diferentes derivados pirrolidínicos, cuya síntesis se describió en el capítulo III. Para ello, se plantearon los siguientes objetivos:

1. Evaluar las siguientes aminas quirales como ligantes en una reacción estándar de adición de dietilzinc a benzaldehído; determinando así, cuál combinación de configuraciones y grupos funcionales exhiben mayor potencial como catalizador:



-R
-Nos

(S,R)-44

(S,S)-44

-CF₃

(S,R)-47

(S,S)-47



(S,R)-50a

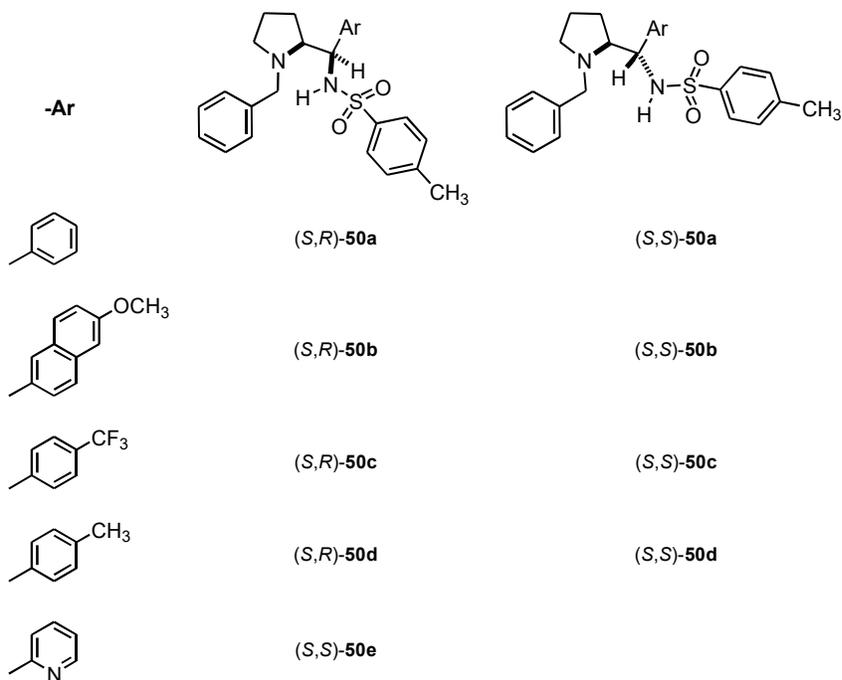
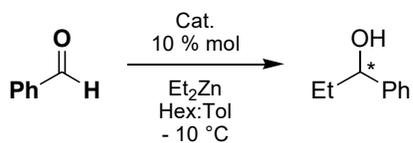
(S,S)-50a

-Tol

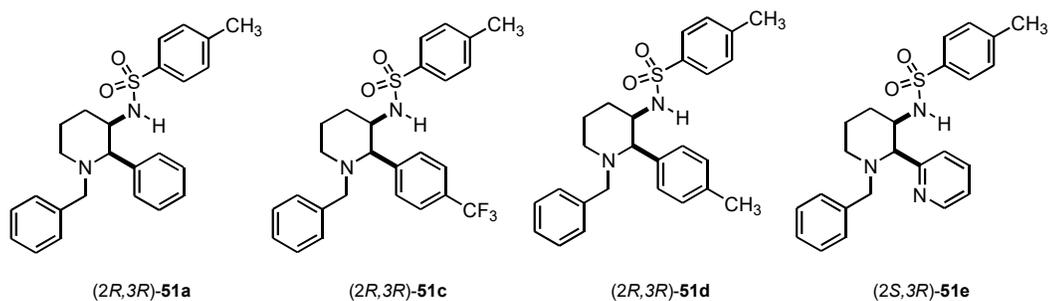
(S,R)-50a

(S,S)-50a

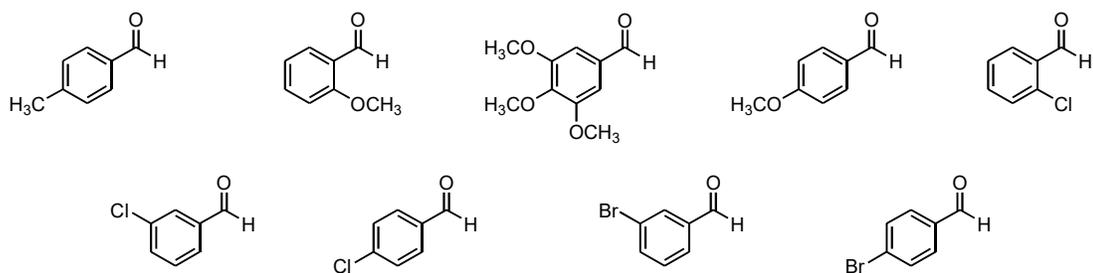
2. Evaluar la siguiente serie de amino sulfonamidas para determinar si el fragmento arilo afecta la estereoselectividad de la reacción.



3. Comparar la actividad catalítica de las siguientes sulfonamidas piperidínicas:

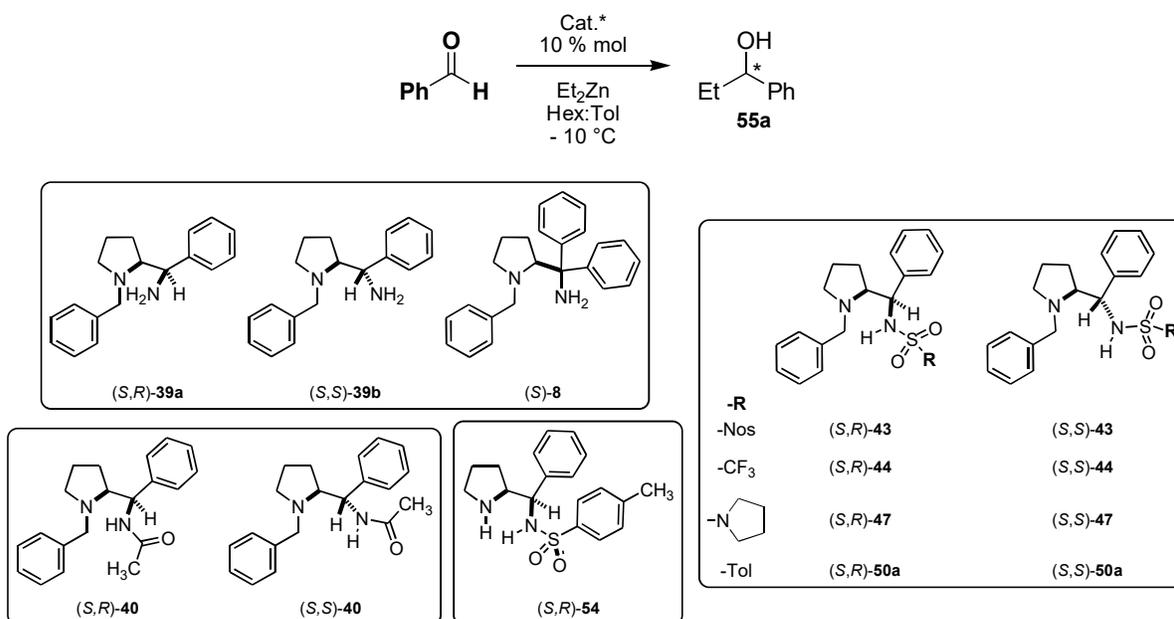


4. Una vez determinados los catalizadores con mejor desempeño, realizar pruebas con diversos aldehídos aril-sustituidos:



4.3. Resultados y Discusión.

Tabla 1. Reacción de adición de dietilzinc catalizada por derivados de diaminas diastereoméricas quirales.



| Ensayo | Catalizador | Rendimiento (%) | [re] (% ee)** | Configuración*** |
|--------|-------------|-----------------|---------------------|------------------|
| 1 | (S,R)-39a | 26 | [80:20] (60) | (R) |
| 2 | (S,S)-39a | 24 | [77:23] (54) | (S) |
| 3 | (S)-8 | 64 | [55:45] (10) | (S) |
| 4 | (S,R)-40 | 54 | [67:33] (34) | (R) |
| 5 | (S,S)-40 | 50 | [65:35] (30) | (S) |
| 6 | (S,R)-43 | 37 | [80:20] (60) | (R) |
| 7 | (S,S)-43 | 25 | [77:23] (54) | (S) |
| 8 | (S,R)-44 | 56 | [86:14] (72) | (R) |
| 9 | (S,S)-44 | 16 | [88:12] (76) | (S) |
| 10 | (S,R)-47 | 51 | [83:17] (66) | (R) |
| 11 | (S,R)-47* | 91 | [83:17] (66) | (R) |
| 12 | (S,S)-47 | 62 | [78:22] (56) | (S) |
| 13 | (S,S)-47* | 83 | [79:21] (58) | (S) |
| 14 | (S,R)-50a | 71 | [90:10] (80) | (R) |
| 15 | (S,R)-50a* | 58 | [78:22] (56) | (R) |
| 16 | (S,R)-50a‡ | 85 | [58:42] (16) | (R) |
| 17 | (S,S)-50a | 78 | [86:14] (72) | (S) |
| 18 | (S,S)-50a* | 76 | [82:18] (64) | (S) |
| 19 | (S,S)-50a‡ | 80 | [55:45] (10) | (S) |
| 20 | (S,R)-54 | trazas | n. d. | — |

*Se empleó 25%-mol de catalizador. ** Se utilizó CQ Chiralcel OD-H. *** Configuración determinada con base en los reportes previos en la literatura. ‡ Se utilizó 10%-mol de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (1 equiv mol con respecto al catalizador).

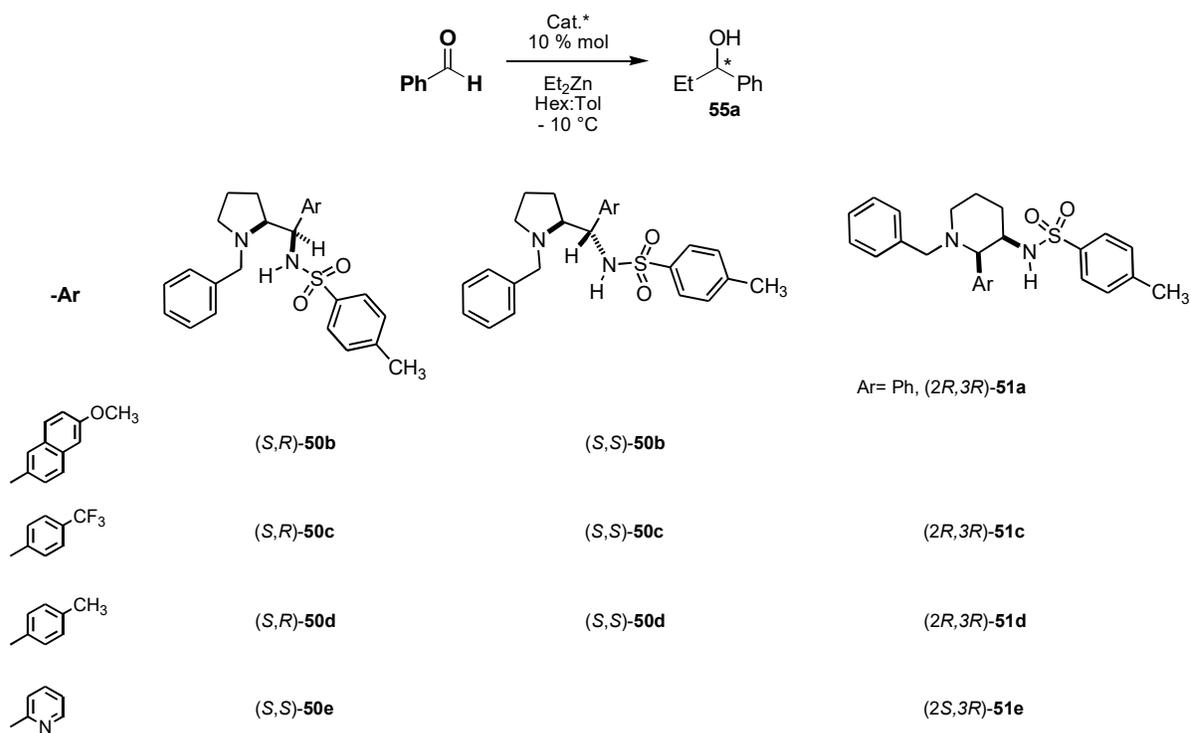
Se propuso la reacción estándar en la cual se evaluarían las aminas terciarias quirales previamente sintetizadas (capítulo III). Inicialmente se empleó el benzaldehído como electrófilo y tres equivalentes de dietilzinc. De entrada, los catalizadores se probaron al 10%-mol en una solución de tolueno-hexano 2:1. Asimismo, la temperatura se estableció en $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ para todos los ensayos, fijando el tiempo de reacción en 7 días. Los resultados iniciales se muestran en la tabla anterior. Los ensayos 1 y 2 corresponden al par de diaminas diastereoméricas (*S,R*)- y (*S,S*)-**39a**, ensayos donde cabe destacar que aunque los rendimientos fueron bajos y los excesos enantioméricos regulares, el diastereómero (*S,R*) favoreció la formación del enantiómero (*R*)-**55a** en un 59% ee mientras el diastereómero (*S,S*) generó principalmente al enantiómero (*S*)-**55a** (54% ee); aunque la diamina análoga con un centro estereogénico (*S*)-**8** produjo (*S*)-**55a** con un exceso enantiomérico de apenas 9% (ensayo 3), lo cual indica que un segundo centro estereogénico en el catalizador favorece la enantioinducción y en este caso, de forma dual. Por otro lado, el fragmento de acetilo en el nitrógeno exocíclico (ensayos 4 y 5) no mejoró los resultados obtenidos con las diaminas de las cuales derivan estas amidas, atenuando el stereocontrol dual.

Además se evaluaron diversas sulfonamidas (ensayos 6-18) exhibiendo resultados mixtos con rendimientos que van de bajos a buenos y excesos enantioméricos de moderados a buenos, observándose en todos los casos el mismo patrón de stereocontrol dual. En términos generales, la combinación amina terciaria–sulfonamida resultó mejor que las combinaciones amina terciaria–amina primaria, amina terciaria–amida y en este aspecto cabe destacar que el grupo bencilo en el nitrógeno pirrolidínico influyó favorablemente puesto que la aminosulfonamida desbencilada (*S,R*)-**54** no generó eficientemente al producto de adición, lo cual también podría deberse a una mejora en la solubilidad de los ligantes. Asimismo, los diastereómeros (*S,R*) usualmente generan excesos enantioméricos ligeramente mayores que sus contrapartes (*S,S*). En términos de enantioselectividades no se observó un efecto claro del sustituyente en el grupo sulfonamida, puesto que el par de trifluorometil y *p*-tolil sulfonamidas **47** y **50a** respectivamente producen ee cercanos al 80%, aunque los rendimientos sí se ven más afectados por la naturaleza de este sustituyente, donde los grupos electroattractores dan lugar a menores rendimientos. Para el caso de las *p*-tolil sulfonamidas **50a** y las sulfonamidas con un fragmento de pirrolidina unido al azufre **47** (ensayos 11 y 13), también se evaluó el empleo de 25% mol de catalizador, sin embargo este exceso no generó una mejora en los resultados. En el ensayo 16 [(*S,R*)-**50a**] y 19 [(*S,S*)-**50a**] se estudió el empleo de $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ como aditivo,^[4,12] sin embargo este ácido de Lewis disminuye la estereoinducción

lograda por este par de sulfonamidas diastereoméricas por sí solas. Cabe mencionar que las sulfonamidas (*S,R*)- y (*S,S*)-**50a** se reciclaron hasta en tres ensayos, obteniéndose los mismos resultados.

Posteriormente se estudió el efecto del grupo arilo en la combinación amina terciaria-sulfonamida; los resultados correspondientes a estos ensayos se engloban en la tabla 2.

Tabla 2. Reacción de adición de dietilzinc catalizada por amino sulfonamidas diastereoméricas quirales.



| Ensayo | Catalizador | Rendimiento (%) | [re] (% ee)* | Configuración** |
|--------|------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| 1 | (<i>S,R</i>)- 50b | 39 | [88:12] (76) | (R) |
| 2 | (<i>S,S</i>)- 50b | 22 | [86:14] (72) | (S) |
| 3 | (<i>S,R</i>)- 50c | 48 | [89:11] (78) | (R) |
| 4 | (<i>S,S</i>)- 50c | 37 | [81:19] (62) | (S) |
| 5 | (<i>S,R</i>)- 50d | 79 | [89:11] (78) | (R) |
| 6 | (<i>S,S</i>)- 50d | 57 | [84:16] (68) | (S) |
| 7 | (<i>S,S</i>)- 50e | 10 | [50:50] (0) | — |
| 8 | (<i>2R,3R</i>)- 51a | 30 | [60:40] (20) | (S) |
| 9 | (<i>2R,3R</i>)- 51c | 5 | [61:39] (22) | (R) |
| 10 | (<i>2R,3R</i>)- 51d | 30 | [74:26] (48) | (S) |
| 11 | (<i>2S,3R</i>)- 51e | Trazas | n. d. | — |

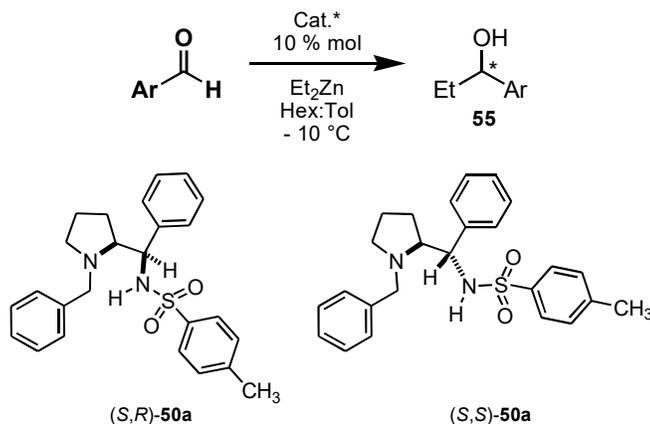
*Se utilizó CQ OD-H. **Configuración determinada con base en los reportes previos en la literatura.

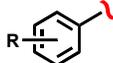
En esta nueva serie de sulfonamidas diastereoméricas análogas a (*S,R*)- y (*S,S*)-**50a** nuevamente se observó el estereocontrol dual, y excesos enantioméricos muy similares a los obtenidos con un segundo estereocentro fenil-sustituido, esto para la mayoría de los derivados. En el caso de las sulfonamidas con un fragmento de naftilo (*S,R*)- y (*S,S*)-**50b** los rendimientos fueron marcadamente bajos, lo cual se atribuyó a una mayor demanda estérica (ensayos 1 y 2). El par de sulfonamidas (*S,R*)- y (*S,S*)-**50c** con un fragmento de fenilo (unido al carbono estereogénico) sustituido por un grupo *p*-CF₃, también generaron rendimientos bajos aunque en este caso se debió a la naturaleza electroattractora del sustituyente, no obstante los excesos enantioméricos son relativamente buenos. Sólo el par (*S,R*)- y (*S,S*)-**50d** (ensayos 5 y 6) con el fragmento de fenilo sustituido por un grupo *p*-CH₃, generaron rendimientos y excesos comparables a los obtenidos con (*S,R*)- y (*S,S*)-**50a**, mientras la sulfonamida (*S,S*)-**50e** es el ligante pirrolidínico menos eficiente, lo que probablemente se deba a la participación del nitrógeno piridínico en la formación de un complejo de menor reactividad.

También se evaluaron las piperidino sulfonamidas (tabla 2, ensayos 8-11) puesto que se encuentra reportado en la literatura que aminoalcoholes de piperidina también catalizan la reacción de dietilzinc.^[3c] Sin embargo, estas estructuras dieron lugar tanto a rendimientos como excesos enantioméricos bajos, siendo menos eficientes que sus contrapartes pirrolidínicas.

Por último los catalizadores más eficientes, las sulfonamidas (*S,R*)- y (*S,S*)-**50a** fueron evaluadas con varios aldehídos. Los resultados se muestran en la tabla 3. Sin embargo, el patrón de sustitución o la naturaleza del sustituyente en el sustrato no generó una tendencia demasiado pronunciada, pues los excesos enantioméricos siempre rondaron entre el 70 y el 80%; por lo tanto se puede observar que el sustituyente *o*-MeO- (ensayos 1 y 2) da lugar a estereoselectividades similares a las obtenidas con el grupo metoxi en posición *para* (ensayos 5 y 6), aunque el cloro en posición *orto* sí disminuye la estereoselectividad sólo para el diastereómero (*S,R*)-**50a**. Entonces, en términos generales las estereoselectividades son mayores para el diastereómero (*S,R*)-**50a** en una magnitud de alrededor del 10%, salvo en un par de excepciones (ensayos 11-12). Asimismo los rendimientos usualmente fueron mayores para el diastereómero (*S,R*)-**50a**.

Tabla 3. Reacciones de adición de dietilzinc a diversos aldehídos catalizadas por el par diastereomérico de amino sulfonamidas (*S,R*)- y (*S,S*)-**50a**.



| Ensayo |  | Catalizador | Rendimiento (%) | [re] (% ee)* | Configuración** | Producto |
|--------|---|----------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|-------------------------------------|
| 1 | <i>o</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ - | (<i>S,R</i>)- 50a | 90 | [88:12] (76) | (<i>R</i>) | (<i>R</i>)- <i>o</i> - 55b |
| 2 | <i>o</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ - | (<i>S,S</i>)- 50a | 73 | [13:87] (74) | (<i>S</i>) | (<i>S</i>)- <i>o</i> - 55b |
| 3 | 3,4,5-3(CH ₃ O)-C ₆ H ₂ - | (<i>S,R</i>)- 50a | 65 | [90:10] (80) | (R) | (<i>R</i>)-3,4,5- 55b |
| 4 | 3,4,5-3(CH ₃ O)-C ₆ H ₂ - | (<i>S,S</i>)- 50a | 62 | [11:89] (78) | (<i>S</i>) | (<i>S</i>)-3,4,5- 55b |
| 5 | <i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ - | (<i>S,R</i>)- 50a | 99 | [89:11] (78) | (<i>R</i>) | (<i>R</i>)- <i>p</i> - 55b |
| 6 | <i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ - | (<i>S,S</i>)- 50a | 44 | [15:85] (70) | (<i>S</i>) | (<i>S</i>)- <i>p</i> - 55b |
| 7 | <i>m</i> -Br-C ₆ H ₄ - | (<i>S,R</i>)- 50a | 99 | [90:10] (80) | (R) | (<i>R</i>)- <i>m</i> - 55c |
| 8 | <i>m</i> -Br-C ₆ H ₄ - | (<i>S,S</i>)- 50a | 74 | [14:86] (72) | (<i>S</i>) | (<i>S</i>)- <i>m</i> - 55c |
| 9 | <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ - | (<i>S,R</i>)- 50a | 93 | [91:9] (82) | (R) | (<i>R</i>)- <i>p</i> - 55c |
| 10 | <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ - | (<i>S,S</i>)- 50a | 70 | [14:86] (72) | (<i>S</i>) | (<i>S</i>)- <i>p</i> - 55c |
| 11 | <i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄ - | (<i>S,R</i>)- 50a | 88 | [84:16] (68) | (<i>R</i>) | (<i>R</i>)- <i>o</i> - 55d |
| 12 | <i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄ - | (<i>S,S</i>)- 50a | 85 | [15:85] (70) | (<i>S</i>) | (<i>S</i>)- <i>o</i> - 55d |
| 13 | <i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄ - | (<i>S,R</i>)- 50a | 86 | [91:9] (82) | (R) | (<i>R</i>)- <i>m</i> - 55d |
| 14 | <i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄ - | (<i>S,S</i>)- 50a | 64 | [14:86] (72) | (<i>S</i>) | (<i>S</i>)- <i>m</i> - 55d |
| 15 | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ - | (<i>S,R</i>)- 50a | 94 | [91:9] (82) | (R) | (<i>R</i>)- <i>p</i> - 55d |
| 16 | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ - | (<i>S,S</i>)- 50a | 63 | [15:85] (70) | (<i>S</i>) | (<i>S</i>)- <i>p</i> - 55d |

*Se utilizó CQ OD-H. **Configuración determinada con base en las rotaciones ópticas reportadas en la literatura.

Se plantearon los estados de transición que explican las estereoselectividades observadas para el par de diastereómeros (*S,S*)- y (*S,R*)-**50a** (figura 5). Como se puede observar, en ambos casos el fragmento fenilo del aldehído se dirigirá al lado opuesto al que se encuentren los fenilos en el catalizador (correspondientes al estereocentro exocíclico y al grupo tosilo).

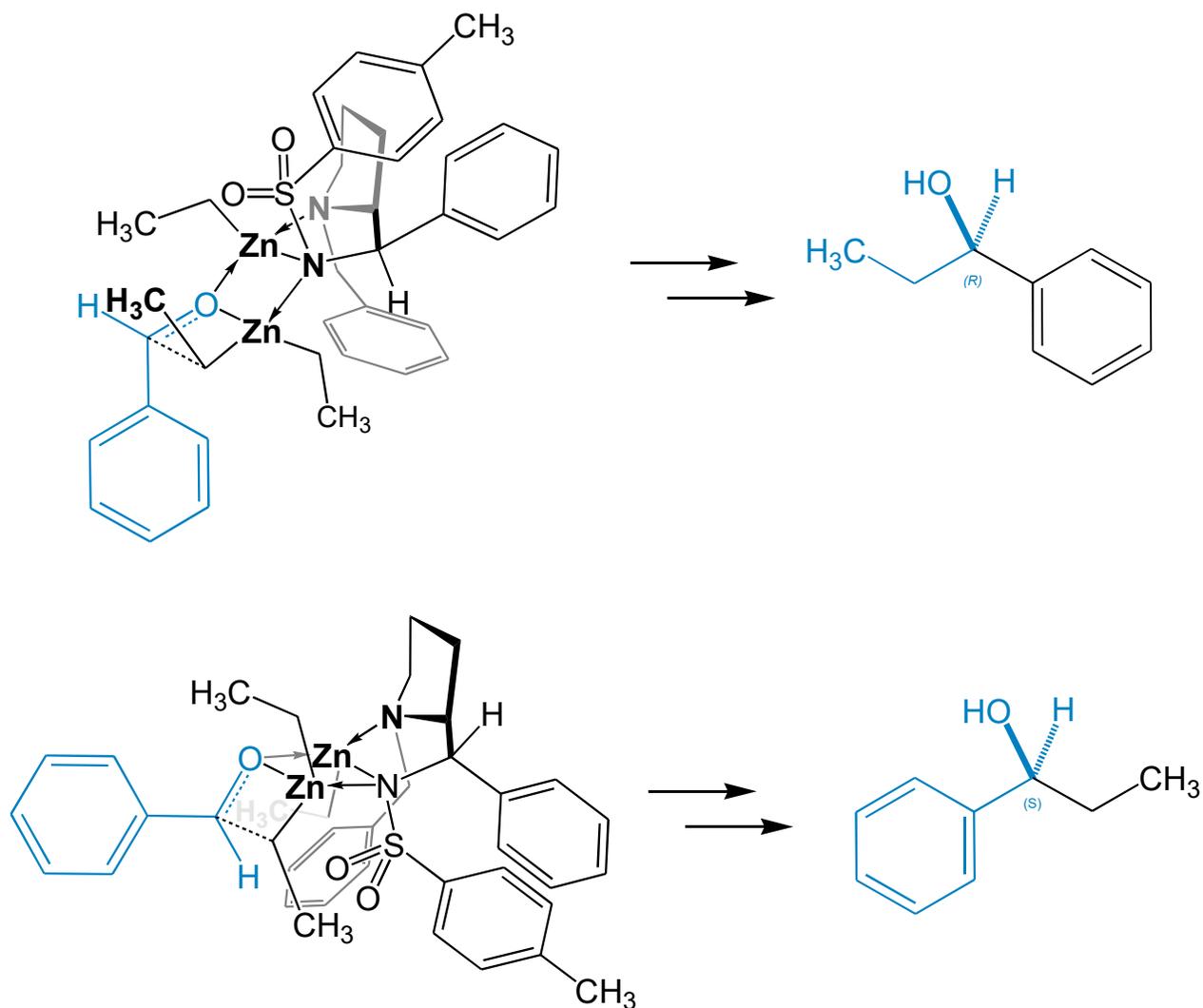


Figura 5. Estados de transición esperados para la adición enantioselectiva de dietilzinc a aril-aldehídos catalizada por (*S,R*)-**50a** y (*S,S*)-**50a**, respectivamente.

4.4 Conclusiones.

La introducción de un segundo estereocentro exocíclico dio lugar a la estereoinducción dual en la reacción de adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos, donde el diastereómero (*S,R*)-**50a** favoreció la formación del enantiómero (*R*) de la serie de alcoholes secundarios quirales, **55**, mientras el diastereómero (*S,S*)-**50a** favoreció la formación del enantiómero (*S*) de la misma serie de productos.

La combinación amina terciaria–sulfonamida resultó ser la más conveniente en la catálisis de la adición de dietilzinc a benzaldehído. Del conjunto de sulfonamidas evaluadas, el fragmento tosilo fue el más eficiente con respecto a las estereoselectividades y los rendimientos generados. Sin embargo, la variación de la naturaleza del sustituyente arilo en el estereocentro exocíclico del catalizador no produjo ninguna ventaja sobre la estereoinducción. Por otra parte, las aminas pirrolidínicas con un estereocentro exocíclico unido a un fragmento de sulfonamida fueron más eficientes en comparación de las aminas piperidínicas donde el fragmento de sulfonamida se encuentra directamente unido al heterociclo.

Asimismo, el patrón de sustitución o la naturaleza del sustituyente en el sustrato no generaron una tendencia muy pronunciada en la estereoinducción pues los excesos enantioméricos siempre rondaron entre el 70 y el 80%.

4.5 Sección Experimental.

4.5.1 Aspectos generales.

El material empleado para llevar a cabo las pruebas (tubos de ensaye, jeringas de vidrio, barras de agitación) fue secado en la estufa a 120 °C durante varias horas, y conservado bajo atmósfera inerte para su posterior uso. Los siguientes reactivos fueron adquiridos de distribuidores comerciales de productos químicos y usados como se recibieron: Et₂Zn 1.1 M en tolueno, Ti(OiPr)₄. Los aril-aldehídos fueron extraídos en solución saturada de NaOH; posteriormente, los aldehídos en estado líquido fueron destilados en Kugelröhr a presión reducida y en el caso de los sólidos, éstos fueron recristalizados y secados a presión reducida por tiempo prolongado, almacenando todos los compuestos en atmósfera inerte. El tolueno y el hexano fueron secados destilando sobre sodio metálico bajo atmósfera inerte. El enfriamiento se llevó a cabo mediante un aparato RM6 LAUDA Brinkmann.

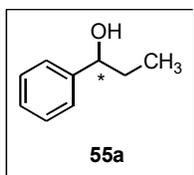
Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía de capa fina, empleando gel de sílice (cromatofolios Merck 60 F₂₅₄) como fase estacionaria y vapores de yodo o radiación ultravioleta (254 nm) como reveladores. La purificación de los compuestos se llevó a cabo mediante columna cromatográfica *flash*, utilizando gel de sílice Merck de malla 230-400 mesh y disolventes grado técnico bidestilado.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer Modelo 241, utilizando una celda de 0.1 dm de longitud. Para la medición se utilizó la línea D del sodio (589 nm), a la temperatura del compartimiento de muestra del aparato (20-25 °C). Las rotaciones específicas se reportaron junto con la concentración de muestra en g/100 mL, así como el disolvente empleado.

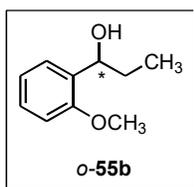
Los espectros de RMN ¹H y ¹³C, fueron obtenidos en un espectrómetro JEOL ECA-500 (500 MHz). Generalmente se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y los desplazamientos químicos (δ) se reportaron en partes por millón (ppm). El disolvente deuterado empleado fue CDCl₃.

4.5.2 Procedimientos

Procedimiento general para la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos aromáticos. En un tubo de ensaye (10 mL) provisto de barra magnética se pesaron 0.1 mmol del catalizador; consecutivamente el tubo se selló con septum y parafilm, se purgó con atmósfera de argón y se le inyectaron 3 mL de una solución tolueno:hexano (2:1) ambos disolventes recién destilados. La solución se enfrió a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se le añadieron lentamente vía jeringa 2.73 mL (3.0 mmol) de Et_2Zn 1.1 M en tolueno, agitando durante 60 min. Posteriormente, se le adicionó gota a gota 1 mmol del aldehído requerido disuelto en 2 mL de solución tolueno:hexano (2:1). La mezcla final de reacción se dejó en agitación durante 7 días a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Transcurrido este periodo, se vertió el contenido del tubo en agua-hielo y una vez derretido el hielo, se extrajo la mezcla bifásica resultante con AcOEt dos veces (2 x 60 mL), enjugando la fase de acetato de etilo con (2 x 30 mL) salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró en rotavapor y el crudo se soportó en una pequeña cantidad de sílica para purificar mediante columna cromatográfica utilizando una fase móvil Hex:AcOEt (95:5).

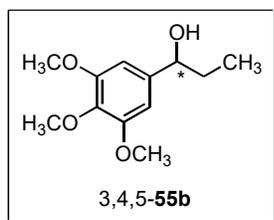


1-Fenilpropan-1-ol, 55. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (hexano-IPA 90:10, 1.0 mL/min, 210 nm): [obtenido con (*S,R*)-**50a**] $t_{R(\text{mayor})} = 6.7\text{ min}$ (*R*), $t_{R(\text{menor})} = 7.4\text{ min}$ (*S*). δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz): 0.90 (t, 3H, $J = 7.5\text{ Hz}$), 1.68-1.85 (m, 2H), 2.08 (a, 1H, OH), 4.56 (dd, 1H, $J = 6.7, 6.6\text{ Hz}$), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.3-7.36 (m, 4H). δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz): 10.10, 31.81, 75.94, 125.93, 127.42, 128.32, 144.54. Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[11b, 13]



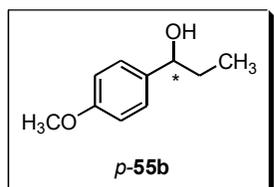
1-(2-Metoxifenil)propan-1-ol, o-55b. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (hexano-IPA 95:5, 0.7 mL/min, 210 nm): [obtenido con (*S,R*)-**50a**] $t_{R(\text{mayor})} = 13.0\text{ min}$ (*R*), $t_{R(\text{menor})} = 12.1\text{ min}$ (*S*). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +14$ (c 1.06, CHCl_3) {lit.^[14] $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +24$ [c 1.40, CHCl_3 , (*R*) 95% ee]}. δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz): 0.95 (t, 3H, $J = 7.5\text{ Hz}$), 1.77-1.86 (m, 2H), 2.60 (d, 1H, $J = 5.2\text{ Hz}$), 3.84 (s, 3H), 4.78 (dd, 1H, $J = 5.9, 4.8\text{ Hz}$), 6.88 (dd, 1H, $J = 8.3, 0.7\text{ Hz}$), 6.95 (td, 1H, $J = 7.5, 0.9\text{ Hz}$), 7.24 (ddd, 1H, $J = 8.1, 7.5, 1.7\text{ Hz}$), 7.29 (dd, 1H, $J = 7.6, 1.7\text{ Hz}$). δ_{C} (CDCl_3 ,

125 MHz): 10.47, 30.09, 55.20, 72.48, 110.45, 120.65, 127.05, 128.17, 132.28, 156.58. Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[15]



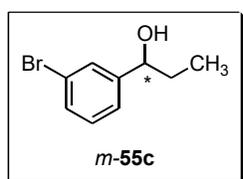
1-(3,4,5-Trimetoxifenil)propan-1-ol, 3,4,5-55b. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (hexano-IPA 90:10, 1.0 mL/min, 210 nm): [obtenido con (*S,R*)-50a] $t_{R(\text{mayor})} = 17.5 \text{ min (R)}$, $t_{R(\text{menor})} = 13.8 \text{ min (S)}$. $[\alpha]_D^{25} = +15$ (c 1.0, CHCl_3).

δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz): 0.94 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 1.68-1.84 (m, 2H), 2.02 (a, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 4.53 (dd, 1H, $J = 6.6, 6.4$ Hz), 6.57 (s, 2H). **δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz):** 10.23, 31.90, 56.01, 60.78, 76.18, 102.64, 136.98, 140.47, 153.12. Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[16]



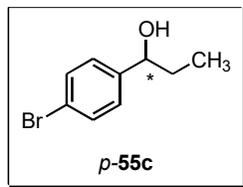
1-(4-Metoxifenil)propan-1-ol, p-55b. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (hexano-IPA 95:5, 0.7 mL/min, 210 nm): [obtenido con (*S,R*)-50a] $t_{R(\text{mayor})} = 14.5 \text{ min (R)}$, $t_{R(\text{menor})} = 16.6 \text{ min (S)}$. $[\alpha]_D^{25} = +32$ (c 1.0, CHCl_3) {lit.^[17,18]

$[\alpha]_D^{25} = +35$ [c 1.68, CHCl_3 , (*R*) 82% ee]}. **δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz):** 0.89 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 1.71 (dcd, 1H, $J = 13.6, 7.3, 6.4$ Hz), 1.81 (dc, 1H, $J = 13.8, 7.3$ Hz), 1.90 (a, 1H, -OH), 3.80 (s, 3H), 4.53 (dd, 1H, $J = 6.7, 6.6$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz). **δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz):** 10.19, 31.73, 55.23, 75.62, 113.71, 127.18, 136.72, 158.94. Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[11b]

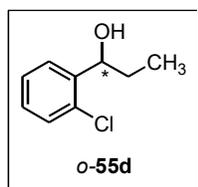


1-(3-Bromofenil)propan-1-ol, m-55c. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (hexano-IPA 95:5, 0.7 mL/min, 210 nm): [obtenido con (*S,R*)-50a] $t_{R(\text{mayor})} = 12.2 \text{ min (R)}$, $t_{R(\text{menor})} = 10.7 \text{ min (S)}$. $[\alpha]_D^{25} = +26$ (c 1.03, CHCl_3) {lit.^[17] $[\alpha]_D^{25} = +27$ [c 1.79,

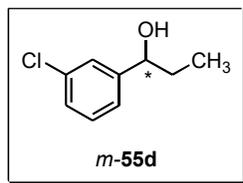
CHCl_3 , (*R*) 95% ee]}. **δ_{H} (CDCl_3 , 500 MHz):** 0.91 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 1.67-1.83 (m, 2H), 2.08 (a, 1H), 4.55 (dd, 1H, $J = 6.4, 6.3$ Hz), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.39 (ddd, 1H, $J = 7.9, 1.9, 1.4$ Hz), 7.49 (dd, 1H, $J = 1.9, 1.7$ Hz). **δ_{C} (CDCl_3 , 125 MHz):** 9.95, 31.88, 75.22, 122.49, 124.56, 129.03, 129.93, 130.45, 146.87. Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[17]



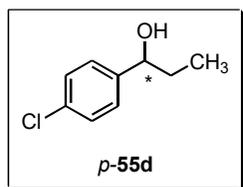
1-(4-Bromofenil)propan-1-ol, p-55c. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (hexano-IPA 95:5, 0.7 mL/min, 210 nm): [obtenido con (*S,R*)-**50a**] $t_{R(\text{mayor})} = 11.9$ min (*R*), $t_{R(\text{menor})} = 11.0$ min (*S*). $[\alpha]_D^{25} = +23$ (*c* 1.05, CHCl₃) {lit.^[18] $[\alpha]_D^{25} = +27$ [*c* 1.50, CHCl₃, (*R*) 98% ee]}. δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 0.90 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 1.65-1.83 (m, 2H), 1.97 (a, 1H), 4.56 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.46 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 9.94, 31.88, 75.28, 121.15, 127.68, 131.42, 143.48. Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[19]



1-(2-Clorofenil)propan-1-ol, o-55d. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (hexano-IPA 95:5, 0.7 mL/min, 210 nm): [obtenido con (*S,R*)-**50a**] $t_{R(\text{mayor})} = 8.5$ min (*R*), $t_{R(\text{menor})} = 8.8$ min (*S*). Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[19]



1-(3-Clorofenil)propan-1-ol, m-55d. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (hexano-IPA 95:5, 0.7 mL/min, 210 nm): [obtenido con (*S,R*)-**50a**] $t_{R(\text{mayor})} = 10.2$ min, $t_{R(\text{menor})} = 11.1$ min. $[\alpha]_D^{25} = +28$ (*c* 1.07, CHCl₃) {lit.^[17] $[\alpha]_D^{25} = +32$ [*c* 1.3, CHCl₃, (*R*) 94% ee]}. δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 0.91 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 1.68-1.84 (m, 2H), 2.00 (a, 1H), 4.57 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.34 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 9.95, 31.89, 75.29, 124.10, 126.12, 127.54, 129.64, 134.26, 146.61. Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[11b]



1-(4-Clorofenil)propan-1-ol, p-55d. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-ODH (hexano-IPA 95:5, 0.70 mL/min, 210 nm): [obtenido con (*S,R*)-**50**] $t_{R(\text{mayor})} = 10.9$ min, $t_{R(\text{menor})} = 10.1$ min. $[\alpha]_D^{25} = +31$ (*c* 1.02, CHCl₃) {lit.^[19] $[\alpha]_D^{25} = +36$ [*c* 0.8, CHCl₃, (*R*) 94% ee]}. δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 0.89 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 1.66-1.83 (m, 2H), 2.00 (a, 1H), 4.57 (dd, 1H, *J* = 6.6, 6.4 Hz), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 9.95, 31.90, 75.25, 127.32, 128.47, 133.03, 142.96. Los datos espectroscópicos son congruentes con los reportados en la literatura.^[19]

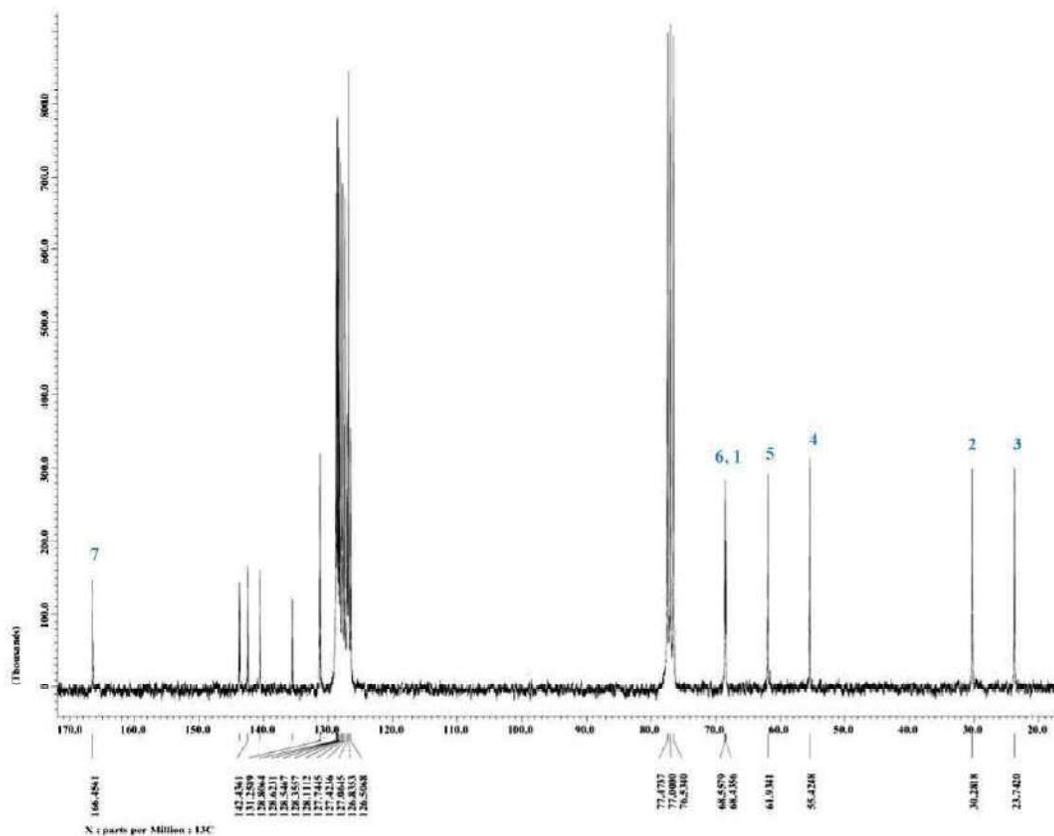
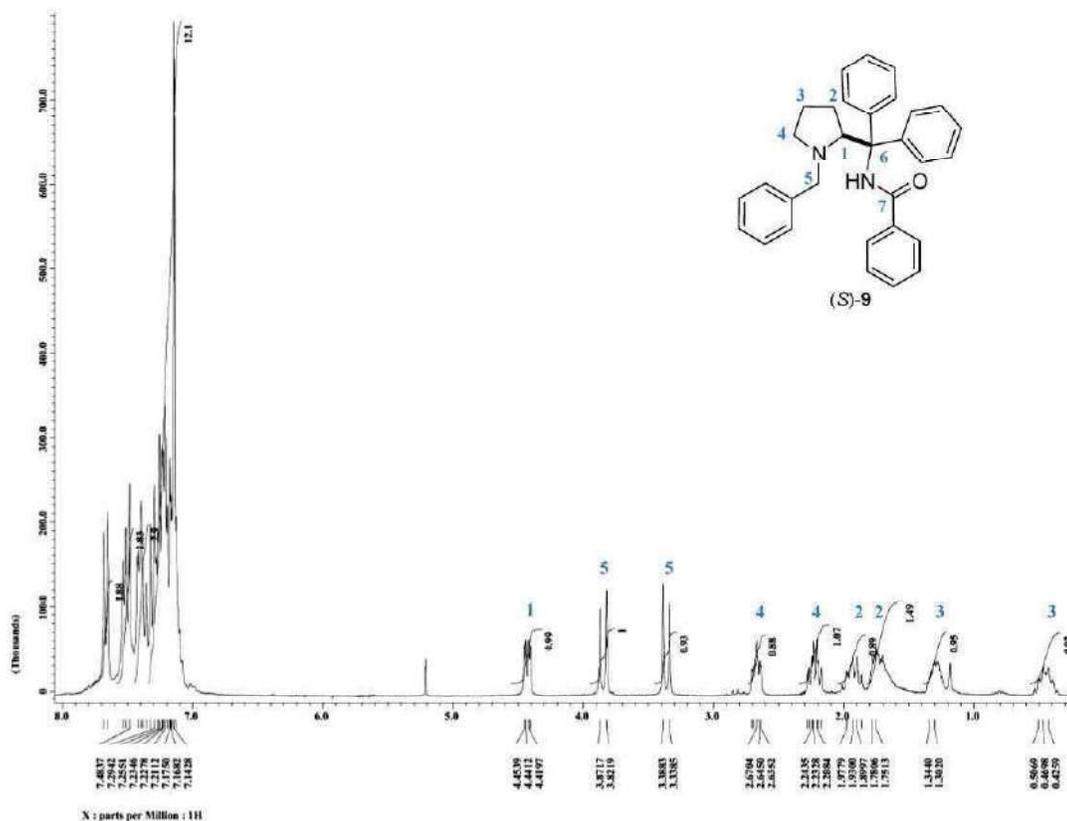
4.6 Bibliografía.

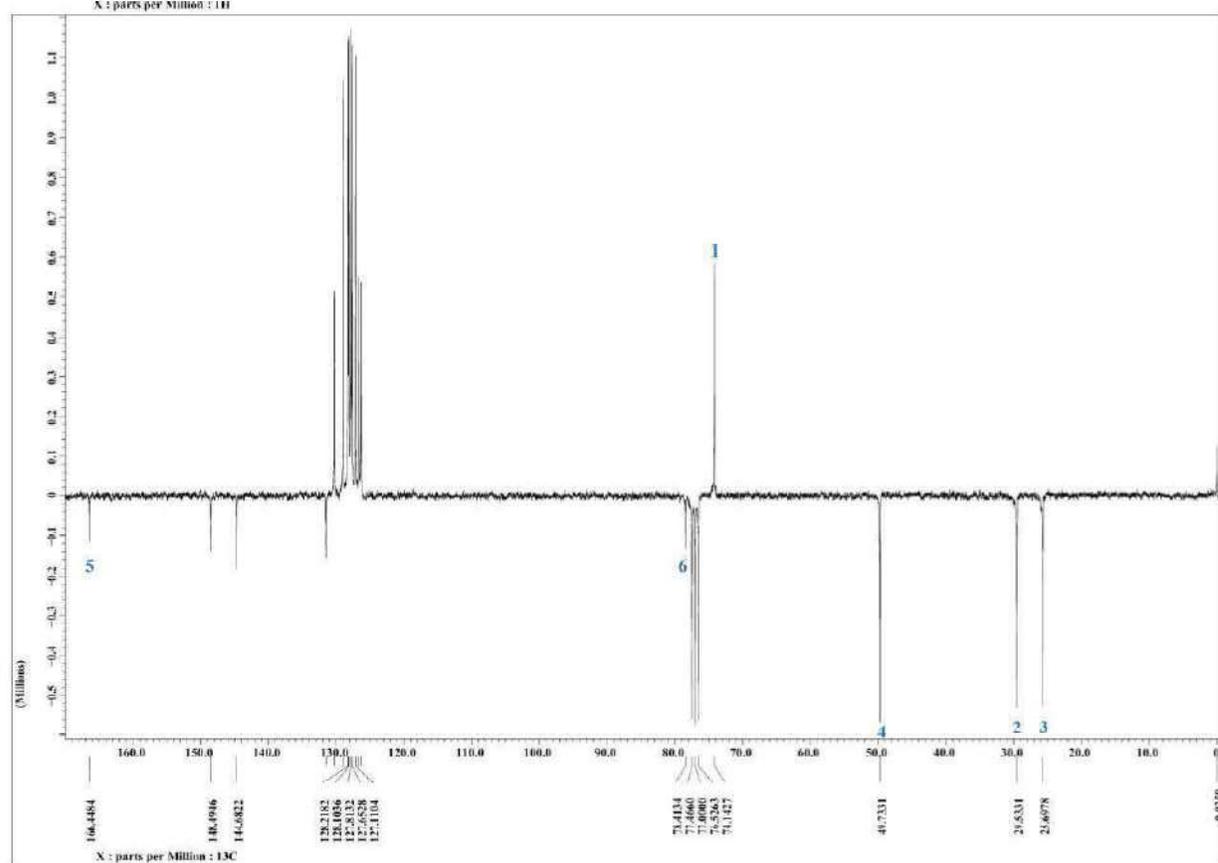
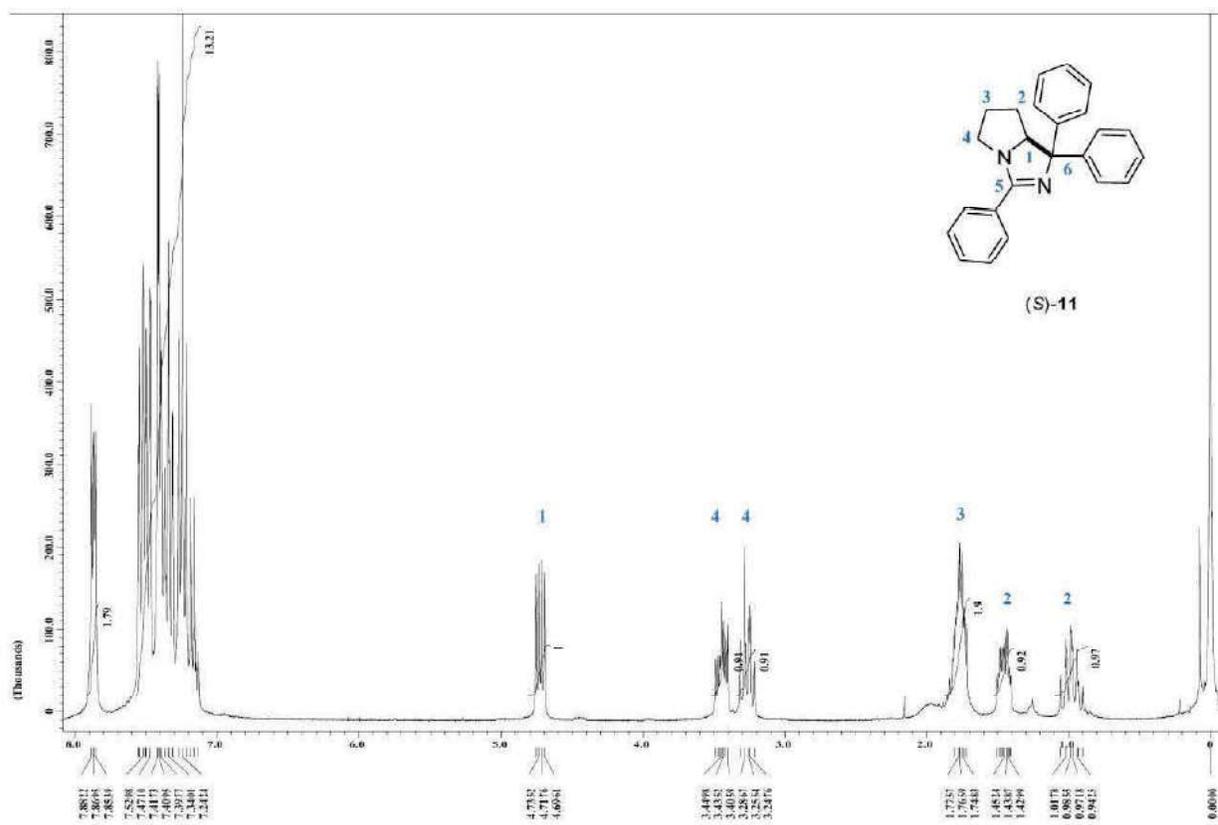
1. (a) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 757-824. (b) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 833-856.
2. K. Soai, T. Shibata, Editor: P. Knochel, P. Jones, *Organozinc Reagents: A practical Approach*, Oxford University Press: Oxford R. U., Cap. 12: Asymmetric Additions Using Diorganozincs, p.p. 245-248.
3. (a) K. Soai, A. Ookawa, T. Kaba, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7111-7115. (b) C.-L. Liu, C.-Y. Wei, S.-H. Wang, Y.-G. Peng, *Chirality*, **2011**, *23*, 921-928. (c) R. Roudeau, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2388-2394.
4. G. Blay, I. Fernández, V. Hernández-Olmos, A. Marco-Alexandre, J. R. Pedro, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2007**, *276*, 235-243.
5. J. Mao, B. Wan, R. Wang, F. Wu, S. Lu, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 9123-9127.
6. M. Asami, S. Inoue, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1997**, *70*, 1687-1690.
7. J. E. D. Martins, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 1250-1255.
8. (a) K. Soai, S. Yokoyama, T. Hayasaka, K. Ebihara, *Chem. Lett.*, **1988**, 843-846. (b) M. Watanabe, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 3125-3128.
9. M. Yamakawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 6327-6335.
10. (a) N. Oguni, T. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7877-7878. (b) M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4028-4036.
11. (a) C. M. Binder, A. Bautista, M. Zaidlewicz, M. P. Krzemiński, A. Oliver, B. Singaram, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2337-2343. (b) T. Hirose, K. Sugawara, K. Kodama, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 5413-5428.
12. K.-H. Wu, H.-M. Gau, *Organometallics*, **2004**, *23*, 580-588.
13. R. Melgar-Fernández, R. González-Olvera, J. L. Olivares-Romero, V. González-López, L. Romero-Ponce, M. Ramírez-Zárate, P. Demare, I. Regla, E. Juaristi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 655-672.
14. J. C. Zhang, H. C. Guo, M. G. Wang, M. M. Yin, M. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 734-741.
15. A. L. Braga, F. Z. Galetto, O. E. D. Rodrigues, C. C. Silveira, M. W. Paixao, *Chirality*, **2008**, *20*, 839-845.
16. G. Xu, Z. Z. Liu, *Chin. Chem. Lett.*, **2010**, *21*, 309-311.

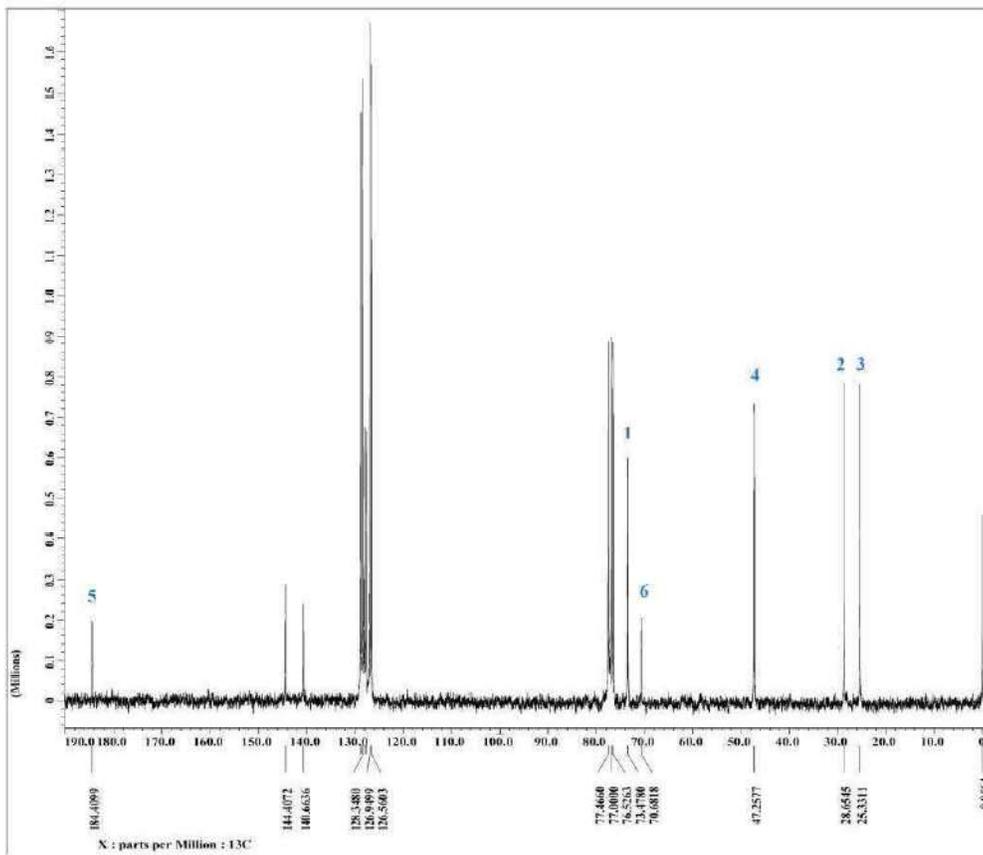
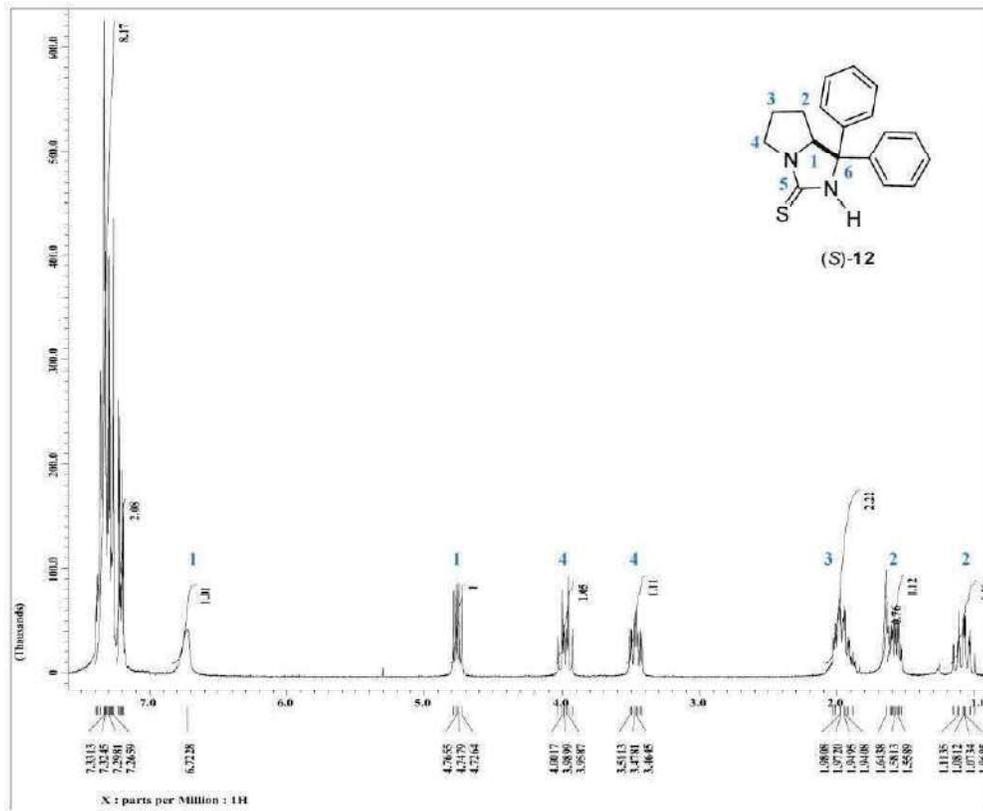
17. A. Bisai, P. K. Singh, V. K. Singh, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 598–601.
18. A. Bulut, A. Aslan, E. Ç. Izgü, Ö. Dogan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1013-1016.
19. X.-F. Yang, T. Hirose, G.-Y. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 1670-1675.

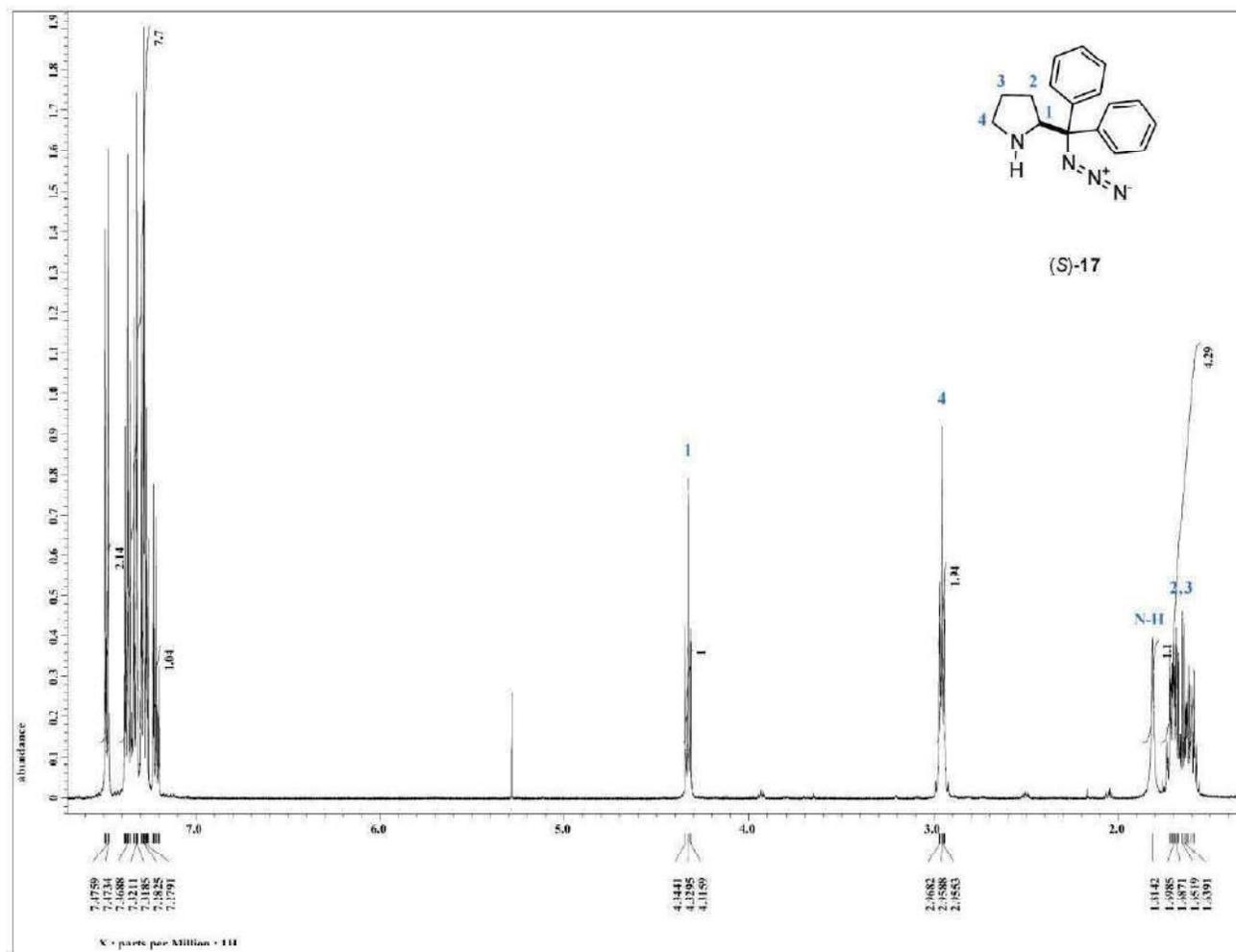
ANEXOS

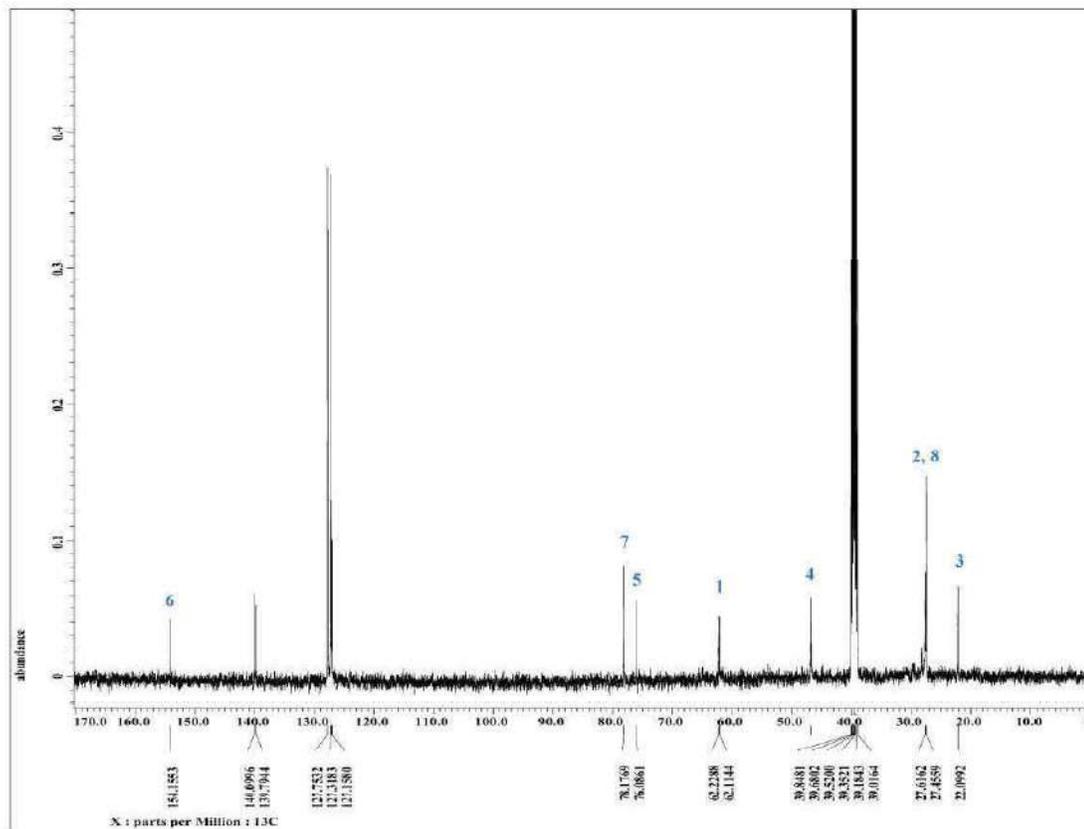
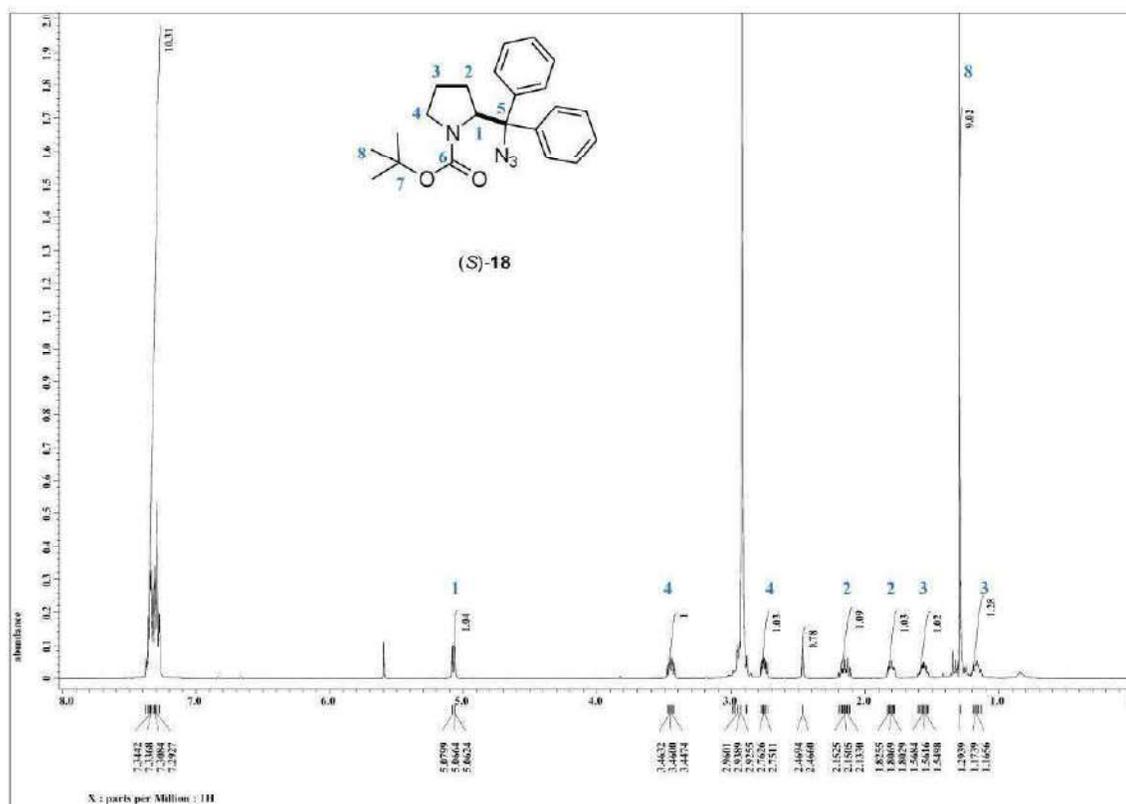


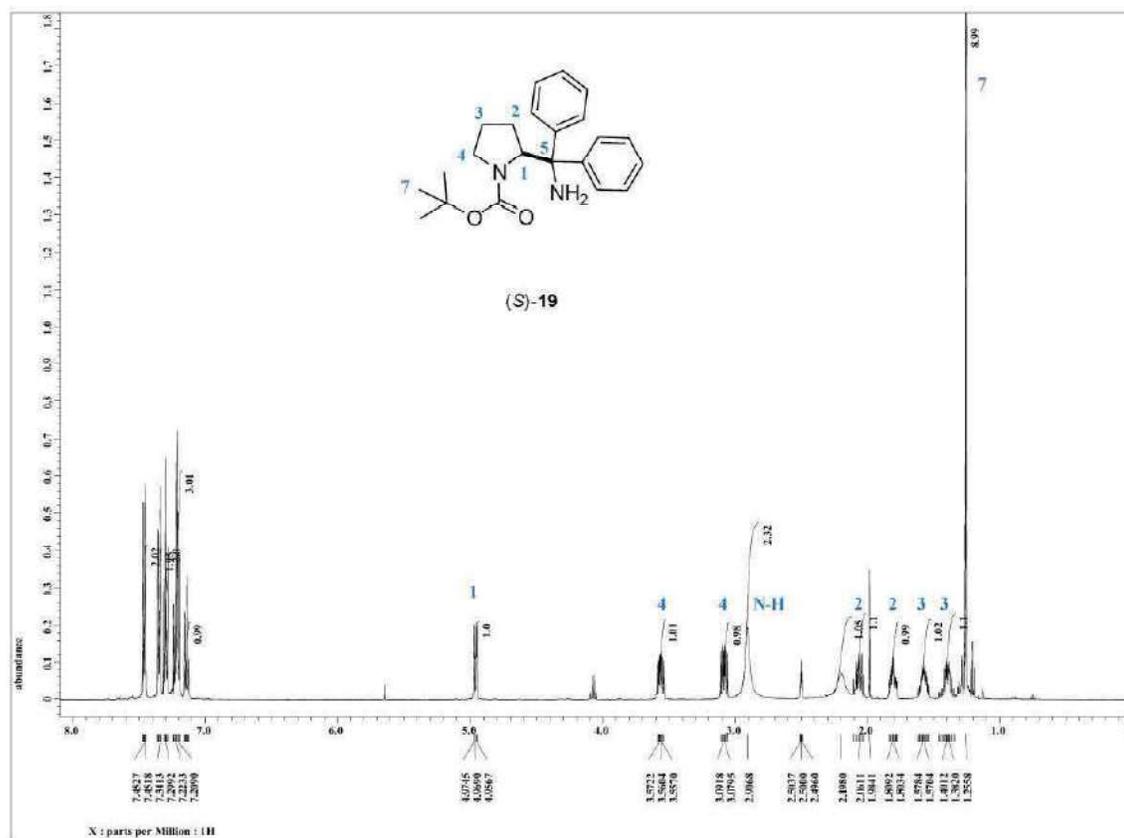


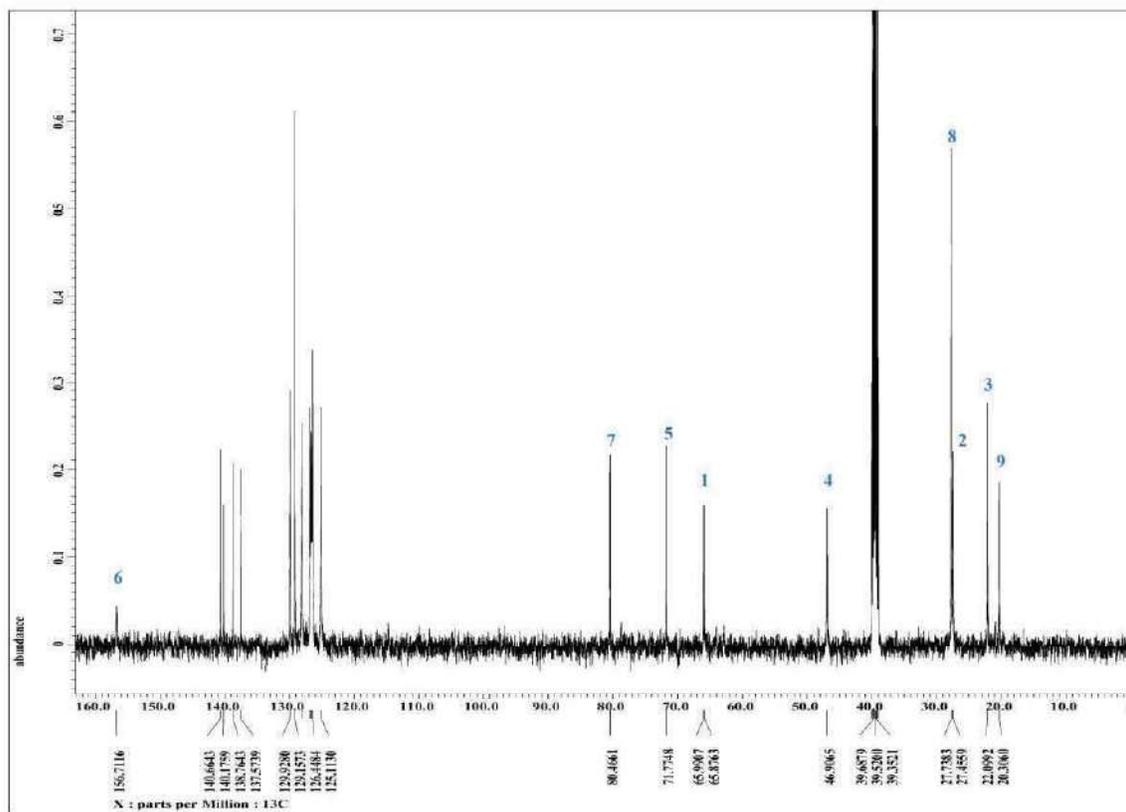
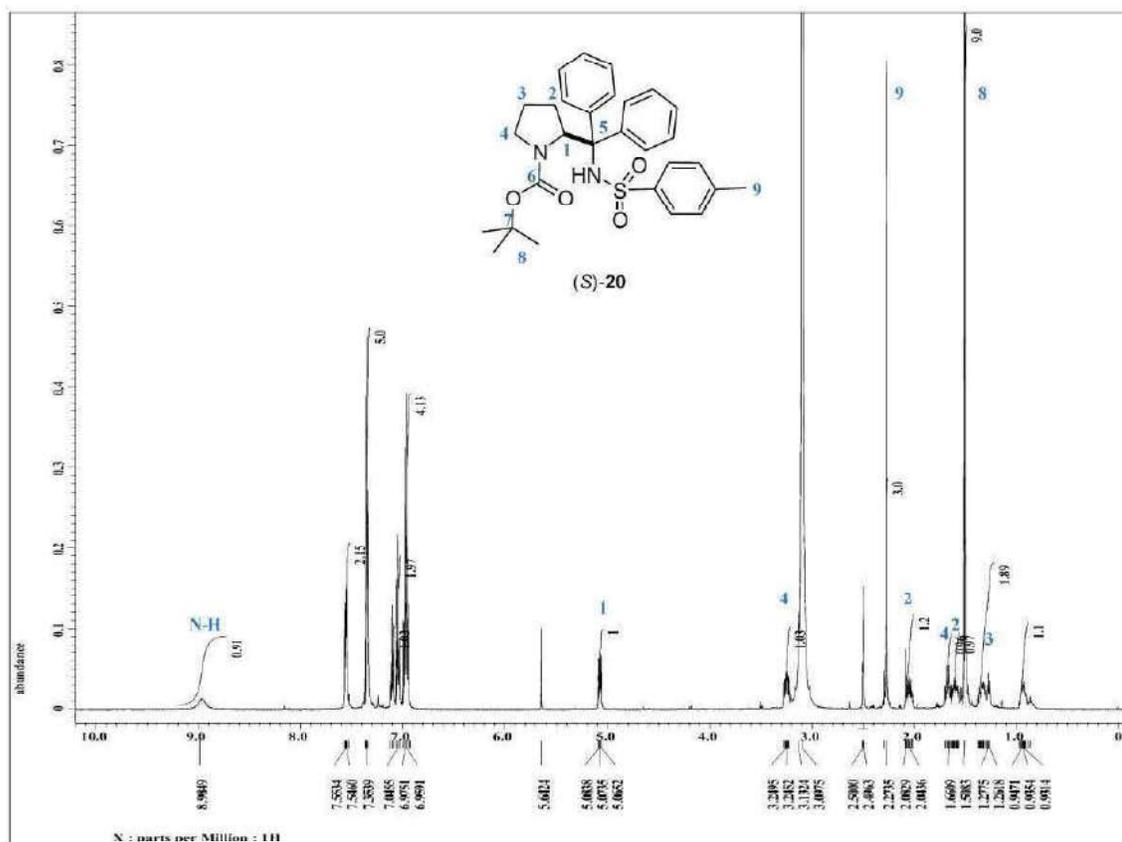


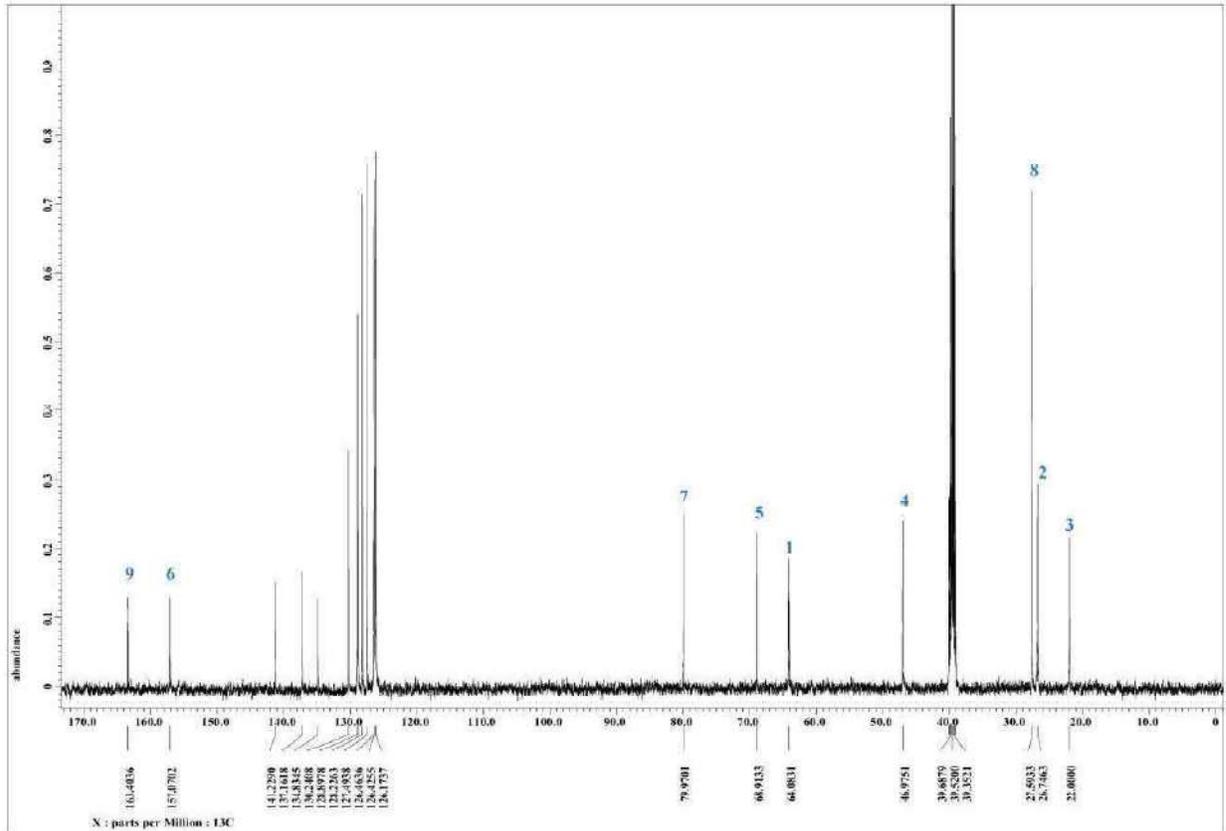
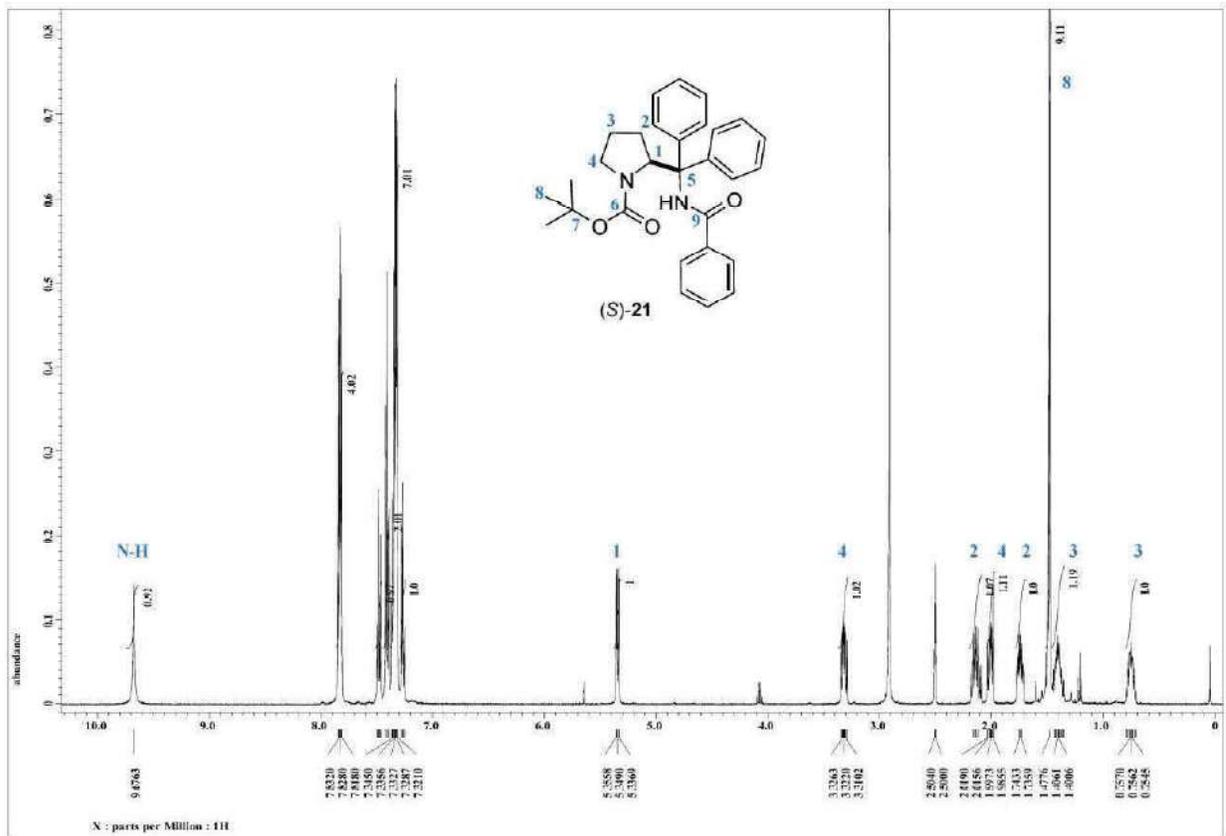


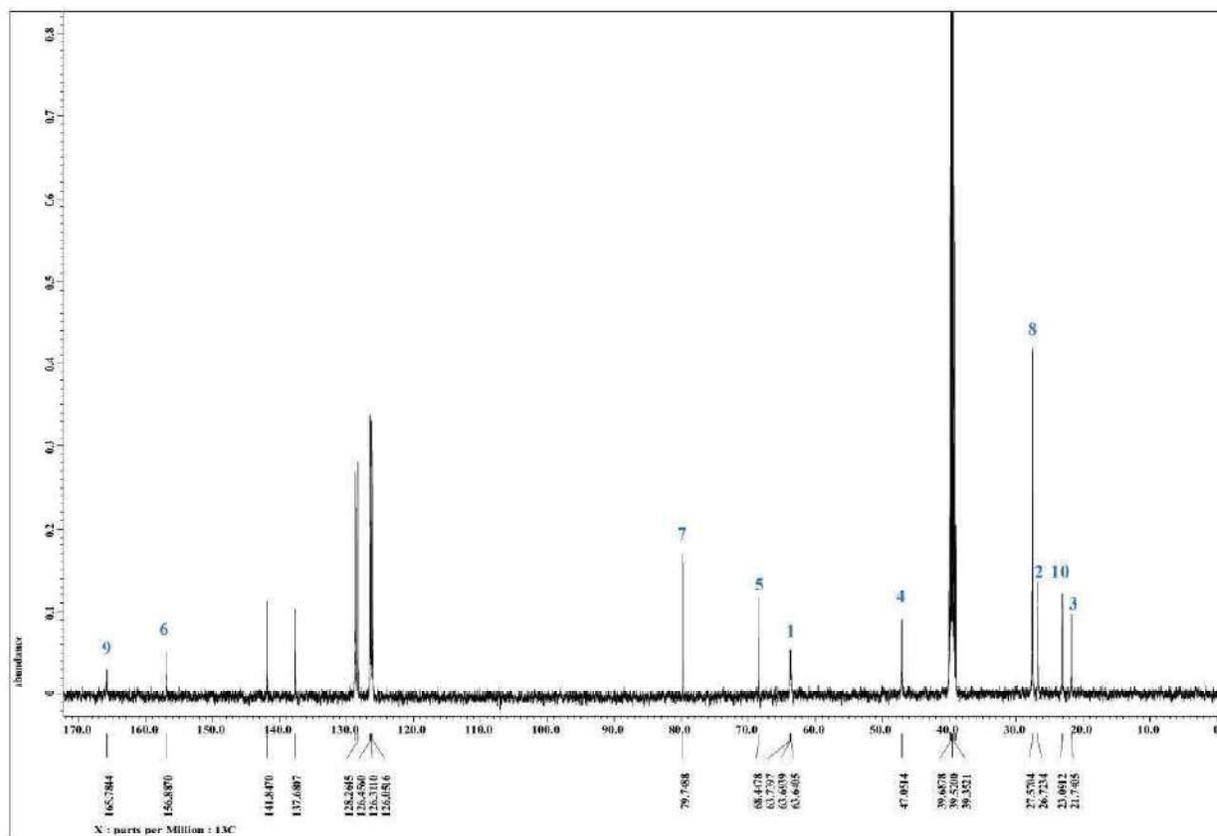
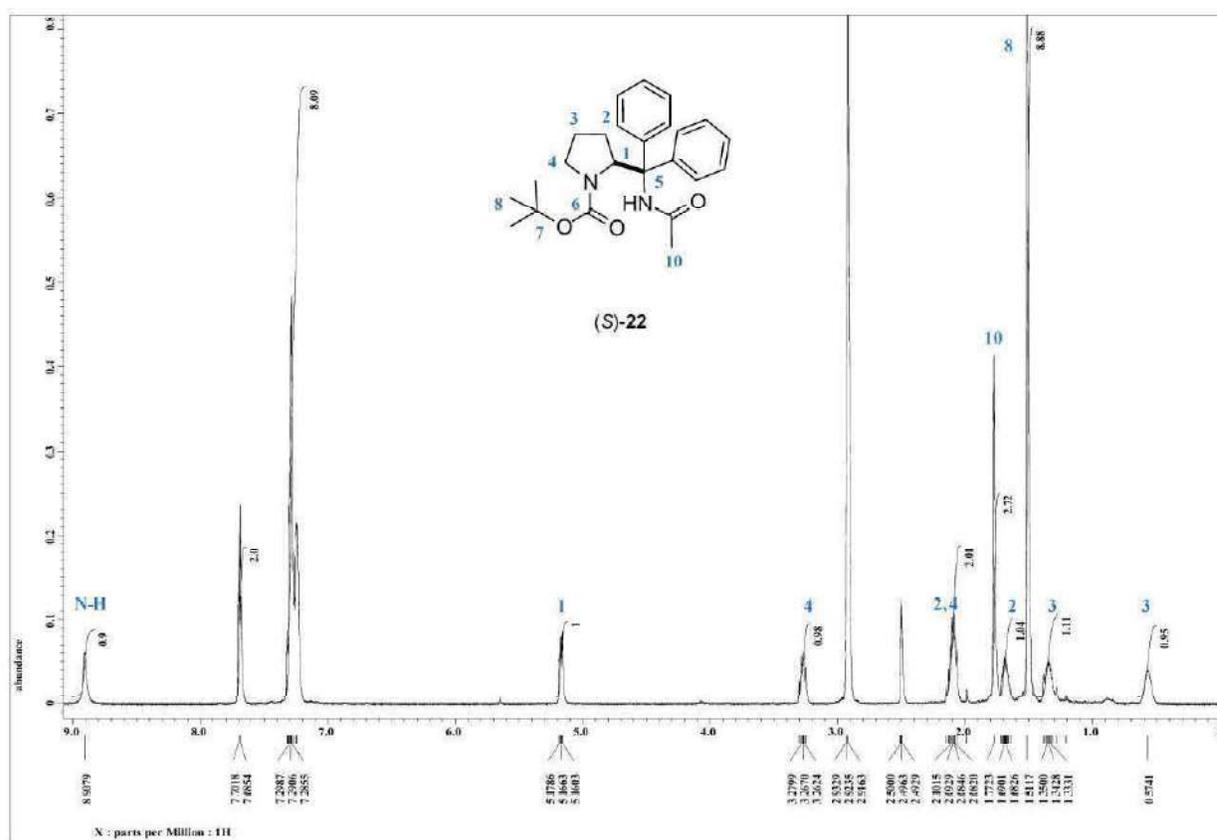


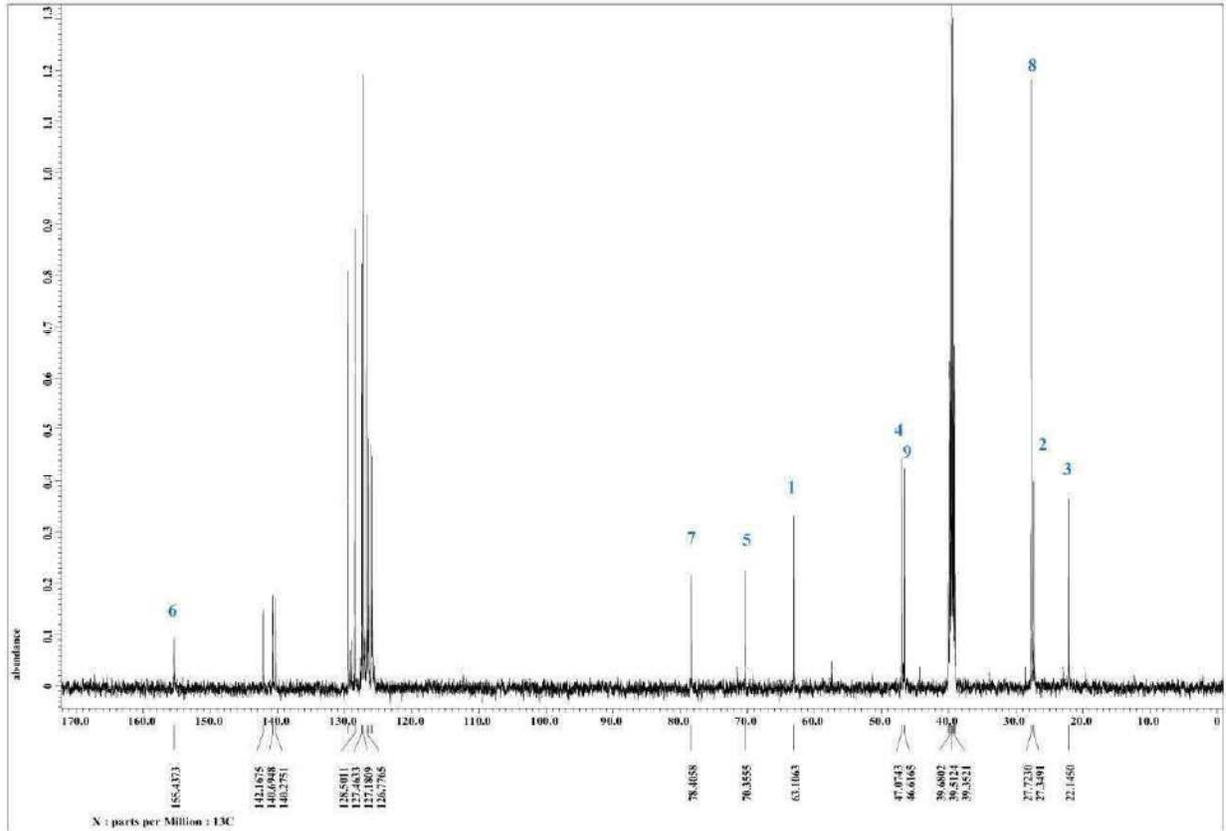
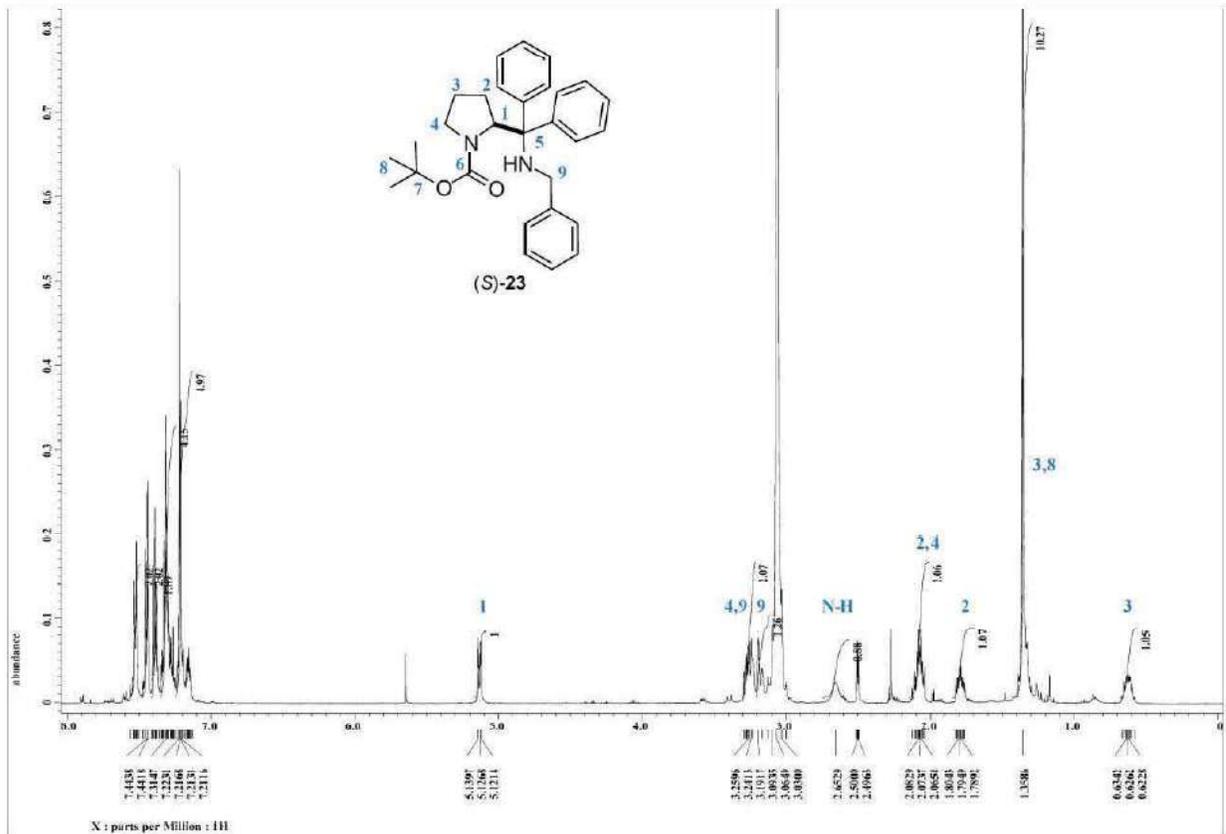


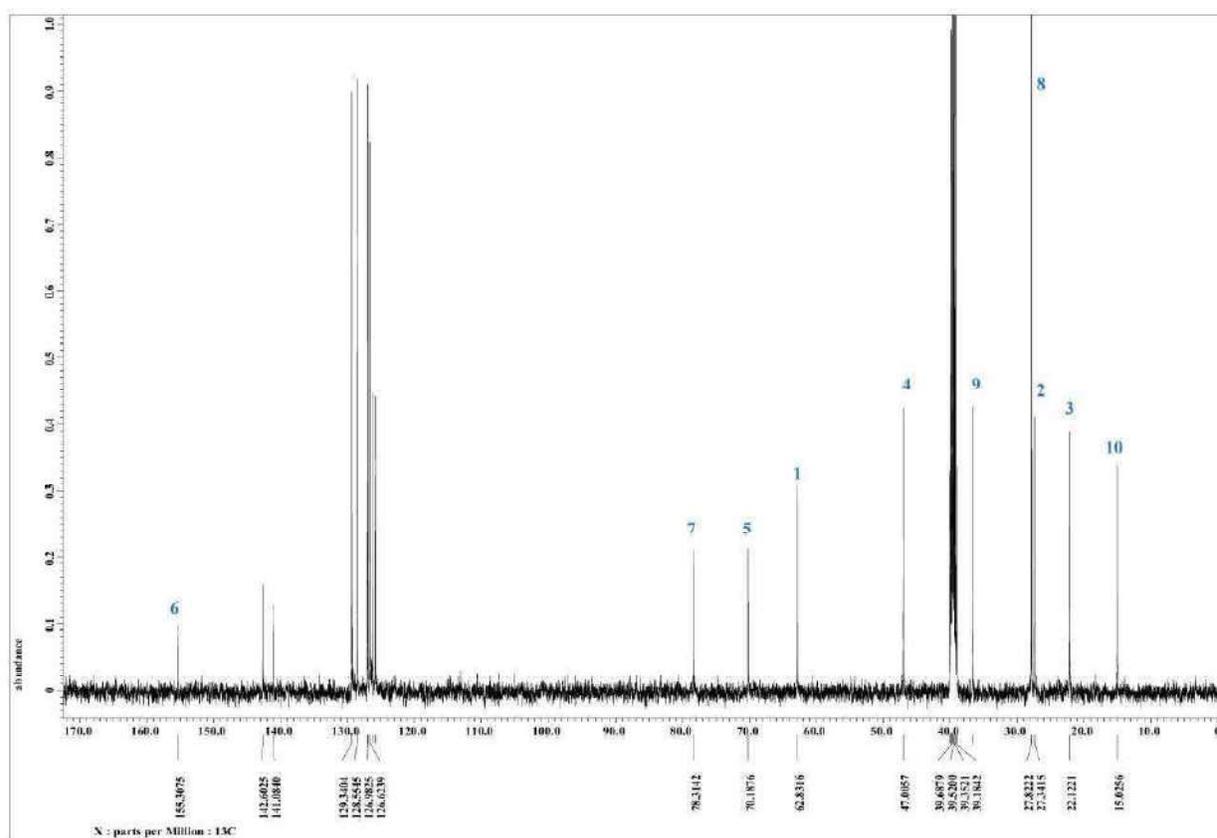
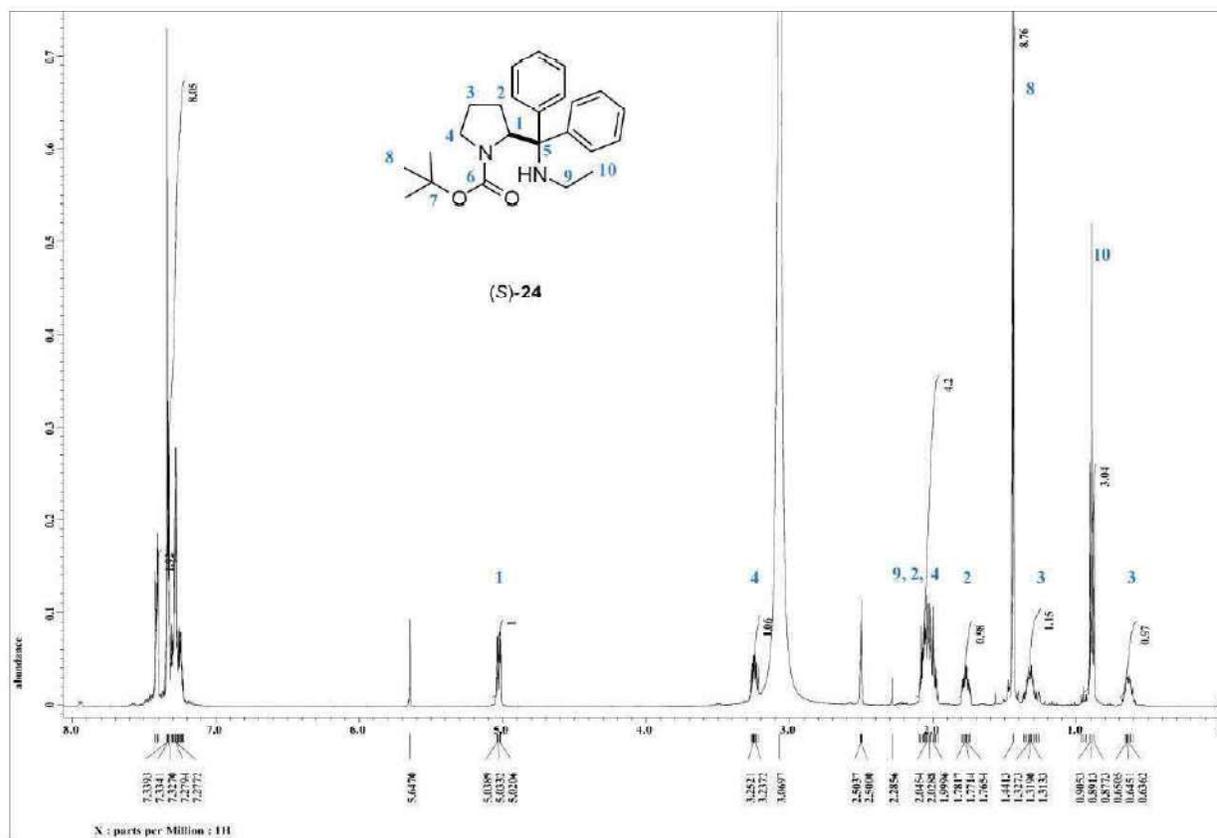


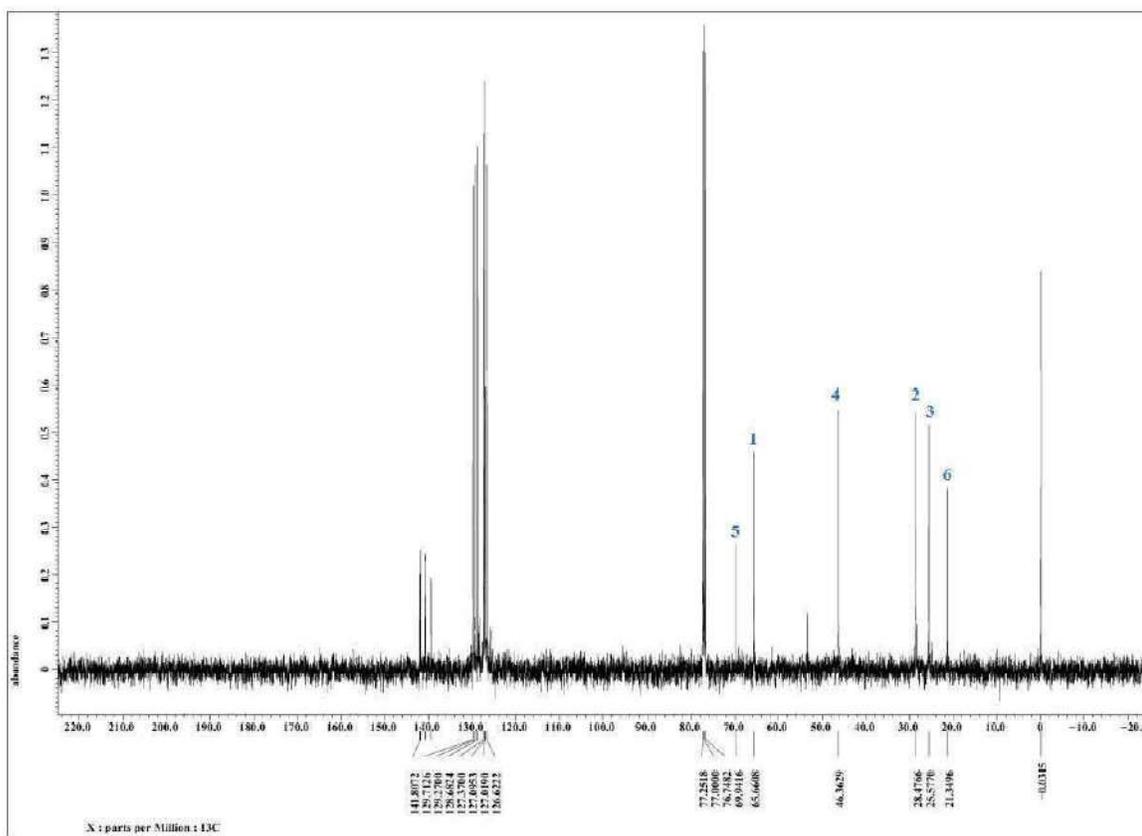
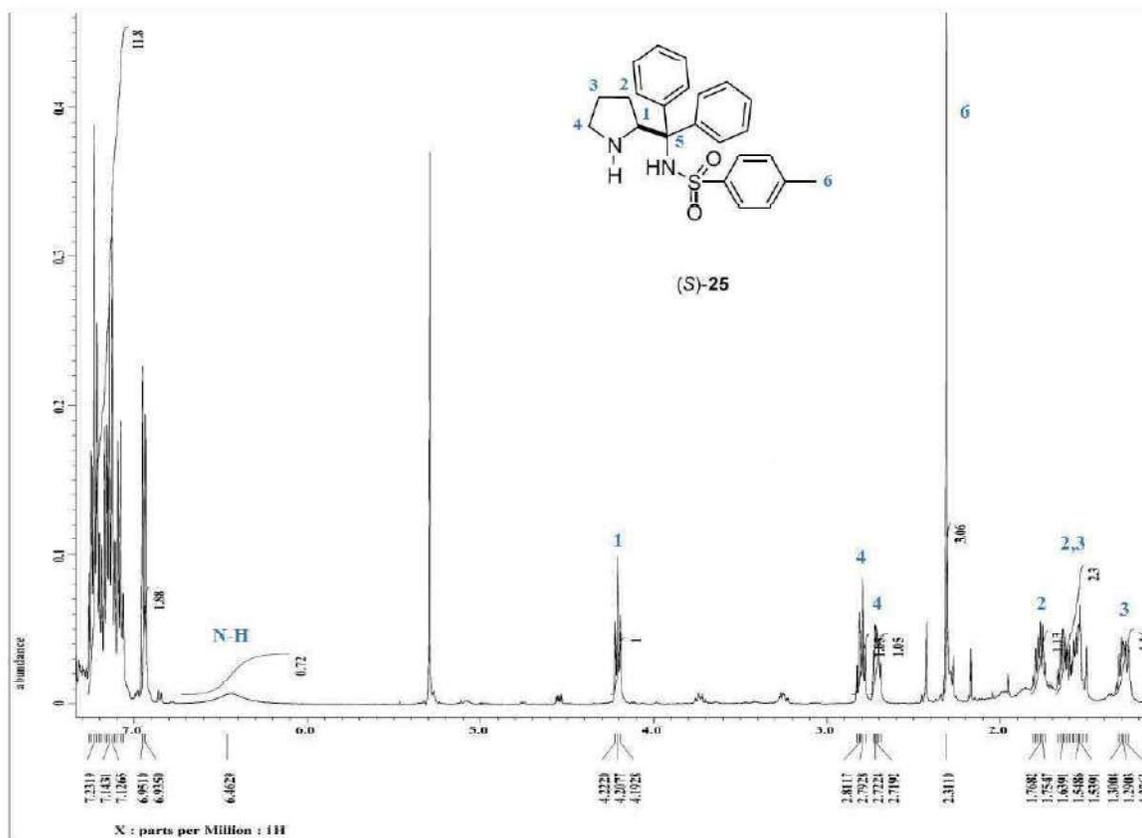


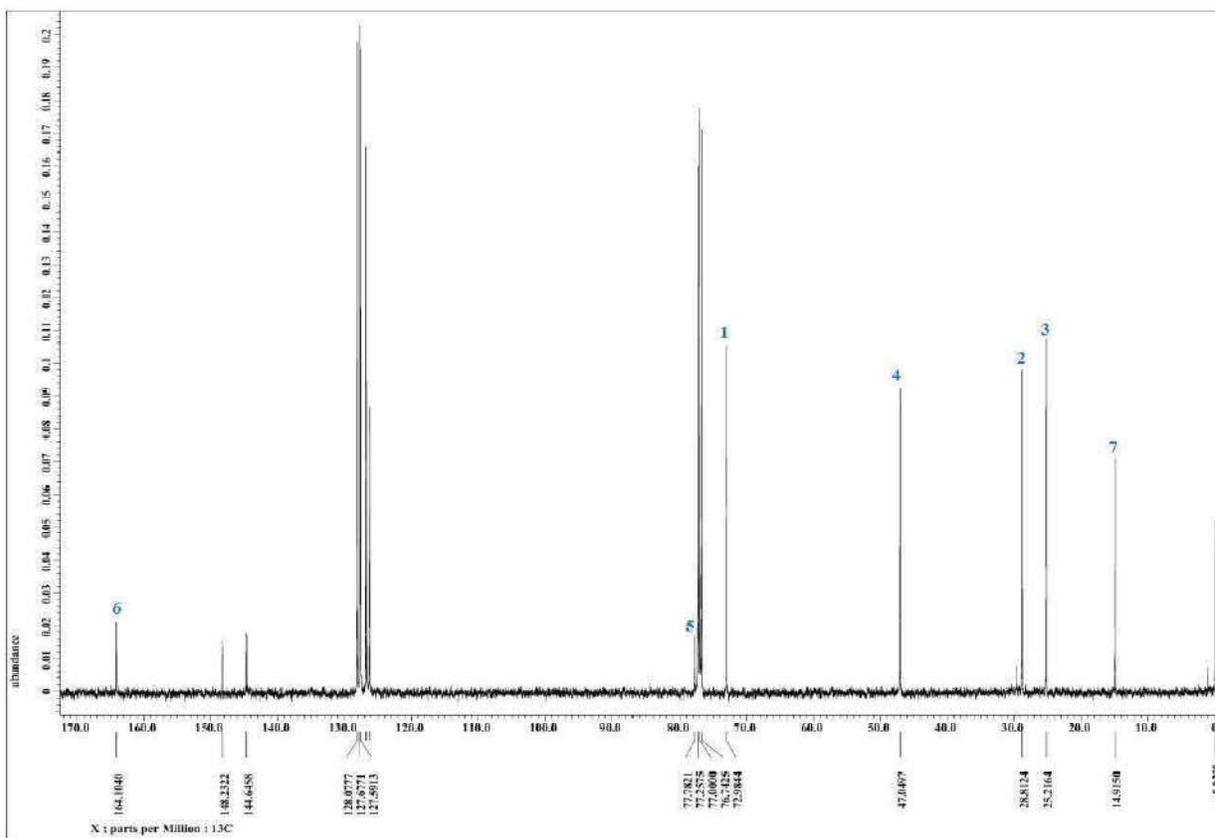
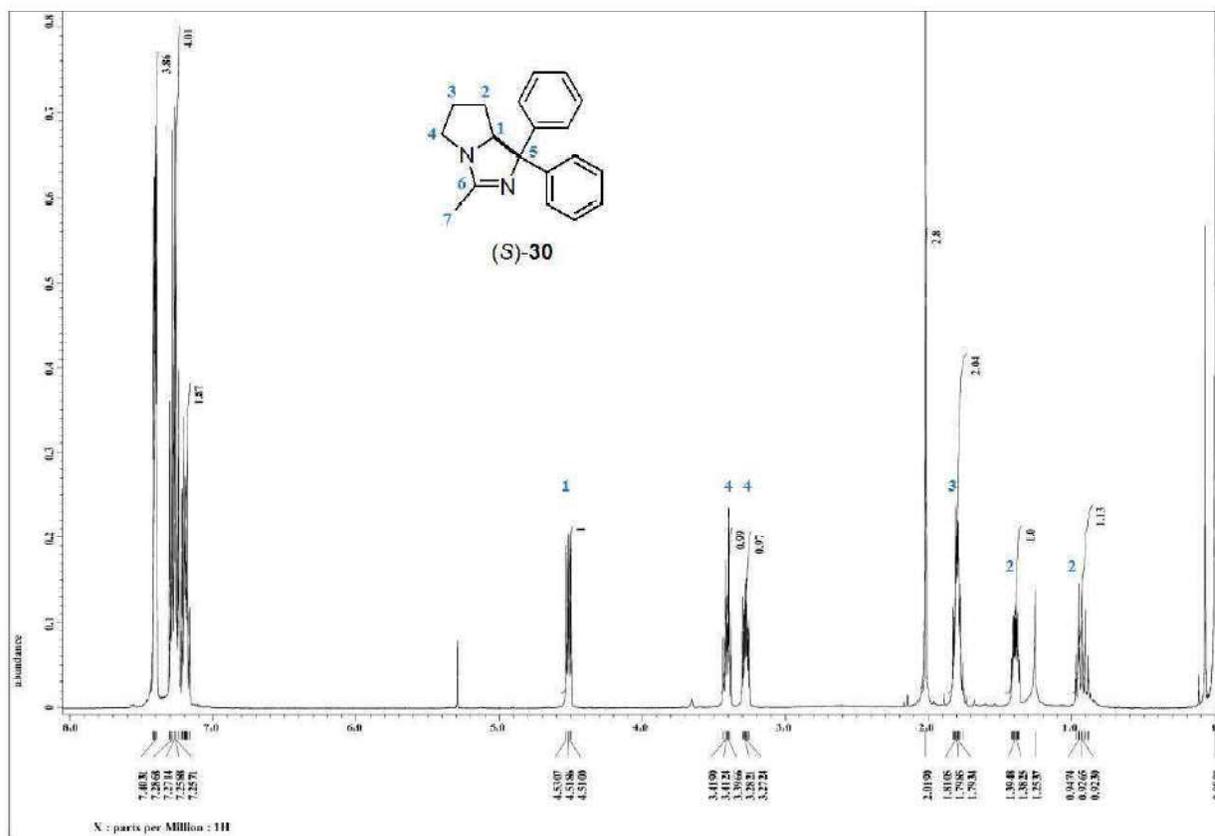


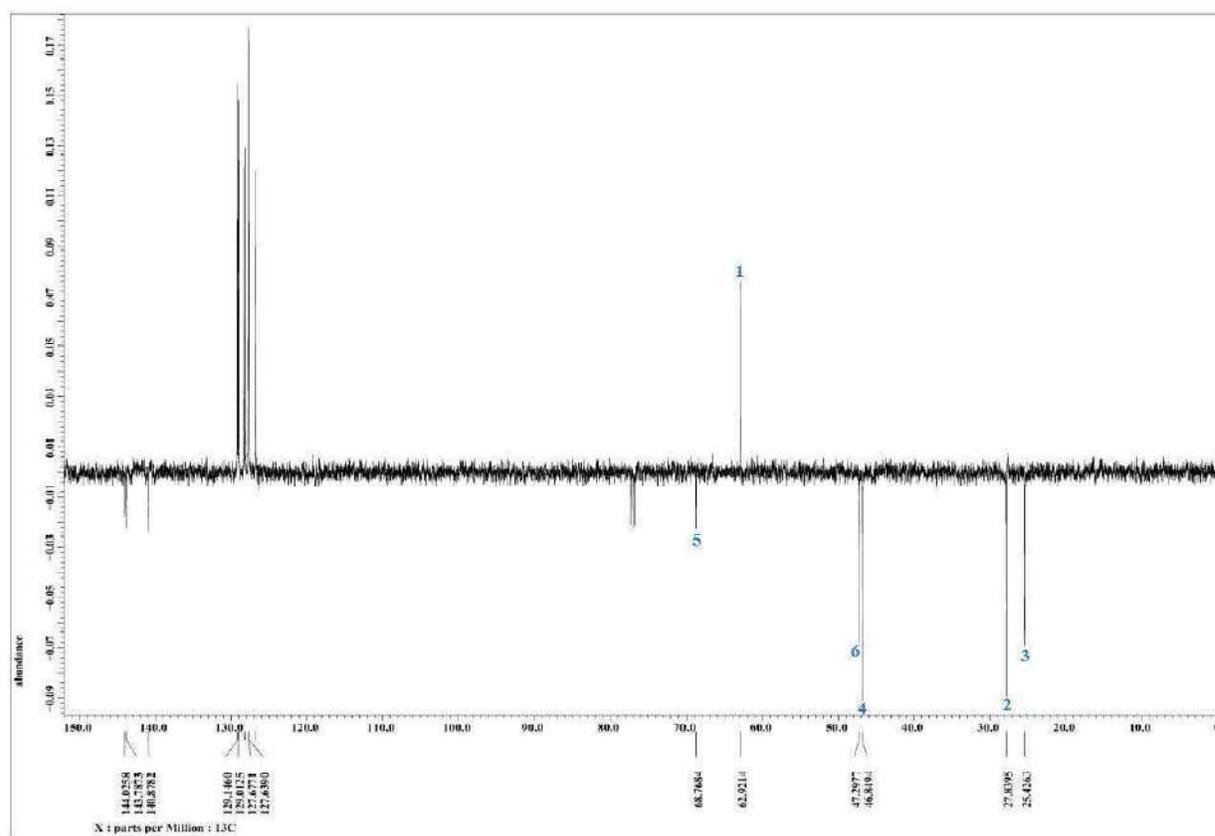
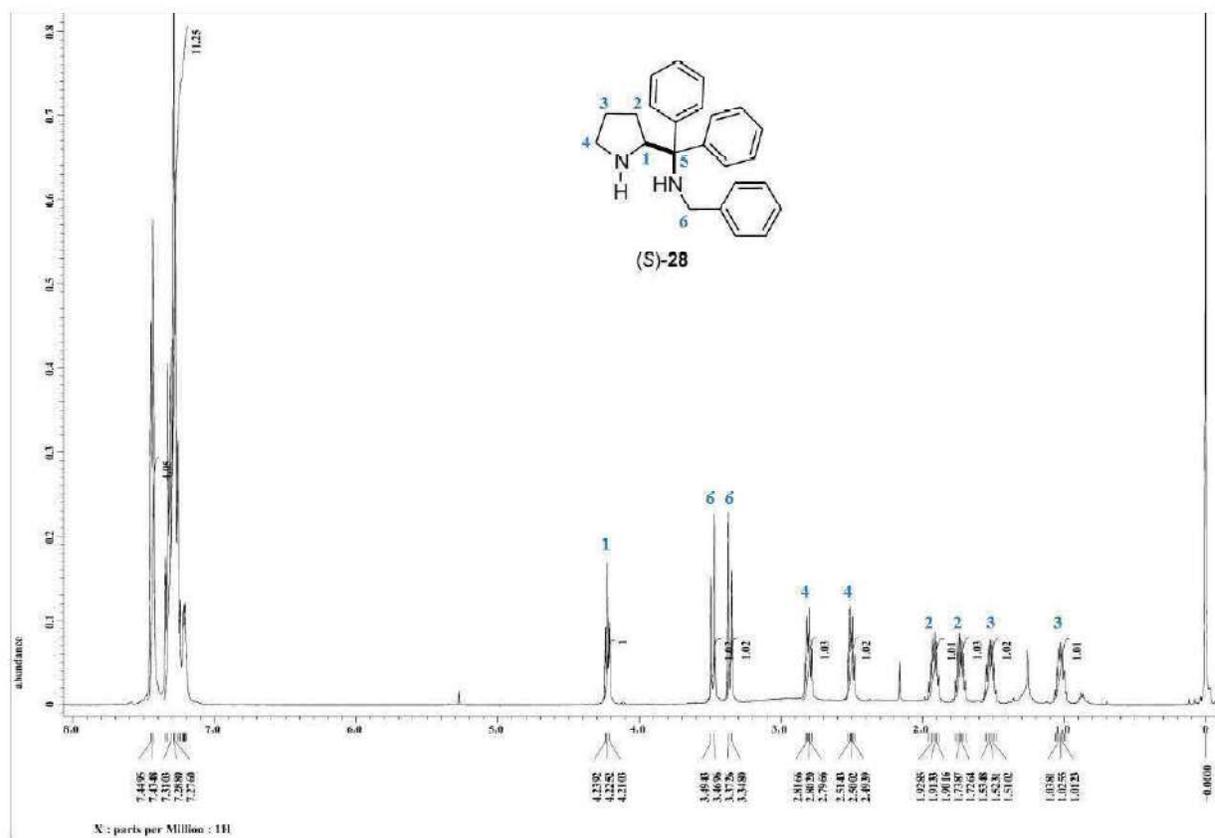


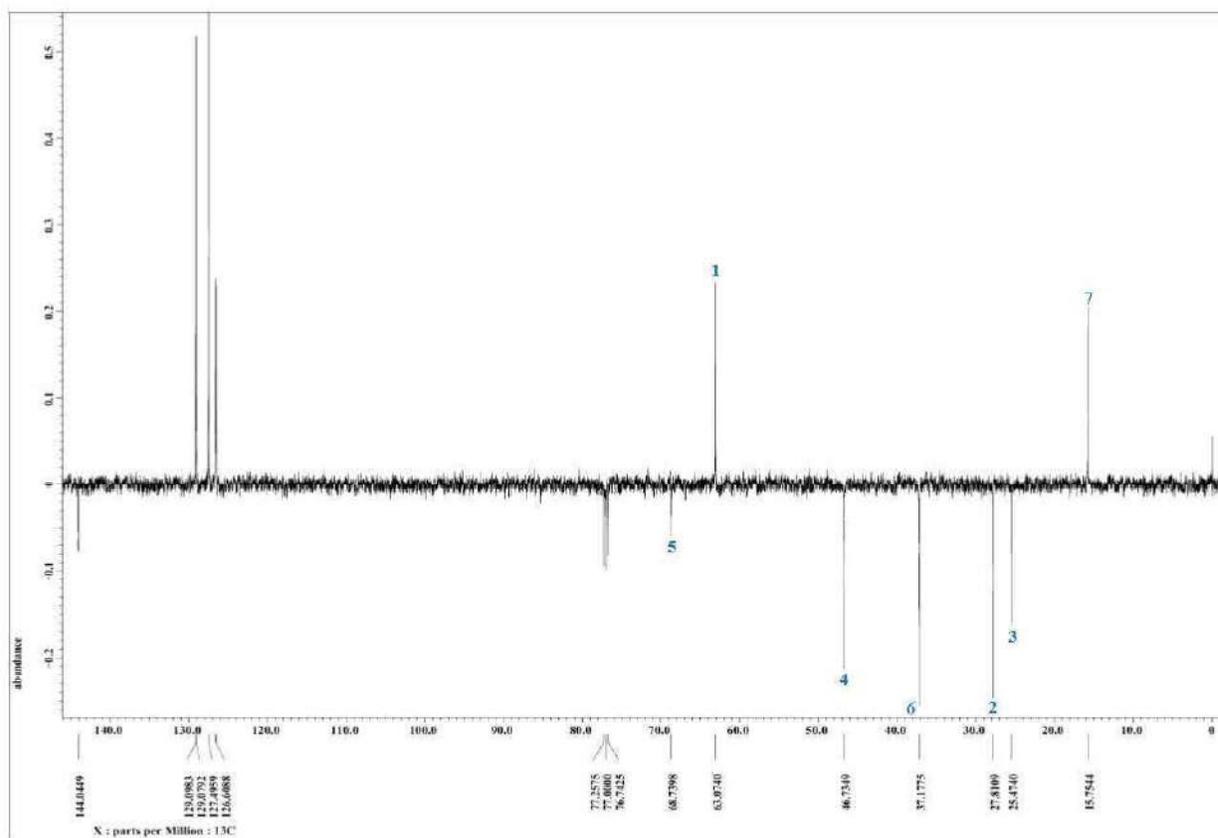
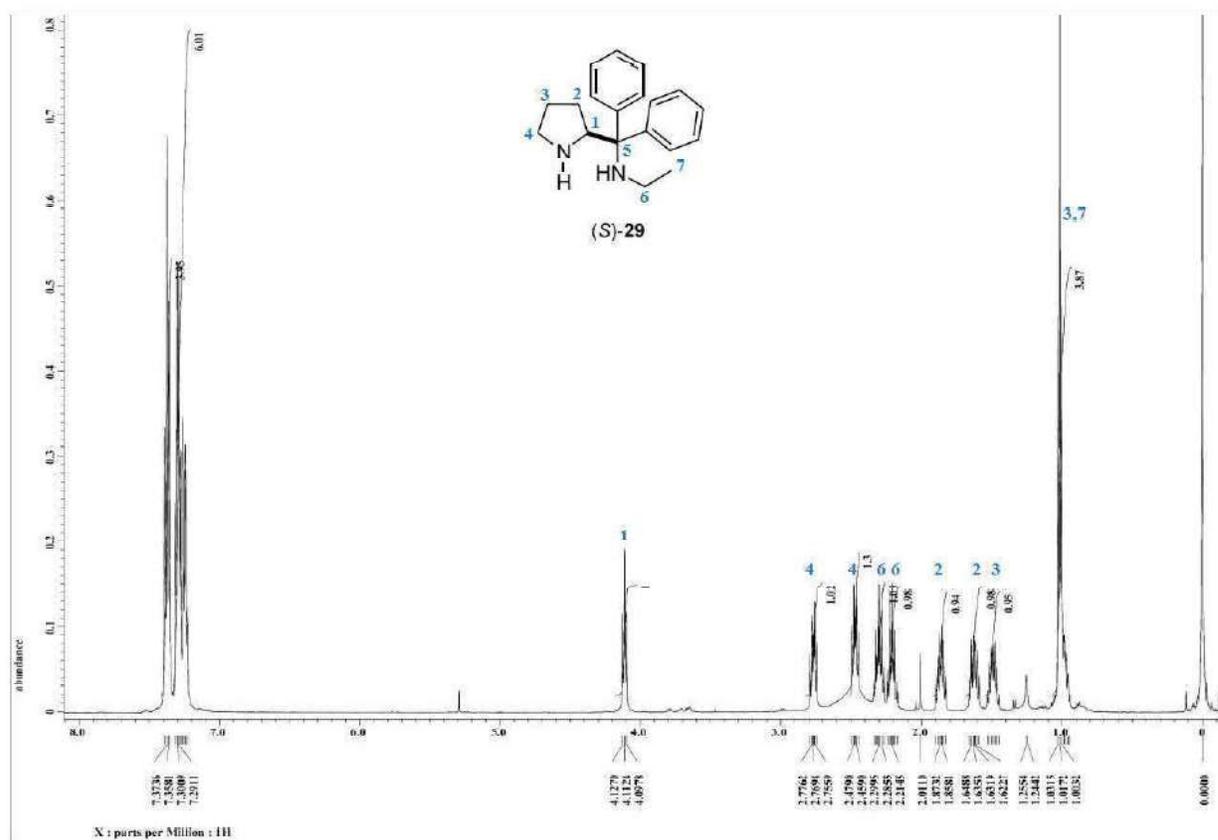


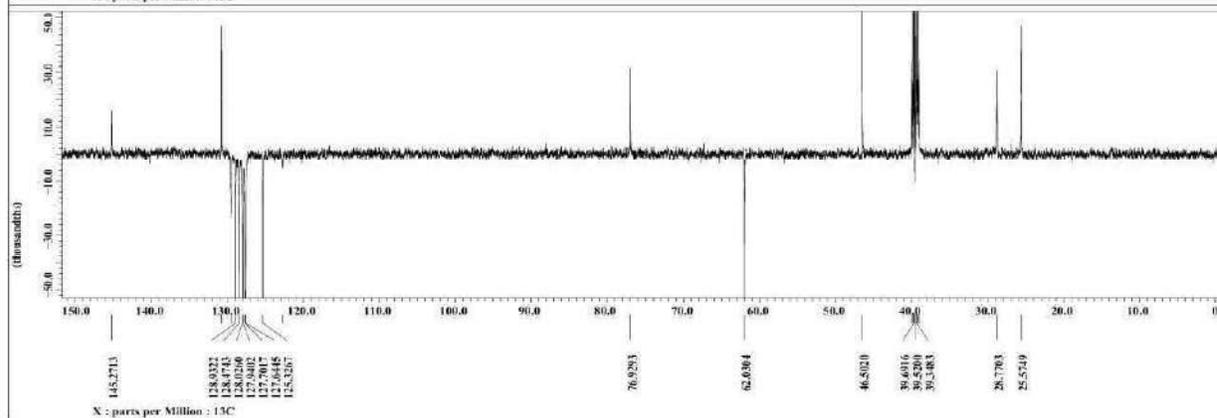
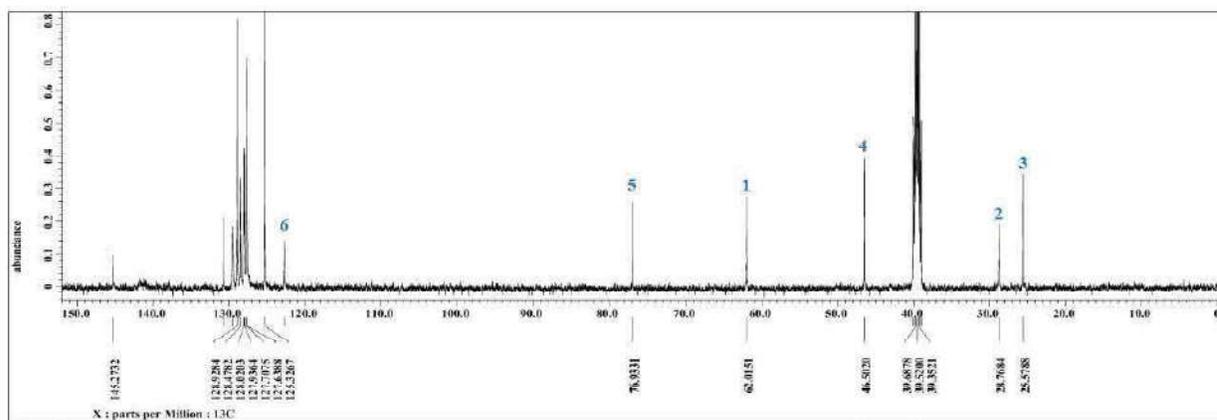
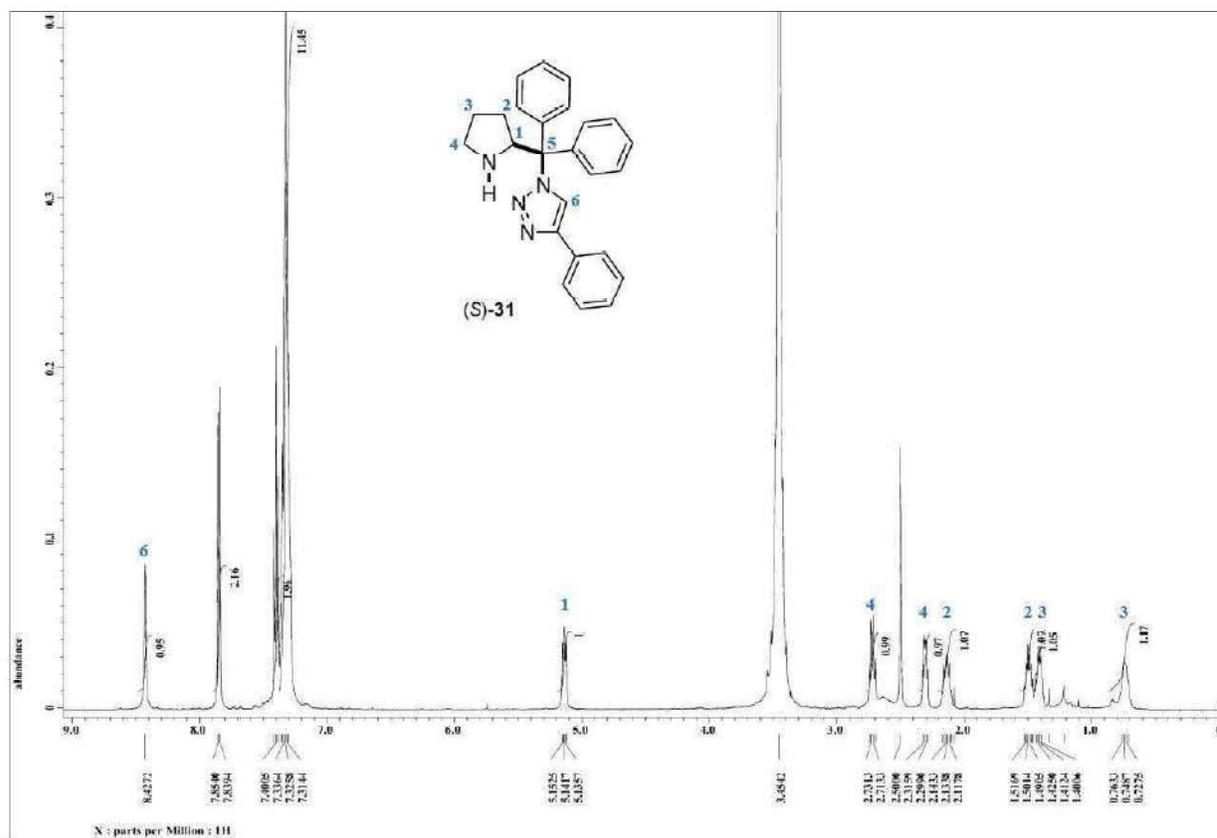


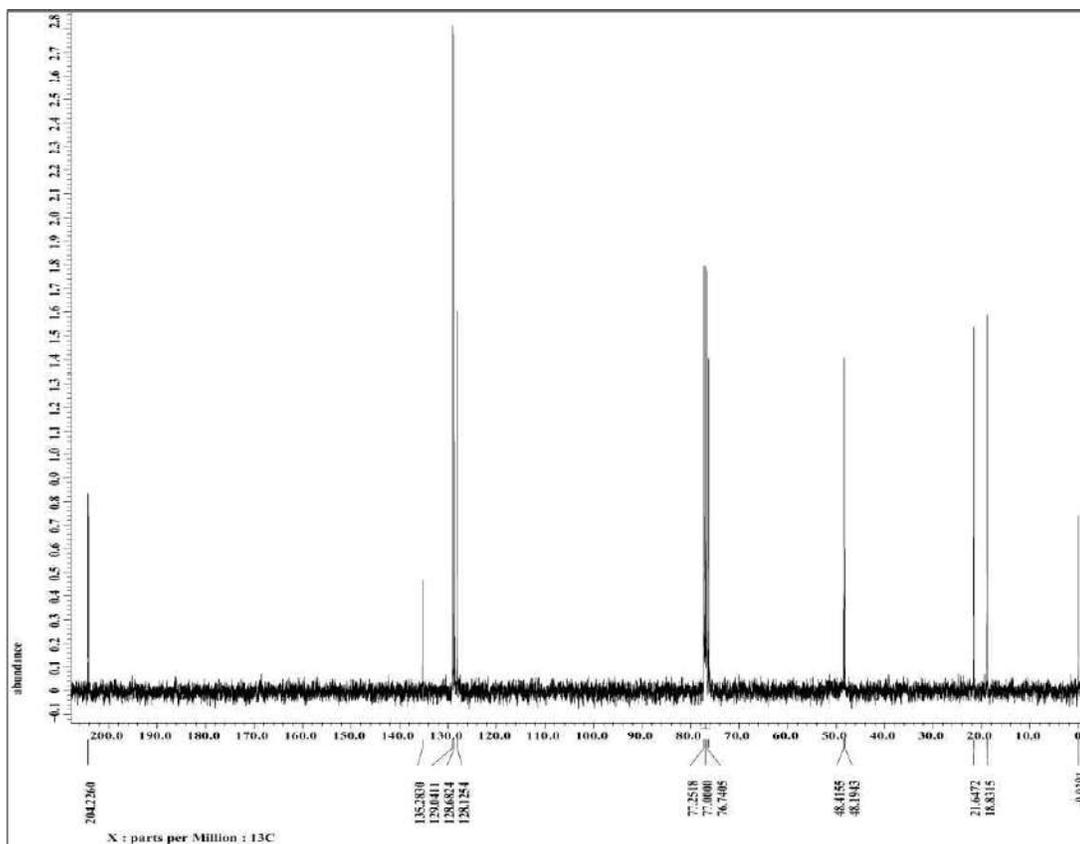
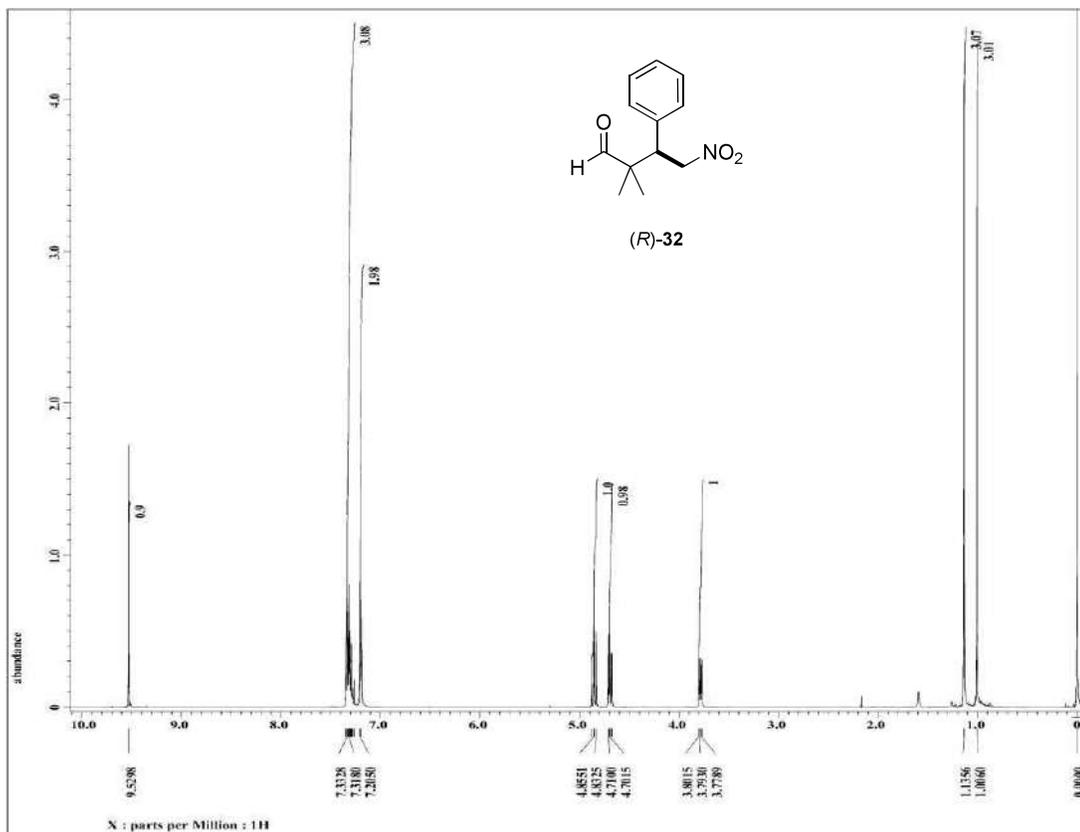


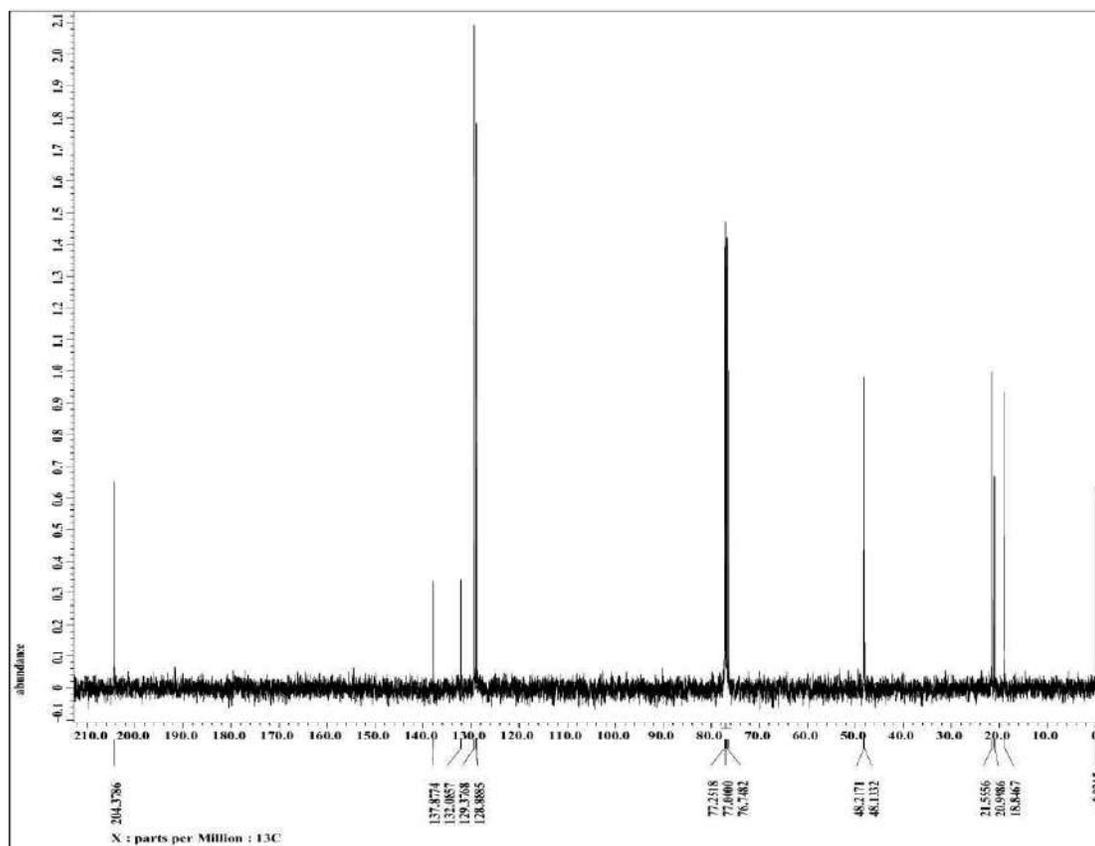
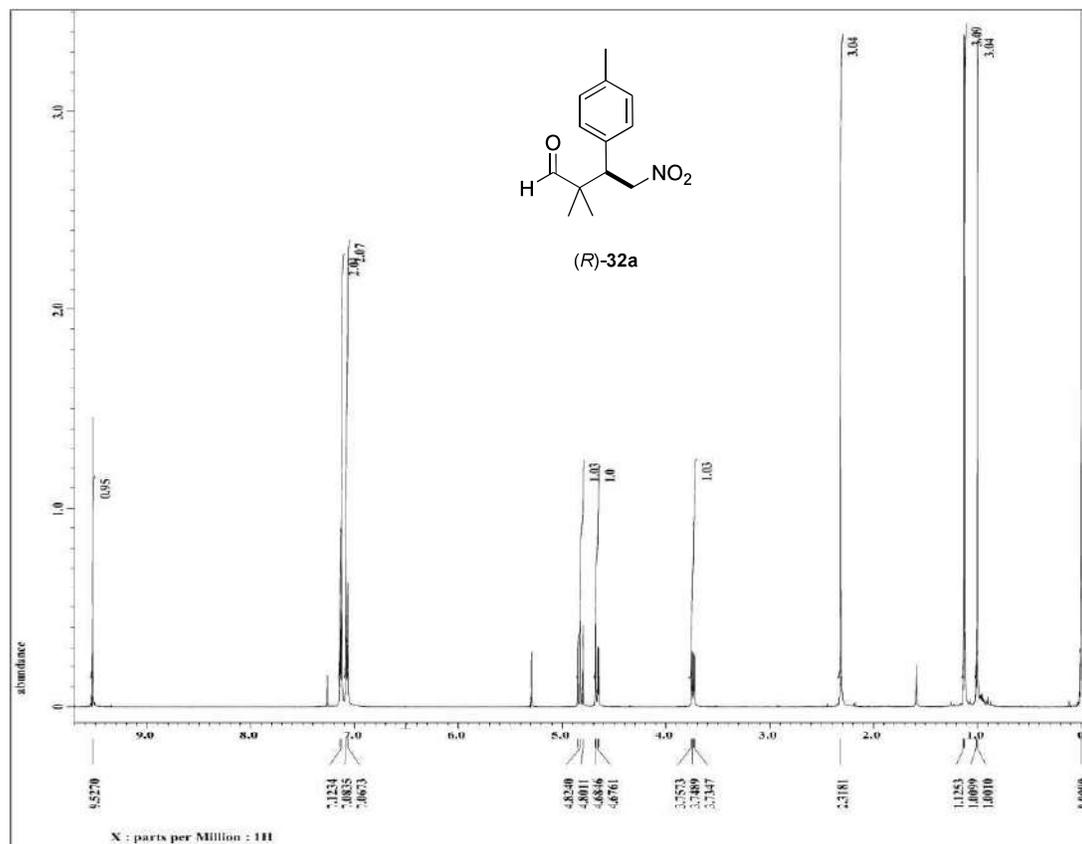


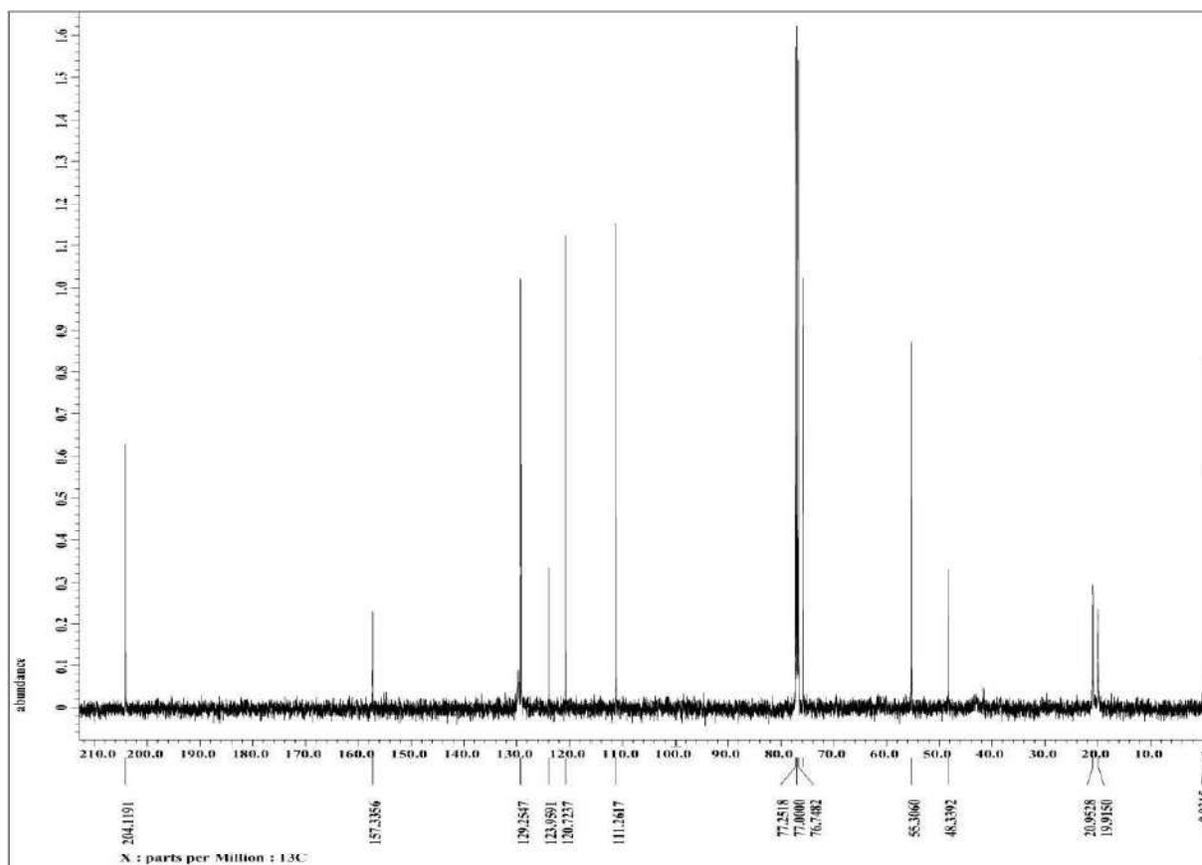
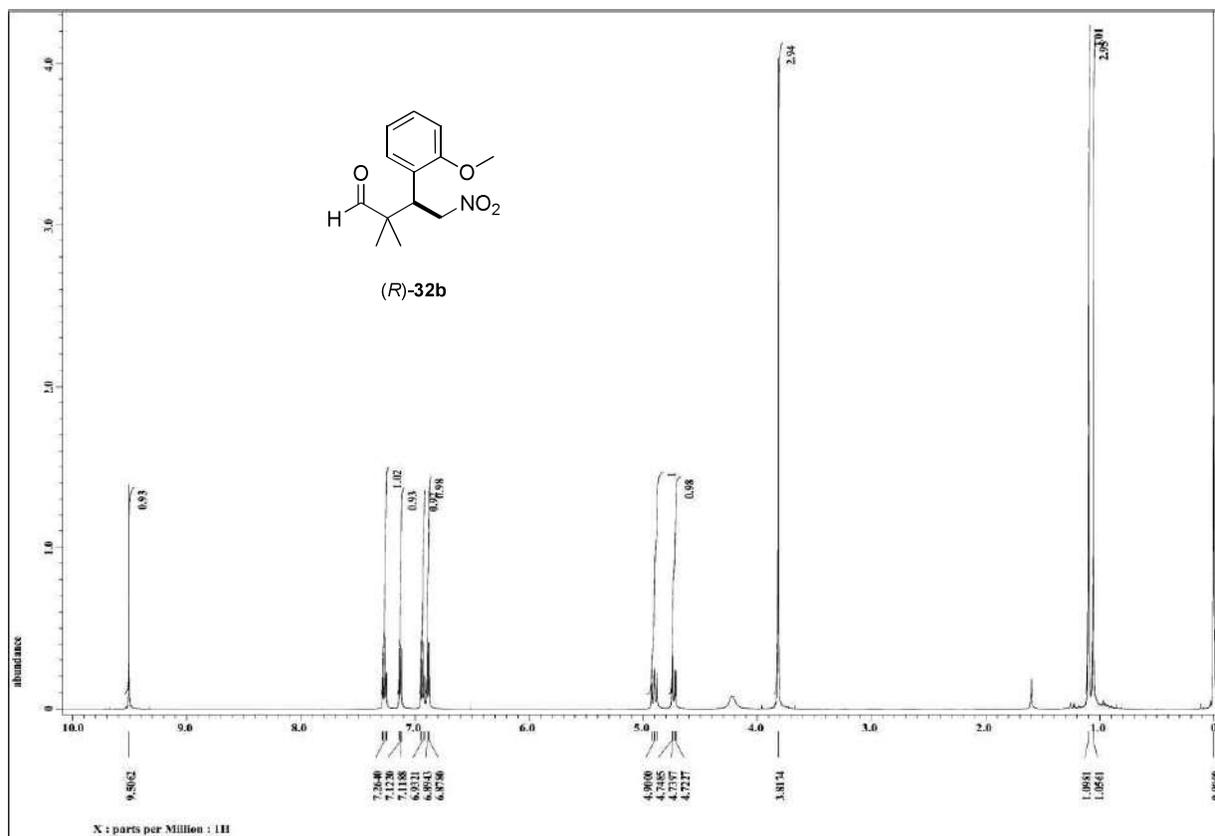


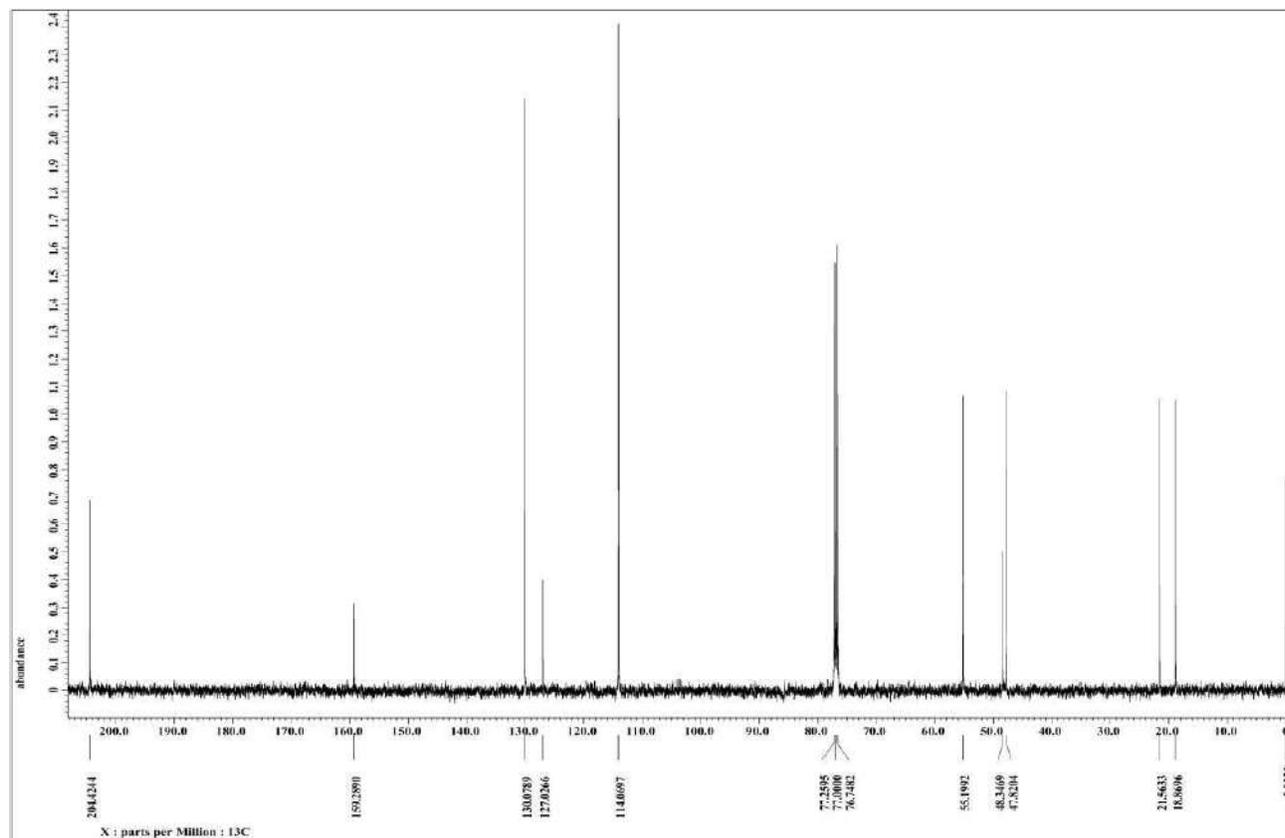
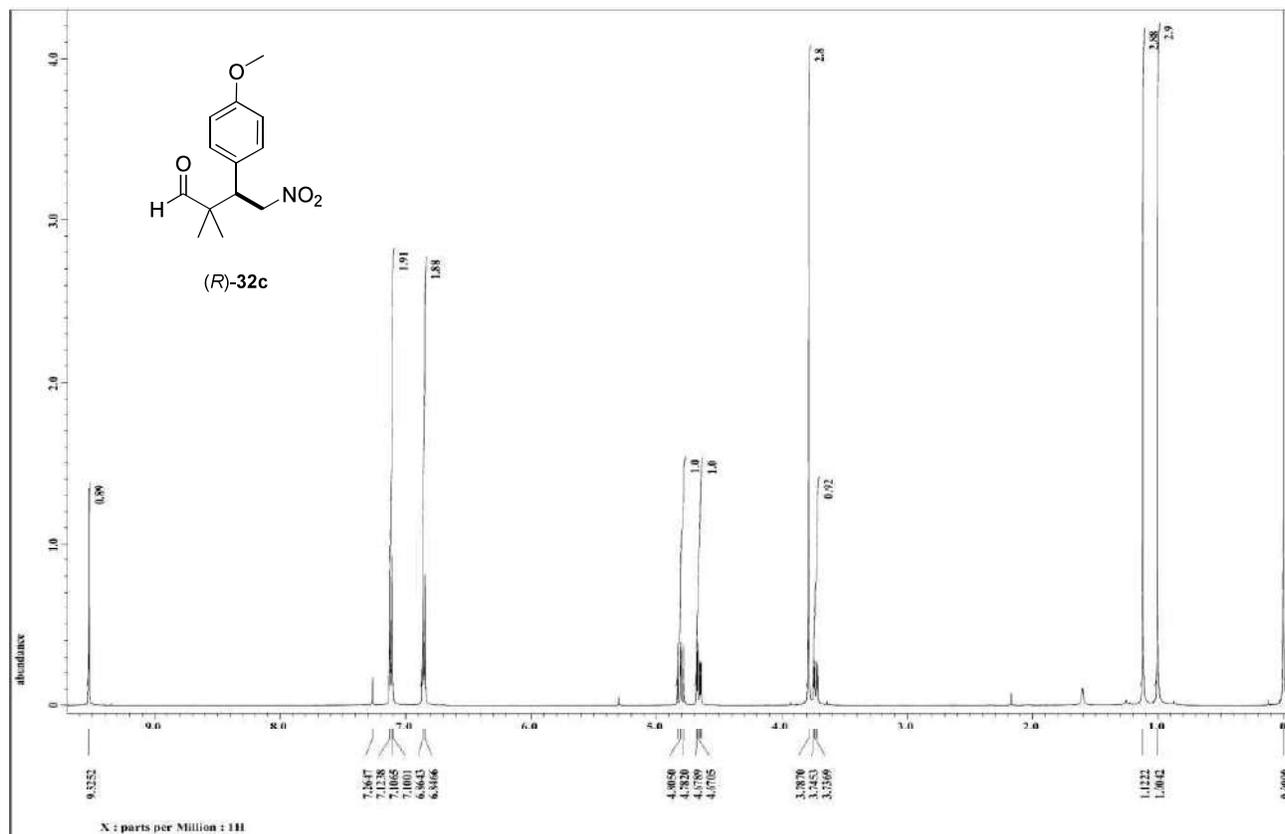


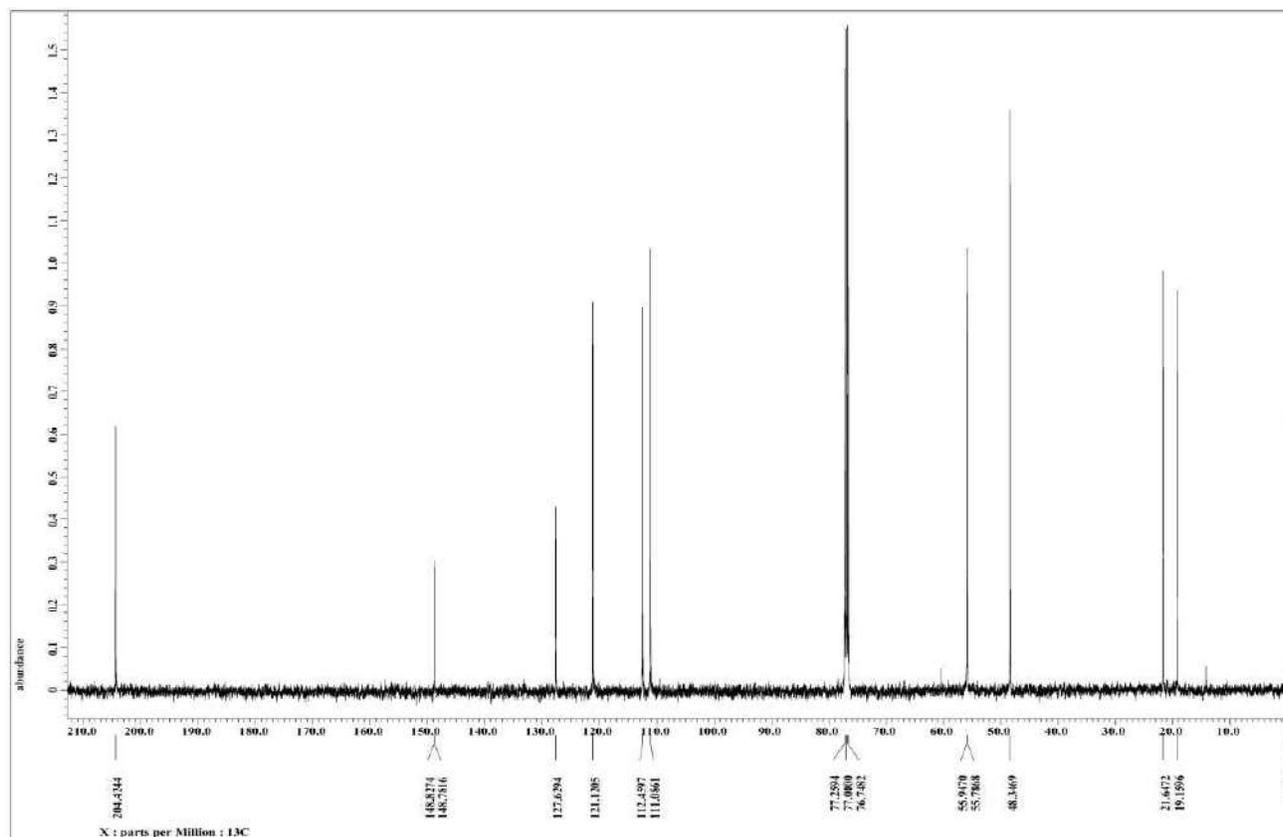
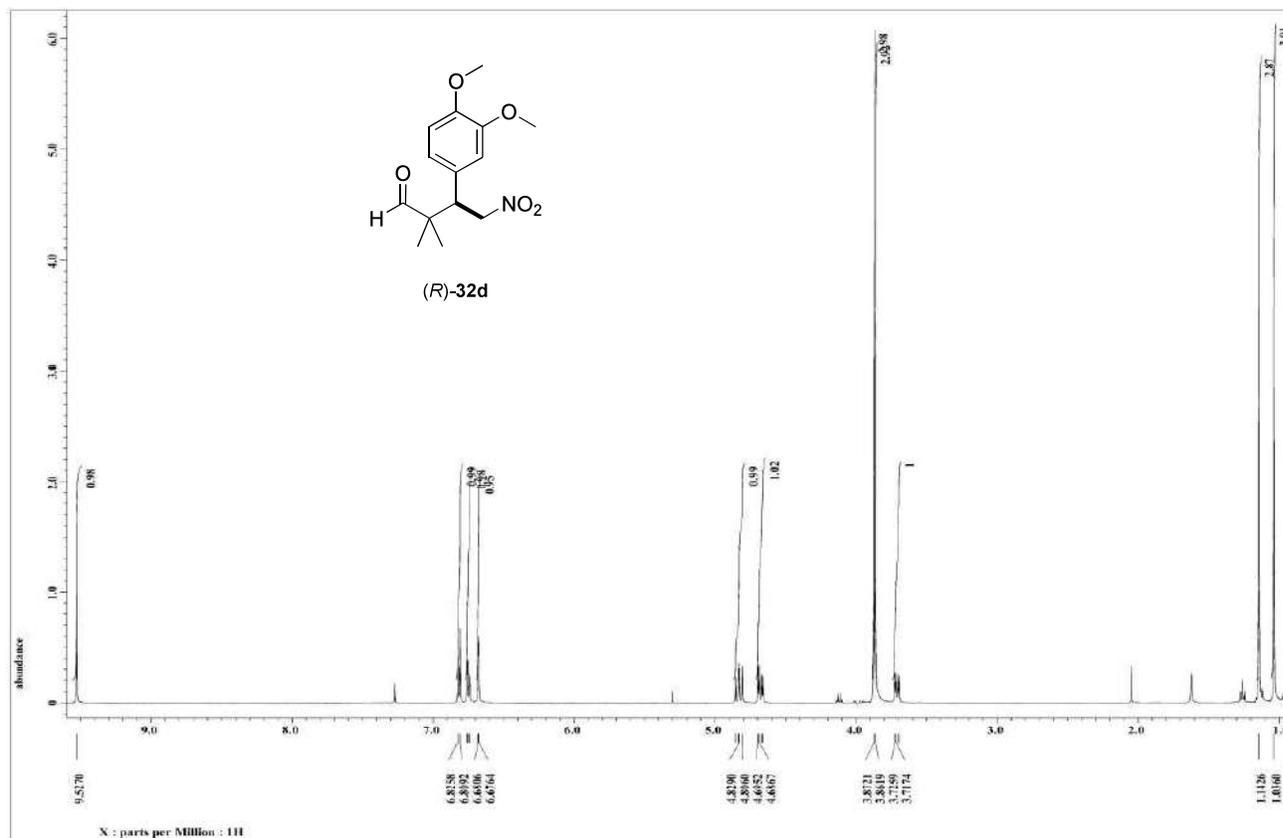


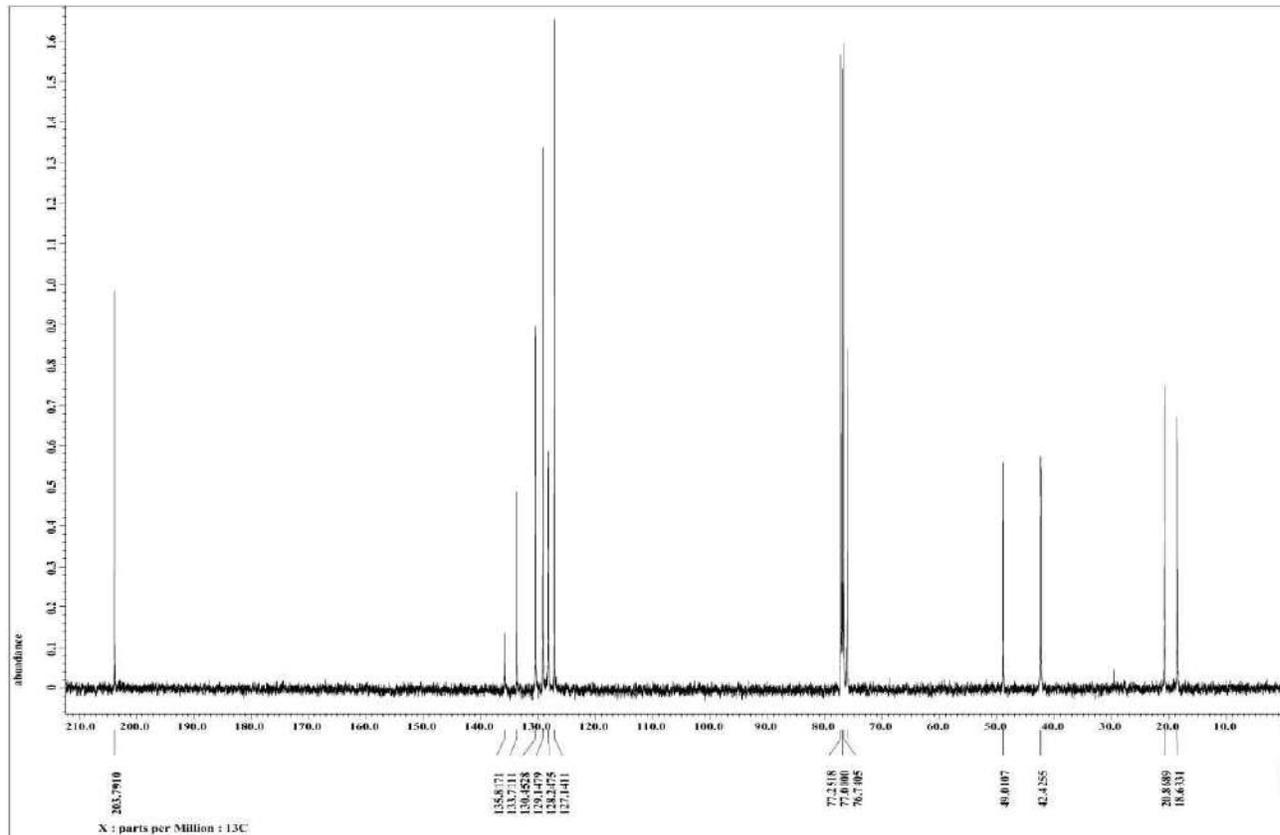
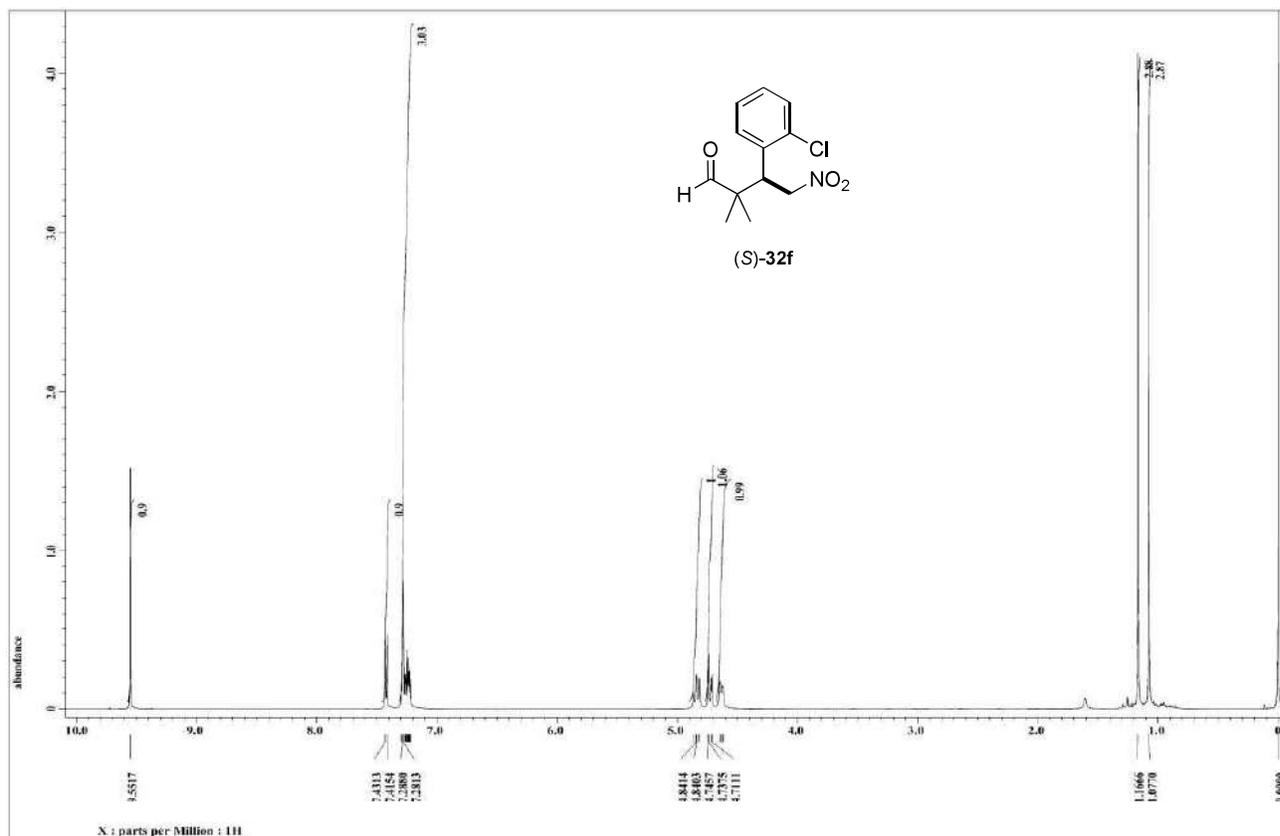


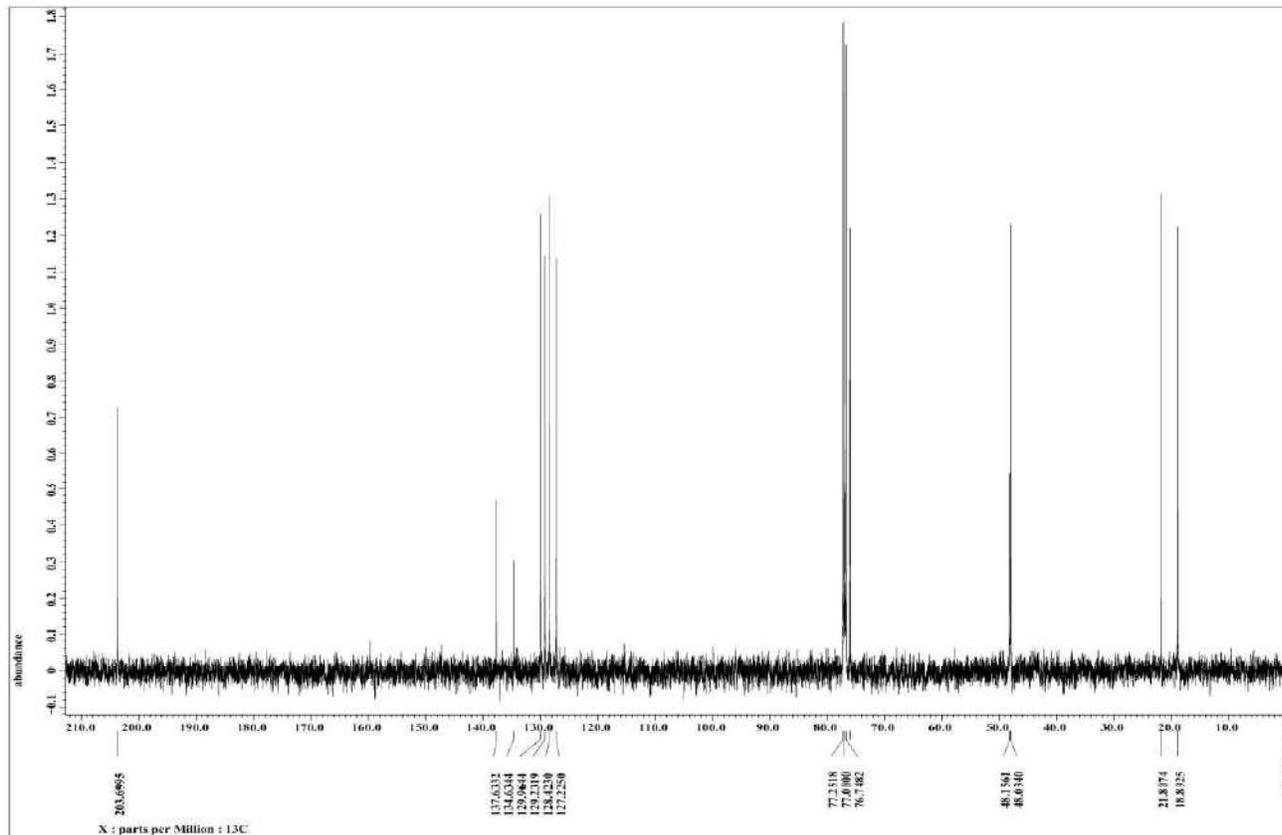
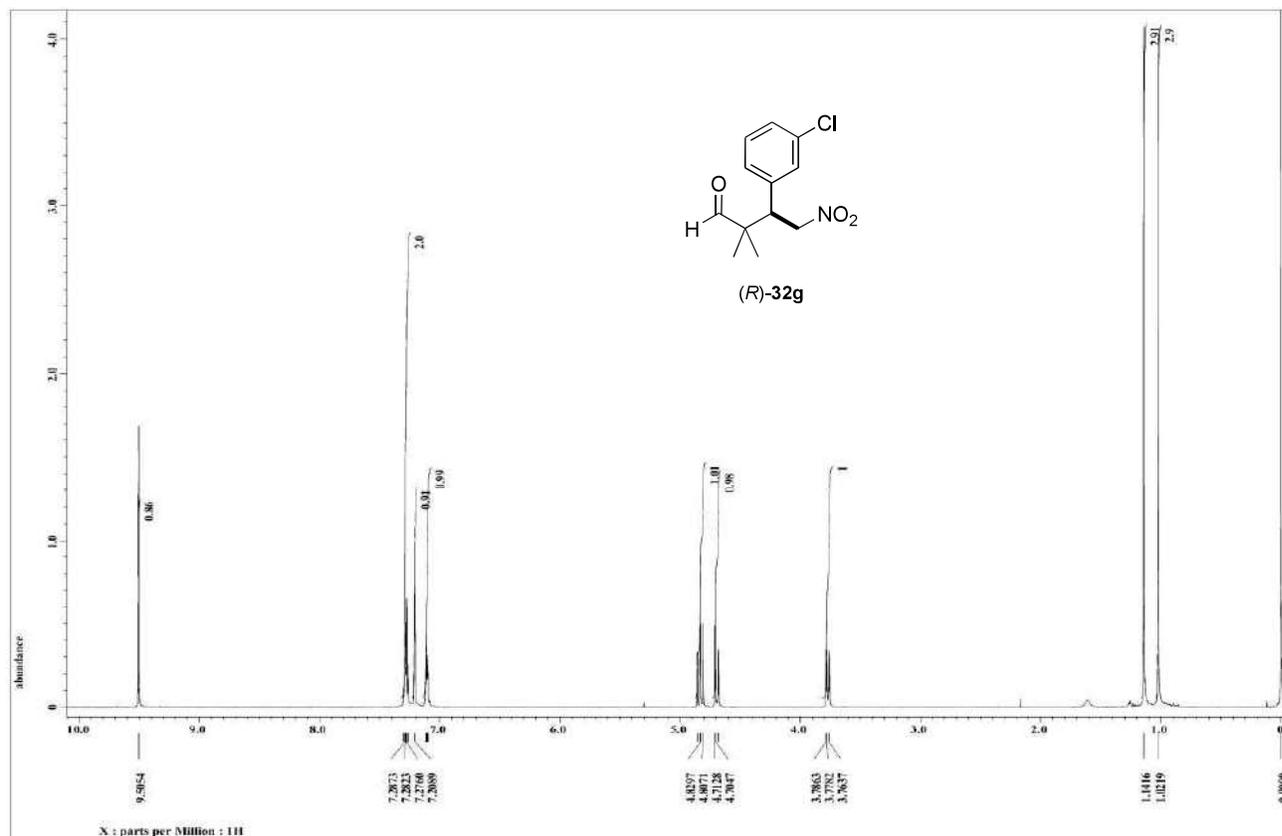


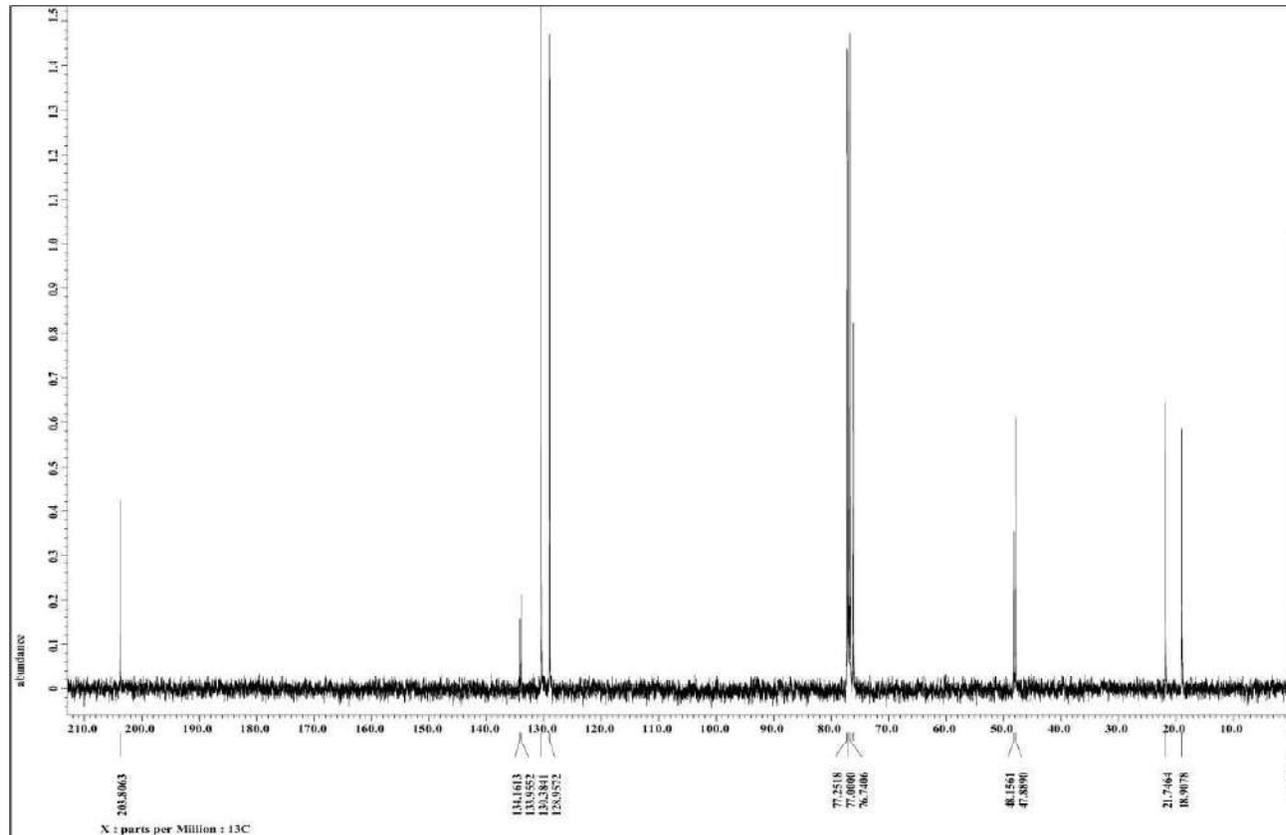
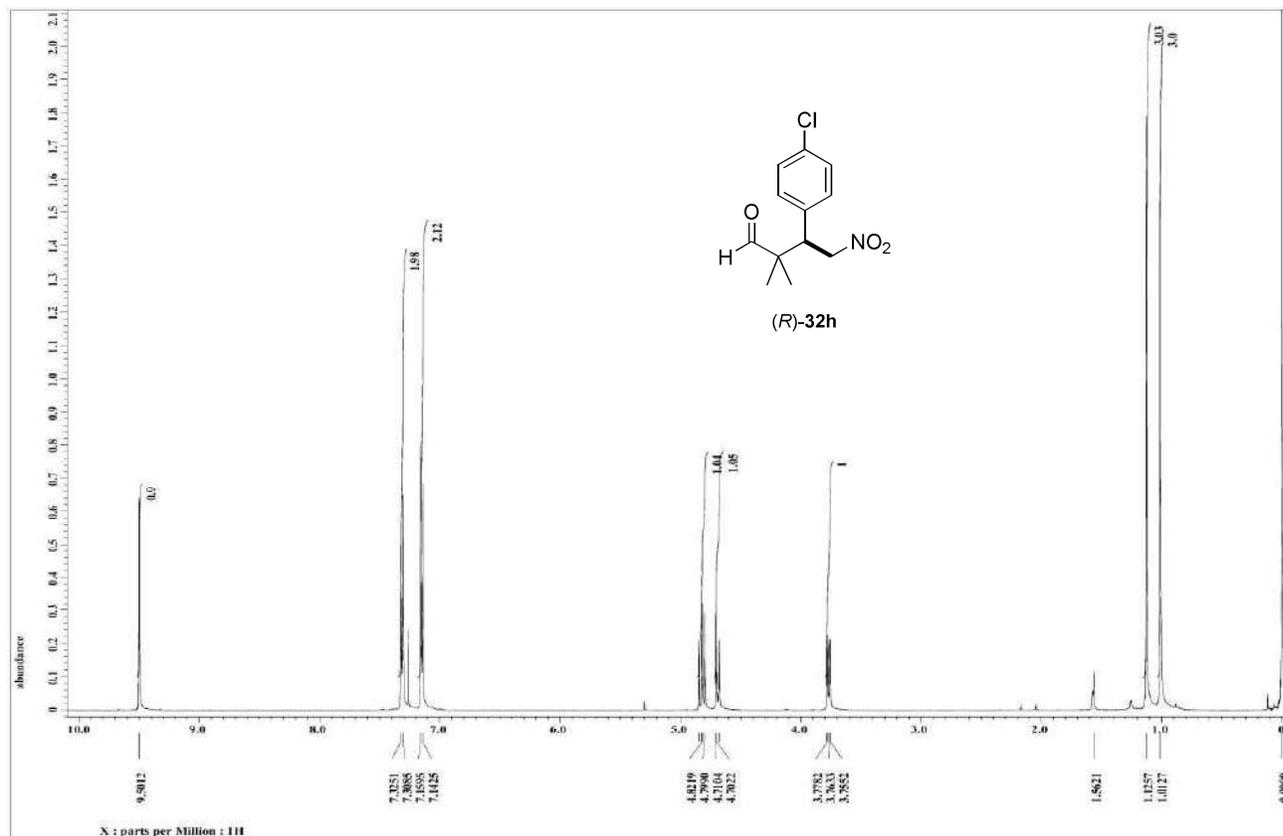


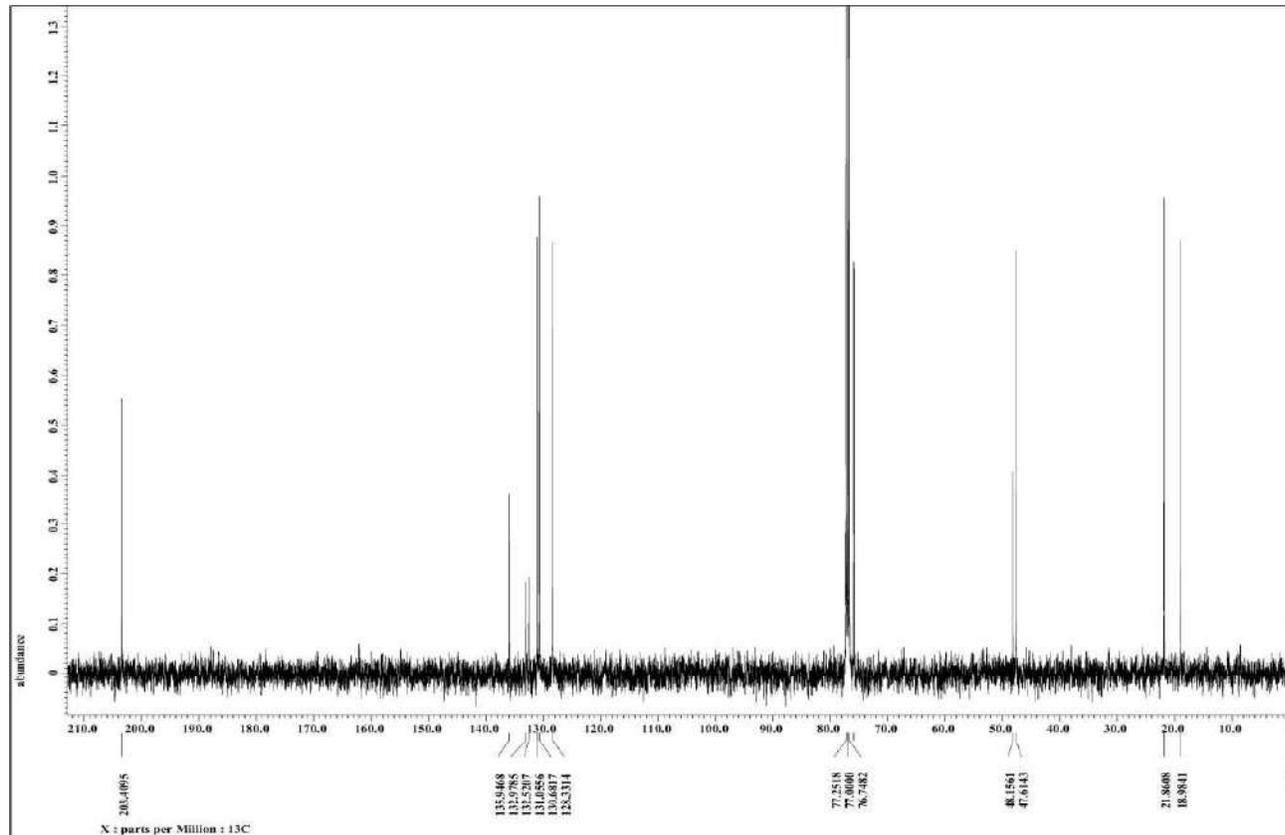
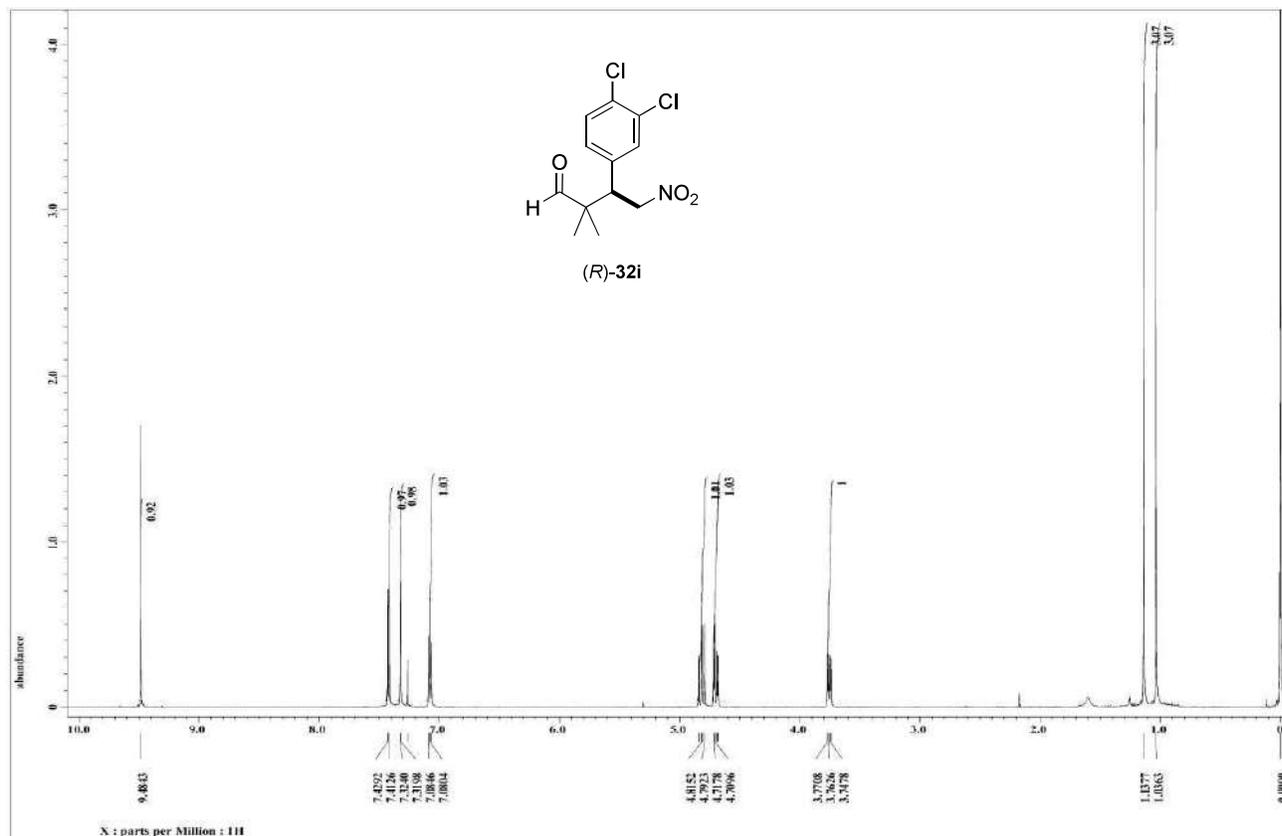


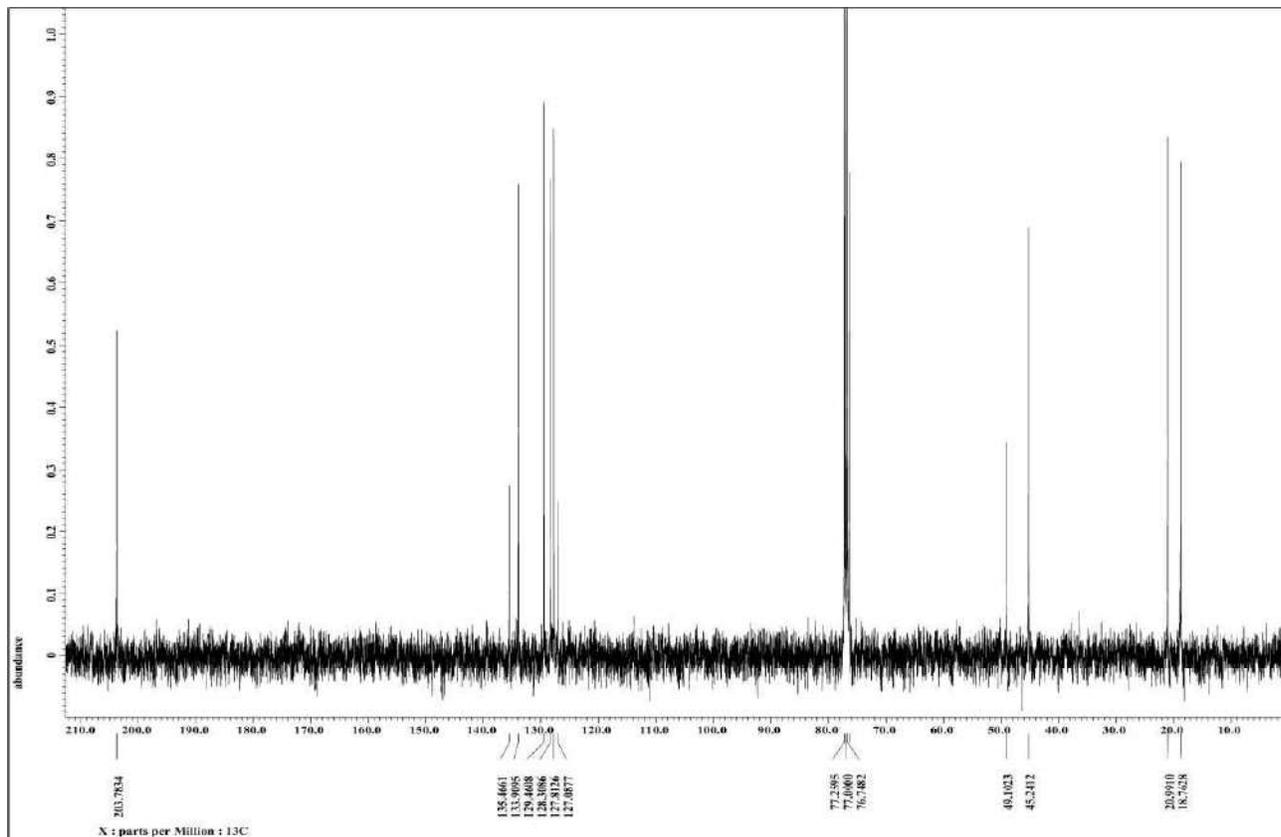
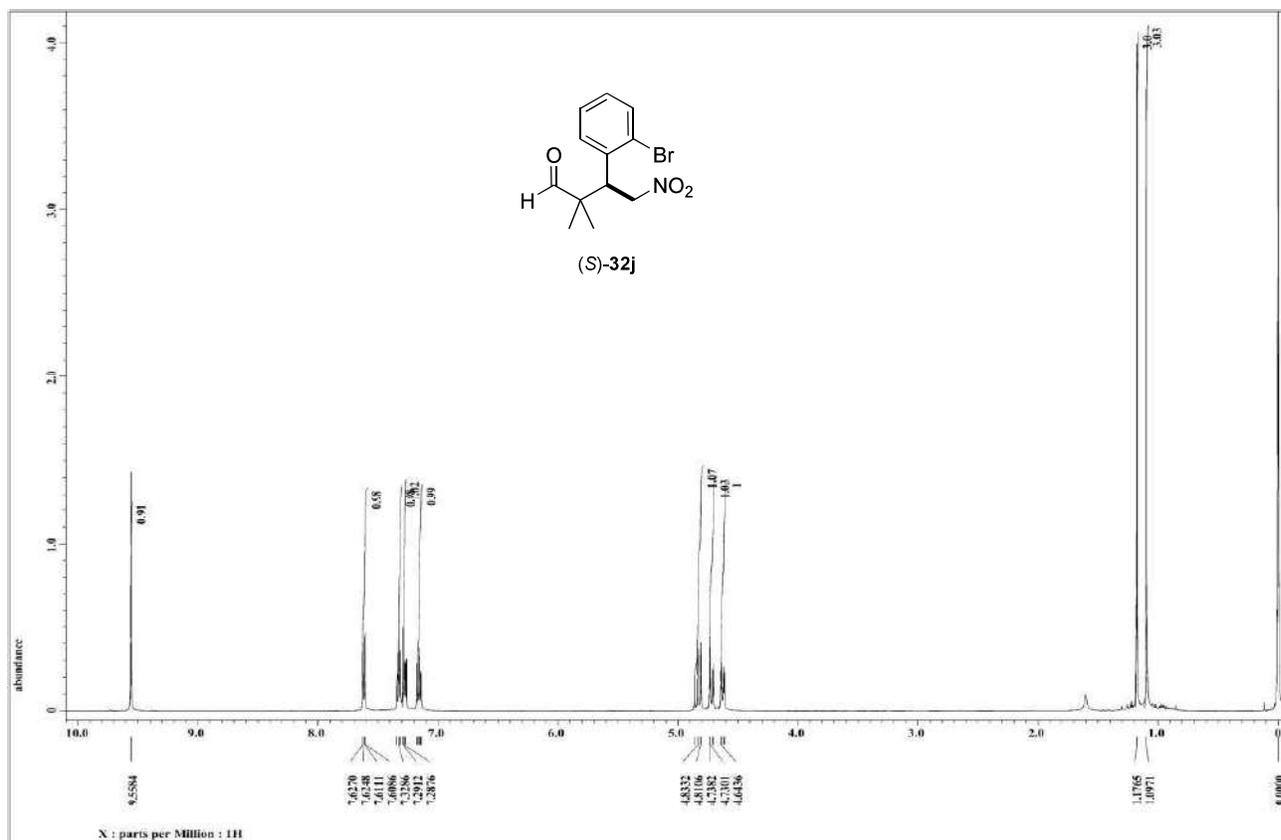


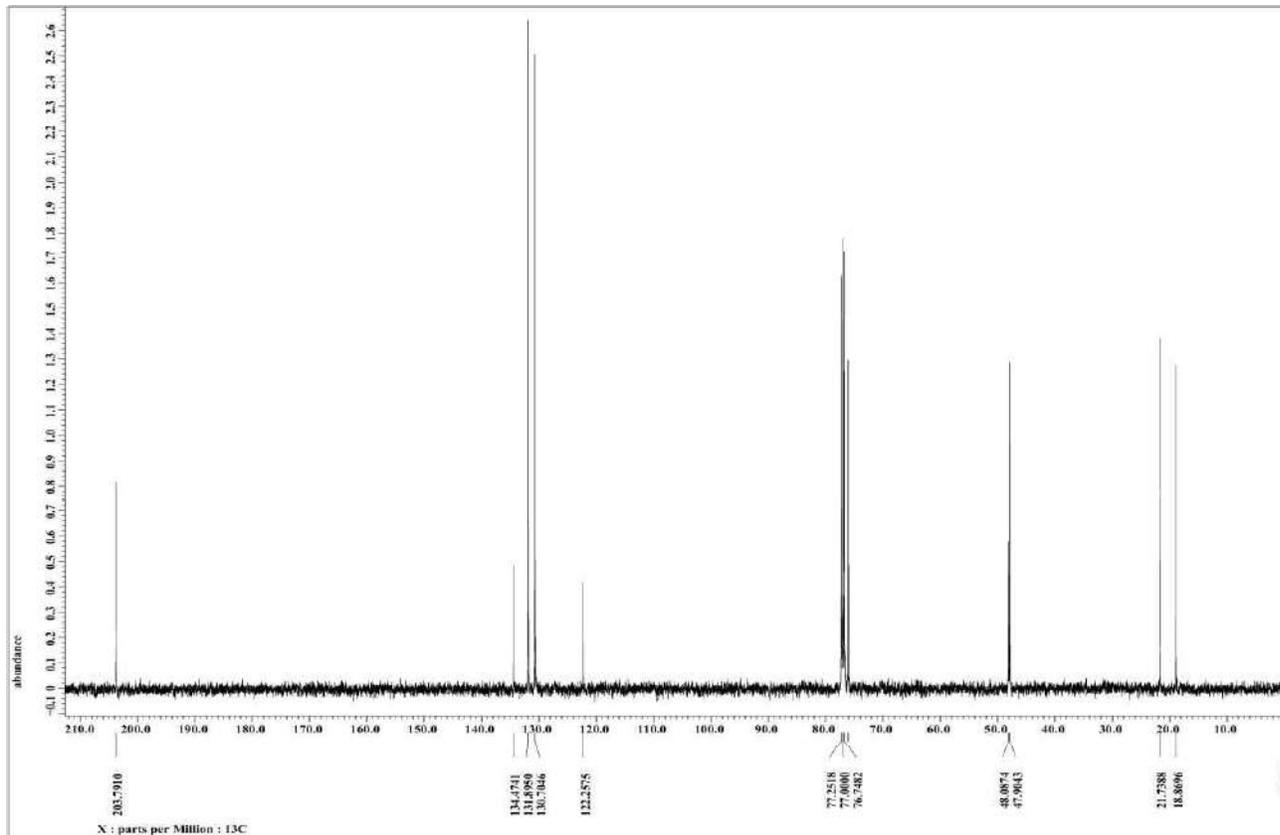
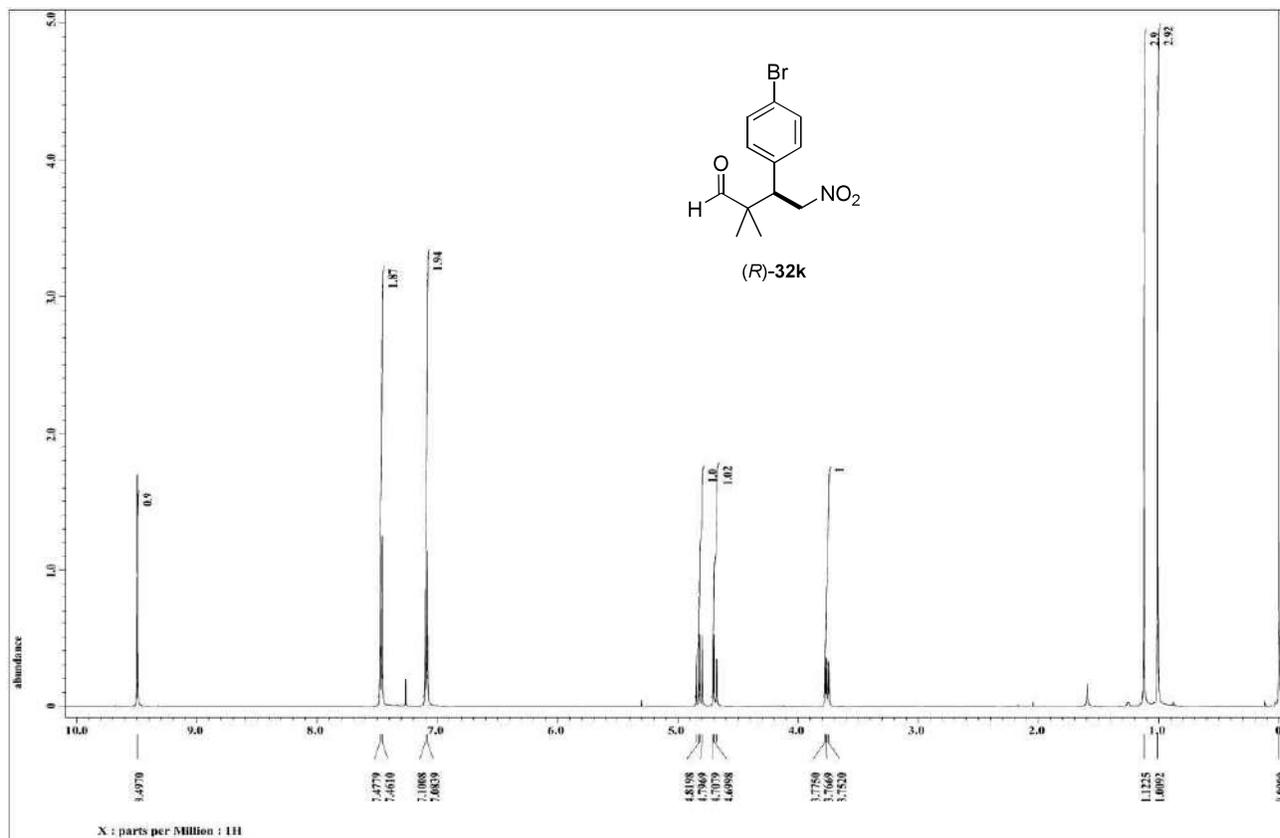


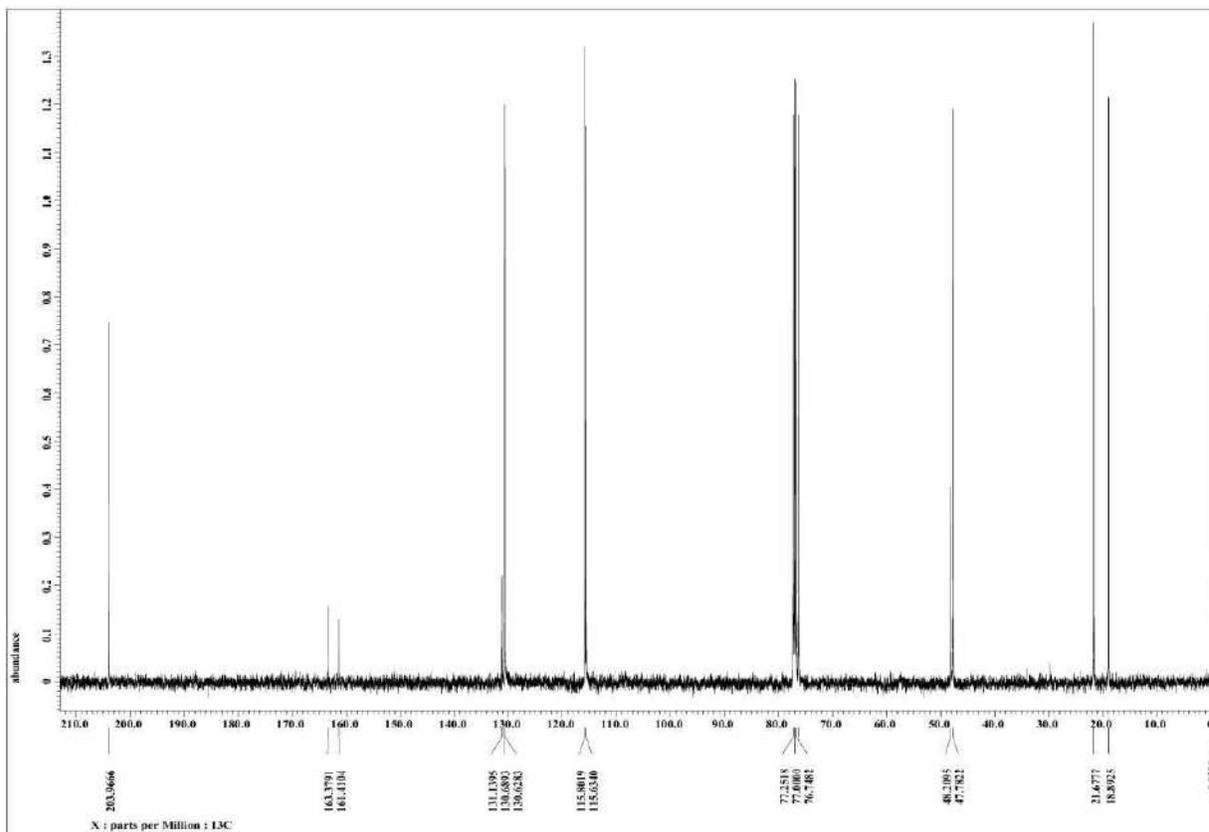
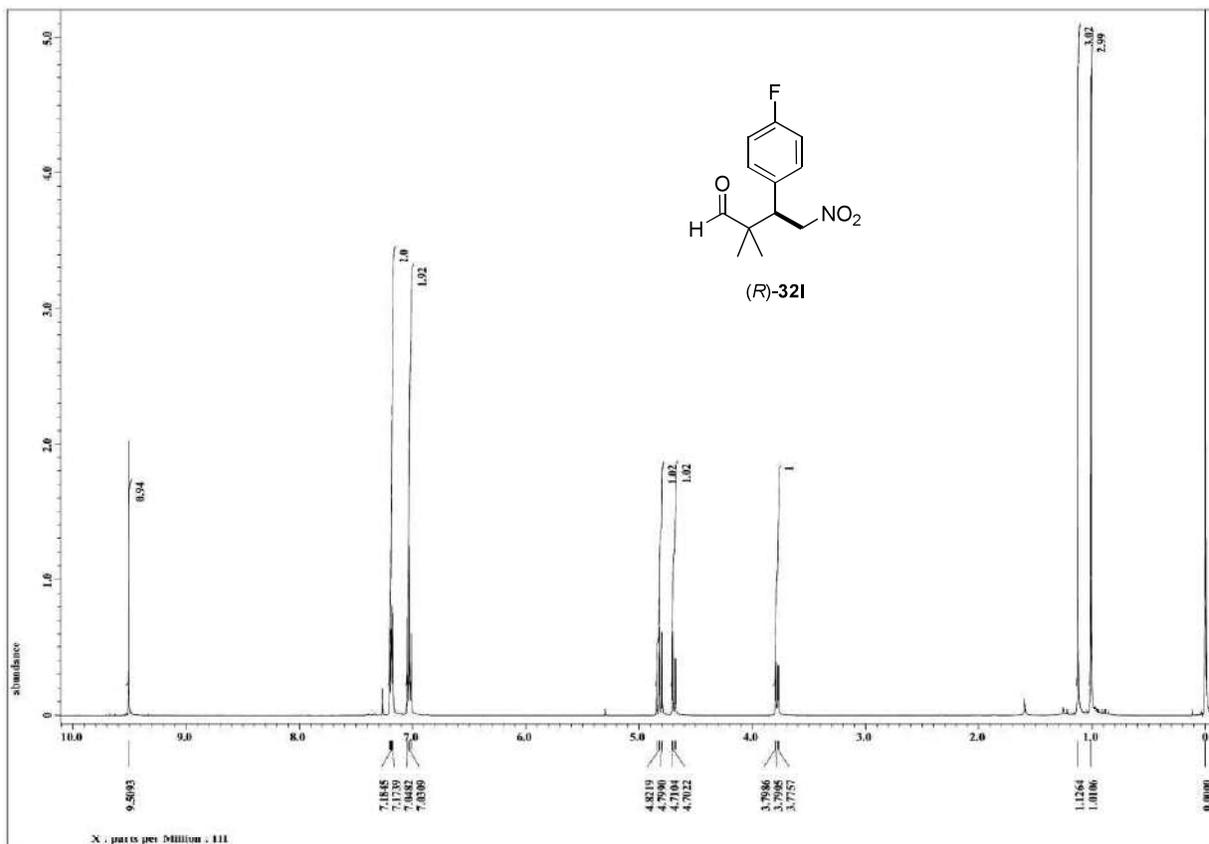


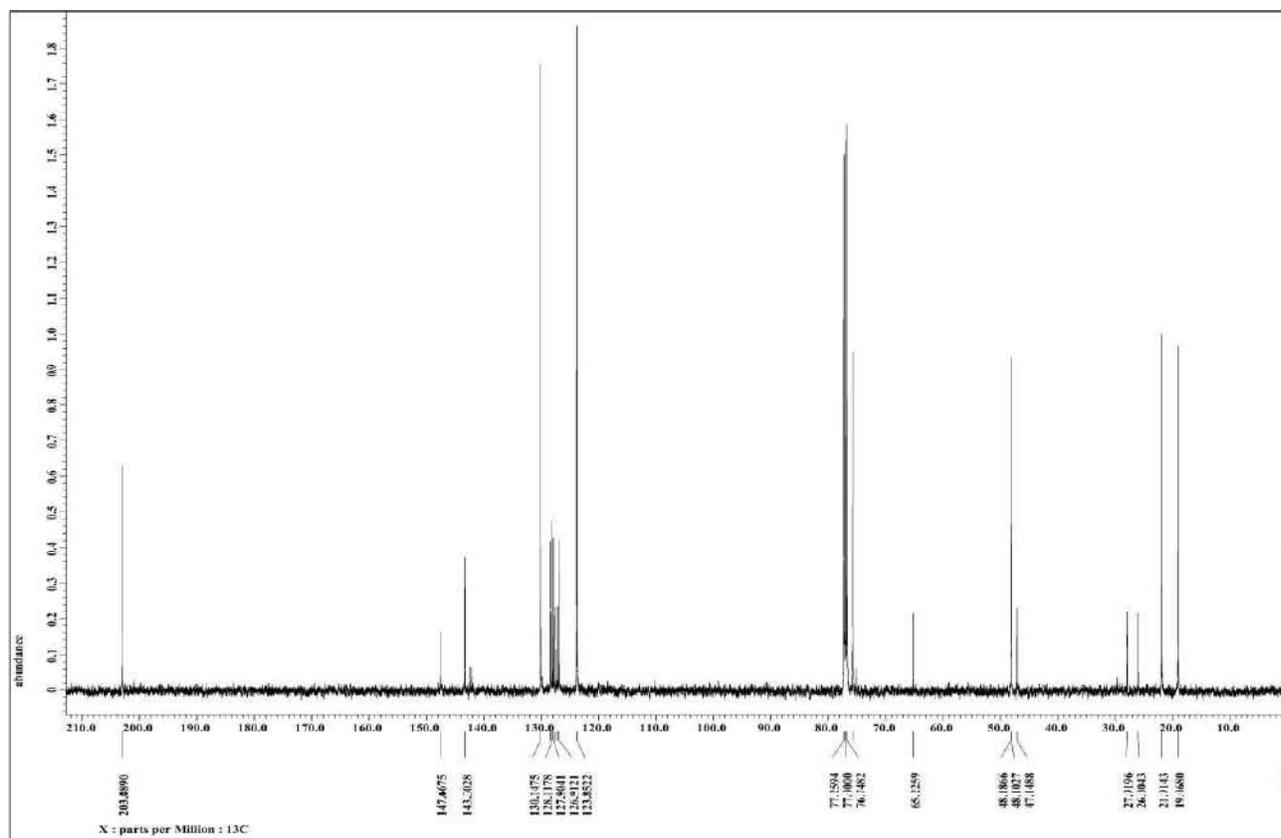
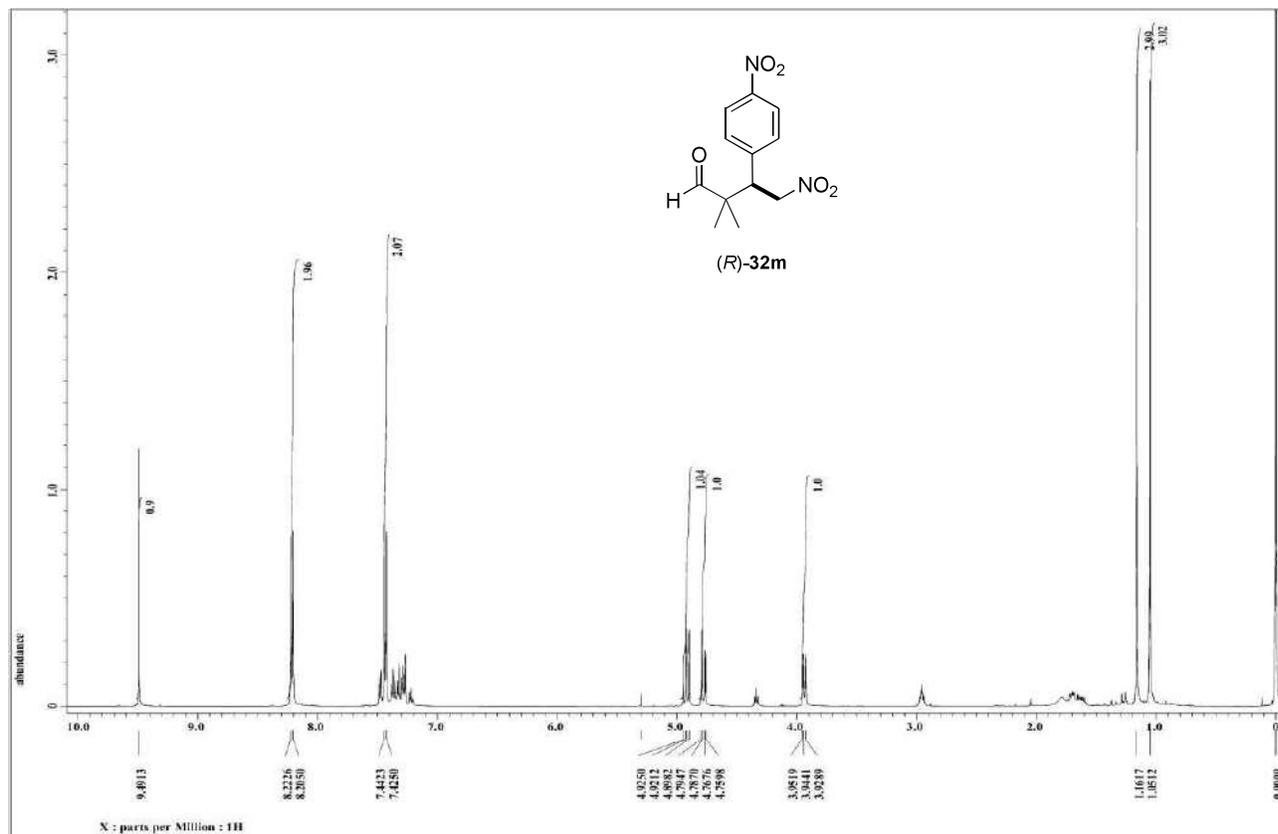


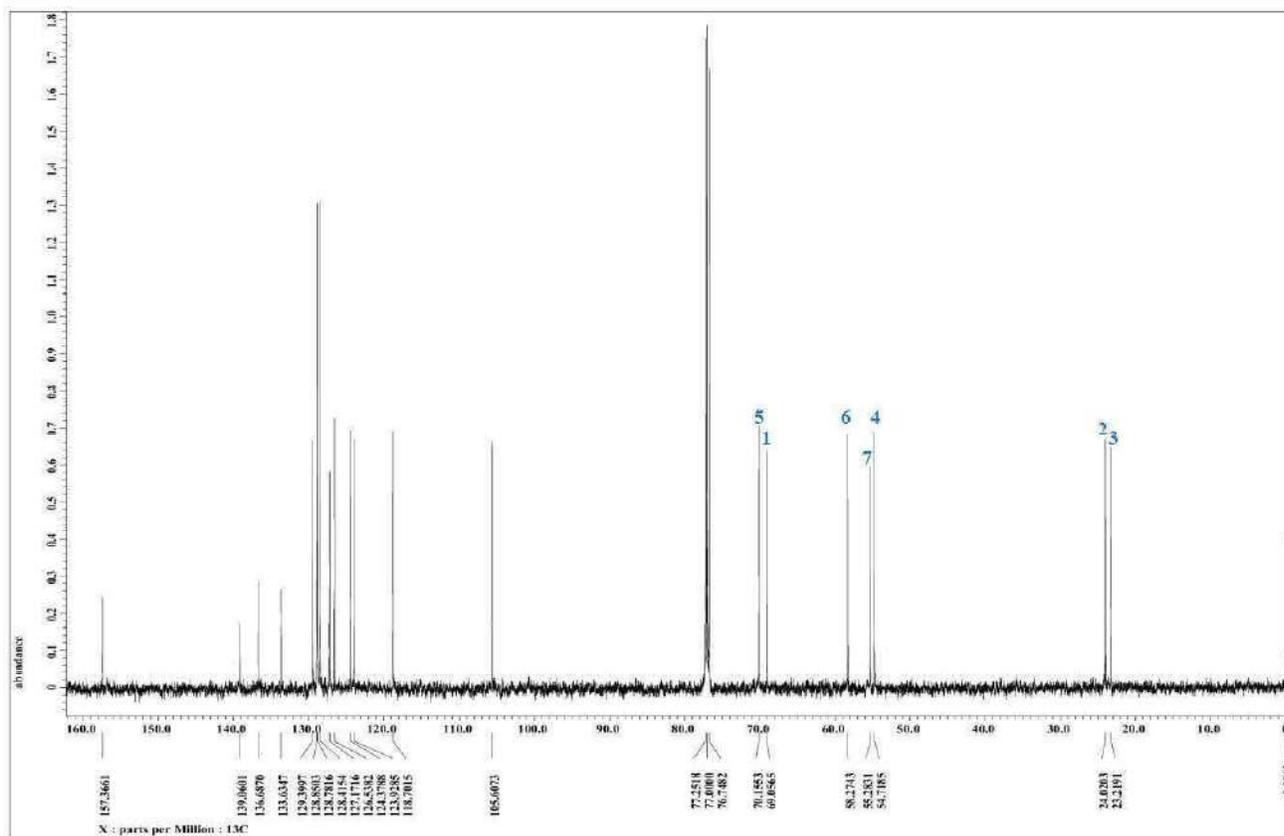
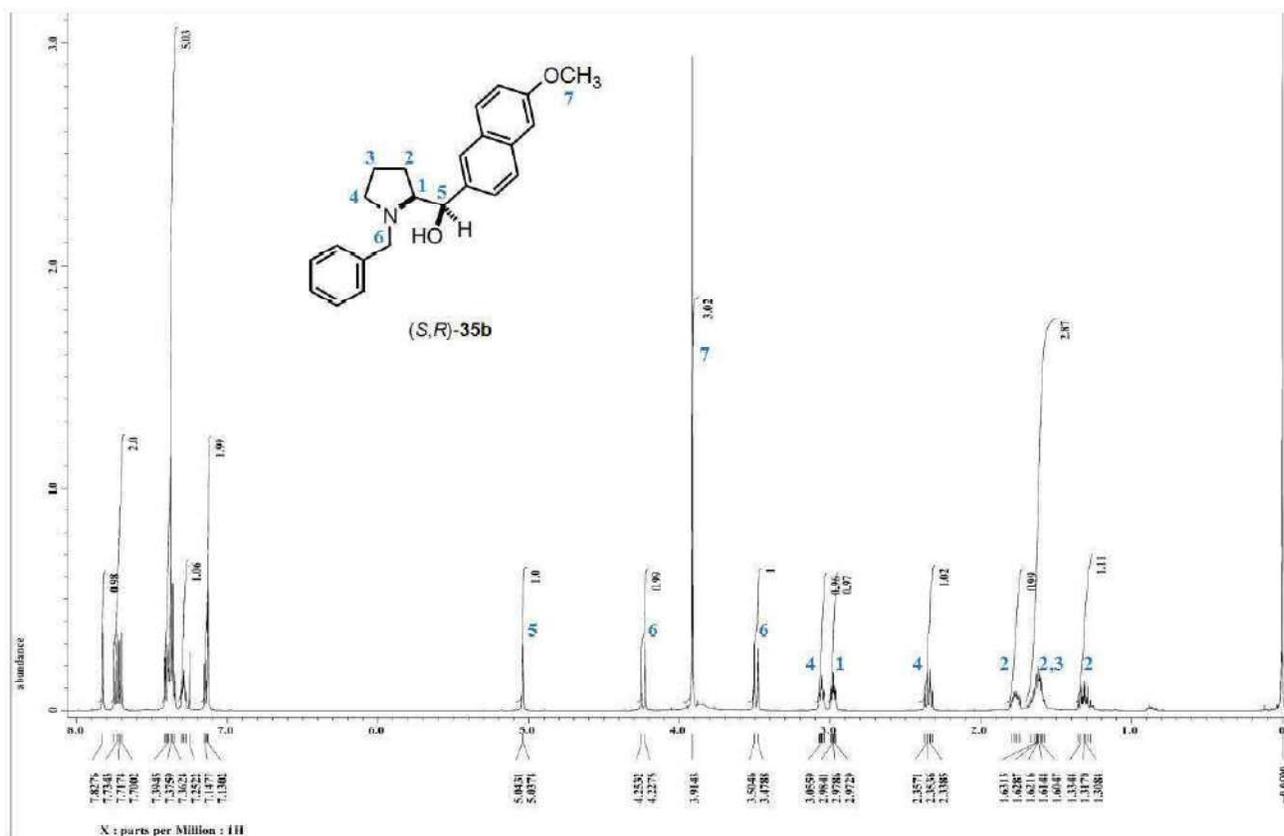


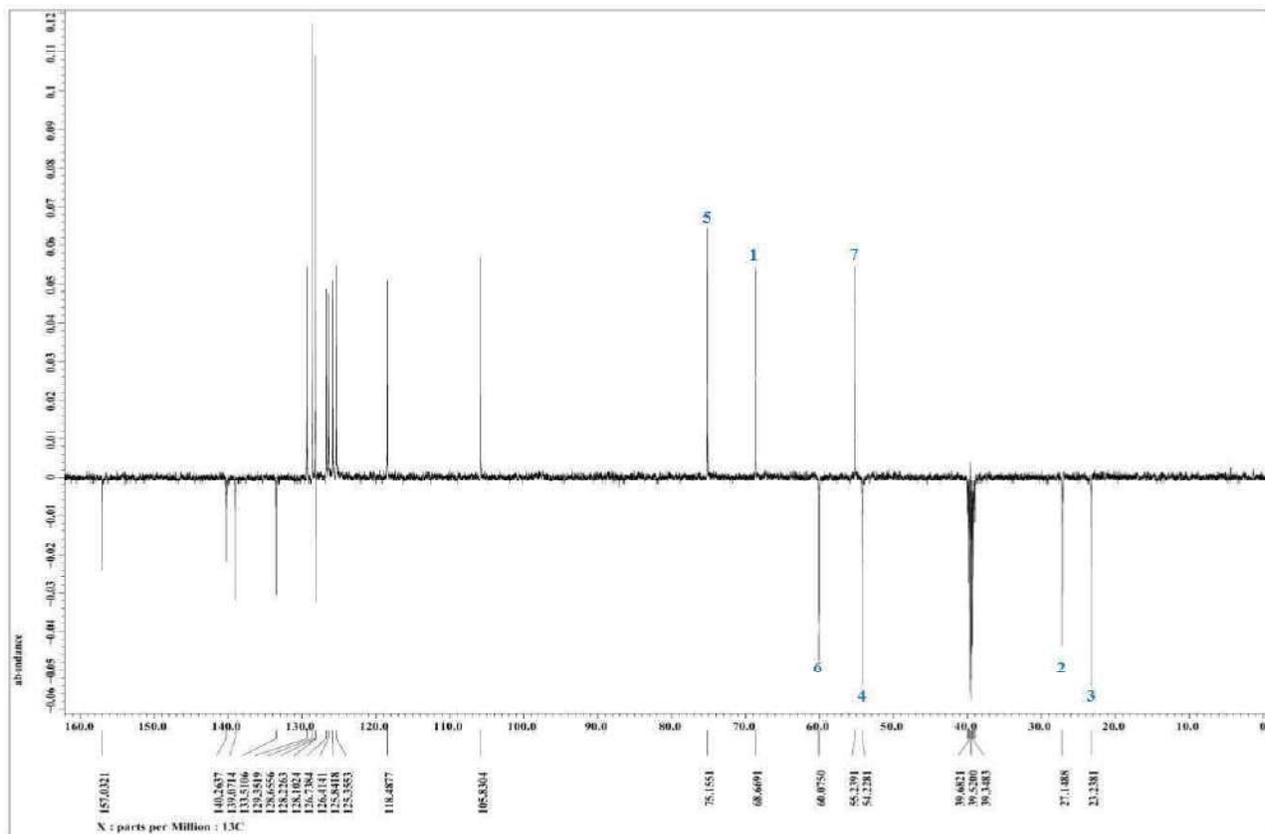
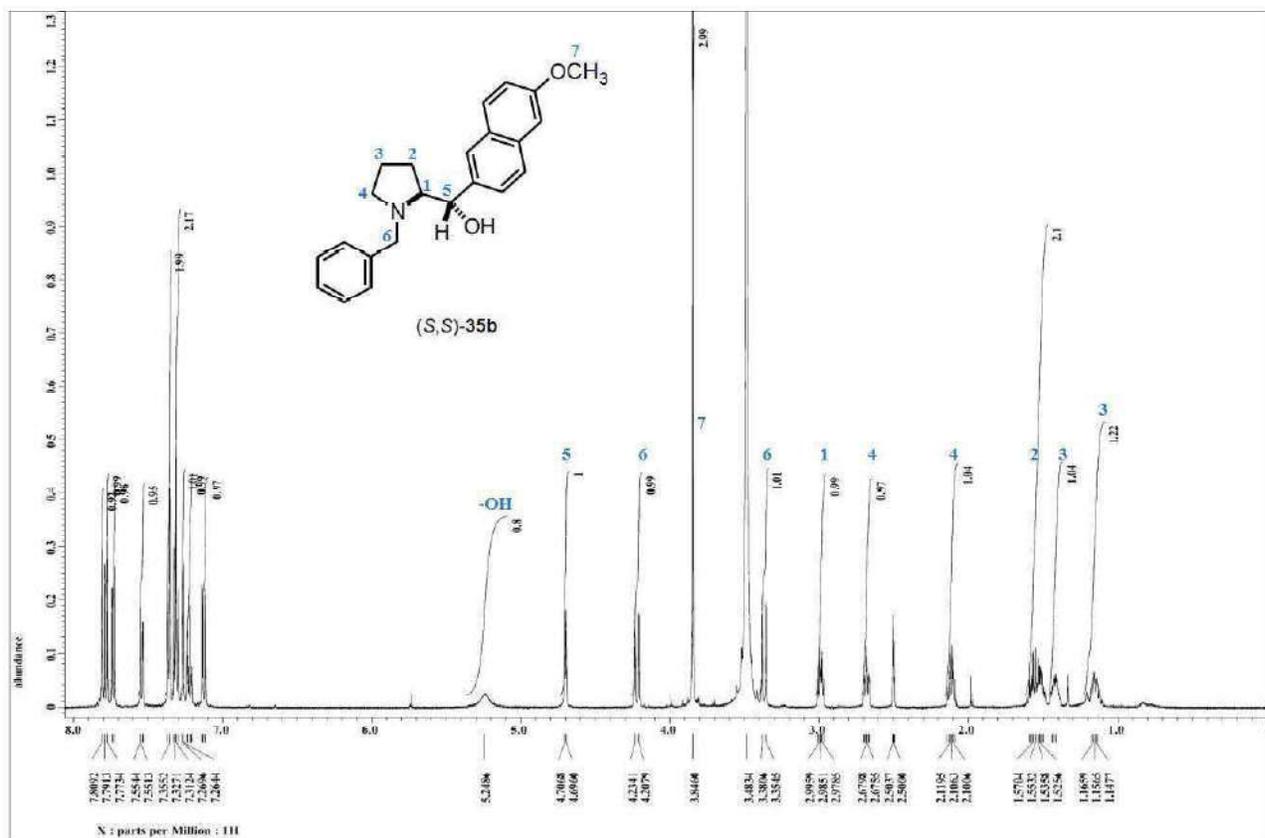


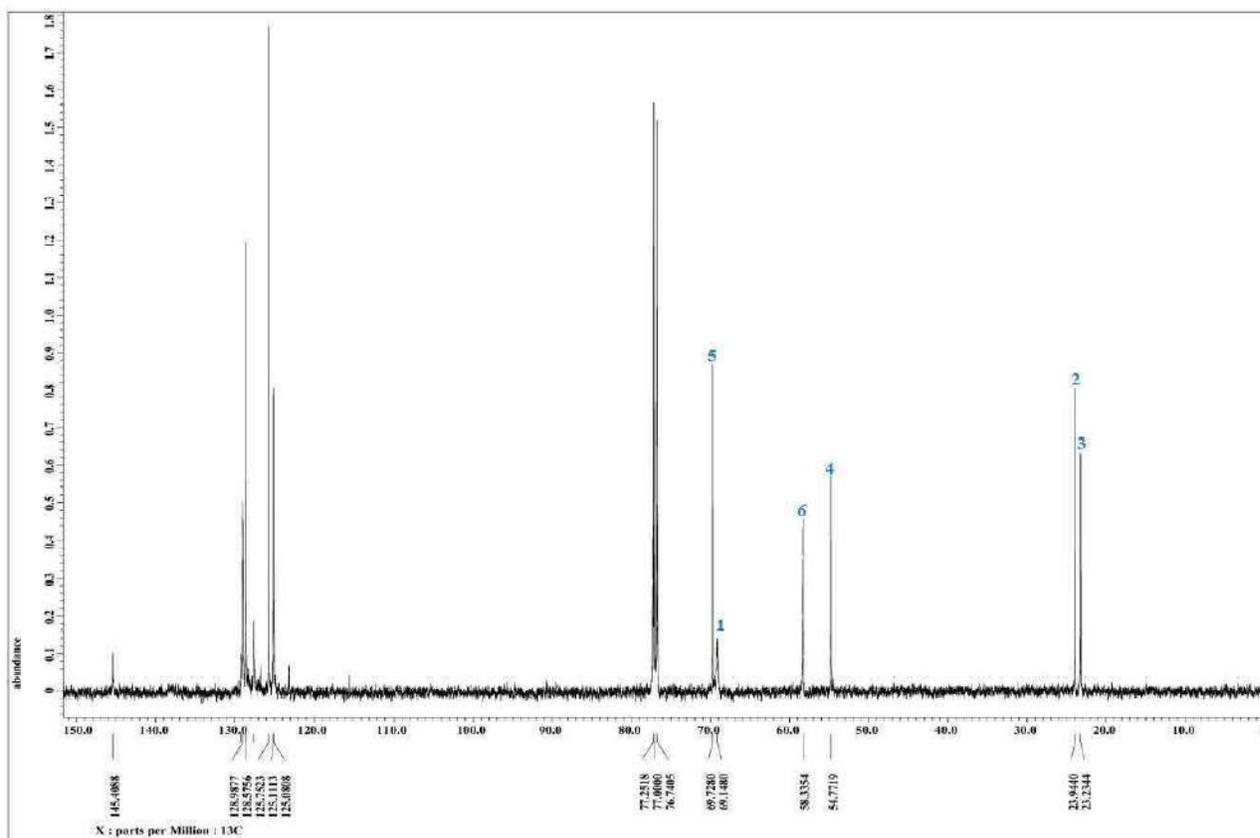
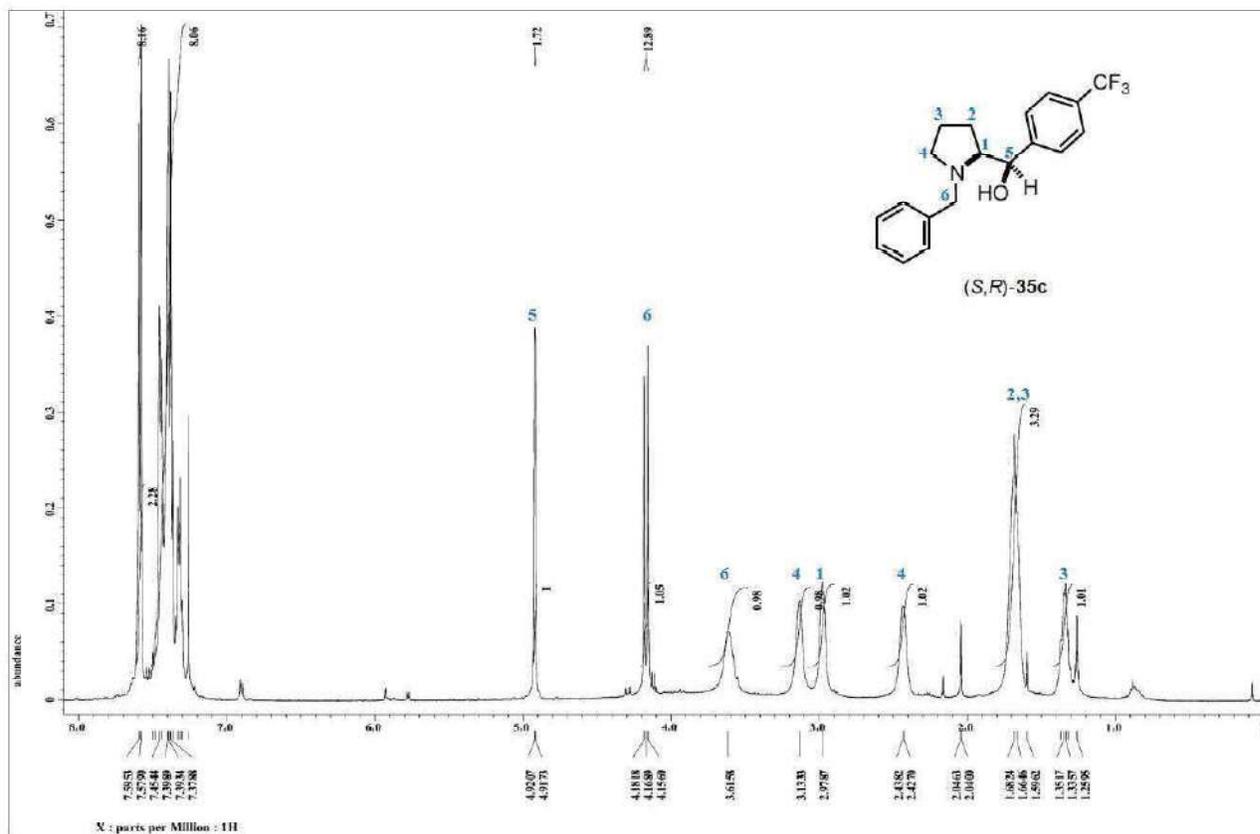


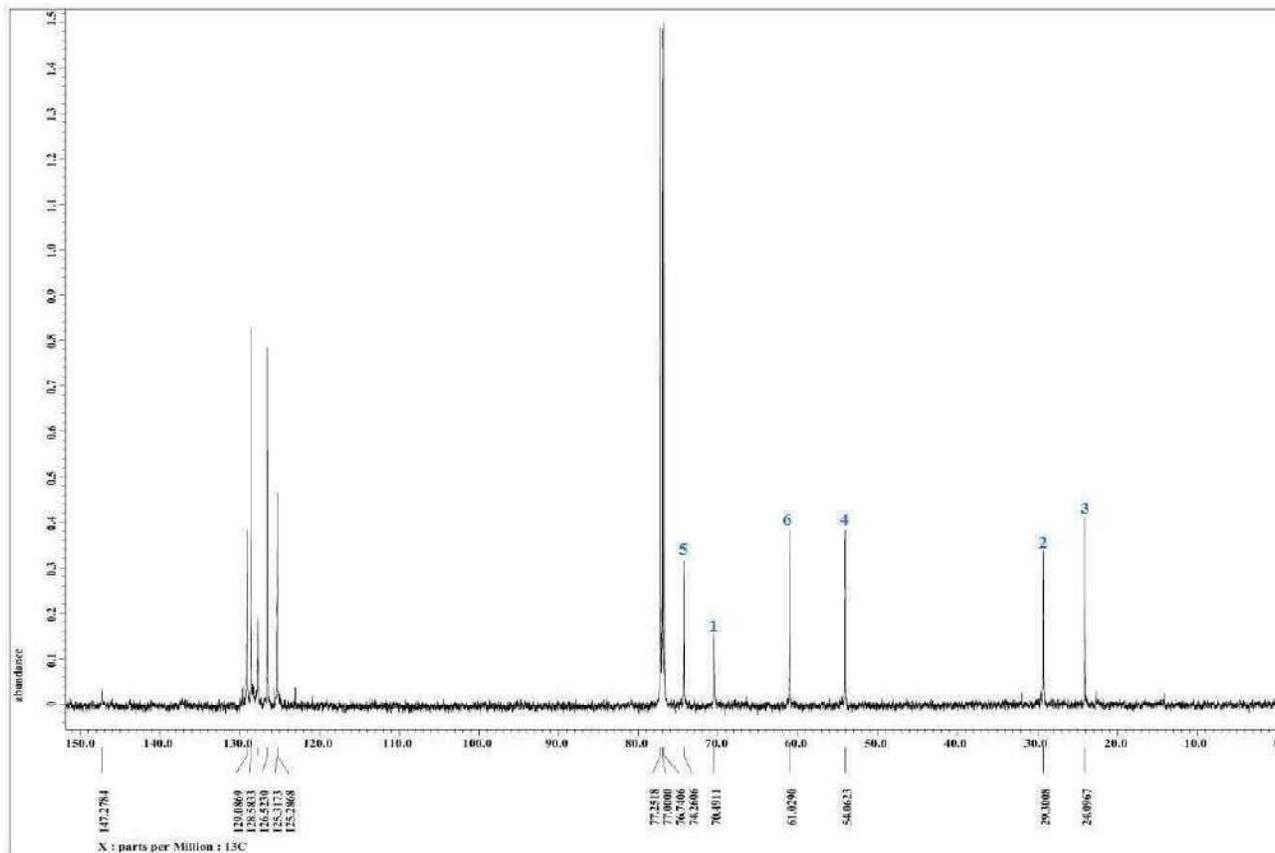
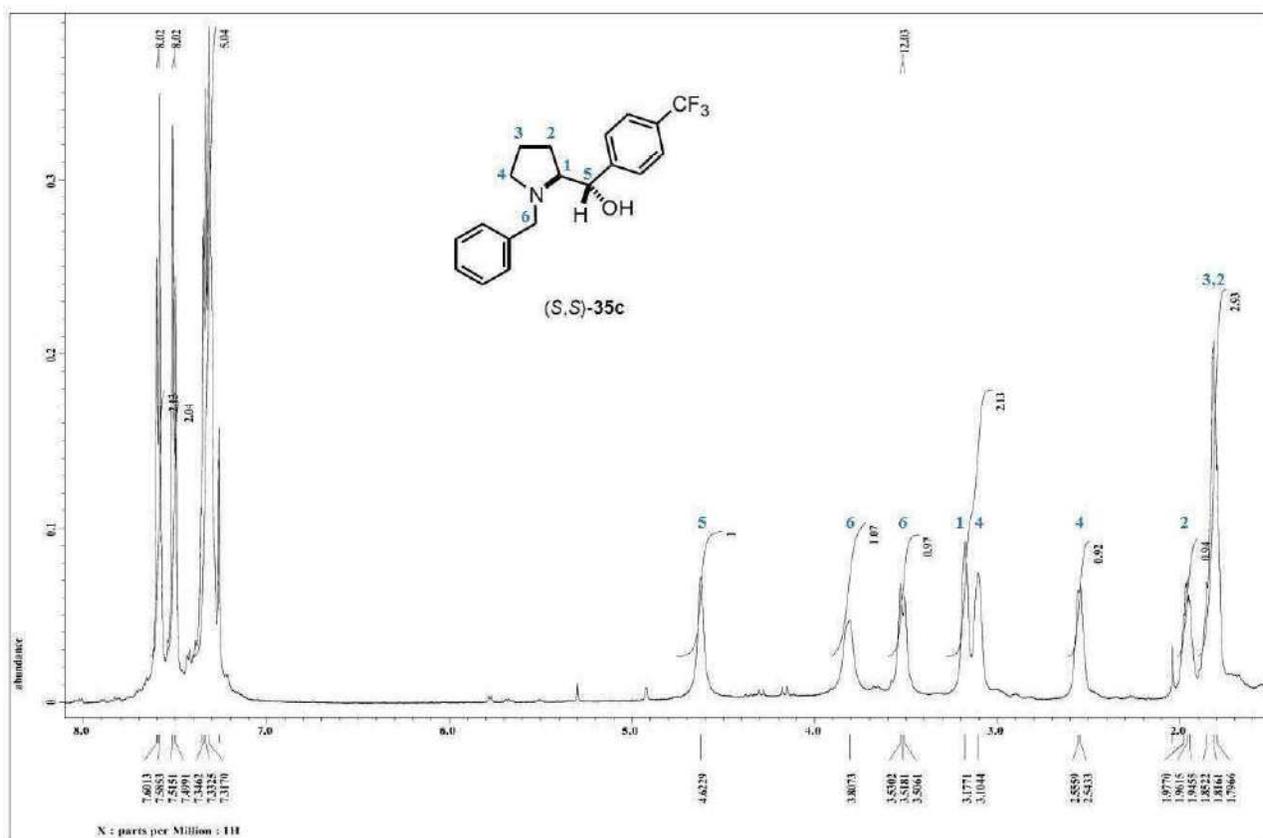


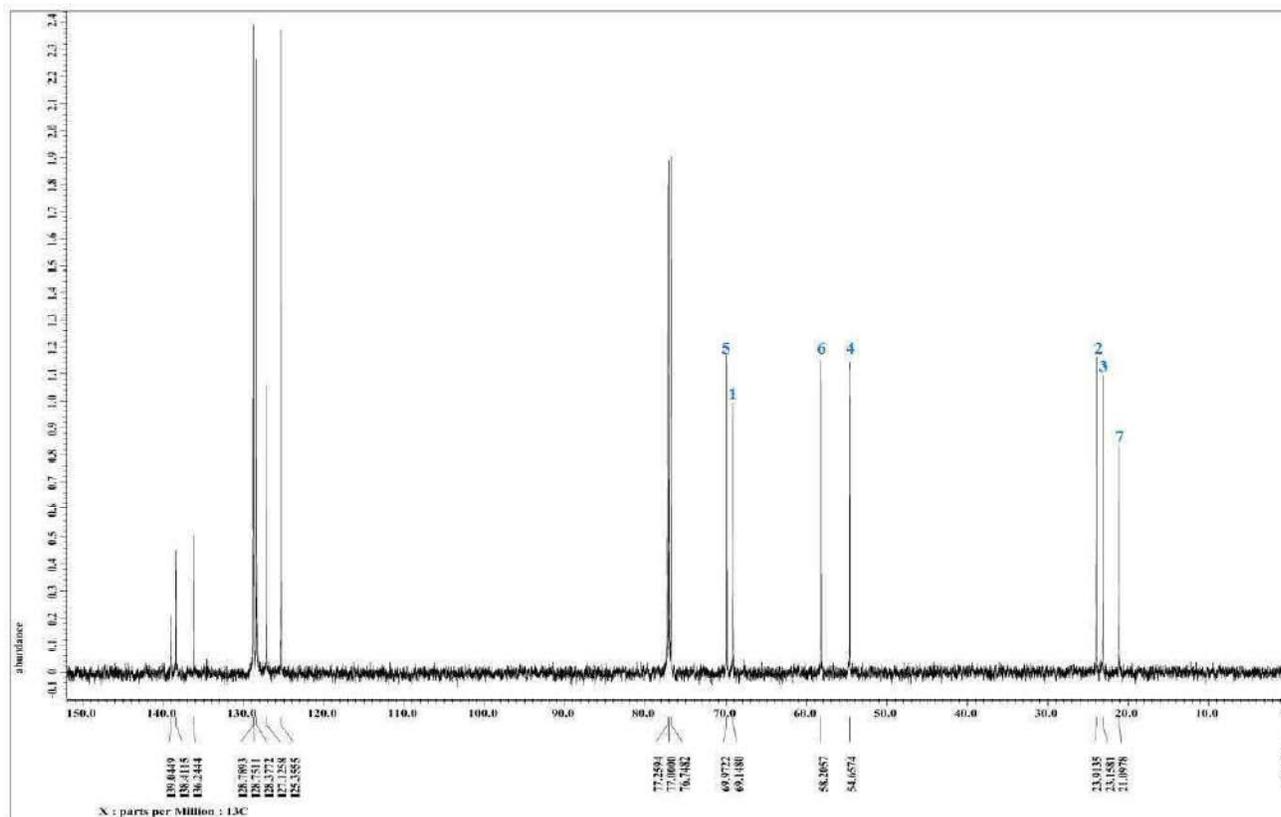
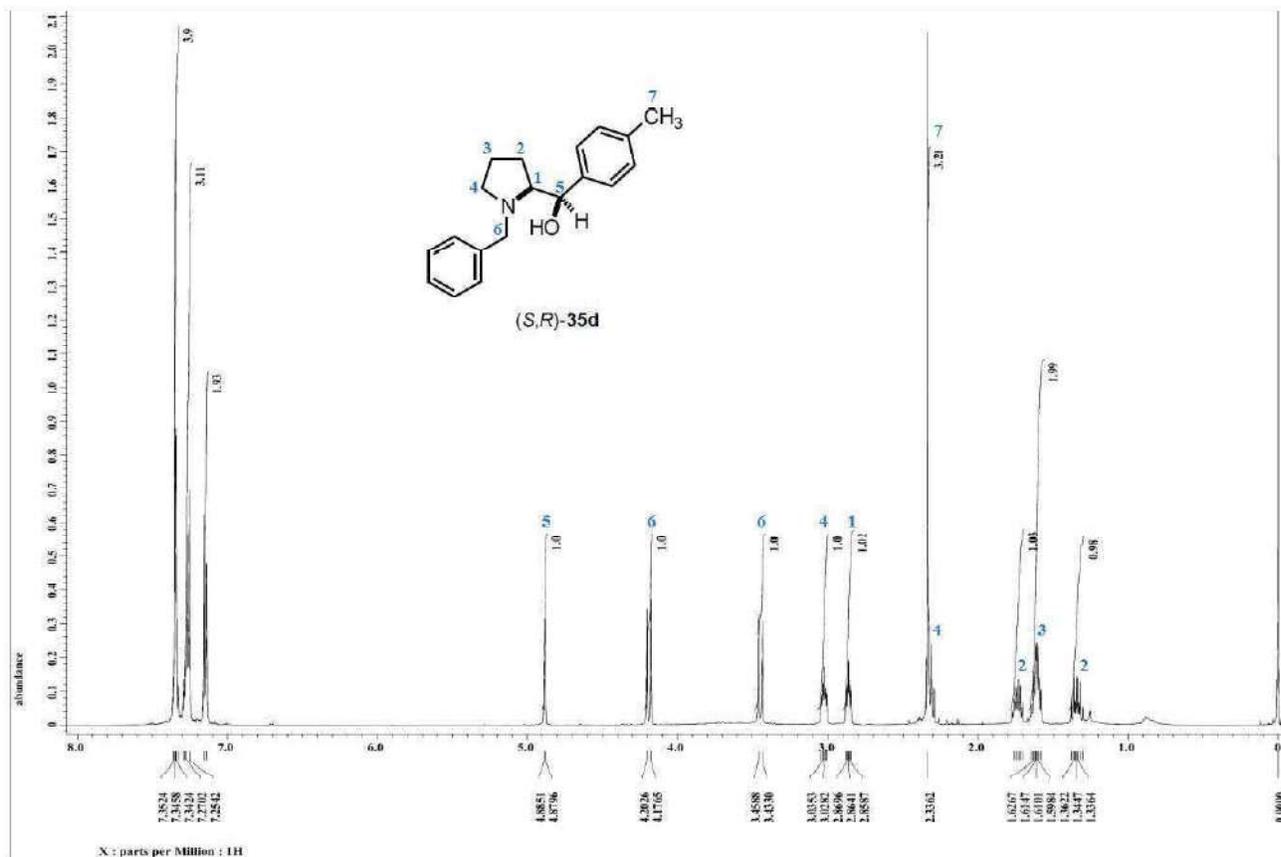


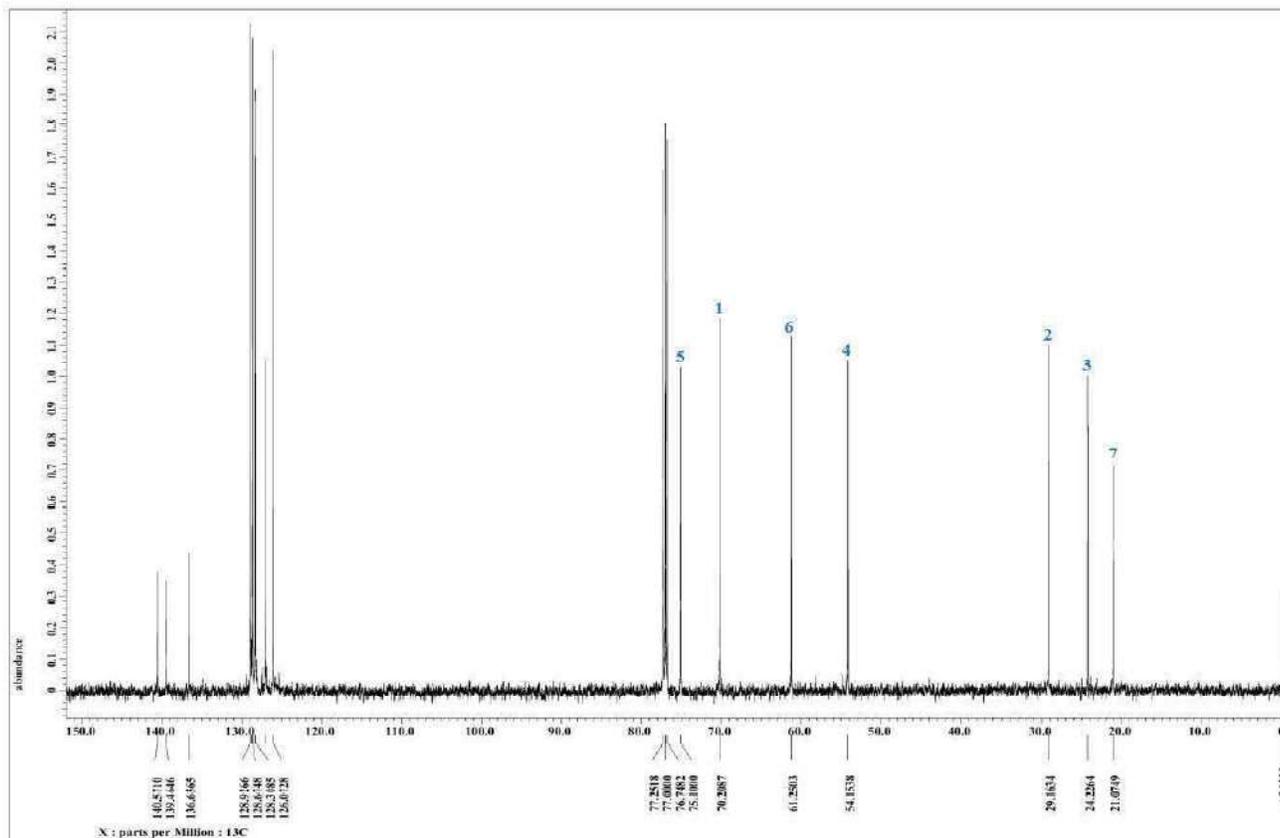
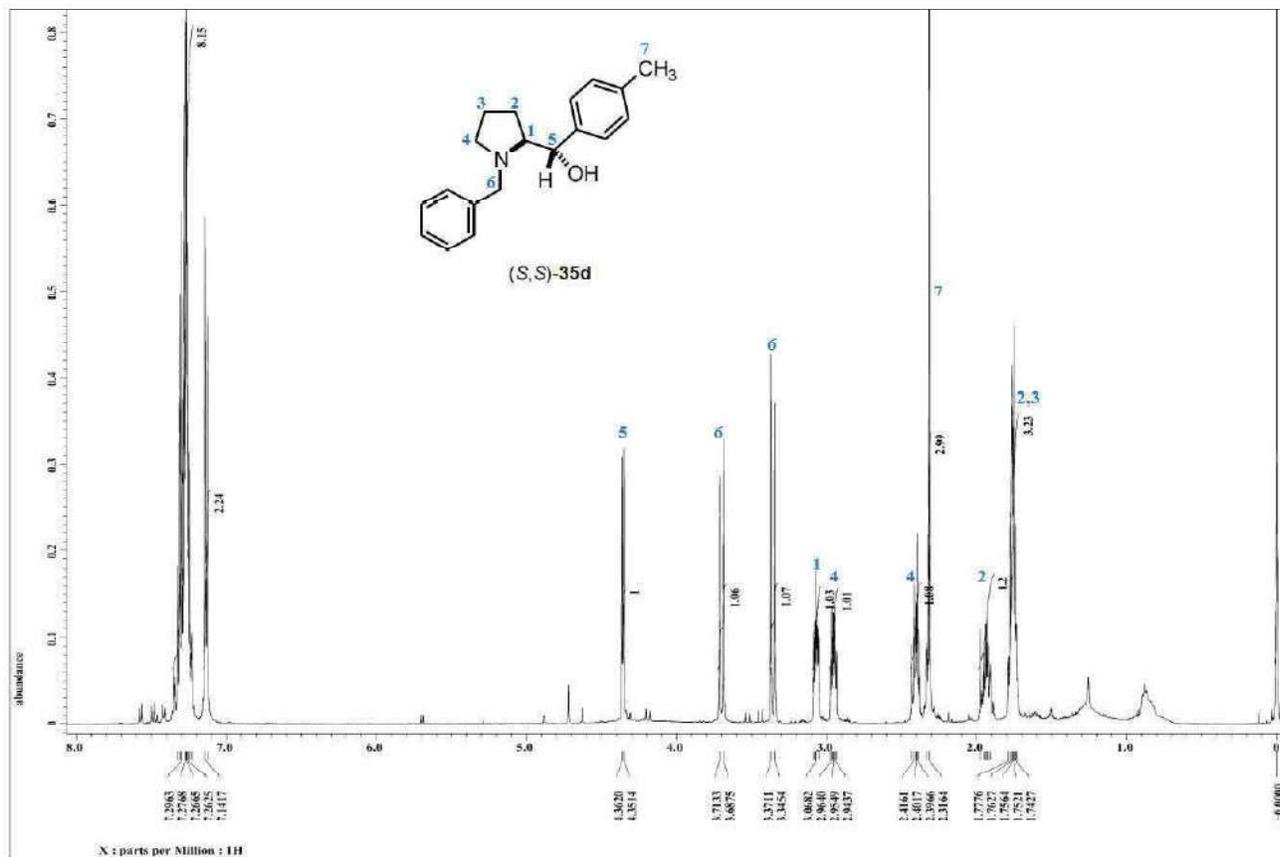


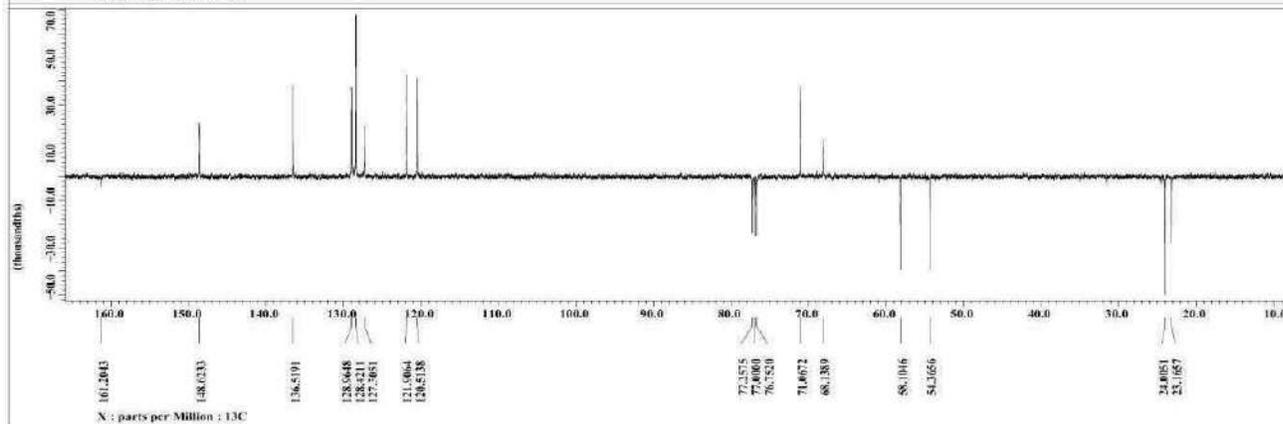
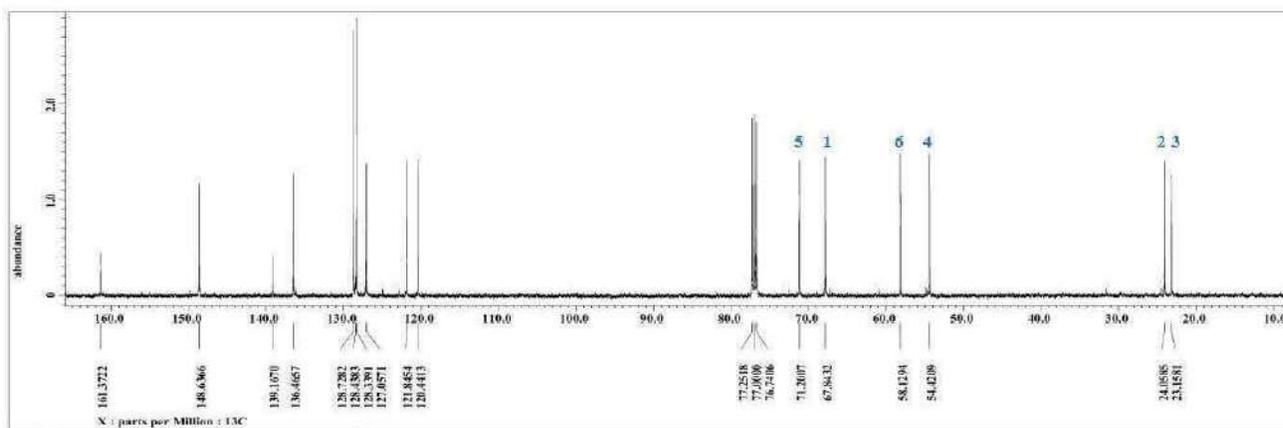
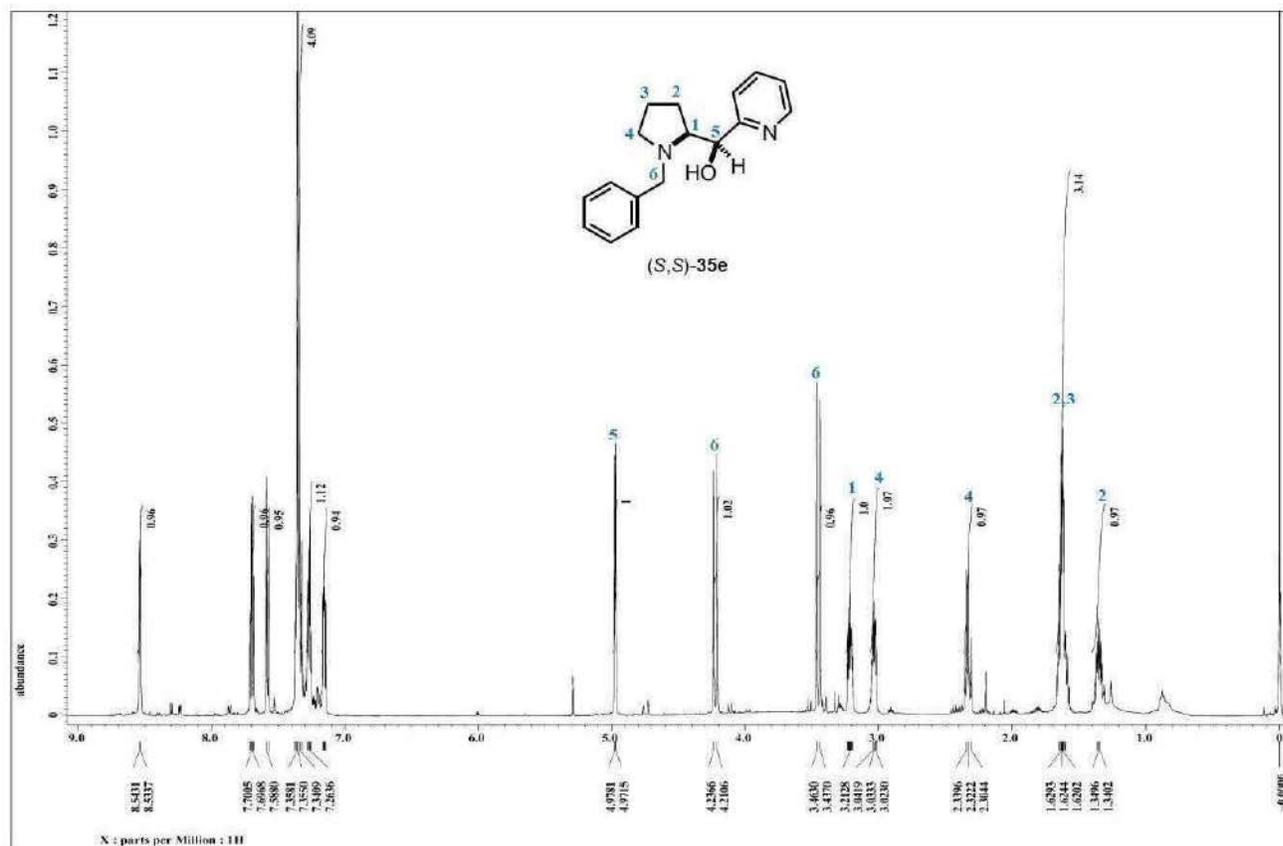


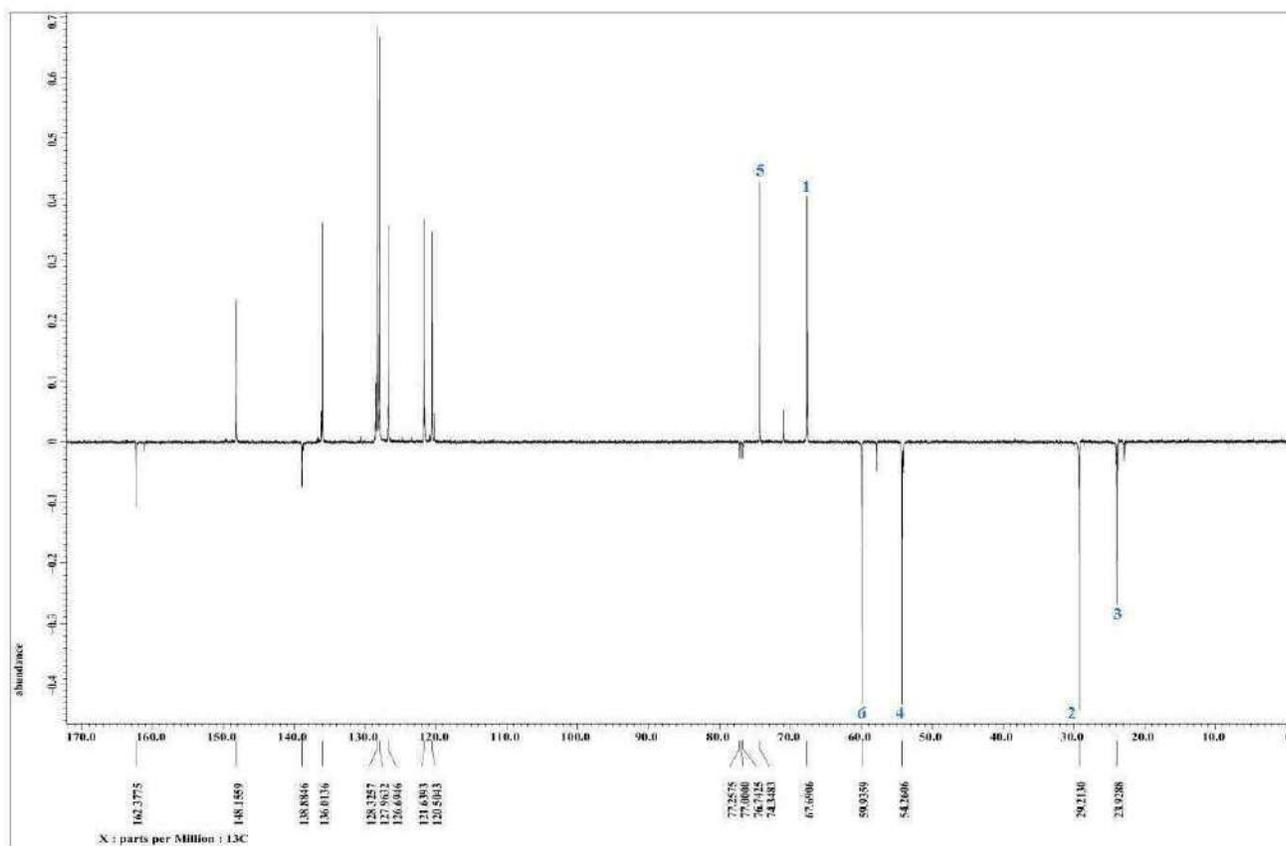
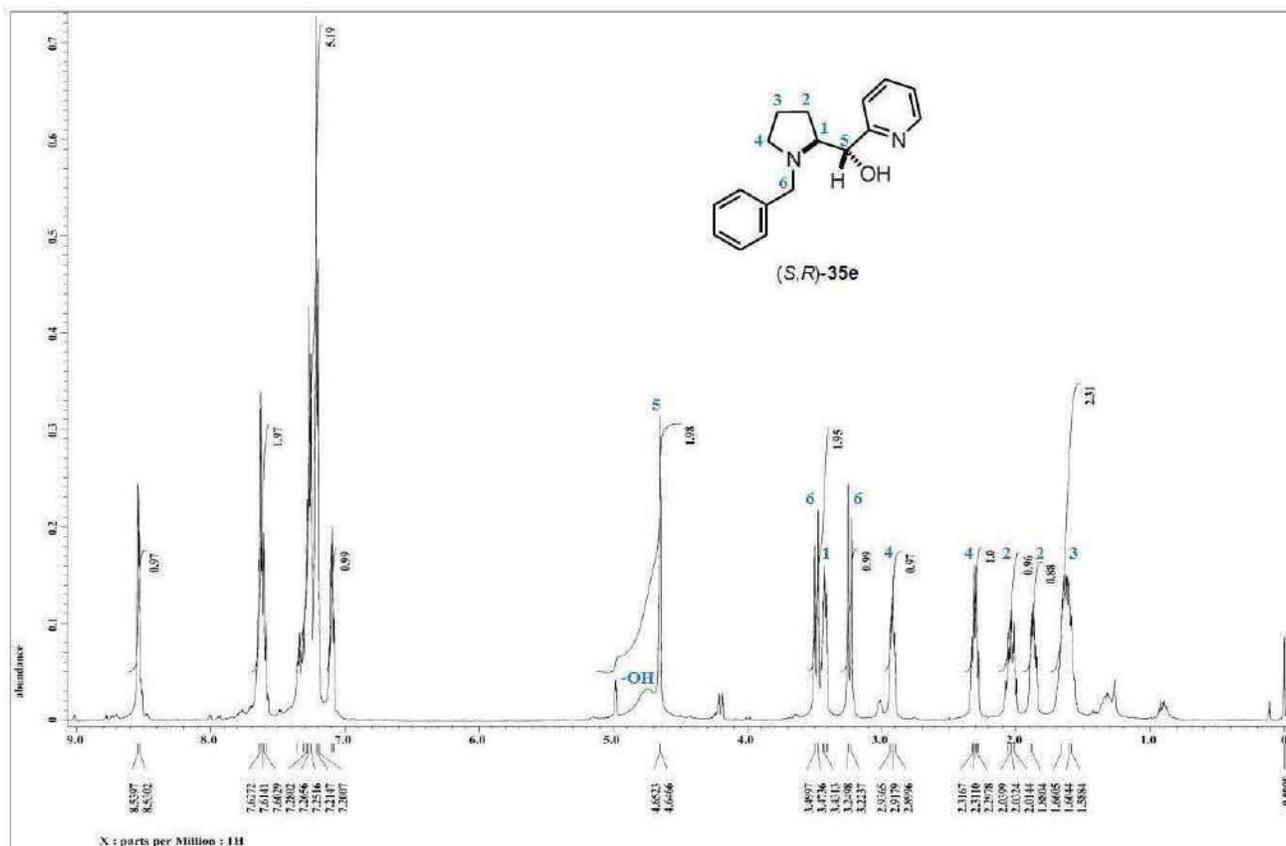


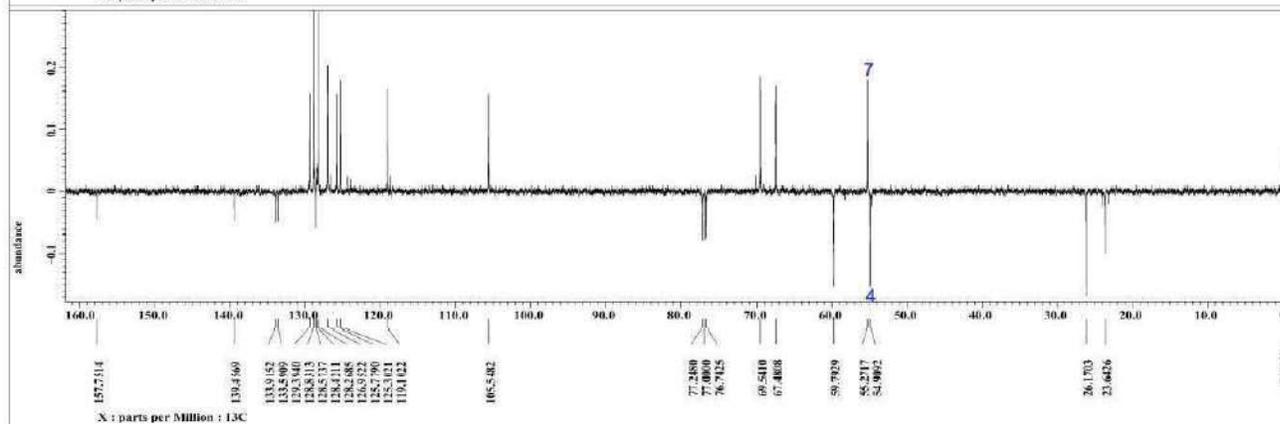
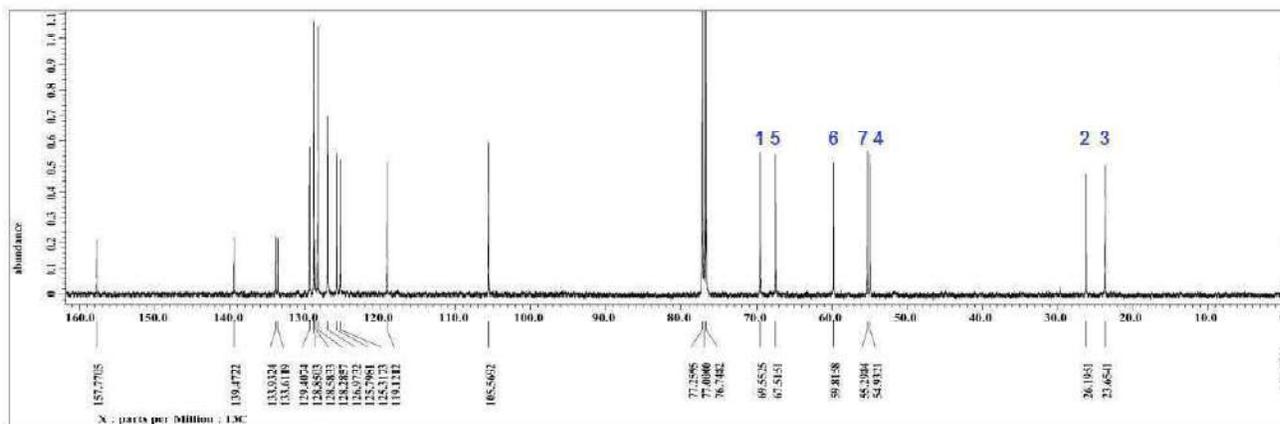
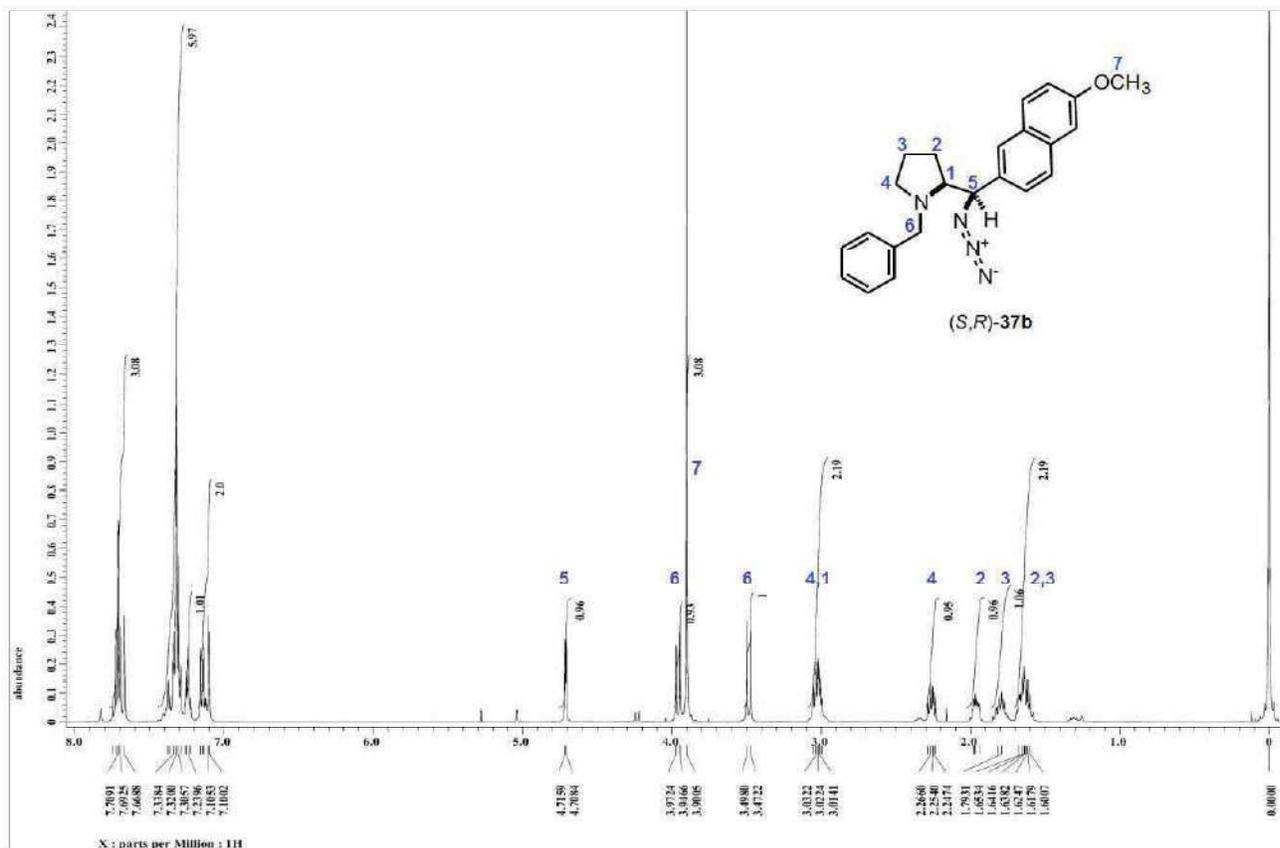


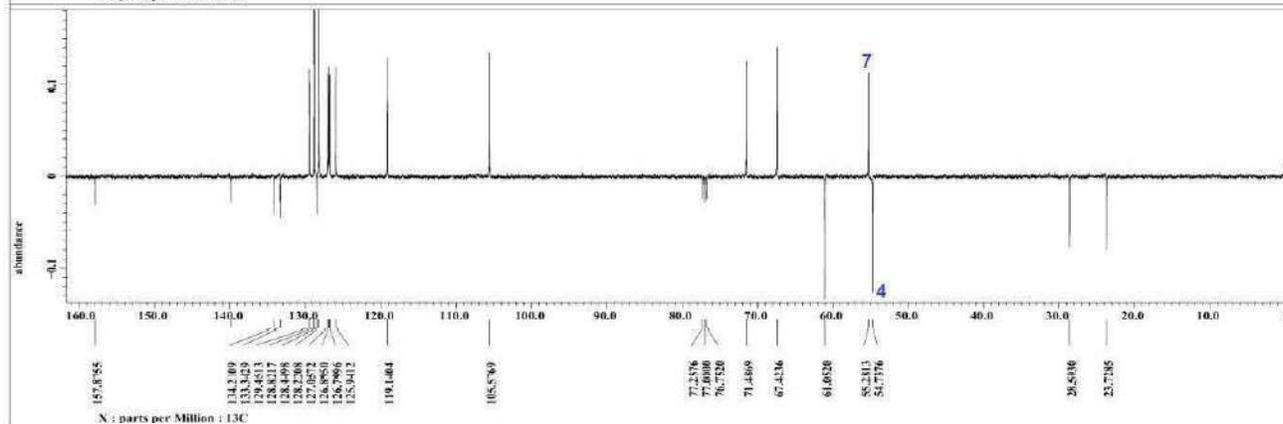
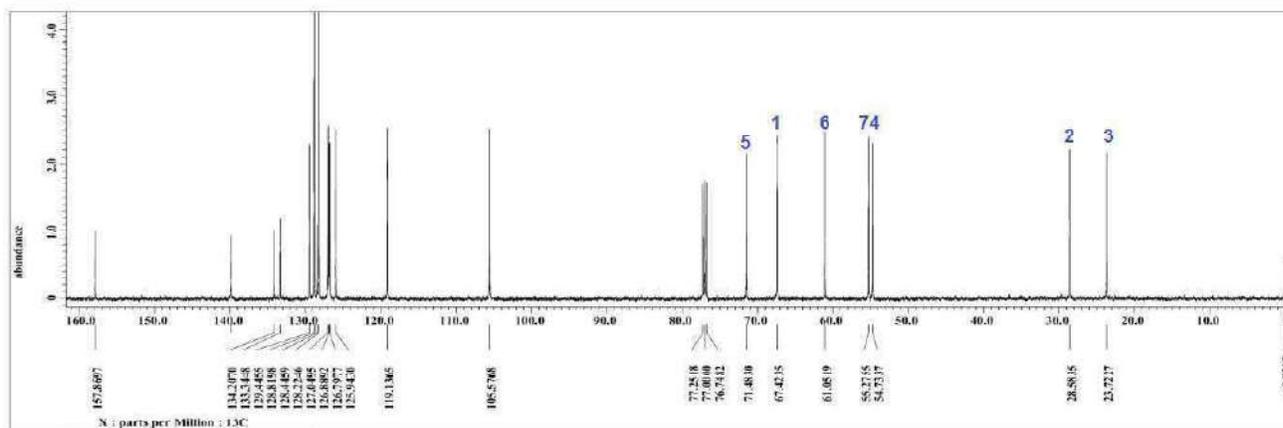
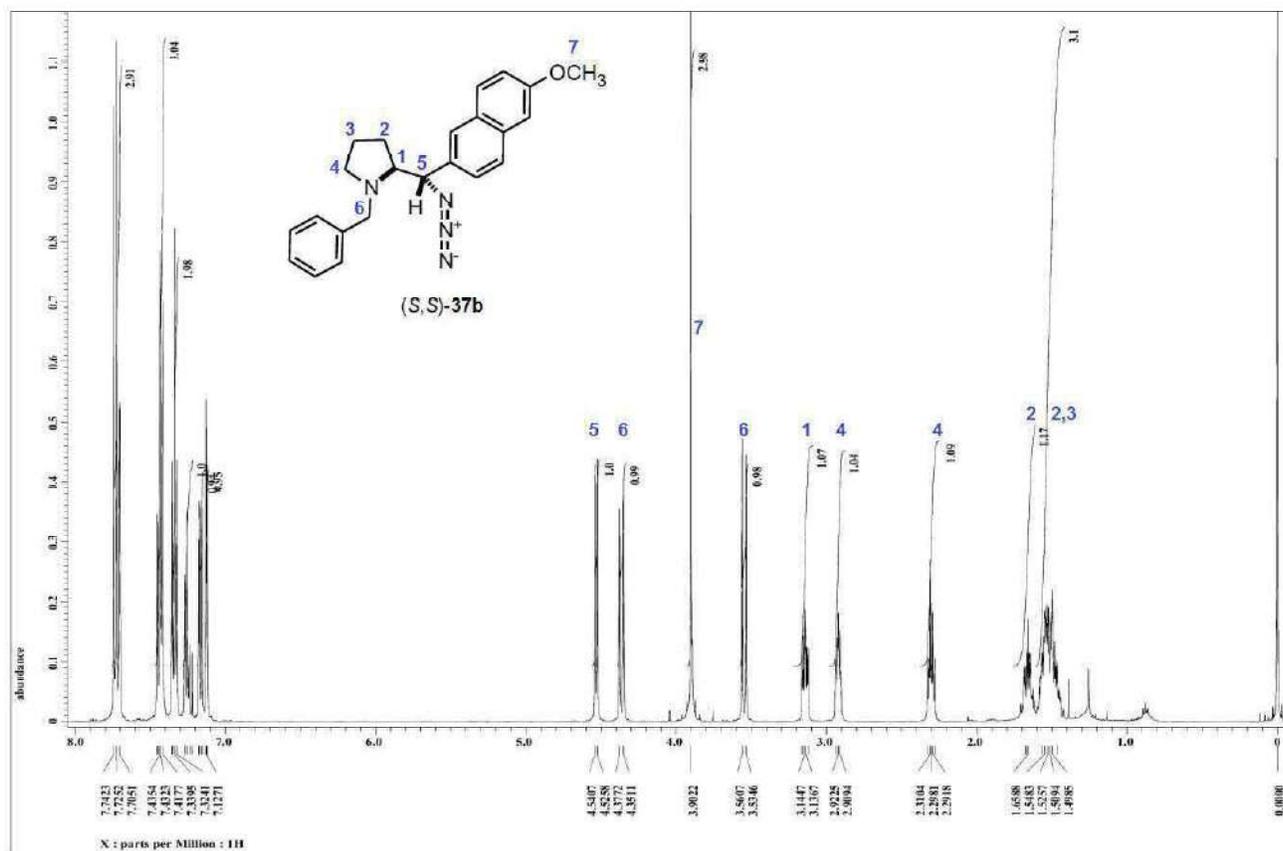


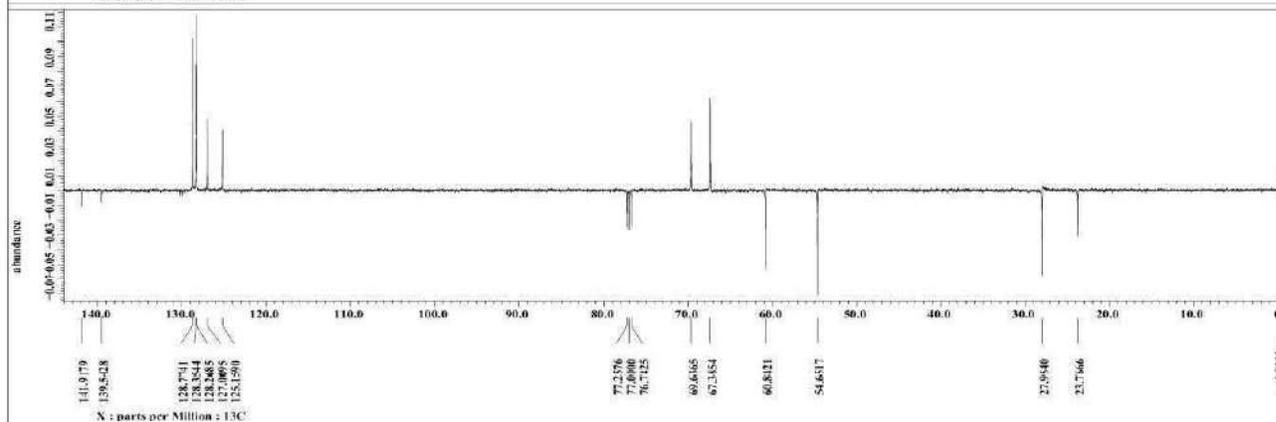
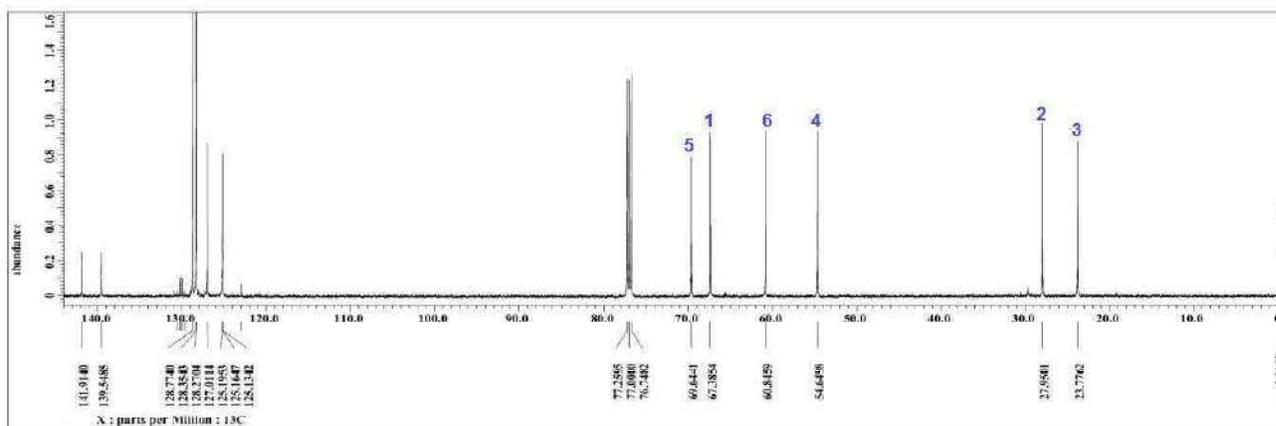
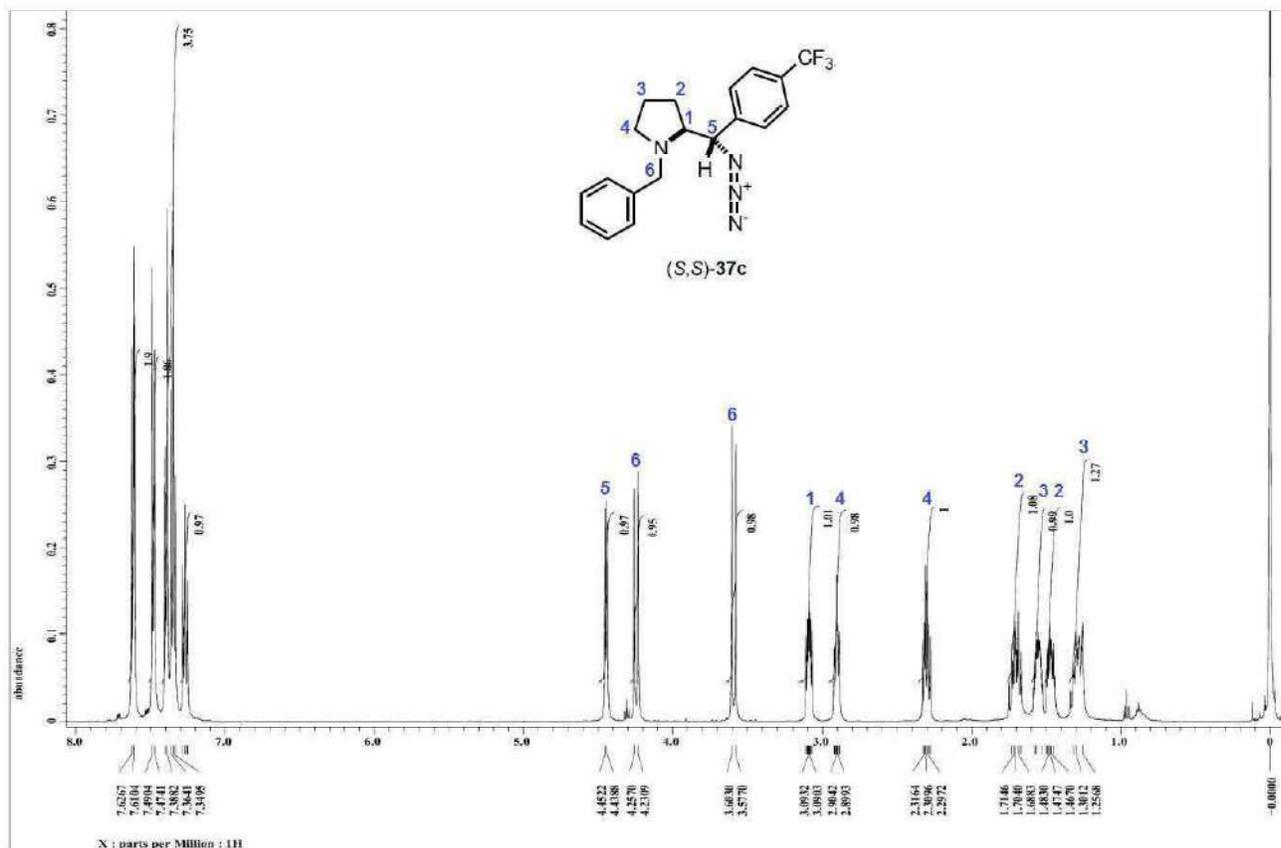


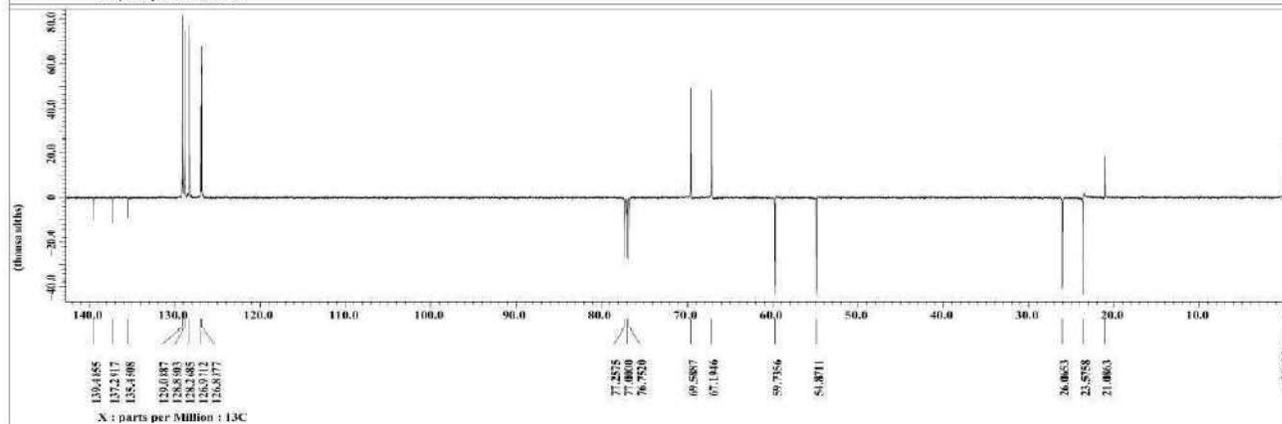
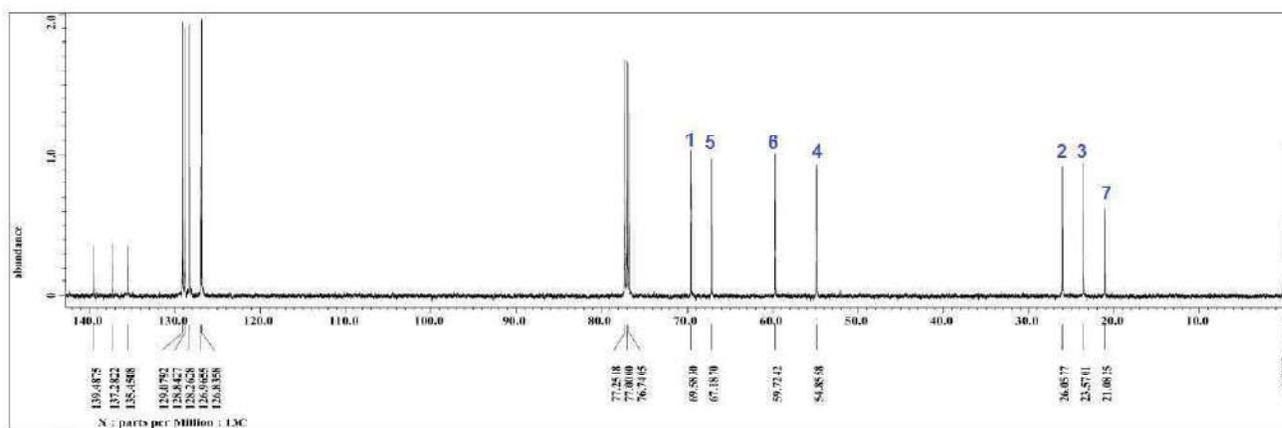
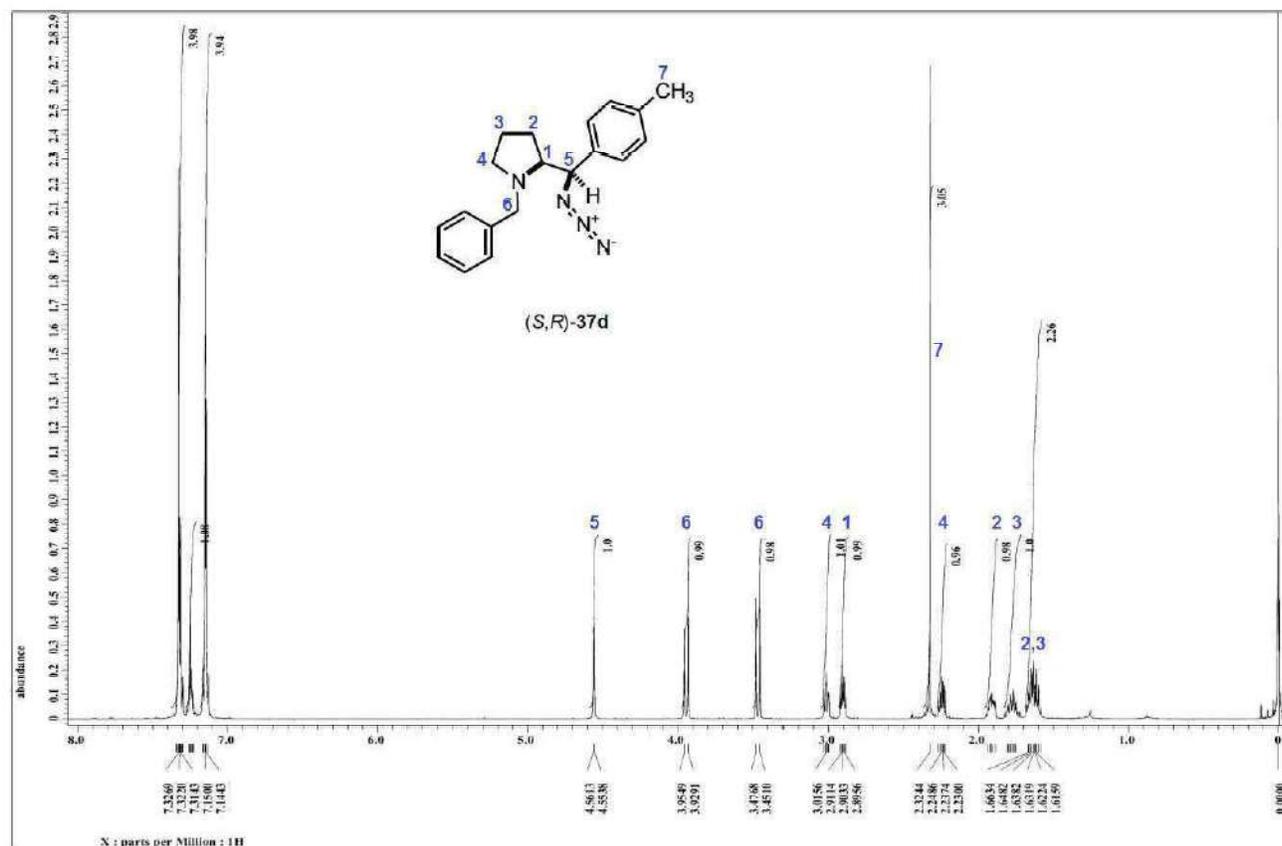


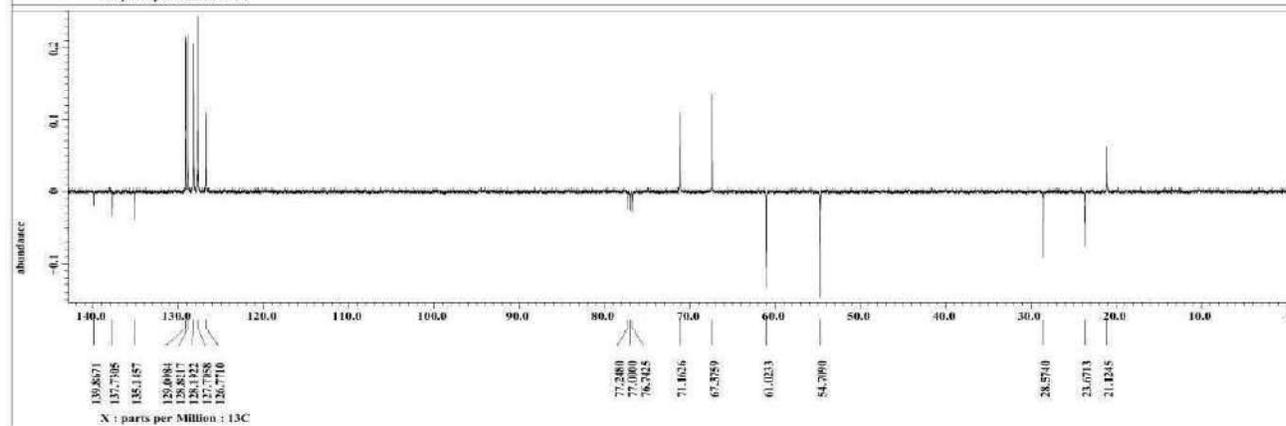
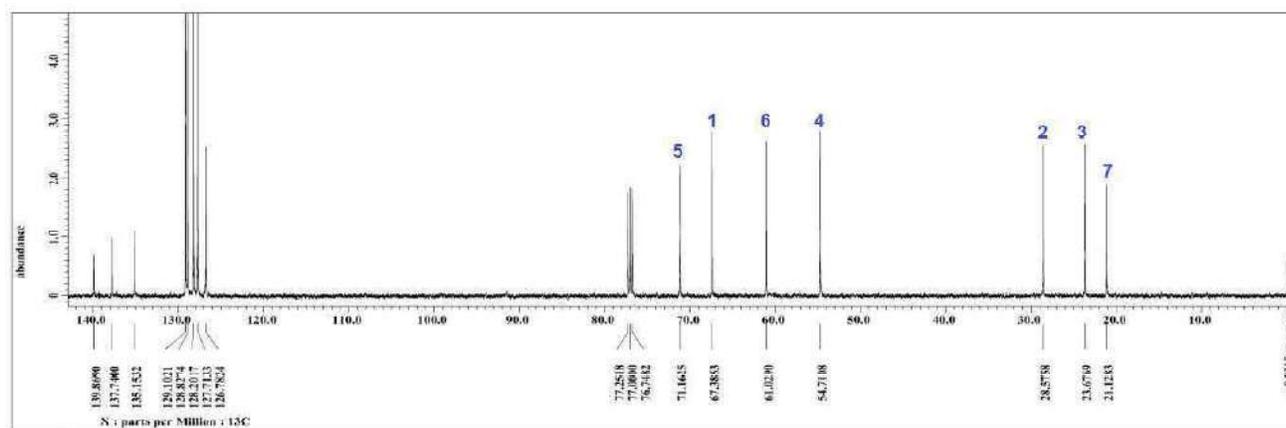
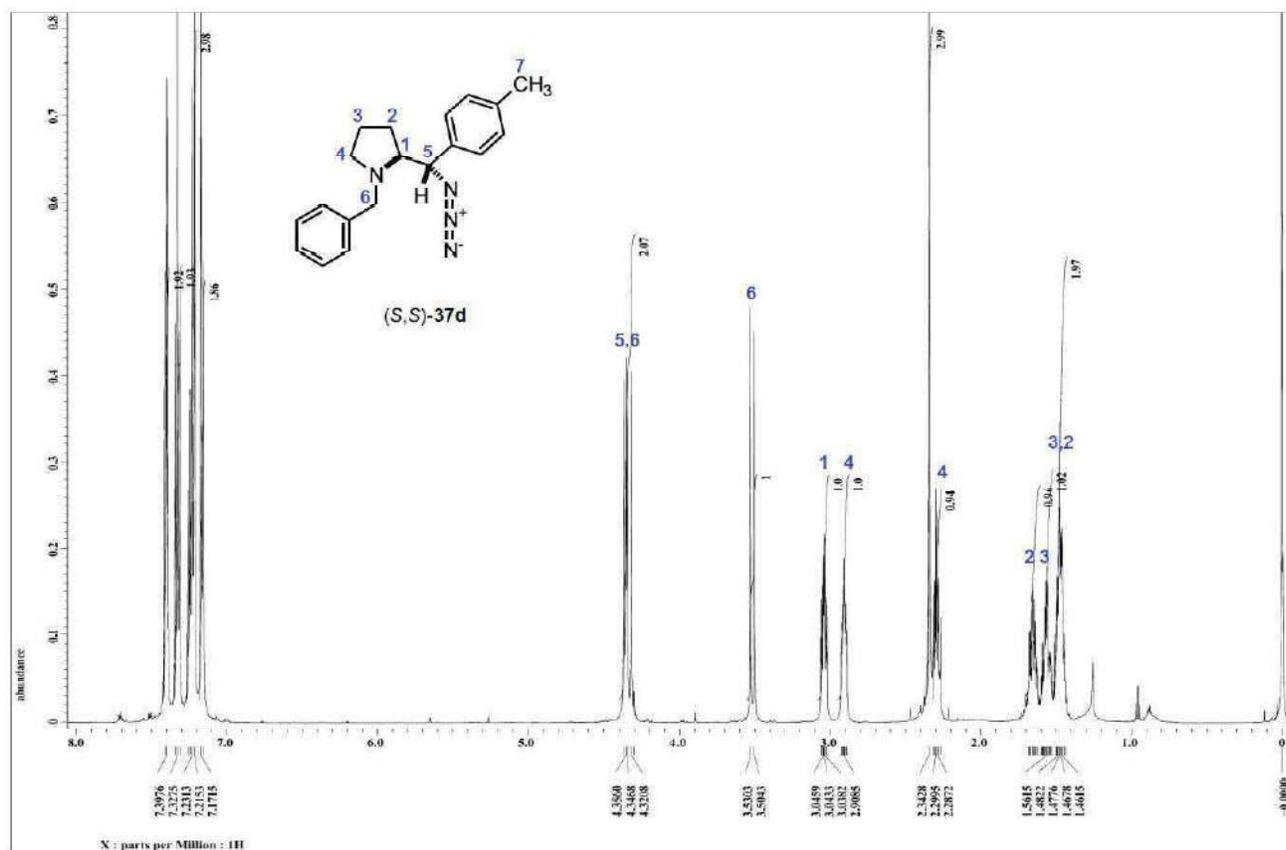


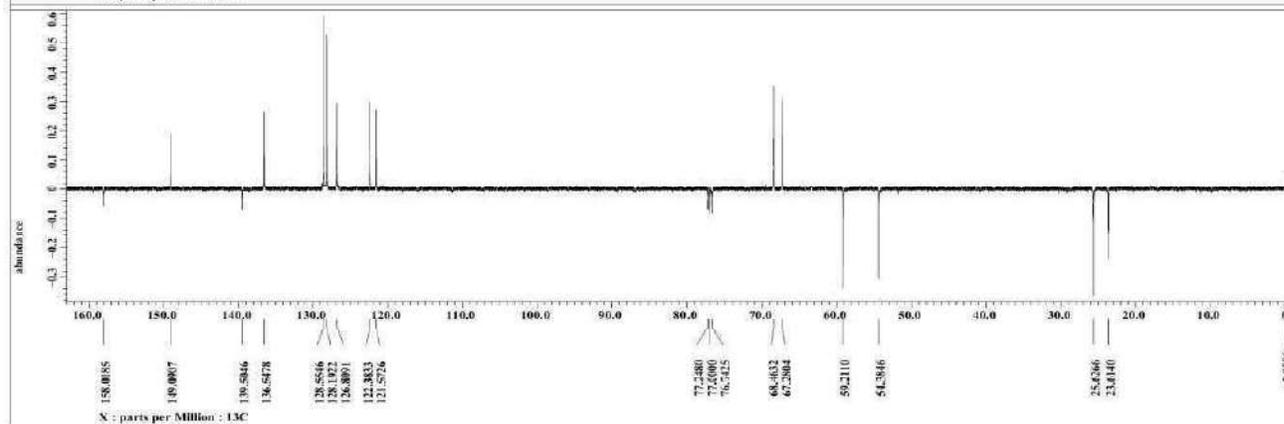
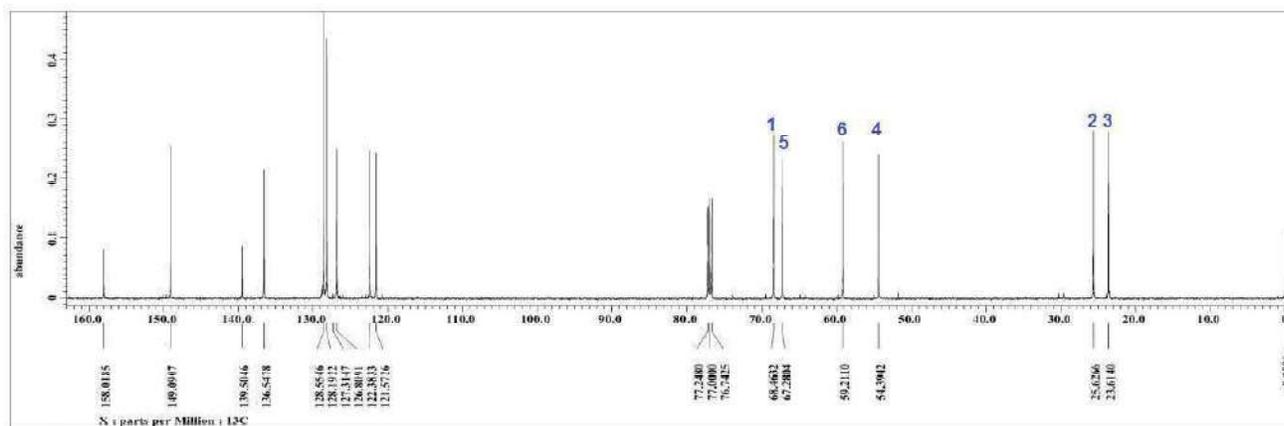
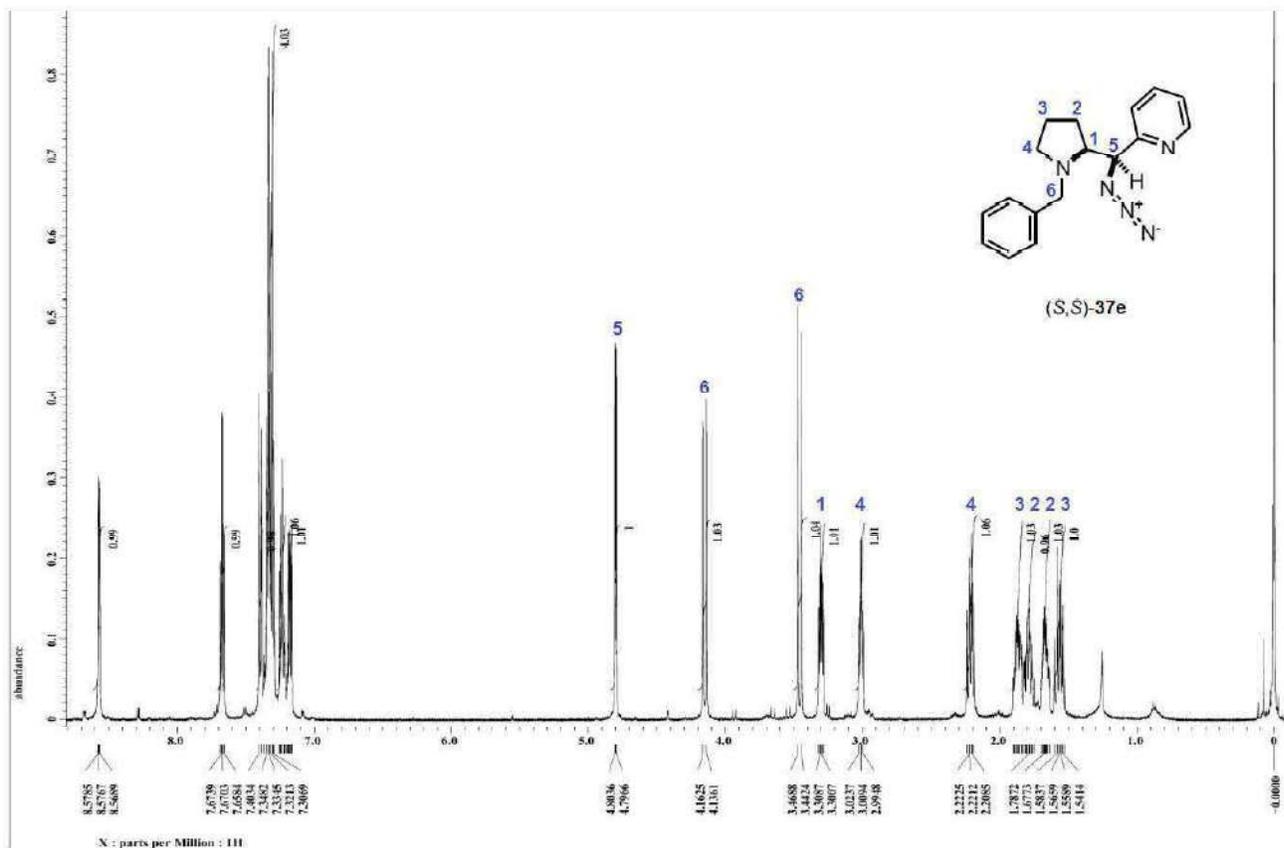


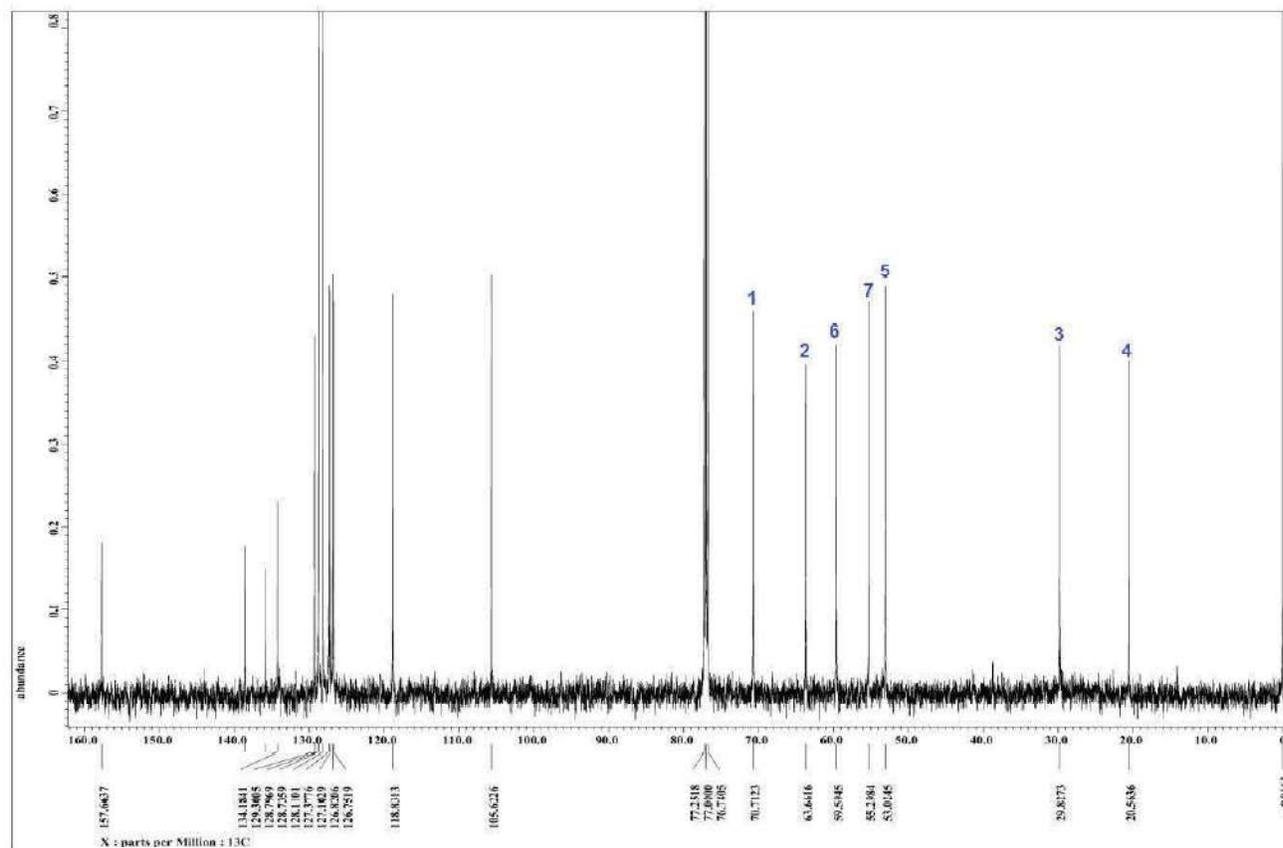
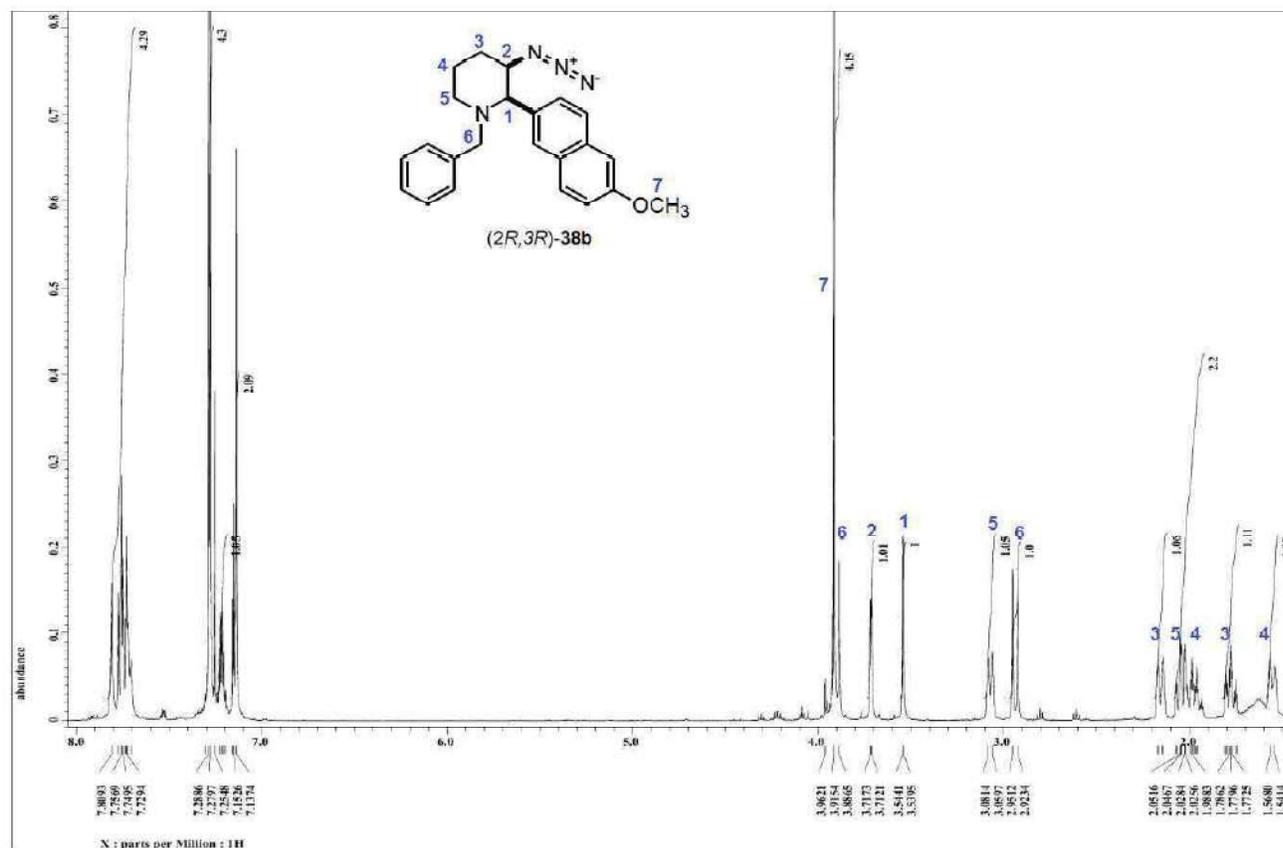


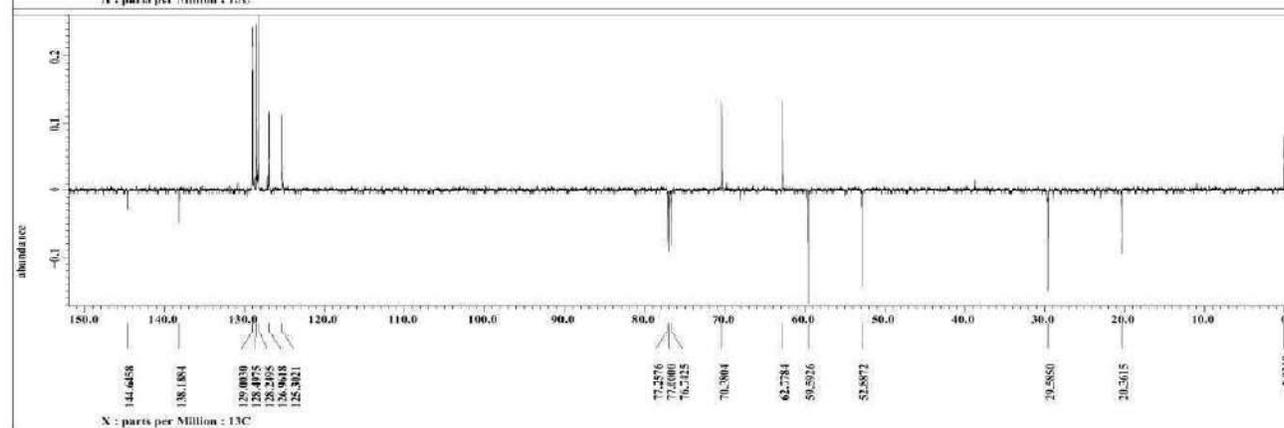
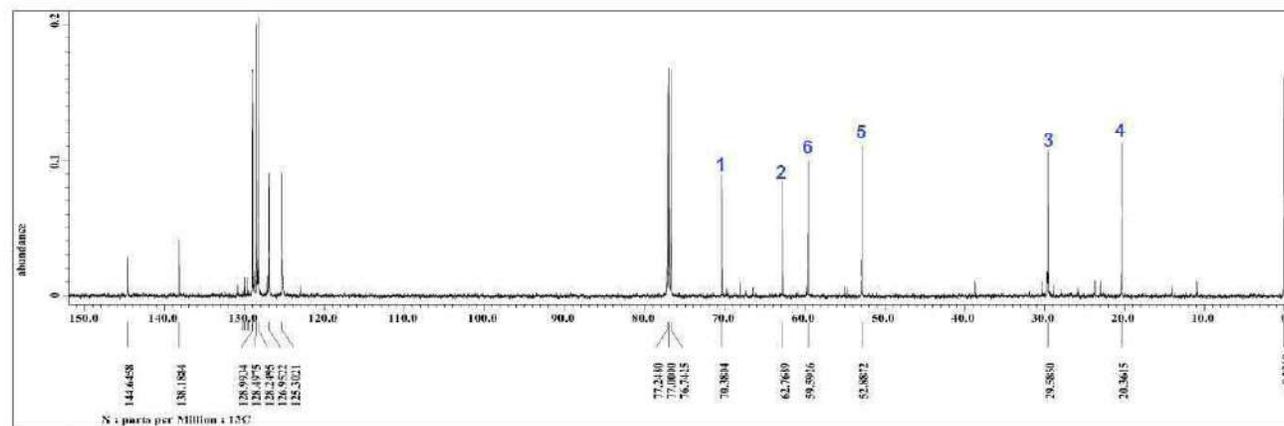
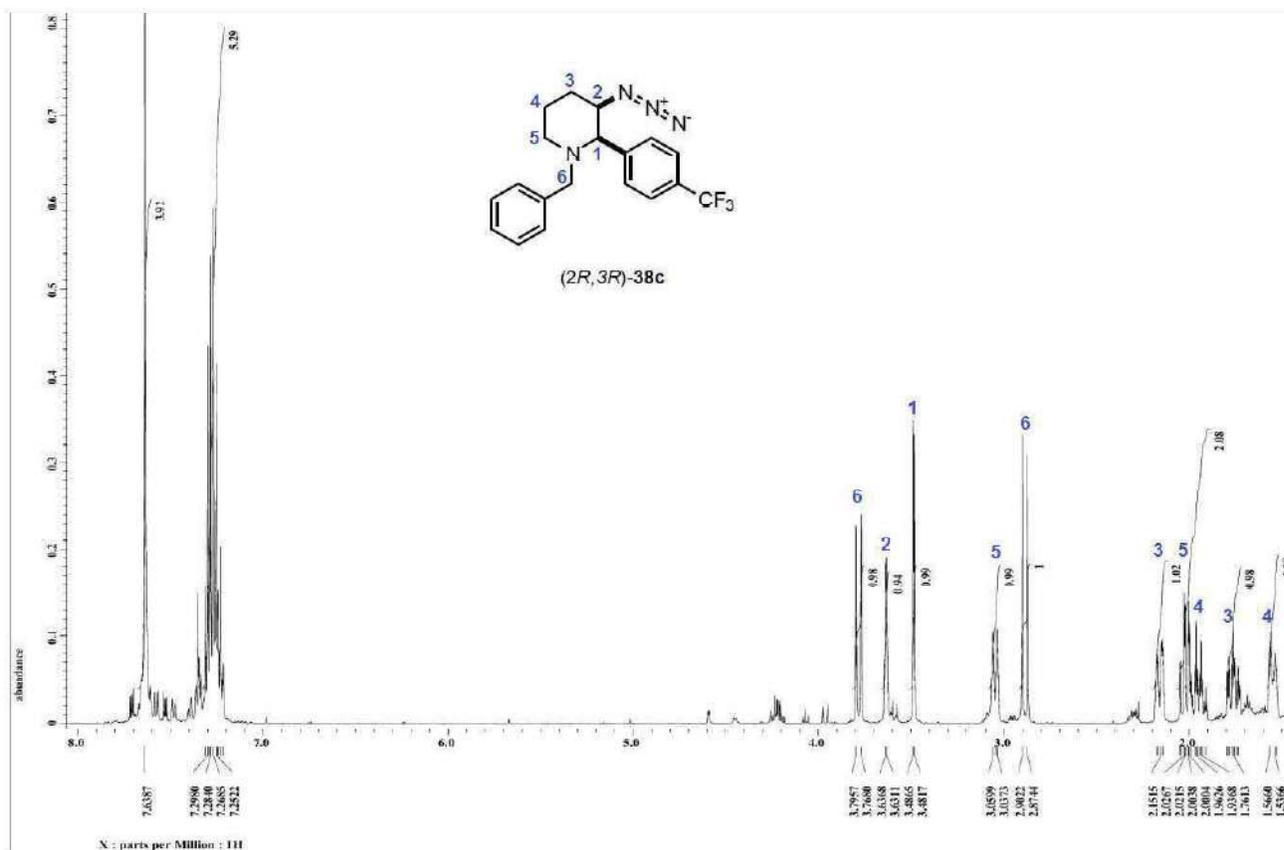


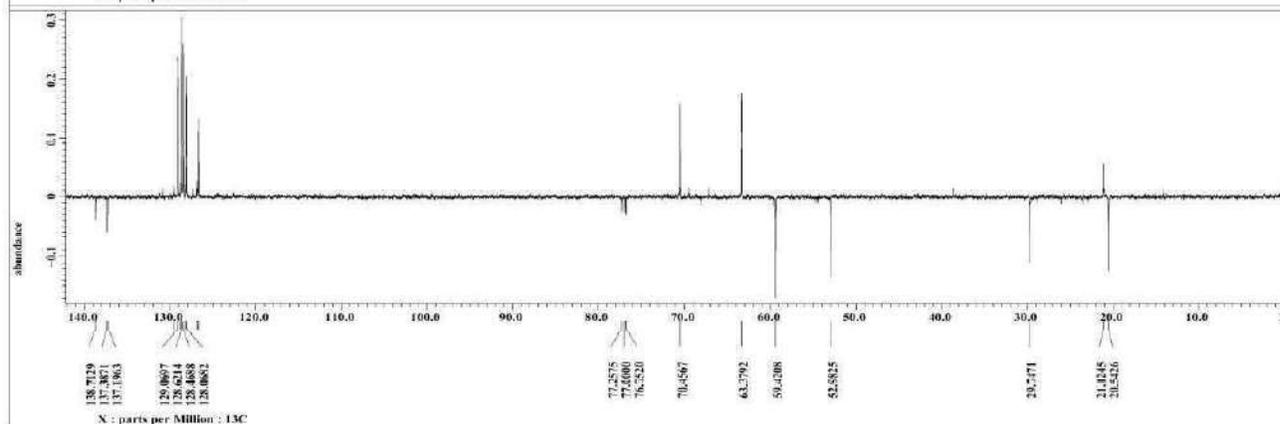
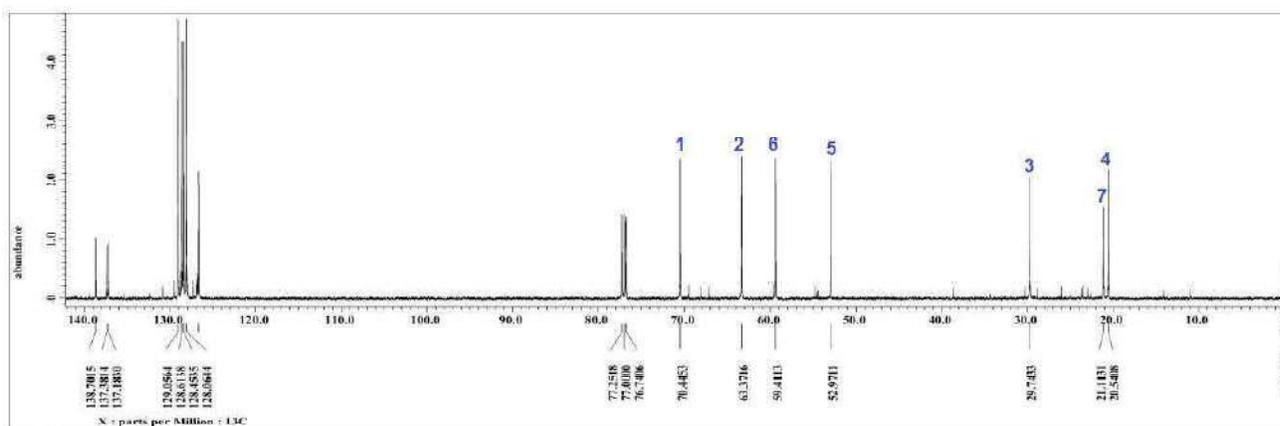
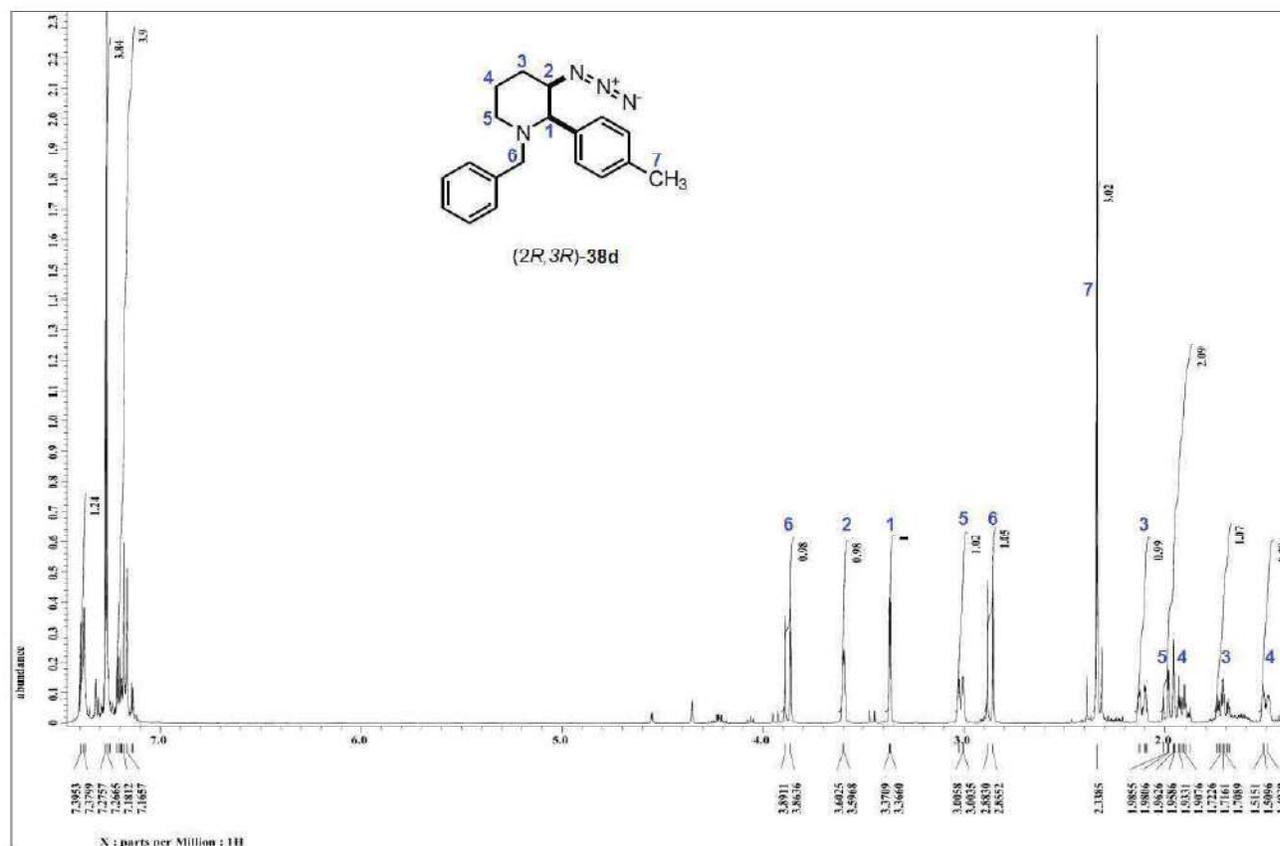


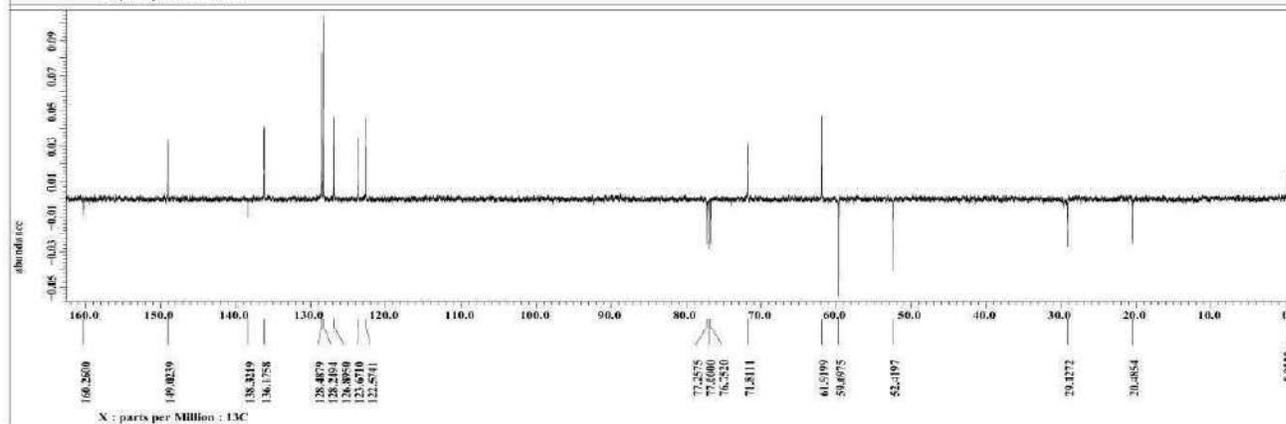
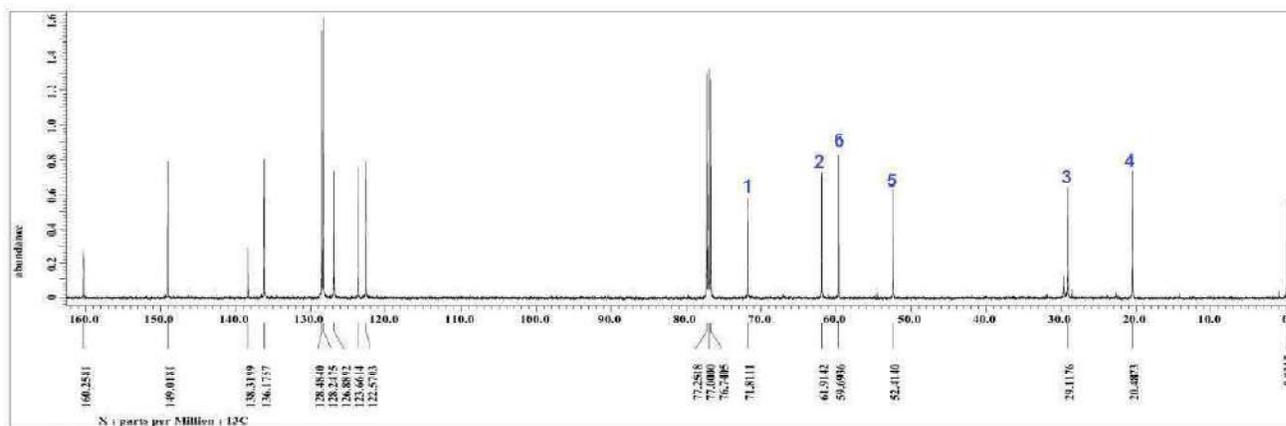
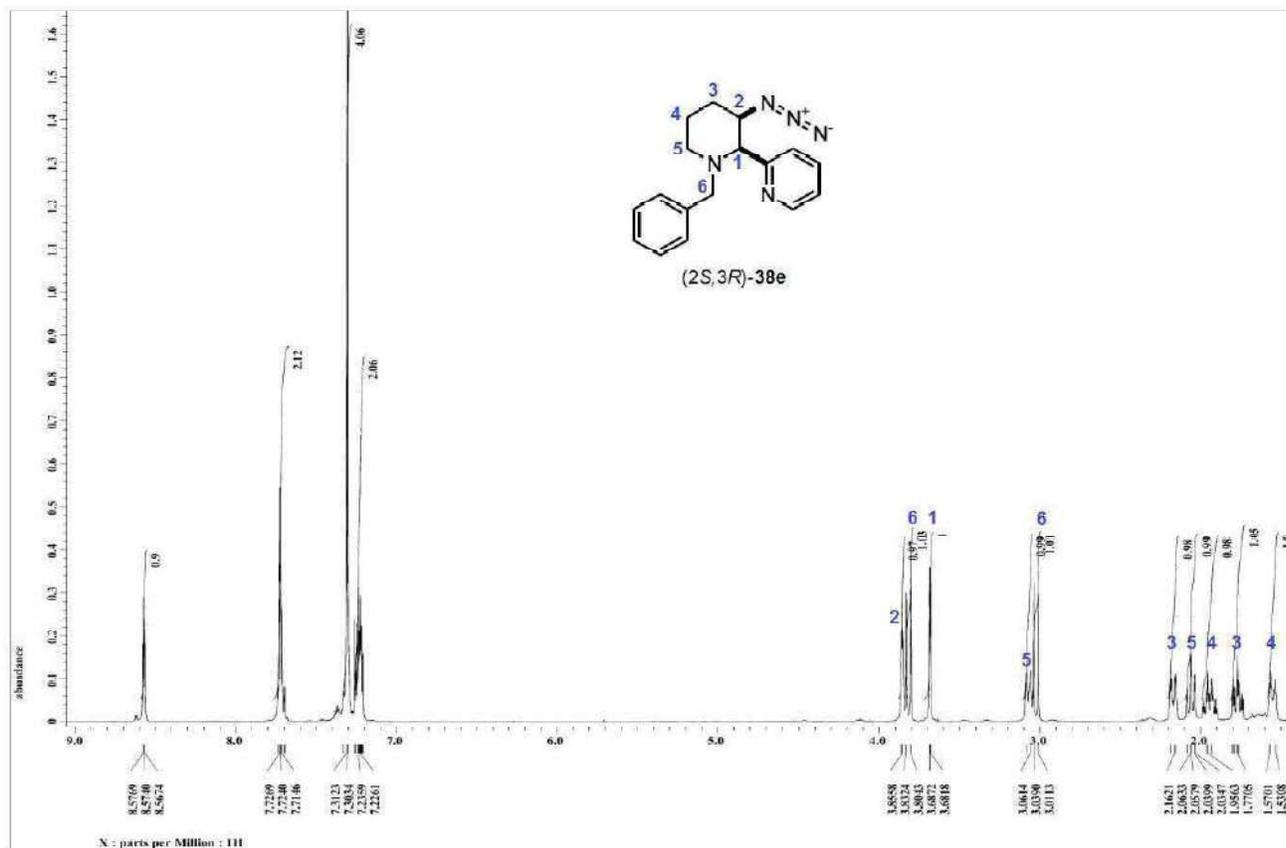


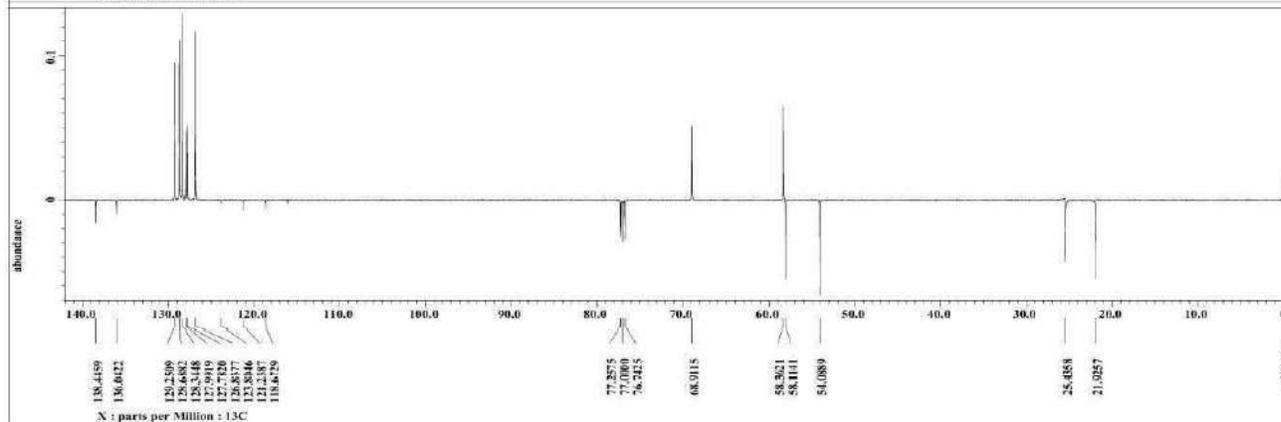
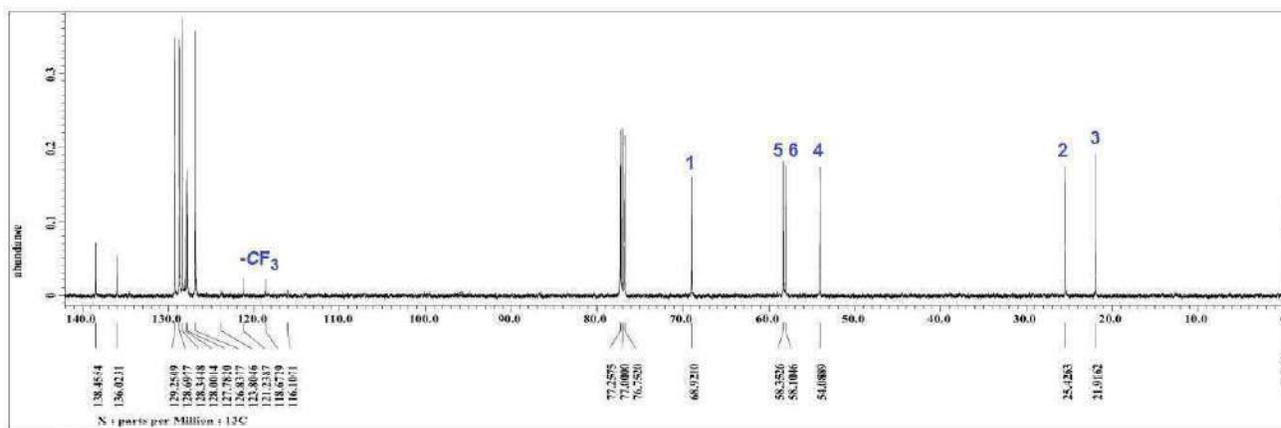
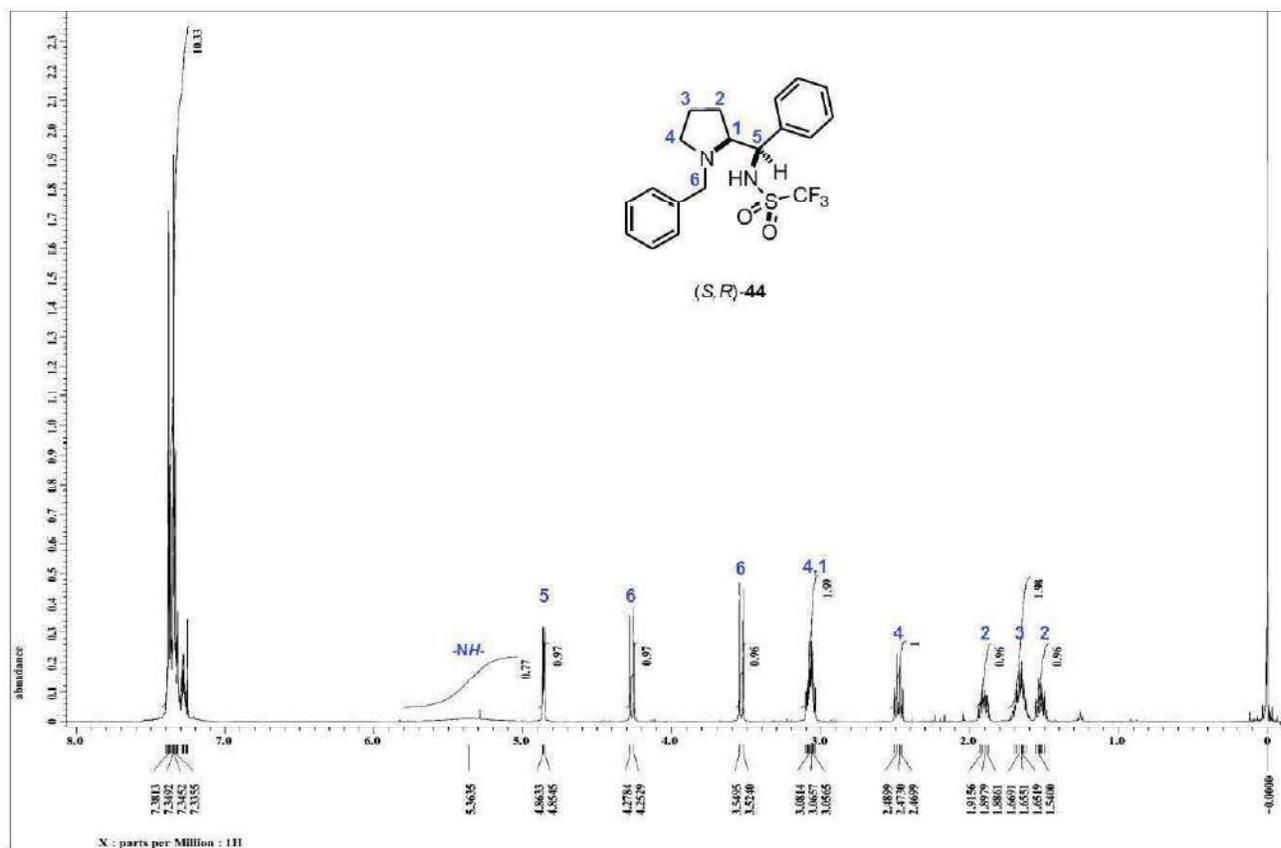


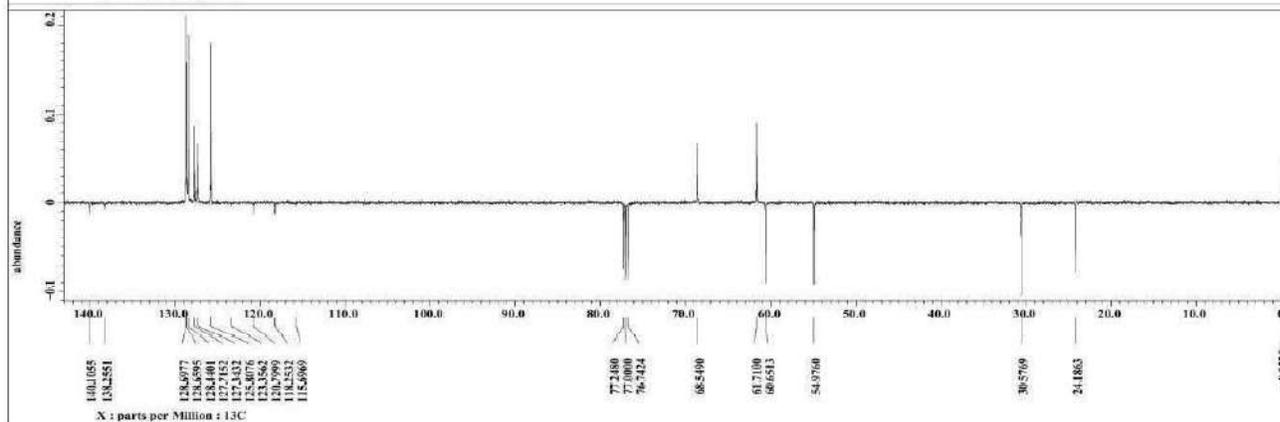
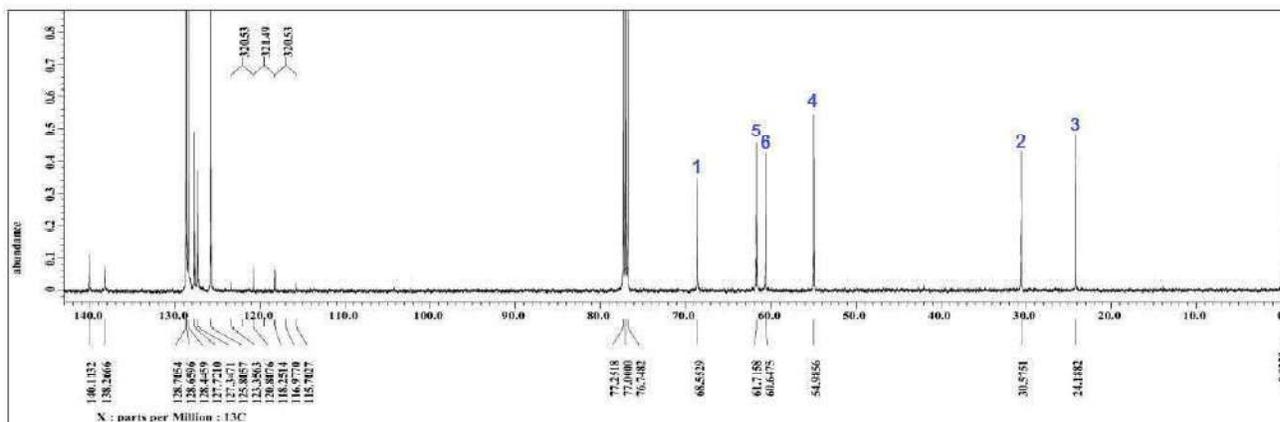
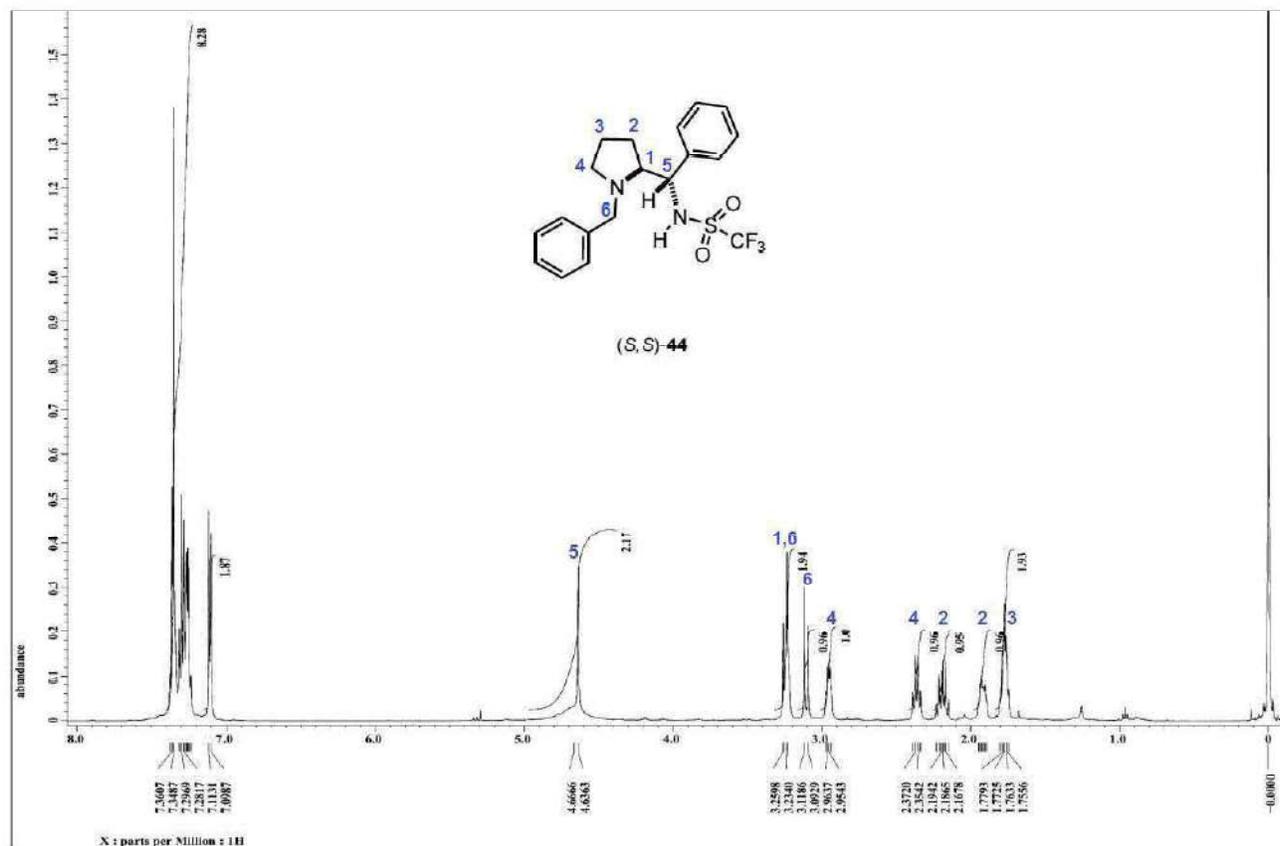


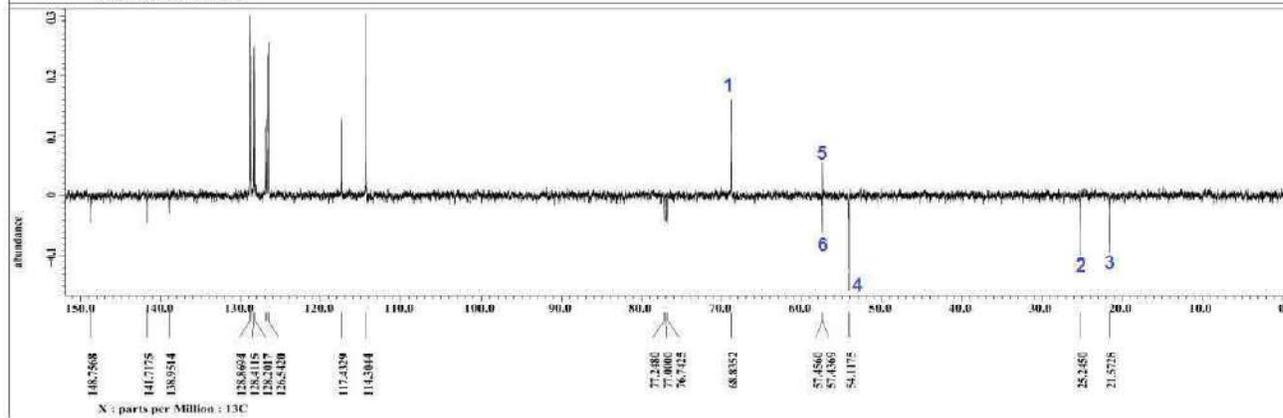
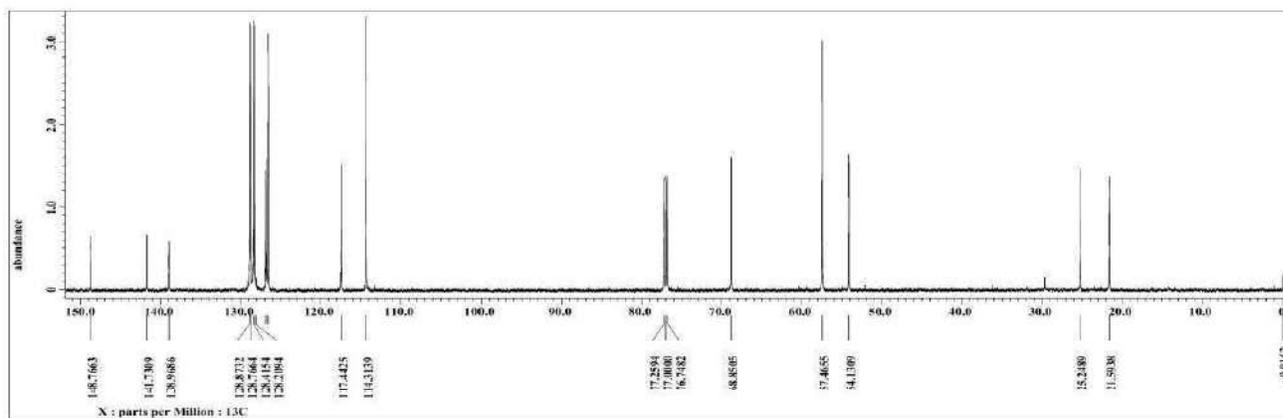
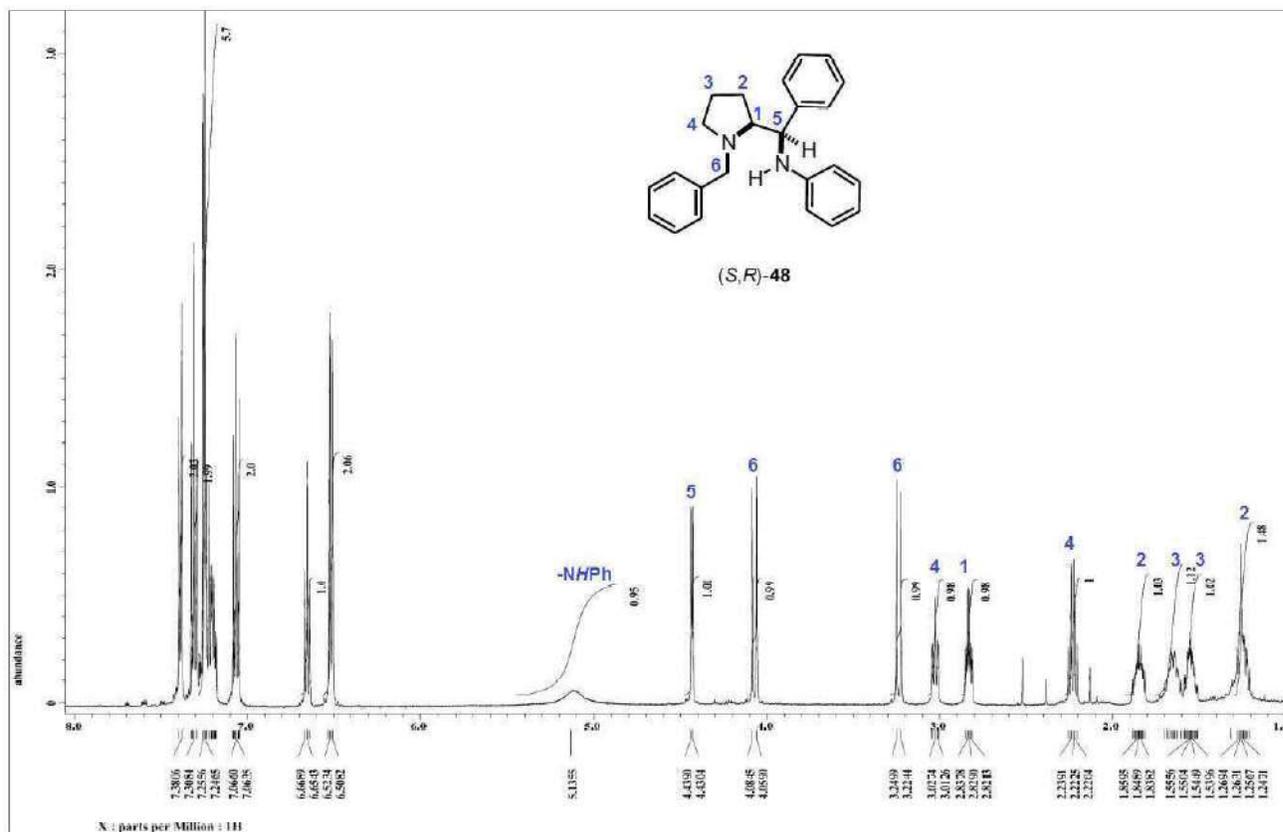


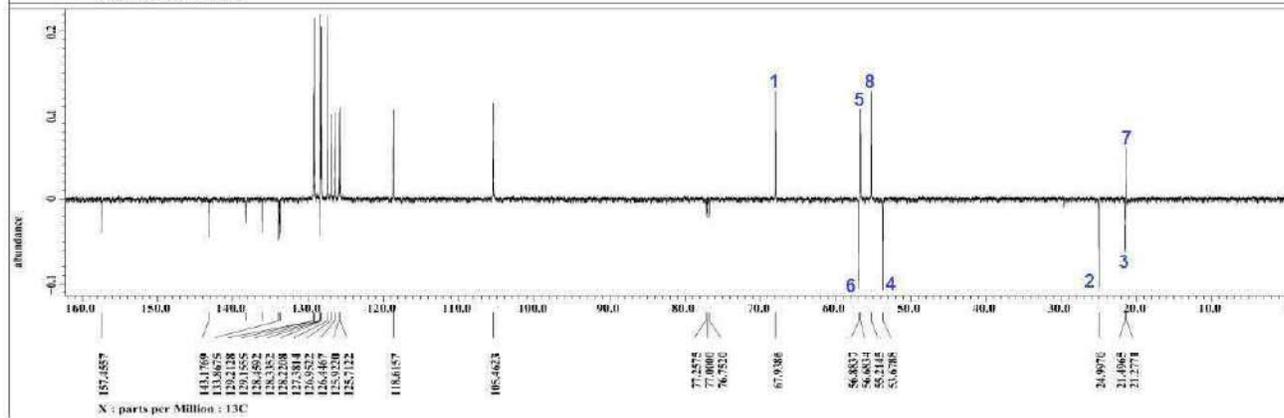
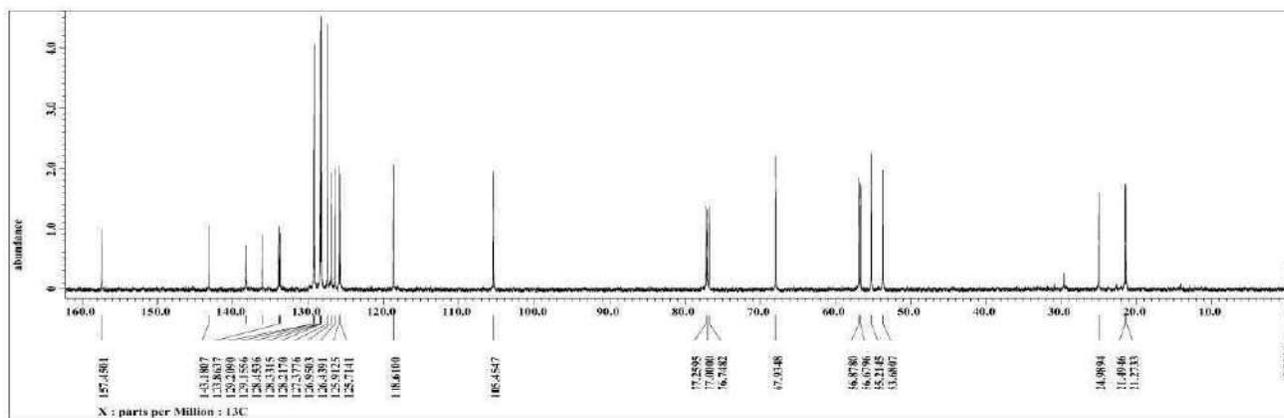
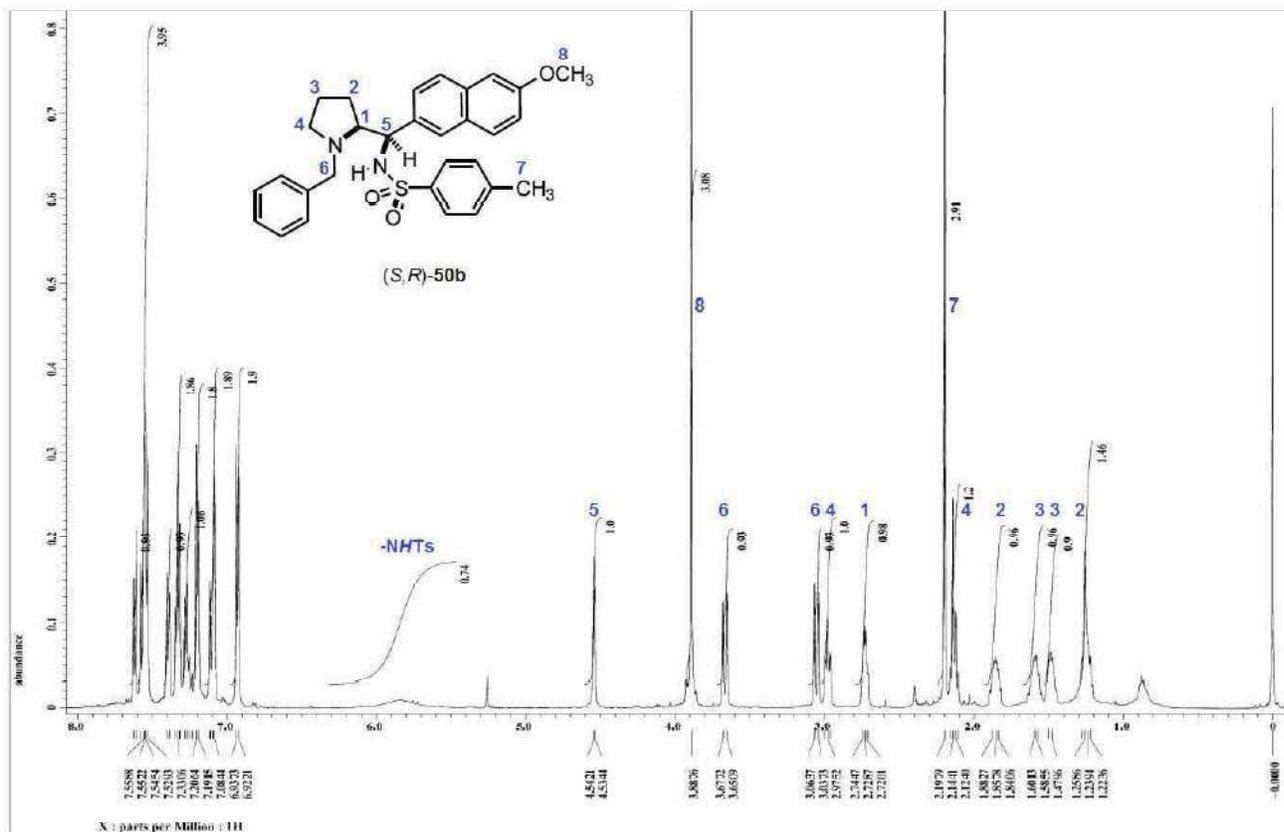


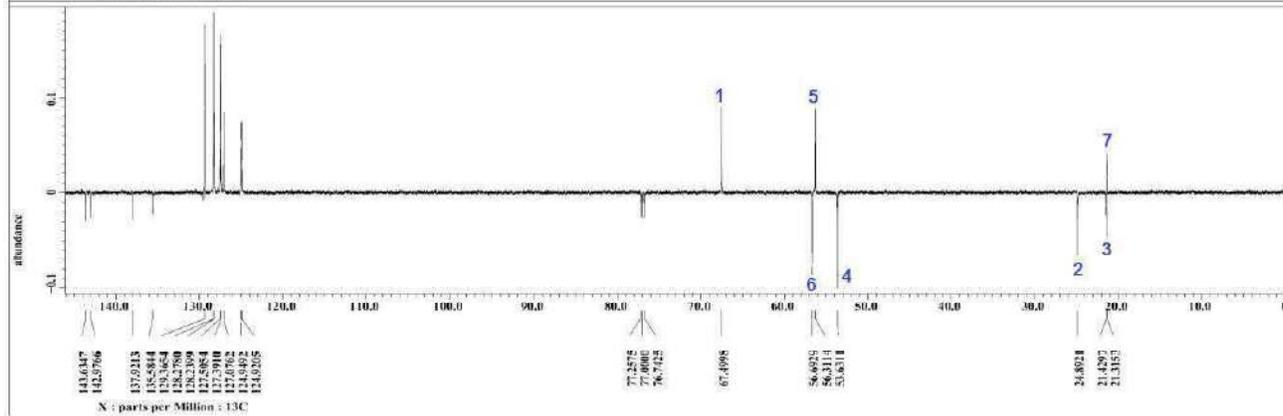
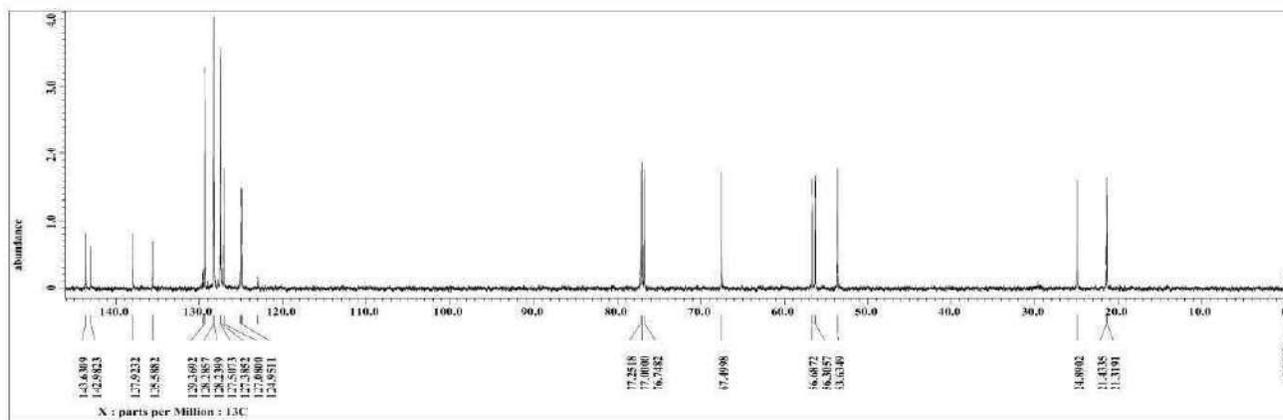
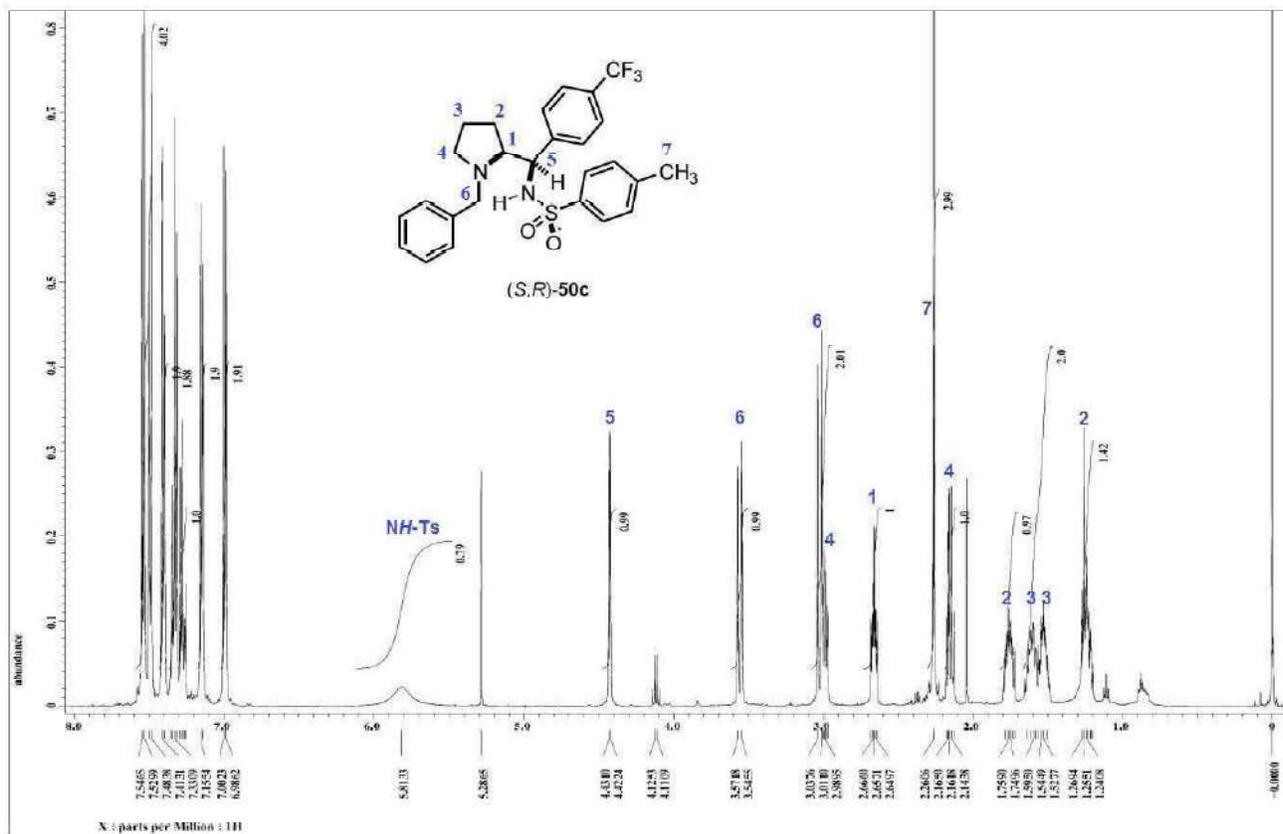


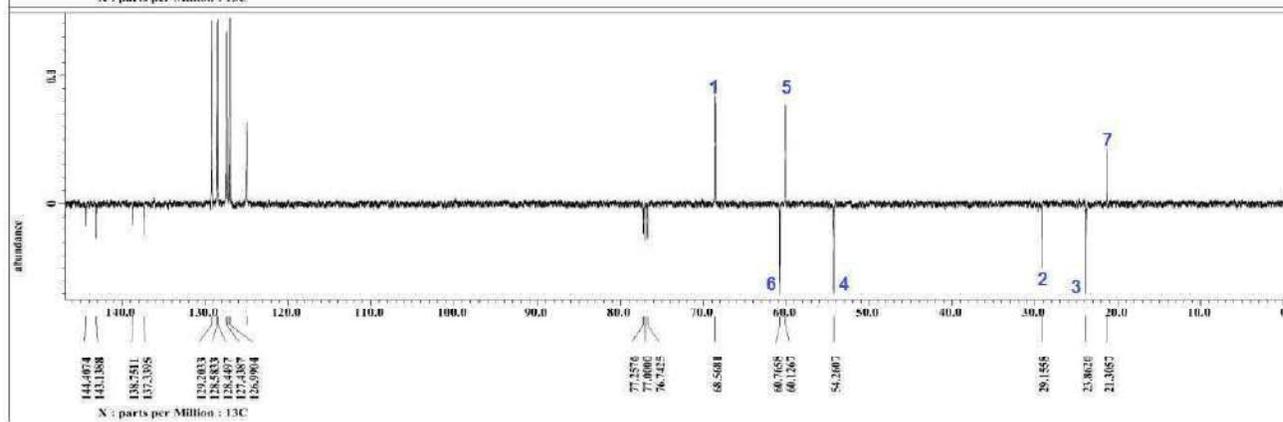
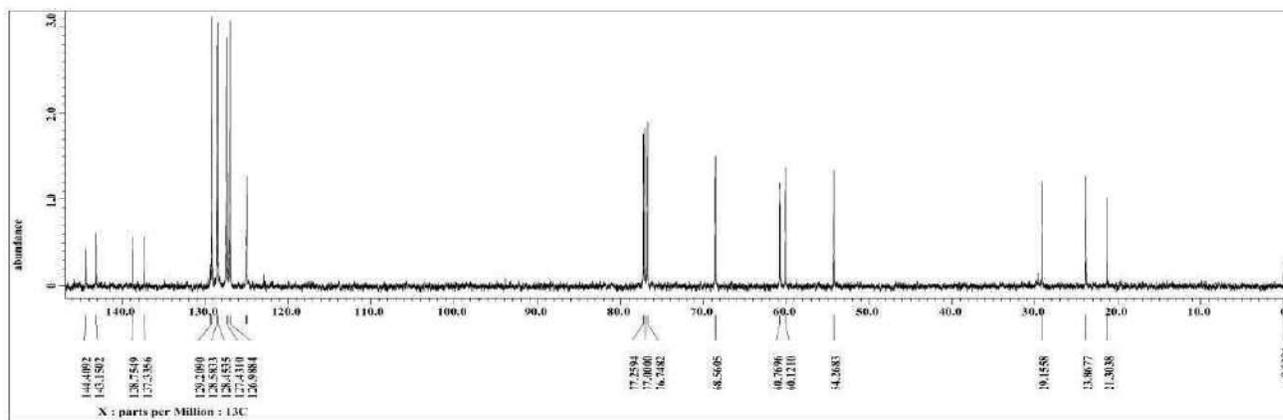
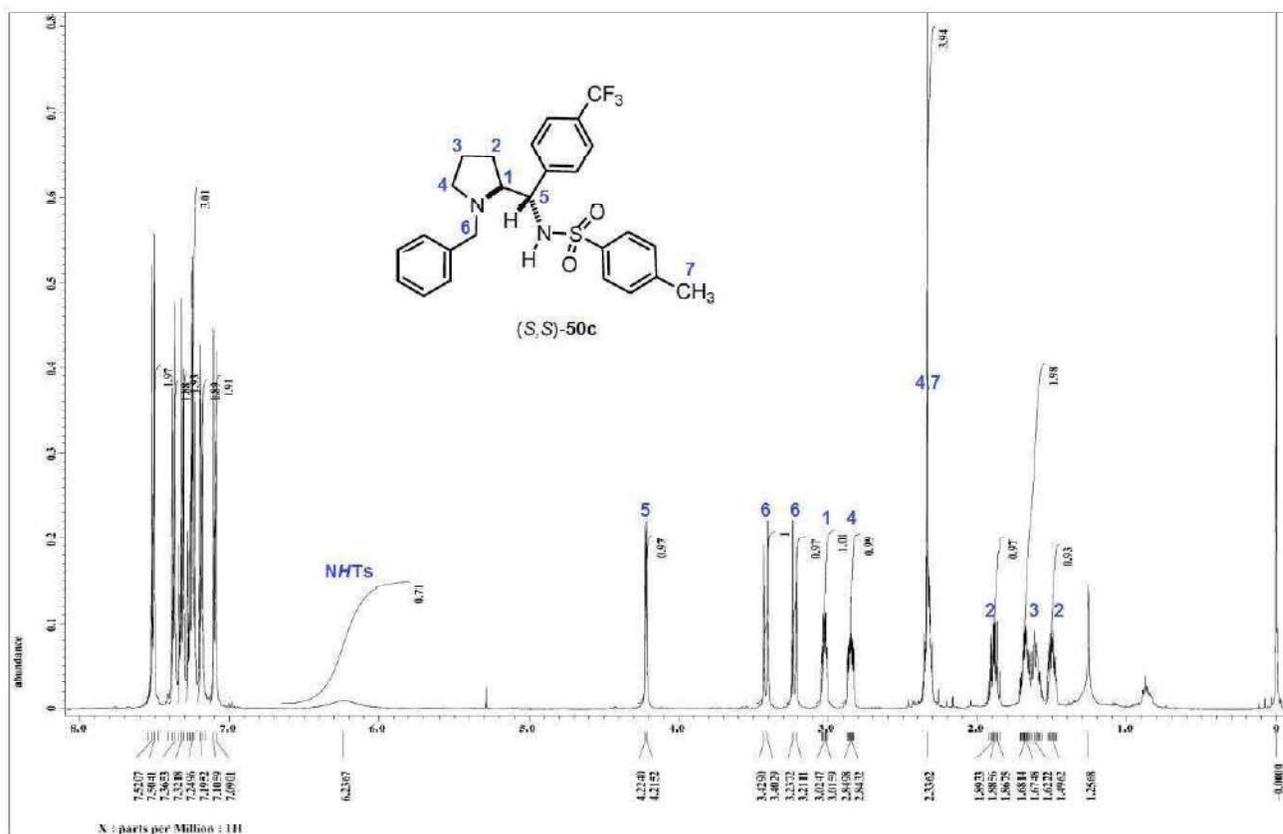


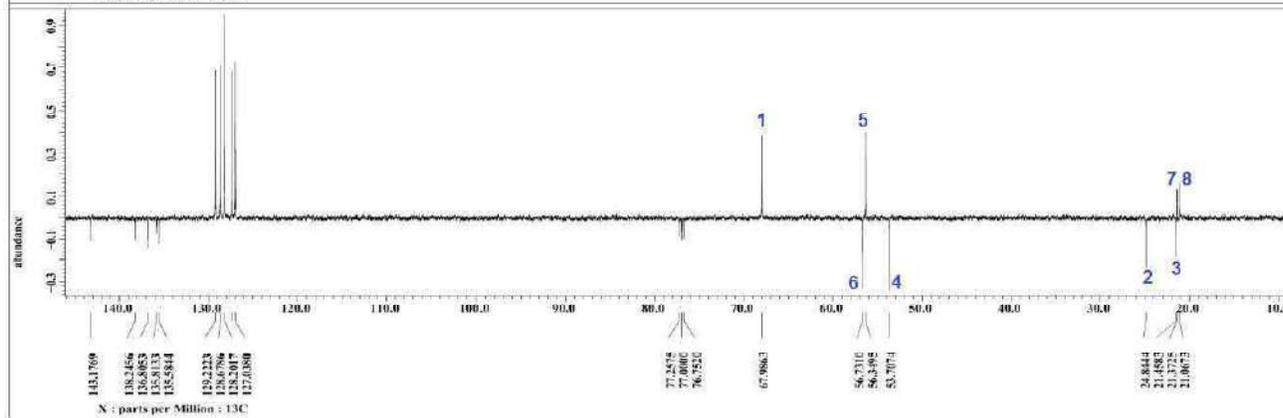
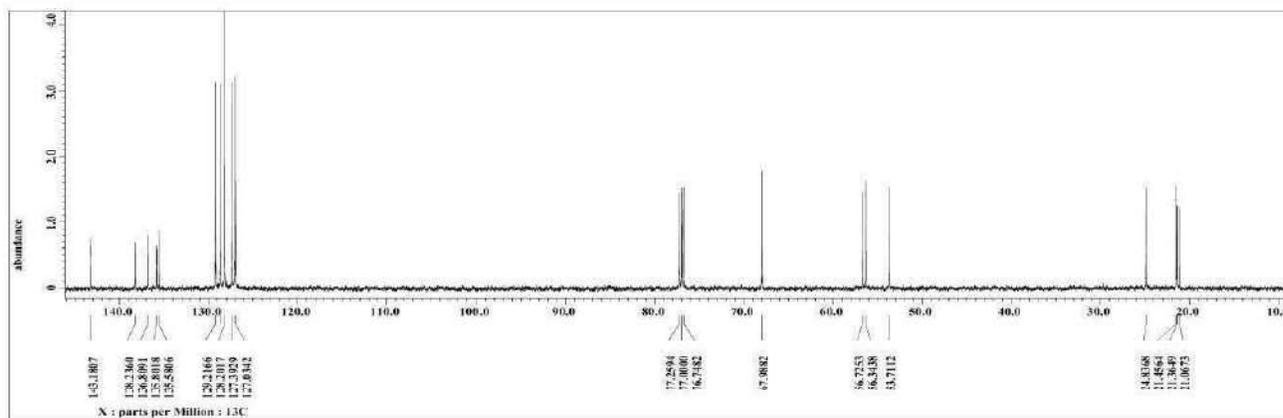
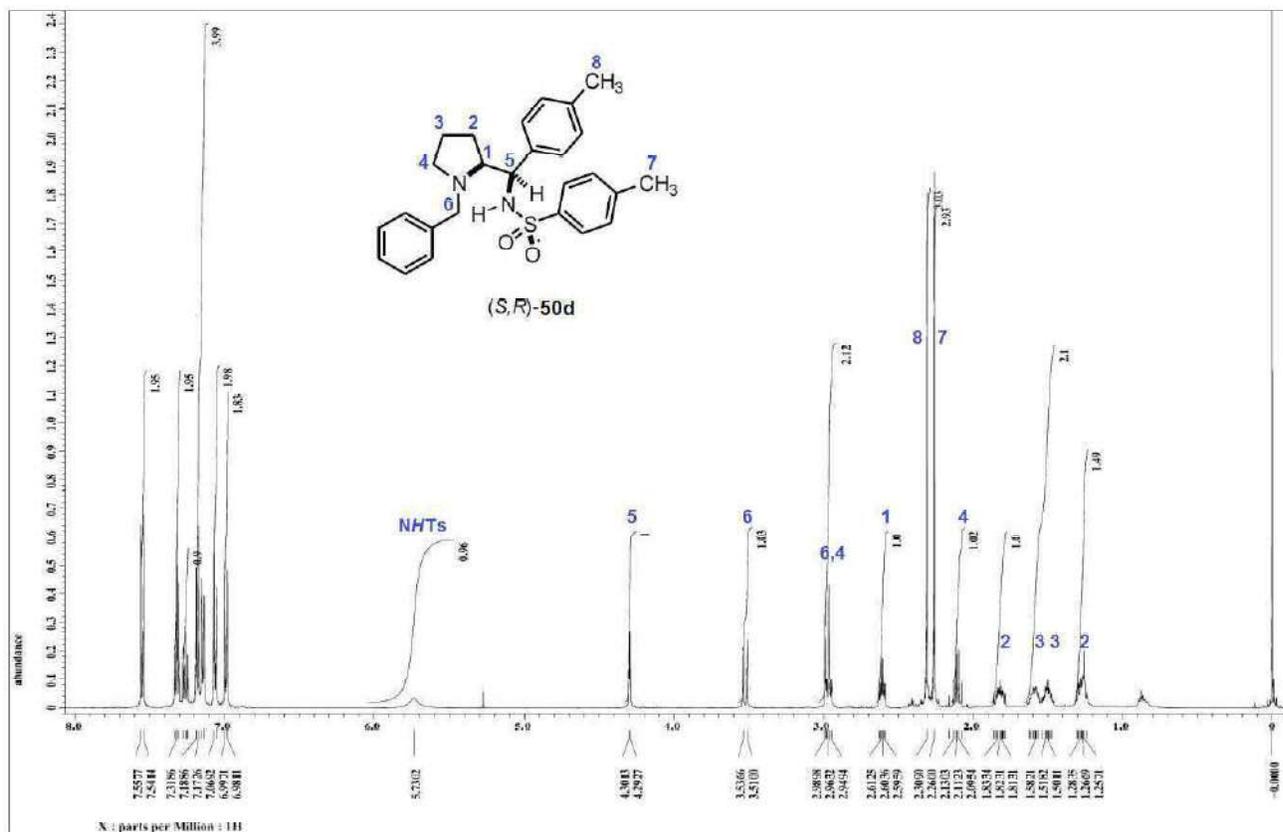


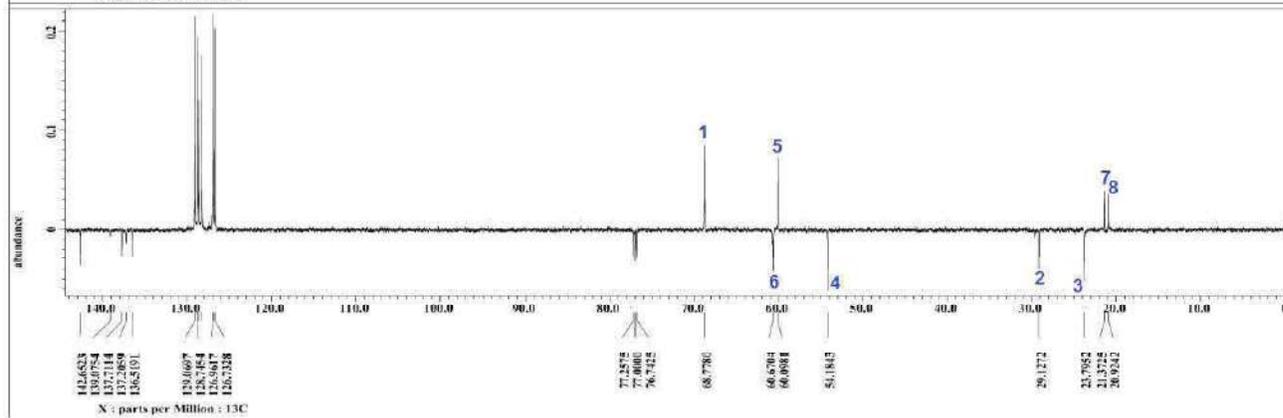
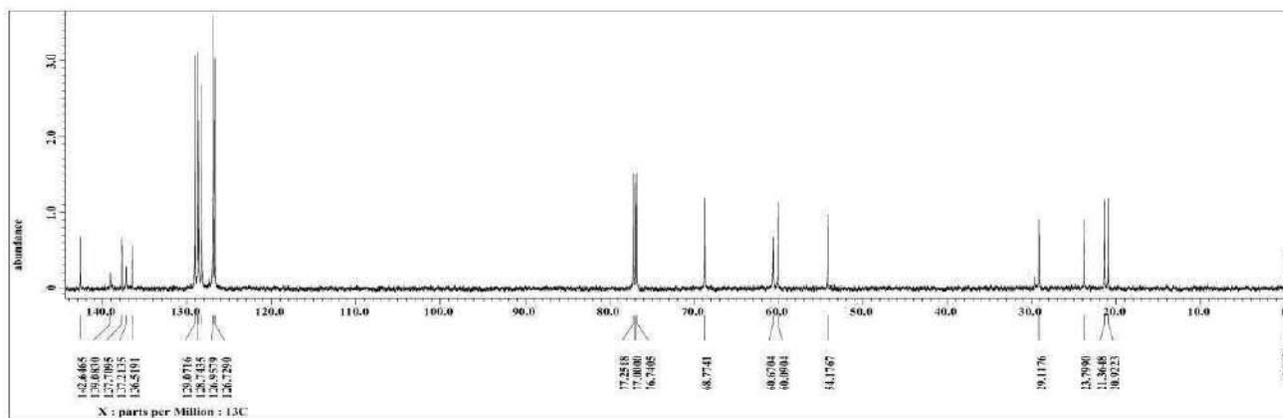
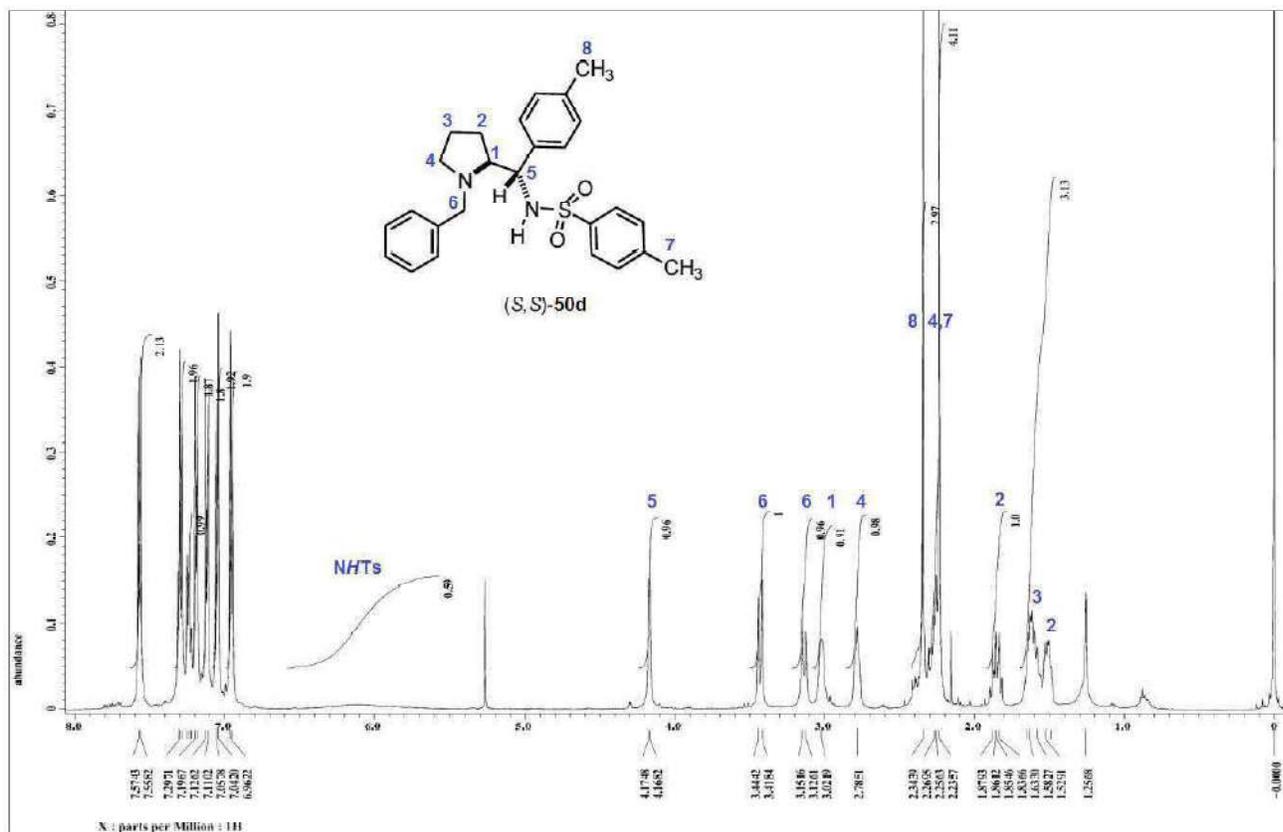


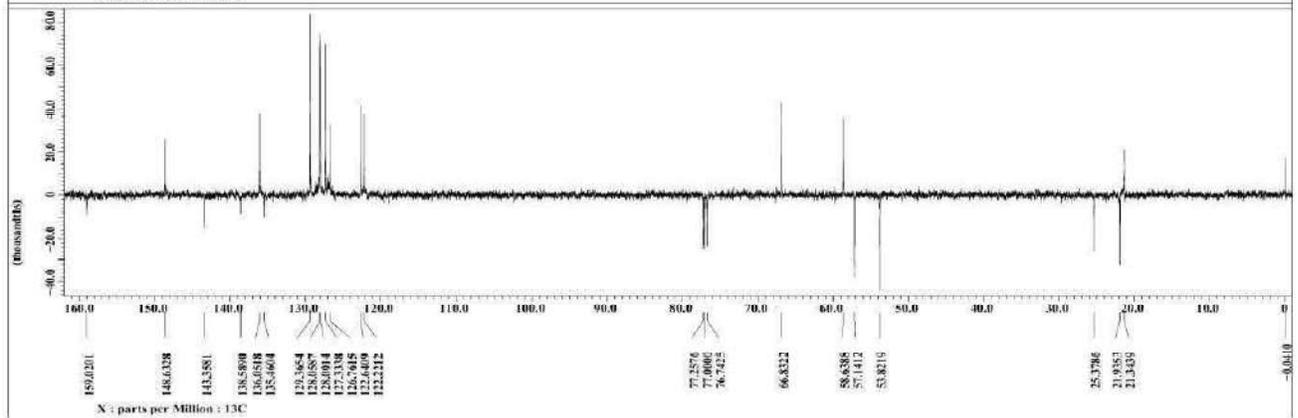
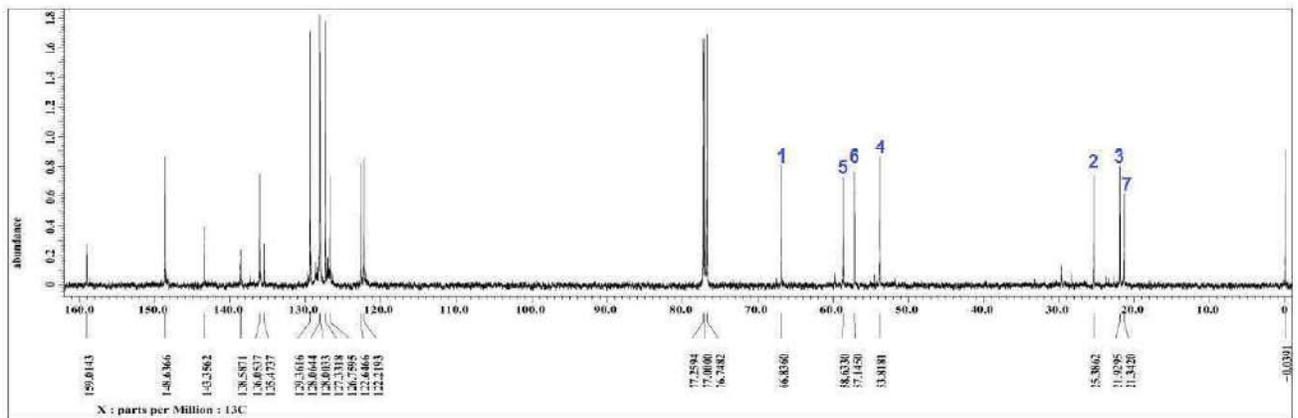
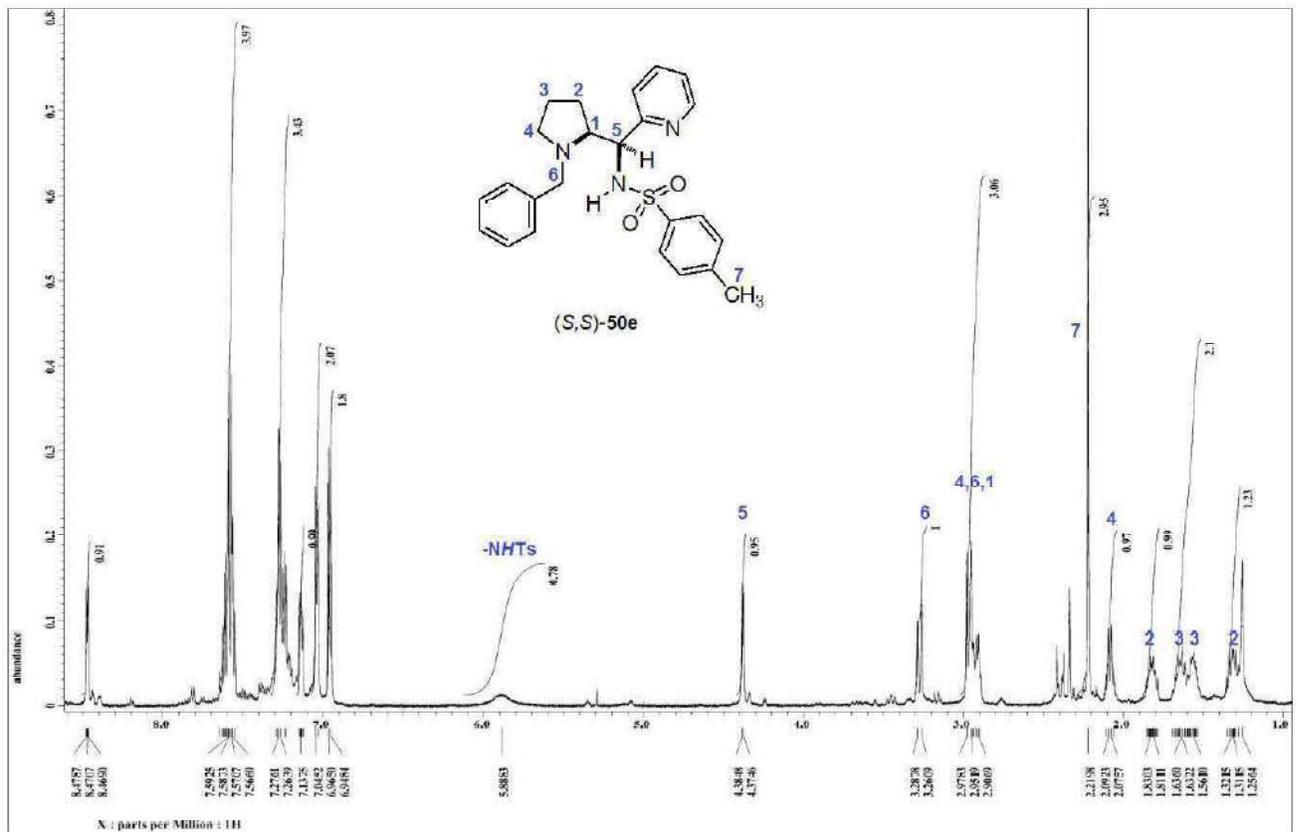


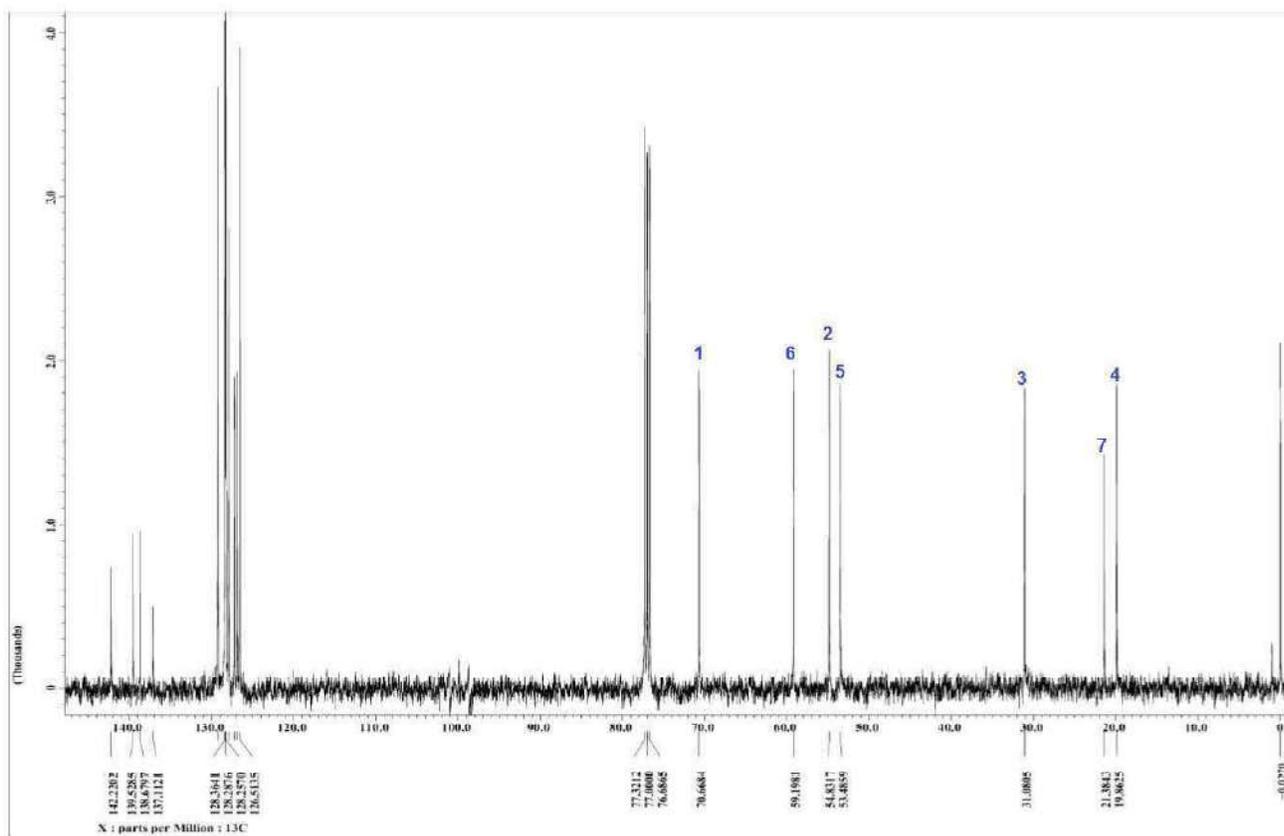
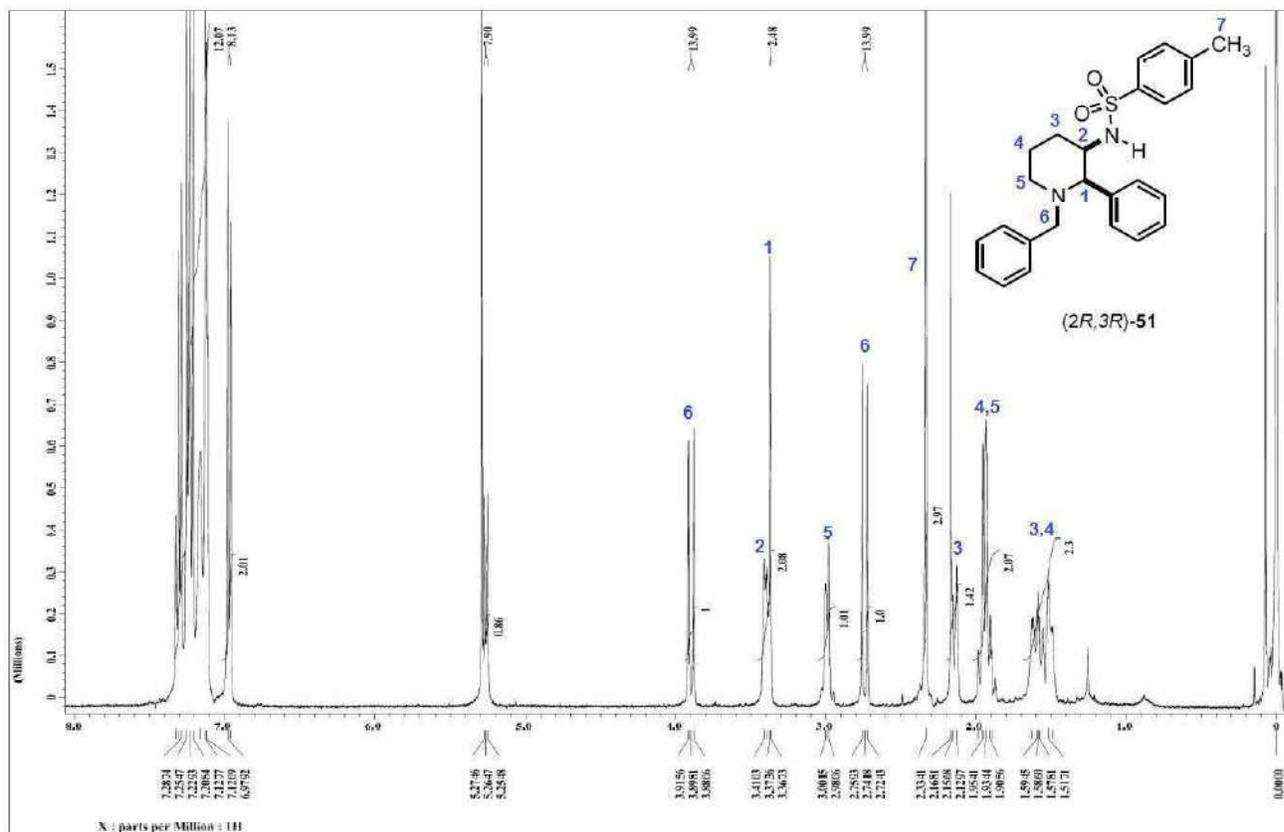


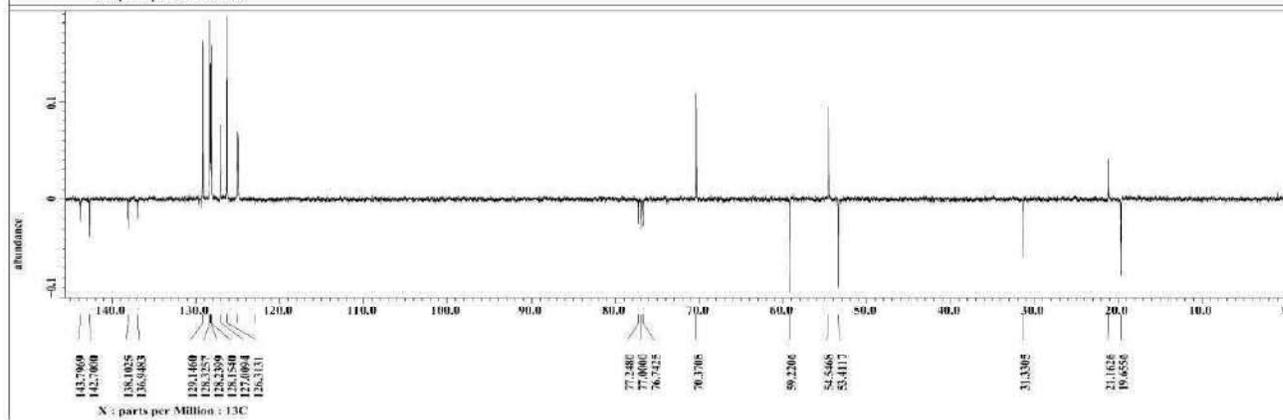
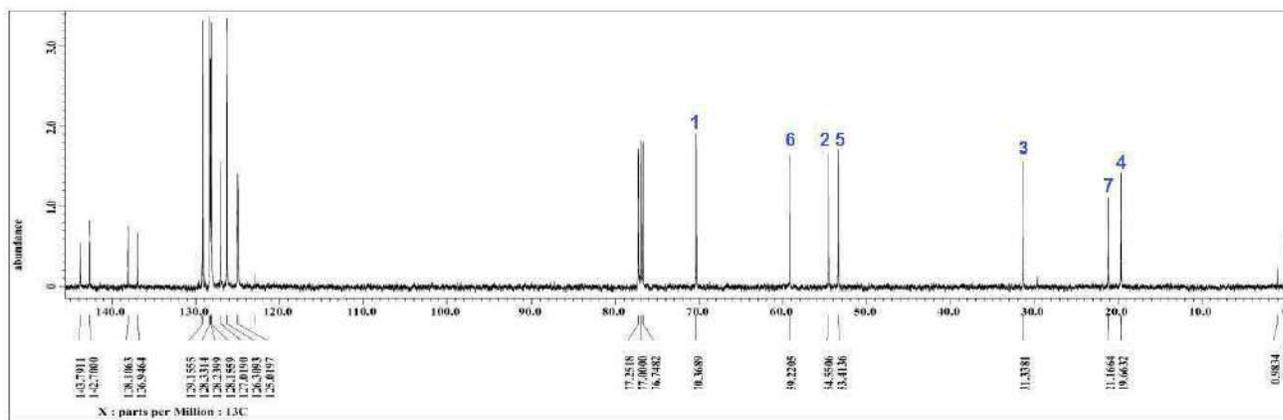
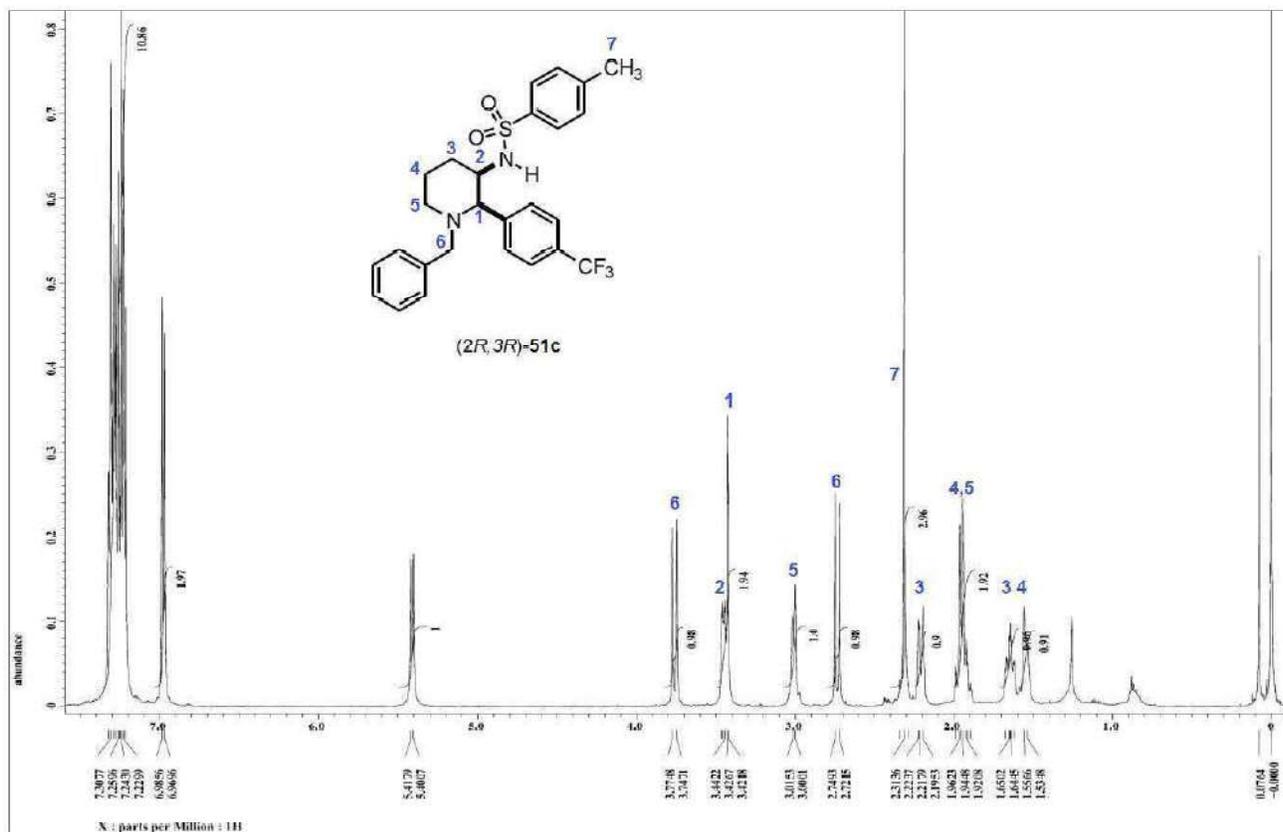


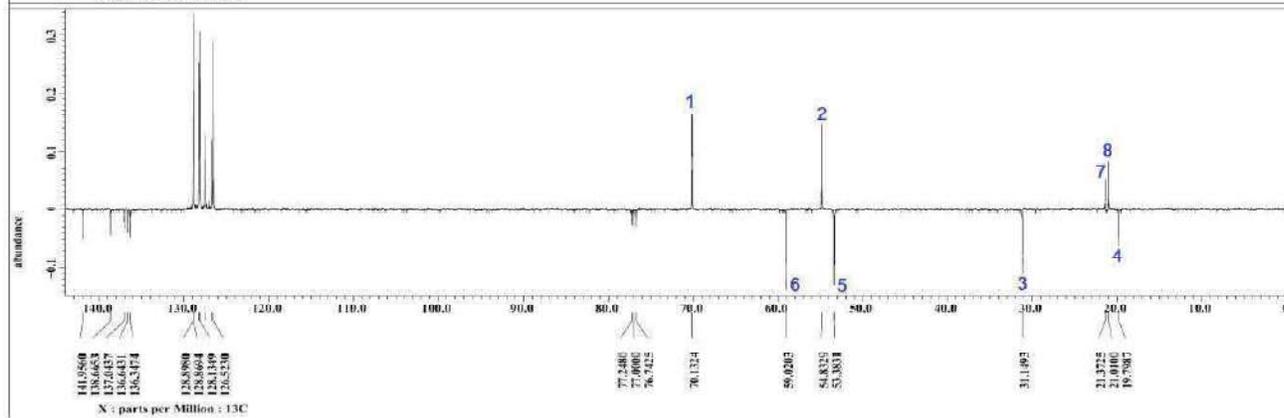
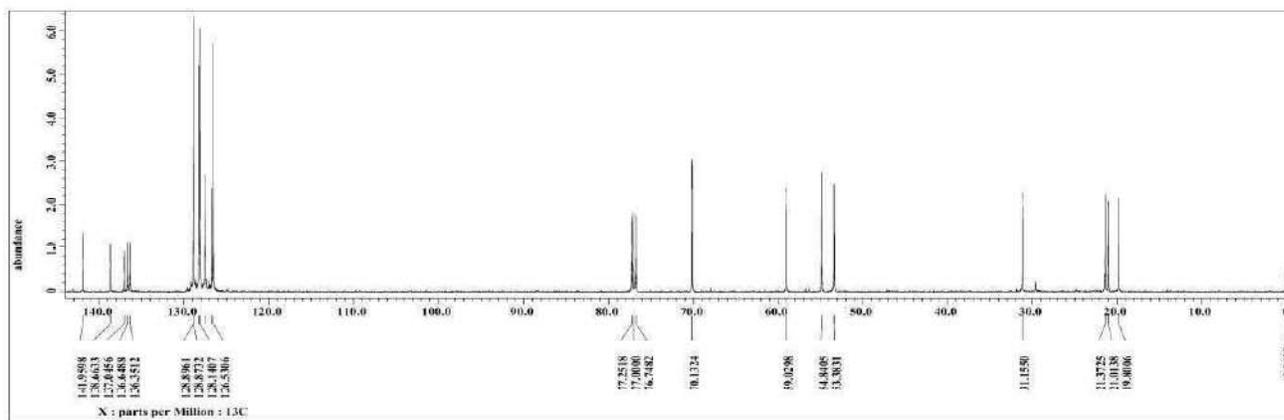
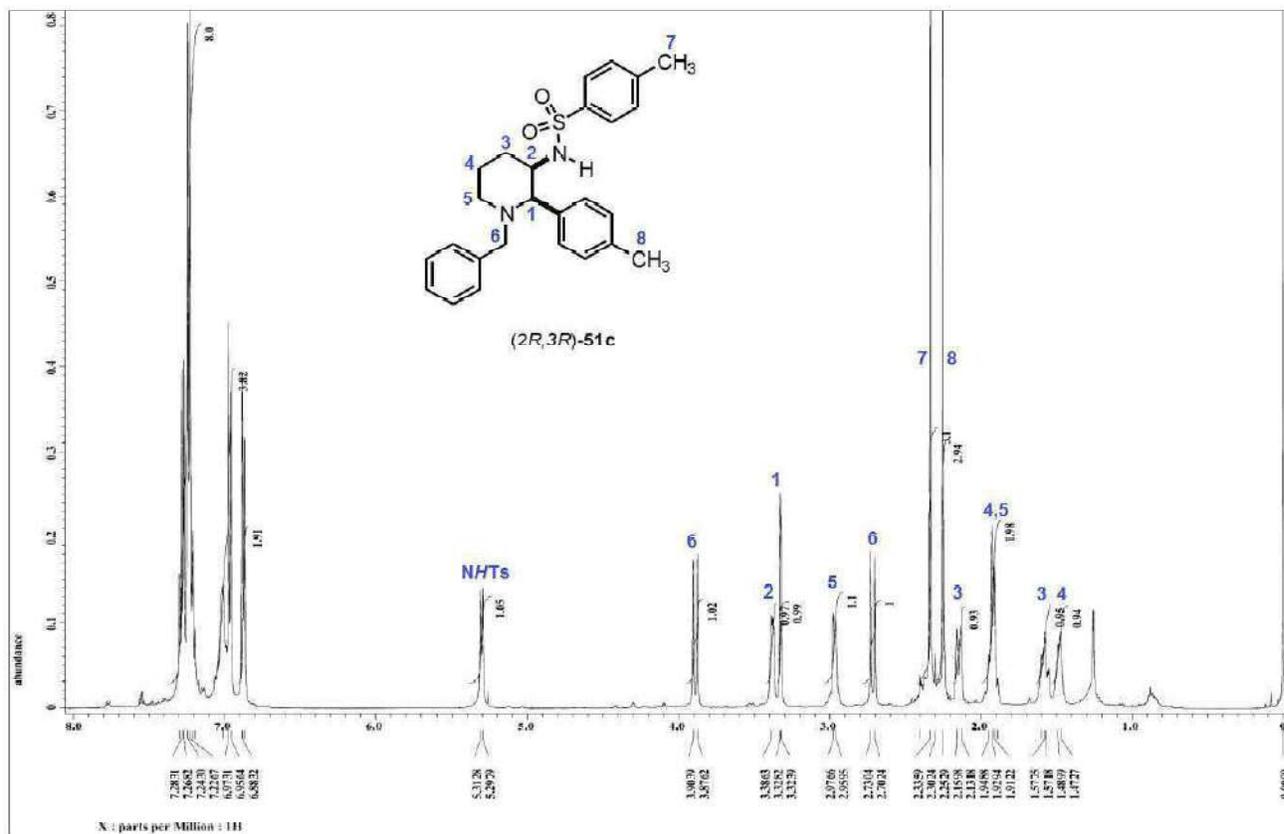


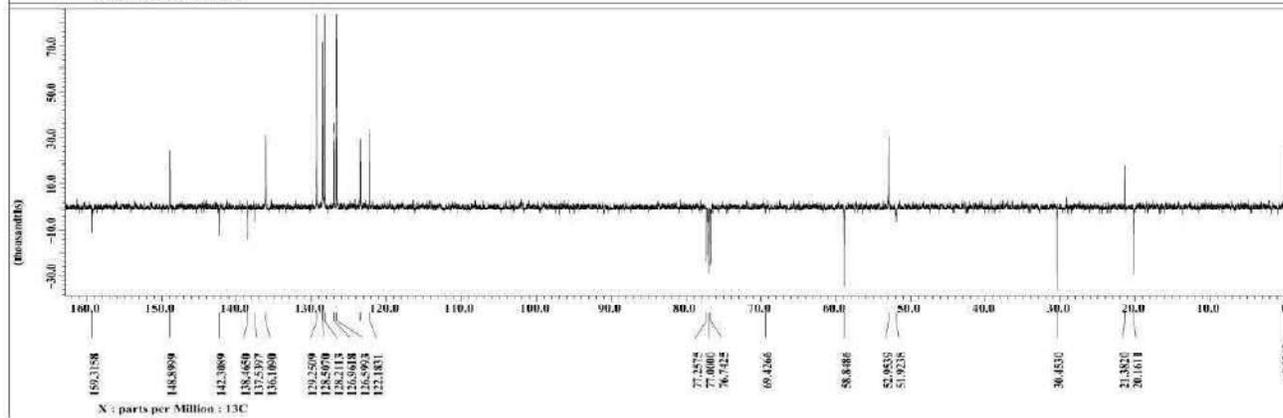
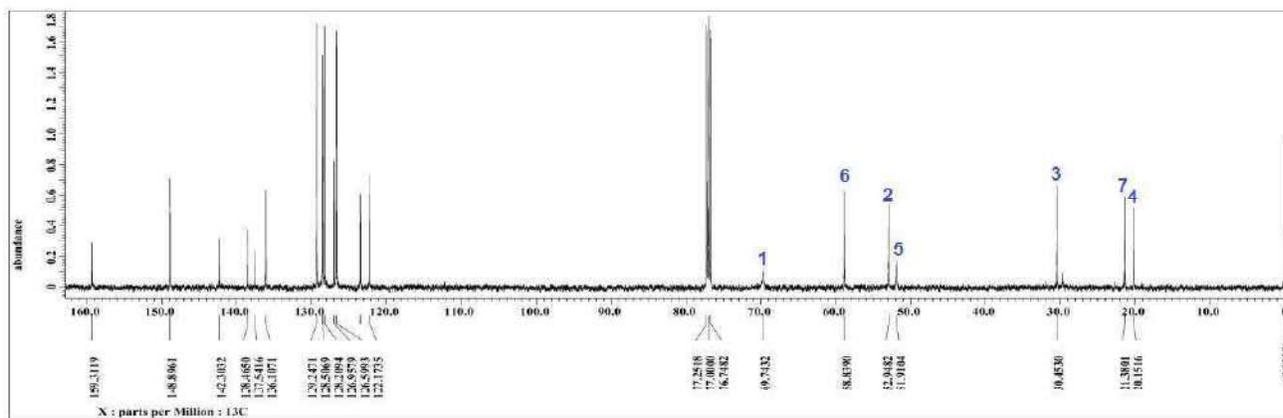
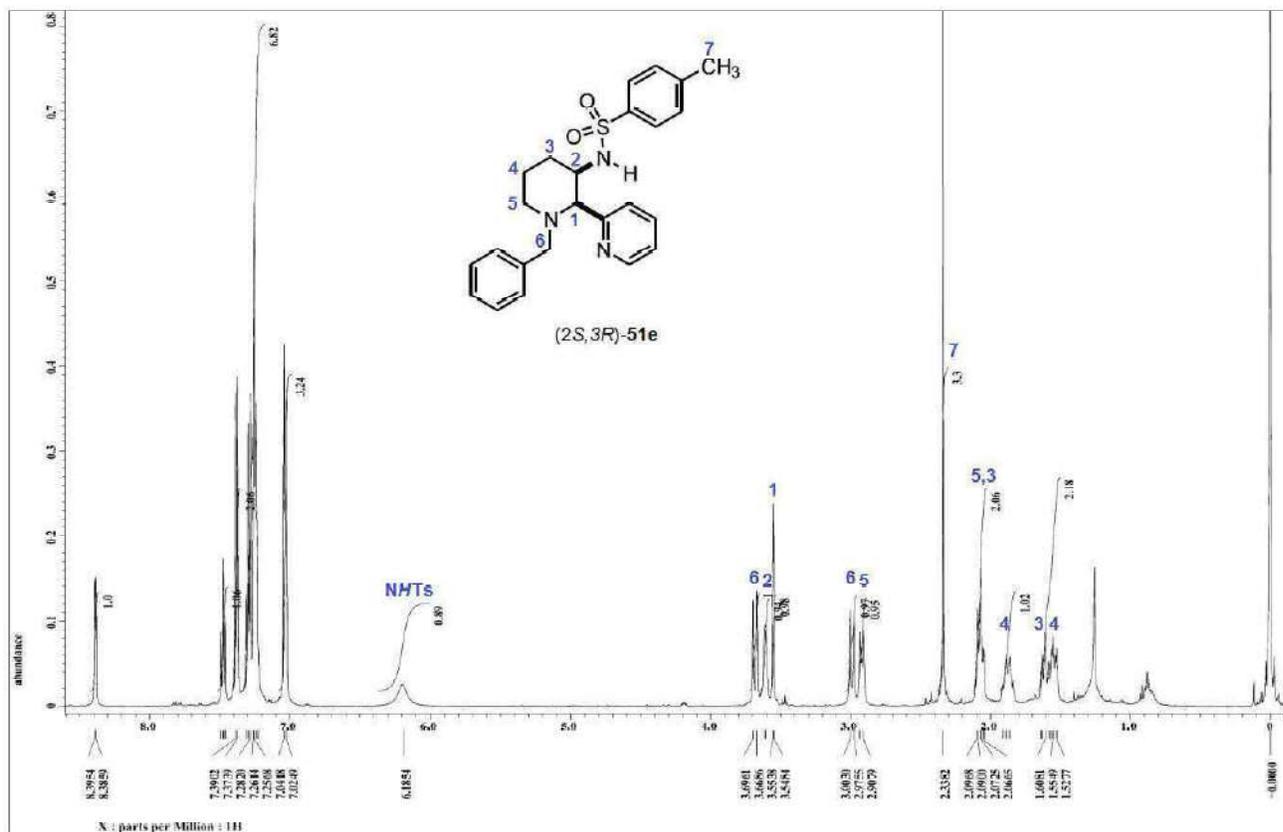


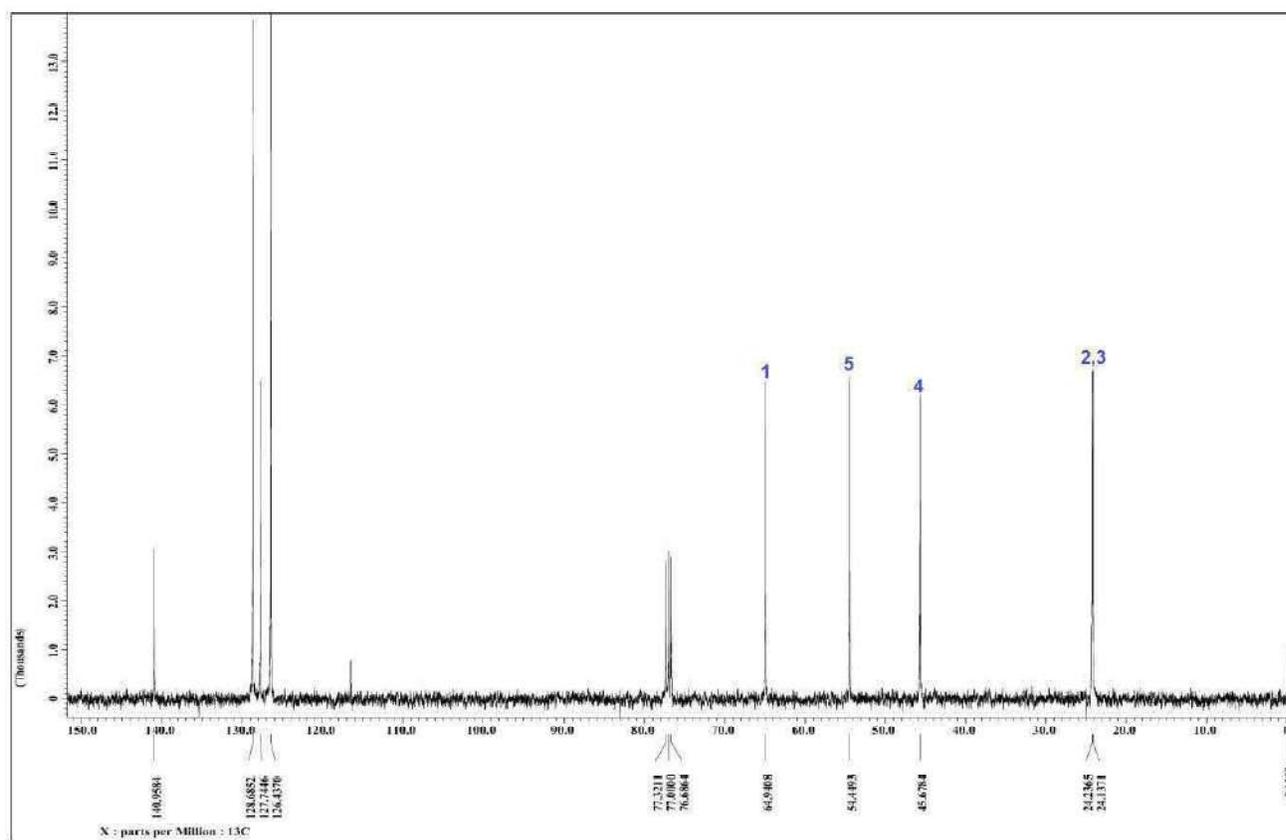
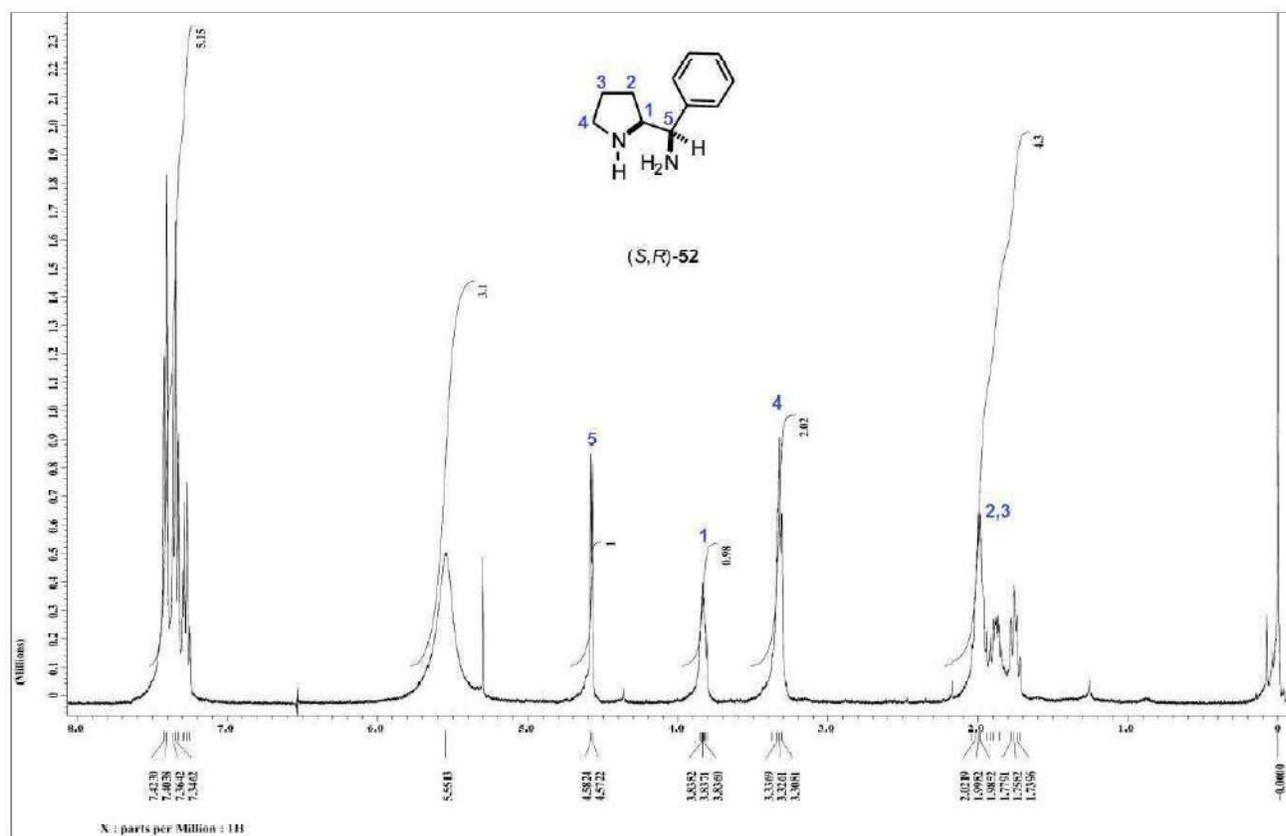


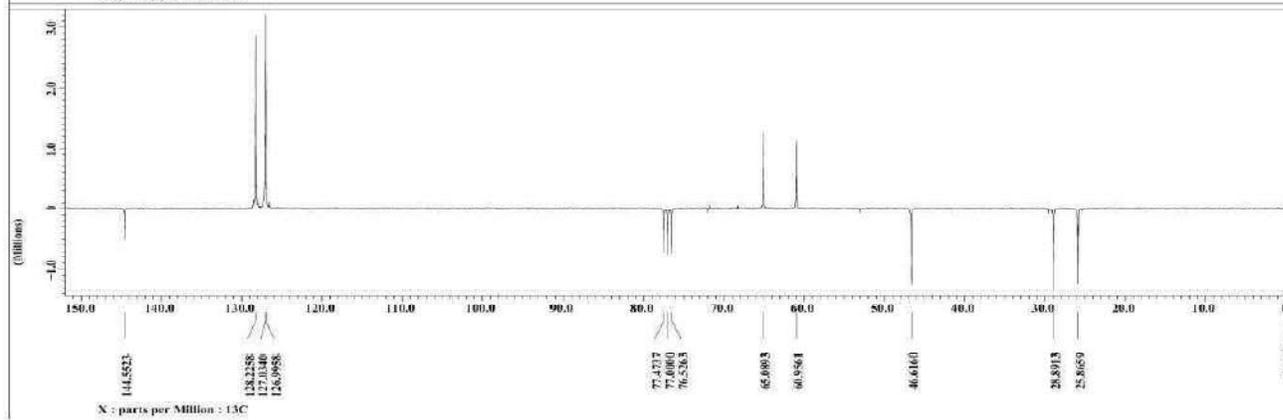
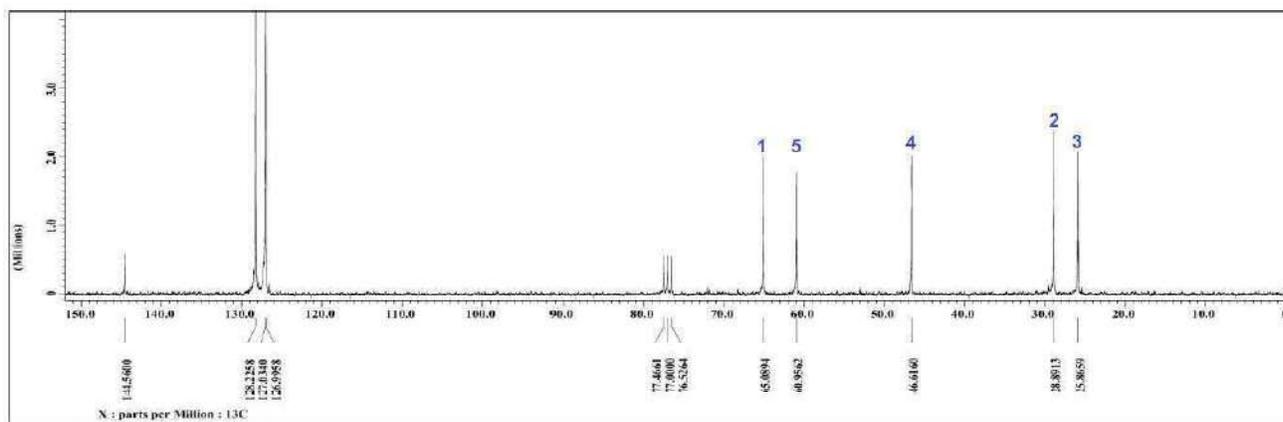
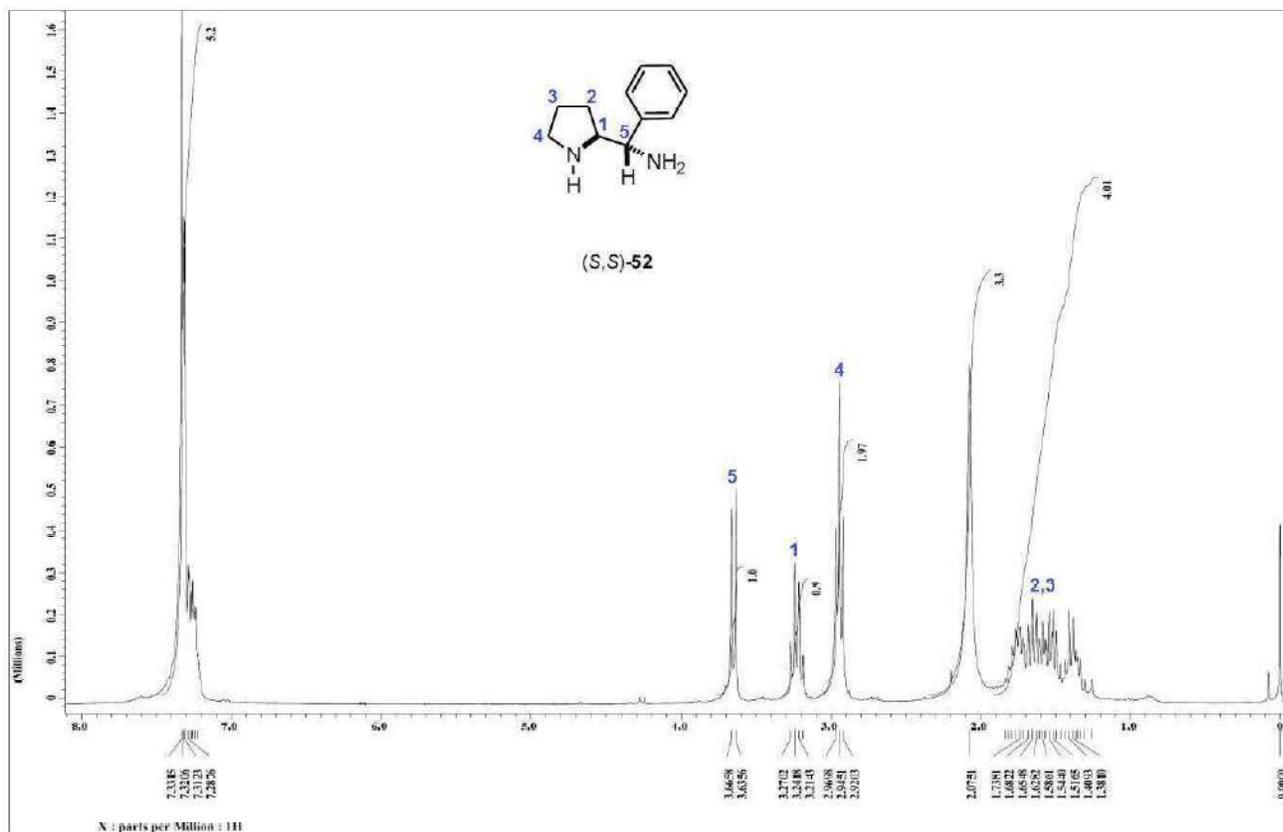


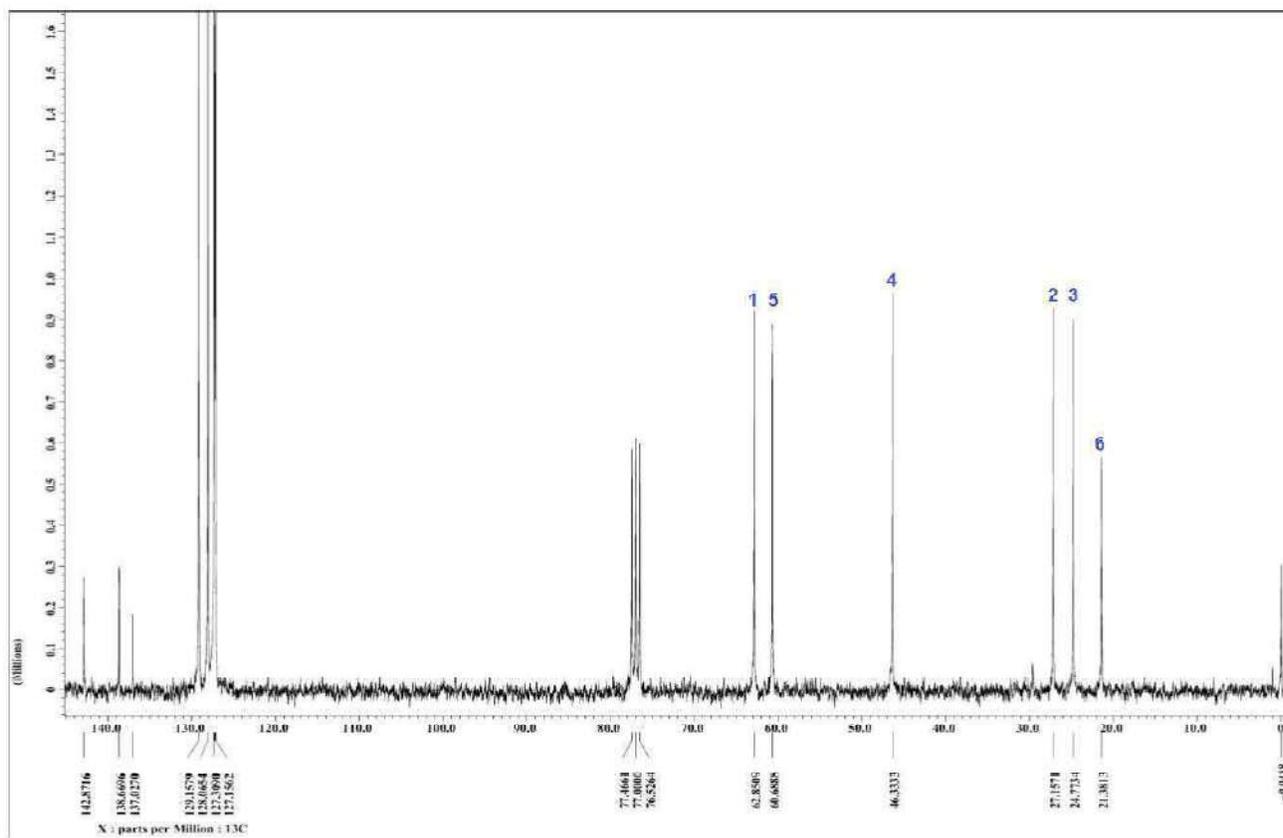
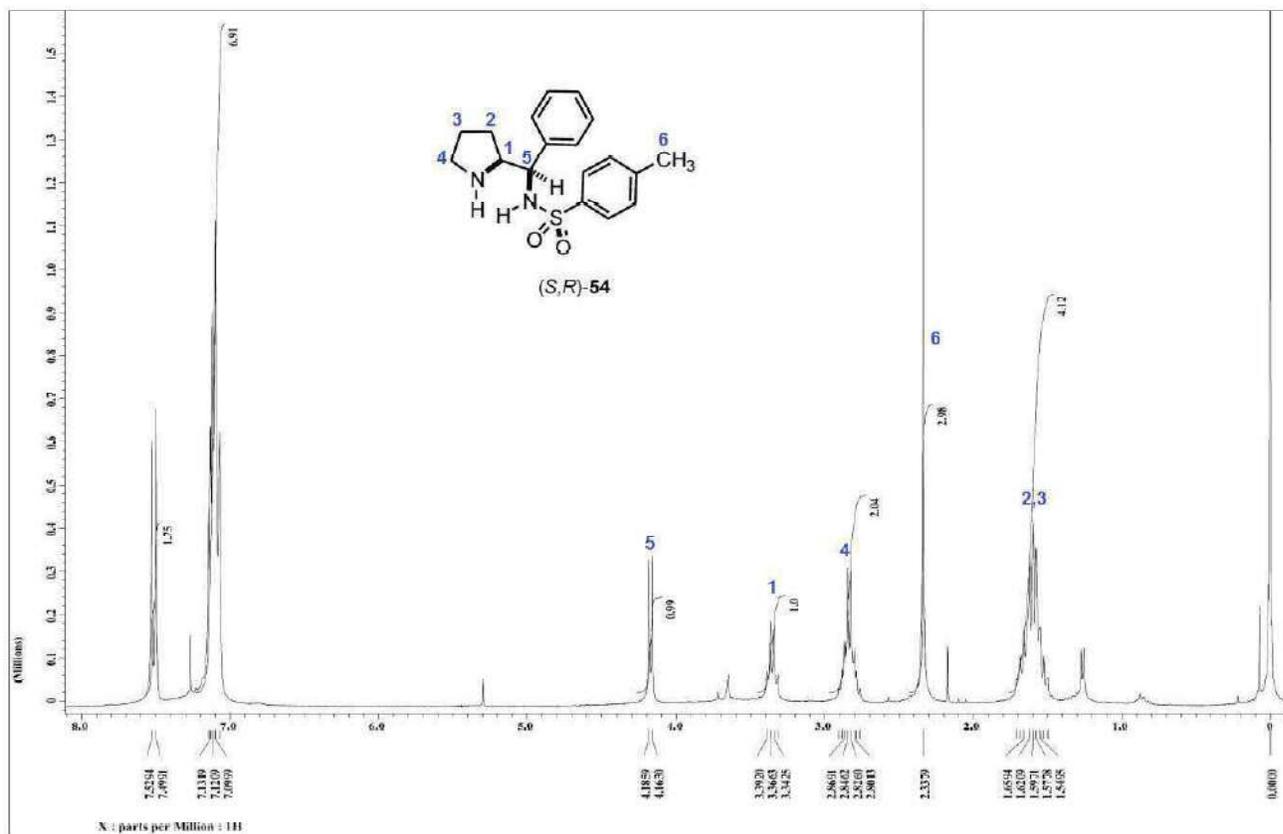


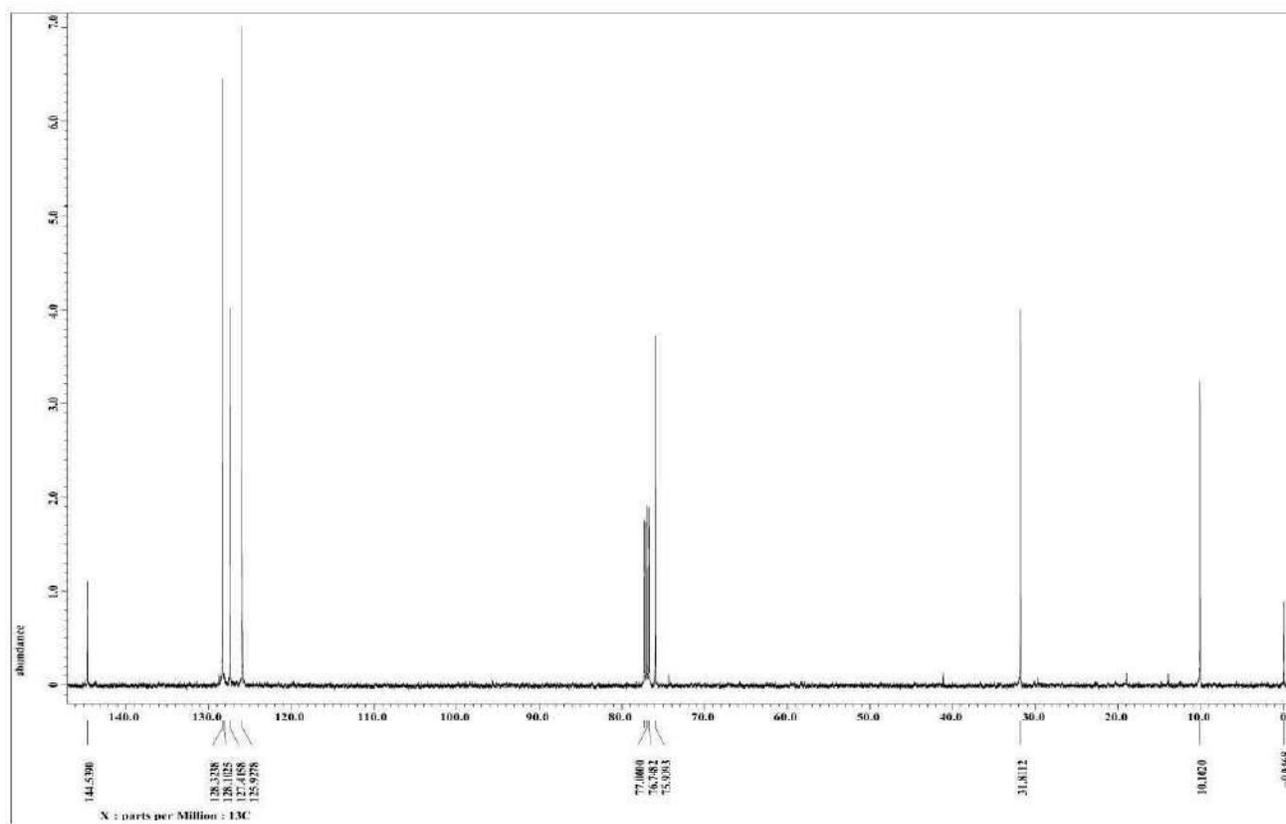
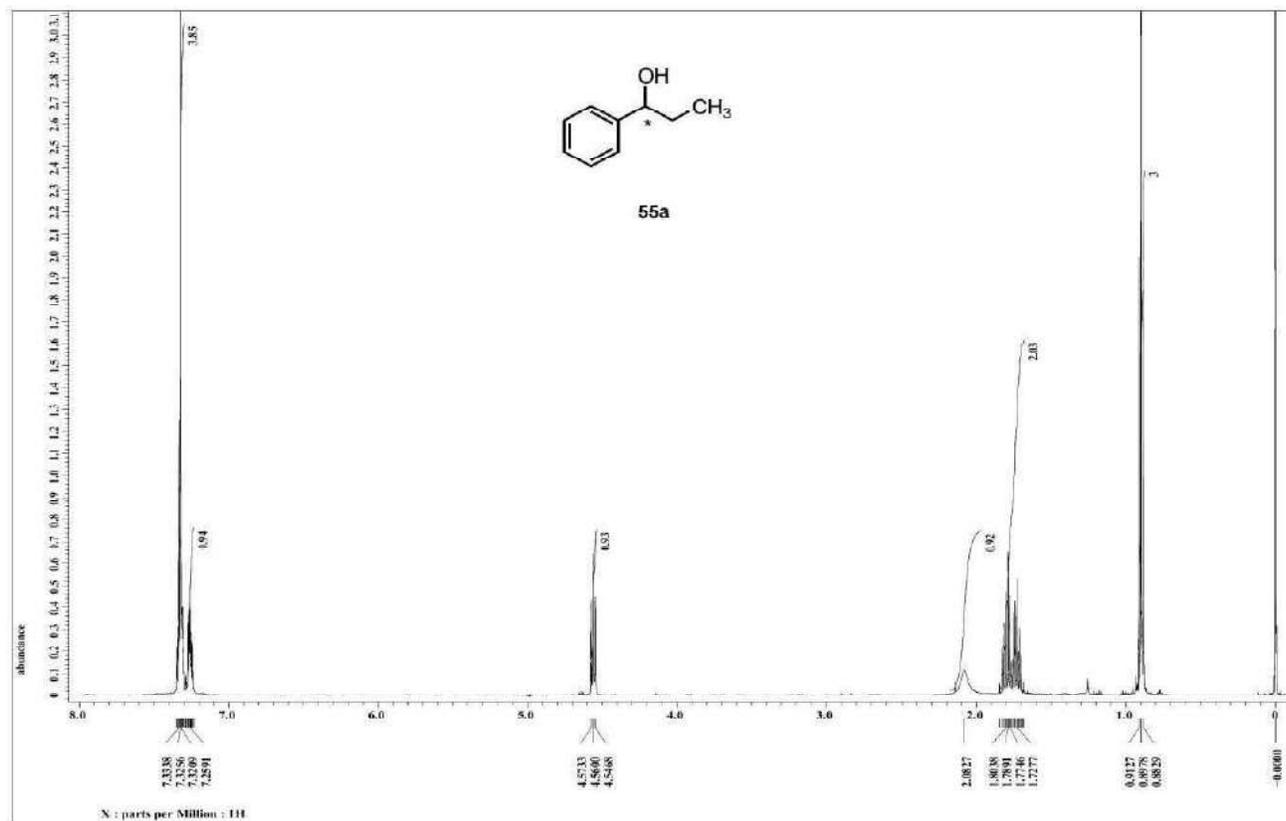


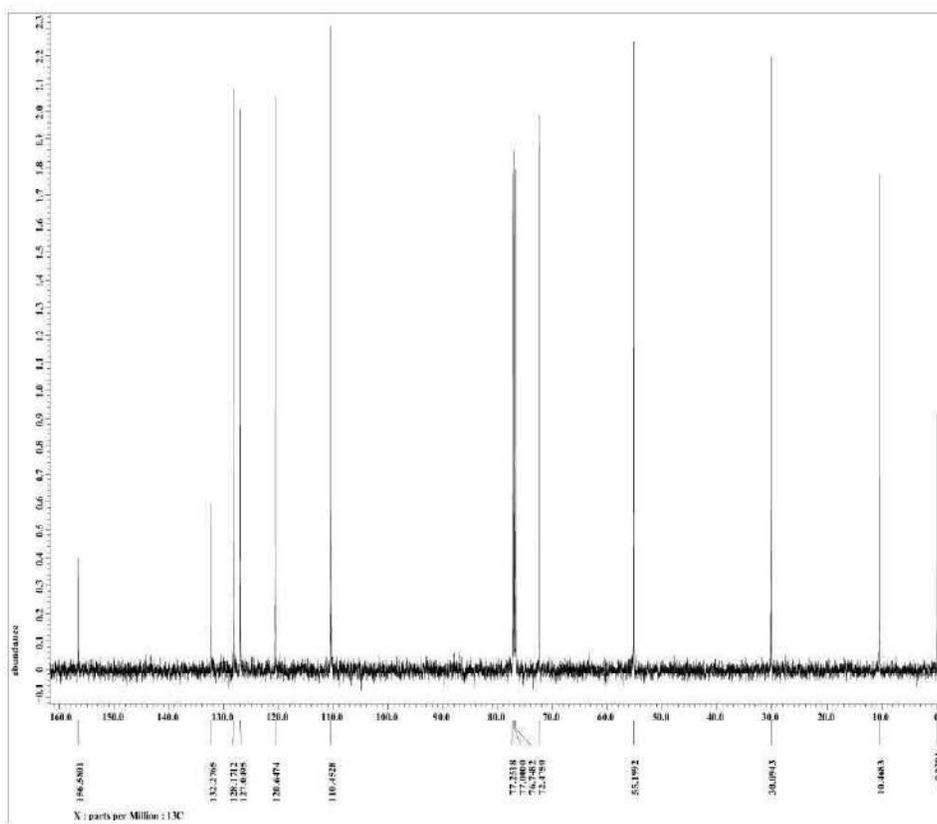
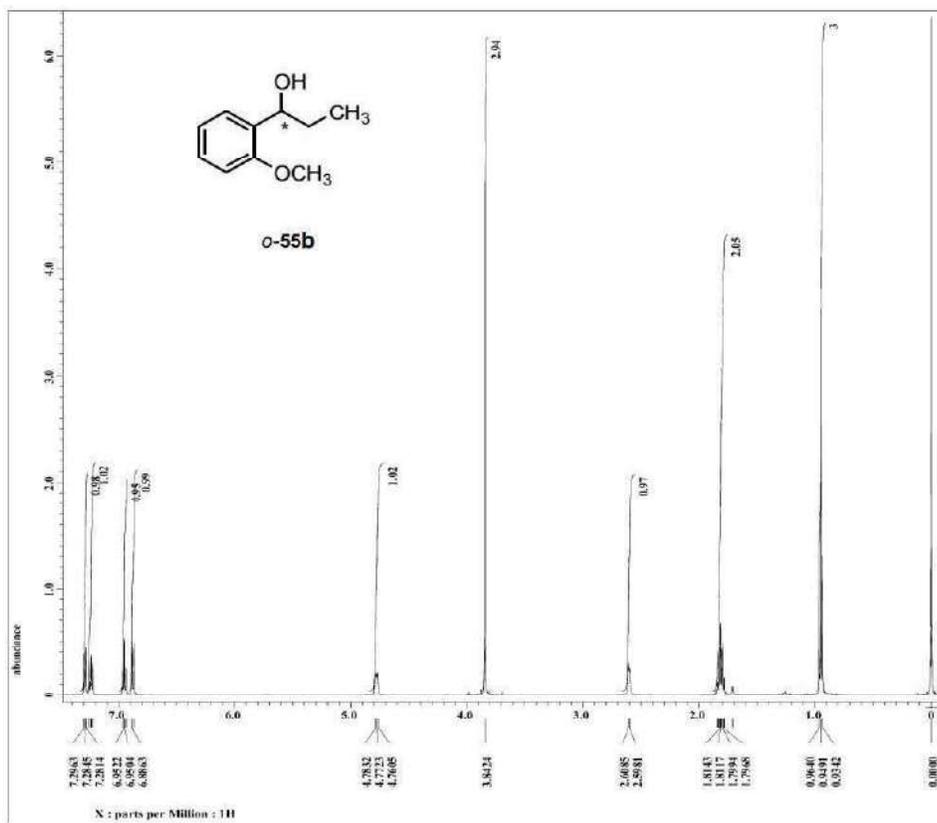


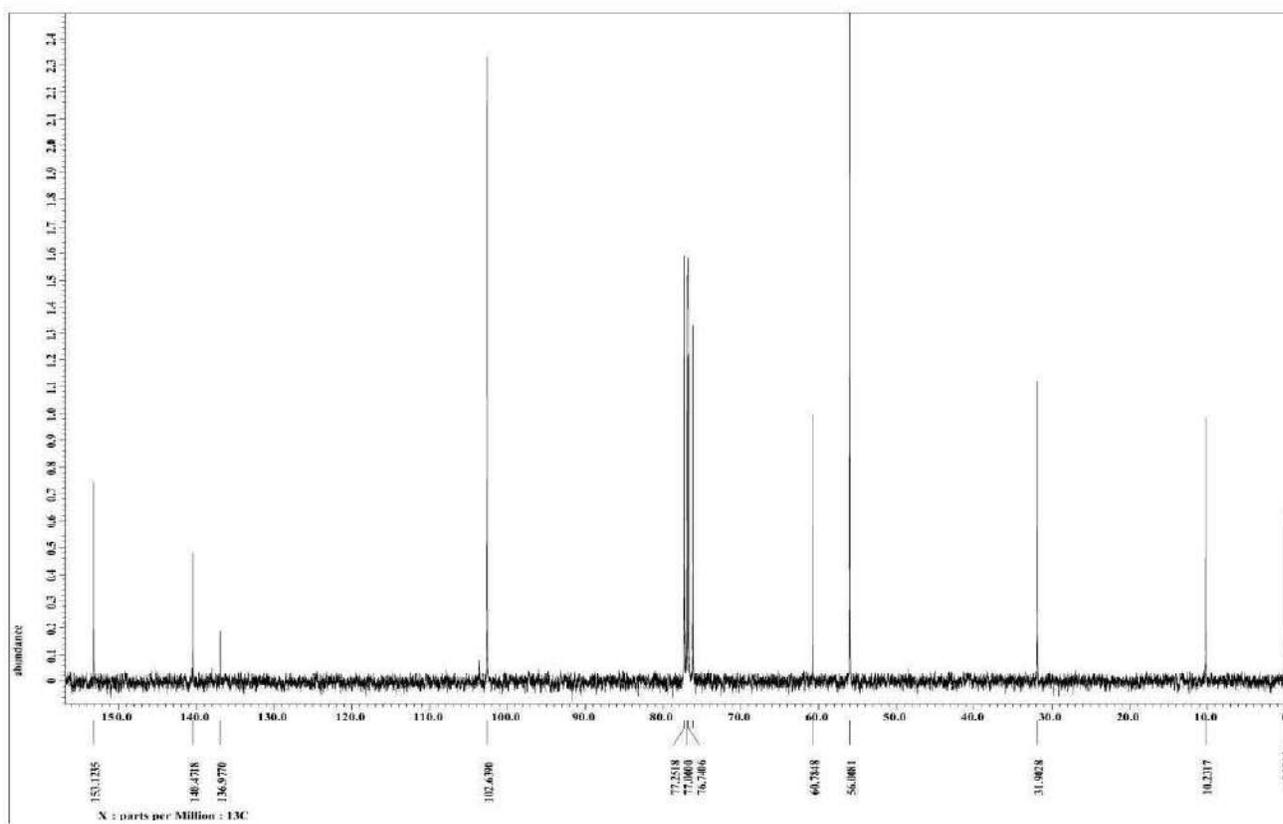
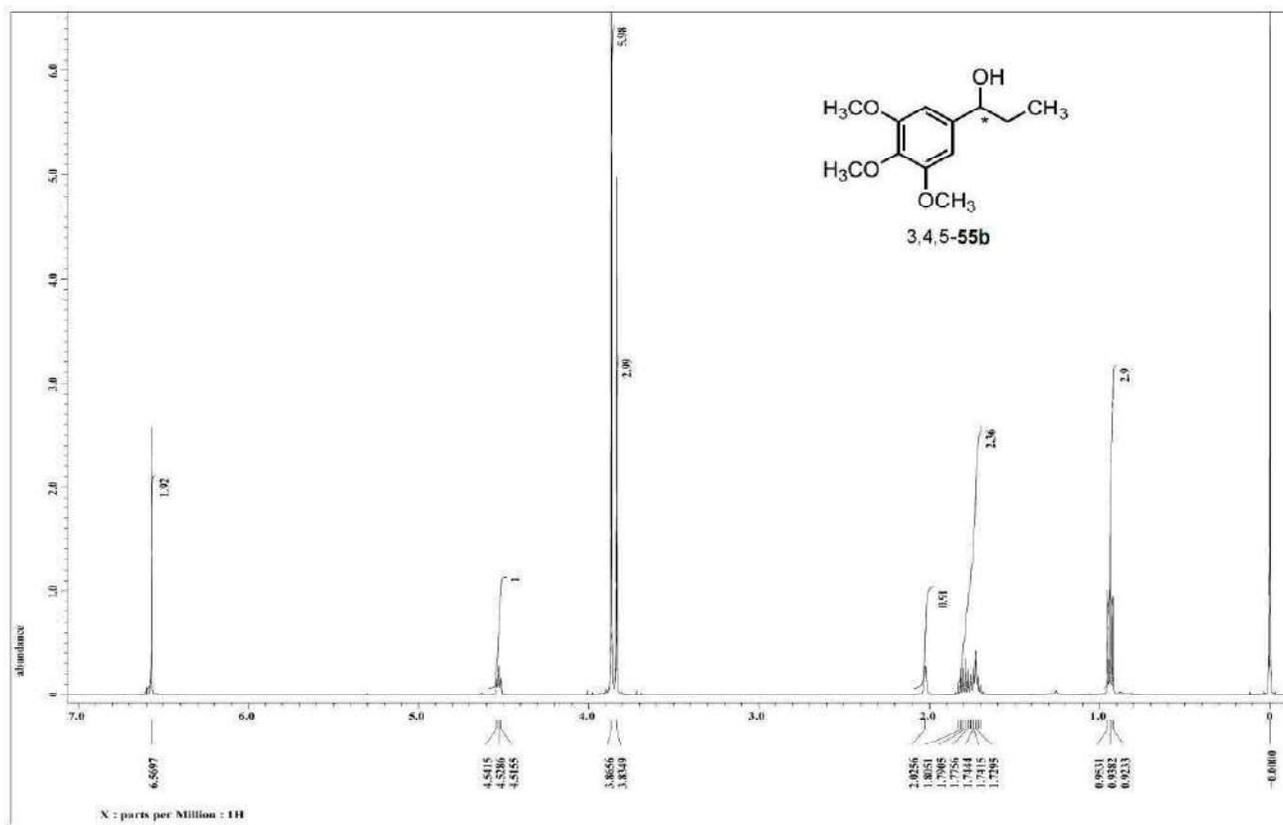


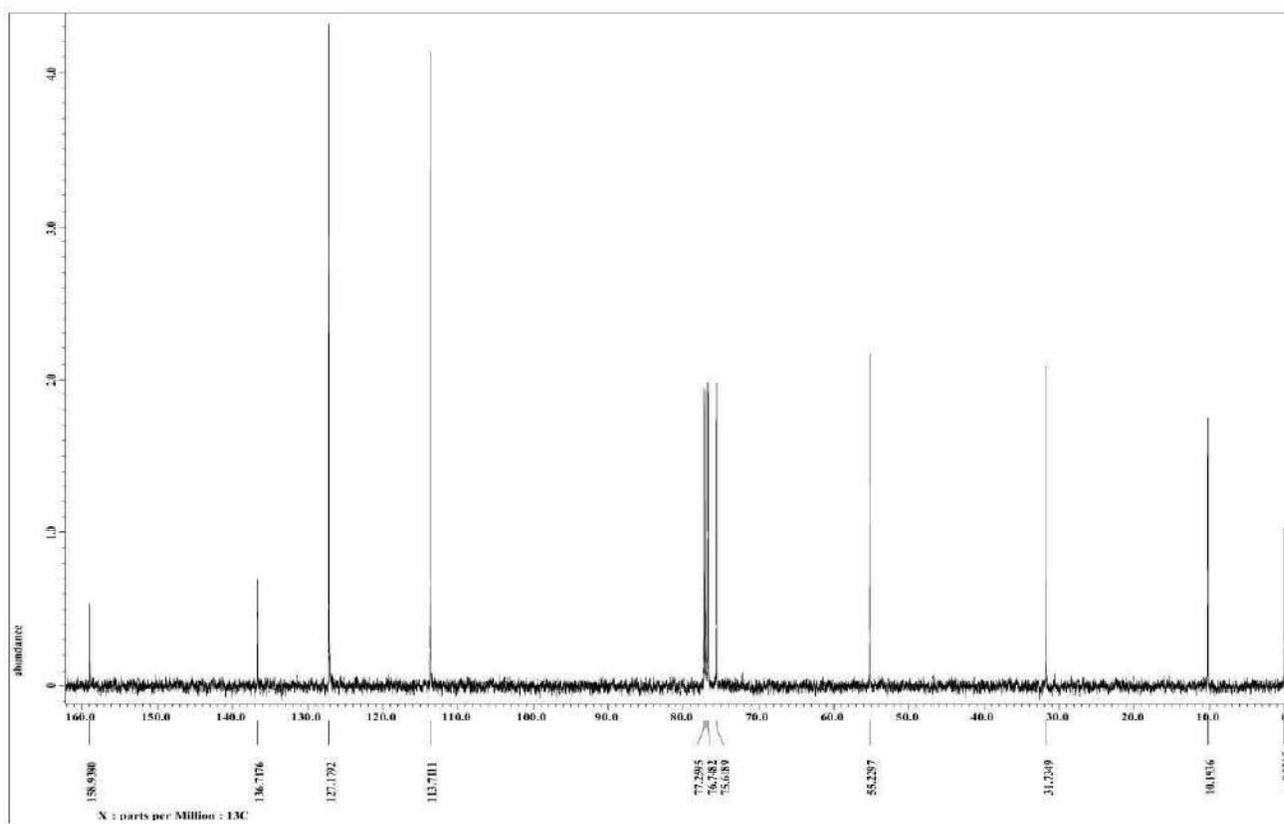
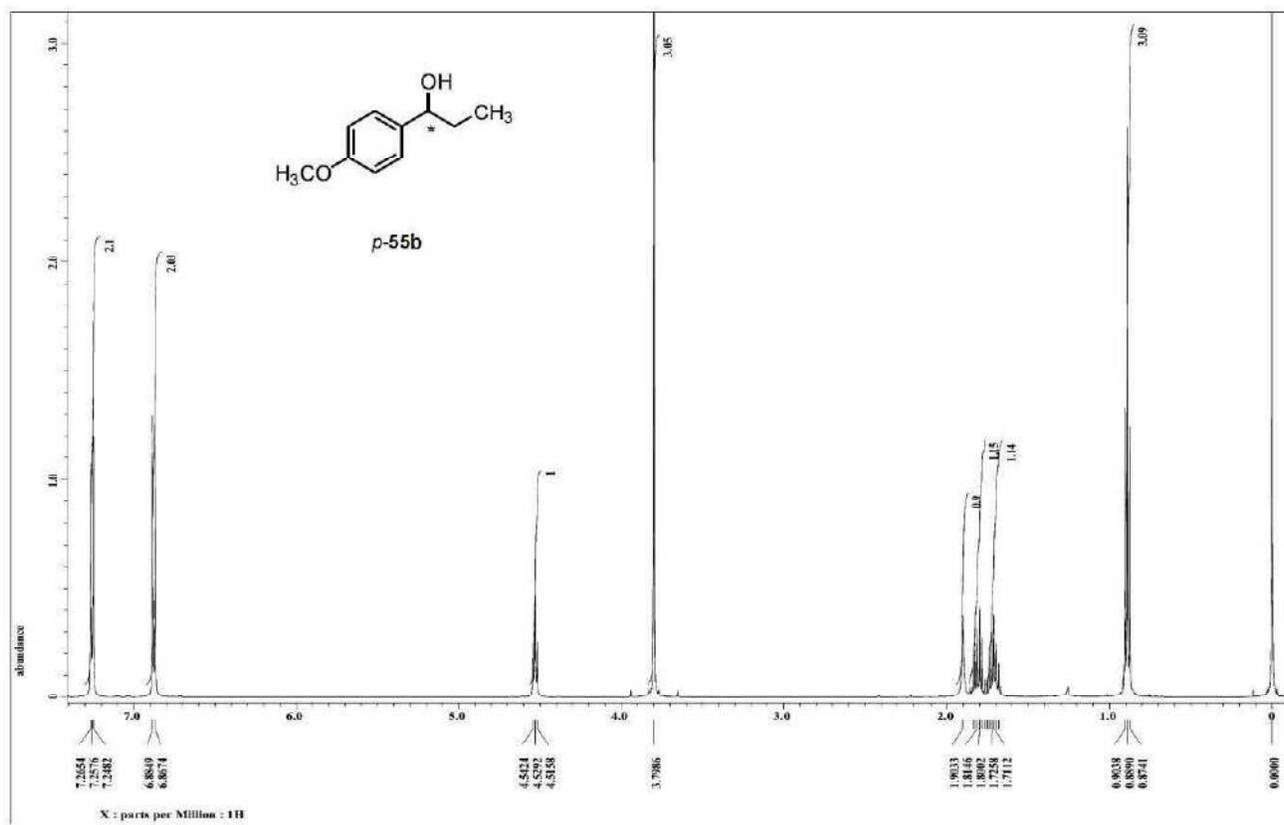


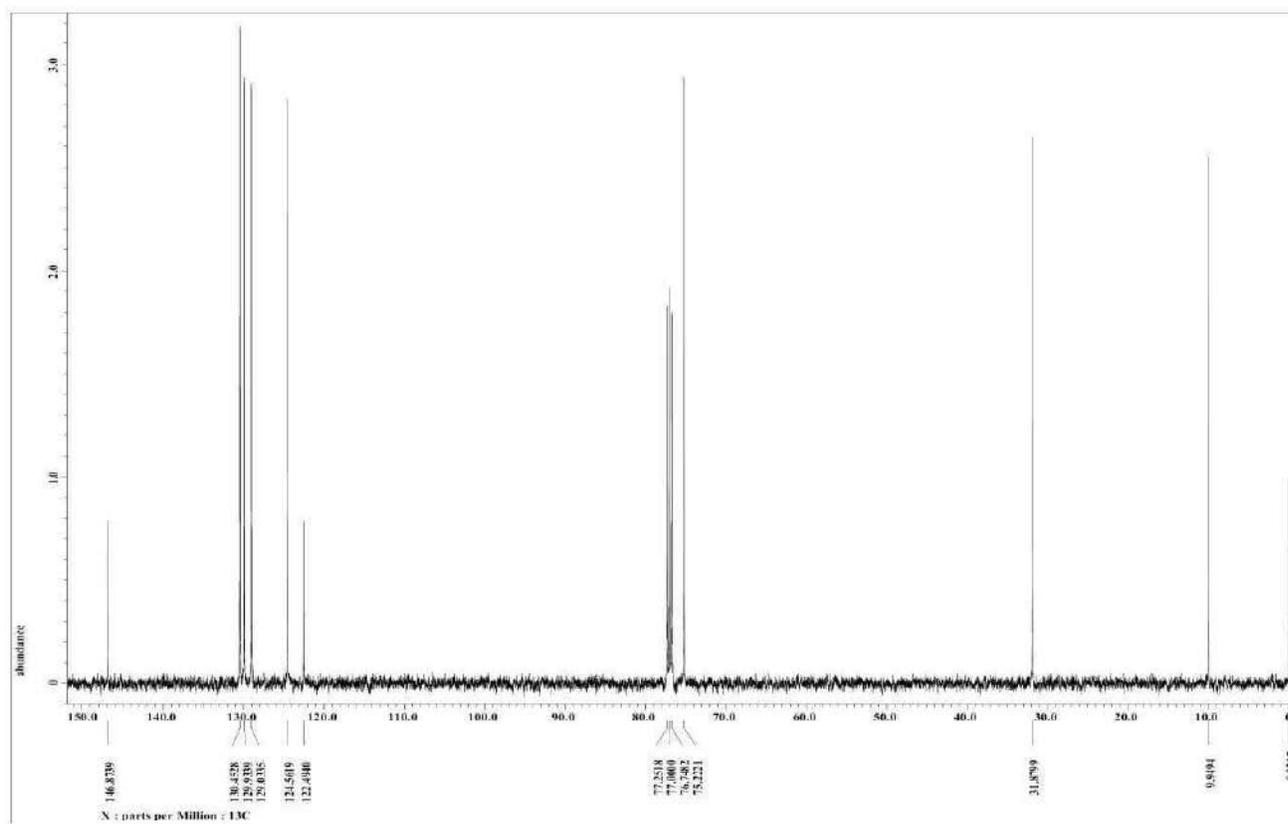
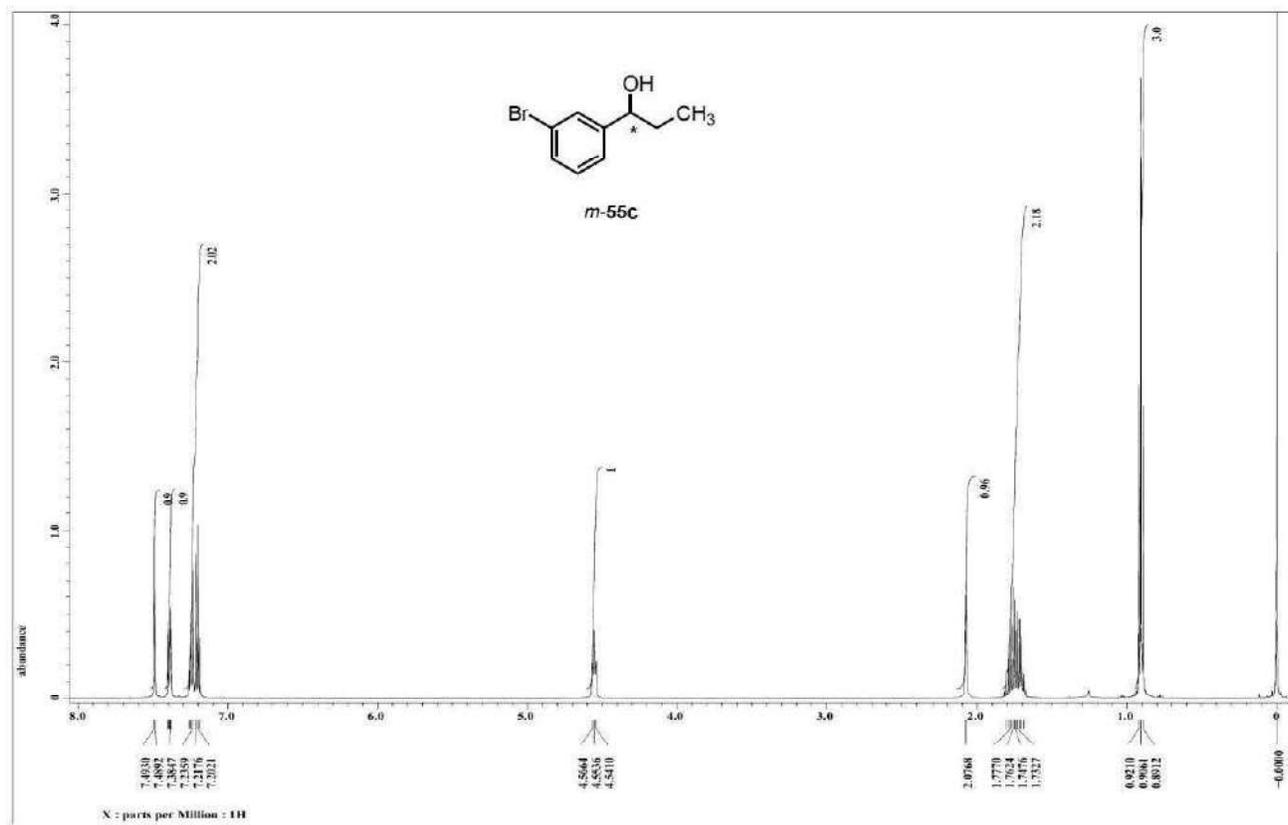


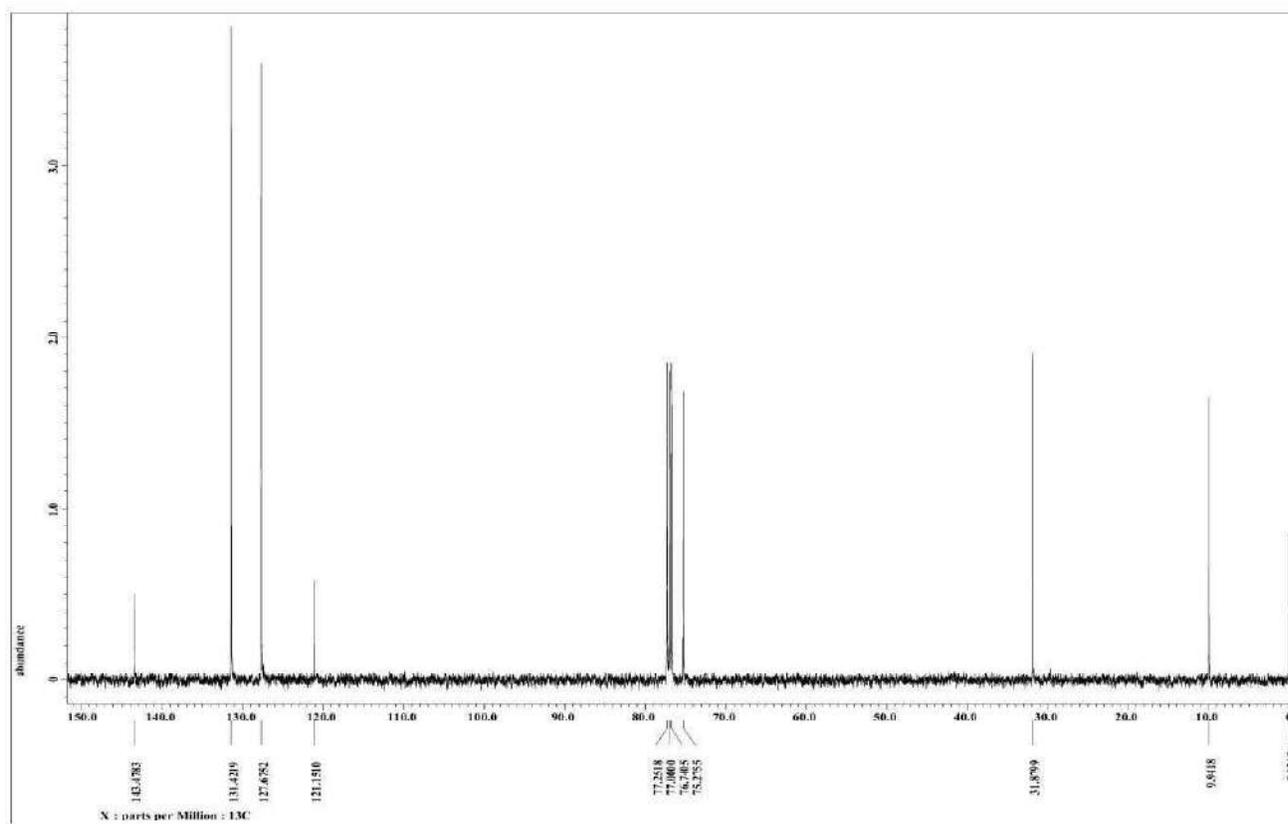
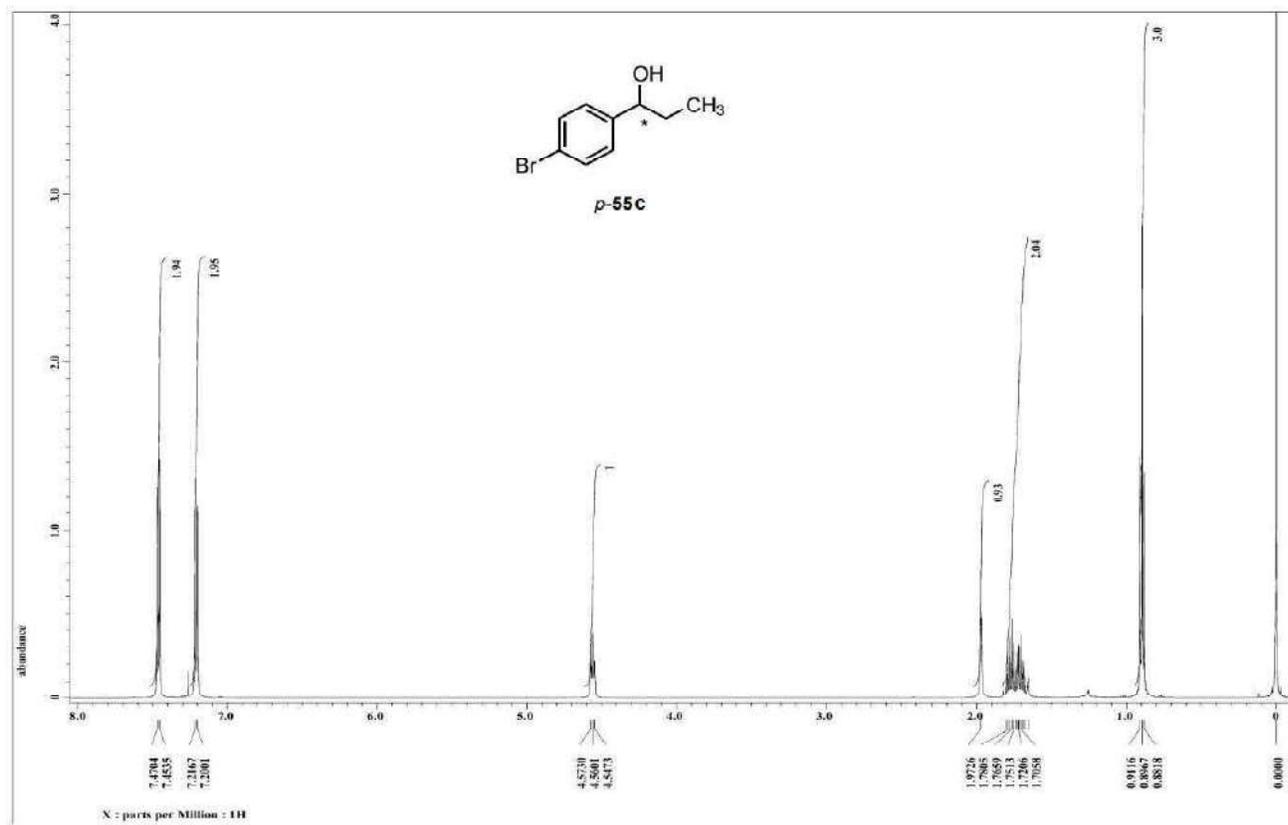


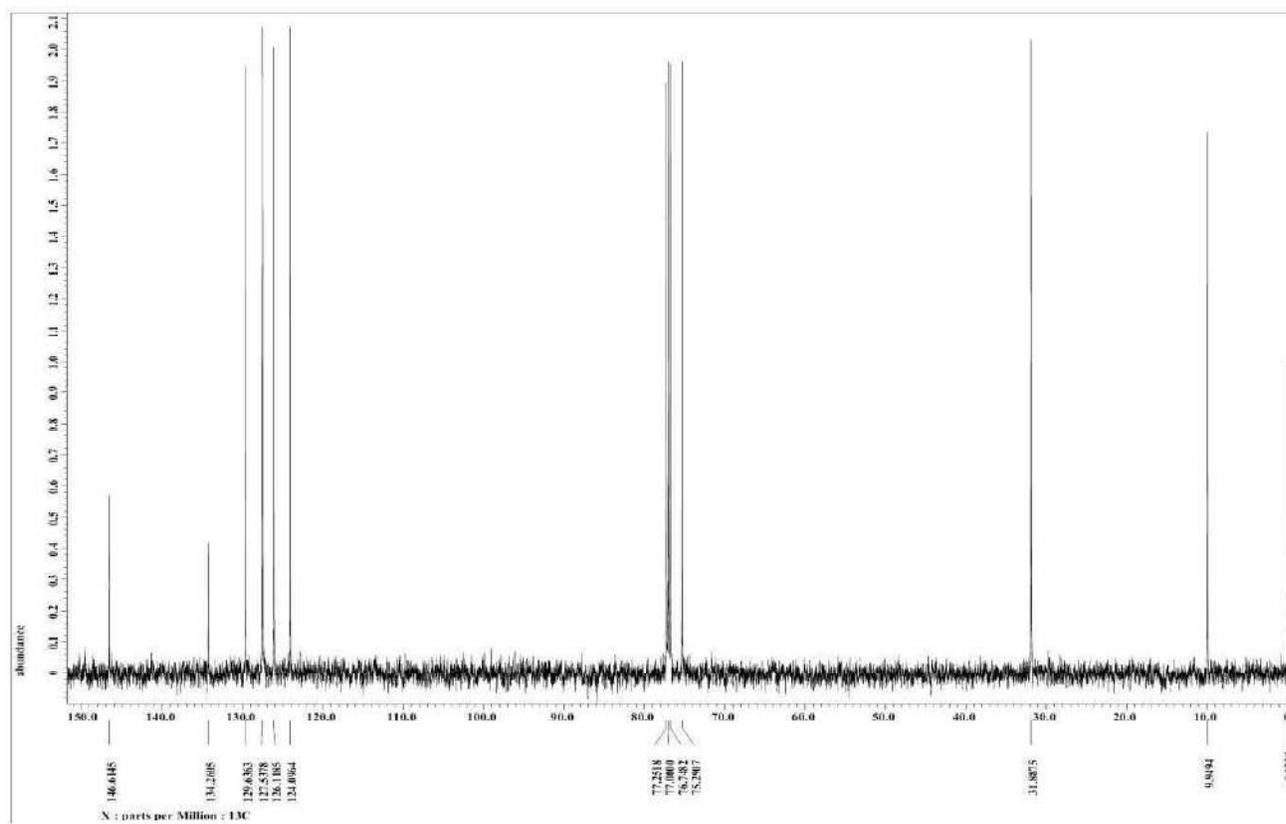
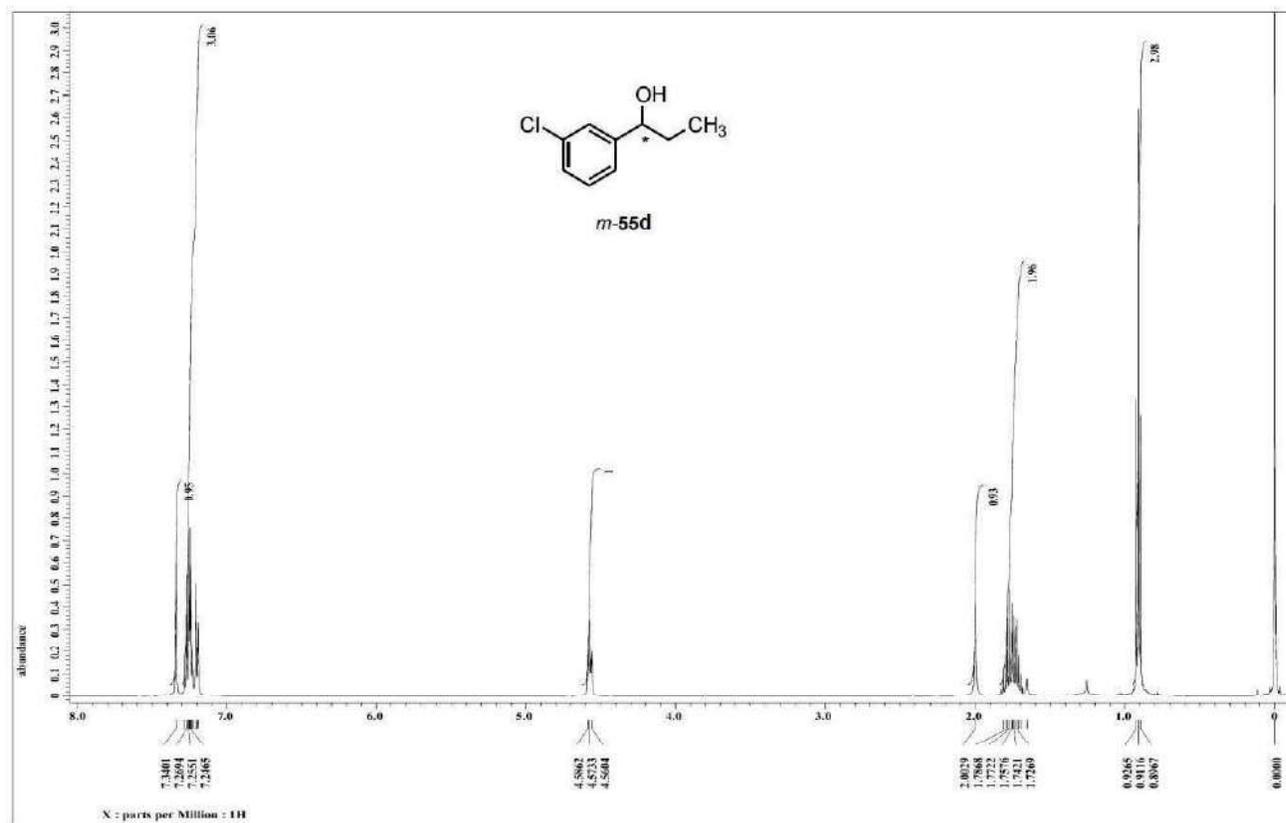


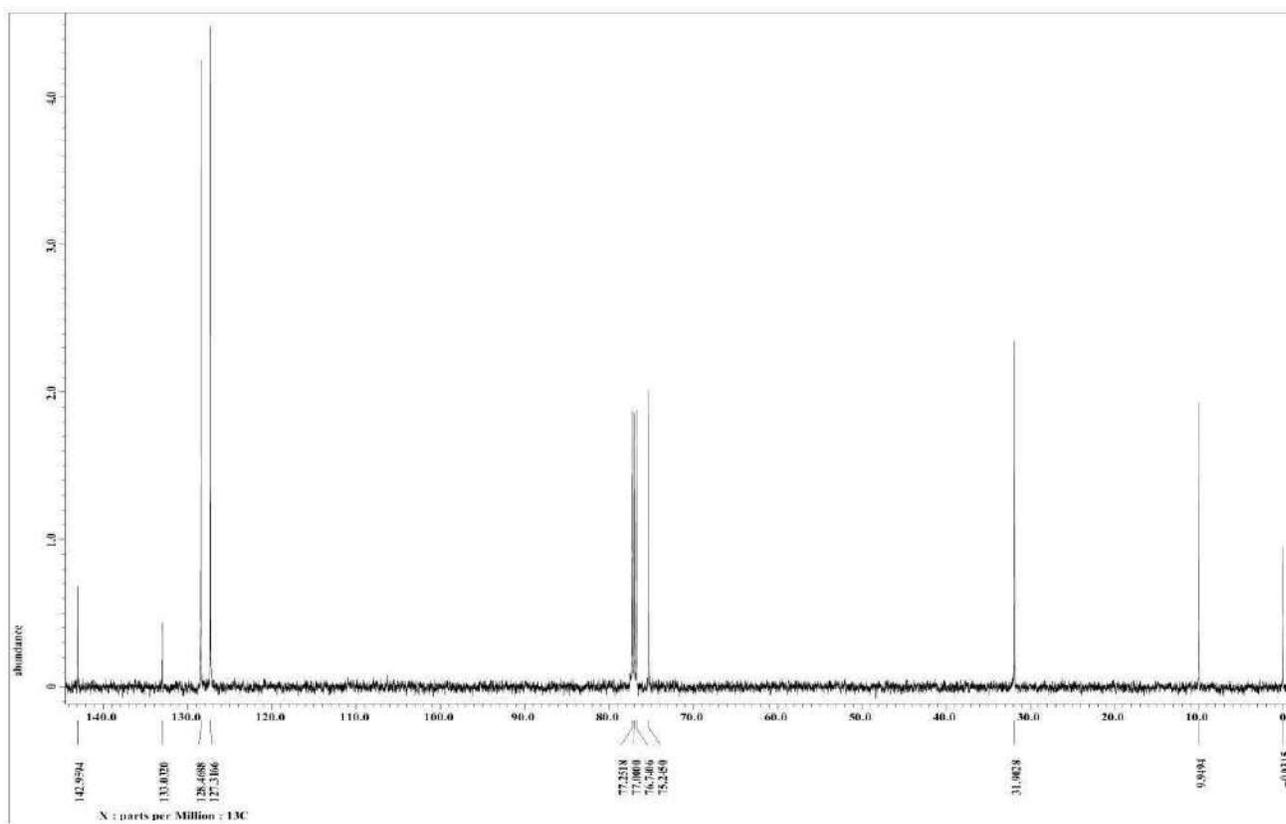
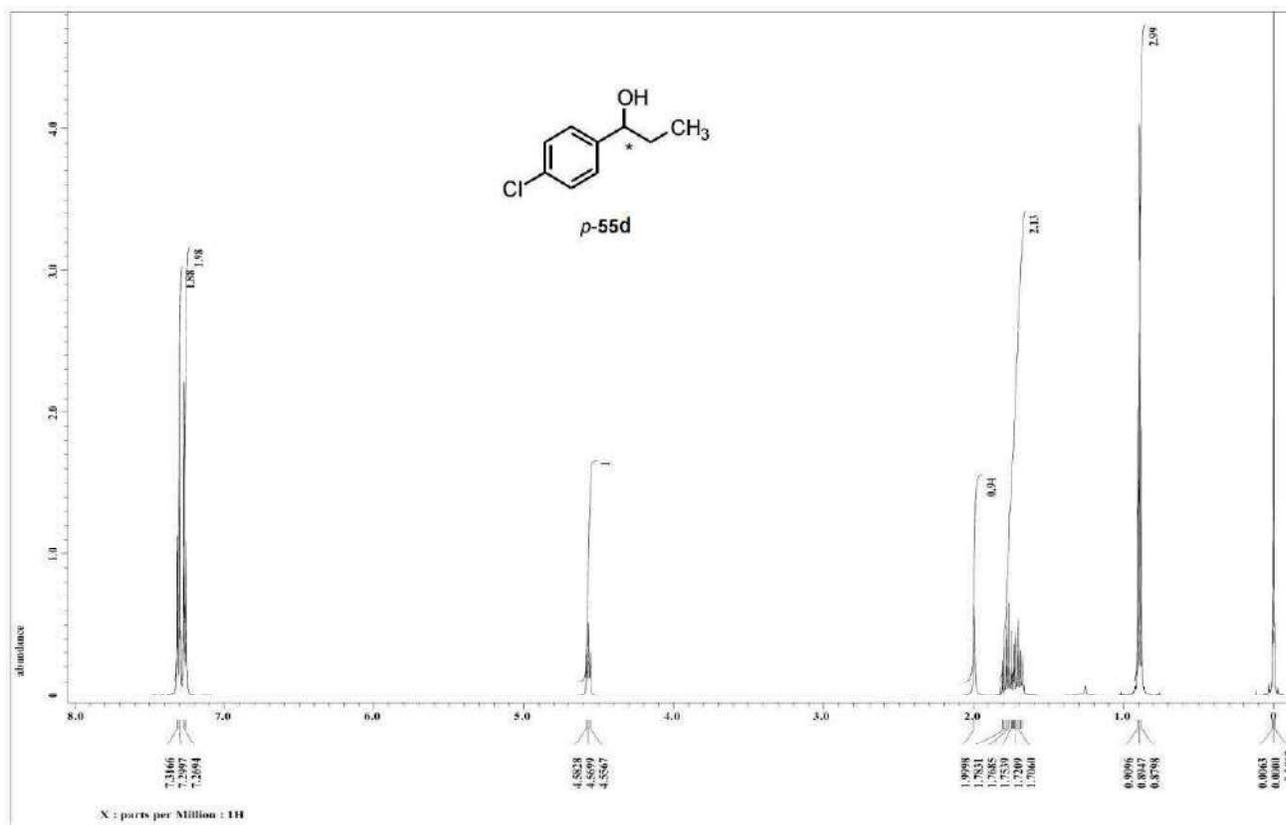


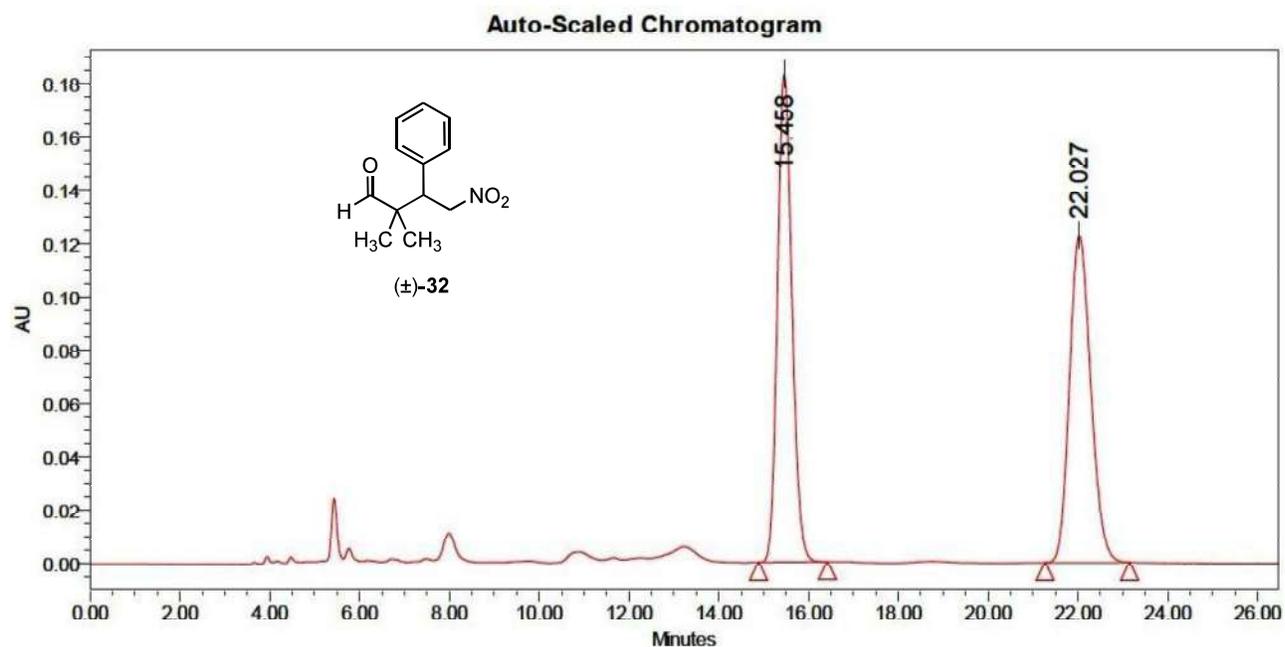




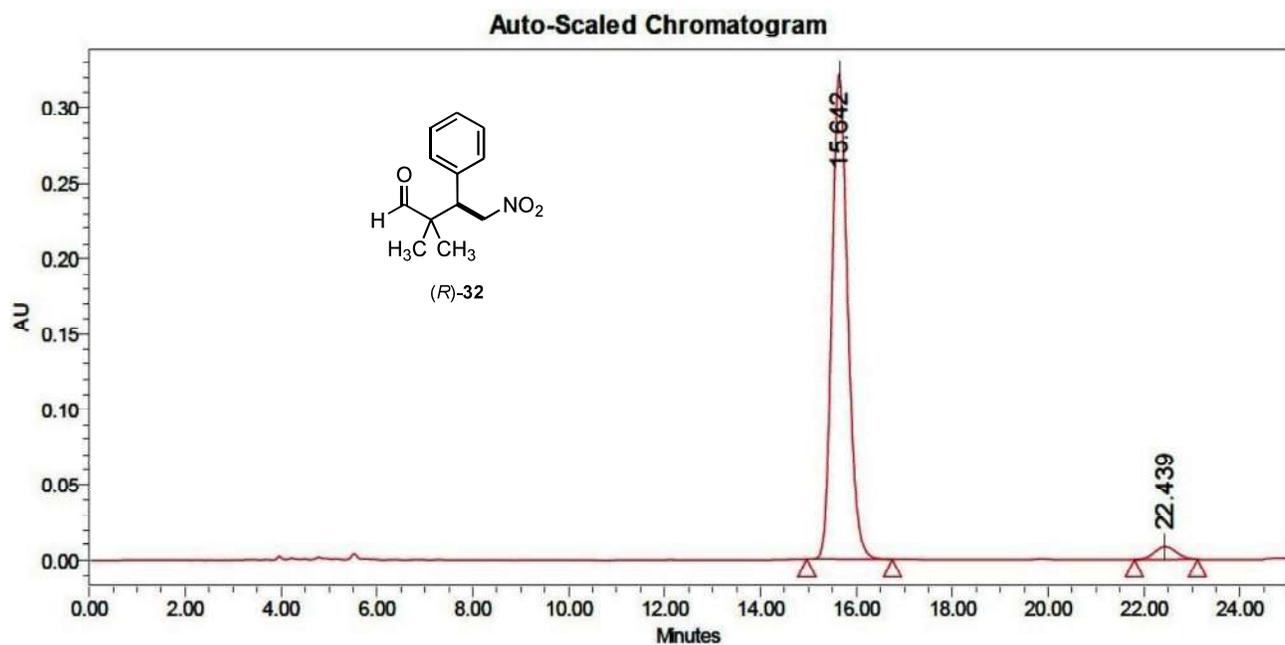




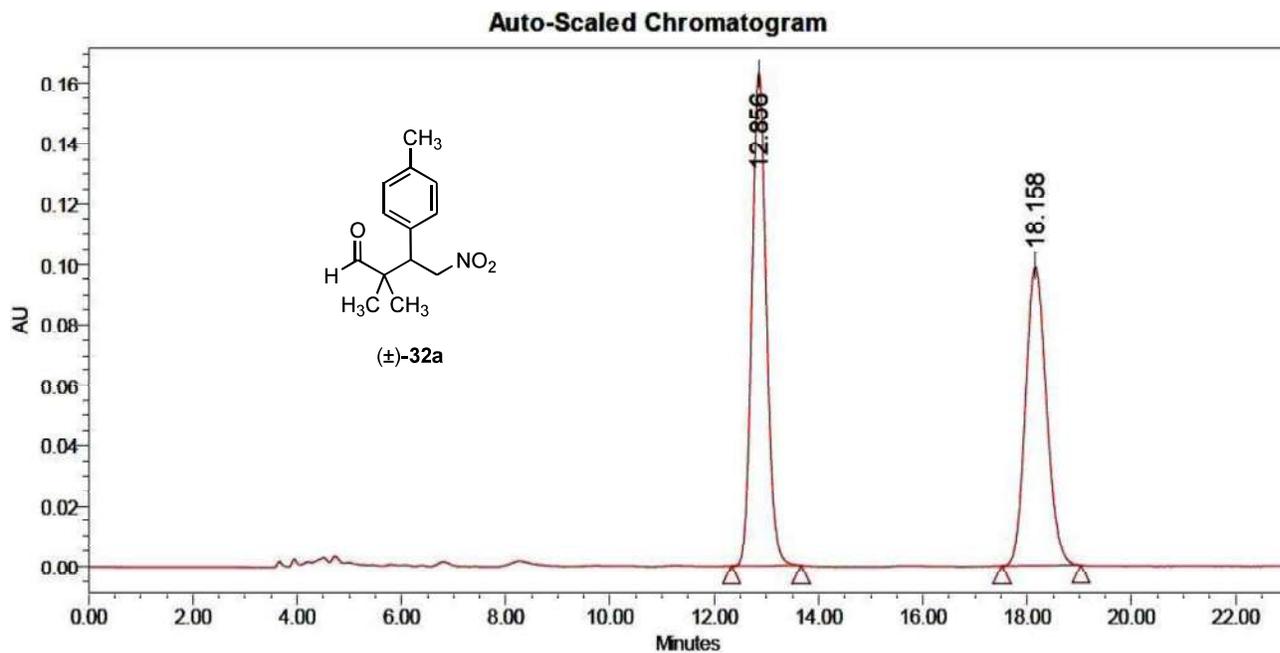


**Peak Results**

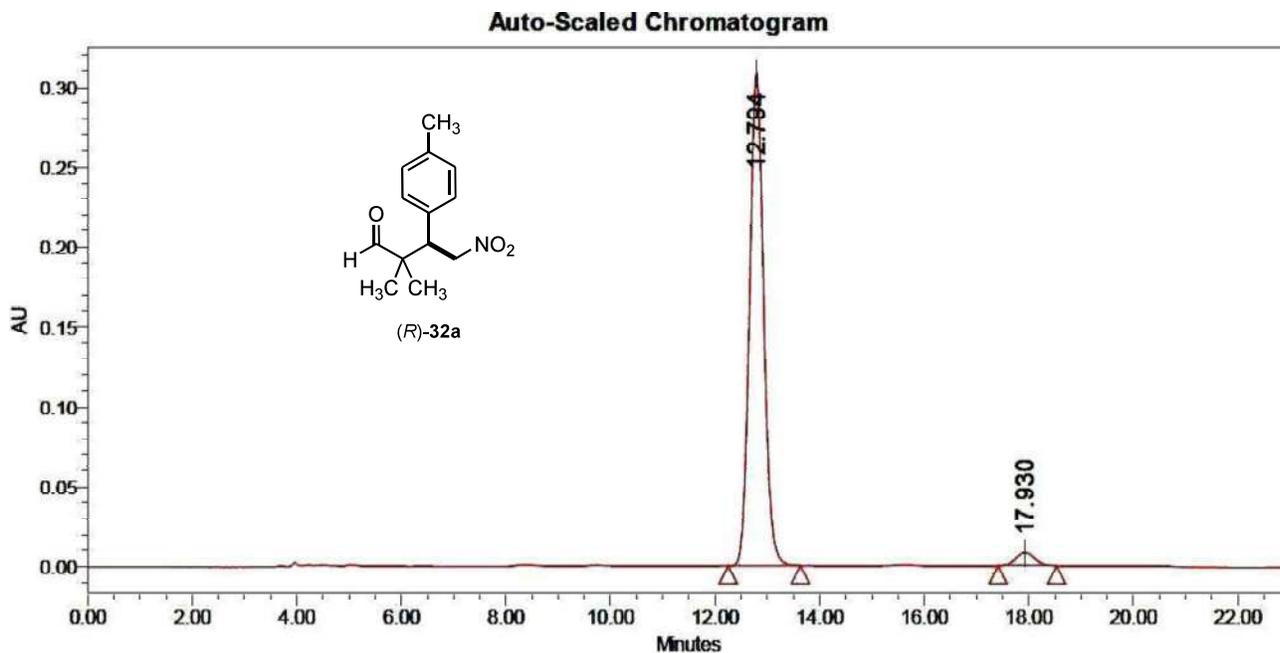
| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 15.458 | 4095578 | 182973 | 50.42 |
| 2 | 22.027 | 4027771 | 122571 | 49.58 |

**Peak Results**

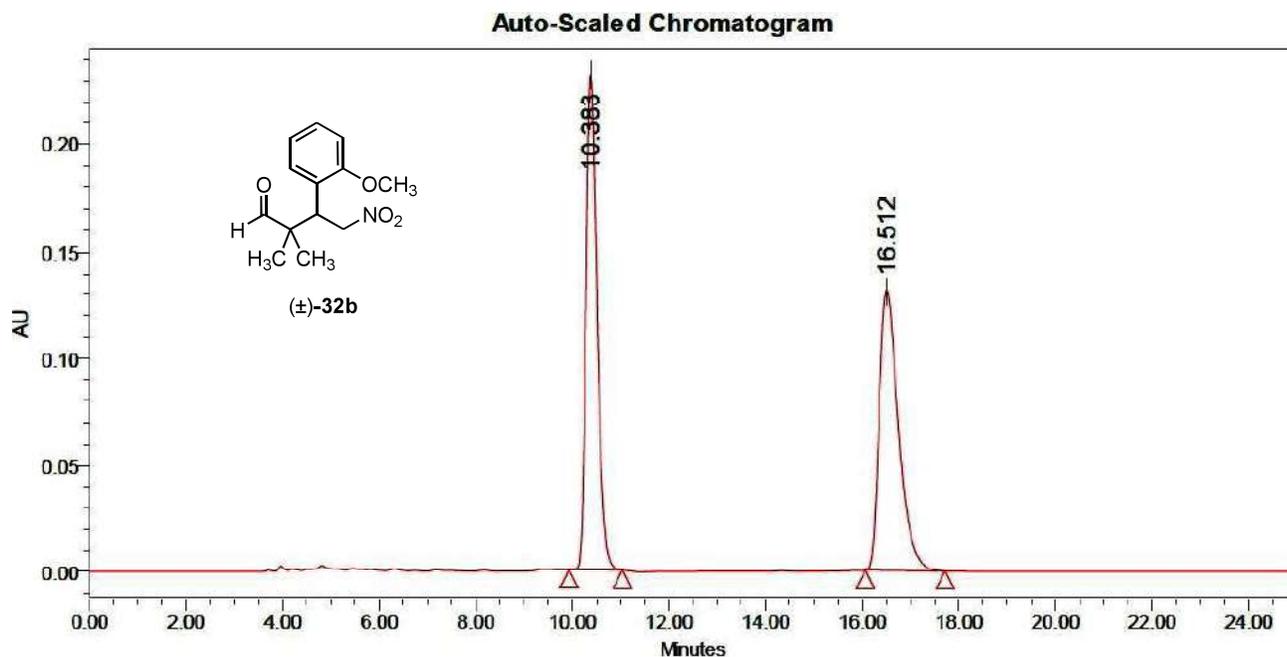
| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 15.642 | 7353170 | 322213 | 96.54 |
| 2 | 22.439 | 263513 | 8252 | 3.46 |

**Peak Results**

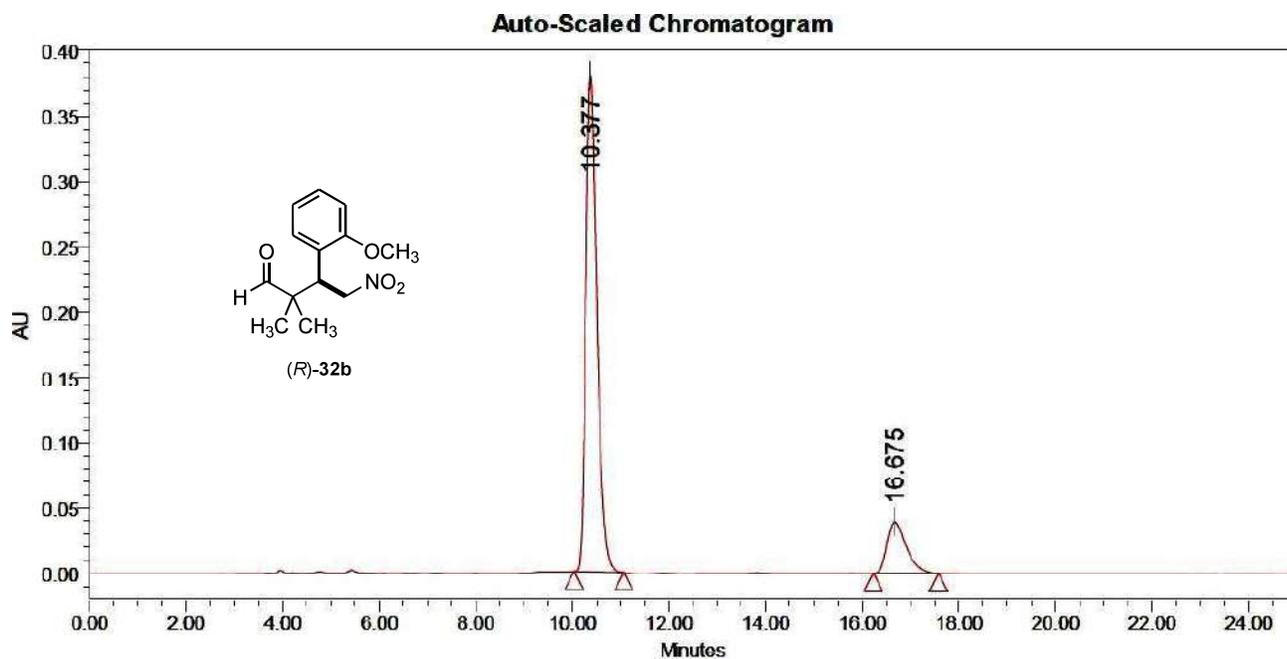
| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 12.856 | 3136550 | 163412 | 53.21 |
| 2 | 18.158 | 2757799 | 99197 | 46.79 |

**Peak Results**

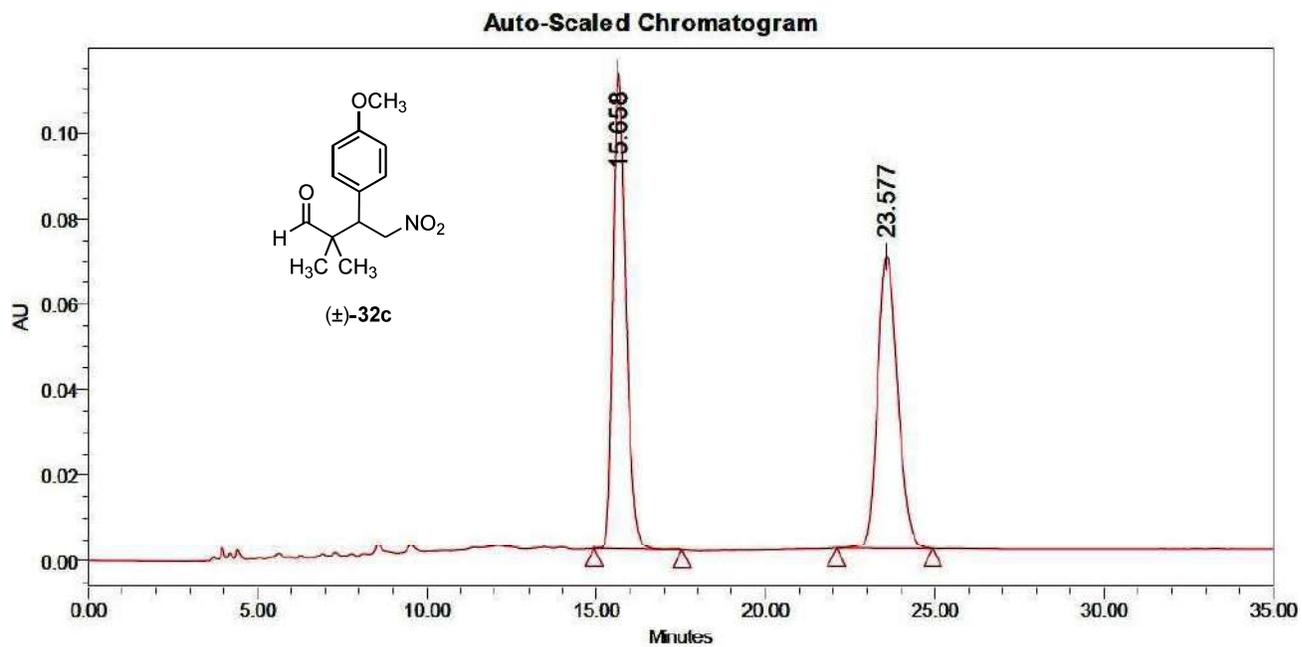
| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 12.794 | 5765376 | 308925 | 96.43 |
| 2 | 17.930 | 213368 | 8206 | 3.57 |

**Peak Results**

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 10.383 | 3673162 | 232019 | 50.18 |
| 2 | 16.512 | 3647268 | 130835 | 49.82 |

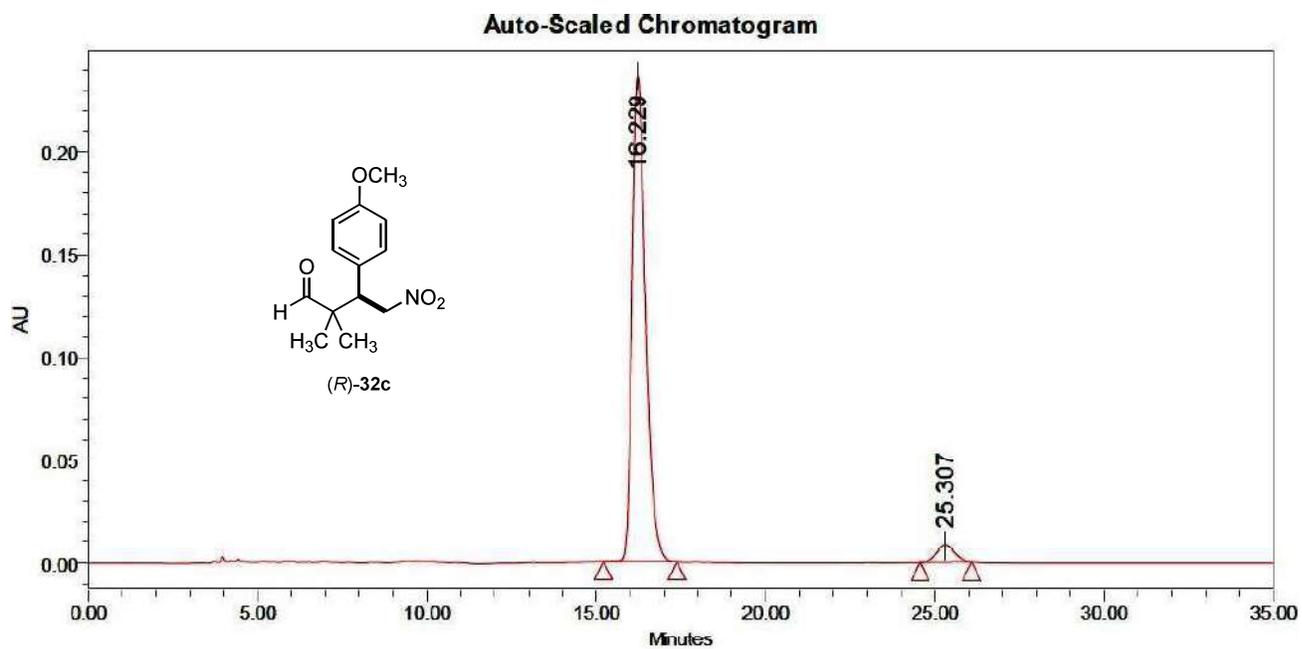
**Peak Results**

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 10.377 | 6037107 | 380147 | 84.72 |
| 2 | 16.675 | 1088461 | 39400 | 15.28 |



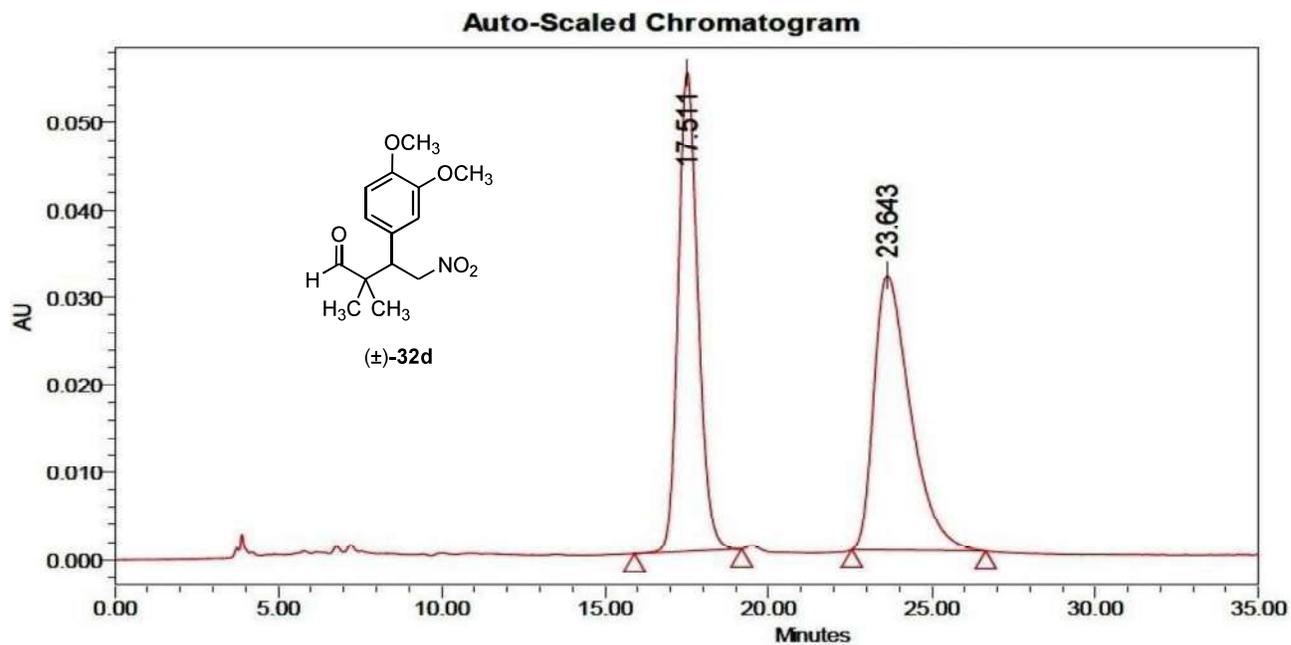
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 15.658 | 2952806 | 111275 | 51.16 |
| 2 | 23.577 | 2819089 | 68503 | 48.84 |

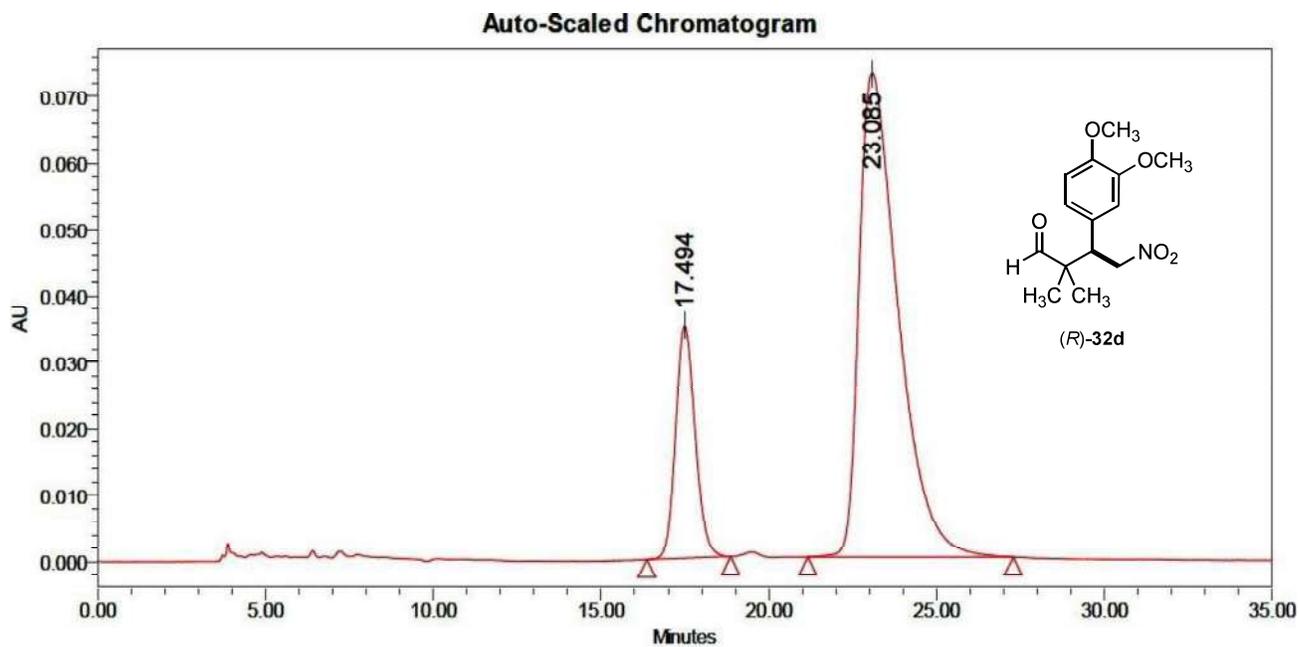


Peak Results

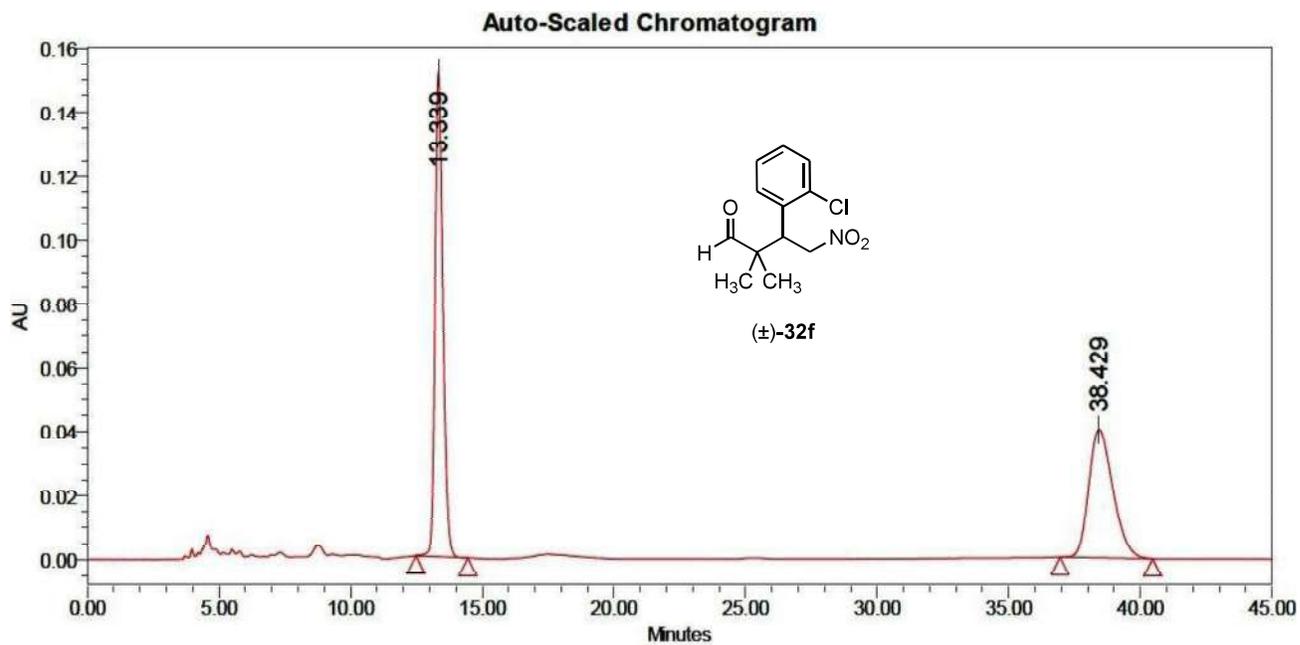
| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 16.229 | 6511749 | 237059 | 95.46 |
| 2 | 25.307 | 309501 | 7976 | 4.54 |

**Peak Results**

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 17.511 | 2302024 | 54757 | 48.62 |
| 2 | 23.643 | 2432946 | 31329 | 51.38 |

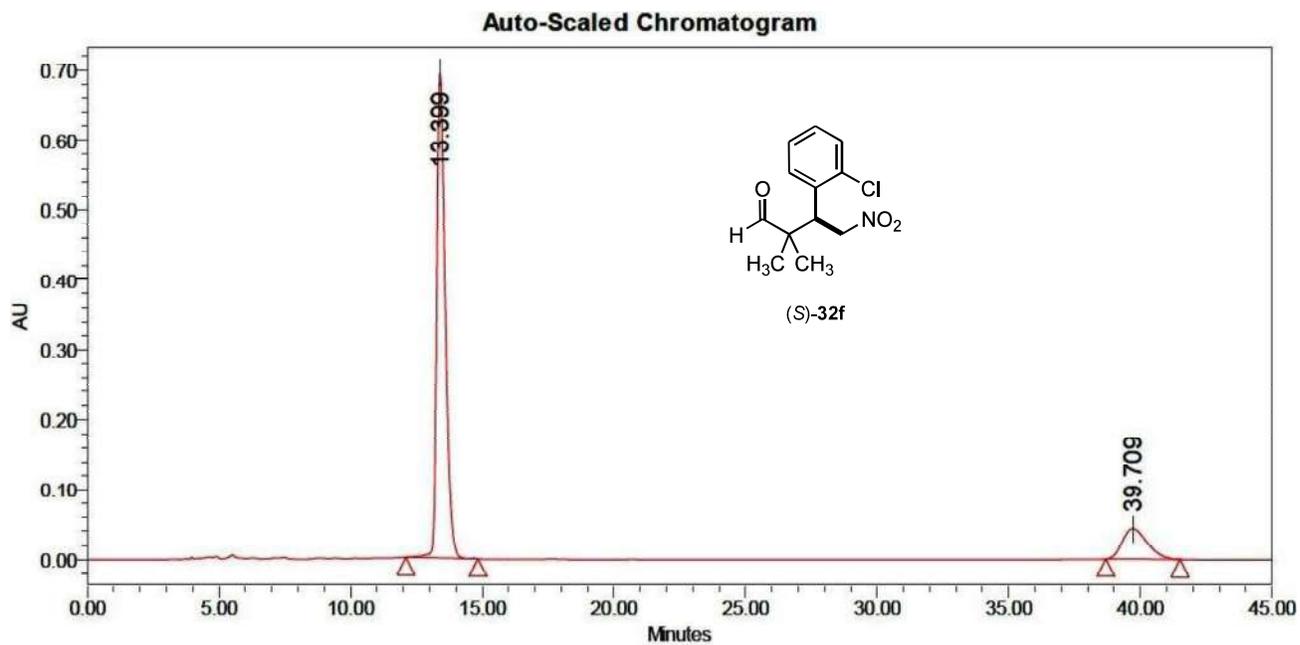
**Peak Results**

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 17.494 | 1421106 | 35029 | 19.42 |
| 2 | 23.085 | 5898480 | 72805 | 80.58 |



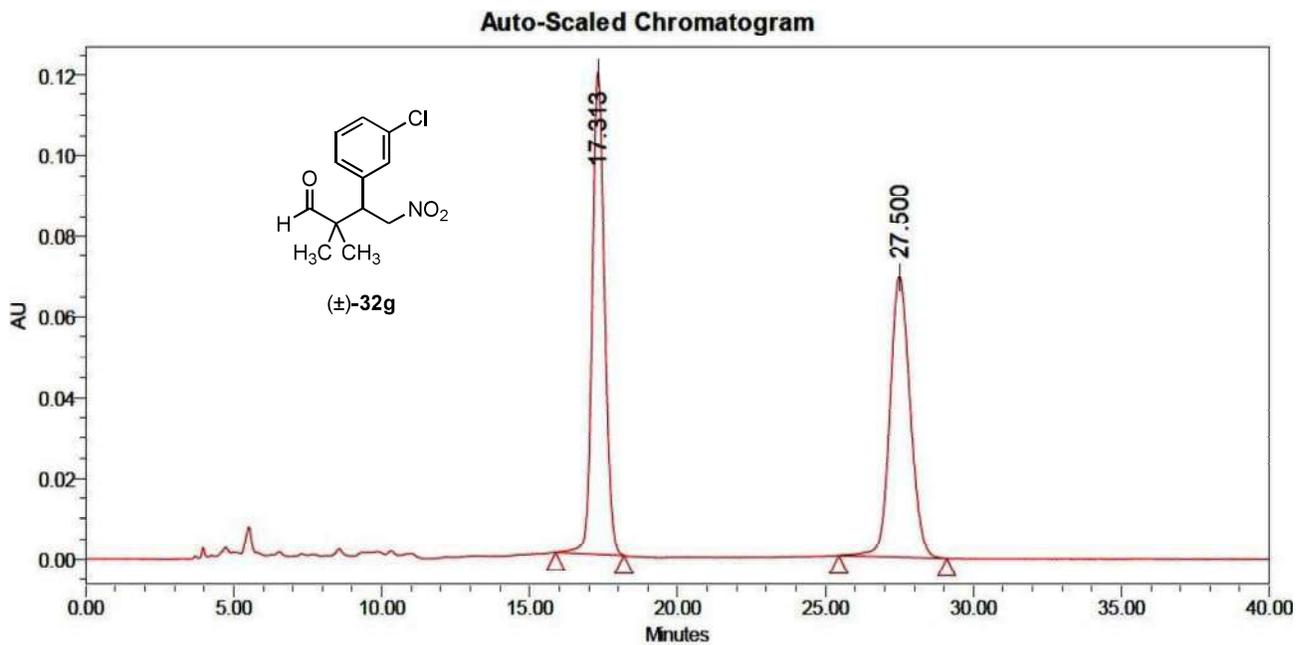
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 13.339 | 3117250 | 151857 | 54.91 |
| 2 | 38.429 | 2559381 | 40112 | 45.09 |



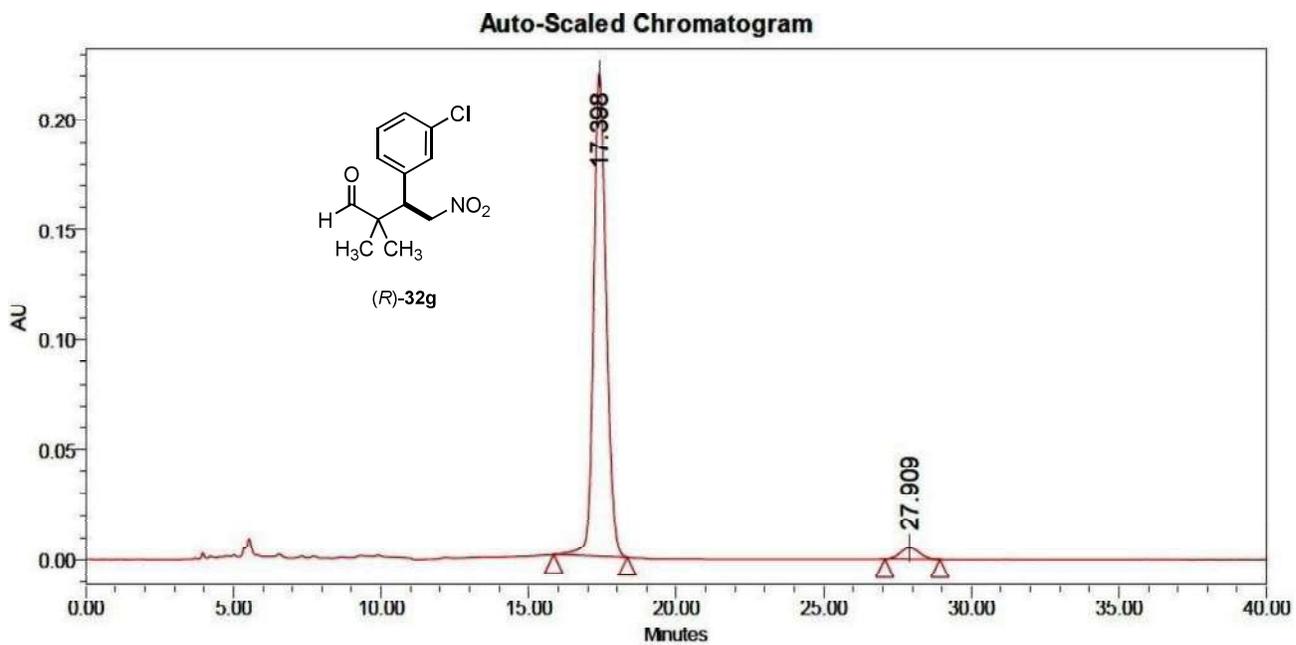
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|----------|--------|--------|
| 1 | 13.399 | 15439705 | 694649 | 84.47 |
| 2 | 39.709 | 2838681 | 42956 | 15.53 |



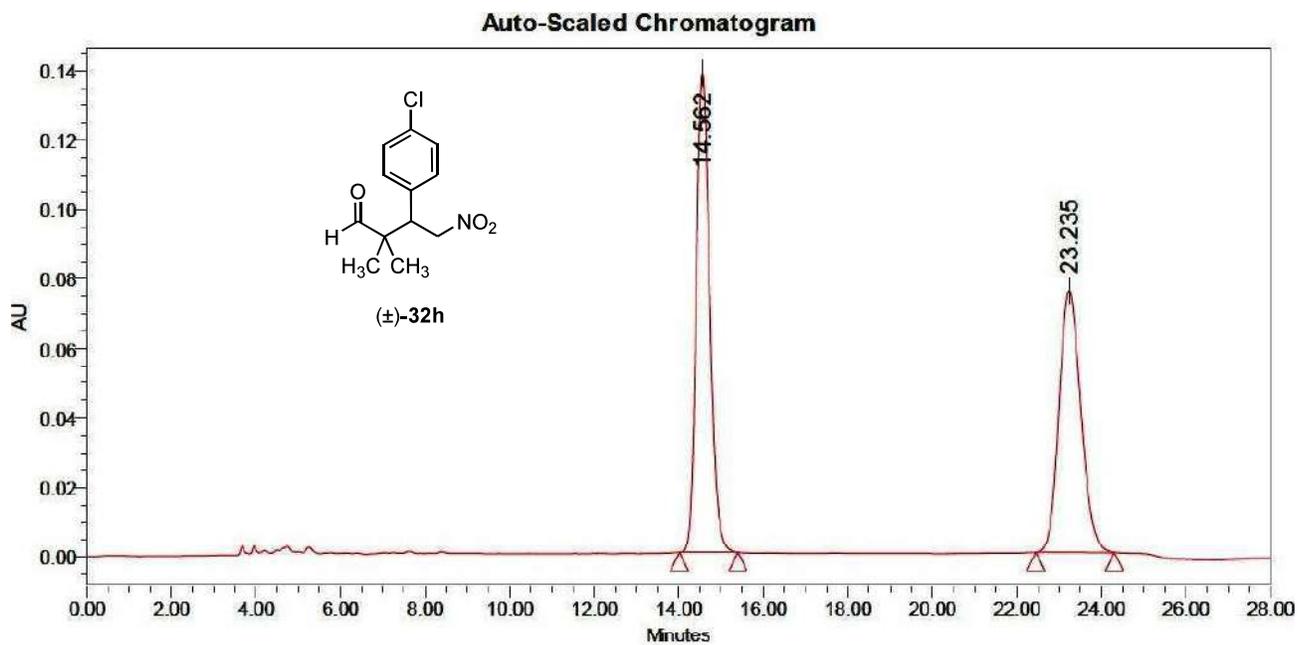
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 17.313 | 3443106 | 119662 | 51.04 |
| 2 | 27.500 | 3303036 | 69472 | 48.96 |



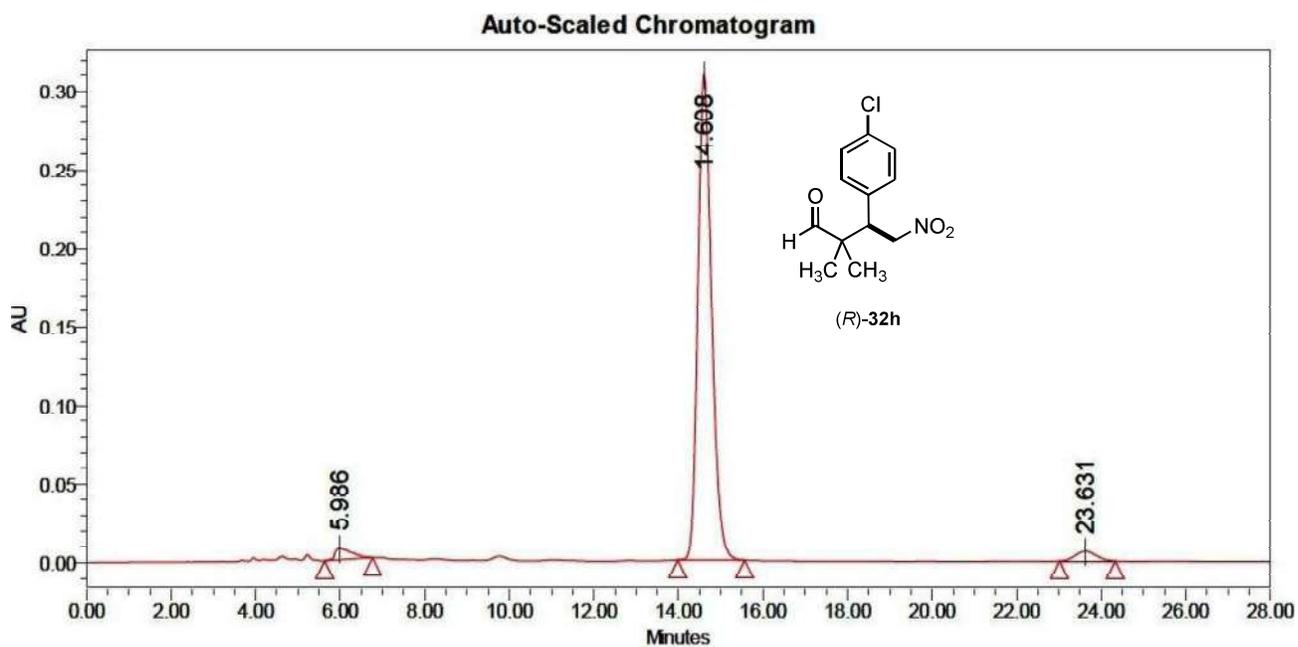
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 17.398 | 6493364 | 219813 | 96.63 |
| 2 | 27.909 | 226332 | 5070 | 3.37 |



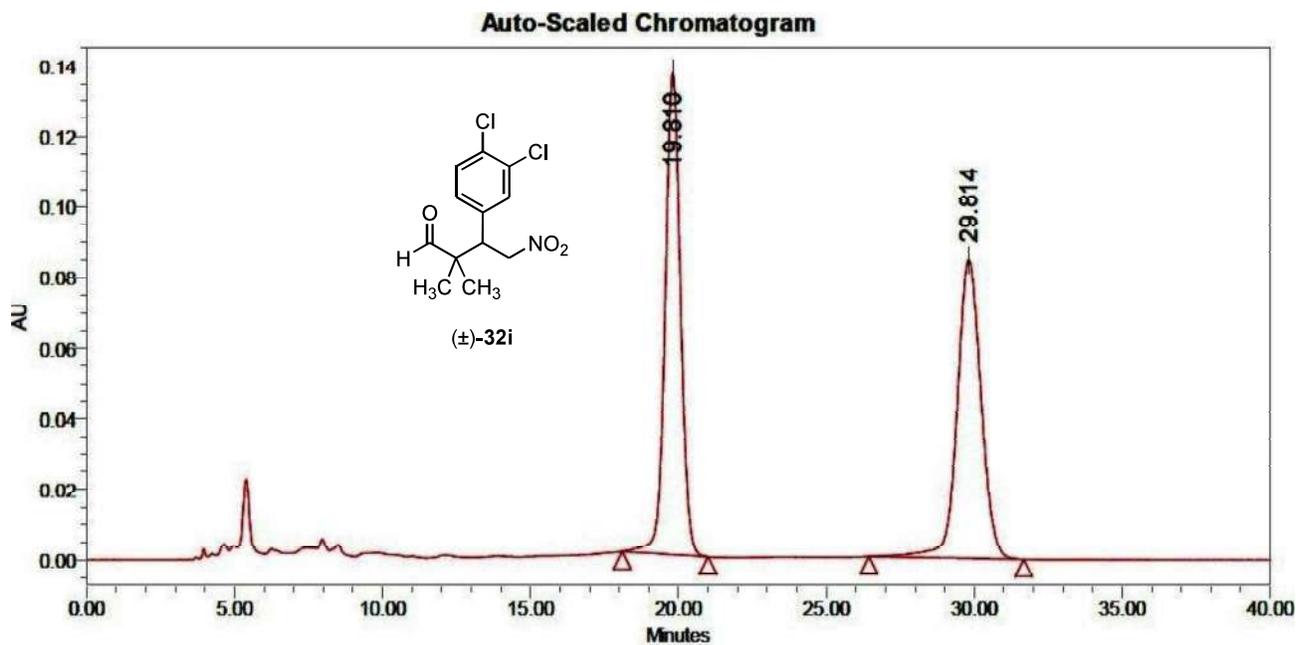
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 14.562 | 3047340 | 138229 | 52.90 |
| 2 | 23.235 | 2713544 | 75324 | 47.10 |



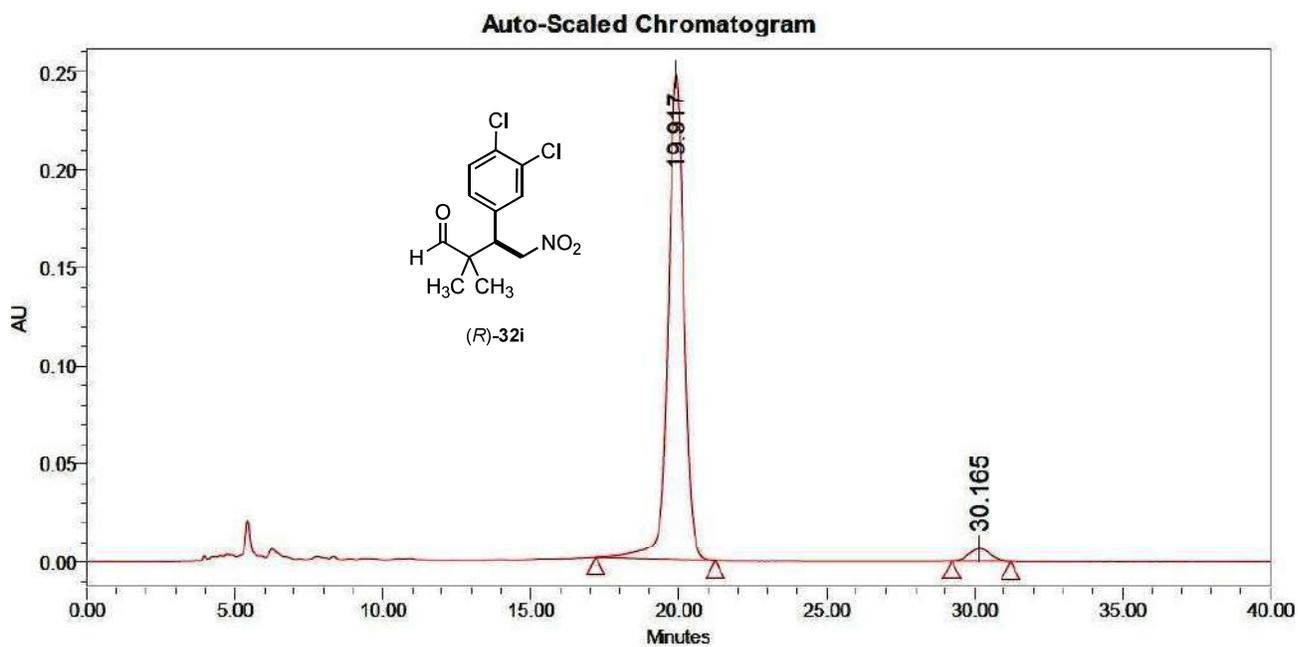
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 5.986 | 197637 | 6953 | 2.69 |
| 2 | 14.608 | 6934280 | 309657 | 94.43 |
| 3 | 23.631 | 211306 | 6101 | 2.88 |



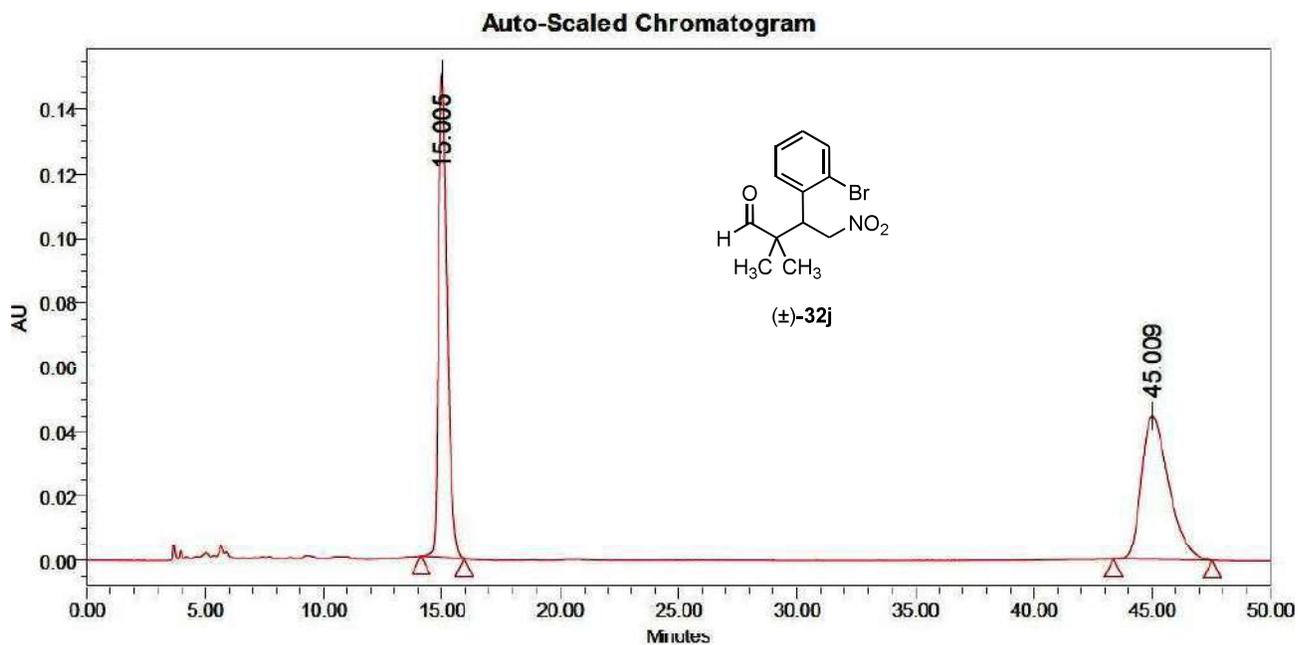
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 19.810 | 4931374 | 136614 | 50.90 |
| 2 | 29.814 | 4756920 | 84528 | 49.10 |



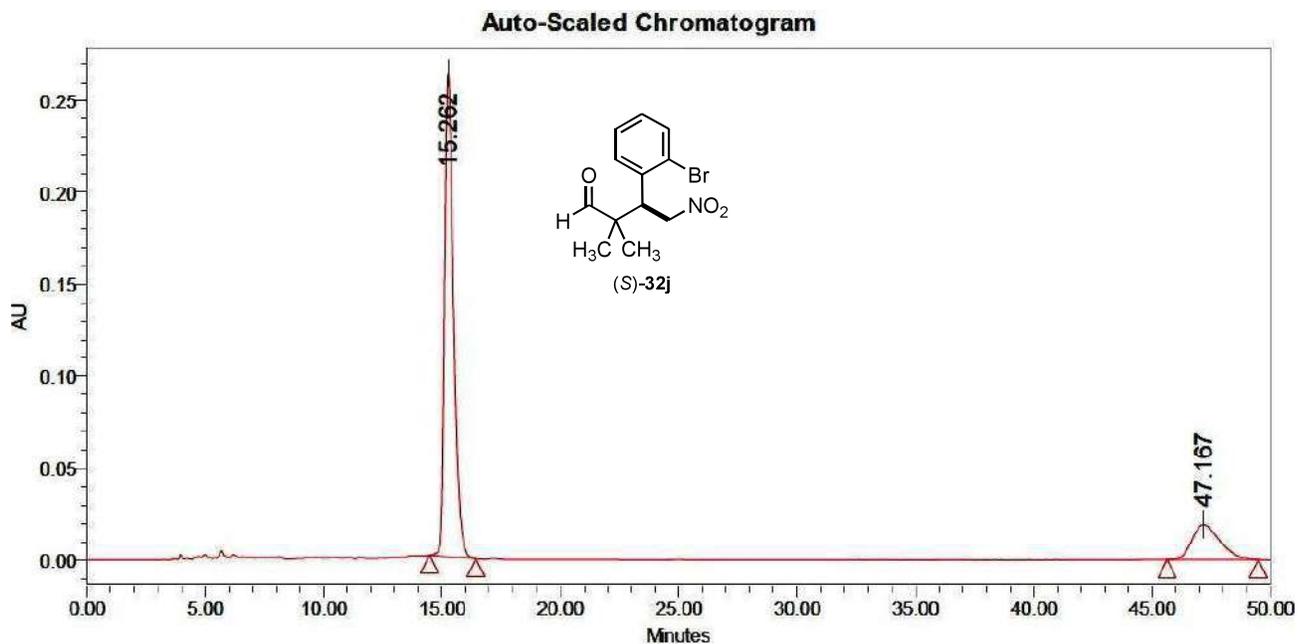
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 19.917 | 9273827 | 247323 | 96.50 |
| 2 | 30.165 | 329924 | 6362 | 3.44 |



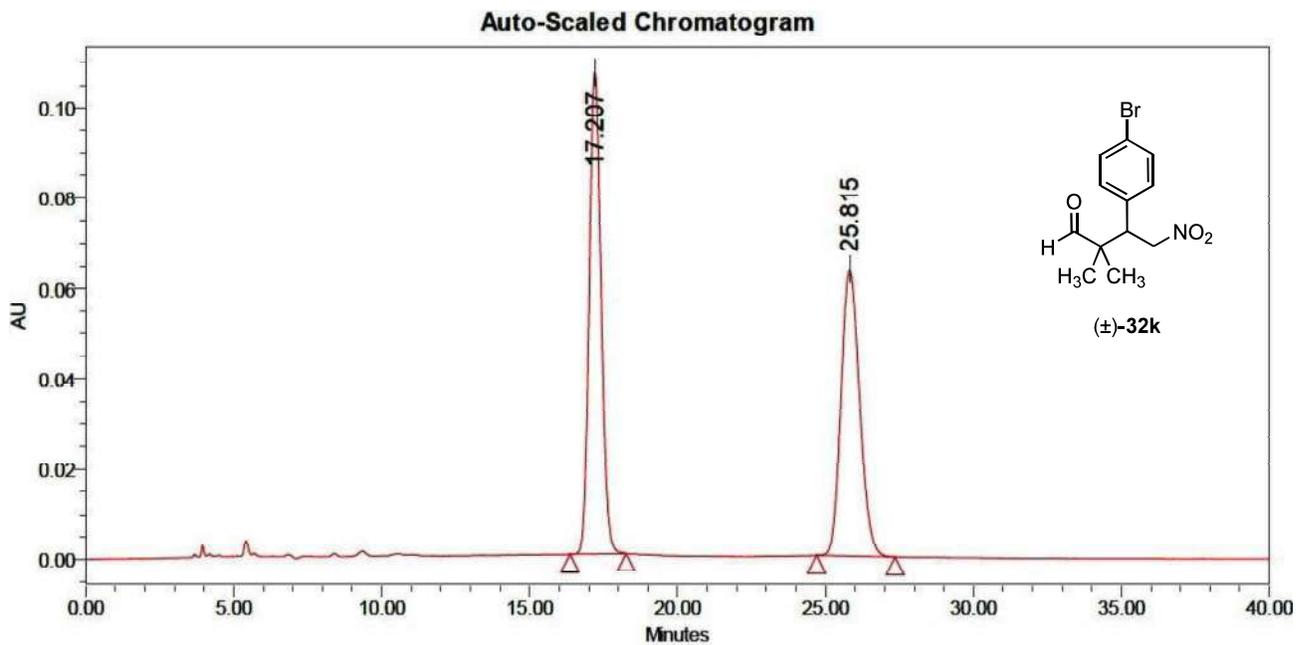
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 15.005 | 3743175 | 150165 | 51.13 |
| 2 | 45.009 | 3578044 | 44576 | 48.87 |

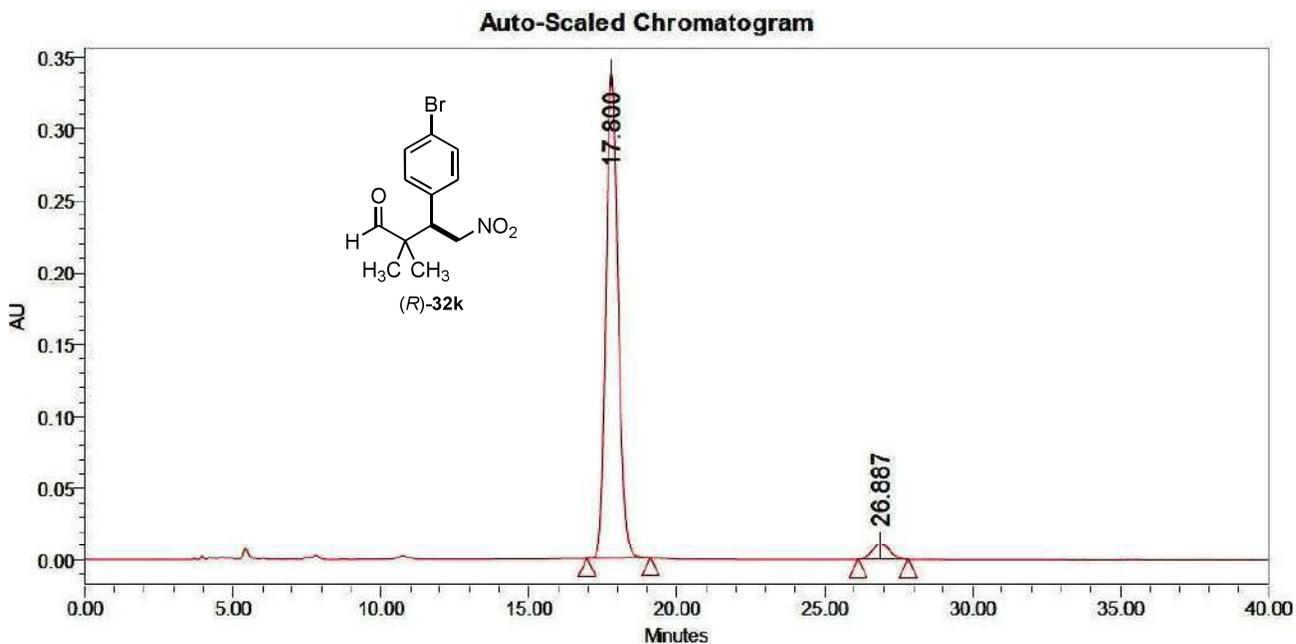


Peak Results

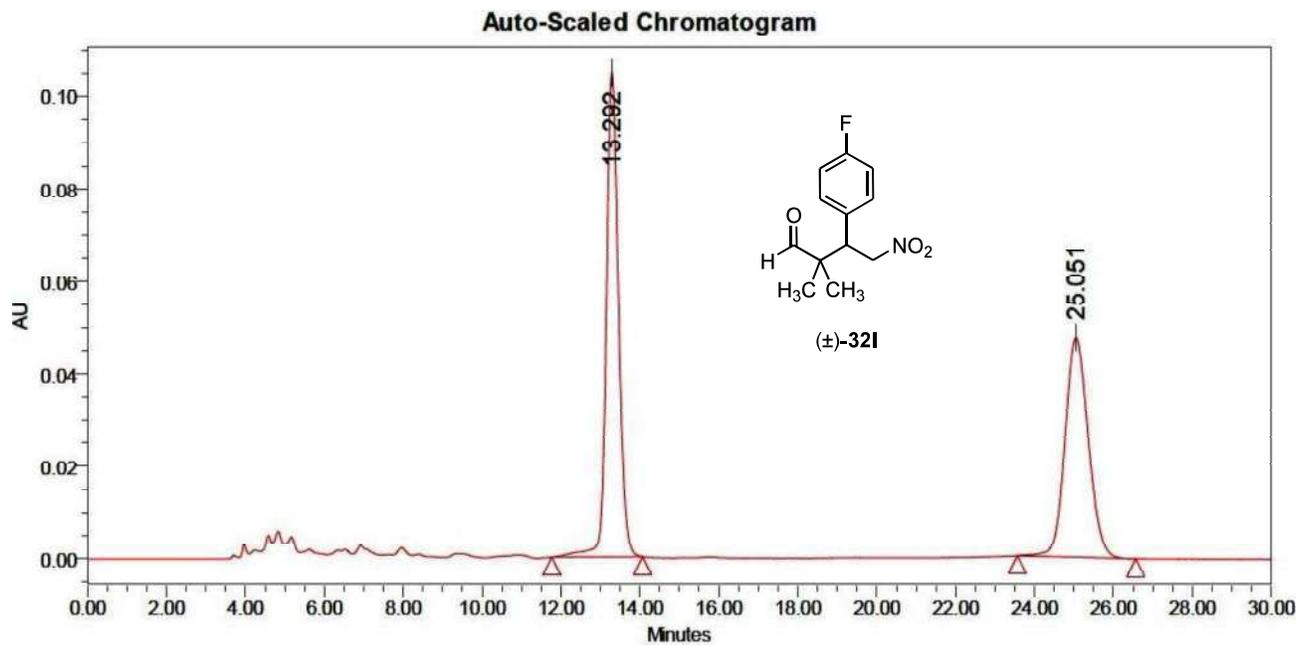
| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 15.262 | 6865199 | 263428 | 81.21 |
| 2 | 47.167 | 1588617 | 19207 | 18.79 |

**Peak Results**

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 17.207 | 2974128 | 106850 | 51.75 |
| 2 | 25.815 | 2773072 | 63455 | 48.25 |

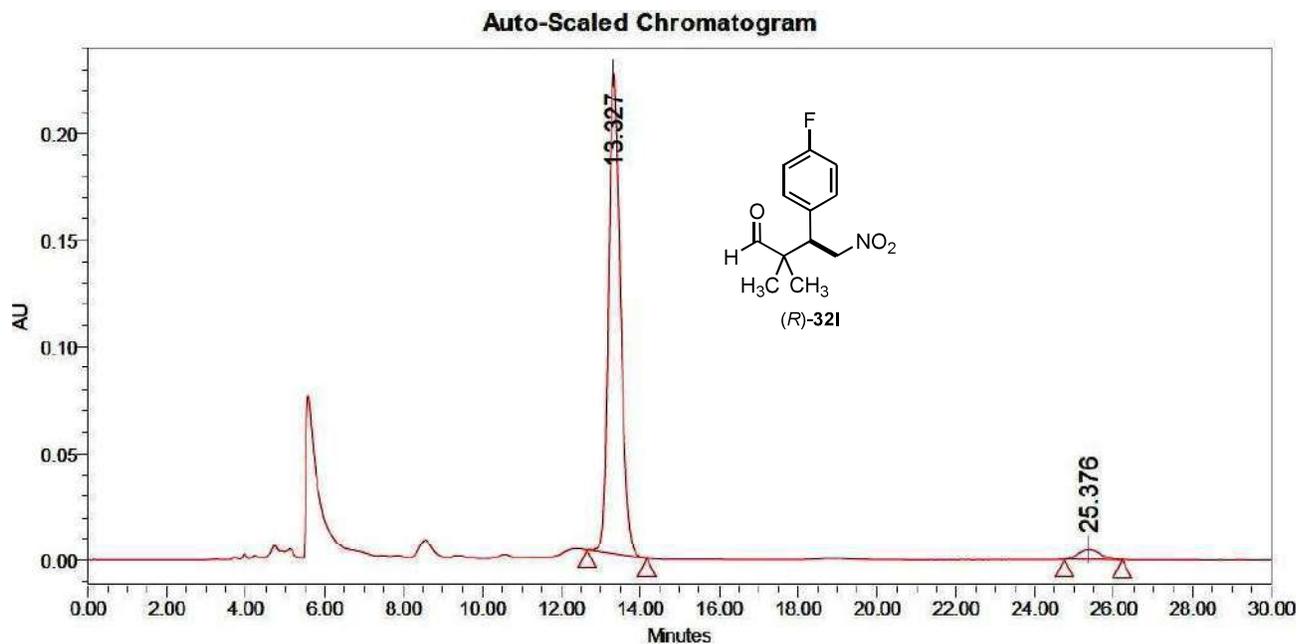
**Peak Results**

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 17.800 | 9727300 | 338357 | 95.53 |
| 2 | 26.887 | 455480 | 10681 | 4.47 |



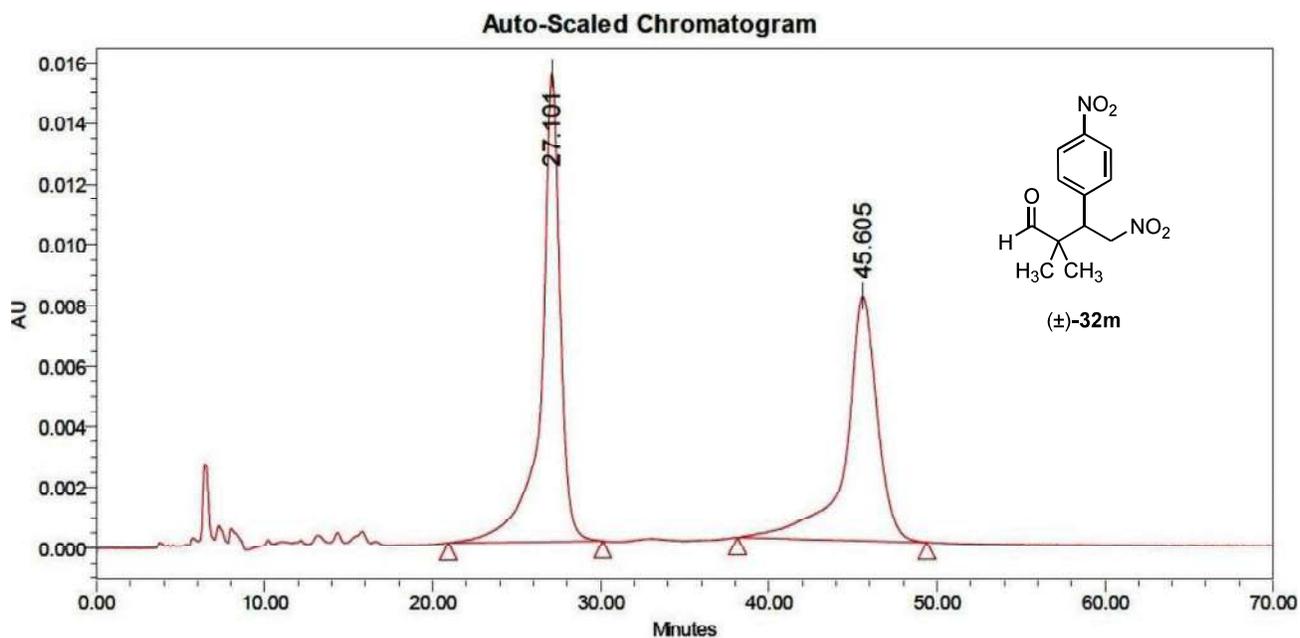
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 13.292 | 2248897 | 105195 | 53.62 |
| 2 | 25.051 | 1945511 | 47456 | 46.38 |

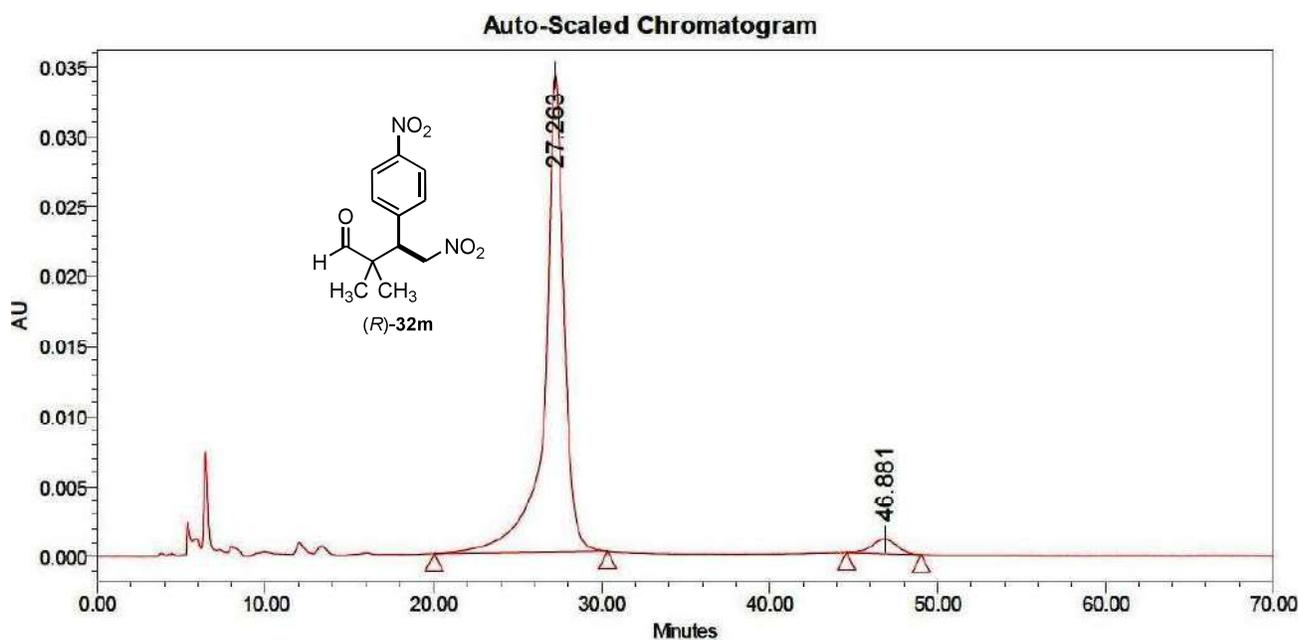


Peak Results

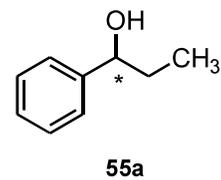
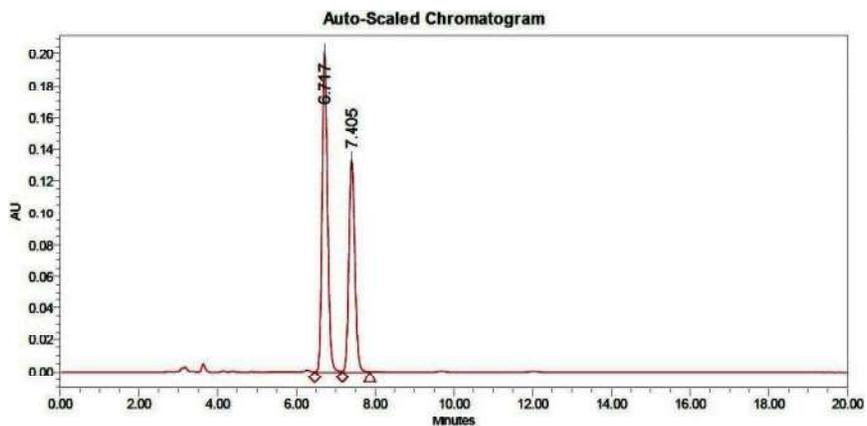
| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 13.327 | 4750015 | 225813 | 96.38 |
| 2 | 25.376 | 178640 | 4669 | 3.62 |

**Peak Results**

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 27.101 | 1203435 | 15442 | 53.14 |
| 2 | 45.605 | 1061350 | 8054 | 46.86 |

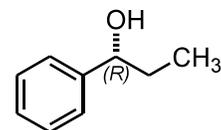
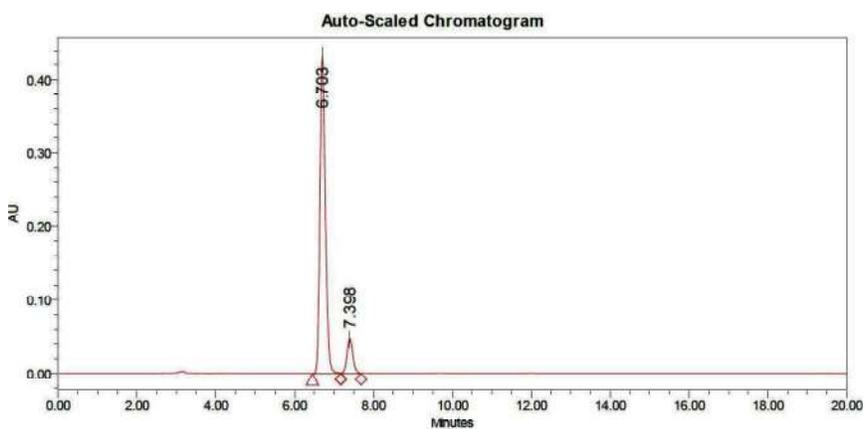
**Peak Results**

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 27.263 | 2731799 | 34117 | 96.23 |
| 2 | 46.881 | 107105 | 1041 | 3.77 |



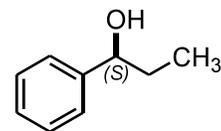
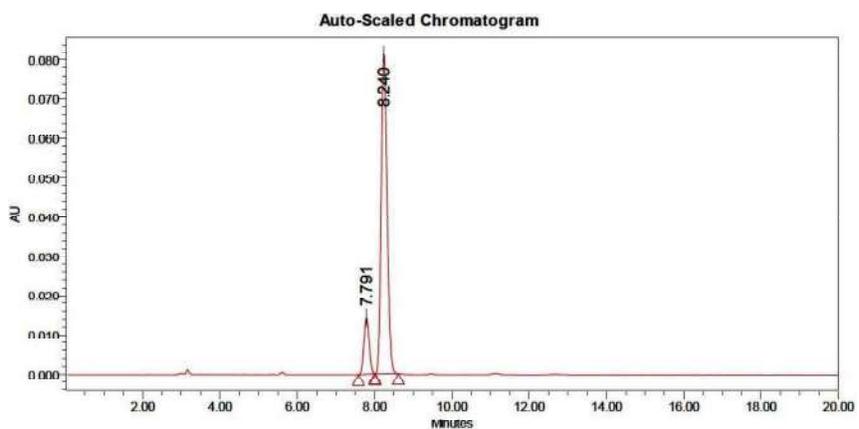
Peak Results

| RT | Area | Height | % Area |
|---------|---------|--------|--------|
| 1 6.717 | 1917199 | 201050 | 58.01 |
| 2 7.405 | 1387872 | 133384 | 41.99 |



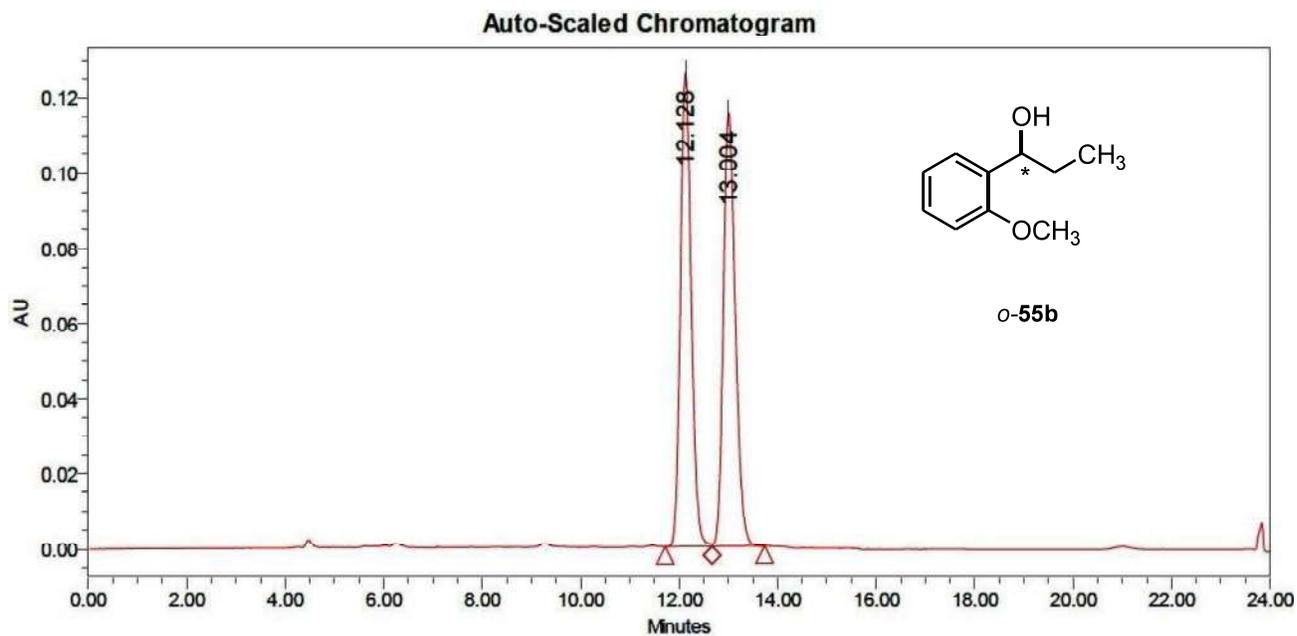
Peak Results

| RT | Area | Height | % Area |
|---------|---------|--------|--------|
| 1 6.703 | 4133019 | 434524 | 89.52 |
| 2 7.398 | 483826 | 46291 | 10.48 |

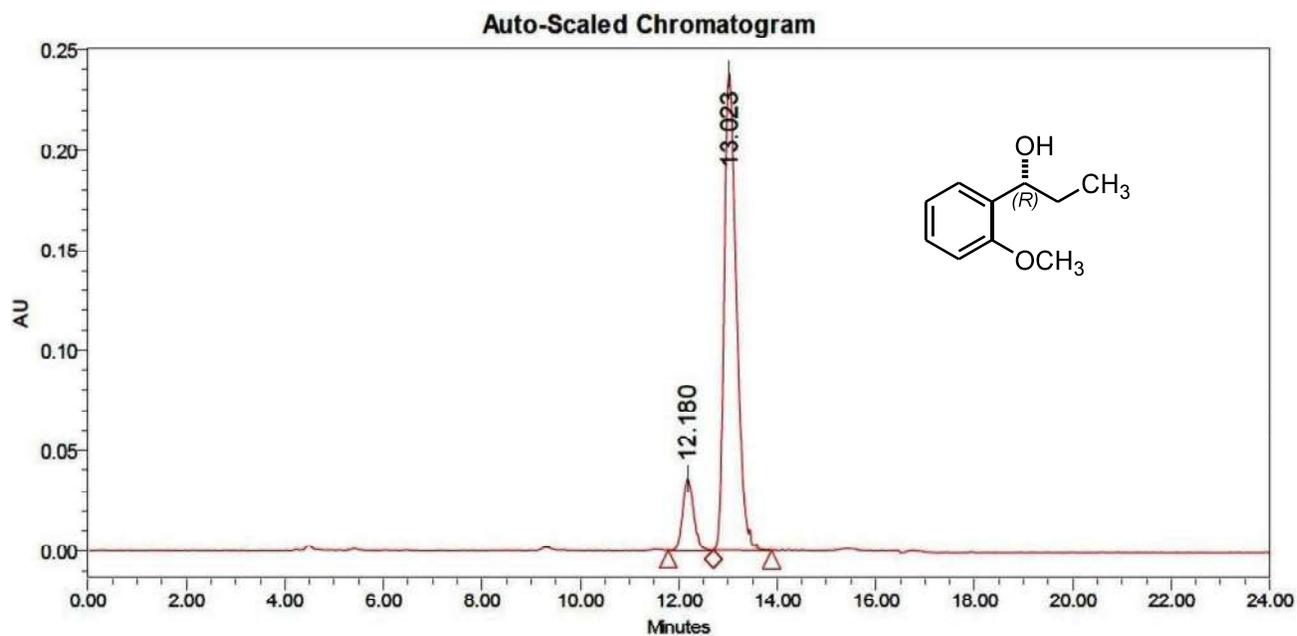


Peak Results

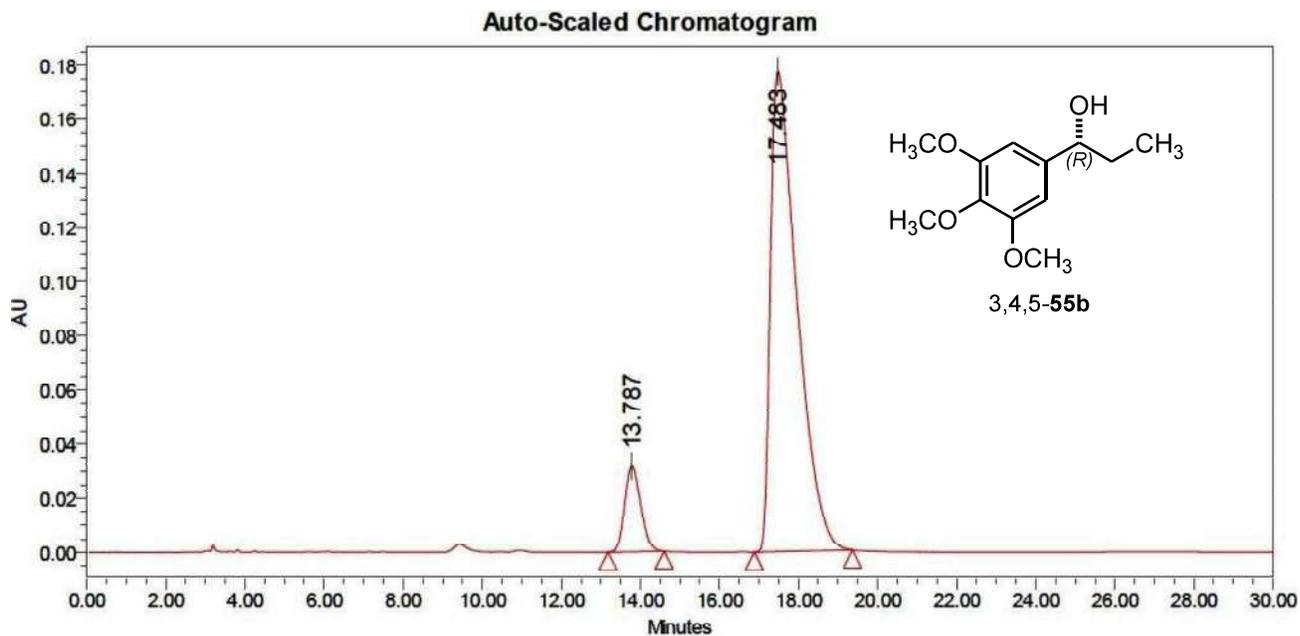
| RT | Area | Height | % Area |
|---------|--------|--------|--------|
| 1 7.791 | 133210 | 14261 | 13.36 |
| 2 8.240 | 863516 | 81748 | 86.64 |

**Peak Results**

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 12.128 | 1920127 | 126396 | 49.83 |
| 2 | 13.004 | 1933153 | 115464 | 50.17 |

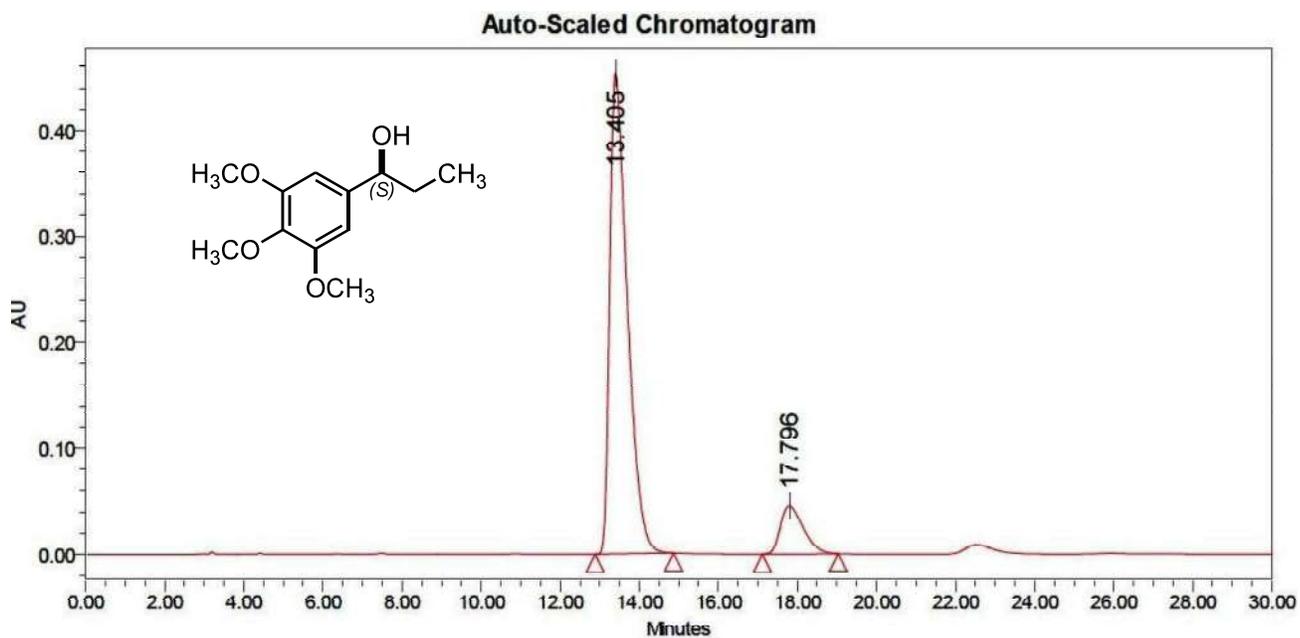
**Peak Results**

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 12.180 | 542892 | 35660 | 11.68 |
| 2 | 13.023 | 4106705 | 238503 | 88.32 |



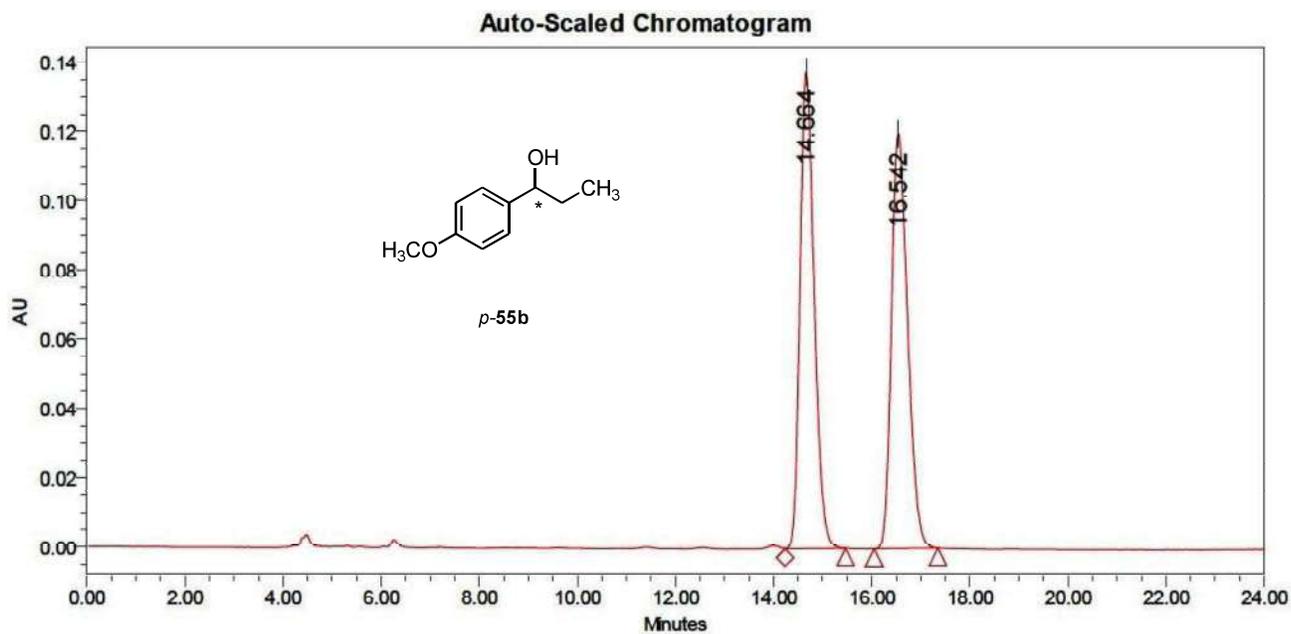
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 13.787 | 897098 | 31620 | 9.75 |
| 2 | 17.483 | 8300684 | 177584 | 90.25 |



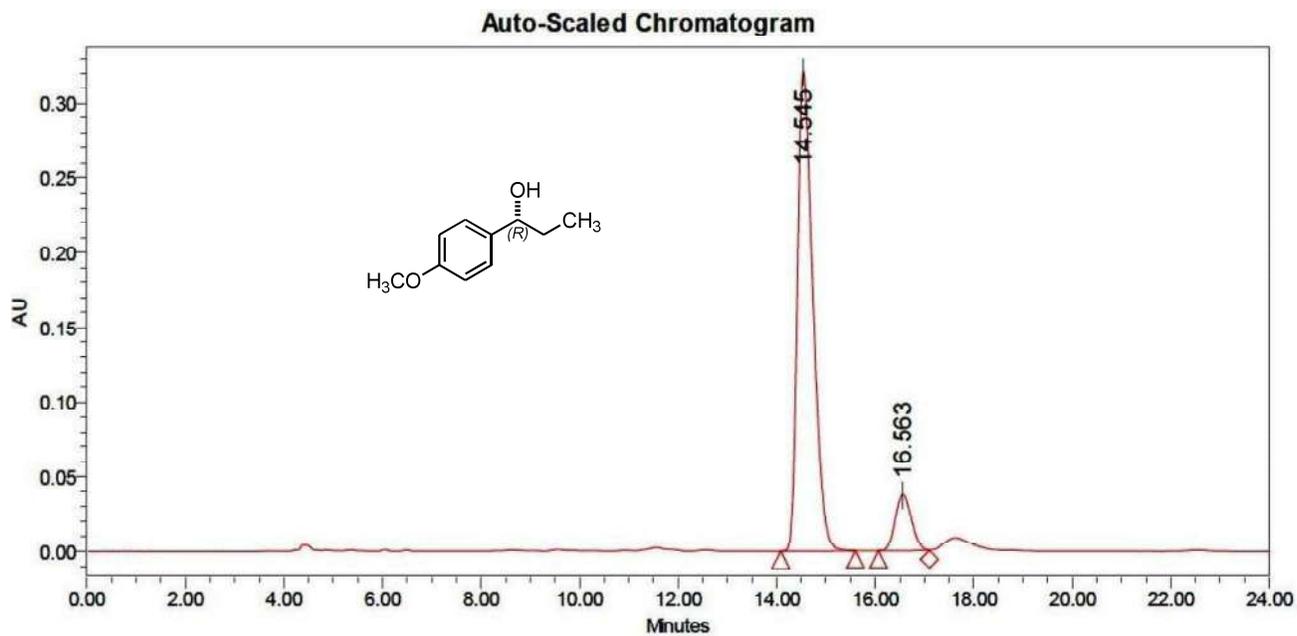
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|----------|--------|--------|
| 1 | 13.405 | 13967674 | 453655 | 88.44 |
| 2 | 17.796 | 1825993 | 45250 | 11.56 |



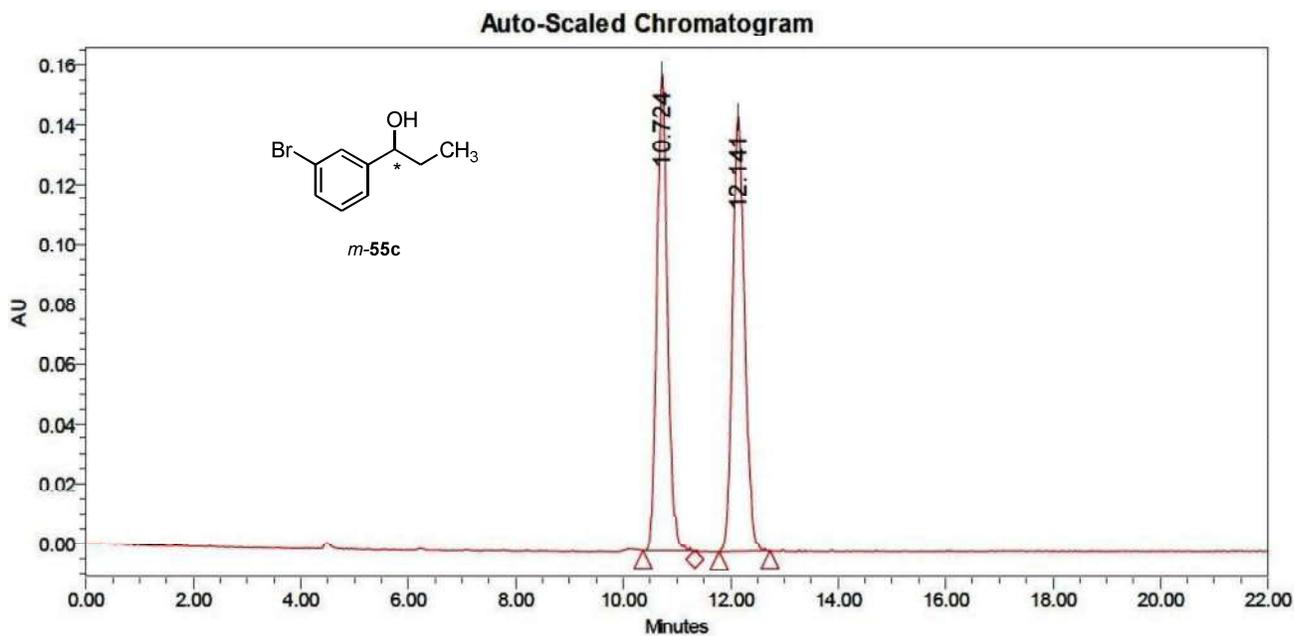
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 14.664 | 2765156 | 137907 | 50.20 |
| 2 | 16.542 | 2743305 | 120170 | 49.80 |



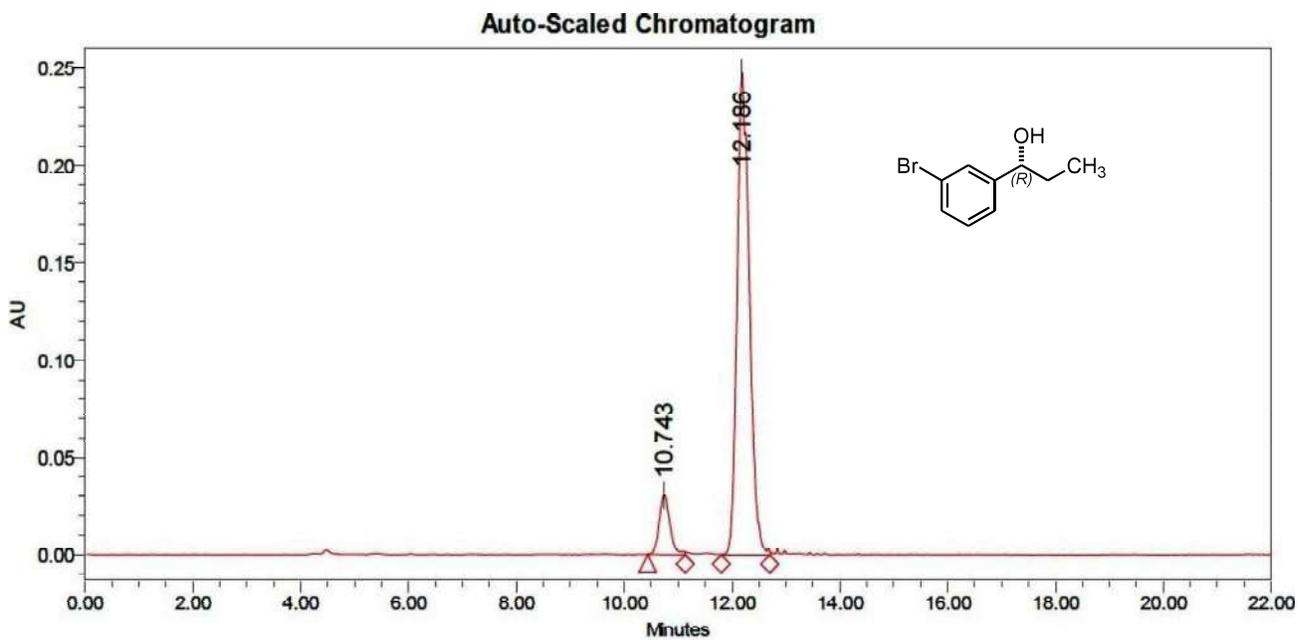
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 14.545 | 6982900 | 321240 | 88.95 |
| 2 | 16.563 | 867185 | 37485 | 11.05 |



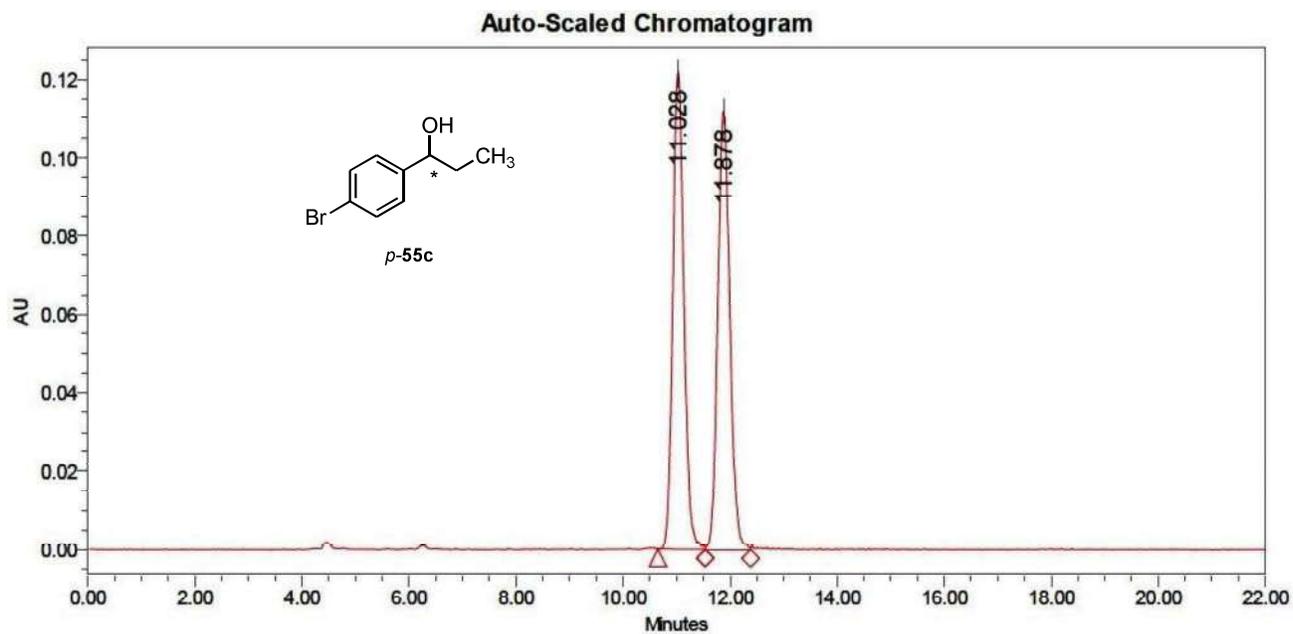
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 10.724 | 2183051 | 161102 | 49.01 |
| 2 | 12.141 | 2271317 | 145503 | 50.99 |



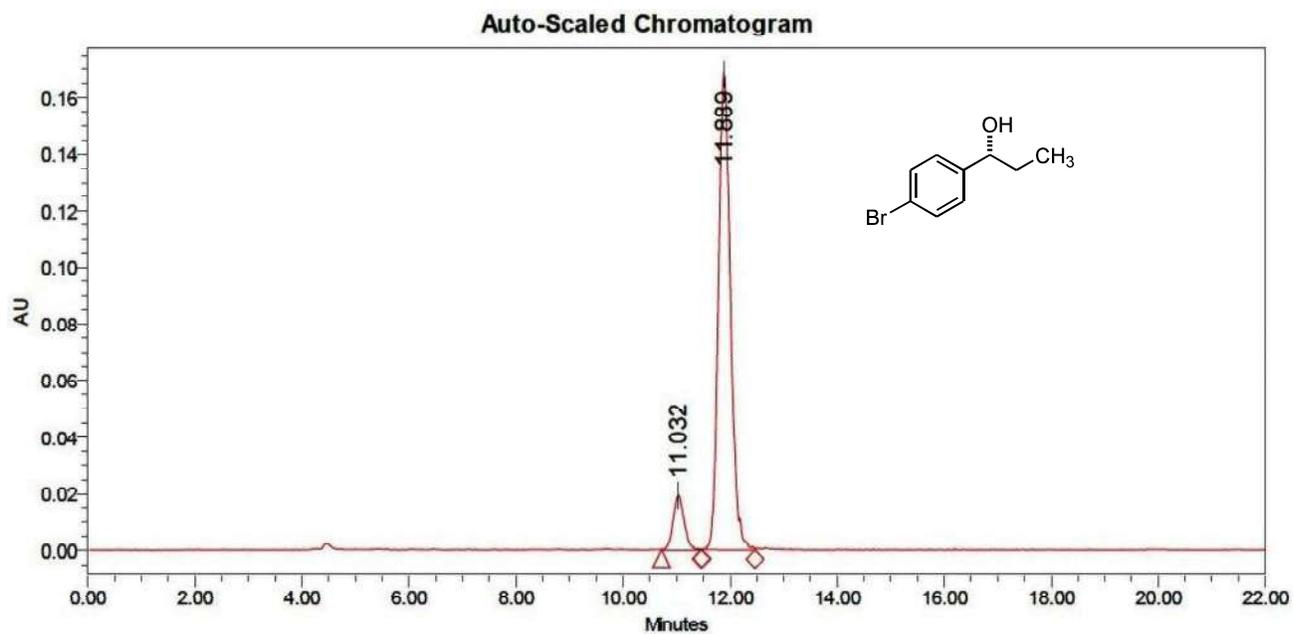
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 10.743 | 427454 | 30714 | 9.80 |
| 2 | 12.186 | 3932524 | 248540 | 90.20 |



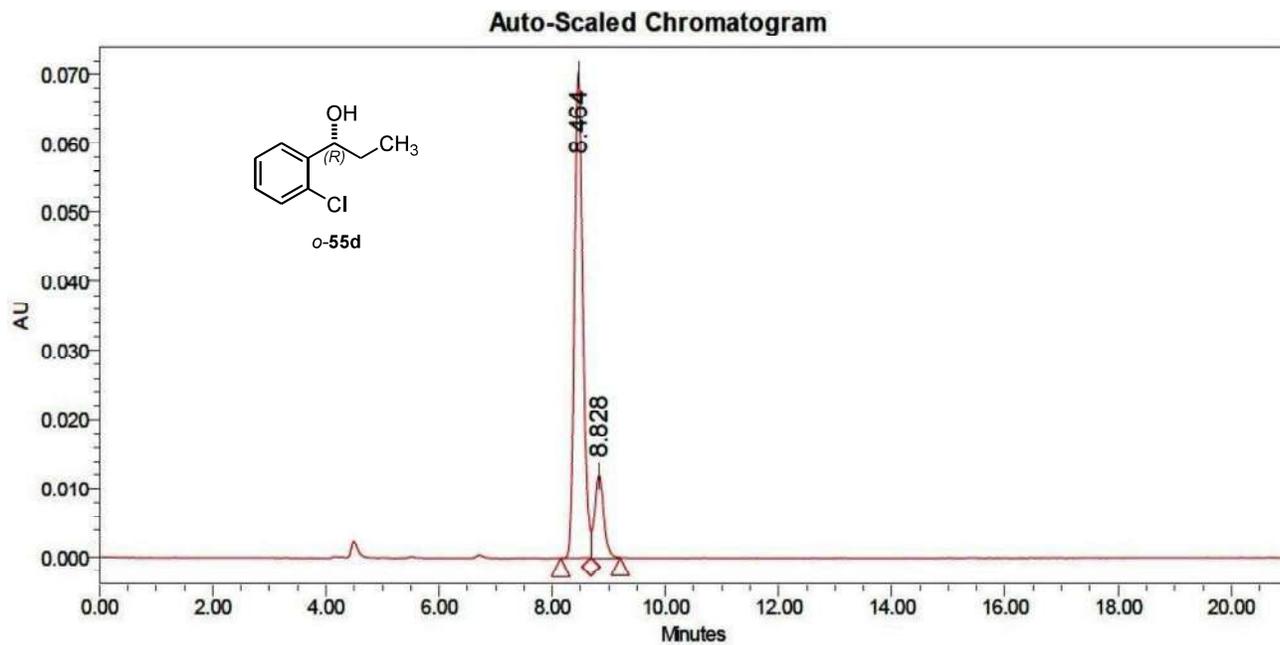
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 11.028 | 1748994 | 122053 | 50.06 |
| 2 | 11.878 | 1744671 | 112153 | 49.94 |



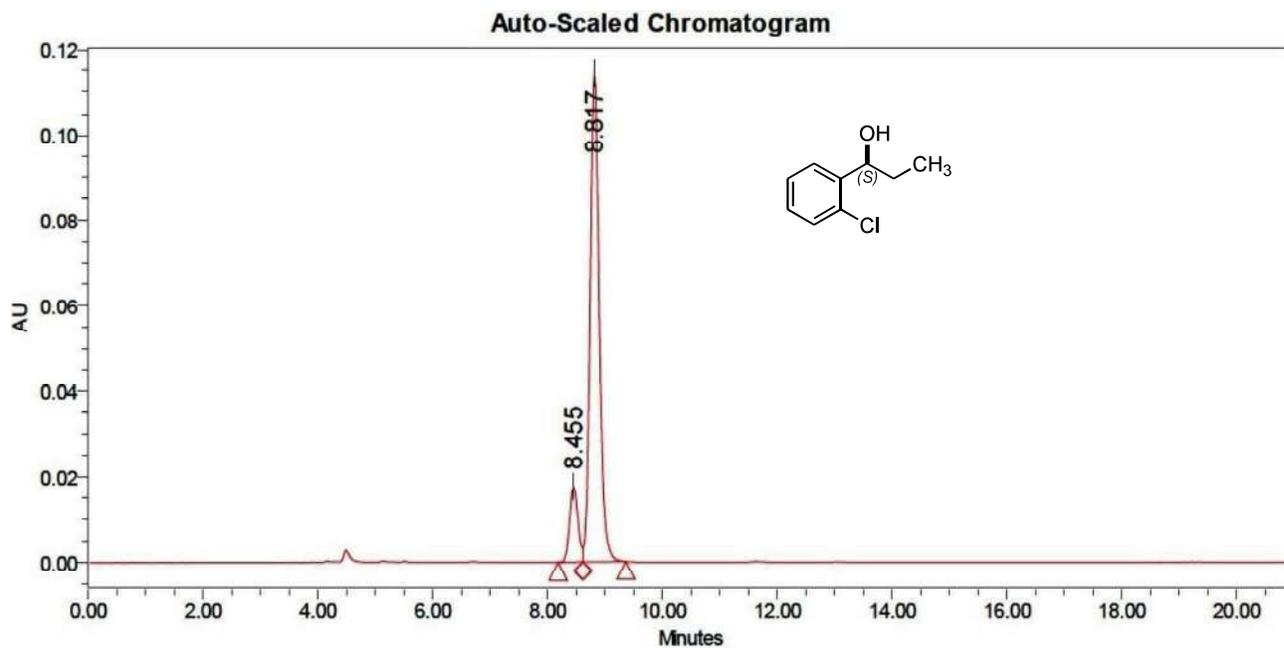
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 11.032 | 273797 | 19353 | 9.42 |
| 2 | 11.889 | 2634220 | 168409 | 90.58 |



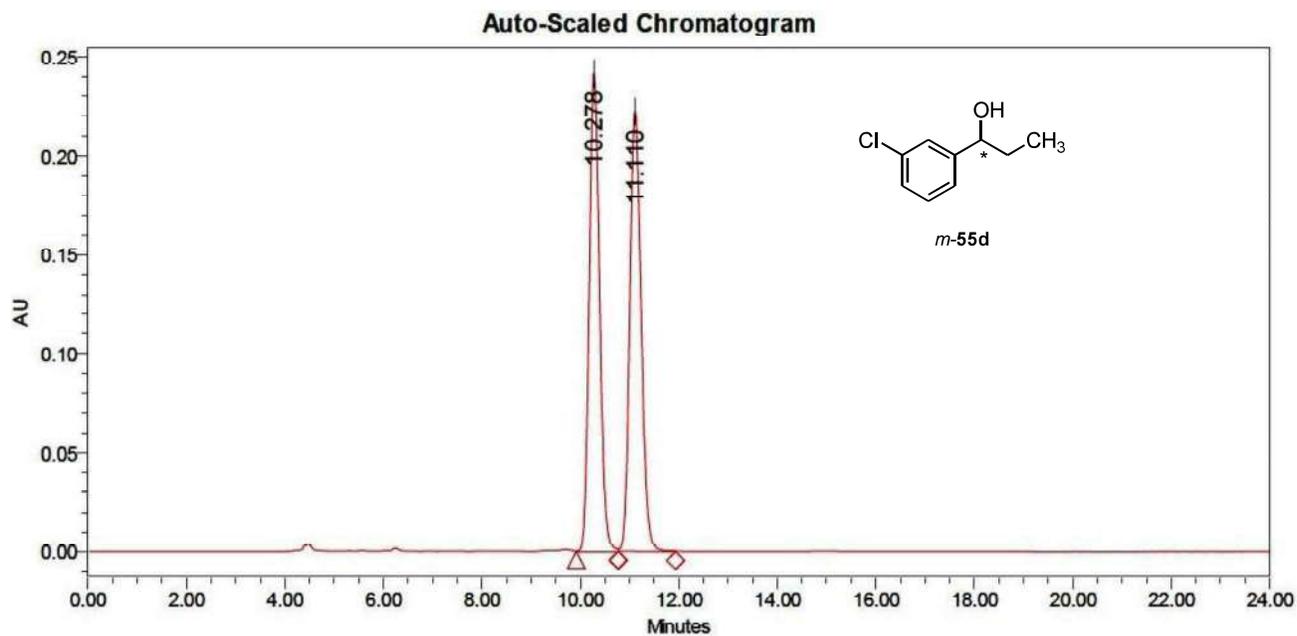
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|-------|--------|--------|--------|
| 1 | 8.464 | 731007 | 70405 | 84.18 |
| 2 | 8.828 | 137418 | 12051 | 15.82 |



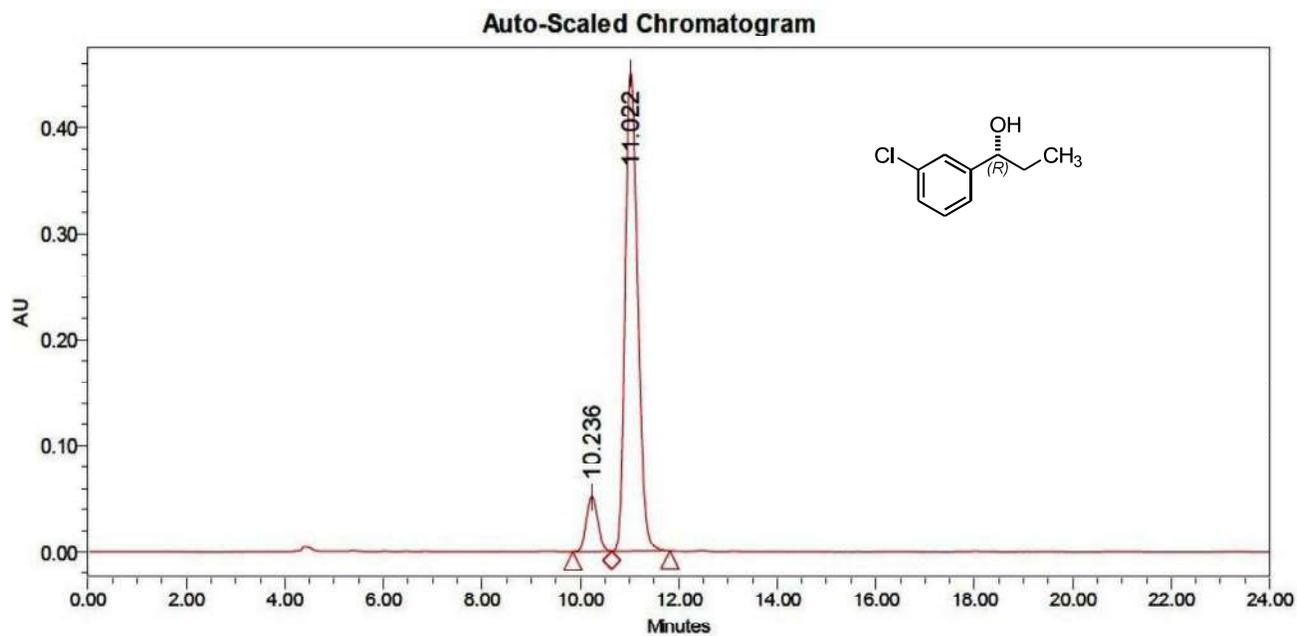
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|-------|---------|--------|--------|
| 1 | 8.455 | 178574 | 17677 | 12.47 |
| 2 | 8.817 | 1253128 | 114323 | 87.53 |



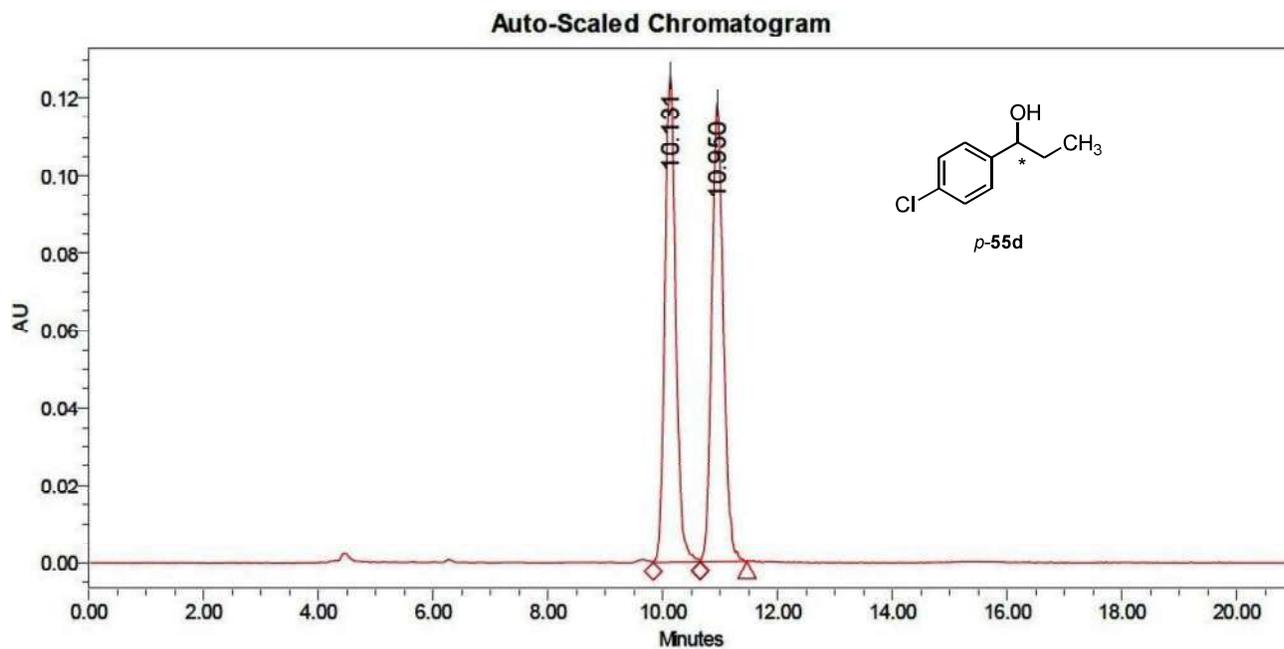
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 10.278 | 3522397 | 242388 | 49.70 |
| 2 | 11.110 | 3565042 | 222800 | 50.30 |



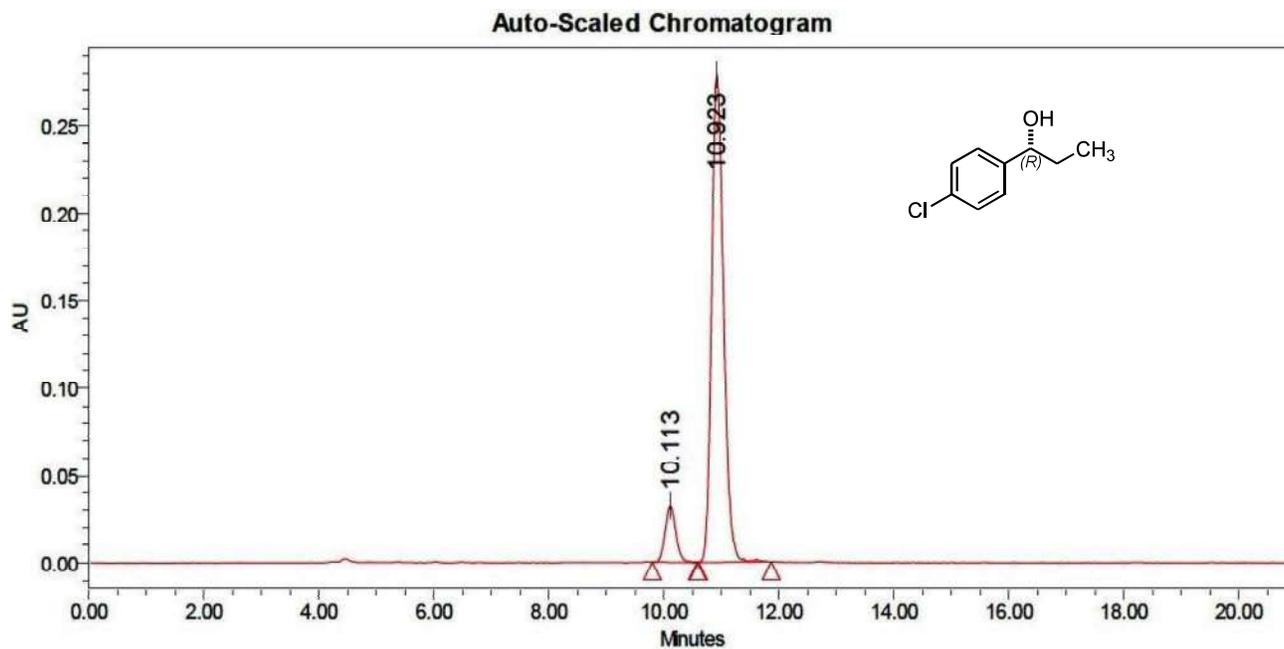
Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 10.236 | 837867 | 51806 | 9.52 |
| 2 | 11.022 | 7962865 | 452071 | 90.48 |



Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 10.131 | 1665240 | 125695 | 50.05 |
| 2 | 10.950 | 1662052 | 118406 | 49.95 |



Peak Results

| | RT | Area | Height | % Area |
|---|--------|---------|--------|--------|
| 1 | 10.113 | 415695 | 32167 | 9.35 |
| 2 | 10.923 | 4028918 | 279802 | 90.65 |