



**Centro de Investigación y de Estudios  
Avanzados del Instituto Politécnico Nacional**

**UNIDAD ZACATENCO**

**DEPARTAMENTO DE**

**QUÍMICA**

**Diseño, Síntesis y Evaluación de Organocatalizadores a Base de Fosforamidas Quirales  
Incorporando el Fragmento de (R)- o (S)-Prolina para Procesos en Medio Acuoso**

**T E S I S**

Que presenta

**Q. F. B. Carlos Alberto Cruz Hernández**

Para obtener el grado de

**DOCTOR EN CIENCIAS**

En la especialidad de

**CIENCIAS QUÍMICAS**

Director de la tesis:

Dr. Eusebio Juaristi Cosío

Ciudad de México

Septiembre, 2018



Este trabajo fue realizado en el Laboratorio 51 del Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional bajo la Dirección del Dr. Eusebio Juaristi Cosío. Se recibió el apoyo económico de la beca doctoral 324029 (No. CVU 411595) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).



La estancia doctoral en el grupo de investigación del Dr. Eusebio Juaristi generó la publicación en colaboración de tres artículos y un capítulo de libro:

- Vargas-Caporali, J.; **Cruz-Hernández, C.**; Juaristi, E.\*. Synthesis of Versatile Bifunctional Derivatives of Chiral Diamines Obtained Through Anchimerically Assisted Nucleophilic Substitution Reactions on Diastereomeric Phenylprolinols. *Heterocycles*, **2012**, *86*, 1275-1300.
- Bandala, Y.; Reyes-Rangel, G.; Obregón-Zúñiga, A.; **Cruz-Hernández, C.**; Corzo, G.; Juaristi, E.\* *trans*-Hexahydrobenzoxazolidinones in the Enantioselective Synthesis of  $\beta^2$ -Amino Acids Containing Proteinogenic Side Chains. *European Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 2275-2283.
- Kumar, S.; **Cruz-Hernández, C.**; Pal, S.; Saunthwal, R.; Patel, M.; Tiwari, R.; Juaristi, E.; Verma, A. K.\* Tandem Approach to Benzothieno- and Benzofuropyridines from *o*-Alkynyl Aldehydes Via Silver-Catalyzed 6-endo-dig Ring Closure. *The Journal of Organic Chemistry*, **2015**, *80*, 10548-10560.
- Cruz-Hernández, C.; Juaristi, E.\* La computación en la Química, capítulo para el libro: Importancia de la Computación en la Ciencia y en Nuestra Vida Diaria. El Colegio Nacional: Ciudad de México, **2016**, páginas 105-137.

El trabajo desarrollado para la preparación de esta tesis permitió la publicación de:

- **Cruz-Hernández, C.**; Hernández-González, P. E.; Juaristi, E. (*R*)- and (*S*)-Proline-Derived Chiral Phosphoramides as Organocatalysts for the Enantiodivergent Aldol Reaction of Isatins with Cyclohexanone in the Presence of Water. *Synthesis*, **2018**, *50*, 1827-1840.
- **Cruz-Hernández, C.**; Hernández-González, P. E.; Juaristi, E. Proline-Glycine Dipeptidic Derivatives of Chiral Phosphoramides as Organocatalysts for the Enantiodivergent Aldol Reaction of Aryl Aldehydes and Isatins with Cyclohexanone in the Presence of Water. *Synthesis*, **2018**, *50*, 3445-3459.
- **Cruz-Hernández, C.**; Martínez-Martínez, Eduardo; Hernández-González, P. E.; Juaristi, E. Synthesis of a New *N*-Diaminophosphoryl-*N'*-[(2*S*)-2-pyrrolidinylmethyl]thiourea as a Chiral Organocatalyst for the Stereoselective Michael Addition of Cyclohexanone to Nitrostyrenes and Chalcones - Application in Cascade Processes for the Synthesis of Polycyclic Systems. *European Journal of Organic Chemistry*, **2018**, Aceptado, DOI: 10.1002/ejoc.201801339.

Durante el desarrollo del trabajo doctoral, se realizó una estancia de tres meses en el grupo de investigación del Dr. Akilesh Kumar Verma en la Universidad de Delhi, Campus Norte. Nueva Delhi, India.



## Dedicatorias.

- A la memoria de mi abuelo José Cruz Torres, por sus invaluable consejos, por compartir su pasión musical y sobre todo por enseñarme que el éxito profesional, es trabajar haciendo algo que en realidad no consideramos como trabajo debido a la dicha que nos provoca.
- A mis Padres Socorro Hernández y Juan Cruz, por los consejos y palabras de aliento. Por levantarme sólo las veces necesarias e impulsar mi camino en todo momento.
- A mis hermanos Karen y Oswaldo, por ser los pilares insustituibles en mi crecimiento personal porque su dedicación y perseverancia son mi inspiración.
- A mi familia; tíos, primos y abuelos, por su apoyo cariño y confianza.





## Agradecimientos.

- Al Dr. Eusebio Juaristi Cosío, por su 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 para el mejoramiento de esta.
- A la Q. F. B. Gloria Reyes Rangel, por su apoyo, sugerencias y compartir su enorme experiencia en síntesis orgánica. Además de su valiosa y sincera amistad.
- A la Dra. Claudia Gabriela Ávila Ortiz, por su apoyo, comentarios y sugerencias durante el desarrollo del presente trabajo y por su gran amistad.
- A la Q. Perla Esmeralda Hernández González, por su perseverancia y el invaluable esfuerzo que realizó para contribuir con este trabajo, pero sobre todo por su excelente amistad.
- A Eduardo Martínez, por su contribución en el desarrollo de este trabajo y por su amistad.
- A mis colegas de los laboratorios 19 y 51 del departamento de Química del CINVESTAV; Dr. Arturo Obregón, Q. Omar Sánchez, Lenin Díaz, Dr. Luis A. Polindara, Dr. Martín Landeros, Dra. Erika, Jiménez, Dr. Jorge Vargas, Dr. Alberto Vega, Dra. Margarita Escudero, Dra. Elizabeth Machuca, Mario Pérez, por sus valiosos consejos para mejorar el trabajo y por su valiosa amistad.
- A la Q. F. B. Teresa Cortez Picasso, por los conocimientos compartidos para el uso del equipo JEOL ECA-500, su muy valioso apoyo en la obtención de espectros de RMN y su gran 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. Por su inestimable amistad.
- A la Q. F. B. María Luisa Rodríguez Pérez, por su enseñanza en el uso del equipo de RMN de 300 MHz y apoyo en la obtención de espectros.
- Al M. en C. Víctor M. González Díaz, por su apoyo en la obtención de espectros de RMN de 400MHz.

- Al personal de la Biblioteca de Química; Alicia Hernández, Alejandra Rodríguez y Gonzalo Trejo, por la increíble administración de la biblioteca, por su apoyo en la búsqueda de artículos y amistad.
- Al Sr. Antonio Gómez, por su apoyo en la destilación de disolventes y manejo en equipos de hidrogenación. Además de su gran amistad.
- A la Sra. Gabina Dionisio Cadena, por su excelente apoyo en la preparación de material de laboratorio y reciclado de sílica gel. Además de su valiosa amistad.
- Al Ing. Israel Arenas Mendoza y a Carlos González Barragán, por su apoyo en cuestiones informáticas y electrónicas. Sin dejar de mencionar su amistad.
- A las secretarías Gloria León Maturano, Ma. De Lourdes Murillo Escutia y Noemi Munguia Mendoza, por el apoyo secretarial en cuestiones de coordinación académica, realización de trámites y amistad.
- A los integrantes del Club de Síntesis Orgánica organizados por el Dr. Armando Luján, por compartir conocimientos y dudas.
- Al Sr. José Leonardo Romero Sánchez y Sr. Humberto Urieta González, por su apoyo en la construcción y reparación de material de vidrio.
- Al personal técnico del departamento de Química, por su importante labor para hacer posible su correcto funcionamiento.
- A mis hermanos de otra sangre; Brenda, Arlen, Liuba, Marlene, Omar, César, Israel, Jacob y Juan, por su inestimable amistad y apoyo.

# ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS .....	I
ÍNDICE DE COMPUESTOS .....	V
Resumen.....	XIII
Abstract .....	XVI
FUNDAMENTOS TEÓRICOS .....	1
Estereoquímica.....	3
Importancia de la quiralidad .....	7
Principios de la síntesis asimétrica.....	9
Organocatálisis asimétrica .....	11
Mecanismos de acción en organocatálisis .....	15
Referencias.....	21
CAPÍTULO 1: Diseño y Síntesis de Ácidos Diamidofosfóricos y su Evaluación Preliminar como Organocatalizadores en Síntesis Asimétrica .....	23
1.1 Resumen.....	25
1.2 Antecedentes .....	25
1.3 Objetivos .....	34
1.5 Justificación .....	34
1.5 Resultados y discusión .....	35
1.5.1 Síntesis del catalizador .....	35
1.5.2 Evaluación del ácido diamidofosfórico (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i> 2' <i>S</i> )- <b>7</b> como organocatalizador .....	49
1.5.3 Comparación de labilidad del ácido diamidofosfórico sintetizado con los reportados en la literatura .....	51
1.6 Conclusiones.....	53
1.7 Parte experimental.....	54
1.8 Referencias.....	71
CAPÍTULO 2: Síntesis de organocatalizadores derivados de ( <i>R</i> )- y ( <i>S</i> )-prolina que incorporan el fragmento de fosfordiamida quiral: Aplicación en la reacción aldólica asimétrica de ciclohexanona a isatinas en presencia de agua .....	77
2.1 Resumen.....	79
2.2 Antecedentes .....	79
2.3 Objetivos .....	88
2.4 Justificación .....	88
2.5 Resultados y discusión .....	89
2.5.1 Síntesis de los catalizadores.....	89
2.5.2 Evaluación organocatalítica en la adición aldólica de ciclohexanona a arilaldehídos .....	94
2.5.3 Evaluación organocatalítica en la adición aldólica de ciclohexanona a isatinas.....	96
2.6 Conclusiones.....	103
2.7 Parte experimental.....	104
2.8 Referencias.....	107

CAPÍTULO 3: Síntesis de organocatalizadores dipeptídicos derivados de ( <i>R</i> )- y ( <i>S</i> )-prolina-glicina que Incorporan el fragmento de fosfordiamida quiral y su aplicación en la adición aldólica asimétrica en presencia de agua.....	121
3.1 Resumen.....	123
3.2 Introducción.....	124
3.3 Objetivos.....	127
3.4 Justificación.....	127
3.5 Resultados y discusión.....	128
3.5.1 Síntesis de los organocatalizadores planificados.....	128
3.5.2 Evaluación de los organocatalizadores sintetizados en la adición aldólica de ciclohexanona a arilcarbaldehidos.....	131
3.5.3 Evaluación de los organocatalizadores sintetizados en la adición aldólica de ciclohexanona a isatinas.....	136
3.6 Conclusiones.....	140
3.7 Parte experimental.....	141
3.8 Referencias.....	158
CAPÍTULO 4: Síntesis de <i>N</i> -diaminofosforil- <i>N'</i> -[(2 <i>S</i> )-2-pirrolidinilmetil]-tiourea y su aplicación en la adición de Michael asimétrica en presencia de agua y bajo condiciones libres de disolvente.....	161
4.1 Resumen.....	163
4.2 Introducción.....	164
4.3 Objetivos.....	170
4.4 Justificación.....	170
4.5 Resultados y discusión.....	171
4.5.1 Síntesis del catalizador.....	171
4.5.2 Evaluación organocatalítica en la adición de Michael de ciclohexanona a <i>trans</i> - $\beta$ -nitroestirenos.....	175
4.5.3 Evaluación organocatalítica en la adición de Michael de ciclohexanona a chalconas.....	176
4.5.4 Evaluación organocatalítica en la adición de Michael de acetofenona a <i>trans</i> - $\beta$ -nitroestirenos.....	178
4.5.5 Propuesta de ciclo catalítico efectuado por nuestro catalizador para la adición de Michael....	179
4.5.6 Evaluación organocatalítica en la ciclación formal [3+3] vía un proceso en cascada que involucra Adición de Michael – transferencia de protón – reacción aldólica.....	180
4.6 Conclusiones.....	184
4.7 Parte experimental.....	185
4.8 Referencias.....	197
CAPÍTULO 5: Síntesis de los catalizadores <b>15</b> , <b>25</b> y <b>37</b> incorporando el fragmento de ( <i>R</i> )-1-(2-naftil)etilamina y su comparación con los derivados de ( <i>R</i> )-feniletilamina.....	201
5.1 Resumen.....	203
5.2 Introducción.....	203
5.3 Objetivos.....	208
5.4 Justificación.....	208

5.5 Resultados y discusión .....	217
5.5.1 Síntesis del fragmento fosforamida incorporando los segmentos naftiletilo y determinación de sus descriptores estereoquímicos.....	217
5.5.2 Síntesis del catalizador que incorpora (S)-prolina y su evaluación en organocatálisis.....	219
5.5.3 Síntesis del catalizador que incorpora el fragmento dipeptídico (S)-Pro-Gly y su evaluación en la adición aldólica a arilcarbaldehídos .....	221
5.5.4 Síntesis de la N-fosforil-N'-(2S)-[(2-pirrolidinil)metil]tiourea y su aplicación en la adición de Michael .....	224
5.6 Conclusiones.....	225
5.7 Parte experimental.....	226
5.8 Referencias.....	240
Epílogo .....	241
Anexos .....	A1-A130
Capítulo 1 .....	A1
Capítulo 2 .....	A22
Capítulo 3 .....	A53
Capítulo 4 .....	A101
Capítulo 5 .....	A122



## Abreviaturas y Acrónimos.

(-)	Levógiro	Cat.*	Catalizador quiral
(+)	Dextrógiro	Cbz/Z	Benziloxicarbonilo
(E)	Entgegen	CbzCl	Cloroformiato de bencilo
(R)	Rectus	CCDC	Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge (Cambridge Crystallographic Data Centre)
(S)	Sinister		
(Z)	Zusammen	CC	Cromatografía en columna
a	Ancha	CCF	Cromatografía en capa fina
Å	Ángstrom	COSY	Correlación espectroscópica (Correlation Spectroscopy)
Ac	Acetilo	c	cuarteto
ac.	Acuoso	cd	cuarteto de dobles
AcOH	Ácido acético	ct	cuarteto de triples
AcOEt	Acetato de etilo	<i>d</i>	Dextrógiro
Anal. Calc.	Análisis elemental (calculado por combustión)	d	Señal Doble
APT	Prueba de protones unidos(Attached Proton Test)	dd	Señal Doble de doble
Ar	Arilo	ddd	Doble de doble de doble
atm	Atmósferas	dc	Doble de cuartetos
ATR	Reflectancia total atenuada	DMF	Dimetilformamida
Bn	Bencilo	DMSO	Dimetilsulfóxido
BnBr	Bromuro de bencilo	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
Boc	<i>ter</i> -Butoxicarbonilo	E	Energía
Boc <sub>2</sub> O	Bicarbonato de di- <i>ter</i> -butilo	E <sup>+</sup>	Electrófilo
c	concentración en g/100 mL	ee	Exceso enantiomérico
		EM	Espectrometría de masas

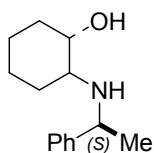
EN	Electronegatividad	Hz	Hertz (s <sup>-1</sup> )
equiv.	Equivalentes	<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propilo
ESI	Ionización por electrospray	IR	Infrarrojo
Et	Etilo	<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Et <sub>2</sub> O	Éter etílico	<i>I</i>	Levógiro
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina	<i>LUMO</i>	Orbital molecular no ocupado de menor energía ( <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> )
EtOH	Etanol		
eV	Electron-Volts	[M + H] <sup>+</sup>	Ion molecular más protón
FT	Transformada de Fourier	M	Molar
g	Gramos	m	múltiple
<i>gem</i>	Geminal	<i>m</i> -	posición <i>meta</i> en anillo
GP	Grupo protector	m/z	Relación masa-carga
GS	Grupo Saliente	Me	Metilo
h	Horas	MeOH	Metanol
Hex	Hexano	MHz	Megahertz
HMBC	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation Spectroscopy)	min.	Minutos
		mL	Mililitros
		mm <sup>3</sup>	Milímetro cúbico
<i>HOMO</i>	Orbital molecular ocupado de mayor energía ( <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> )	mmHg	Milímetros de mercurio
		mmol	Milimoles
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución (High Performance Liquid Chromatography)	mol	Moles
		MsCl	Cloruro de metansulfonilo
HR	Alta resolución	MW	Microondas
HSQC	Coherencia cuántica heteronuclear simple (Heteronuclear Single-Quantum Correlation Spectroscopy)	n.d.	No determinado
		<i>n</i> -BuLi	Butil litio



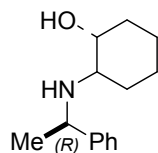
neat	Libre de disolvente	$S^\ddagger$	Estado de transición de configuración ( <i>S</i> )
nm	Nanómetros		
Nu <sup>-</sup>	Nucleófilo	$S_N1$	Sustitución Nucleofílica Unimolecular
<i>o</i> -	posición <i>orto</i> en arilo	$S_N2$	Sustitución Nucleofílica Bimolecular
<i>p</i> -	posición <i>para</i> en arilo	$S_Ni$	Sustitución Nucleofílica Interna
p.e.	Punto de ebullición	SOMO	Orbital molecular ocupado por un solo electron ( <i>Singly Occupied Molecular Orbital</i> )
p.f.	Punto de fusión		
P/P	Concentración porcentual peso-Peso	t	Tiempo
pH	$-\log[H^+]$	T	Temperatura
Ph	Fenilo	t.a.	Temperatura ambiente
PhNCS	Fenil isotiocianato (Reactivo de Edman)	<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -Butilo
$pK_a$	$-\log[K_a]$	td	Triple de dobles
ppm	partes por millon	TFA	Ácido trifluoroacético
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -Tolilo	THF	Tetrahidrofurano
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico	TMS	Trimetilsilil
Pyr	Piridina	TOF	Tiempo de vuelo (time of fly)
q	Quintuple	Tol	Tolueno
R	Sustituyente alquilo	ROESY	Espectroscopía de efectoOverhauser de marco giratorio (Rotating Frame Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
$R^\ddagger$	Estado de transición de configuración ( <i>R</i> )	TOF	Tiempo de vuelo
Rac.	Racémico	Ts	Toluensulfonilo (tosilo)
rd	Relación diastereomérica	UV	Ultravioleta
re	Relación enantiomérica	V	Volumen
RMN	Resonancia Magnética Nuclear	V/V	Concentración porcentual volumen-volumen
s	Señal simple		

$\delta_c$	Desplazamiento químico de carbono
$\delta_H$	Desplazamiento químico de hidrógeno
$\Delta S$	Entropía
$\Delta S^\ddagger$	Entropía de activación
$\Delta\Delta G^\ddagger$	Diferencia de energías de activación
$\lambda$	Longitud de onda
$\tilde{\nu}$	Numero de onda en $\text{cm}^{-1}$

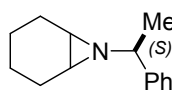
# ÍNDICE DE COMPUESTOS.



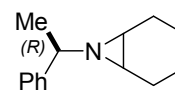
(SR,SR,S)-3



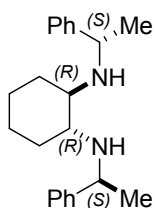
(SR,SR,R)-3



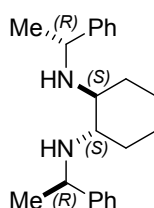
(S)-4



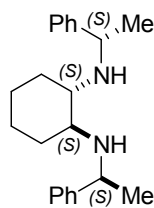
(R)-4



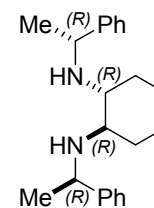
(1R,2R,1'S,2'S)-5



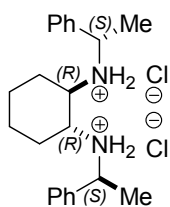
(1S,2S,1'R,2'R)-5



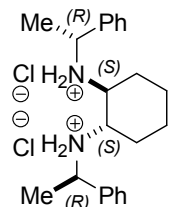
(1S,2S,1'S,2'S)-5



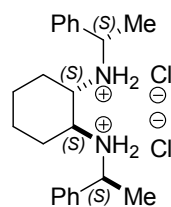
(1R,2R,1'R,2'R)-5



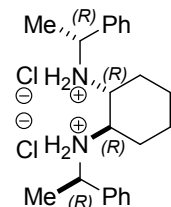
(1R,2R,1'S,2'S)-6



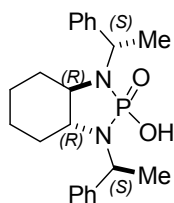
(1S,2S,1'R,2'R)-6



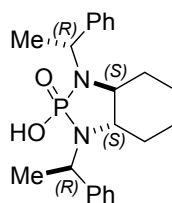
(1S,2S,1'S,2'S)-6



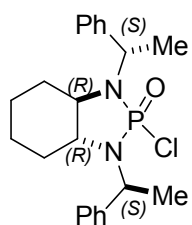
(1R,2R,1'R,2'R)-6



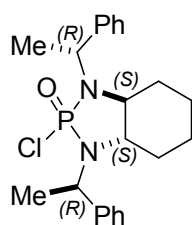
(1R,2R,1'S,2'S)-7



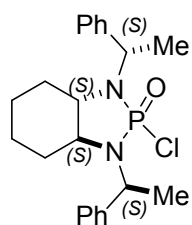
(1S,2S,1'R,2'R)-7



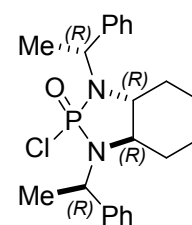
(1R,2R,1'S,2'S)-8



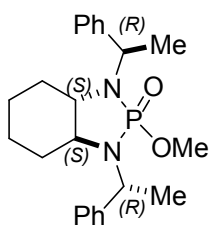
(1S,2S,1'R,2'R)-8



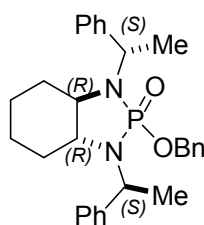
(1S,2S,1'S,2'S)-8



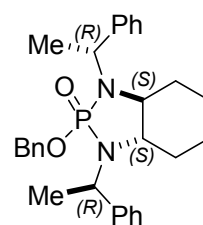
(1R,2R,1'R,2'R)-8



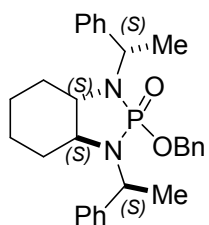
(1R,2R,1'S,2'S)-9



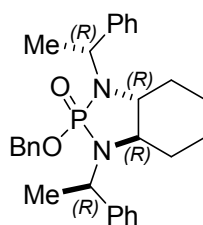
(1R,2R,1'S,2'S)-10



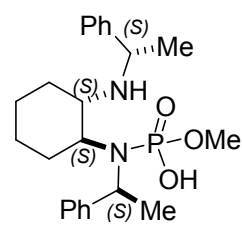
(1S,2S,1'R,2'R)-10



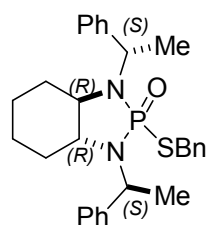
(1S,2S,1'S,2'S)-10



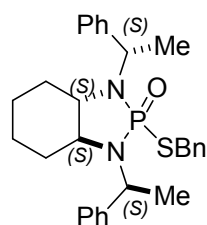
(1R,2R,1'R,2'R)-10



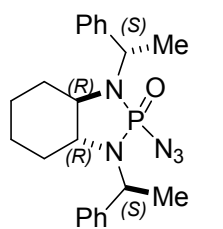
(1S,2S,1'S,2'S)-11



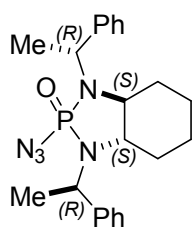
(1R,2R,1'S,2'S)-12



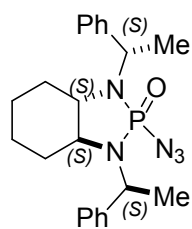
(1S,2S,1'S,2'S)-12



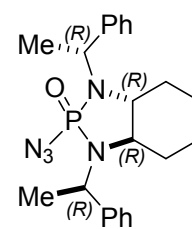
(1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*)-13



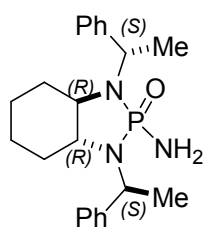
(1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-13



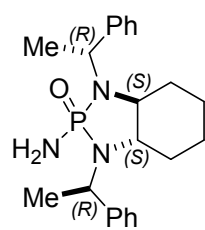
(1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-13



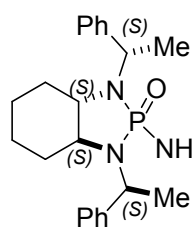
(1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-13



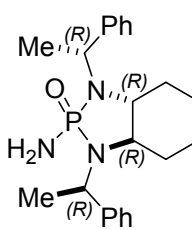
(1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*)-14



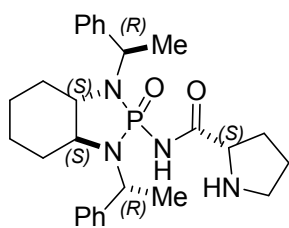
(1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-14



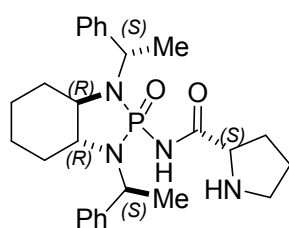
(1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-14



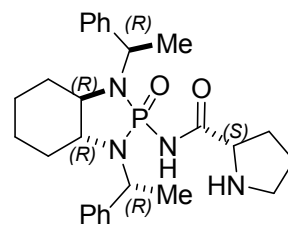
(1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-14



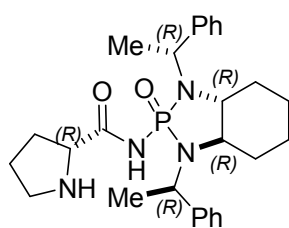
(1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-15a



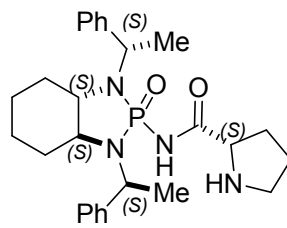
(1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*,2''*S*)-15b



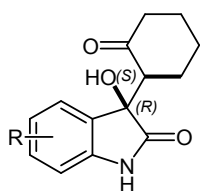
(1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-15c



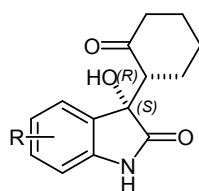
(1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*R*)-15d



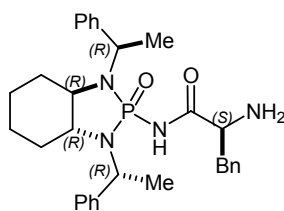
(1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*,2''*S*)-15e



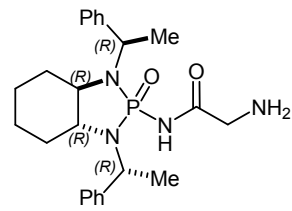
(R,S)-18a-e



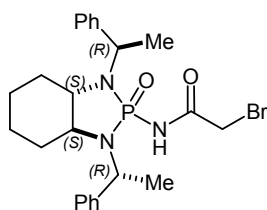
(S,R)-18a-e



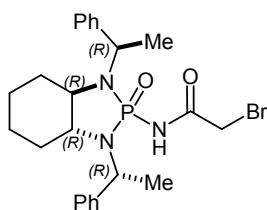
(1R,2R,1'R,2'R)-19



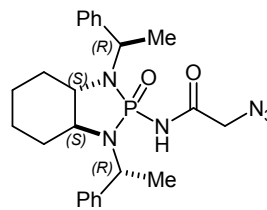
(1R,2R,1'R,2'R)-20



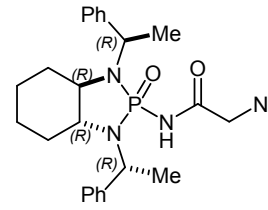
(1S,2S,1'R,2'R)-21



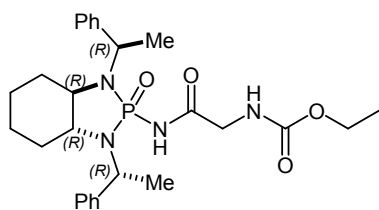
(1R,2R,1'R,2'R)-21



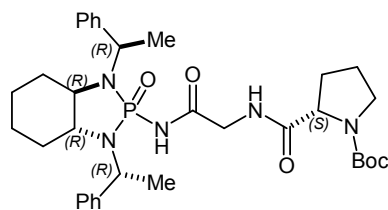
(1S,2S,1'R,2'R)-22



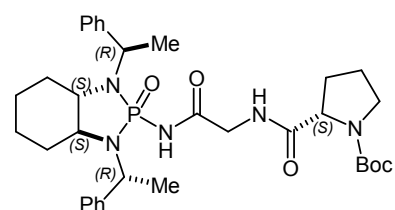
(1R,2R,1'R,2'R)-22



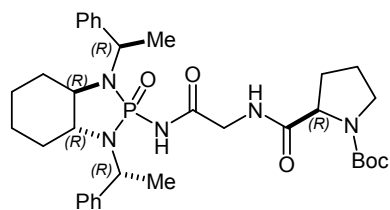
(1R,2R,1'R,2'R)-23



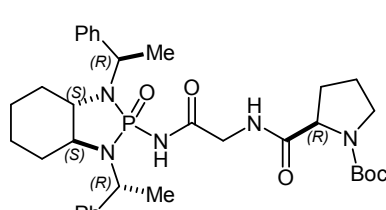
(1R,2R,1'R,2'R,2'S)-24a



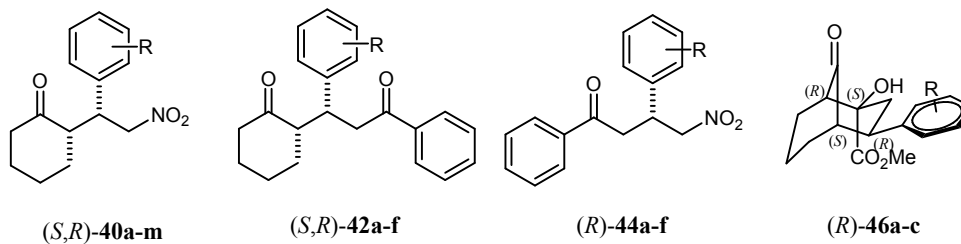
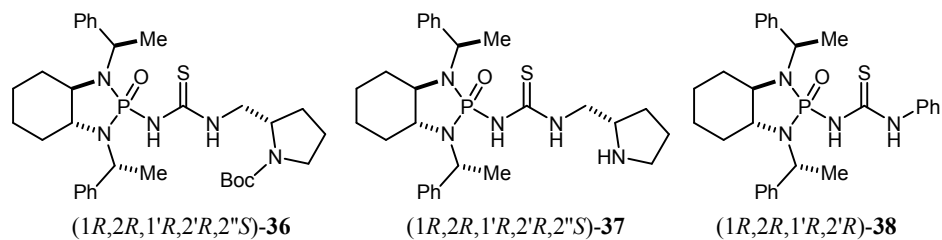
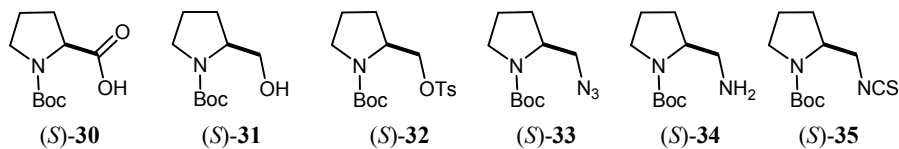
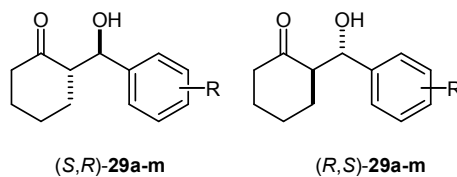
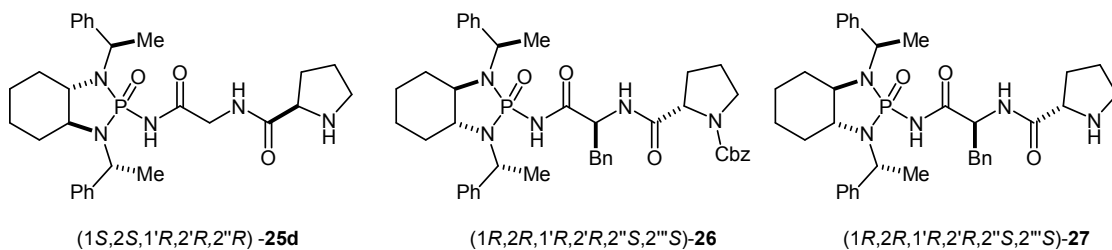
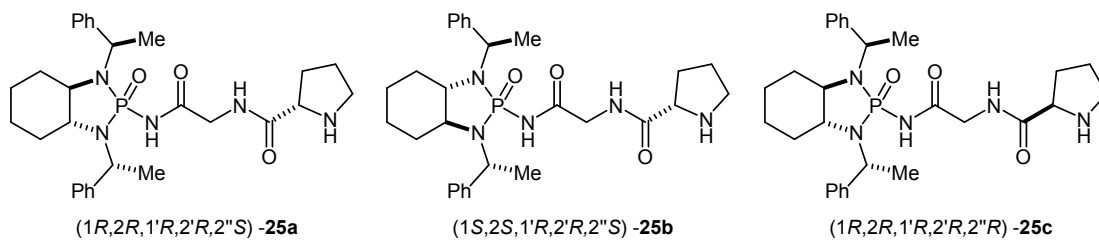
(1S,2S,1'R,2'R,2'S)-24b

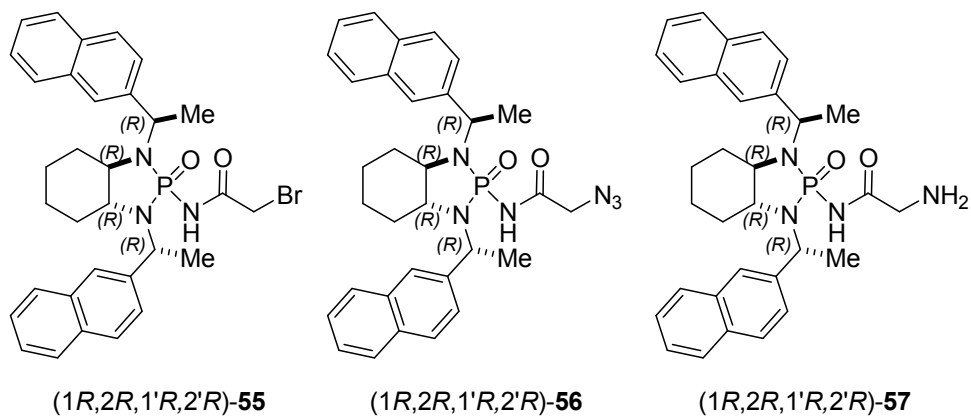
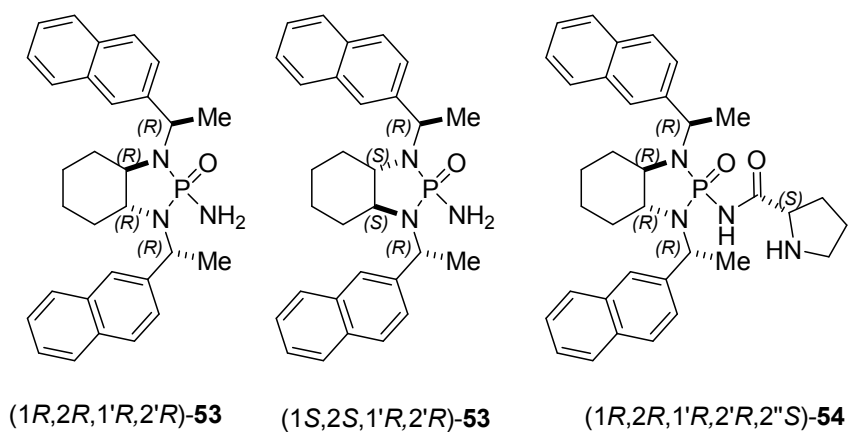
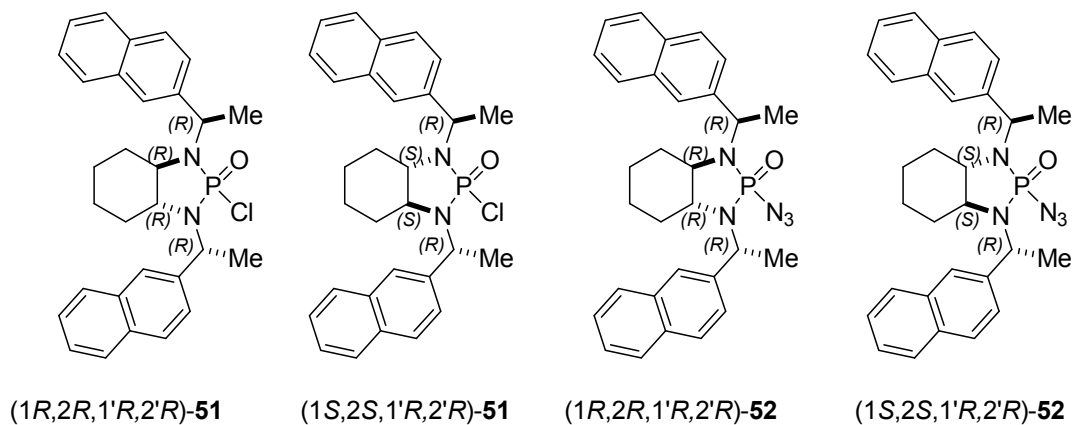
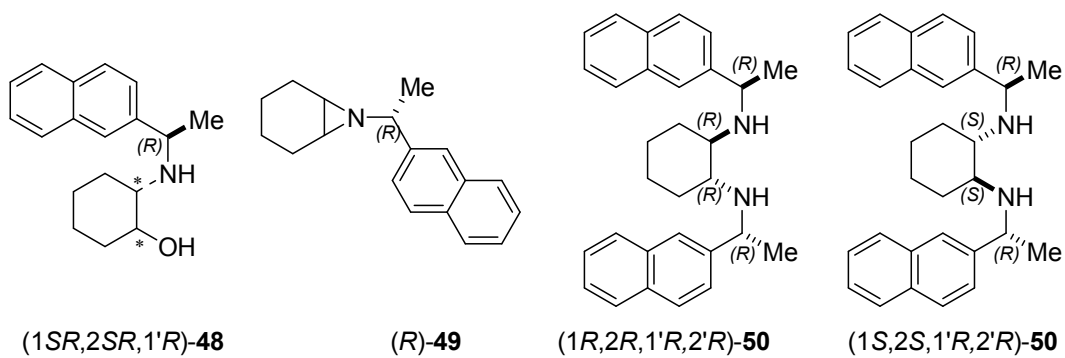


(1R,2R,1'R,2'R,2'R)-24c

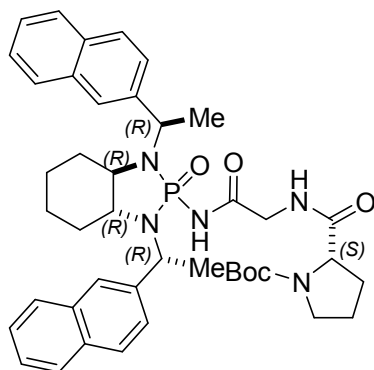


(1S,2S,1'R,2'R,2'R)-24d

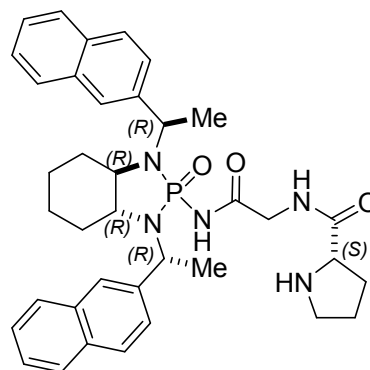




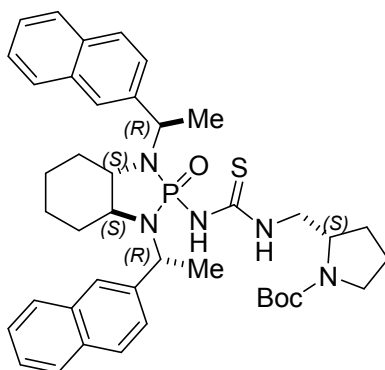




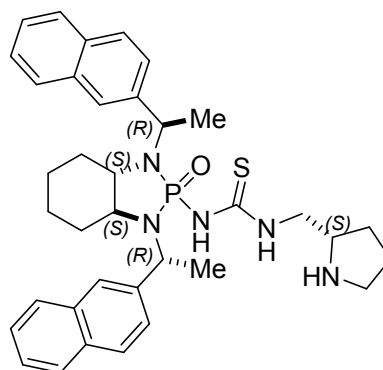
(1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-58



(1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-59



(1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-60



(1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-61



## RESUMEN.

La organocatálisis ha emergido como una importante metodología para la síntesis asimétrica, complementaria a la catálisis enzimática y a aquella mediada por compuestos de coordinación con metales de transición. En este contexto, el uso de organocatalizadores presenta ciertas ventajas como que son fáciles de preparar y generalmente más baratos, además de que no requieren —en la mayoría de los casos— de condiciones de reacción especiales debido a que suelen ser más estables a la humedad y al oxígeno.

Los avances en organocatálisis han permitido identificar las características moleculares específicas necesarias para el funcionamiento de los compuestos orgánicos como catalizadores y desarrollar diversas formas de activación o modos de acción acordes con el sustrato y tipo de reacción que se desea llevar a cabo. Además, la búsqueda de condiciones de reacción más amigables con el medio ambiente ha llevado al desarrollo de estructuras que puedan ser empleadas bajo condiciones libres de disolvente (*neat*), empleando agua como disolvente, o inclusive incorporar los fragmentos catalíticamente activos en soportes sólidos, o como parte de líquidos iónicos con lo que se facilita su recuperación y reciclaje.

Así pues, este trabajo presenta el desarrollo de diversos catalizadores con características hidrófobas para su utilización en procesos en presencia de agua, un disolvente considerado barato, seguro y de baja repercusión ambiental. El diseño de dichos catalizadores se fundamentó en el conocimiento de las diversas formas de activación en organocatálisis, desde interacciones no covalentes como el enlace de hidrógeno en los catalizadores tipo ácido de Brønsted, hasta covalentes como la catálisis vía enamina y otras mediadas por bases de Lewis.

El presente trabajo está dividido en cinco capítulos que narran de manera tanto cronológica como lógica la implementación de cambios estructurales en los catalizadores a fin de mejorar su actividad en determinada reacción, o inclusive cambiar su espectro de acción a transformaciones diferentes pero relacionadas.

Así, en el Capítulo 1 se aborda el diseño, inspirado en los ácidos fosfóricos de Terada-Akiyama, y la síntesis de ácidos diamidofosfóricos derivados de (1*SR*,2*SR*)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-bis((*SR*)-1-feniletil)ciclohexan-1,2-diamina y su evaluación en diversas reacciones organocatalizadas por ácidos de Brønsted como son la reacción de Diels-Alder, la adición de Michael y la reacción multicomponente de Biginelli. Desafortunadamente, a diferencia de los ácidos fosfóricos reportados en la literatura, estos compuestos demostraron ser lábiles en presencia de nucleófilos, los cuales dan lugar a la adición al grupo fosforilo y la subsecuente ruptura del anillo para regenerar las diaminas de partida. En este sentido, se cree que la labilidad se debe a la generación de un momento dipolar causado por el patrón de sustitución en torno al átomo de fósforo de nuestro derivado.

En el Capítulo 2 se llevó a cabo el diseño de un organocatalizador nuevo con características hidrófobas para la adición aldólica, tomando en cuenta tres factores importantes: 1) La presencia del anillo de pirrolidina de la prolinamida para efectuar la catálisis vía enamina, 2) la presencia de un grupo que incremente de forma considerable la acidez del hidrógeno amídico para favorecer la activación del electrófilo correspondiente vía enlace de hidrógeno y 3) la presencia de grupos alifáticos quirales que generen el medio asimétrico y además confieran las características hidrófobas deseadas. Con este fin, se llevó a cabo el acoplamiento entre la (*R*)- o la (*S*)-prolina con un fragmento de fosoramida quiral, generando así un nuevo sistema catalítico que demostró ser eficaz para la adición aldólica de ciclohexanona a isatinas, una transformación que hasta el momento ha sido más exitosa mediante el uso de aminas primarias como organocatalizadores.

En el Capítulo 3 se efectuaron modificaciones estructurales al catalizador reportado en el capítulo dos, con base en que éste fue incapaz de llevar a cabo la adición selectiva de ciclohexanona a arilcarbaldehídos. Así, se evaluó la presencia de un grupo espaciador que además de incrementar la cavidad del organocatalizador para acomodar el electrófilo, cuenta con un donador extra de enlace de hidrógeno. Con esto se logró incrementar la inducción asimétrica en reacciones que recurren al uso de arilaldehídos como sustrato para la adición aldólica con ciclohexanona y además se mantuvo la actividad al emplear isatinas como sustratos.

En el Capítulo 4 se desarrolló un organocatalizador nuevo a base de tiourea y prolinamina para su aplicación en la adición de Michael de compuestos carbonílicos enolizables como son la ciclohexanona y la acetofenona a nitroestirenos y chalconas, generando excelentes resultados tanto en rendimiento como en estereoselectividad. Posteriormente, este sistema catalítico fue explotado para la elaboración de estructuras complejas mediante el proceso en cascada que involucra la adición de Michael – transferencia de protón – adición aldólica, que da como resultado una ciclación formal (3+3).

Finalmente, en el Capítulo 5 se llevó a cabo la síntesis de derivados de los catalizadores presentados en los Capítulos 2-4, esta vez incorporando el fragmento de (2*R*)-2-(1-naftil)etilamina en lugar de la (2*R*)-feniletilamina. Esto con base en la observación de que grupos más voluminosos pueden en general incrementar notablemente la estereoinducción en los procesos de organocatálisis. La síntesis de estos derivados fue análoga a la presentada en los capítulos anteriores, siendo la determinación de la estereoquímica correcta el problema más complejo a enfrentar. Sin embargo, el análisis de RMN así como la afortunada obtención de un cristal idóneo para estudios de difracción de rayos X permitió la resolución inequívoca a este problema. Por su parte, todos los catalizadores análogos dieron lugar a selectividades muy semejantes a las mostradas con sus congéneres menos voluminosos.

## ABSTRACT.

Organocatalysis has emerged as an important methodology for asymmetric synthesis and complements enzymatic catalysis, as well as that mediated by transition metals in coordination compounds. In this context, the use of organocatalysts has certain advantages such as their preparation is easy and generally cheaper, their use does not require special reaction conditions because they tend to be more stable to moisture and oxygen.

The advances in organocatalysis have made it possible to identify the specific molecular characteristics necessary for the effective role of organic compounds as catalysts and the development of various activation modes according to the substrate and the type of reaction. In addition, the search for environmentally friendlier reaction conditions has led to the development of structures that can be used. For example, under solvent-free conditions (neat), water, or even by incorporation of the catalytically active fragments into solid supports or as part of ionic liquids, which facilitates their recovery and recycling.

Thus, this work describes the development of several novel catalysts with hydrophobic characteristics for use in processes in the presence of water, a cheap, safe and low environmental impact solvent. The design of these catalysts was based on the understanding of the various forms of activation in organocatalysis, from non-covalent interactions such as hydrogen bonding in Brønsted acid type catalysis to covalent catalysis via enamine and other Lewis-base catalysts.

The present report of the thesis work was divided into five chapters that narrate both chronologically and logically the implementation of structural changes in the catalysts to improve their activity in a given reaction, or even change their spectrum of action to different but related transformations.

Chapter one concerns the design, inspired by the phosphoric acids of Terada-Akiyama, and the synthesis of diamidophosphoric acids derived from (1*SR*,2*SR*)-*N*1,*N*2-bis-((*SR*)-1-phenylethyl) cyclohexan-1,2-diamine and its evaluation in organocatalyzed reactions by Brønsted acids such

as the Diels-Alder reaction, the asymmetric Michael addition and the enantioselective Biginelli's multicomponent reaction. Unfortunately, by contrast with the phosphoric acids reported in the literature, these compounds proved to be labile in the presence of nucleophiles, which give rise to the addition to the phosphoryl group and subsequent rupture of the ring to regenerate the corresponding starting diamines. In this regard, we believe that lability is due to the generation of a dipolar moment, as a consequence of the substitution pattern around the phosphorus atom of our derivative.

In Chapter Two the design of a new organocatalyst with hydrophobic characteristics for aldol addition reactions was carried out taking into account three important factors: 1) The presence of the pyrrolidine ring of prolinamide to ensure enamine chemistry, 2) the presence of a group that increases the acidity of an amide hydrogen in order to activate the corresponding electrophile via hydrogen bonding, and 3) the incorporation of chiral aliphatic groups that generate the asymmetric environment and also confer the desired hydrophobic characteristics. To this end, the coupling between (*R*) - or (*S*) -proline with our chiral phosphoramidate was carried out, thus generating a new catalytic system that proved to be effective for the aldol addition of cyclohexanone to isatins, a transformation that until now has been more explored by means of primary amines as catalysts.

Chapter Three discusses the structural modifications that were made to the catalyst described in Chapter Two, on the basis that it was unable to carry out the selective addition of cyclohexanone to arylcarbaldehydes. In particular, the effect of a spacer group was evaluated which, in addition to increasing the organocatalyst's cavity for incorporation of the electrophile, presents an additional hydrogen bond donor. With this modification, it was indeed possible to improve the asymmetric induction in reactions involving arylaldehydes as substrate for the aldol addition with cyclohexanone. Furthermore, the catalytic activity using isatins as the substrate was maintained.

In Chapter Four, a new organocatalyst based on thiourea and prolinamine was developed for its application in the Michael addition of enolizable carbonyl compounds such as cyclohexanone and

acetophenone to nitrostyrenes and chalcones, generating excellent stereoselectivity. Moreover, this system was exploited for the elaboration of complex structures through a cascade process that involves the Michael addition - proton transfer - aldol addition, which results in a (3+3) formal cyclization.

Finally, Chapter Five describes the synthesis of all the organocatalysts described in Chapters 2-4. These catalysts incorporate the (2*R*)-2-(1-naphthyl) ethylamine fragment instead of (2*R*)-phenylethylamine. This modification was carried out with the expectation that larger groups should increase the stereoinduction by the organocatalyst. The synthesis of these derivatives was similar to that presented in the previous chapters, being the determination of the correct stereochemistry the most complex problem to face. However, the NMR analysis as well as the successful obtaining of a crystal suitable for studies of X-ray diffraction allowed the unequivocal assignment of interest.

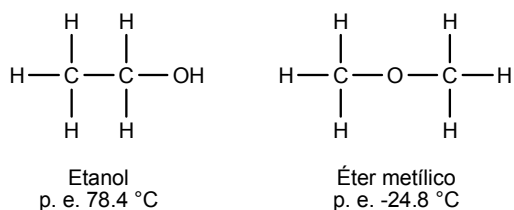


# **FUNDAMENTOS TEÓRICOS.**



## ESTEREOQUÍMICA.

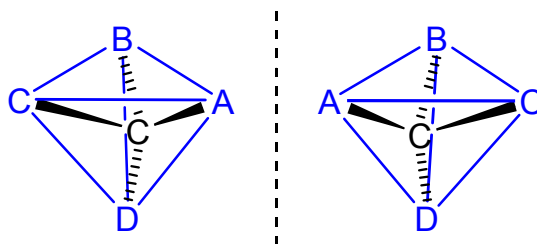
La Química es la ciencia que estudia la materia, su composición y estructura, así como las propiedades que derivan de éstas y que están íntimamente relacionadas con su comportamiento reactivo, su contenido energético, e inclusive con sus propiedades físicas. Así, se puede definir la estructura molecular con base en cuatro criterios: su *composición*, es decir el tipo y número de átomos de los cuales está conformada; su *conectividad*, que indica en qué forma están enlazados los átomos entre sí. En este aspecto, el conocimiento de estos dos criterios nos permite la diferenciación entre un tipo especial de compuestos que presentan la misma composición pero que difieren en conectividad, a los que se les denomina *isómeros constitucionales*. A pesar de tener la misma fórmula química, este tipo de isómeros presentan diferentes propiedades tanto físicas como químicas, como resultado de una secuencia de enlace distinta. Por ejemplo, existen dos compuestos con la fórmula  $C_2H_6O$  pero con características marcadamente diferentes: uno es el etanol y el otro el éter metílico; el primero reacciona exotérmicamente con sodio metálico para generar el correspondiente alcóxido con liberación de hidrógeno gaseoso, mientras que el otro es inerte (Figura 1).<sup>(1)</sup>



**Figura 1. Estructura de los isómeros constitucionales, etanol y el éter metílico. El primero reacciona violentamente con sodio metálico mientras que el segundo no.**

Como resultado de la tridimensionalidad de las moléculas, se tiene un tercer criterio que es la *configuración*, que describe el arreglo en el espacio de los átomos excluyendo aquellos resultantes de rotación en torno a enlaces sencillos ( $\sigma$ ). Este criterio da origen a otro tipo de isomería en la cual las moléculas presentan tanto la misma constitución como conectividad, y a pesar de esto son distintas. Por ejemplo, Engelhard encontró que el ácido  $\alpha$ -hidroxipropiónico (ácido láctico) aislado por Scheele de la leche agria en 1780 rota el plano de luz polarizada hacia la izquierda mientras que el encontrado en 1807 por Berzelius en los tejidos musculares lo hace a la derecha.

Este tipo de observaciones condujo a que en 1874 Le Bel y Van't Hoff propusieran que las moléculas que presentan esta situación, de misma composición y conectividad contienen átomos de carbono sustituidos con 4 ligantes diferentes, orientados hacia las esquinas de un tetraedro (Figura 2).<sup>(1,2)</sup>



**Figura 2. Estructura tetraédrica de un carbono con 4 ligantes distintos. Nótese que las estructuras guardan entre ellas una relación de imagen especular no superponible.**

De la Figura 2 también es evidente que estas estructuras guardan una relación de imágenes en el espejo y que no son superponibles, situación análoga a la ocurrida con nuestras manos. De hecho, a este tipo de estructuras se les denomina *quirales*, palabra que deriva del vocablo griego *quiros* (mano) y que se emplea para describir objetos que presentan esta característica estructural.

Así, al tipo de isómeros que presentan la misma constitución y conectividad pero que difieren en la orientación en el espacio de algunos de sus átomos se les denomina *estereoisómeros* y son estudiados por la *estereoquímica*, el área de la química dedicada al estudio tridimensional de las moléculas.

Los estereoisómeros se pueden dividir en dos grupos: 1) *isómeros conformacionales*, los cuales se pueden interconvertir por rotación en torno a un enlace  $\sigma$ , y 2) *isómeros configuracionales*, que pueden dividirse a su vez en dos subclases: a) *isómeros geométricos*, en los que la orientación restringida debido a un anillo o un enlace múltiple determina la disposición espacial de los átomos y b) *isómeros ópticos*, que difieren en la relación tridimensional de los sustituyentes en torno a uno o más átomos. Dentro de esta última categoría se encuentran los *enantiómeros* y los *diastereómeros*. La Figura 3 muestra la clasificación de los tipos de isomería.<sup>(3)</sup>

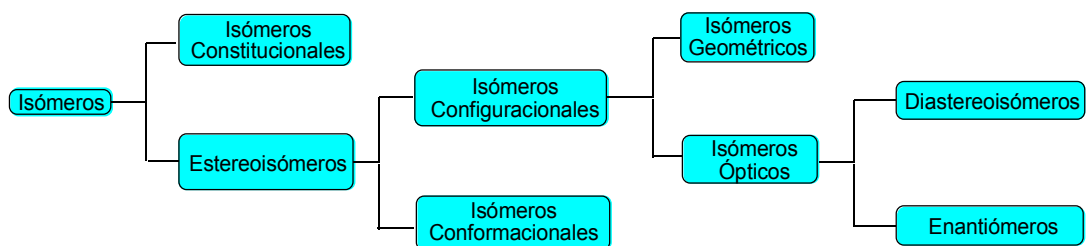


Figura 3. Clasificación de los isómeros.

Los enantiómeros son el tipo de estereoisómeros que se caracterizan por ser imágenes especulares no superponibles entre sí. Generalmente, esta característica se debe a la presencia de un carbono tetraédrico con cuatro sustituyentes diferentes denominado centro estereogénico. Lo anterior no es una condicional forzosa, pues existen diversos bifenilos y espiranos que son quirales a pesar de no presentar un átomo de carbono asimétrico (Figura 4).<sup>(1)</sup>

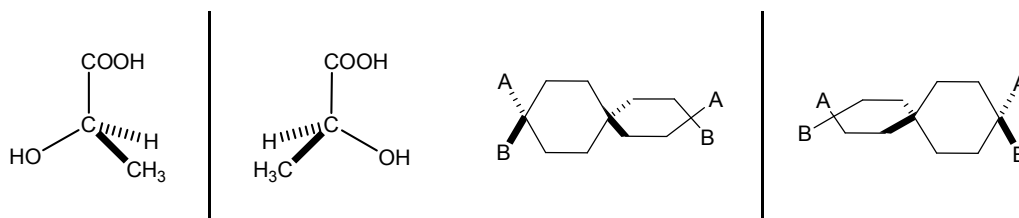


Figura 4. Ejemplo de un par de enantiómeros con un carbono tetraédrico unido a cuatro sustituyentes distintos (ácido *d* y *l* α-hidroxipropiónicos) y un par de enantiómeros sin carbono con estas características (espiranos).

Además del carbono, existen otros átomos capaces de dar lugar a quiralidad. Ejemplos de lo anterior son el azufre en los sulfóxidos y sales de sulfonio, el nitrógeno en los anillos tensionados pequeños como las aziridinas y en moléculas donde el nitrógeno está tetra-coordinado como en las sales de amonio o en los *N*-óxidos, así como algunos compuestos con silicio, fósforo y arsénico (Figura 5).<sup>(3,4)</sup>

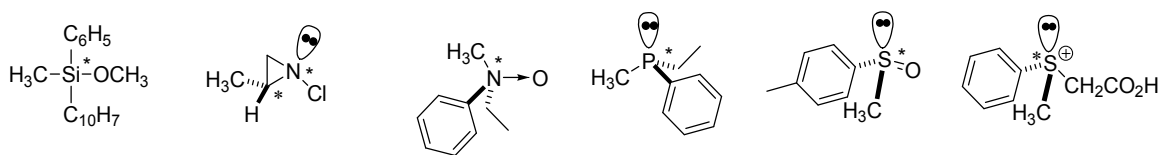
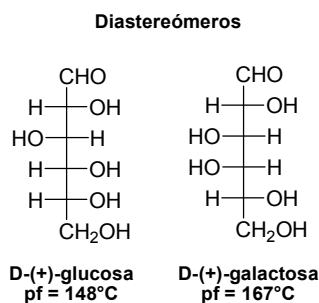


Figura 5. Ejemplos de moléculas quirales con átomos estereogénicos diferentes al carbono.

Los enantiómeros, al tener la misma constitución y conectividad, presentan las mismas propiedades físicas (punto de fusión, punto de ebullición, solubilidad, densidad, etc.), químicas (reactividad) y termodinámicas (energía libre, entalpía, entropía, etc.), lo que complica el

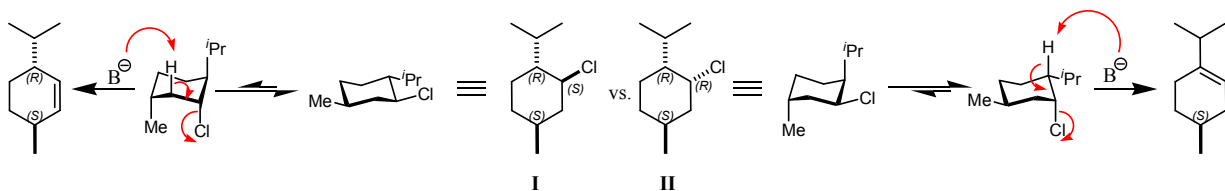
aislamiento o la síntesis selectiva de sólo uno de ellos. No obstante, este tipo de moléculas presentan diferencias ante ambientes quirales, tales como su interacción con la luz polarizada, y, como se expondrá más adelante, presentan diferente actividad al interactuar con los sistemas vivos (en algunos casos).

Por otra parte, los diastereómeros se definen como los estereoisómeros que no son imágenes especulares y pueden ser ya sea isómeros *geométricos* (alquenos o cicloalcanos di-, polisustituídos) o compuestos que contienen dos o más centros de quiralidad. Los diastereómeros generalmente tienen propiedades físicas, químicas y termodinámicas diferentes (Figura 6), por lo que en contraste con los enantiómeros pueden ser separados por métodos físicos ordinarios como la destilación, la recristalización y la cromatografía.<sup>(4)</sup>



**Figura 6. Ejemplo ilustrativo de diastereómeros.**

El cuarto criterio que define la estructura molecular: la *conformación*. Esta característica se refiere al acomodo (orientación) de los átomos en las moléculas debidas a giros en torno a enlaces sencillos. A pesar que las barreras energéticas para llevar a cabo estos movimientos son generalmente bajas y ocurren ocasionalmente a temperatura ambiente, tienen una implicación sobresaliente en la reactividad química frente algunas condiciones de reacción.<sup>(1)</sup> Por ejemplo, la reacción de eliminación biomolecular ( $E_2$ ) en halogenuros de alquilo requiere forzosamente de una orientación *anti*-periplanar entre el halogenuro y el hidrógeno  $\alpha$  que será sustraído por una base. Esta situación se ilustra con la reactividad distinta entre el cloruro de mentilo **I** y el cloruro de neomentilo **II**, derivada de las diferencias conformacionales en sus estructuras reactivas (Esquema 1). En este sentido, el derivado **II** presenta una mayor reactividad como consecuencia de que el conformero reactivo se alcanza más fácilmente, además, los productos obtenidos con **I** y **II** son isómeros constitucionales debido al requerimiento geométrico antes mencionado.



Esquema 1. Contraste en reactividad debida a diferencias en configuración y conformación molecular

## IMPORTANCIA DE LA QUIRALIDAD.

Como ya se mencionó, los ambientes quirales tienen la capacidad de diferenciar entre uno y otro enantiómero. Por ejemplo, los estereoisómeros de compuestos quirales con actividad biológica pueden mostrar propiedades farmacológicas y/o toxicológicas muy distintas dentro de los organismos vivos, pues al estar constituidos de moléculas quirales como  $\alpha$ -aminoácidos y carbohidratos, son quirales a su vez. La especificidad con la que un receptor puede llegar a reconocer distintos enantiómeros es crucial para inducir un efecto determinado como consecuencia de la interacción entre el receptor y el principio activo quiral.<sup>(5)</sup> En la Figura 7 se muestra de manera simplificada la diferencia en afinidad entre dos enantiómeros por un receptor (por ejemplo, el sitio activo de una enzima). Como se puede apreciar, solo uno de los enantiómeros presenta la disposición geométrica adecuada para la interacción con el sitio de reconocimiento (complementariedad de tres puntos) y por tanto desencadenar un efecto, mientras que la otra no (anclaje a solo dos puntos).

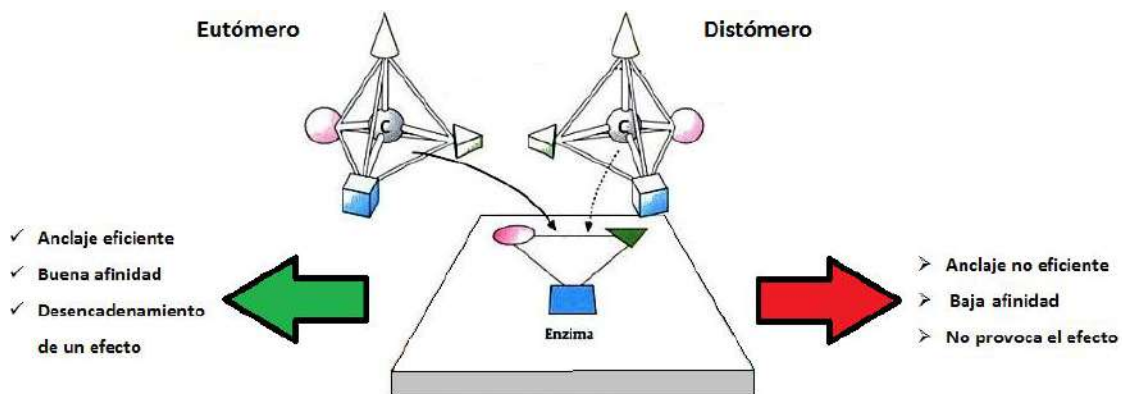
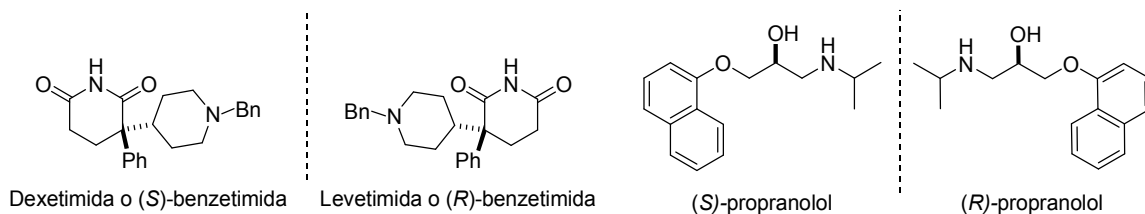


Figura 7. Estereoespecificidad biológica de los enantiómeros.

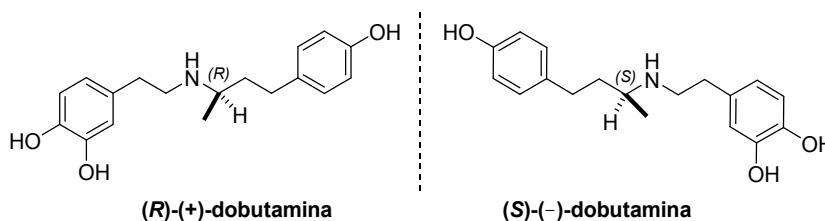
El efecto farmacológico de un enantiómero en específico se debe al cambio conformacional ocasionado en su diana al llevar a cabo interacciones de tipo enlace de hidrógeno, electrostáticas o de van der Waals. Así, el efecto de las moléculas enantioméricas se puede dividir en tres categorías.<sup>(5)</sup>

- *Estereoespecificidad de la afinidad.* Los receptores presentan tres sitios de reconocimiento para tres de los sustituyentes del carbono asimétrico, de modo que sólo uno de los dos enantiómeros interactúa de manera óptima (Figura 7). Un ejemplo de esto lo constituyen la dexetimida que posee una afinidad casi 10,000 veces mayor hacia los receptores muscarínicos que su enantiómero levetimida. Así mismo el (S)-propranolol muestra una afinidad 100 veces mayor que su enantiómero hacia los receptores  $\beta$  (Figura 8).<sup>(5)</sup>



**Figura 8. Ejemplos de fármacos enantioméricos con distinta afinidad por un receptor común.**

- *Estereoespecificidad de la actividad intrínseca.* El tipo de contacto con el receptor no sólo influye en la afinidad, sino que también define el desencadenamiento de un efecto (molécula es agonista o antagonista, por ejemplo). En la mezcla racémica de dobutamina (Figura 9) el enantiómero levógiro actúa como agonista de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, mientras que su forma dextrógiro es antagonista.<sup>(5)</sup>



**Figura 9. Enantiómeros de la dobutamina.**

- *Estereoespecificidad hacia otro receptor.* En este caso un enantiómero que constituye la forma menos adecuada para la interacción con un receptor, puede tener una



configuración óptima para asociarse con otro receptor. Por ejemplo, la (+)-dobutamina tiene un efecto antagónico hacia los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos y un efecto agonista en los receptores  $\beta$ , y además es 10 veces más afín por estos receptores que su enantiómero.<sup>(5)</sup>

En resumen, los enantiómeros presentes en una mezcla racémica pueden diferenciarse por sus propiedades farmacodinámicas (interacciones y efectos que provocan en el organismo) y farmacocinéticas (propiedades de absorción, distribución y eliminación), y por lo tanto representar dos principios activos diferentes. Por esta razón, el químico orgánico dedicado a la obtención de sustancias farmacológicamente activas debe desarrollar procesos mediante los cuales se obtengan estas moléculas con elevada enantioselectividad.

## PRINCIPIOS DE LA SÍNTESIS ASIMÉTRICA.

Para la obtención selectiva de un enantiómero se cuenta con dos metodologías generales: 1) la *resolución* y 2) la *síntesis asimétrica*.

La *resolución* es el método mediante el cual se separan los enantiómeros que constituyen una mezcla racémica. Esta puede llevarse a cabo mediante diversas metodologías tales como:

- Separación manual de cristales enantiomórficos.
- Resolución mediante la conversión a diastereómeros (resolución química).
- Resolución cinética (por ejemplo, enzimática).
- Resolución cinética dinámica.
- Resolución cromatográfica (con fase estacionaria quiral).
- Resolución mediante la formación de compuestos diastereoméricos de inclusión.<sup>(6)</sup>

Por otro lado, la síntesis de moléculas quirales a partir de sustratos y reactivos aquirales da como resultado mezclas equimolares de los dos posibles enantiómeros; es decir, una mezcla racémica. Esto debido a que los estados de transición de ambos productos son también enantioméricos y por ende de igual energía, lo cual hace que la velocidad de formación de ambos isómeros sea la

misma (Figura 10). La *Síntesis Asimétrica* (SA), definida por Morrison y Mosher en 1971 como; “Una reacción en la que un fragmento aquiral del sustrato se convierte, mediante un reactivo, en una unidad quiral, de tal manera que los productos estereoisoméricos se producen en proporciones distintas”. De esta forma la SA se basa en la generación de estados de transición diastereoméricos que presentan energías distintas, lo que da lugar a una diferencia de energías de activación, y por lo tanto una diferencia en las velocidades de formación de los isómeros (Figura 10).<sup>(1)</sup>

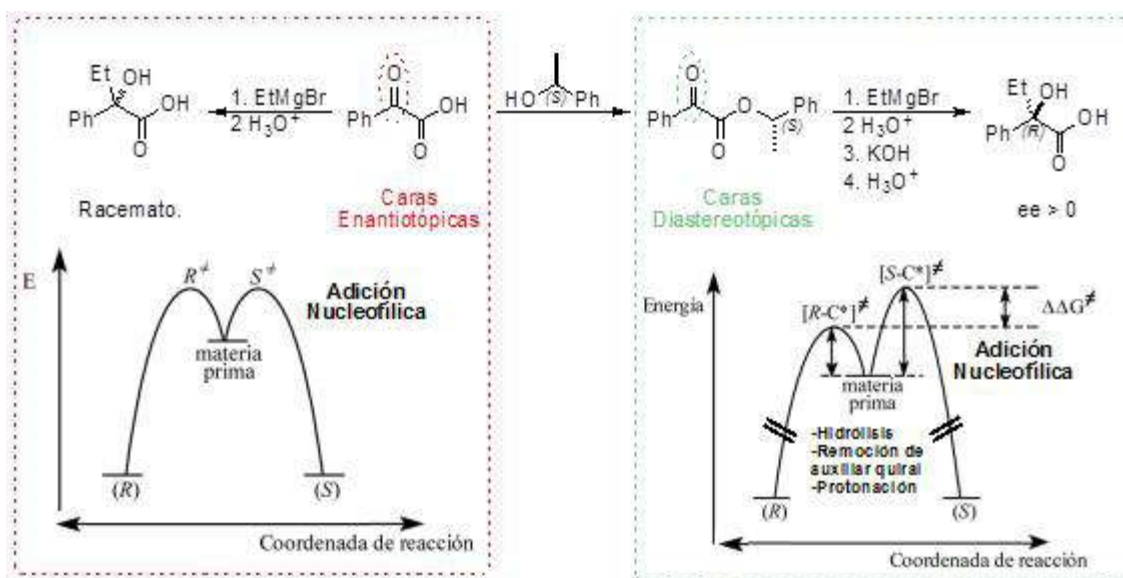


Figura 10. Perfil energético de la adición nucleofílica del bromuro de etilmagnesio hacia moléculas que presentan estados de transición enantioméricos (izquierda) y con estados de transición diastereoméricos (derecha).

La selectividad que se observa en reacciones que se apegan al perfil energético con estados de transición diastereoméricos dependerá de la diferencia en las energías de activación,  $\Delta\Delta G^\ddagger$ . Así pues, el producto más abundante es el que proviene de la energía de activación más baja y que por lo tanto se forma más rápido. A esto se le conoce como control cinético de una reacción química. Aunque no se sabe mucho acerca de la naturaleza de los estados de transición, es de suponer que mientras más organizado y rígido sea éste, mayor será el efecto de interacciones estéricas, enlaces de hidrógeno, solvatación selectiva, etcétera. La consecuencia será una mayor inducción asimétrica.

Las metodologías empleadas en síntesis asimétrica para la generación de estados de transición diastereoméricos son:

- Síntesis asimétrica a partir de sustratos quirales (empleo de auxiliares quirales o uso del acervo de quiralidad).
- Síntesis asimétrica por reacción entre un sustrato aquiral y un reactivo quiral.
- Síntesis asimétrica utilizando sustratos aquirales con la inclusión de un catalizador quiral.

En este contexto, las condiciones para que una síntesis asimétrica sea de utilidad son:<sup>(1,2)</sup>

- Debe ser muy selectiva ( $\geq 85\%$ ).
- El catalizador o inductor quiral se debe recuperar en un buen rendimiento y sin experimentar cambios en su pureza enantiomérica.
- El catalizador o inductor quiral debe ser accesible en alto exceso enantiomérico.
- La reacción debe proceder con buen rendimiento químico.
- La cantidad de catalizador debe ser lo más baja posible.

## **ORGANOCATÁLISIS ASIMÉTRICA.**

Hoy en día se cuenta con tres métodos catalíticos para la síntesis asimétrica de compuestos orgánicos con valor agregado. Fármacos, agroquímicos, aditivos alimenticios, productos de química fina, intermediarios en síntesis, entre otros, pueden ser preparados mediante diferentes estrategias dentro de las que se encuentran: 1) la catálisis enzimática, 2) la catálisis con complejos quirales de metales de transición y 3) la organocatálisis.<sup>(7)</sup>

La catálisis enzimática hace uso de la quiralidad inherente de las enzimas y ha servido como base para el desarrollo de las otras dos formas de catálisis. Así pues, la primera metodología desarrollada fue la catálisis empleando complejos de coordinación, partiendo del hecho de que un gran número de las enzimas presentan en su sitio activo un átomo metálico. Un ejemplo representativo son algunas *aldolasas*. Las aldolasas tipo II, presentan en su sitio activo un ión Zn(II), el cual funciona como un ácido de Lewis y cuyo papel catalítico se muestra en la Figura 11b.<sup>(8)</sup>

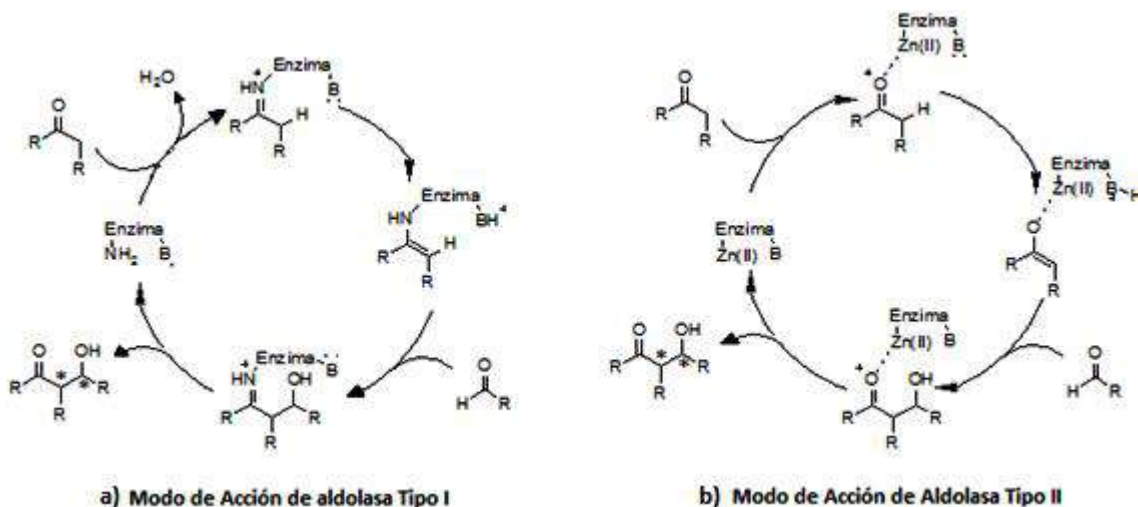


Figura 11. Ciclos catalíticos de las aldolasas tipo I y II (Tomado de ref. 8).

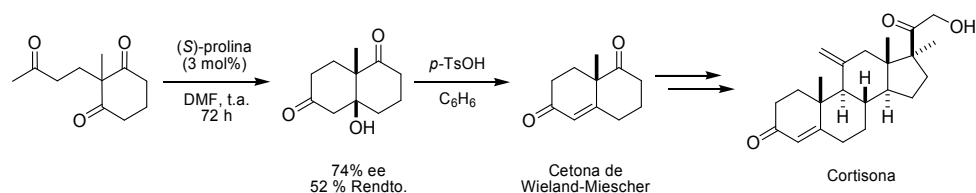
En la catálisis con complejos quirales de metales de transición, es el átomo metálico el que lleva a cabo la activación de los sustratos, mientras que el ligante quiral basado en un andamio orgánico, es el responsable de la inducción asimétrica. Por otra parte, la actividad catalítica de un organocatalizador recae en una molécula orgánica quiral por sí sola. Esta metodología está igualmente inspirada en el funcionamiento enzimático, pues las aldolasas tipo I, que no poseen un átomo metálico en su sitio activo, catalizan la reacción aldólica actuando como bases de Lewis (Figura 11a).<sup>(8)</sup>

Algunas ventajas que ofrece la organocatálisis son:

- Los organocatalizadores son estables y relativamente fáciles de diseñar y sintetizar.
- Generalmente son derivados de compuestos no tóxicos y fácilmente asequibles tales como azúcares, péptidos, aminoácidos, etc.
- Pueden unirse a soportes sólidos facilitando su recuperación.
- Generalmente no requieren de condiciones especiales de reacción tales como atmósfera inerte o disolventes anhidros.

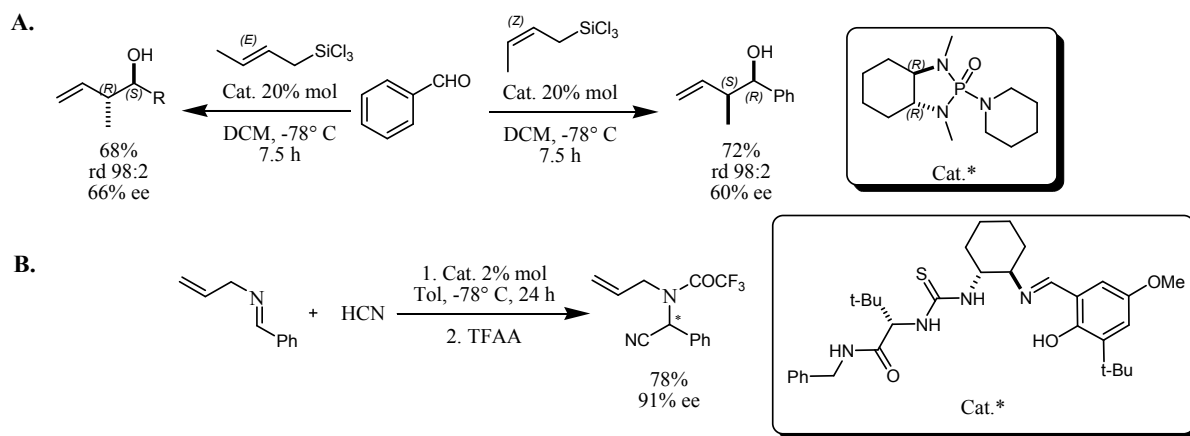
La organocatálisis, definida por Dalko como la aceleración de una reacción química a través de la adición de una cantidad subestequiométrica de un compuesto orgánico,<sup>(9)</sup> cuenta ya con más de 100 años como estrategia empleada en síntesis química. Un ejemplo pionero lo representa la

reacción de condensación de Knoevenagel catalizada con piperidina reportada en 1896.<sup>(10)</sup> Sin embargo, la versión asimétrica de esta metodología tiene raíces más recientes, pudiéndose identificar por lo menos tres periodos importantes en ella. La primera etapa comprende el periodo entre 1950 y 1999. En estos años surgen los primeros ejemplos de reacciones orgánicas catalizadas por pequeñas moléculas orgánicas; sin embargo, los reportes son esporádicos y no recibieron la atención debida.<sup>(11)</sup> El primer reporte exitoso en este campo lo publicaron dos grupos farmacéuticos en la década de los 1970, el de Hajos y Parrish de Hoffmann-La Roche<sup>(12)</sup> y el de Eder, Sauer y Wiechert de Schering.<sup>(13)</sup> Ambos grupos llevaron a cabo la reacción aldólica intramolecular catalizada con (S)-prolina para producir derivados de la cetona de Wieland-Miescher, un importante precursor en la síntesis de esteroides (Esquema 2).<sup>(14)</sup>



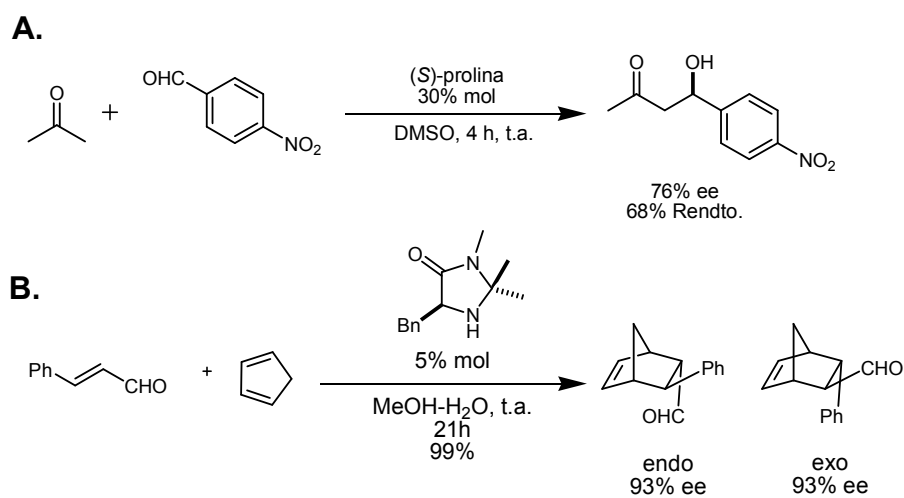
**Esquema 2. Obtención de un precursor de esteroides por medio de la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.**

Pese a este gran descubrimiento, no fue sino hasta la década de los noventa que los grupos de investigación de Denmark,<sup>(15)</sup> Iseki<sup>(16)</sup> y Jacobsen<sup>(17)</sup> realizaron importantes trabajos sobre el empleo de moléculas orgánicas simples en cantidades subestequiométricas para promover reacciones químicas. Por ejemplo, Denmark llevó a cabo un intenso trabajo sobre la aceleración e inducción asimétrica en la adición de sililenol éteres y aliltriclorosilano a compuestos carbonílicos en presencia de cantidades catalíticas de fosforamidas y bis-fosforamidas quirales,<sup>(15)</sup> las cuales se propone actúan como bases de Lewis, coordinándose al compuesto de silicio e induciendo su influencia enantioselectiva (Esquema 3A). Por su parte, Jacobsen<sup>(17)</sup> es responsable del primer reporte acerca del uso de tioureas quirales como ácidos de Brønsted para la catálisis de la reacción de Strecker, la cual procede mediante la activación vía enlaces de hidrógeno con el componente electrofílico (Esquema 3B).



**Esquema 3. A. Alilación enantioselectiva de aldehídos catalizada con fosoramidas quirales. B. Reacción de Strecker asimétrica catalizada por una tiourea quiral.**

En el segundo periodo, situado principalmente en la primera década del presente siglo, se da el nacimiento formal y consolidación de esta área de investigación con los trabajos pioneros en el año 2000 de List, Lerner y Barbas quienes hacen uso de la (*S*)-prolina como catalizador para la reacción de condensación aldólica intermolecular, obteniendo tanto buenos rendimientos como altos excesos enantioméricos (Esquema 4A).<sup>(18)</sup> Por otra parte, MacMillan y col. reportaron el uso de imidazolidinonas quirales para la catálisis vía ion iminio (*vide supra*) de la cicloadición [4+2] de Diels-Alder (Esquema 4B)<sup>(19)</sup>. Además, es en este periodo en el que se acuña por primera vez el término de *organocatálisis asimétrica*.



**Esquema 4. A. Reacción de List, Lerner y Barbas. B. Reacción de MacMillan. (Ambos trabajos fundamentales en el desarrollo de la organocatálisis).**

Inmediatamente, diversos grupos de investigación se ven atraídos por esta nueva metodología. Consecuentemente se desarrollaron así una gran variedad de organocatalizadores con diferentes propiedades y modos de acción,<sup>(20)</sup> además de lograr identificar y esclarecer mediante técnicas computacionales los mecanismos de acción más plausibles.<sup>(21)</sup>

Ahora, en el tercer periodo se puede decir que la organocatálisis se ha consolidado como una estrategia virtuosa para la obtención de moléculas enantioenriquecidas<sup>(22)</sup> siendo ya inclusive utilizada para la síntesis de fármacos y productos naturales.<sup>(23)</sup>

## MECANISMOS DE ACCIÓN EN ORGANOCATÁLISIS.

Según el tipo de interacción que se suscite entre el organocatalizador y el sustrato, la catálisis puede dividirse en: 1) catálisis covalente, en la que el catalizador y el sustrato forman enlaces covalentes que perduran durante el proceso catalítico y que se disocian una vez formado el producto final. Un ejemplo representativo involucra la formación de enamina. 2). La catálisis no covalente, la cual involucra interacciones débiles como son la formación de enlaces de hidrógeno o de un par iónico (Figura 12).<sup>(24)</sup>

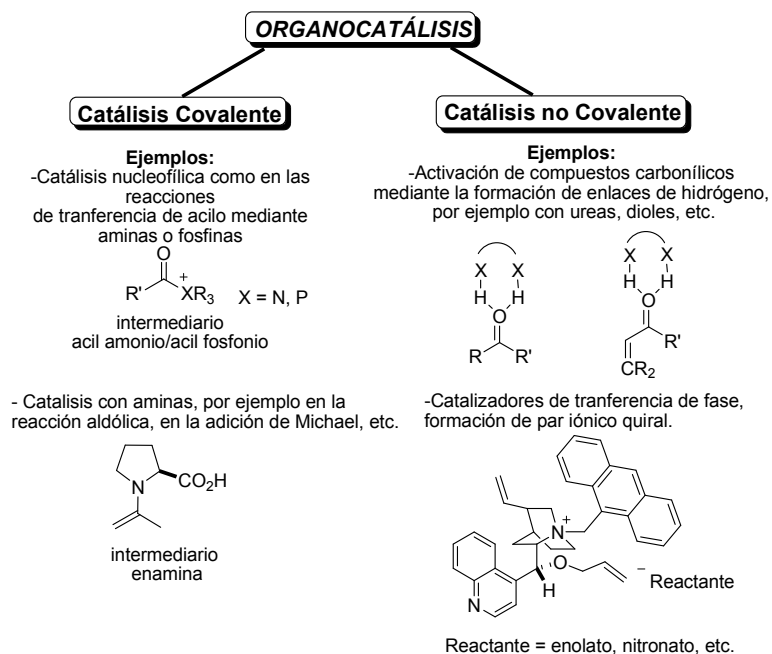


Figura 12. Tipos de interacción en organocatálisis.

Por otra parte, List<sup>(25)</sup> clasifica de manera muy general a los organocatalizadores dependiendo de su reactividad química y la forma en que interactúan con los sustratos durante el ciclo catalítico. En particular como ácidos de Lewis o bases de Lewis, según sus propiedades nucleofílicas o electrofílicas; o como ácidos de Brønsted o bases de Brønsted, si llevan a cabo una protonación o desprotonación (Figura 13).

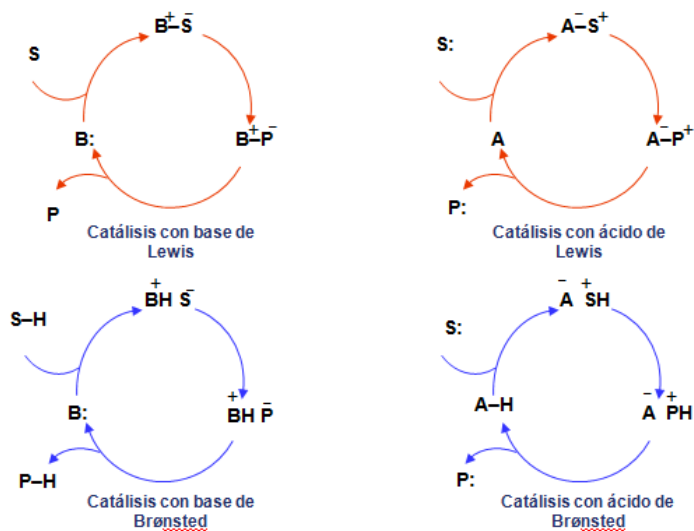


Figura 13. Ciclos organocatalíticos.

Esta manera de clasificar a los organocatalizadores se fundamenta sólo en el tipo de interacción entre estos últimos y los sustratos. No obstante, ¿qué efectos provoca la unión, ya sea covalente o electrostática, del catalizador con el sustrato que inducen un incremento en la reactividad química del aducto? Se sabe que la reactividad química está regida por la transferencia de electrones, de modo que está directamente relacionada a la forma en que interaccionan los orbitales moleculares y/o atómicos de las especies reactivas. Así, para una reacción exitosa, se deben tener interacciones más eficientes, las cuales se consiguen cuando los orbitales involucrados son similares en forma, tamaño, energía y presenten además la direccionalidad adecuada.<sup>(26)</sup>

Por ejemplo, la cicloadición [4+2] de Diels-Alder involucra la reacción entre un dieno y un enlace doble, ya sea carbonílico u olefínico (dienófilo).<sup>(27)</sup> En esta reacción, el orbital molecular ocupado de mayor energía (*HOMO*) del dieno que es la especie rica en electrones o nucleófila reacciona



con el orbital molecular no ocupado más bajo en energía (*LUMO*) del dienófilo que es la especie pobre en electrones o electrófila, en un proceso concertado (Figura 14).

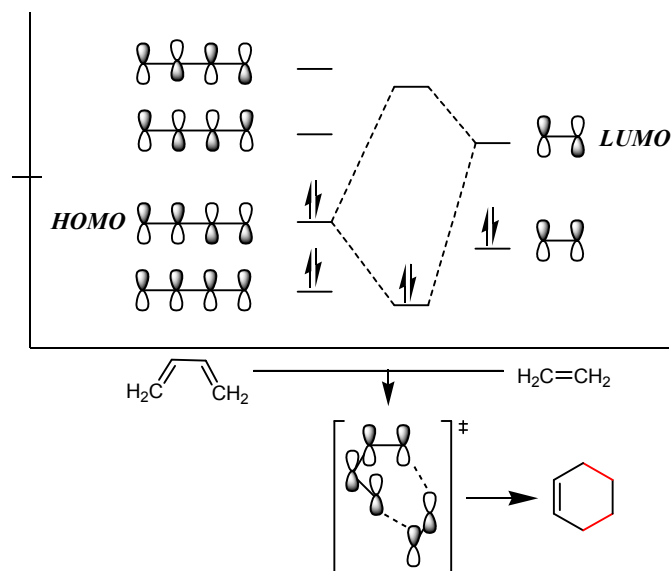
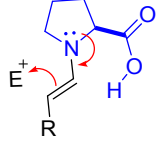
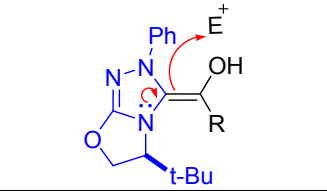
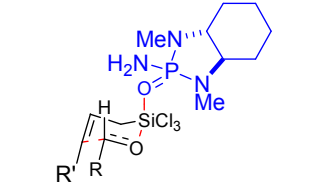
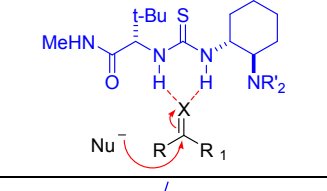
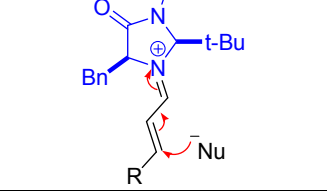
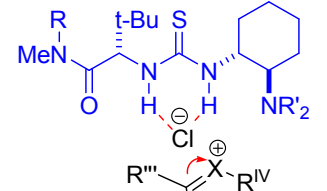
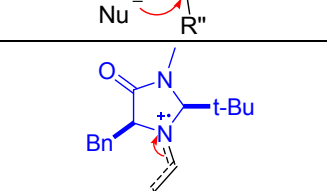


Figura 14. Orbitales moleculares de dieno y dienófilo en la reacción de Diels-Alder.

Con base en este modelo, MacMillan<sup>(20d)</sup> clasificó a los organocatalizadores de acuerdo con el tipo de activación en 3 grupos (Tabla 1), los cuales a su vez se subclasifican en diferentes mecanismos de activación. Así, propone un mecanismo para la activación *HOMO*, tres para la activación *LUMO* y uno para la activación *SOMO*.

Tabla 1. Modos de Activación en Organocatálisis.

Tipo de Activación	Mecanismo de Activación	Tipo de Catalizadores	Modelo de Activación	Ejemplos de Reacciones
HOMO	Catálisis vía enamina	Aminas Primarias y secundarias como ( <i>S</i> )-prolina y derivados.		Adición Aldólica, Reacción de Michael, Reacción de Mannich, $\alpha$ -funcionalización de compuestos carbonílicos (aminación, oxidación, halogenación, sulfenilación).

	Catálisis vía <i>Umpolung</i> * (Intermediario de Breslow)	Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos (NHC)		Condensación aciloínica, Reacción de Stetter.
	Catálisis por Coordinación*	Bases de Lewis como Fosforamidas, <i>N</i> -Oxidos y sulfóxidos		Adición aldólica tipo Mukaiyama, Adición de aliltriclorosilano a compuestos carbonílicos.
LUMO	Catálisis vía de enlaces de Hidrógeno	Donadores de enlace de hidrógeno como (tio)ureas, amidas, sulfonamidas, escueramidas, etc.		Reacción de Strecker, Mannich, Biginelli, Pictet-Spengler.
	Catálisis vía ión iminio	Aminas secundarias cíclicas como la imidazolidinona de MacMillan y el catalizador de Jørgensen-Hayashi.		Reacción de Friedel-Crafts, Diels-Alder, Adiciones tipo Michael.
	Catálisis por contraíón	Aminas terciarias y tioureas.		Reacción de Pictet-Spengler, Adiciones Aldólicas, Michael y Mannich.
SOMO	Catálisis SOMO, vía formación de catión radical.	Aminas secundarias cíclicas como la imidazolidinona de MacMillan y el catalizador de Jørgensen-Hayashi.		$\alpha$ -funcionalización de compuestos carbonílicos (alquilación, alilación, vinilación, heteroarilación).

\*Mecanismos de activación no considerados por MacMillan.<sup>(20d)</sup>

La activación *HOMO*, que se favorece con el aumento de la energía de este orbital molecular, se ilustra típicamente con la prolina y sus derivados (incluyendo también otros organocatalizadores con aminas primarias), los cuales reaccionan con compuestos carbonílicos enolizables para generar una enamina nucleofílica que presenta reactividad hacia un amplio número de electrófilos.

Por otra parte, y aunque no se menciona en la clasificación de MacMillan, se incluyó dentro de las tácticas que comprenden a la activación *HOMO*, al *umpolung* de aldehídos con NHC (carbenos *N*-heterocíclicos) desarrollada por Enders.<sup>(28)</sup> Esta metodología involucra la formación de un intermediario reactivo de Breslow, que es útil en la adición estereoselectiva 1,2 (reacción aciloínica) o 1,4 (reacción de Stetter) a compuestos carbonílicos.<sup>(29)</sup> Aunque este tipo de activación es análoga a la activación vía enamina, su inclusión independiente como modo de activación, se debe al hecho de la generación de productos con un patrón de sustitución diferente a la obtenida mediante química vía enamina.

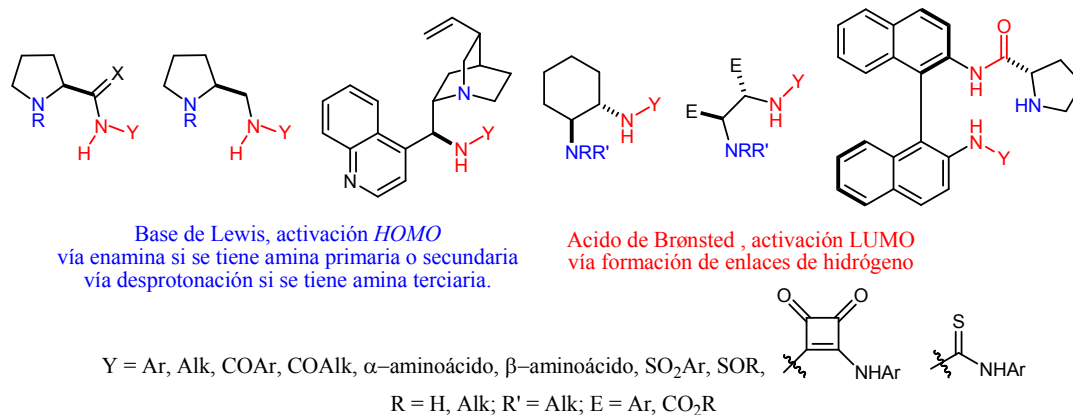
Además, se agregó la activación *HOMO* vía coordinación desarrollada en la década de los noventa por los grupos de Denmark<sup>(15)</sup> e Iseki.<sup>(16)</sup> En esta metodología, una base de Lewis se une a un sustrato con la capacidad de alcanzar estados hipervalentes, (e.g. compuestos organosilícicos). Esta interacción ácido-base da lugar a un incremento en la densidad electrónica en el átomo de silicio, el cual, a su vez la polariza hacia su grupo de sustituyentes, incrementando de manera notable su nucleofilia. Adicionalmente, y aunque parece contradictorio, este efecto incrementa las propiedades como ácido de Lewis del silicio, pudiendo inclusive orientar al sustrato electrofílico, generando un aducto altamente activado y organizado. Lo anterior resulta en un proceso con elevada estereoinducción.

La activación *LUMO*, se puede promover mediante tres diferentes mecanismos: formación de enlaces de hidrógeno (con ácidos de Brønsted), catálisis por contracción (por ejemplo, con bases de Brønsted) y la más ampliamente utilizada y exitosa catálisis vía formación de ion iminio (con bases de Lewis, como aminas secundarias). Estos tres modos de activación disminuyen la energía del orbital molecular *LUMO*.

Por otro lado, la activación *SOMO* desarrollada por MacMillan,<sup>(30)</sup> implica la generación de un catión radical electrofílico mediante la oxidación de una enamina (pérdida de un electrón). Esta metodología representa un importante avance en materia de  $\alpha$ -alquilaciones de compuestos carbonílicos, la cual es prácticamente imposible de llevar a cabo mediante activación *HOMO*

debido a la alquilación y por tanto desactivación del catalizador. Esta metodología se discutirá más ampliamente en el Capítulo 5.

Finalmente, es importante mencionar que la mayoría de los organocatalizadores pueden participar en más de una forma de activación (generalmente *HOMO-LUMO*), cuando son bi- o polifuncionales. Efectivamente, con esto no sólo se incrementa la reactividad, sino que también se logra un aumento en la estereoselectividad, debido a la generación de estados de transición más ordenados que potencian las interacciones estereoelectrónicas y estéricas (Figura 15).<sup>(31)</sup>



**Figura 15. Segmentos estructurales que se encuentran frecuentemente en moléculas empleadas en organocatálisis.**

## REFERENCIAS

1. E. Juaristi, *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional*, El Colegio Nacional: México, **2007**.
2. E. Juaristi, E. Eliel, P. A. Lehmann, X. A. Domínguez, *Tópicos Modernos de Estereoquímica*, Limusa: México, **1983**, pp. 9-23, 49-89.
3. L. G. Wade, *Química Orgánica*—5ª Ed., Pearson-Prentice Hall: Madrid, **2005**, pp. 167-207.
4. M. A. Fox, J. K. Whitesell, *Química Orgánica* — 2ª Ed., Pearson Educación: México, **2000**, pp. 223-269.
5. (a) H. Lüllmann, K. Mohr, L. Hein, *Farmacología Texto y Atlas*—6ª Ed., Médica Panamericana: Madrid, España, **2010**, pp. 64-65. (b) Flores, J. *Farmacología Humana*-5ª Ed., Elsevier- MASSON: Barcelona, España, **2008**.
6. F. Toda, *Top. Curr. Chem.*, **1987**, 140, 43-69.
7. S. C. Pan, B. List, Ernst Shering Foundation Symposium Proceedings; **2008**, 2, 1-43.
8. a) T. D. Machajewski, C-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 1352-1375. b) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, Wiley-VCH: Weinheim, **2008**, pp. 169-173.
9. P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138-5175.
10. Véase, por ejemplo: B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1730-1734.
11. P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 3726-3748.
12. Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.
13. U. Eder, G. R. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496-497.
14. B. List, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5573-5590.
15. (a) S. E. Denmark, D. M. Coe, N. E. Pratt, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6161-6163. (b) S. E. Denmark, S. B. D. Winter, X. Su, K.-T. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7404-7405. (c) S. E. Denmark, K.-T. Wong, R. A. Stavenger, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2333-2334. (d) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9524-9527. (e) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K.-T. Wong, X. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4982-4991.
16. (a) K. Iseki, Y. Kuroki, M. Takahashi, T. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5149-5150. (b) K. Iseki, Y. Kuroki, M. Takahashi, S. Kishimoto, Y. Kobayashi, *Tetrahedron*. **1997**, 53, 3513-3526. (c) K. Iseki, S. Mizuno, Y. Kuroki, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2767-2770 (d) K. Iseki, S. Mizuno, Y. Kuroki, Y. Kobayashi, *Tetrahedron*. **1999**, 55, 977-988.
17. M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901-4902.
18. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2395-2396.

19. K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
20. (a) A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416-5470. (b) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569. (c) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171. (d) D. W. C. MacMillan *Nature*, **2008**, *455*, 304-308. (e) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189. (f) K. Zeitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9785-9789. (g) J.-M. Brière, S. Oudeyer, V. Dalla, V. Levacher, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 1696-1707. (h) M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiresei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539-4549. (i) K. Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534-561. (j) T. Akiyama, K. Mori, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277-9306. (k) R. Mitra, J. Niemeyer, *ChemCatChem*, **2018**, *10*, 1221-1234.
21. (a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475-2479. (b) C. Alleman, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558-569. (c) J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8822-8825. (d) P. Renzi, J. Hioe, R. M. Gschwind, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2930-2948. (e) K. Świderek, A. R. Nödling, Y.-H. Tsai, L. Y. P. Luk, V. Moliner, *J. Phys. Chem. A*, **2018**, *122*, 451-459.
22. (a) H. Kotsuki, H. Ihishima, A. Okuyama, *Heterocycles*, **2008**, *75*, 493-528. (c) H. Kotsuki, H. Ihishima, A. Okuyama, *Heterocycles*, **2008**, *75*, 747-797.
23. J. Alemán, S. Cabrera, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774-793.
24. A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis –From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, pp. 1-8.
25. J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 719-724.
26. I. Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions* 2<sup>nd</sup> Ed. Wiley, **2009**, Great Britain, 97-110.
27. L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic synthesis*. Elsevier, **2005**, US, 140-141.
28. D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743-1745.
29. D. Enders, O. Niemeier, A. Hanseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606-5655.
30. H. Jang, J. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004-7005.
31. R. Kenny, F. Liu, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5304-5319.

**CAPÍTULO 1**

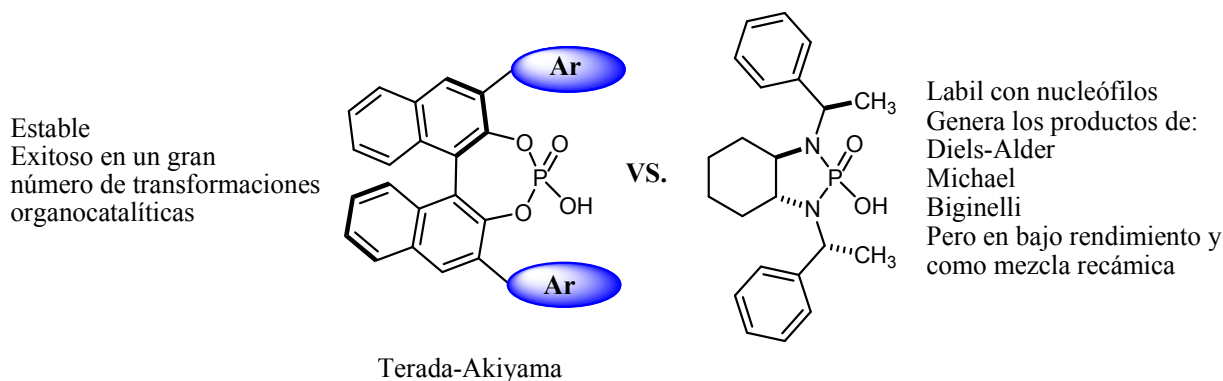
**DISEÑO Y SÍNTESIS DE ÁCIDOS  
DIAMIDOFOSFÓRICOS Y SU  
EVALUACIÓN PRELIMINAR COMO  
ORGANOCATALIZADORES EN SÍNTESIS  
ASIMÉTRICA.**





## 1.1 RESUMEN.

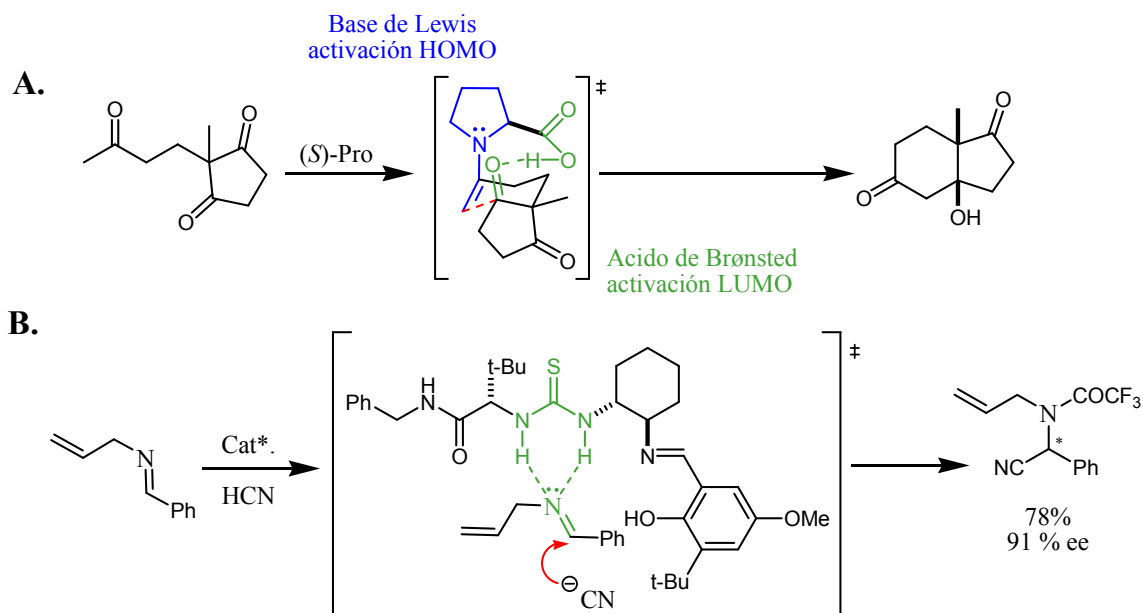
Este capítulo aborda el diseño y la síntesis de nuevos ácidos diamidofosfóricos análogos a los ácidos fosfóricos reportados por Akiyama y Terada (*vide infra*), así como su evaluación preliminar como organocatalizadores quirales vía activación *LUMO* por formación de enlace de hidrógeno. La síntesis de estos derivados fue un reto, pues las metodologías reportadas resultaron ser ineficientes para este sistema. Además, los derivados sintetizados en este trabajo de tesis son lábiles y se degradan fácilmente en presencia de moléculas *nucleofílicas* como por ejemplo alcoholes. Así, la evaluación preliminar de estos derivados como organocatalizadores quirales en las reacciones de Diels-Alder con el dieno de Danishefsky, adición de Michael y reacción multicomponente de Biginelli, generó los productos esperados, aunque en bajo rendimiento y como mezclas racémicas. Finalmente, se llevó a cabo la comparación de nuestros derivados con los ácidos fosfóricos reportados en la literatura, con la finalidad de establecer las diferencias estructurales que provocan la labilidad de nuestro sistema.



## 1.2 ANTECEDENTES.

La organocatálisis asimétrica mediada por ácidos de Brønsted se remonta al primer ejemplo exitoso reportado, es decir a la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wieckert (ver las referencias 12 y 13 en la sección de “fundamentos teóricos”). En estos trabajos se atribuyó la actividad catalítica al grupo amino pirrolidínico de la (*S*)-prolina (catálisis vía enamina, activación *HOMO*). Posteriormente Houk<sup>(1)</sup> encontró computacionalmente que el grupo carboxílico de la (*S*)-prolina también juega un papel importante. En este proceso catalítico el sustrato carbonílico electrofílico

es anclado mediante la formación de enlace de hidrógeno, llevando a cabo así su activación *LUMO* (Esquema 1.1). Ahora bien, el primer ejemplo en el cual se atribuye exclusivamente la actividad catalítica a un ácido de Brønsted lo reportaron Sigman y Jacobsen (ver la referencia 17 en la sección de “fundamentos teóricos”), quienes en 1998 llevaron a cabo la reacción asimétrica de Strecker catalizada con tioureas quirales. En este caso, el grupo tiourea da lugar al anclaje del electrófilo (imina) mediante formación de enlaces de hidrógeno, lo que origina una disminución en la energía del *LUMO* y por lo tanto un incremento en la reactividad.



**Esquema 1.1 A. Reacción de Hajos-Eder. B. Reacción de Jacobsen. En ambos casos se resaltan las interacciones que provocan la activación de los sustratos.**

Es evidente la importancia de la formación de enlaces de hidrógeno en los ejemplos anteriores. Se sabe que el enlace de hidrógeno juega un papel vital en el funcionamiento de los sistemas vivos, por ejemplo, están involucrados en el apareamiento de las bases nitrogenadas que conforman los ácidos nucleicos (ADN, ARN) y generan la estructura terciaria y cuaternaria de las proteínas. Pese a la importancia de este fenómeno, no fue sino hasta 1931 que Linus Pauling lo definió en su magna obra *Nature of the Chemical Bond* como la interacción favorable que se desarrolla entre un donador (A-H) y un aceptor (B:) como resultado de las electronegatividades relativas de los átomos A y B.<sup>(2)</sup> En este caso tanto A como B son átomos más electronegativos que el hidrógeno (ej. S, O, N, Cl, Br, I) de modo que el enlace A-H se encuentra polarizado, dejando

así al átomo de hidrógeno parcialmente pobre en electrones y disponible para interactuar con un átomo B que debe presentar ya sea un par de electrones libre o bien un enlace  $\pi$  polarizado.

Debido a que las diferencias relativas en electronegatividad de los átomos A y B pueden ser muy variadas, entonces también se tienen fuerzas de interacción variables. Así, Jeffrey clasifica a los enlaces de hidrógeno en tres categorías de acuerdo con su fuerza como débil, moderado y fuerte (Tabla 1.1).<sup>(3)</sup>

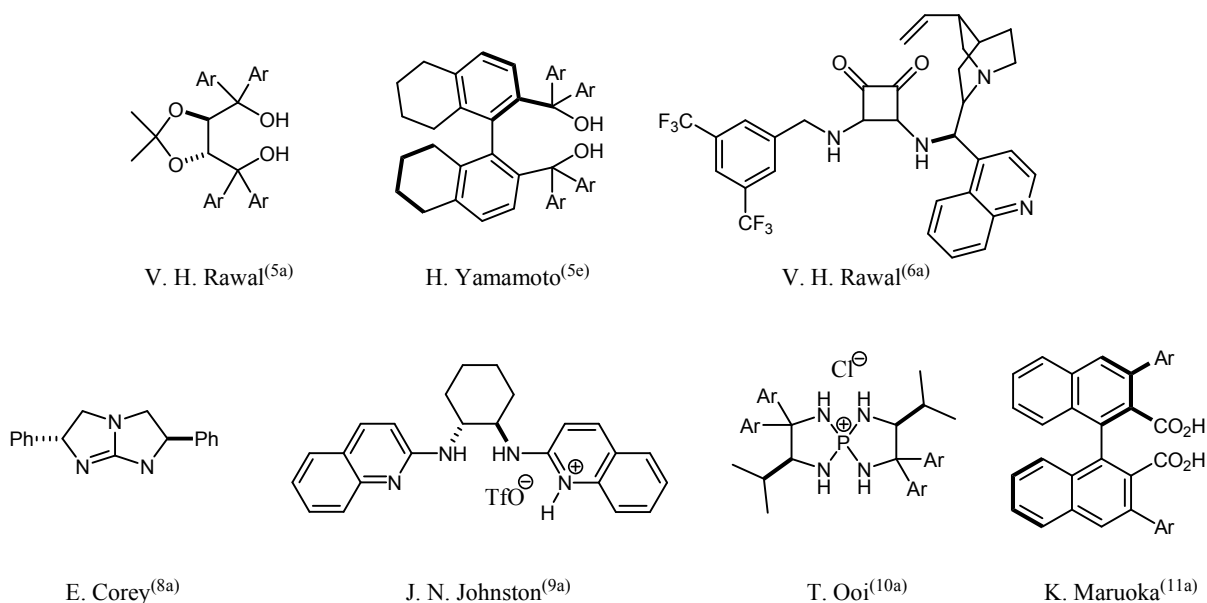
**Tabla 1.1 Tipos de enlace de hidrógeno y sus características más importantes.**

	Débil	Moderado	Fuerte
Tipo de interacción A-H...:B	Electrostática	Principalmente electrostática	Principalmente Covalente
Longitud de enlace H...:B (Å)	2.2-3.2	1.5-2.2	1.2-1.5
Distancia entre los Átomos A-B (Å)	3.2-4.0	2.5-3.2	2.2-2.5
Angulo de enlace AHB (°)	90-150	130-180	175-180
Energía de enlace (kcal/mol)	<4	4-15	14-40

Así, la activación *LUMO* de electrófilos con ácidos quirales para conseguir una inducción asimétrica en las reacciones orgánicas representa una de las metodologías más estudiadas y desarrolladas. Sin embargo, durante mucho tiempo fueron los ácidos de Lewis derivados de complejos organometálicos los más utilizados.<sup>(4)</sup> En estos casos, el metal interacciona con los sustratos incrementando su reactividad al disminuir el *LUMO* (actuando como ácido de Lewis). Por su parte, los ligantes, que son generalmente moléculas orgánicas quirales de configuración definida, son los que inducen la asimetría por diversos mecanismos (e. g. interacciones estéricas). Este tipo de catálisis asimétrica es muy exitoso debido a que la interacción entre el catalizador y el sustrato da lugar a estructuras de geometría bien definida en las cuales la inducción asimétrica por parte de los ligantes se vuelve muy efectiva. En contraste, con moléculas netamente orgánicas que actúan como ácidos de Brønsted, se puede tener diferentes escenarios de selectividad que dependerán de la estructura adquirida por el estado de transición, la fuerza del enlace de hidrógeno y hasta de la polaridad del disolvente. En los casos extremos, cuando se tiene una protonación formal del electrófilo, un disolvente poco polar es más efectivo para la estereoinducción debido a que se genera un par iónico de contacto entre catalizador y sustrato, haciendo así efectiva la transferencia de la quiralidad. Por lo contrario, al incrementar la polaridad

del disolvente, se puede pasar a escenarios de par iónico separado por el disolvente o inclusive a tener iones solvatados en los cuales la inducción asimétrica es prácticamente nula.

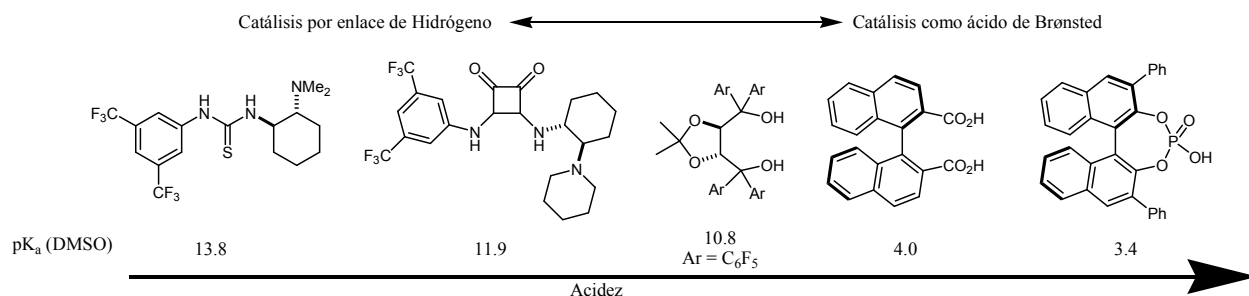
Como se ha mencionado, la catálisis asimétrica con ácidos de Brønsted se utilizó de manera planeada (por Jacobsen) o no planeada (por Hajos y Eder) desde antes del surgimiento formal del área de la organocatálisis. Sin embargo, fue con la popularización de esta estrategia en el año 2000, que diversos esfuerzos se dirigieron al diseño y aplicación de nuevas moléculas orgánicas para su uso como ácidos de Brønsted quirales en catálisis asimétrica. Cabe destacar aquí los trabajos pioneros de Rawal y col.,<sup>(5)</sup> con la aplicación del TADDOL como organocatalizador en la reacción de Diels-Alder. Además, sobresalen otros dioles,<sup>(5)</sup> escuaramidas,<sup>(6)</sup> tioureas,<sup>(7)</sup> iones guanidinio,<sup>(8)</sup> iones aminopiridinio,<sup>(9)</sup> iones tetraaminofosfonio<sup>(10)</sup> y ácidos carboxílicos<sup>(11)</sup> (Figura 1.1).



**Figura 1.1. Ejemplos de organocatalizadores que actúan como ácidos de Brønsted.**

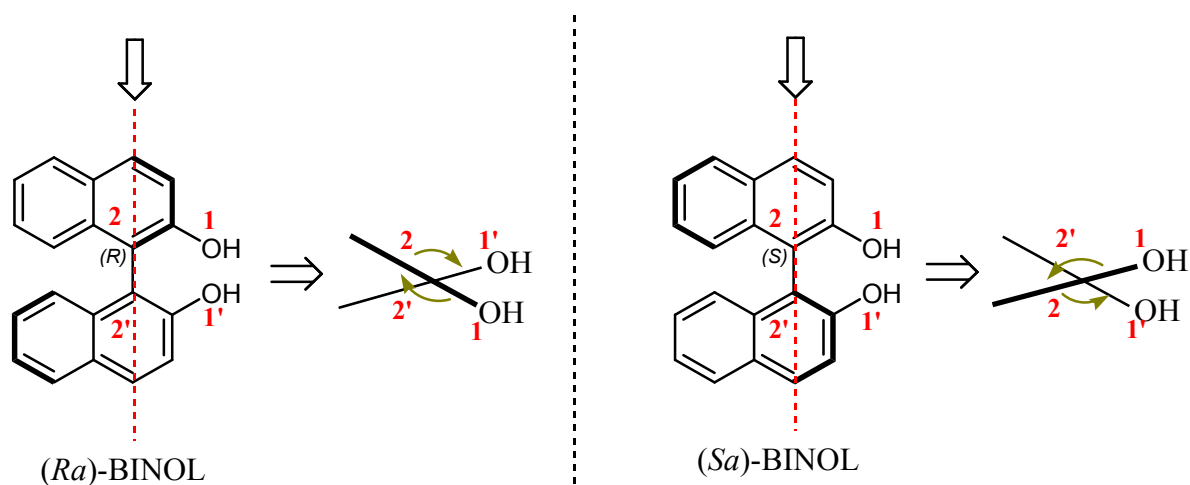
Los catalizadores anteriores muestran una diferencia en actividad importante, la cual depende de su pK<sub>a</sub>,<sup>(12)</sup> valor relacionado con la fuerza del enlace de hidrógeno. De este parámetro depende si el catalizador llevará a cabo con eficiencia la protonación del sustrato y simultánea formación de un par iónico, situación que se puede alcanzar con los ácidos fosfóricos, los cuales son más ácidos

que las tioureas, escuaramidas, dioles e inclusive ácidos carboxílicos (e.g. el ácido carboxílico de Maruoka) (Figura 1.2).



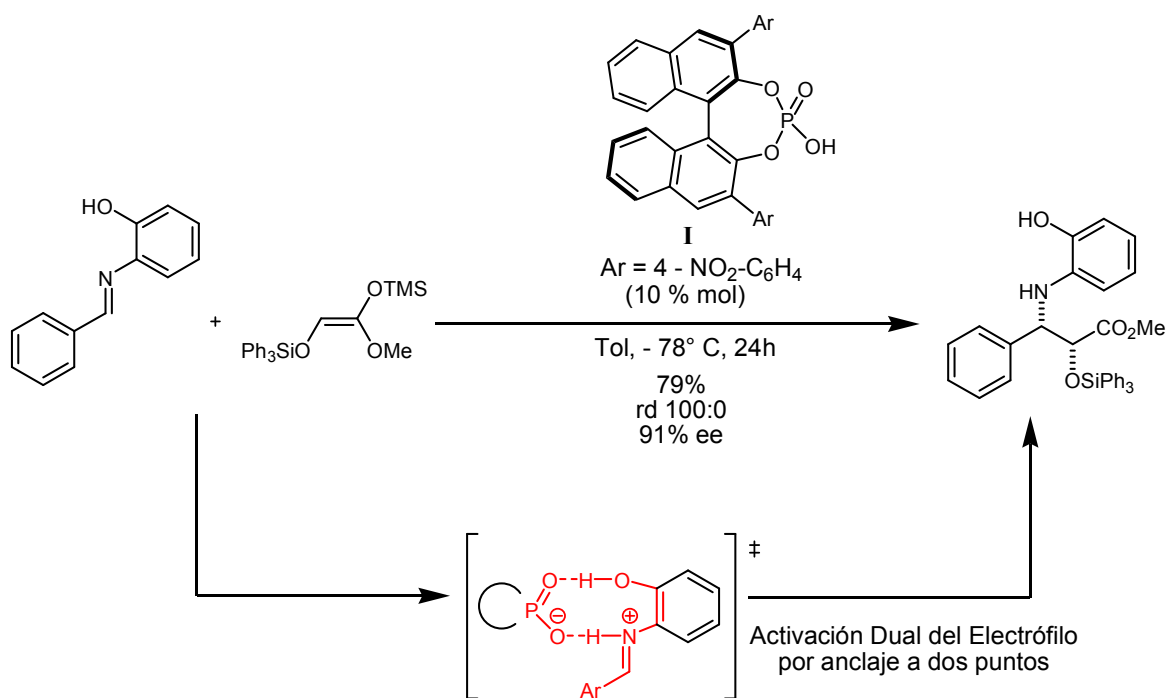
**Figura 1.2. Comparativa de los valores pKa obtenidos experimentalmente y computacionalmente de distintos ácidos de Brønsted empleados en la organocatálisis.**

La búsqueda de ácidos de Brønsted más eficientes en síntesis asimétrica llevó a que en el año 2004 Akiyama y Terada desarrollaran de manera independiente los primeros ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL,<sup>(13, 14)</sup> una molécula que a pesar de que no presenta carbonos tetraédricos con cuatro sustituyentes diferentes, es quiral ya que presenta atropoisomería y por lo tanto un eje de quiralidad (Figura 1.3). Estos nuevos organocatalizadores resultaron tener una amplia aplicabilidad en organocatálisis asimétrica pudiendo ser utilizados en un gran número de transformaciones, motivo que los sitúa como unos de los catalizadores privilegiados en esta área de investigación (a la par de la prolina y sus derivados).



**Figura 1.3. Enantiómeros del BINOL y la forma esquematizada para determinar el descriptor estereoquímico correspondiente.**

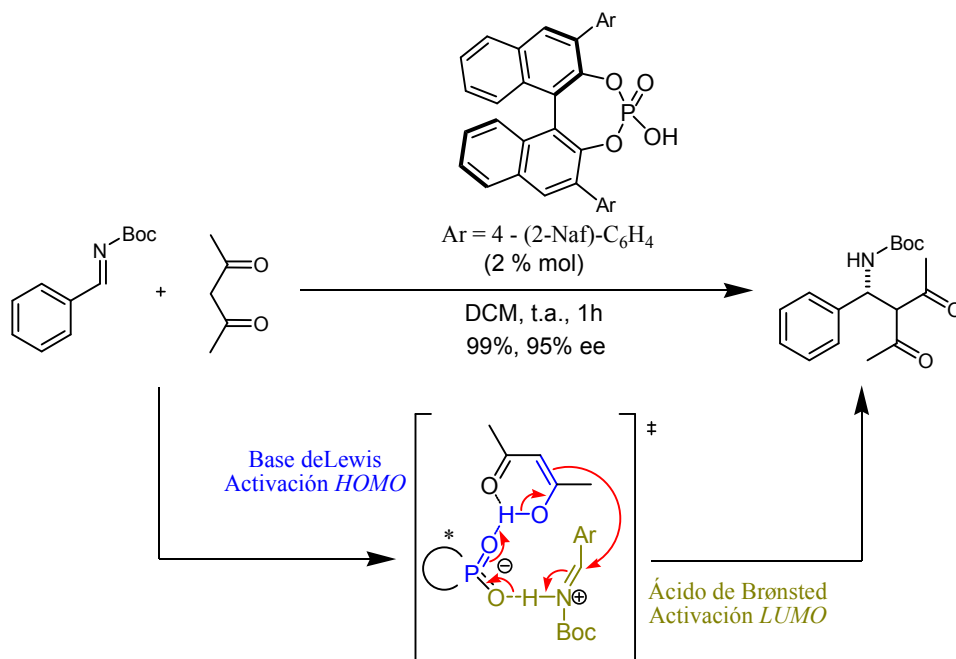
Por su parte, Akiyama reportó la reacción Mannich de iminas derivadas de la *o*-hidroxianilina con sililenol éteres catalizadas con el ácido fosfórico **I** obteniendo excelentes estereoselectividades (Esquema 1.2).<sup>(13)</sup> En este trabajo se propone que el ácido fosfórico funciona como ácido de Brønsted, llevando a cabo la protonación de la imina con la consecuente formación de un par iónico. Además, se puso en evidencia que la sustitución en las posiciones 3 y 3' del catalizador son esenciales para lograr una buena inducción asimétrica, y que la presencia del grupo hidroxilo en la imina electrofílica resulta vital para el éxito de la reacción. Esta última observación llevó posteriormente a proponer que el catalizador además de realizar la protonación formal del sustrato, también se ancla a este mediante la formación de un enlaces de hidrógeno entre el grupo hidroxilo del sustrato y el fosforilo del catalizador.<sup>(15)</sup>



**Esquema 1.2. Reacción de Mannich asimétrica organocatalizada por el ácido fosfórico de Akiyama.**

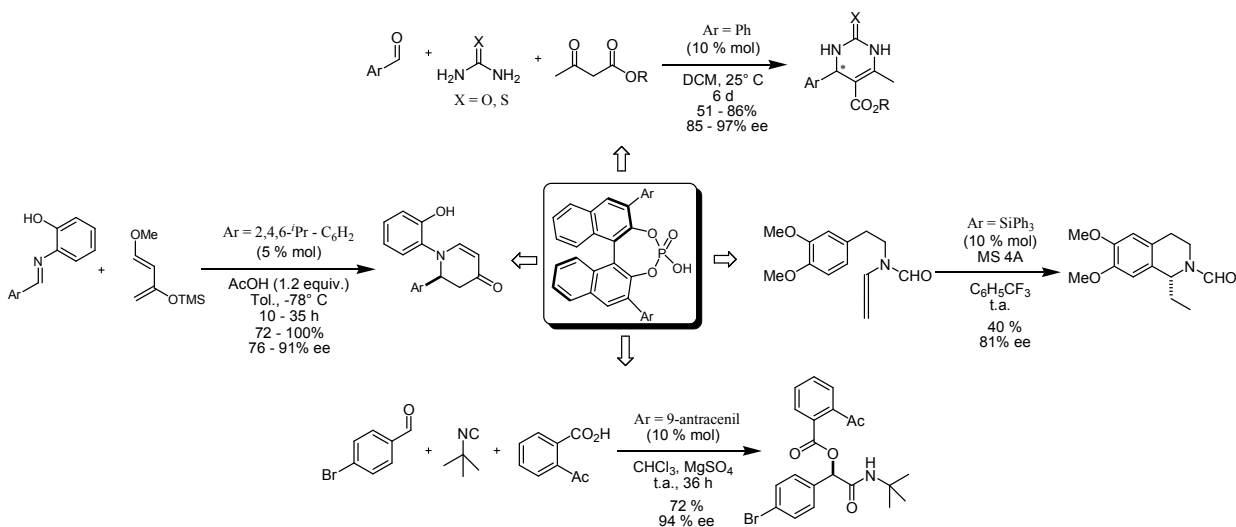
De manera casi simultánea, Terada reportó la reacción de Mannich entre acetilacetona e iminas *N*-Boc protegidas, catalizada por el ácido fosfórico **II** obteniendo excelentes enantioselectividades.<sup>(14)</sup> Al igual que en el reporte de Akiyama, se hizo evidente la importancia de los grupos arilo voluminosos en las posiciones 3 y 3' pues demostraron que el catalizador sin sustitución genera un exceso enantiomérico de tan sólo el 20%. Posteriormente, se propuso que este catalizador es capaz de realizar la activación simultánea tanto del electrófilo (imina) como

del nucleófilo (enol de acetilacetona), vía protonación del electrófilo y formación de enlace de hidrógeno con el nucleófilo como si se tratase de un catalizador bifuncional. Sin embargo, al ser solo un grupo funcional el que realiza ambas funciones se prefirió la denominación de catalizador dual. Como se muestra en el Esquema 1.3 el O-H del catalizador que funge como ácido de Brønsted protona al nitrógeno de la imina (activación LUMO), mientras que el oxígeno del fosforilo actúa como base de Lewis y forma una interacción con el hidroxilo del enol del nucleófilo (activación HOMO). Cabe mencionar que durante el proceso de formación de enlaces se lleva a cabo la transferencia de hidrógenos entre el catalizador y el producto.<sup>(15)</sup>



**Esquema 1.3.** Reacción de Mannich organocatalizada mediante un ácido fosfórico quiral reportada por Terada.

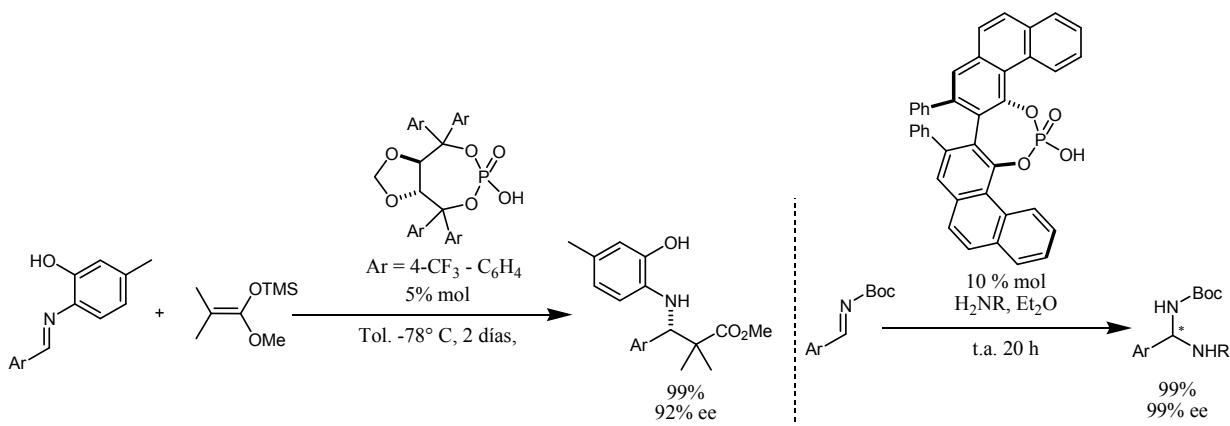
Algunos ejemplos de las transformaciones logradas mediante catálisis con ácidos fosfóricos tipo Terada-Akiyama, consisten en la reacción multicomponente de Biginelli, alquilación de Friedel-Crafts, reacción multicomponente de Ugi, cicloadición de Diels-Alder, entre otras.<sup>(15)</sup>



**Esquema 1.4. Ejemplos de transformaciones mediadas por catálisis con ácidos de Brønsted, específicamente con los ácidos fosfóricos de Akiyama y Terada.**

Pese al notable éxito de los organocatalizadores de Akiyama y Terada en un gran número de reacciones tipo Mannich, Diels-Alder, Pictet-Spengler, Biginelli, y Friedel-Crafts,<sup>(15)</sup> su diseño se ha limitado a la variación de los sustituyentes en las posiciones 3 y 3' del BINOL.

Sorprendentemente, existen pocos derivados que utilicen un esqueleto quiral distinto al del BINOL, encontrando únicamente un ácido fosfórico derivado del TADDOL<sup>(17)</sup> y el VAPPOL desarrollado por Antilla.<sup>(18)</sup> Estos catalizadores comparten un anillo de siete miembros como estructura principal y el uso de grupos arilo como fuentes de inducción asimétrica vía interacciones estéricas y/o electrónicas (Esquema 1.5).



**Esquema 1.5. Ácidos fosfóricos de Akiyama y Antilla.**



Este tipo de organocatalizadores tan ampliamente utilizados presentan una relativa facilidad para modificar su estructura mediante acoplamiento cruzado catalizado con paladio, como lo son las reacciones de Suzuki-Miyaura o Stille. El fragmento quiral central, que es el BINOL, es comercialmente disponible en ambas formas enantioméricas. El grupo funcional catalíticamente activo, presenta propiedades duales: el grupo fosforilo (P-O) puede comportarse como una base de Lewis, mientras que el (OH) como ácido de Brønsted. Lo anterior permite tanto el anclaje a dos puntos del componente electrofílico para la activación *LUMO*, como la activación de los dos componentes reactivos (Figura 1.4).

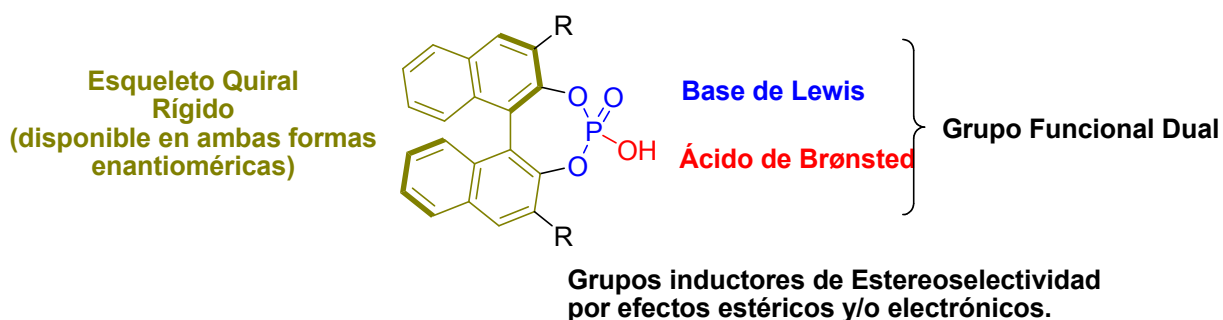


Figura 1.4. Características especiales de los ácidos fosfóricos derivados de BINOL.

Finalmente, se debe mencionar que se han diseñado organocatalizadores relacionados estructuralmente con los ácidos fosfóricos de Terada-Akiyama pero de mayor acidez. Ejemplos ilustrativos son los ácidos *N*-Trifil aminofosfóricos desarrollados por Yamamoto y col.,<sup>(19)</sup> sulfonamidas cíclicas<sup>(20)</sup> como las JINGLE reportados inicialmente por List<sup>(20)</sup> y las acíclicas,<sup>(21)</sup> entre otros.<sup>(22)</sup> Los valores de pKa de las especies anteriormente señaladas son marcadamente mayores a los observados en los ácidos fosfóricos (Figura 1.5).

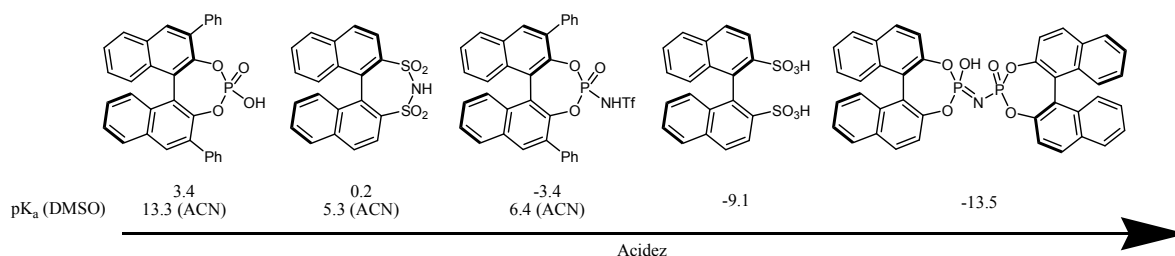


Figura 1.5. Valores de pka de ácidos de Brønsted más fuertes que los ácidos fosfóricos.

Con base en lo expuesto anteriormente, nos propusimos el diseño y la síntesis de ácidos diamidofosfóricos estructuralmente diferentes, que en principio puedan ser sustitutos viables para la química ya bien desarrollada para este tipo de organocatalizadores.

## 1.3 OBJETIVO.

- Llevar a cabo la síntesis de nuevos ácidos fosfóricos quirales —que representen una opción de sustitución viable para los ya reportados en la literatura— para la evaluación en organocatálisis en reacciones como la cicloadición de Diels-Alder y la reacción multicomponente de Biginelli.

## 1.4 JUSTIFICACIÓN.

Actualmente se cuenta con un buen número de catalizadores quirales que actúan como ácidos de Brønsted, sin embargo, la gran mayoría son derivados del BINOL (u otros biarilos que presentan atropoisomería). De esta manera, se propone la síntesis de nuevos derivados cuya estructura base presenta las siguientes características:

- a) Esqueleto quiral rígido proveniente de la (1*SR*,2*SR*)-1-*N*1,*N*2-bis((*SR*)-1-feniletil)ciclohexano-1,2-diamina. Se plantea la síntesis de los 4 posibles estereoisómeros a fin de evaluar el efecto de la estereoquímica del catalizador en la selectividad observada en catálisis.
- b) Un eje de simetría  $C_2$  que genere una conformación molecular tipo helicoidal y que en teoría permita la diferenciación en el ataque a caras enantiotópicas de los sustratos electrofílicos. Este efecto ha sido propuesto por nuestro grupo de investigación con tioureas cíclicas derivadas de la (*S*)-feniletilamina<sup>(23)</sup> y corroborado por cristalografía de rayos X por el grupo de N. Cramer.<sup>(24)</sup>
- c) Un fragmento de ácido diamidofosfórico catalíticamente activo, que presente las propiedades duales de los ácidos fosfóricos de Akiyama-Terada y que además se espera presente un carácter más fuerte como base de Lewis como consecuencia de la deslocalización en tres átomos, entre el fosforilo y los átomos de nitrógeno adyacentes.

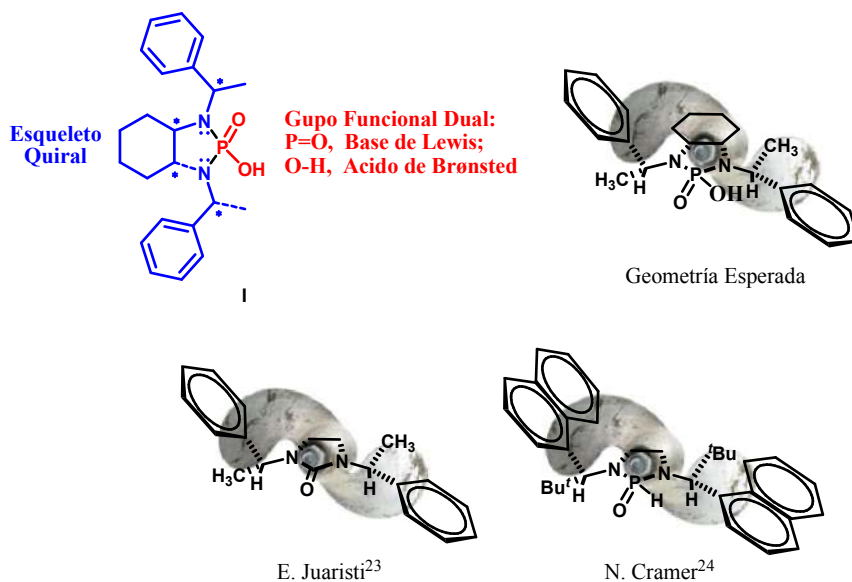
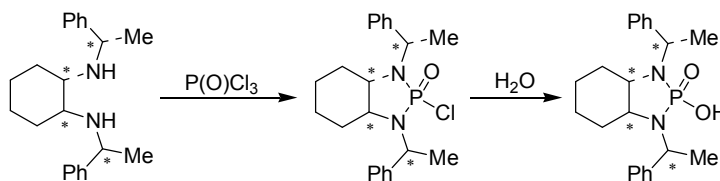


Figura 1.6. Características de los catalizadores propuestos y su comparación conformacional con estructuras análogas.

## 1.5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 1.5.1 Síntesis del catalizador

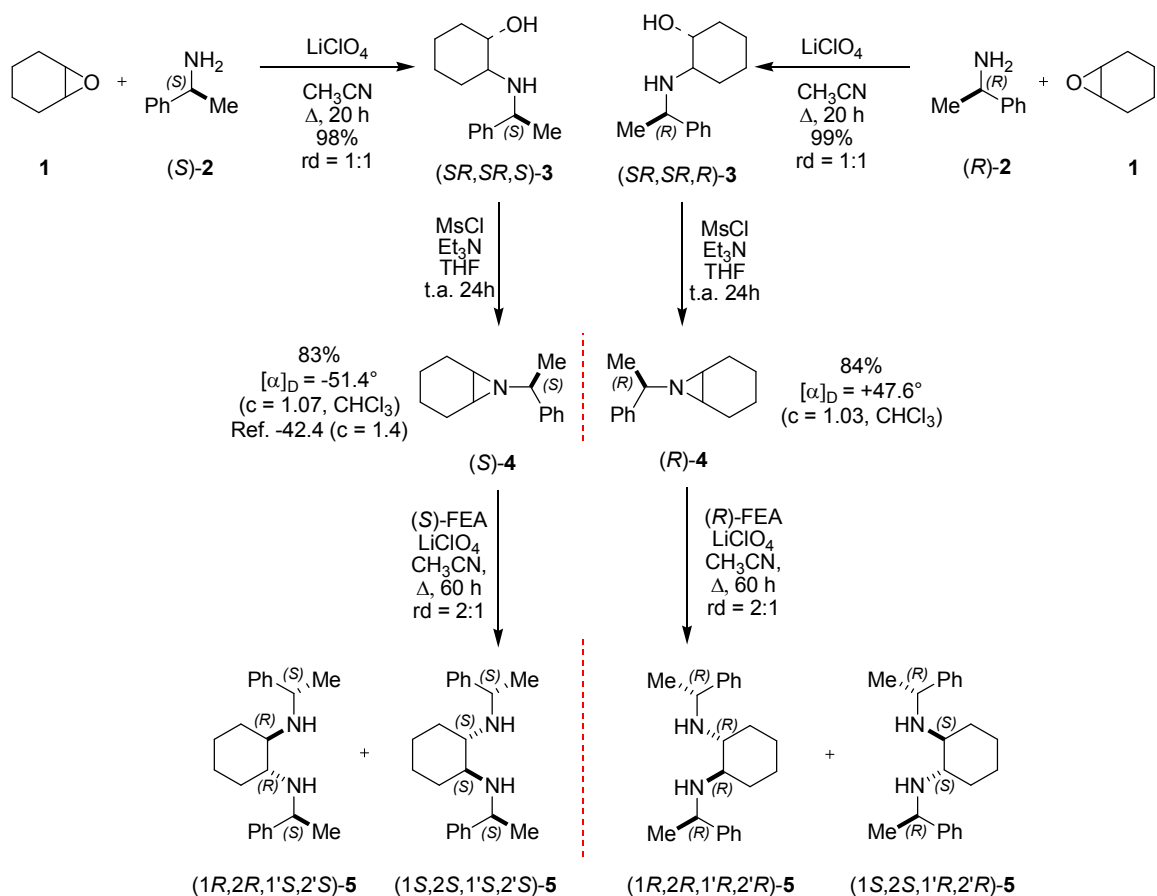
La síntesis de los ácidos diamidofosfóricos deseados fue inicialmente planteada en analogía a los trabajos de Terada<sup>(14)</sup> y Akiyama.<sup>(13)</sup> La metodología consistió en una reacción tipo *one-pot* que involucra la condensación inicial del oxiclورو de fósforo con las respectivas diaminas, seguida de la sustitución nucleofílica en el fosforilo del átomo de cloro por un grupo hidroxilo (Esquema 1.6).



Esquema 1.6. Síntesis propuesta para la obtención de los ácidos fosfóricos deseados.

Así pues, se procedió a realizar la síntesis de las diaminas diastereoméricas **5** siguiendo las metodologías desarrolladas por Juaristi y colaboradores<sup>(25)</sup> a partir de la apertura del óxido de ciclohexeno **1** con (*R*)- o (*S*)-feniletilamina ((*R*)-**2** o (*S*)-**2**) para generar la correspondiente mezcla

de aminoalcoholes diastereoméricos **3** en una relación 1:1. Posteriormente, se llevó a cabo la formación de las aziridinas **4** mediante una reacción en cascada que involucra la activación inicial del grupo hidroxilo como su metansulfonato, y así favorecer la subsecuente reacción de sustitución nucleofílica interna ( $S_Ni$ ) con el grupo amino vecinal. Finalmente, se llevó a cabo la apertura de las aziridinas **4** con la (*R*)- o (*S*)-feniletilamina **2** correspondiente. Cabe señalar que en este caso se requiere un mayor tiempo de reacción, comparado con la apertura del epóxido **1** debido a la mayor congestión estérica del heterociclo bajo ataque. Además, contrastando con la primera apertura, este proceso genera una relación diastereomérica incrementada a favor del diastereómero *like*, es decir el (*S,S,S,S*) o (*R,R,R,R*) en una proporción de 2:1 (Esquema 1.7).



Esquema 1.7. Síntesis de las diaminas estereoisoméricas **5**.

La separación de las diaminas estereoisoméricas **5** se ha realizado mediante cromatografía en columna o bien por la cristalización fraccionada<sup>(26)</sup> de los diclorhidratos correspondientes **6**. En este trabajo se decidió llevar a cabo su separación mediante cristalización. La formación de las sales de amonio se llevó a cabo mediante la adición lenta y bajo agitación vigorosa de una

disolución saturada de cloruro de hidrógeno (generado a partir de ácido sulfúrico y cloruro de sodio) en acetato de etilo a una disolución de la mezcla de diaminas en acetato de etilo. La cristalización de metanol-acetato de etilo (1:3) dio lugar a la precipitación de un polvo blanco que tras otras tres cristalizaciones en el mismo sistema proporcionaron las sales de amonio ( $(1S,2S,1'R,2'R)$ -**6** y  $(1R,2R,1'S,2'S)$ -**6**) (polvo blanco con una pureza diastereomérica >99%). Por otra parte, los clorhidratos  $(1S,2S,1'S,2'S)$ -**6** y  $(1R,2R,1'R,2'R)$ -**6** recuperados de las aguas madres iniciales cristalizan del mismo sistema de disolventes una vez que estas se enriquecen del compuesto y precipitan como un sólido cristalino. Con la finalidad de obtener los compuestos diastereoméricamente puros se realizaron de dos a tres recrystalizaciones de la misma mezcla de disolventes (Esquema 1.8).



Esquema 1.8. Separación de las diaminas estereoisoméricas **6** vía cristalización fraccionada.

La diferencia morfológica existente entre los sólidos de las diaminas diastereoméricas es evidente (*vide supra*), coincidencia por la cual en algunos casos fue posible hacer la separación manual de los cristales, similar a lo realizado en 1845 por Louis Pasteur con las sales de amonio-sodio del ácido tartárico. Además, fue posible obtener cristales idóneos para llevar a cabo la difracción de rayos X de monocristal de las sales de amonio  $(1S,2S,1'S,2'S)$ -**6**<sup>(27)</sup> y  $(1R,2R,1'R,2'R)$ -**6**<sup>(28)</sup> (Figura 1.7). En las estructuras cristalográficas es interesante notar que los fragmentos quirales de feniletilo guardan una disposición *anti* entre ellos, tal como se espera del efecto de propela planteado en la hipótesis original de este proyecto.

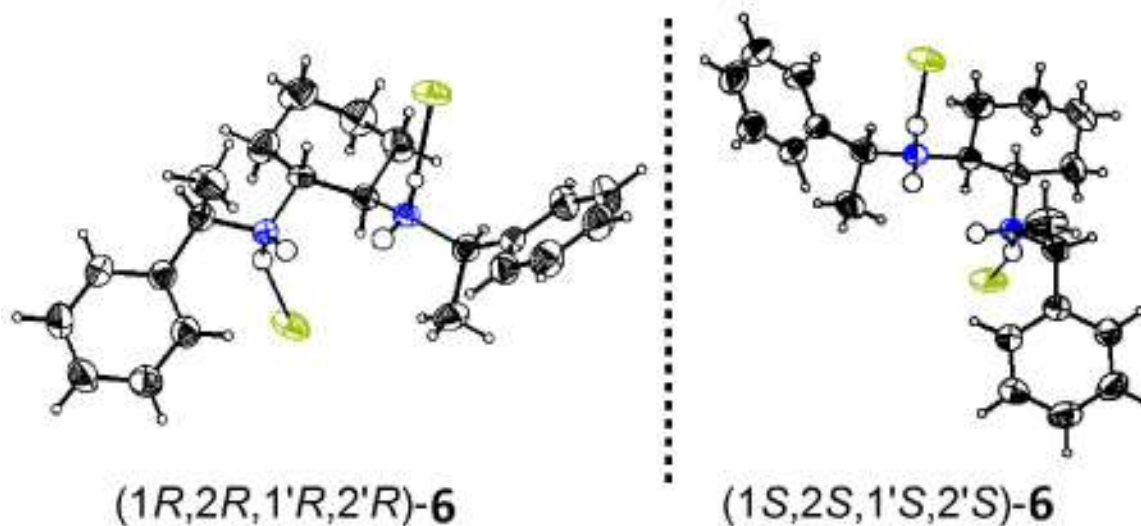
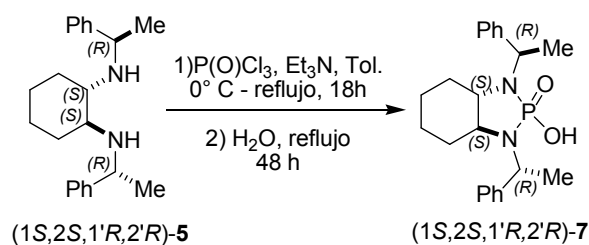


Figura 1.7. Estructuras cristalográficas de las diaminas *like 6*.

Una vez que se contó con las 4 diaminas estereoisoméricas puras, se procedió a realizar la síntesis de los ácidos diamidofosfóricos **7** mediante la técnica establecida en la literatura (Esquema 1.9).<sup>(13, 14)</sup> Como se ha mencionado, la reacción involucra dos pasos que además pueden llevarse a cabo en un proceso tipo *one-pot*. Durante la primera etapa se lleva a cabo la condensación de la diamina con el oxiclorigenato de fósforo para generar el anillo de diazafosfol esperado, además de dos moléculas de HCl. La segunda etapa involucra la adición de agua para la sustitución nucleofílica en el grupo fosforilo del átomo de cloro restante por la funcionalidad hidroxilo.



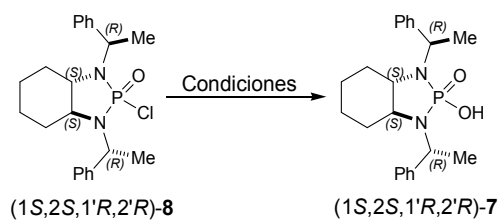
Esquema 1.9. Primera aproximación a la síntesis de **7**.

Para establecer el tiempo óptimo de la primera reacción se decidió realizar un seguimiento mediante RMN <sup>31</sup>P. Así, al tiempo cero de reacción se observa un desplazamiento para el núcleo de fósforo de 4.2 ppm, que corresponde al oxiclorigenato de fosforo y al transcurrir 16 horas a refluxo se observó una resonancia a 29.5 ppm, que indica la formación de un nuevo producto, con lo que se decidió adicionar agua y continuar con el refluxo. El seguimiento de esta reacción por CCF así

como mediante RMN  $^{31}\text{P}$  no mostró ningún cambio aún después de 72 horas a reflujo, por lo que se decidió aislar y caracterizar el producto formado, el cual resultó ser el derivado clorado **8**.

Con la finalidad de llevar a cabo en **8** la sustitución del cloro por un grupo hidroxilo, se utilizaron diversos medios de reacción incluyendo un disolvente orgánico miscible con agua (en particular THF). Lo anterior con la finalidad de promover la incorporación del grupo hidroxilo (Tabla 1.2, ensayo 1). Sin embargo, la sustitución deseada no procedió ni aún después de varias horas a reflujo. Por otra parte, se intentó catalizar la reacción con ácido clorhídrico (Tabla 1.2, ensayo 2), así como la utilización de los hidróxidos de litio, sodio y potasio, que son más nucleofílicos que el agua. Sin embargo, no se tuvo éxito aun con varias horas a reflujo (Tabla 1.2, ensayos 3,4,5). En efecto, la catálisis ácida promovió la ruptura del anillo de diazafosfol regenerando la diamina de partida (Tabla 1.2, ensayo 2).

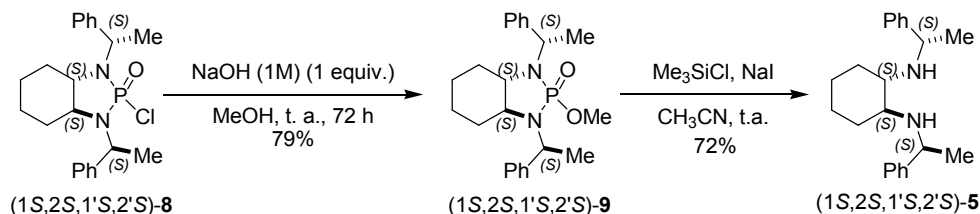
**Tabla 1.2. Condiciones de reacción evaluadas para la sustitución en el grupo fosforilo del átomo de cloro por una función hidroxilo.**



Ensayo	Condiciones	Resultado
1	H <sub>2</sub> O/THF (2:1) reflujo, 48 h	Sin Reacción
2	HCl (1M)/THF (2:1) reflujo, 48 h	Hidrólisis de <b>8</b> para regenerar la diamina <b>5</b>
3	NaOH, H <sub>2</sub> O/THF reflujo 48 h	Sin Reacción
4	LiOH, H <sub>2</sub> O/THF reflujo 48 h	Sin Reacción
5	KOH, H <sub>2</sub> O/THF reflujo 48 h	Sin Reacción

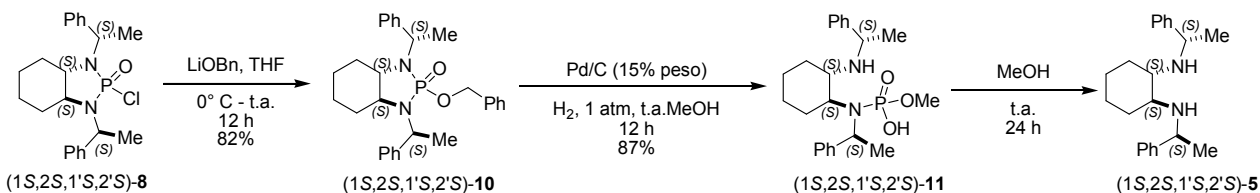
Una variante consistió en la utilización de agua-metanol (3:1) e hidróxido de sodio: esta mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 72 h generando un nuevo producto, que correspondió a la sustitución del cloro por el grupo metoxilo, obteniendo así el compuesto **9**. Al confirmar la estructura de **9** se consideró que para la obtención del ácido deseado **7** solo restaba realizar la ruptura del enlace O-C, de modo que se decidió emplear la metodología desarrollada por G. A. Olah para llevar a cabo la ruptura de éteres metílicos.<sup>(29)</sup> Sin embargo, este

procedimiento llevó a la destrucción de **9** generando nuevamente la diamina de partida (Esquema 1.10).



**Esquema 1.10. Síntesis e intento de hidrólisis de 9.**

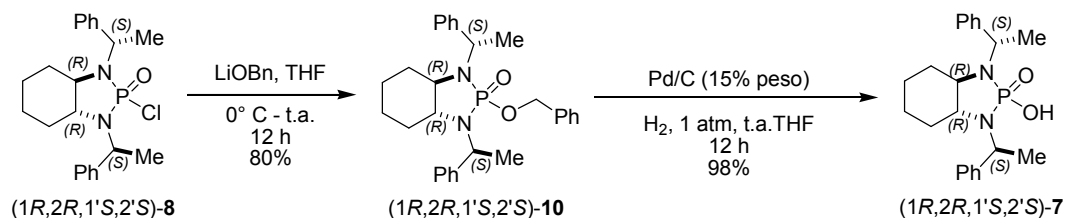
Ante esta situación, se procedió a intentar la adición de alcohol bencílico para posteriormente llevar a cabo la hidrogenólisis del grupo bencilo y generar así **7**. Sin embargo, el alcohol bencílico por sí solo fue incapaz de llevar a cabo la sustitución en el grupo fosforilo por lo que se decidió llevar a cabo la reacción de sustitución con el alcóxido de litio correspondiente. Con esto, se generó efectivamente el ácido bisamidofosfórico *O*-bencilado **10** en buen rendimiento. A continuación, se procedió a la hidrogenólisis de **10** utilizando Pd/C en metanol como disolvente, logrando el aislamiento de un nuevo producto que desafortunadamente correspondió al compuesto **11**, resultado de la debencilación y subsecuente adición de metanol con la consecuente ruptura del anillo de diazafosfol (Esquema 1.11). Más aún, si el compuesto **11** se deja reaccionar en metanol por 24 horas más a temperatura ambiente se genera la ruptura total del compuesto para obtener la diamina de partida.



**Esquema 1.11. Sustitución del cloro por bencilóxido e hidrogenólisis metanólica.**

Estos resultados pusieron de manifiesto la marcada susceptibilidad del ácido bisamidofosfórico de interés hacia el ataque nucleofílico, por lo que se decidió llevar a cabo la hidrogenólisis en un disolvente no nucleofílico como el THF anhidro. Mediante esta modificación fue posible obtener el ácido fosfórico deseado (*1R,2R,1'S,2'S*)-**7** en excelente rendimiento y lo suficientemente puro como para su utilización en las evaluaciones preliminares de organocatálisis (Esquema 1.12).





**Esquema 1.12. Síntesis del ácido bisamidofosforico 7.**

El análisis de los desplazamientos químicos de RMN para  $^{31}\text{P}$  revela marcadas diferencias entre los compuestos. Así, la señal correspondiente al fósforo central en el cloruro  $(1R,2R,1'S,2'S)\text{-8}$  aparece a 29.5 ppm, mientras que para el correspondiente del compuesto *O*-bencilado  $(1R,2R,1'S,2'S)\text{-10}$  a 24.8 ppm y finalmente el ácido fosfórico  $(1R,2R,1'S,2'S)\text{-7}$  a 27.2 ppm. Aún más interesante resulta la comparación entre los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (Figura 1.8), que pone de manifiesto la simplificación del espectro de  $(1R,2R,1'S,2'S)\text{-7}$  con respecto a los compuestos  $(1R,2R,1'S,2'S)\text{-8}$  y  $(1R,2R,1'S,2'S)\text{-10}$ . Así, para los derivados clorado y *O*-bencilado, se observan señales con diferente desplazamiento químico para cada grupo de hidrógenos. Por ejemplo, los grupos metilo del segmento feniletilo se observan como dos dobles bien definidos. Así mismo, los hidrógenos metínicos del mismo segmento se observan también como señales independientes generando dos dobles de cuadruples (debido a acoplamiento H-H y H-P). Por otra parte, los metinos de la fusión de anillos también se muestran como señales múltiples aisladas. Sin embargo, el análisis de los hidrógenos restantes es más complicado debido al traslape de señales. En contraste, el ácido diamidofosfórico **7** solo presenta un doble para los dos metilos al igual que una señal para los metinos exocíclicos y una para los endocíclicos, generando un espectro muy similar al de la diamina de partida (ver parte experimental y anexos) con la importante diferencia de la señal doble de cuadruple en lugar de una cuadruple para el metino exocíclico, que revela la presencia de fósforo en la molécula.

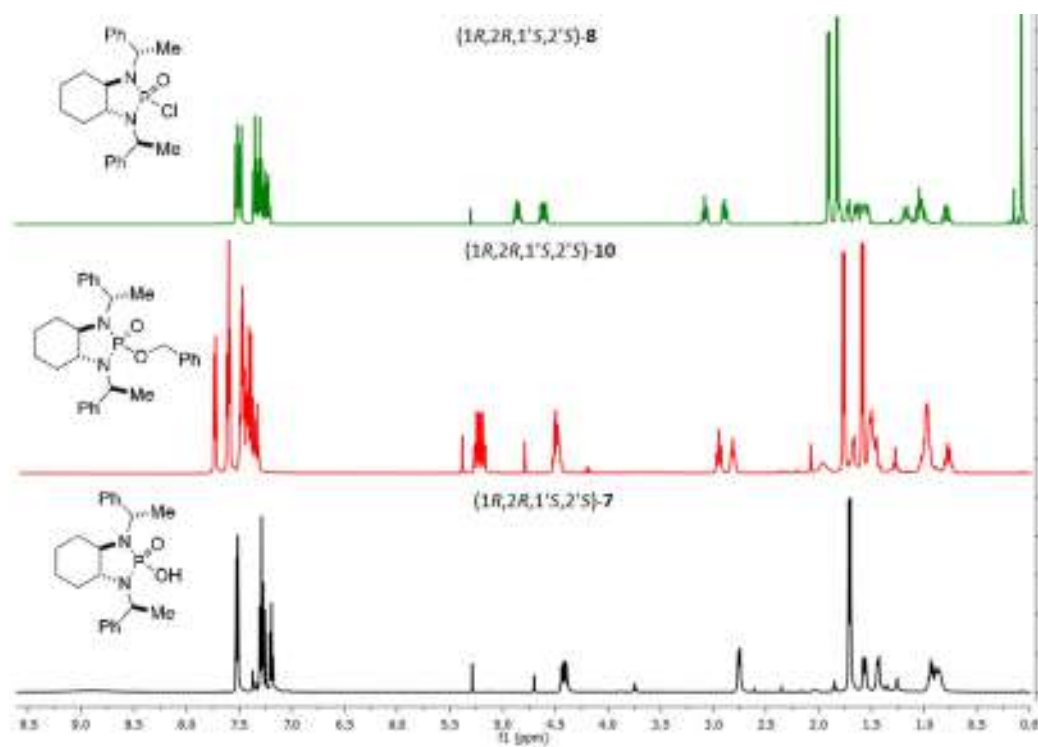


Figura 1.8. Comparación de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H-(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) para el ácido diamidofosfórico **7** y sus precursores.

La comparación de los espectros de resonancia magnética nuclear de <sup>13</sup>C muestra una situación similar, en la que el compuesto (1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*)-**7** presenta la mitad de las señales observadas para las moléculas (1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*)-**8** y (1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*)-**10** (Figura 1.9). Un aspecto interesante de estos espectros de resonancia magnética nuclear es la presencia de acoplamiento C-P, los cuales son indicativos de la presencia de fósforo en estos compuestos.

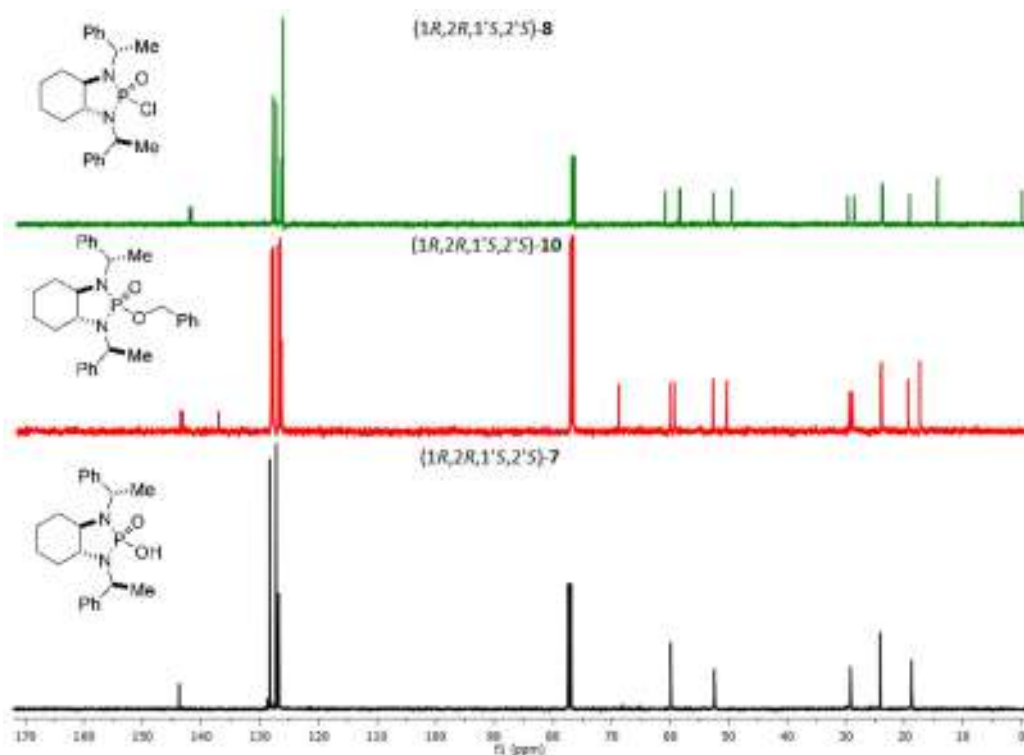


Figura 1.9. Comparación de los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el ácido diamidofosfórico y sus precursores.

Esta simplificación en los espectros de RMN se debe a la generación de un eje de simetría  $\text{C}_2$  al pasar del cloruro **8** y el aducto *O*-bencilado **10** al ácido **7**. Este elemento de simetría se explica por la presencia de tautomería entre el fosforilo y el grupo hidroxilo, o bien a que ambos oxígenos estén puenteados hacia el protón (Figura 1.10). Esta diferencia estructural provoca la equivalencia de grupos en la molécula **7** dando como resultado la simplificación de los espectros de resonancia magnética nuclear.

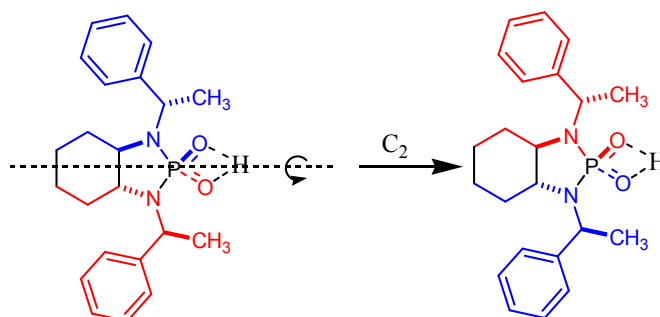
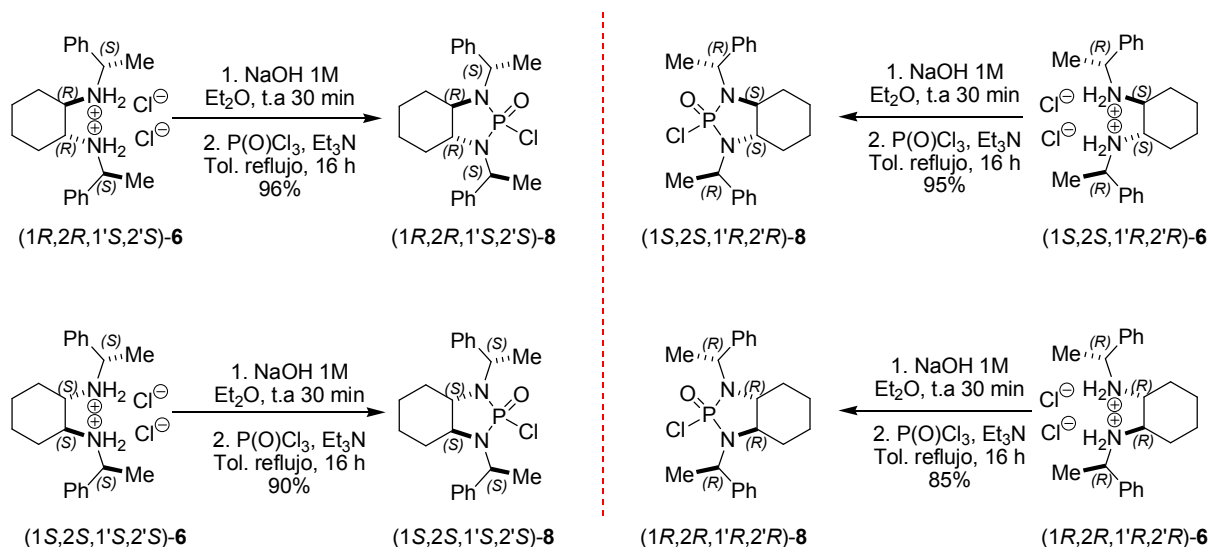


Figura 1.10. Eje de simetría  $\text{C}_2$  provoca la equivalencia magnética de los átomos en RMN del compuesto **7**.

Una vez que se comprobó la eficiencia de esta ruta de síntesis se procedió a la formación de los diferentes cloruros diastereoisoméricos **8** mediante la condensación de las diaminas correspondientes con oxicloruro de fósforo en reflujo de tolueno por aproximadamente 16 horas, obteniendo los derivados deseados en muy buenos rendimientos (Esquema 1.13).



Esquema 1.13. Síntesis de los derivados clorados diastereoisoméricos **8**.

De los compuestos anteriores fue posible obtener cristales adecuados de la molécula (1R,2R,1'R,2'R)-**8**<sup>(30)</sup> para la determinación estructural mediante la técnica de difracción de rayos-X de monocristal, con lo que se comprobó la estructura de los productos deseados (Figura 1.11). Una observación importante de esta estructura cristalográfica es la conformación molecular adoptada en estado sólido, la cual no coincide con la geometría tipo hélice deseada para los nuevos organocatalizadores. Así, se observa que ambos fragmentos feniletilo se orientan *syn* entre ellos en lugar de *anti*. La estructura de rayos-X muestra una interacción de enlace de hidrógeno entre el oxígeno del grupo fosforilo y los hidrógenos *orto* de los anillos aromáticos. La direccionalidad de ambos hidrógenos con respecto al átomo de oxígeno del grupo fosforilo apoya esta conclusión, aunque cabe señalar que sólo una de las distancias de enlace es lo suficientemente corta (2.89 Å vs. 4.26 Å).

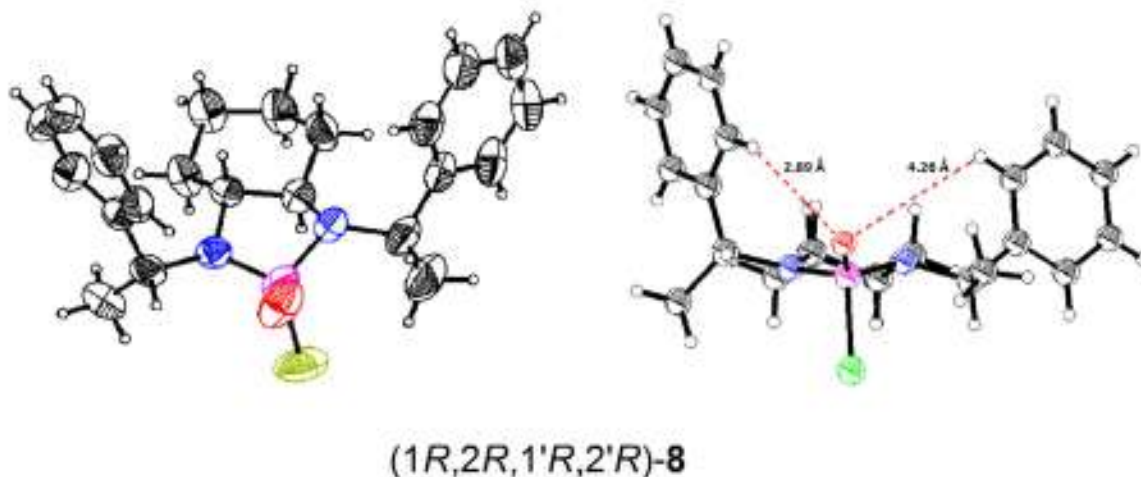
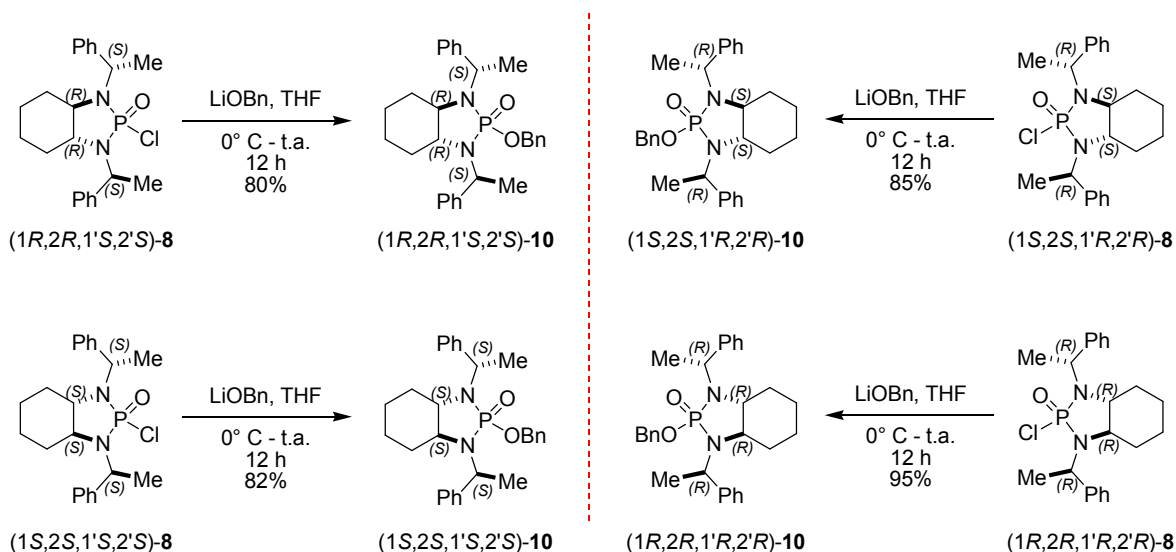


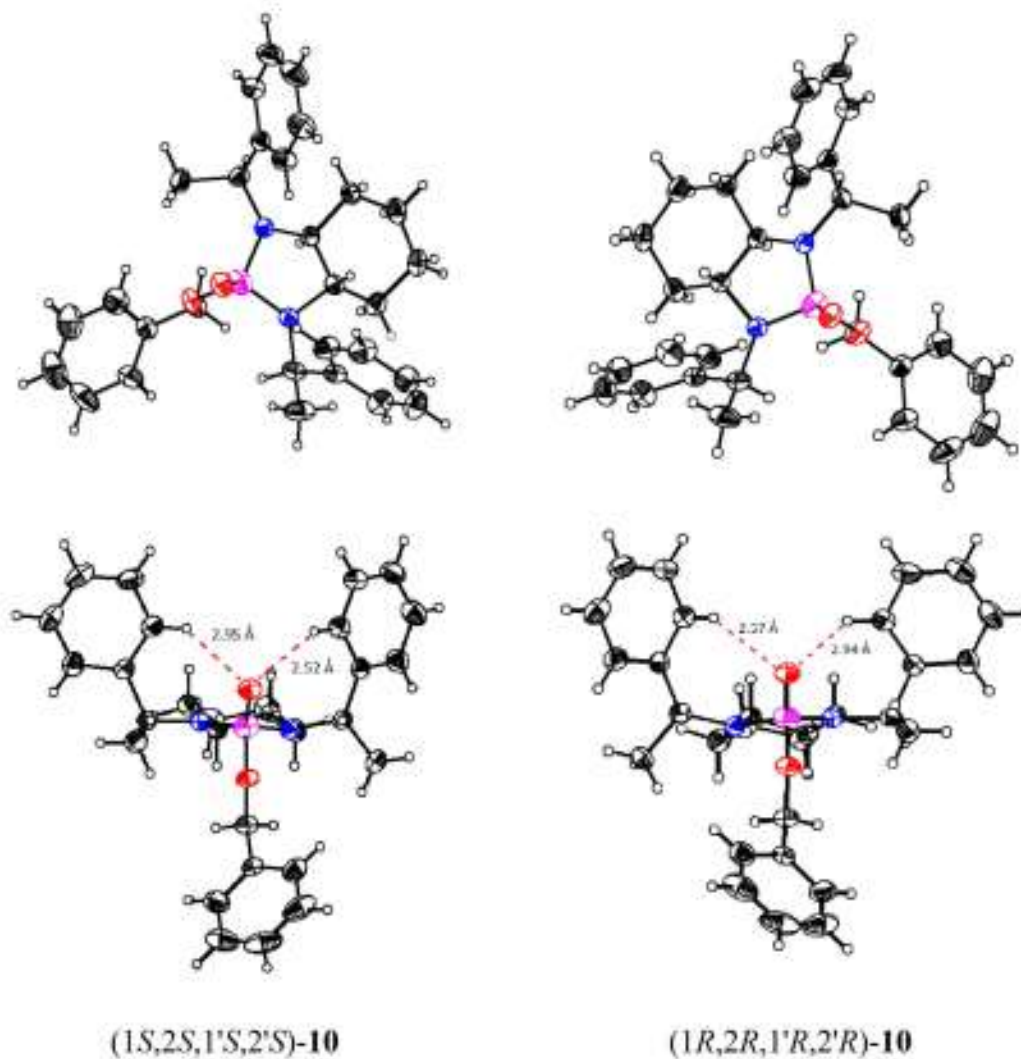
Figura 1.11. Conformación en estado sólido de **(1R,2R,1'R,2'R)-8**.

A continuación, se llevó a cabo la sustitución nucleofílica del cloro en los diferentes diastereoisómeros de **8** por el fragmento -OBn (bencilóxido), generando los precursores a los posibles catalizadores *O*-protegidos estereoisoméricos **10** con buenos rendimientos (Esquema 1.14).



También durante este proceso fue posible obtener cristales idóneos para difracción de rayos X de monocristal de los compuestos enantioméricos **(1R,2R,1'R,2'R)-10**<sup>(31)</sup> y **(1S,2S,1'S,2'S)-10**<sup>(32)</sup> (Figura 1.12). En estas estructuras cristalográficas también se adopta la disposición espacial *syn* entre los grupos feniletilo. Esta conformación puede ser resultado de tres posibles efectos; por una parte, el empaquetamiento molecular en los cristales suele ser tal que el espacio entre

moléculas sea el menor posible, a modo de reducir el espacio vacío. Otro factor proviene de interacciones estéricas entre los grupos feniletilo con el grupo bencilo y finalmente, al igual que en la estructura cristalina de **8**, se tiene la presencia de un posible enlace de hidrógeno entre el átomo de oxígeno del fosforilo con los hidrógenos *orto* en los anillos de benceno de los grupos feniletilo. De hecho, en estos casos ambas distancias corresponden a las predichas para enlaces de hidrógeno con interacciones de moderadas a débiles (2.5 Å y 2.9 Å).<sup>(3)</sup>

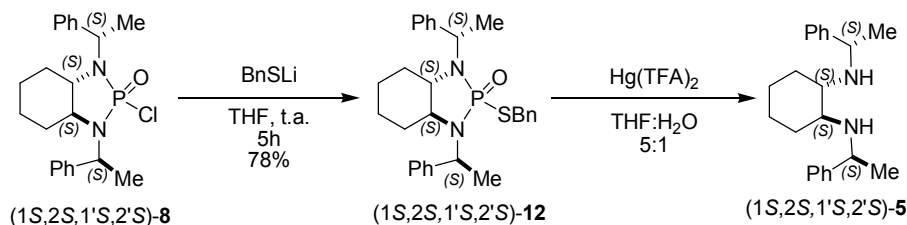


**Figura 1.12.** Estructuras cristalográficas de los enantiómeros (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-**10** y (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**10**.

La desbencilación de estos compuestos generó los ácidos bisamidofosfóricos deseados; sin embargo, el proceso de desbencilación para las moléculas enantioméricas (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**10** y (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-**10** no proporcionó los productos puros, y al tratar de purificarlos por columna

cromatográfica se observó su descomposición, obteniendo las diaminas (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**5** y (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-**5** de partida. De esta manera, solo fue posible el aislamiento y caracterización de los compuestos (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**10** y (1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*)-**10**.

Previo a la evaluación organocatalítica de (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**10** se decidió llevar a cabo la síntesis de un derivado de ácido diamidotiofosfórico siguiendo una ruta similar a la planteada para la obtención de **10**. Así, se realizó la adición del benciltiolato de litio obteniendo el compuesto (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-**12** con rendimiento moderado. Lamentablemente la remoción del grupo bencilo fue imposible, aún utilizando diferentes catalizadores de paladio como Pd/C y PdOH/C, altas presiones de hidrógeno y temperaturas de hasta 70° C. Además, se evaluaron las rupturas de tioéteres,<sup>(33)</sup> aunque también sin éxito. Finalmente, se decidió llevar a cabo la hidrólisis de (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-**12** con trifluoroacetato de mercurio.<sup>(34)</sup> En este caso, las condiciones de reacción dieron lugar nuevamente a la descomposición de la materia prima para dar la correspondiente diamina (Esquema 1.15).



**Esquema 1.15. Intento para obtener un derivado de ácido diamidotiofosfórico.**

Sin embargo, de este proceso fue también posible obtener cristales idóneos para la difracción de rayos-X de monocristal del compuesto (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-**12**<sup>(35)</sup> (Figura 1.13). Nuevamente, se puede observar una orientación *syn* entre los grupos feniletilo (y *anti* con respecto al grupo tiobencilo). Además, se observan distancias y direccionalidad acordes con una posible interacción por puente de hidrógeno entre el oxígeno del fosforilo y los hidrógenos *orto* de los arilos perteneciente a los grupos feniletilo (2.57Å y 2.77Å).

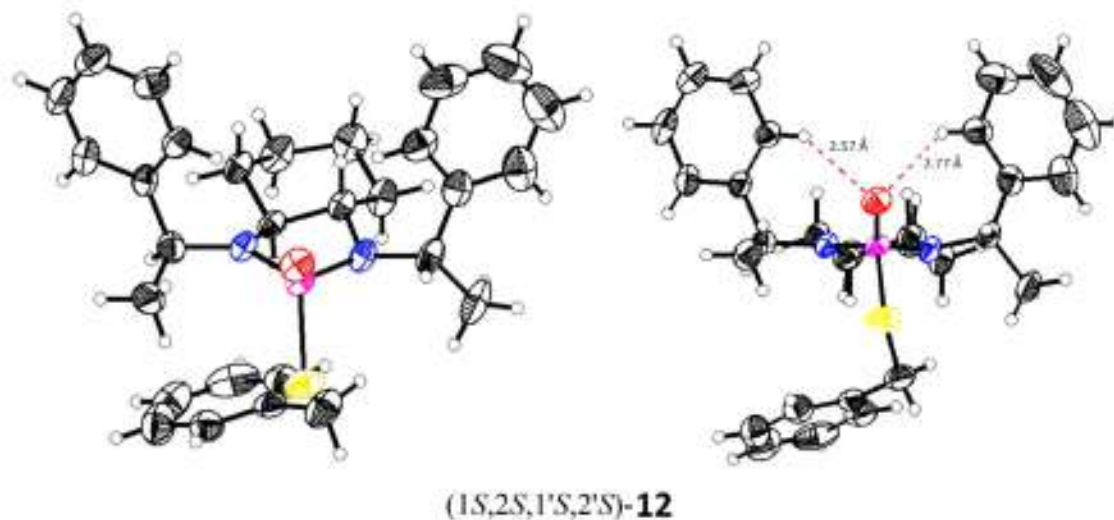


Figura 1.13. Estructura de rayos X del derivado *S*-bencilado 12.

A pesar de su similitud estructural, existen diferencias en la conformación adoptada en estado sólido por los compuestos *O*-bencilado (1S,2S,1'S,2'S)-10 y *S*-bencilado (1S,2S,1'S,2'S)-12 (Figura 1.14). En el caso de (1S,2S,1'S,2'S)-10 el grupo bencilo se encuentra *exo* con respecto al fragmento de octahidrobenzodiazafosfol, mientras que en (1S,2S,1'S,2'S)-12 se encuentra *endo*. Por otra parte, una de las distancias entre los hidrógenos *orto* de los anillos bencénicos de los grupos feniletilo y el oxígeno del fosforilo es similar ( $\sim 2.5$  Å) mientras que para la otra interacción se aprecia una diferencia: en (1S,2S,1'S,2'S)-12 ( $\sim 2.7$  Å) y en (1S,2S,1'S,2'S)-10 ( $\sim 2.9$  Å).

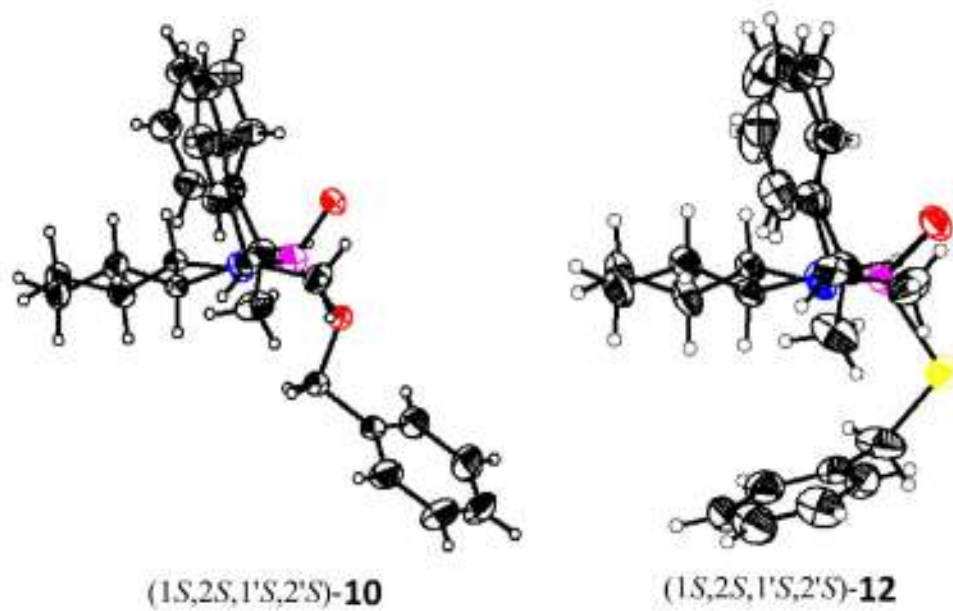
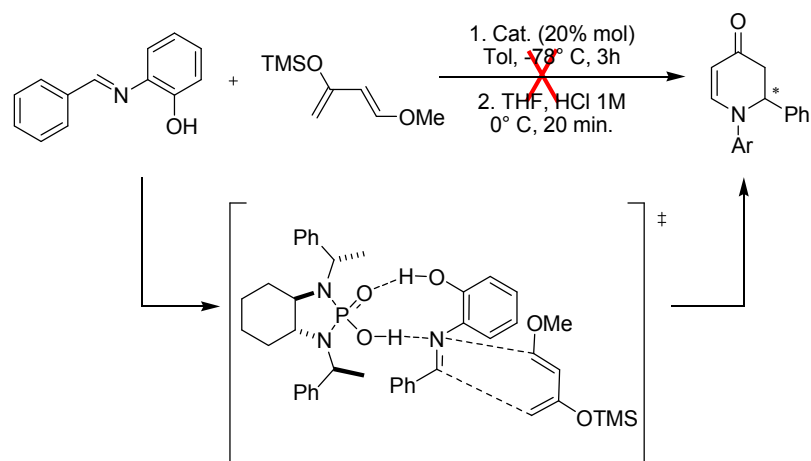


Figura 1.14. Comparación de la conformación entre los derivados *O*- y *S*-bencilados en el estado sólido.



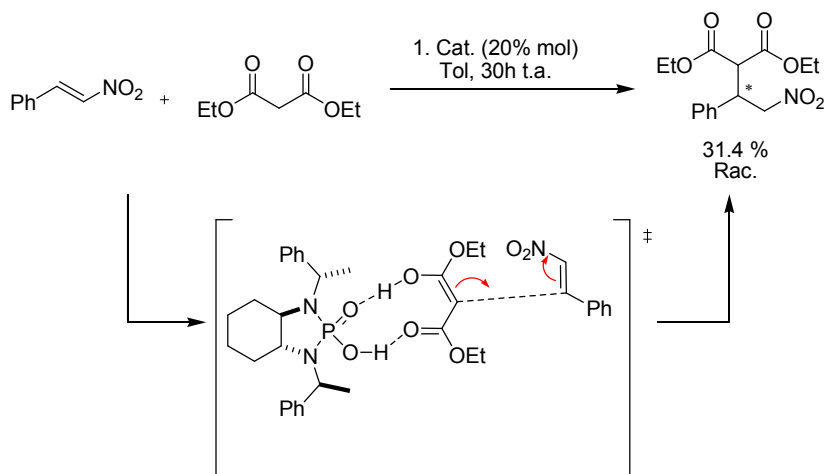
### 1.5.2 Evaluación del ácido diamidofosfórico (1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*)-7 como organocatalizador

La evaluación organocatalítica del nuevo ácido bisamidofosfórico sintetizado se llevó a cabo con la reacción de Diels-Alder<sup>(36)</sup> utilizando el dieno de Danisefsky<sup>(37)</sup> y una imina derivada del benzaldehído y el *o*-aminofenol (Esquema 1.16). De inicio se consideró que la presencia del grupo hidroxilo en la imina sustrato podría favorecer las interacciones duales con el catalizador propuestas por Akayima<sup>(13)</sup> y que son presumiblemente las responsables de la activación e inducción asimétrica en las reacciones. El proceso fue evaluado con una carga del 20% mol del catalizador y utilizando tolueno anhidro como disolvente. Desafortunadamente, solo se observó la descomposición del catalizador y la recuperación o transformación de las materias primas en productos no deseados. Es posible que la presencia del grupo hidroxilo en la imina conduce a la adición nucleofílica hacia el catalizador, tal como lo hace el metanol, provocando su descomposición a la diamina correspondiente **5**.



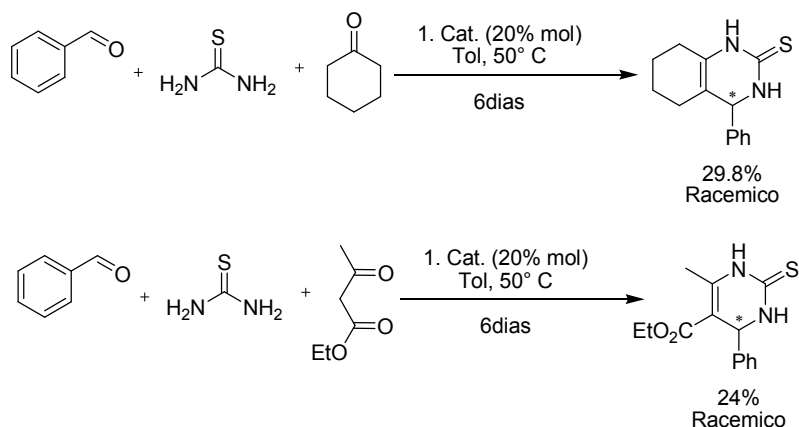
Esquema 1.16. Intento de catálisis en la reacción de Diels-Alder.

A continuación, se evaluó la adición nucleofílica del malonato de dietilo a *trans*- $\beta$ -nitroestireno,<sup>(38)</sup> esto fundamentado en que el ácido fosfórico debe favorecer la formación de la forma enólica del malonato de dietilo, activándolo como nucleófilo. En la práctica, la reacción no procedió a  $-30^\circ\text{C}$  aún después de 12 h de reacción, por lo que se dejó subir la temperatura a  $-15^\circ\text{C}$ , aunque nuevamente sin éxito. Finalmente, se decidió dejar la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 30 horas, observando la formación del producto; sin embargo, éste se generó en bajo rendimiento y como mezcla racémica (Esquema 1.17).



Esquema 1.17. Intento en la reacción de adición tipo Michael.

Finalmente se examinó el efecto del organocatalizador en la reacción de Biginelli,<sup>(39)</sup> un proceso multicomponente que da lugar a la formación de sistemas heterocíclicos valiosos. Este proceso fue evaluado con dos diferentes nucleófilos, ciclohexanona y acetoacetato de etilo, con tiourea y benzaldehído como electrófilo. Las reacciones procedieron lentamente a 50° C y aun después de 6 días solo se logró aislar como máximo un 30% del producto puro, aunque nuevamente como racemato (Esquema 1.18).



Esquema 1.18. Organocatálisis en la reacción multicomponente de Biginelli.

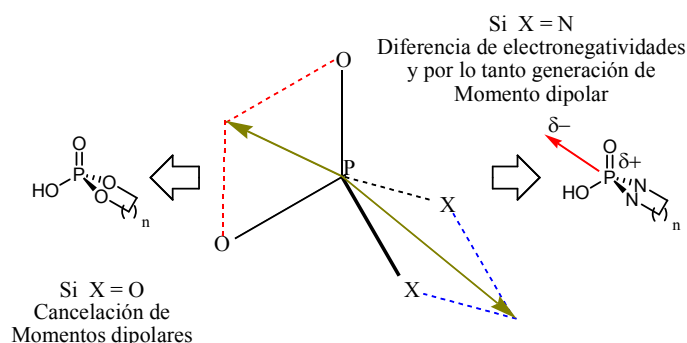
Es probable que la lentitud de las reacciones, así como los malos resultados obtenidos en cuanto a estereoinducción se deban a la descomposición del catalizador, pues en ninguno de estos procesos fue posible su recuperación, sino que se aisló la diamina de partida correspondiente.

### 1.5.3 Comparación de labilidad del ácido diamidofosfórico sintetizado con los reportados en la literatura.

En este punto nos propusimos esclarecer los factores que provocan la fragilidad de nuestro catalizador en comparación con los reportados por Terada y Akiyama. En este sentido, puede notarse que los catalizadores consolidados presentan un heterociclo de siete miembros, mientras que nuestro sistema es de cinco. Esto representa una diferencia estructural significativa pues se sabe que los pentaciclos son en general menos estables que sus análogos de seis o siete miembros, por lo menos para el caso de carbociclos.<sup>(40)</sup>

Otro factor que pudiese ser relevante es el tipo de heteroátomos presentes en los sistemas. Por una parte, los catalizadores reportados por Terada y Akiyama presentan oxígenos; es decir, consisten en un anillo de dioxafosfepina. Así, el átomo de fósforo está sustituido con cuatro átomos de oxígeno en una disposición tetraédrica de manera que, aunque el oxígeno presenta una mayor electronegatividad que el fósforo (3.5 vs 2.1), los momentos dipolares se anulan, haciendo que el átomo de fósforo sea poco reactivo ante ataques nucleofílicos (Fig. 1.15).

En contraste, los ácidos diamidofosfóricos sintetizados en esta tesis presentan un átomo de fósforo unido a dos nitrógenos y dos oxígenos también en una disposición tetraédrica. Tanto el oxígeno como el nitrógeno presentan mayor electronegatividad que el fósforo; sin embargo, la del oxígeno es mayor que la del nitrógeno (3.5 vs 3.0) de modo que en este caso sí existe un momento dipolar entre los átomos de oxígeno, dando lugar a un enlace polarizado P-O que lo hace susceptible al ataque nucleofílico (Fig. 1.15).



**Figura 1.15.** propuesta para explicar la labilidad de nuestro ácido fosfórico con base en generación de momento dipolar.

En este contexto, es importante también considerar las energías de los enlaces involucrados en el proceso de degradación, puesto que éste conlleva a la ruptura de uno de los enlaces P-X (X = O, N). Así, se sabe que la energía de enlace P-N es menor que la correspondiente P-O (55 kcal/mol vs 86 kcal/mol) siendo entonces más fácilmente escindido el enlace a nitrógeno.

Finalmente, desde el punto de vista mecanístico se espera que se dé un ataque inicial por parte del nucleófilo (e. g. metanol) al átomo de fósforo generando un intermediario con geometría bipirámide trigonal en la que los átomos de nitrógeno y el hidroxilo se encuentran en posiciones ecuatoriales, mientras que el metoxilo y el oxígeno del fosforilo en las apicales. Este intermediario puede sufrir pseudorotación de Berry (intercambio de las 2 posiciones apicales con dos de las ecuatoriales dejando la tercera constante) o una rotación de Turnstile (rotación entre una posición apical con una ecuatorial) con el objetivo de colocar a uno de los nitrógenos en posición apical y así llevar a cabo su expulsión (Figura 1.16). Un nuevo ataque nucleofílico al fosforilo con un mecanismo similar da lugar a la formación de la diamina de partida junto con el éster dimetilico del ácido fosfórico.

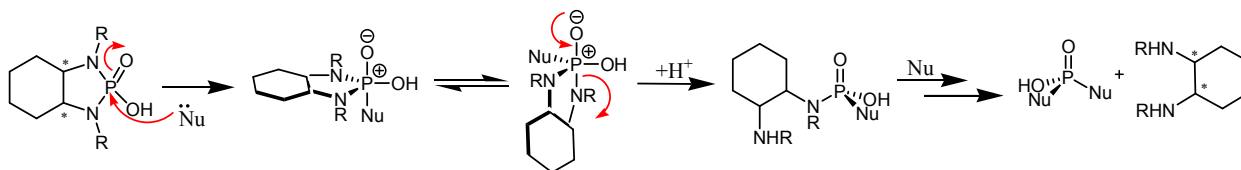


Figura 1.16. Posible mecanismo de reacción para la metanólisis de los ácidos diamidofosfóricos.

## 1.6 CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de un nuevo ácido *bis*-amidofosfórico quiral **7** y su evaluación preliminar como organocatalizador. Sin embargo, la enantioinducción lograda con este sistema fue baja debido posiblemente a la labilidad del catalizador **7**. Consideramos que, aunque no se cumplió el objetivo principal, que era el establecimiento de un nuevo organocatalizador análogo a los ácidos de Terada-Akiyama, se logró un avance en el análisis estructural de este tipo de derivados que por lo demás están poco descritos en la literatura.

## 1.7 PARTE EXPERIMENTAL.

Los reactivos adquiridos de proveedores comerciales fueron utilizados tal como se recibieron. Los disolventes anhidros fueron obtenidos mediante técnicas de destilación rutinarias.<sup>(41)</sup> El seguimiento de las reacciones se realizó mediante cromatografía en capa fina (CCF) con placas cromatográficas de aluminio Merck AL TLC cubiertas con gel de sílice 60 F<sub>254</sub> reveladas con luz UV, vapores de yodo, disolución de sulfato cérico amoniacal o ninhidrina. La purificación cromatográfica se llevó a cabo con sílica gel Merck (0.040-0.063 mm).

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Melt Temp "Electrothermal". Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 241 con una celda de 0.1 dm y capacidad de 0.6 mL.

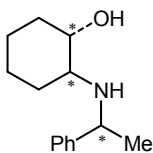
Los espectros de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C fueron registrados con los espectrómetros: JEOL GSX-Delta-270 (270 MHz), Bruker Avance 300 (300 MHz), JEOL Eclipse 400 (400 MHz) y JEOL ECA-500 (500 MHz). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en partes por millón (ppm) empleando Tetrametilsilano como referencia y las constantes de acoplamiento (*J*) se indican en Hertz (Hz).

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Varian 640-IR FT-IR con sistema de reflexión total atenuada (ATR), los números de onda están dadas en cm<sup>-1</sup>. La espectrometría de masas de alta resolución se realizó en un espectrómetro Agilent LC/MSD-TOF modelo 1069 A.

El análisis elemental se obtuvo con un aparato Thermo-Finnigan CHNS/O 1112. Los datos para las estructuras de difracción de rayos X de monocristal fueron adquiridos con un difractómetro Enraf-Nonius Kappa CCD.

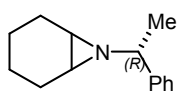
Los experimentos realizados con calentamiento asistido por irradiación de microondas se realizaron en un reactor Discover System de la corporación CEM.

Las diastereoselectividades fueron medidas directamente de los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, mientras que las enantioselectividades se determinaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en un equipo Waters 600 E acoplado a un detector UV/Vis Waters 2487, utilizando la columna quiral AD-H.

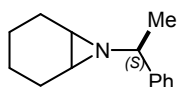


**Apertura de epóxido con (S)- o (R)-1-feniletilamina:** En un matraz bola de 250 ml acondicionado con atmosfera de argón y equipado con agitador magnético se colocaron 5.46 g (50.9 mmol) de perclorato de litio, posteriormente se adicionaron 100 mL de acetonitrilo anhidro y 5.0 g (5.2 mL, 50.9 mmol) de óxido de ciclohexeno. Esta mezcla fue agitada a temperatura ambiente hasta la completa disolución del LiClO<sub>4</sub>. A continuación se llevó a 3° C para la adición lenta de 6.17 g (6.6 mL, 50.9 mmol) de (S)- o (R)-1-feniletilamina a través de jeringa. El Sistema fue posteriormente equipado con un refrigerante y se llevó a reflujo por 20 horas, hasta que la CCF reveló el consumo de las materias primas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente para la adición de 100 mL de agua, los productos fueron extraídos con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente fue destilado a vacío. Se obtuvieron los aminoalcoholes diastereoméricos (SR,SR,S)-**3** o (SR,SR,R)-**3** como una mezcla diastereomérica 1:1 con un rendimiento mayor al 98%. Esta mezcla fue utilizada sin purificación para la siguiente reacción.

**Metodología general para la síntesis de las aziridinas 4:** En un matraz balón acondicionado con atmósfera de argón y equipado con agitador magnético se disolvieron 4.08 g (18.6 mmol) de la mezcla de aminoalcoholes diastereoméricos (SR,SR,S)-**3** o (SR,SR,R)-**3** en 100 mL de THF anhidro, posteriormente se agregaron 6.6 g (9.08 mL, 56.2 mmol) de Et<sub>3</sub>N. Esta mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 20 minutos para finalmente llevar a 3° C para la adición lenta de 2.56 g (2.0 mL, 22.4 mmol) de cloruro de metansulfonilo vía jeringa (el sistema debe contar con suficientes salidas hacia trampas para gas debido a la generación de cloruro de hidrógeno). La mezcla turbia resultante fue agitada por 24 horas a temperatura ambiente hasta la completa ciclación de ambos β-aminoalcoholes. Para trabajar la reacción se adicionaron 100 mL de agua y el producto fue extraído con cloruro de metileno, la fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y los disolventes destilados a vacío. El producto fue purificado por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>: Hex/AcOEt 100:0-95:5).



**7-((R)-1-feniletill)-7-azabicyclo[4.1.0]heptano, (R)-4.** Aceite transparente, 3.11 g (84 %),  $[\alpha]_D^{25} + 47.6$ , ( $c = 1.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.36-7.43 (m, 2H); 7.28-7.34 (m, 2H); 7.18-7.25 (m, 1); 2,45 (c,  $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$  Hz, 1H); 1.79-1.92 (m, 2H); 1.69-1.77 (m, 1H); 1,58-1.67 (m, 2H); 1.46-1.51 (m, 1H); 1.39-1.46 (m, 1H); 1,38 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$  Hz, 3H); 1.11-1.24 (m, 2H) **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 145.7; 128.1 (2C); 126.7 (2C); 126.5; 69.8; 38.2; 37.9; 24.9; 24.6; 23.6; 20.7; 20.6



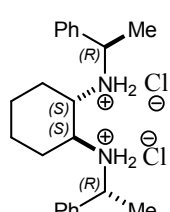
**7-((S)-1-feniletill)-7-azabicyclo[4.1.0]heptano, (S)-4.** Aceite transparente, 3.09 g (84 %),  $[\alpha]_D^{25} - 51.4$ , ( $c = 1.07$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) [Ref.<sup>(25)</sup>  $[\alpha]_D^{25} - 42.6$ , ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )]. **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.36-7.43 (m, 2H); 7.28-7.34 (m, 2H); 7.18-7.25 (m, 1); 2,45 (c,  $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$  Hz, 1H); 1.79-1.92 (m, 2H); 1.69-1.77 (m, 1H); 1,58-1.67 (m, 2H); 1.46-1.51 (m, 1H); 1.39-1.46 (m, 1H); 1,38 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$  Hz, 3H); 1.11-1.24 (m, 2H) **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 145.7; 128.1 (2C); 126.7 (2C); 126.5; 69.8; 38.2; 37.9; 24.9; 24.6; 23.6; 20.7; 20.6

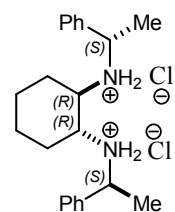
**Apertura de aziridina con (S)- o (R)-1-feniletilamina:** En un matraz bola de 250 mL acondicionado con atmosfera de argón y equipado con agitador magnético se colocaron 1.95 g (18.3 mmol) de perclorato de litio, luego se agregaron 100 mL de acetonitrilo anhidro y 3.7 g (18.3 mmol) de la correspondiente aziridina (R)-4 o (S)-4. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente hasta la total disolución del  $\text{LiClO}_4$ . A continuación la mezcla fue enfriada a 3° C para la adición lenta 2.22 g (2.4 mL, 18.3 mmol) de (S)- o (R)-1-feniletilamina vía jeringa. Finalmente se equipó con un refrigerante para llevar a reflujo por 60 horas hasta que la CCF reveló el consumo de la materia de partida. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente para la adición de 100 mL de agua, el producto fue extraído con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente removido por destilación a vacío. Se obtuvo la mezcla de diaminas diastereoméricas como un aceite ligeramente amarillo en una relación diastereomérica 2:1 a favor del isómero (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-5 o (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-5, con un rendimiento del 95%.

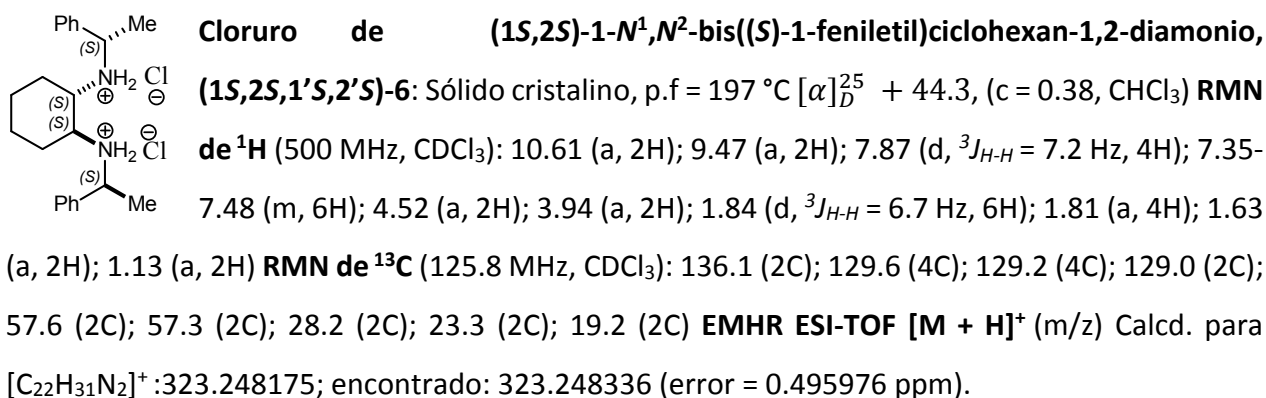
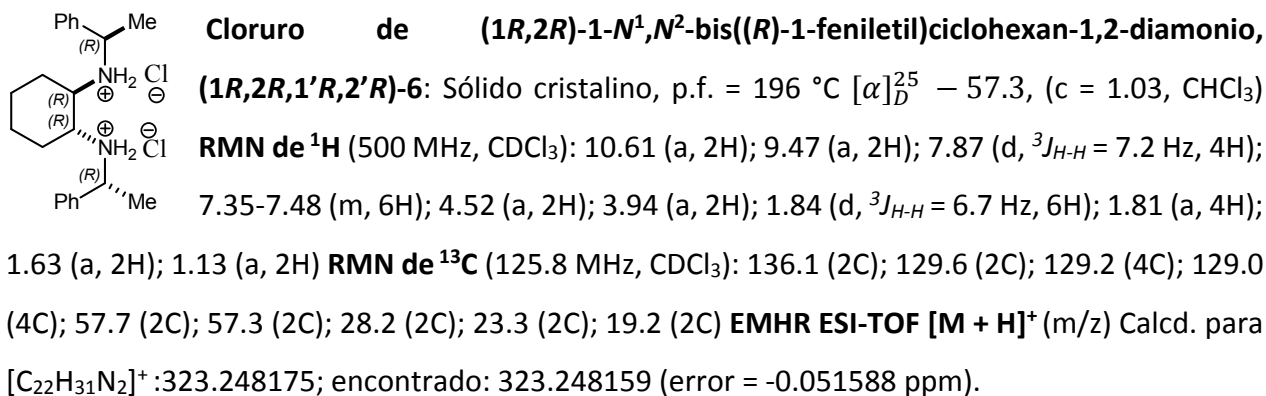
**Separación de las diaminas diastereoméricas 5:** La mezcla de diaminas fue disuelta en la mínima cantidad de acetato de etilo. Posteriormente, se adicionó una disolución saturada de HCl



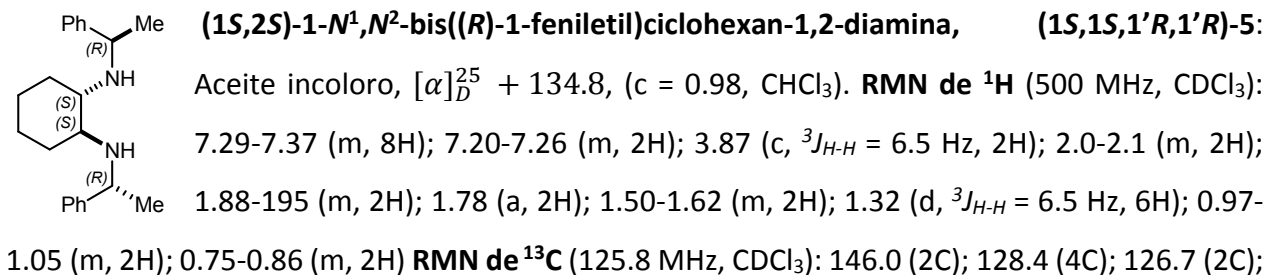
(generado de la reacción entre cloruro de sodio y ácido sulfúrico) en acetato de etilo bajo agitación vigorosa. El disolvente fue destilado a vacío generando un sólido blanco (diclorhidratos). El producto fue disuelto en la mínima cantidad de metanol caliente, para posteriormente adicionar tres volúmenes de acetato de etilo y dejar llegar a temperatura ambiente, en cuanto un sólido blanco comienza a cristalizar se lleva a 3 °C y el sólido se filtra, este sólido es cristalizado tres veces más de la misma mezcla para obtener un polvo blanco que corresponde al diastereómero minoritario, es decir, el (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-6 o (1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*)-6 con una pureza mayor al 99% (cuando este diastereómero está puro, cristaliza durante la adición del acetato de etilo). Para obtener el isómero mayoritario se mezclan las aguas madre y se destila el disolvente, luego el sólido es cristalizado con la misma mezcla de disolventes de tres a cuatro veces para generar un sólido cristalino (la cristalización de este compuesto es mucho más lenta).


**Cloruro de (1*S*,2*S*)-1-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-bis[(*R*)-1-feniletil]ciclohexan-1,2-diamonio, (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-6:** Polvo blanco, p.f. =268° C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 85.7, (c = 0.33, CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.34 (a, 4H); 7.68 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.5 Hz, 4H); 7.47 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.5 Hz, 4H); 7.39 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.5 Hz, 2H); 4.47 (a, 2H); 3.39 (a, 2H); 1.19-2.14 (m, 2H); 1.89 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.6 Hz, 6H); 1.79 (a, 2H); 1.63 (a, 2H); 0.89-1.06 (m, 2H) **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 135.3 (2C); 129.7 (4C); 129.6 (2C); 127.9 (4C); 56.8 (2C); 55.4 (2C); 26.3 (2C); 22.9 (2C); 21.6 (2C) **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup>** (m/z) Calcd. para [C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 323.248175; encontrado: 323.248323 (error = 0.455760 ppm).

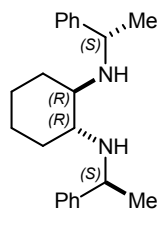

**Cloruro de (1*R*,2*R*)-1-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-bis[(*S*)-1-feniletil]ciclohexan-1,2-diamonio, (1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*)-6:** polvo blanco, p.f. =268° C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> - 89.1, (c = 0.42, CHCl<sub>3</sub>) **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.34 (a, 4H); 7.68 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.5 Hz, 4H); 7.48 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.5 Hz, 4H); 7.39 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.5 Hz, 2H); 4.47 (a, 2H); 3.39 (a, 2H); 1.19-2.14 (m, 2H); 1.89 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.6 Hz, 6H); 1.79 (a, 2H); 1.63 (a, 2H); 0.89-1.06 (m, 2H) **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 135.3 (2C); 129.8 (4C); 129.6 (2C); 127.8 (4C); 56.8 (2C); 55.5 (2C); 26.3 (2C); 22.9 (2C); 21.7 (2C) **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup>** (m/z) Calcd. para [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 323.248176; encontrado: 323.248074 (error = -0.314544 ppm).

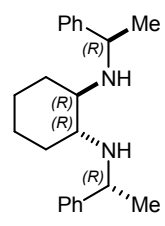


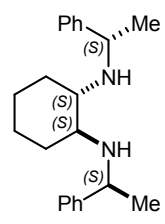
**Procedimiento para la liberación de las diaminas de su diclorhidrato 6.** En un matraz Erlenmeyer se suspendió un equivalente de diclorhidrato **6** en éter dietílico a temperatura ambiente, antes de la adición de 4 equivalentes de hidróxido de sodio como una disolución 1.0 M en agua. La mezcla bifásica se agitó hasta la disolución completa de **6** (aproximadamente 30 min). El producto se extrajo con éter dietílico, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el producto se secó al vacío. Estos productos se usaron sin purificación adicional para sintetizar los compuestos **8**.



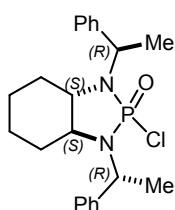
126.7 (4C); 58.1 (2C); 54.3 (2C); 31.3 (2C); 25.7 (2C); 24.8 (2C) **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup> (m/z) Calcd.** para [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>+ H]<sup>+</sup>:323.248176; encontrado: 323.248667 (error = 1.519954 ppm).


**(1R,2R)-1-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis((S)-1-feniletil)ciclohexan-1,2-diamina, (1R,2R,1'S,2'S)-5:**  
 Aceite incoloro,  $[\alpha]_D^{25} - 128.7$ , (c = 1.36, CHCl<sub>3</sub>) [Ref.<sup>(25)</sup>  $[\alpha]_D^{25} - 120.0$ , (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)]. **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.29-7.37 (m, 8H); 7.20-7.26 (m, 2H); 3.87 (c, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.5 Hz, 2H); 2.0-2.1 (m, 2H); 1.88-1.95 (m, 2H); 1.78 (a, 2H); 1.50-1.62 (m, 2H); 1.32 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.5 Hz, 6H); 0.97-1.05 (m, 2H); 0.75-0.86 (m, 2H) **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 146.1 (2C); 128.4 (4C); 126.7 (2C); 126.6 (4C); 58.1 (2C); 54.3 (2C); 31.4 (2C); 25.7 (2C); 24.8 (2C) **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup> (m/z) Calcd.** para [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>+ H]<sup>+</sup>:323.248176; encontrado: 323.428347 (error = 0.530006 ppm).


**(1R,2R)-1-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis((R)-1-feniletil)ciclohexan-1,2-diamina, (1R,2R,1'R,2'R)-5:**  
 Aceite incoloro,  $[\alpha]_D^{25} - 45.5$  (c = 0.99, CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.27-7.38 (m, 8H); 7.18-7.24 (m, 2H); 3.83 (c, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.6 Hz, 2H); 2.20-2.35 (m, 2H); 1.91 (a, 2H); 1.75-1.78 (m, 2H); 1.47-1.62 (m, 2H); 1.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.6 Hz, 6H); 1.04-1.16 (m, 2H); 0.81-0.98 (m, 2H) **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 147.6 (2C); 128.3 (4C); 126.7 (2C); 126.6 (4C); 60.4 (2C); 56.0 (2C); 32.6 (2C); 25.0 (2C); 24.0 (2C) **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup> (m/z) Calcd.** para [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>+ H]<sup>+</sup>:323.248176; encontrado: 323.249543 (error = 4.229926 ppm).


**(1S,2S)-1-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis((S)-1-feniletil)ciclohexan-1,2-diamina, (1S,2S,1'S,2'S)-5:** Aceite incoloro,  $[\alpha]_D^{25} + 41.5$ , (c = 2.02, CHCl<sub>3</sub>) [Ref.<sup>(25)</sup>  $[\alpha]_D^{25} + 40.5$ , (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)]. **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.27-7.38 (m, 8H); 7.18-7.24 (m, 2H); 3.83 (c, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.6 Hz, 2H); 2.20-2.35 (m, 2H); 1.91 (a, 2H); 1.75-1.78 (m, 2H); 1.47-1.62 (m, 2H); 1.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.6 Hz, 6H); 1.04-1.16 (m, 2H); 0.81-0.98 (m, 2H) **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 147.6 (2C); 128.3 (4C); 126.7 (2C); 126.6 (4C); 60.4 (2C); 56.0 (2C); 32.6 (2C); 25.0 (2C); 24.0 (2C) **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup> (m/z) Calcd.** para [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>+ H]<sup>+</sup>:323.248176; encontrado: 323.248228 (error = 0.161869 ppm).

**Procedimiento general para la síntesis de los cloruros 8.** En un matraz bola equipado con agitador magnético y acondicionado con atmosfera de argón se disolvió un equivalente de la diamina libre correspondiente **5** en tolueno anhidro. Posteriormente se adicionaron cuatro equivalentes de trietilamina y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Subsecuentemente se adicionaron 1.4 equivalentes de oxiclورو de fosforo gota a gota vía jeringa, bajo agitación vigorosa, temperatura ambiente y bajo atmosfera de argón (PRECAUCIÓN: el sistema requiere de salidas apropiadas para prevenir a presurización debida a la formación de cloruro de hidrógeno). Finalmente se equipó con un condensador para llevar a reflujo por 12 a 16 horas hasta que la CCF reveló el término de la reacción. La reacción se enfría a temperatura ambiente para la adición de 2 volúmenes de agua, la fase orgánica es separada y la fase acuosa es extraída con acetato de etilo. Las fases orgánicas fueron combinadas y secadas con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/AcOEt, 100:0 a 80:20).



**(3aS,7aS)-2-Oxido-2-clorooctahidro-1,3-bis[(1R)-1-feniletil]-1H-1,3,2-**

**benzodiazafosfol, (1S,2S,1'R,2'R)-8:** Se siguió el procedimiento general utilizando

2.7 g (8.5 mmol) de la diamina libre (1S,2S,1'R,2'R)-5, 3.4 g (34.1 mmol, 4.8 mL) de

Et<sub>3</sub>N y 1.8 g (11.9 mmol, 1.12 mL) de P(O)Cl<sub>3</sub> para obtener 3.3 g (8.2 mmol) del

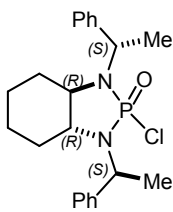
producto deseado como un polvo blanco con un rendimiento del 95%, p.f. = 137.2 °C,

$[\alpha]_D^{25} + 24.7$ , (c = 1.13, CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.54 (d,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J_{H-H} = 8.1$  Hz, 2H), 7.21-7.39 (m, 6H); 4.84 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.6$  Hz,  $^3J_{P-H} = 13.6$  Hz, 1H), 4.59 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1$  Hz,  $^3J_{P-H} = 17.7$  Hz, 1H), 3.04 (td,  $J_{H-H} = 2.5, 10.6$  Hz, 1H), 2.85 (td,  $J_{H-H} = 3.0, 10.4$  Hz, 1H), 1.85 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.77 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H), 1.64-1.70 (m, 1H); 1.56-1.62 (m, 1H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.11 (ct,  $J_{H-H} = 3.7$  Hz, 13.4 Hz, 1H), 0.86-1.04 (m, 2H), 0.72 (cd,  $J_{H-H} = 3.4$  Hz, 12.3 Hz, 1H).

**RMN de <sup>1</sup>H{<sup>31</sup>P}** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>). Mismo espectro excepto para: 4.84 (c,  $^3J_{H-H} = 6.7$  Hz, 1H), 4.59 (c,  $^3J_{H-H} = 6.5$  Hz, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 143.1 (d,  $^3J_{P-C} = 10.1$  Hz), 142.7 (d,  $^3J_{P-C} = 3.8$  Hz), 128.6 (2C), 128.2 (2C), 127.3 (2C), 127.0 (4C), 61.3 (d,  $J_{P-C} = 11.3$  Hz), 58.9 (d,  $J_{P-C} = 11.3$  Hz), 53.1 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz), 49.9 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz), 30.0 (d,  $J_{P-C} = 12.6$  Hz), 28.9 (d,  $J_{P-C} = 8.8$  Hz), 24.2 (d,  $J_{P-C} = 1.3$  Hz), 24.0 (d,  $J_{P-C} = 1.3$  Hz), 19.4, 14.6. **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ in ppm) 29.5. **IR**

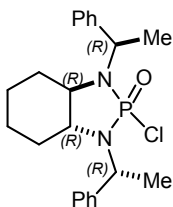
$\tilde{\nu}_{\max}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3699, 3679, 3664, 2970, 2936, 2866, 2844, 1494, 1453, 1353, 1298, 1267, 1225, 1205, 1183, 1143, 1054, 1017, 930, 895, 810, 783, 733, 700, 659, 606, 565. **EMHR ESI-TOF**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (m/z) calcd. para  $[\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ON}_2\text{ClP} + \text{H}]^+$ : 403.170056, encontrado: 403.170092 (error = 0.088366 ppm). **Análisis elemental** calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ON}_2\text{ClP}$  (402.8973 g/mol): C 65.58, N 6.95, H 7.0, encontrado: C 65.57, N 6.97, H 7.32.



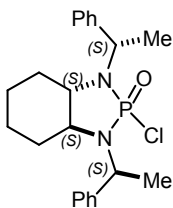
**(3aR,7aR)-2-Oxido-2-clorooctahidro-1,3-bis-[(1S)-1-feniletíl]-1H-1,3,2-**

**benzodiazafosfol, (1R,2R,1'S,2'S)-8:** Se siguió el procedimiento general utilizando 3.2 g (9.9 mmol) de la diamina libre (1R,2R,1'S,2'S)-5, 4.0 g (39.7 mmol, 5.5 mL) de  $\text{Et}_3\text{N}$  y 2.1 g (13.9 mmol, 1.3 mL) de  $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$  para obtener 3.8 g (9.4 mmol) del

producto como un sólido blanco con 96% de rendimiento, p.f. = 138 °C  $[\alpha]_D^{25} - 24.5$ , (c = 1.29,  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.54 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.4\text{ Hz}$ , 2H); 7.51 (d,  $J_{\text{H-H}} = 8.1\text{ Hz}$ , 2H); 7.21-7.39 (m, 6H); 4.84 (dc,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ ,  $^3J_{\text{P-H}} = 13.8\text{ Hz}$ , 1H); 4.59 (dc,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ ,  $^3J_{\text{P-H}} = 17.3\text{ Hz}$ , 1H); 3.04 (td,  $J_{\text{H-H}} = 2.5$ , 10.6 Hz, 1H); 2.85 (td,  $J_{\text{H-H}} = 2.8$ , 10.2 Hz, 1H); 1.85 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.1\text{ Hz}$ , 3H); 1.77 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.1$ , 3H); 1.64-1.70 (m, 1H); 1.56-1.62 (m, 1H); 1.45-1.55 (m, 2H); 1.11 (ct,  $J_{\text{H-H}} = 3.7$ , 13.1 Hz, 1H); 0.86-1.04 (m, 2H); 0.72 (cd,  $J_{\text{H-H}} = 3.3$ , 12.3 Hz, 1H) **RMN de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Mismo espectro excepto para; 4.84 (c,  $^3J_{\text{H-H}} = 6.7\text{ Hz}$ , 1H); 4.59 (c,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.0\text{ Hz}$ , 1H) **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 143.1 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 10.1\text{ Hz}$ ); 142.7 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 3.8\text{ Hz}$ ); 128.6 (2C); 128.2 (2C); 127.3 (2C); 127.0 (4C); 61.3 (d,  $J_{\text{P-C}} = 10.1\text{ Hz}$ ); 58.9 (d,  $J_{\text{P-C}} = 11.3\text{ Hz}$ ); 53.1 (d,  $J_{\text{P-C}} = 3.8\text{ Hz}$ ); 49.9 (d,  $J_{\text{P-C}} = 5.0\text{ Hz}$ ); 30.0 (d,  $J_{\text{P-C}} = 11.3\text{ Hz}$ ); 28.9 (d,  $J_{\text{P-C}} = 8.8\text{ Hz}$ ); 24.2 (d,  $J_{\text{P-C}} = 1.3\text{ Hz}$ ) 24.0 (d,  $J_{\text{P-C}} = 1.3\text{ Hz}$ ) 19.4; 14.6 **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.5 **IR**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2987, 2970, 2634, 2876, 2856, 1495, 1447, 1389, 1372, 1356, 1298, 1268, 1225, 1206, 1183, 1145, 1102, 1083, 1055, 1019, 1002, 988, 974, 930, 810, 783, 773, 734, 703, 959, 605, 564 **EMHR ESI-TOF**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ON}_2\text{ClP} + \text{H}]^+$  : 403.170056; encontrado: 403.170464 (error = 0.407634 ppm) **Análisis elemental** calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ON}_2\text{ClP}$  (402.8973 g/mol): C 65.58, N 6.95, H 7.0 encontrado: C 65.61, N 6.95, H 7.31

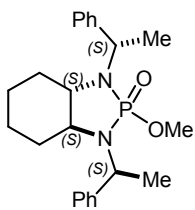


**(3aR,7aR)-2-Oxido-2-clorooctahidro-1,3-bis[(1R)-1-feniletíl]-1H-1,3,2-benzodiazafosfol, (1R,2R,1'R,2'R)-8:** Se utilizó el procedimiento general con 3.1 g (9.6 mmol) de la diamina libre (1R,2R,1'R,2'R)-5, 3.9 g (38.5 mmol, 5.4 mL) de Et<sub>3</sub>N y 2.1 g (13.5 mmol, 1,26 mL) de P(O)Cl<sub>3</sub> para obtener 3.3 g (8.2 mmol) del producto como un sólido blanco en 85% yde rendimiento, p.f. = 123.1 °C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> – 9.9, (c = 1.06, CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.52 (d,  $J_{H-H}$  = 7.77 Hz, 2H), 7.35-7.42 (m, 4H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.19-7.25 (m, 1H), 4.90 (dc,  $^3J_{H-H}$  = 7.1 Hz,  $^3J_{P-H}$  = 14.3 Hz, 1H), 4.20 (dc,  $^3J_{H-H}$  = 6.7 Hz,  $^3J_{P-H}$  = 6.8 Hz, 1H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.66-2.74 (m, 1H), 1.78 (d,  $J_{H-H}$  = 6.7 Hz, 3H), 1.74-1.79 (m, 1H), 1.72 (d,  $J_{H-H}$  = 7.1 Hz, 3H), 1.38-1.53 (m, 3H), 1.18 (cd,  $J_{H-H}$  = 3.5 Hz, 12.1 Hz, 1H), 1.05 (ct,  $J_{H-H}$  = 3.9, 13.4 Hz, 1H), 0.79-0.91 (m, 1H), 0.66 (cd,  $J_{H-H}$  = 2.8 Hz, 12.6 Hz, 1H). **RMN de <sup>1</sup>H{<sup>31</sup>P}** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro similar excepto para; 4.90 (c,  $^3J_{H-H}$  = 7.1 Hz, 1H), 4.20 (c,  $^3J_{H-H}$  = 6.9 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 145.4 (d,  $^3J_{P-C}$  = 10.1 Hz), 139.7 (d,  $^3J_{P-C}$  = 3.8 Hz), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.0 (2C), 127.5, 127.2, 126.5 (2C), 62.7 (d,  $J_{P-C}$  = 11.3 Hz), 61.2 (d,  $J_{P-C}$  = 10.1 Hz), 56.1 (d,  $J_{P-C}$  = 3.8 Hz), 51.6 (d,  $J_{P-C}$  = 5.0 Hz), 30.8 (d,  $J_{P-C}$  = 7.5 Hz), 29.8 (d,  $J_{P-C}$  = 11.3 Hz), 24.5, 23.7 (d,  $J_{P-C}$  = 1.3 Hz), 23.2 (d,  $J_{P-C}$  = 5.0 Hz), 19.9 (d,  $J_{P-C}$  = 3.8 Hz). **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 29.8. **IR**  $\tilde{\nu}_{max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 2988, 2970, 2931, 2865, 1494, 1453, 1379, 1353, 1325, 1294, 1266, 1220, 1204, 1165, 1137, 1111, 1076, 1053, 1028, 997, 963, 926, 869, 775, 754, 741, 702, 631, 597, 570. **EMHR ESI-TOF** [M + H]<sup>+</sup> (m/z) calcd. para [C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ON<sub>2</sub>ClP + H]<sup>+</sup>: 403.170056, encontrado: 403.170094 (error = 0.093347 ppm). **Análisis elemental** calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ON<sub>2</sub>ClP (402.8973 g/mol): C 65.58, N 6.95, H 7.0, encontrado: C 65.85, N 7.02, H 6.98.



**(3aS,7aS)-2-Oxido-2-clorooctahidro-1,3-bis[(1S)-1-feniletíl]-1H-1,3,2-benzodiazafosfol; (1S,2S,1'S,2'S)-8:** Se siguió el procedimiento general con 6.0 g (18.6 mmol) de la diamina libre (1S,2S,1'S,2'S)-5, 7.5 g (74.4 mmol, 10.4 mL) de Et<sub>3</sub>N y 3.9 g (25.7 mmol, 2.4 mL) de P(O)Cl<sub>3</sub> para obtener 6.7 g (16.6 mmol) del producto como un sólido blanco en 90% de rendimiento, p.f. = 126 °C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 7.4, (c = 0.98, CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.52 (d,  $J_{H-H}$  = 7.4 Hz, 2H); 7.35-7.42 (m, 4H); 7.26-7.33 (m, 3H); 7.19-7.25 (m, 1H); 4.90 (dc,  $^3J_{H-H}$  = 7.1,  $^3J_{P-H}$  = 14.1 Hz, 1H); 4.19 (dc,  $^3J_{H-H}$  = 6.8,  $^3J_{P-H}$  = 6.9 Hz, 1H); 2.89-2.97 (m, 1H); 2.66-2.74 (m, 1H); 1.78 (d,  $J_{H-H}$  = 7.1 Hz, 3H); 1.72 (d,  $J_{H-H}$  = 7.1 Hz, 3H);

1.74-1.79 (m, 1H); 1.38-1.53 (m, 3H); 1.18 (cd,  $J_{H-H} = 3.6, 12.2$  Hz, 1H); 1.05 (ct,  $J_{H-H} = 3.8, 13.5$  Hz, 1H); 0.79-0.91 (m, 1H); 0.66 (cd,  $J_{H-H} = 3.3, 12.4$  Hz, 1H) **RMN de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Mismo espectro excepto para; 4.90 (cd,  $^3J_{H-H} = 2.0, 6.5$  Hz, 1H); 4.20 (c,  $^3J_{H-H} = 6.9$  Hz, 1H) **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 145.4 (d,  $^3J_{P-C} = 10.1$  Hz); 139.7 (d,  $^3J_{P-C} = 3.8$  Hz); 128.5 (2C); 128.4 (2C); 128.0 (2C); 127.5; 127.2; 126.5 (2C); 62.7 (d,  $J_{P-C} = 11.3$  Hz); 61.2 (d,  $J_{P-C} = 10.1$  Hz); 56.1 (d,  $J_{P-C} = 2.5$  Hz); 51.6 (d,  $J_{P-C} = 5.0$  Hz); 30.8 (d,  $J_{P-C} = 7.5$  Hz); 29.8 (d,  $J_{P-C} = 11.3$  Hz); 24.5; 23.7 (d,  $J_{P-C} = 1.3$  Hz) 23.2 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz) 19.8 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz) **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.8 **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2970, 2932, 2866, 1494, 1453, 1379, 1353, 1325, 1294, 1266, 1204, 1165, 1111, 1076, 1054, 1028, 1008, 963, 926, 869, 776, 754, 741, 703, 665 **EMHR ESI-TOF  $[\text{M} + \text{H}]^+$**  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ON}_2\text{ClP} + \text{H}]^+$ : 403.170056; encontrado: 403.170070 (error = 0.03347819 ppm) **Análisis elemental** calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ON}_2\text{ClP}$  (402.8973 g/mol): C 65.58, N 6.95, H 7.0 encontrado: C 65.39, N 6.72, H 7.3

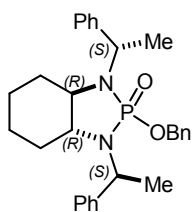


**Sustitución en el grupo fosforilo de Cl por -OMe, Síntesis de 9.** En un matraz bola se disolvió 0.21 g (0.52 mmol) del cloruro (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-**8** en 10 mL de MeOH GR, posteriormente se adicionaron 0.52 mL de NaOH 1.0 M (0.52 mmol) y se dejó con agitación a temperatura ambiente por 3 días hasta que la CCF

mostró el término de la reacción. Se destiló el metanol a presión reducida y el producto fue extraído con acetato de etilo, la fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y el producto purificado por cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/AcOEt 95:5) para obtener 0.17 g (0.43 mmol, 79 % rendimiento) de producto como un sólido ligeramente amarillo;  $[\alpha]_D^{25} + 34.8$ , (c = 0.353,  $\text{CHCl}_3$ ) **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.61 (d,  $J_{H-H} = 7.8$  Hz, 2H); 7.48 (d,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 2H); 7.29-7.37 (m, 4H); 7.20-7.26 (m, 2H); 4.49 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1, ^3J_{P-H} = 14.5$  Hz, 1H); 4.38 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1, ^3J_{P-H} = 18.5$  Hz, 1H); 3.78 (d,  $^3J_{P-H} = 11.4$  Hz, 3H); 2.81-2.90 (m, 1H); 2.68-2.76 (m, 1H); 1.72 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.70 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.64-1.69 (m, 1H); 1.53-1.58 (m, 1H); 1.43-1.51 (m, 2H); 0.91-1.03 m, 3H); 0.81 (cd,  $J_{H-H} = 3.2, 11.9$  Hz, 1H) **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 143.8 (d,  $^3J_{P-C} = 4.7$  Hz); 143.5 (d,  $^3J_{P-C} = 2.4$  Hz); 128.5 (2C); 128.3 (2C); 127.3 (2C); 127.0 (2C); 126.9; 126.8; 60.2 (d,  $J_{P-C} = 11.6$  Hz); 59.9 (d,  $J_{P-C} = 10.8$  Hz); 53.9 (d,  $J_{P-C} = 6.8$  Hz); 53.3 (d,  $J_{P-C} = 3.5$  Hz); 51.2 (d,  $J_{P-C} = 4.0$  Hz); 29.4 (d,  $J_{P-C} = 9.6$  Hz); 28.9 (d,  $J_{P-C} = 9.0$  Hz); 24.2; 24.1; 19.9; 18.5

**RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 25.2. **EMHR ESI-TOF  $[\text{M} + \text{H}]^+$**  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_2\text{P} + \text{H}]^+$ : 399.219594; encontrado: 399.219508 (error = -0.213907 ppm).

**Procedimiento general para la sustitución del cloro en 8 por -OBn (Síntesis de 10).** En un matraz bola equipado con agitador magnético y acondicionado con atmosfera de argón se disolvieron 2.5 equivalentes ya sea de alcohol bencílico en THF anhidro (se debe generar una disolución 3.0 M). a continuación, se llevó a 3° C para la adición lenta de 2.5 equivalentes de *n*-BuLi (2.49 M). Subsecuentemente se agitó por 20 minutos a esta temperatura para la adición final de un equivalente del cloruro correspondiente **8** disueltos en THF anhidro. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se hizo reaccionar por 12 horas, hasta que se consumió la materia prima. La reacción fue enfriada a 3° C para la adición de 2 volúmenes de una disolución saturada de cloruro de amonio, el producto fue extraído con dietil éter. Las fases orgánicas fueron combinadas y secadas con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/AcOEt, 100:0 a 80:20).

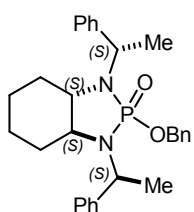


**(1R,2R,1'S,2'S)-10:** Se siguió la metodología general con 0.67 g (0.65 mL, 6.2 mmol) de alcohol bencílico disueltos en 22 mL de THF anhidro, 0.39 g (2.49 mL, 6.2 mmol) de *n*-BuLi (2.49 M) y 1.0 g (2.48 mmol) de (1R,2R,1'S,2'S)-**8** para obtener 0.94 g (1.99 mmol, 80% rendimiento) de producto como una espuma

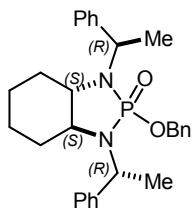
blanca,  $[\alpha]_D^{25} - 49.1$ , (c = 1.12, MeOH) **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.59 (d,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 2H); 7.46 (t,  $J_{H-H} = 7.0$  Hz, 4H); 7.17-7.37 (m, 9H); 5.16 (dd,  $^2J_{H-H} = 11.8$ ,  $^3J_{P-H} = 7.4$  Hz, 1H); 5.10 (dd,  $^2J_{H-H} = 11.8$ ,  $^3J_{P-H} = 8.3$  Hz, 1H); 4.28-4.47 (m, 2H); 2.85-2.94 (m, 1H); 2.72-2.81 (m, 1H); 1.74 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.61-1.66 (m, 1H); 1.56 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.42-1.52 (m, 3H); 0.90-1.01 (m, 3H); 0.76 (cd,  $J_{H-H} = 3.1, 12.0$  Hz, 1H) **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 144.1 (d,  $^3J_{P-C} = 6.1$  Hz); 143.8 (d,  $^3J_{P-C} = 3.1$  Hz); 137.6 (d,  $^3J_{P-C} = 7.0$  Hz); 128.7 (2C); 128.6 (2C); 128.5 (2C); 128.3; 128.2 (2C); 127.4 (2C); 127.2 (2C); 127.0; 126.8; 69.2 (d,  $J_{P-C} = 6.4$  Hz); 60.4 (d,  $J_{P-C} = 11.7$  Hz); 59.7 (d,  $J_{P-C} = 10.8$  Hz); 53.1 (d,  $J_{P-C} = 3.7$  Hz); 50.7 (d,  $J_{P-C} = 4.2$  Hz); 29.8 (d,  $J_{P-C} = 10.0$  Hz); 29.2 (d,  $J_{P-C} = 9.1$  Hz); 24.4; 24.2; 19.7; 17.6 **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 24.9 **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3058.5, 2976.2, 2934.7, 2871.8, 2846.1, 1494.9, 1453.5, 1374.7, 1354.5, 1330.3, 1296.8, 1279.0, 1242.9, 1227.2, 1211.5, 1182.7,



1155.2, 1080.9, 1040.0, 1018.1, 965.7, 932.2, 901.9, 857.7, 821.3, 805.1, 782.8, 765.3, 739.3, 697.5, 668.2, 609.2, 593.5 **EMHR ESI-TOF**  $[M + H]^+$  (m/z) Calcd. para  $[C_{29}H_{35}O_2N_2P + H]^+$  : 475.250894; encontrado: 475.250982 (error = 0.186099 ppm)

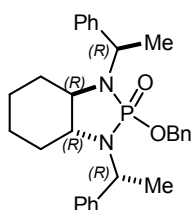


**(1S,2S,1'S,2'S)-10**: Se siguió la metodología general con 0.67 g (0.65 mL, 6.2 mmol) de alcohol bencílico disueltos en 22 mL de THF anhidro, 0.39 g (2.49 mL, 6.2 mmol) de *n*-BuLi (2.49 M) y 1.0 g (2.48 mmol) de (1S,2S,1'S,2'S)-**8** para obtener 0.97 g (2.02 mmol, 82% rendimiento) de producto como un sólido cristalino, p.f. = 181 °C  $[\alpha]_D^{25} + 7.1$ , (c = 0.98, CHCl<sub>3</sub>);  $[\alpha]_D^{25} + 16.5$ , (c = 0.91, MeOH) **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.58 (d,  $J_{H-H} = 7.7$  Hz, 2H); 7.41 (d,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 2H); 7.16-7.36 (m, 11H); 4.75 (dd,  $^2J_{H-H} = 11.9$ ,  $^3J_{P-H} = 7.3$  Hz, 1H); 4.49 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$ ,  $^3J_{P-H} = 18.3$  Hz, 1H); 4.36 (dd,  $^2J_{H-H} = 11.9$ ,  $^3J_{P-H} = 5.9$  Hz, 1H); 4.22 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1$ ,  $^3J_{P-H} = 9.4$  Hz, 1H); 2.87-2.94 (m, 1H); 2.75-2.83 (m, 1H); 1.82-1.88 (m, 1H); 1.63 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.60 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.45-1.59 (m, 3H); 1.12 (cd,  $J_{H-H} = 3.2$ , 11.8 Hz, 1H); 0.96-1.07 (m, 2H); 0.80 (cd,  $J_{H-H} = 3.1$ , 11.9 Hz, 1H) **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 145.3 (d,  $^3J_{P-C} = 4.8$  Hz); 141.6 (d,  $^3J_{P-C} = 2.1$  Hz); 137.6 (d,  $^3J_{P-C} = 8.7$  Hz); 128.7 (2C); 128.5 (2C); 128.4 (4C); 128.0; 127.9 (2C); 127.3; 127.0 (2C); 126.9; 67.9 (d,  $J_{P-C} = 6.6$  Hz); 62.5 (d,  $J_{P-C} = 11.2$  Hz); 61.4 (d,  $J_{P-C} = 10.6$  Hz); 54.3 (d,  $J_{P-C} = 3.6$  Hz); 52.1 (d,  $J_{P-C} = 3.7$  Hz); 30.4 (d,  $J_{P-C} = 9.5$  Hz); 30.1 (d,  $J_{P-C} = 9.0$  Hz); 24.5; 24.1; 22.4 (d,  $J_{P-C} = 1.2$  Hz); 18.7 (d,  $J_{P-C} = 3.1$  Hz) **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 24.0 **IR**  $\tilde{\nu}_{max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3028.0, 2967.9, 2932.4, 2861.7, 1494.6, 1449.4, 1377.0, 1294.6, 1225.5, 1176.6, 1156.0, 1136.7, 1006.9, 964.7, 925.7, 861.5, 821.1, 749.3, 728.8, 695.7 **EMHR ESI-TOF**  $[M + H]^+$  (m/z) Calcd. para  $[C_{29}H_{35}O_2N_2P + H]^+$  : 475.250894; encontrado: 475.250832 (error = -0.129523 ppm) **Análisis elemental** calcd. para C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>P (474.5742 g/mol): C 73.39, N 5.90, H 7.43, encontrado: C 73.40, N 5.87, H 7.77.



**(1S,2S,1'R,2'R)-10**: Se siguió la metodología general con 0.67 g (0.65 mL, 6.2 mmol) de alcohol bencílico disueltos en 22 mL de THF anhidro, 0.39 g (2.49 mL, 6.2 mmol) de *n*-BuLi (2.49 M) y 1.0 g (2.48 mmol) de (1S,2S,1'R,2'R)-**8** para obtener 0.99 g (2.1 mmol, 85% rendimiento) de producto como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} + 48.9$ , (c = 0.91, MeOH) **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.59 (d,  $J_{H-H} = 7.5$  Hz, 2H);

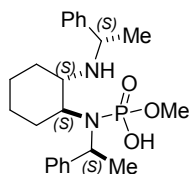
7.47 (t,  $J_{H-H} = 6.7$  Hz, 4H); 7.17-7.38 (m, 9H); 5.16 (dd,  $^2J_{H-H} = 11.8$ ,  $^3J_{P-H} = 7.4$  Hz, 1H); 5.10 (dd,  $^2J_{H-H} = 11.8$ ,  $^3J_{P-H} = 8.3$  Hz, 1H); 4.34-4.46 (m, 2H); 2.84-2.94 (m, 1H); 2.71-2.80 (m, 1H); 1.74 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.62-1.68 (m, 1H); 1.56 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.41-1.51 (m, 3H); 0.90-1.02 (m, 3H); 0.76 (cd,  $J_{H-H} = 3.1$ , 12.0 Hz, 1H) **RMN de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Mismo espectro excepto para; 5.16 (d,  $^2J_{H-H} = 11.8$  Hz, 1H); 5.10 (d,  $^2J_{H-H} = 11.8$  Hz, 1H); 4.41 (c,  $^3J_{H-H} = 6.9$  Hz, 2H) **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 144.1 (d,  $^3J_{P-C} = 6.1$  Hz); 143.8 (d,  $^3J_{P-C} = 2.9$  Hz); 137.6 (d,  $^3J_{P-C} = 6.6$  Hz); 128.7 (2C); 128.6 (2C); 128.5 (2C); 128.3; 128.2 (2C); 127.4 (2C); 127.2 (2C); 127.0; 126.8; 67.9 (d,  $J_{P-C} = 6.4$  Hz); 60.4 (d,  $J_{P-C} = 11.8$  Hz); 59.7 (d,  $J_{P-C} = 10.9$  Hz); 53.1 (d,  $J_{P-C} = 3.6$  Hz); 50.7 (d,  $J_{P-C} = 4.1$  Hz); 29.8 (d,  $J_{P-C} = 10.1$  Hz); 29.3 (d,  $J_{P-C} = 9.1$  Hz); 24.4; 24.2; 19.7; 17.6 **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 24.9 **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3058.5, 2976.2, 2934.7, 2871.8, 2846.1, 1494.9, 1453.5, 1374.7, 1354.5, 1330.3, 1296.8, 1279.0, 1242.9, 1227.2, 1211.5, 1182.7, 1155.2, 1080.9, 1040.0, 1018.1, 965.7, 932.2, 901.9, 857.7, 821.3, 805.1, 782.8, 765.3, 739.3, 697.5, 668.2, 609.2, 593.5 **EMHR ESI-TOF** **[M + H] $^+$**  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{N}_2\text{P} + \text{H}]^+$ : encontrado: (error = 0.03347819 ppm).



**(1R,2R,1'R,2'R)-10**: Se siguió la metodología general con 0.67 g (0.65 mL, 6.2 mmol) de alcohol bencílico disueltos en 22 mL de THF anhidro, 0.39 g (2.49 mL, 6.2 mmol) de *n*-BuLi (2.49 M) y 1.0 g (2.48 mmol) de (1R,2R,1'R,2'R)-8 para obtener 1.12 g (2.36 mmol, 95% rendimiento) de producto como un sólido

crystalino, p.f. = 183 °C  $[\alpha]_D^{25} - 9.5$ , (c = 0.91,  $\text{CHCl}_3$ ) **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.59 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 2H); 7.41 (d,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 2H); 7.17-7.35 (m, 11H); 4.75 (dd,  $^2J_{H-H} = 11.9$ ,  $^3J_{P-H} = 7.3$  Hz, 1H); 4.49 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$ ,  $^3J_{P-H} = 18.3$  Hz, 1H); 4.36 (dd,  $^2J_{H-H} = 11.9$ ,  $^3J_{P-H} = 5.9$  Hz, 1H); 4.22 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$ ,  $^3J_{P-H} = 9.4$  Hz, 1H); 2.86-2.95 (m, 1H); 2.73-2.83 (m, 1H); 1.81-1.88 (m, 1H); 1.63 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.60 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.46-1.59 (m, 3H); 1.12 (cd,  $J_{H-H} = 3.2$ , 11.8 Hz, 1H); 0.96-1.08 (m, 2H); 0.80 (cd,  $J_{H-H} = 3.4$ , 12.0 Hz, 1H) **RMN de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Mismo espectro excepto para; 4.75 (d,  $^2J_{H-H} = 11.9$  Hz, 1H); 4.49 (c,  $^3J_{H-H} = 7.0$  Hz, 1H); 4.36 (d,  $^2J_{H-H} = 11.9$  Hz, 1H); 4.22 (c,  $^3J_{H-H} = 7.0$  Hz, 1H) **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 145.3 (d,  $^3J_{P-C} = 4.8$  Hz); 141.6 (d,  $^3J_{P-C} = 2.1$  Hz); 137.6 (d,  $^3J_{P-C} = 8.7$  Hz); 128.7 (2C); 128.5 (2C); 128.4 (4C); 128.0; 127.9 (2C); 127.3; 127.0 (2C); 126.9; 67.9 (d,  $J_{P-C} = 6.6$  Hz); 62.5 (d,  $J_{P-C} = 11.2$  Hz); 61.4 (d,  $J_{P-C} = 10.6$  Hz); 54.3 (d,  $J_{P-C} = 3.6$  Hz); 52.1 (d,  $J_{P-C} = 3.5$  Hz); 30.4 (d,  $J_{P-C} = 9.4$  Hz); 30.1 (d,  $J_{P-C} = 9.1$  Hz); 24.5; 24.1; 22.4 (d,  $J_{P-C} = 3.7$

Hz); 18.7 (d,  $J_{P-C} = 2.9$  Hz) **RMN de  $^{31}P$**  (202.5 MHz,  $CDCl_3$ ): 24.0 **IR**  $\tilde{\nu}_{max}$  (**ATR**)  $cm^{-1}$ : 3028.0, 2967.9, 2932.4, 2861.7, 1494.6, 1449.4, 1377.0, 1294.6, 1225.5, 1176.6, 1156.0, 1136.7, 1006.9, 964.7, 925.7, 861.5, 821.1, 749.3, 728.8, 695.7 **EMHR ESI-TOF  $[M + H]^+$**  (m/z) Calcd. para  $[C_{29}H_{35}O_2N_2P + H]^+$ : 475.250894; encontrado: 475.251043 (error = 0.314452 ppm) **Análisis elemental** calcd. para  $C_{29}H_{35}O_2N_2P$  (474.5742 g/mol): C 73.39, N 5.90, H 7.43, encontrado: C 73.57, N 5.98, H 7.82.

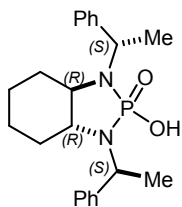


**Hidrogenólisis de éter bencílico en metanol para generar 11.** En un matraz bola acondicionado con atmosfera de argón y equipado con agitador magnético se disolvieron 0.14 g (0.3 mmol) de (1S,2S,1'S,2'S)-**10** en 20 mL de MeOH GR, la materia prima tarda en solubilizar. A continuación, se adicionaron 20 mg de Pd/C

(15 % W/W) bajo atmosfera de argón. Finalmente se colocaron globos llenos de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, hasta que la CCF mostró el consumo de la materia prima. Se filtró sobre Celita y se destiló el disolvente a presión reducida obteniendo 0.11 g (0.26 mmol, 87% rendimiento) de producto como una espuma ligeramente amarilla,  $[\alpha]_D^{25} - 66.6$ , (c = 1.05,  $CHCl_3$ ) **RMN de  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.99 (a, 1H); 8.03 (d,  $J_{H-H} = 7.2$  Hz, 2H); 7.45 (t,  $J_{H-H} = 6.9$  Hz, 2H); 7.15-7.34 (m, 6H); 4.07-4.31 (m, 1H); 3.48 (d,  $^3J_{P-H} = 11.0$  Hz, 3H); 3.31 (a, 1H); 2.28-2.44 (m, 1H); 1.83 (d,  $J_{H-H} = 6.6$  Hz, 3H); 1.64-1.82 (m, 4H); 1.33-1.47 (m, 2H); 1.34 (d,  $J_{H-H} = 6.6$  Hz, 3H); 1.10-1.22 (m, 1H); 0.59-0.87 (m, 2H) **RMN de  $^{13}C$**  (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ): 149.6, 137.6, 129.1, 128.9, 128.5, 128.1, 127.1, 60.8, 60.0, 59.0, 54.4, 51.8, 30.2, 30.0, 25.7, 25.5, 24.6, 20.9 **RMN de  $^{31}P$**  (202.5 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.6 **IR**  $\tilde{\nu}_{max}$  (**ATR**)  $cm^{-1}$ : 3329.2, 3060.1, 2937.0, 2858.0, 2164.2, 2037.0, 1979.3, 1602.6, 1494.7, 1453.2, 1385.4, 1201.8, 1041.7, 947.7, 891.0, 761.4, 701.0 **EMHR ESI-TOF  $[M + H]^+$**  (m/z) Calcd. para  $[C_{23}H_{33}O_3N_2P + H]^+$ : 417.230158; encontrado: 417.230212 (error = 0.129146 ppm)

**Metodología general para la hidrólisis de éter bencílico en THF para generar los ácidos 7.** En un matraz bola acondicionado con atmosfera de argón y equipado con agitador magnético se disolvió la materia prima correspondiente en THF anhidro. A continuación, se adicionaron 15 % P/P de Pd/C bajo atmosfera de argón. Finalmente se colocaron globos llenos de hidrógeno y se agitó a

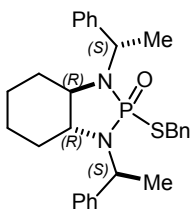
temperatura ambiente por 12 horas, hasta que la CCF mostró el consumo de la materia prima. Se filtró sobre Celita y se destiló el disolvente a presión reducida obteniendo el producto.



**(1R,2R,1'S,2'S)-7.** Se siguió la metodología general con 0.25 g (0.53 mmol) de (1R,2R,1'S,2'S)-**10**, 0.04 g de Pd/C y 20 mL de THF anhidro para generar 0.2 g (0.52 mmol, 98%) del producto puro como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} = -8.7$ , ( $c = 0.92$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.89 (a, 1H); 7.52 (d,  $J_{H-H} = 7.5$  Hz, 4H); 7.29

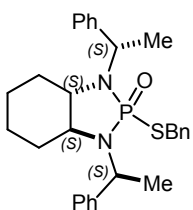
(t,  $J_{H-H} = 7.6$  Hz, 4H); 7.19 (t,  $J_{H-H} = 7.3$  Hz, 2H); 4.41 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$ ,  $^3J_{P-H} = 15.8$  Hz, 2H); 2.69-2.81 (m, 2H); 1.71 (d,  $J_{H-H} = 7.0$  Hz, 6H); 1.53-1.60 (m, 2H); 1.40-1.48 (m, 2H); 0.81-0.96 (m, 4H) **RMN de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Mismo espectro excepto para; 4.41 (c,  $^3J_{H-H} = 7.0$  Hz, 2H) **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 143.8 (d,  $^3J_{P-C} = 1.9$  Hz, 2C); 128.3 (4C); 127.2 (4C); 126.7 (2C); 59.8 (d,  $J_{P-C} = 11.6$  Hz, 2C); 52.4 (d,  $J_{P-C} = 3.0$  Hz, 2C); 29.2 (d,  $J_{P-C} = 9.6$  Hz, 2C); 24.1 (2C); 18.8 (2C) **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 27.2 **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (**ATR**)  $\text{cm}^{-1}$ : 3059, 3029, 2936, 2660, 1686, 1602, 1494, 1448, 1384, 1299, 1230, 1207, 1154, 1079, 1057, 1018, 992, 972, 947, 930, 781, 764, 734, 699, 666, 627, 609, 598, 559 **EMHR ESI-TOF  $[\text{M} + \text{H}]^+$**  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_2\text{P} + \text{Na}]^+$ : 407.185888; encontrado: 407.185563 (error = -0.798101 ppm).

**Procedimiento general para la sustitución del cloro en 8 por -SBn (Síntesis de 12).** En un matraz bola equipado con agitador magnético y acondicionado con atmosfera de argón se disolvieron 3.0 equivalentes bencenmetanotiol en THF anhidro (se debe generar una disolución 3.0 M). a continuación, se llevó a 3° C para la adición lenta de 2.0 equivalentes de *n*-BuLi (2.49 M). Subsecuentemente se agitó por 20 minutos a esta temperatura para la adición final de un equivalente del cloruro correspondiente **8** disueltos en THF anhidro. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se hizo reaccionar por 12 horas, hasta que se consumió la materia prima. La reacción fue enfriada a 3° C para la adición de 2 volúmenes de una disolución saturada de cloruro de amonio, el producto fue extraído con dietil éter. Las fases orgánicas fueron combinadas y secadas con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/AcOEt, 100:0 a 80:20).



**(1R,2R,1'S,2'S)-12:** Se siguió la metodología general con 0.37 g (0.35 mL, 2.94 mmol) de bencilmercaptano disueltos en 10 mL de THF anhidro, 0.13g (0.82 mL, 1.96 mmol) de *n*-BuLi (2.49 M) y 0.40 g (0.98 mmol) de (1R,2R,1'S,2'S)-8 para obtener 0.15 g (0.30 mmol, 31% rendimiento) de producto como una espuma

ligeramente amarilla,  $[\alpha]_D^{25} - 90.4$ , ( $c = 0.387$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.55 (d,  $J_{H-H} = 7.9$  Hz, 2H); 7.49 (d,  $J_{H-H} = 8.1$  Hz, 4H); 7.40 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 2H); 7.15-7.34 (m, 9H); 4.73 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.2$ ,  $^3J_{P-H} = 14.4$  Hz, 1H); 4.40 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.9$ ,  $^3J_{P-H} = 12.9$  Hz, 1H); 4.11-4.21 (m, 2H); 2.84-2.99 (m, 2H); 1.82 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.56 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.38-1.48 (m, 4H); 0.91-1.06 (m, 2H); 0.72 (cd,  $J_{H-H} = 3.2$ , 11.9 Hz, 1H); 0.68 (cd,  $J_{H-H} = 2.9$ , 11.8 Hz, 1H) **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 144.1 (d,  $^3J_{P-C} = 7.9$  Hz); 143.6 (d,  $^3J_{P-C} = 7.3$  Hz); 139.1 (d,  $^3J_{P-C} = 4.6$  Hz); 129.0 (2C); 128.5 (2C); 128.1 (2C); 127.9 (2); 127.1; 127.0 (2C); 126.9 (2C); 126.8; 126.6; 60.5 (d,  $J_{P-C} = 7.3$  Hz); 59.7 (d,  $J_{P-C} = 8.6$  Hz); 53.4; 51.2 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz); 49.2 (d,  $J_{P-C} = 6.1$  Hz); 36.9; 30.4 (d,  $J_{P-C} = 9.9$  Hz); 29.9 (d,  $J_{P-C} = 9.9$  Hz); 24.1; 18.1; 14.8 **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 38.9 **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : **EMHR ESI-TOF [M + H] $^+$**  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{ON}_2\text{PS} + \text{H}]^+$ : 491.228051; encontrado: 491.227866 (error = -0.376028 ppm).



**(1S,2S,1'S,2'S)-12:** Se siguió la metodología general con 0.8 g (0.76 mL, 6.45 mmol) de bencilmercaptano disueltos en 21 mL de THF anhidro, 0.28g (1.76 mL, 4.3 mmol) de *n*-BuLi (2.49 M) y 0.86 g (2.15 mmol) de (1S,2S,1'S,2'S)-8 para obtener 0.82 g (1.68 mmol, 78% rendimiento) de producto como un sólido

crystalino, p.f. = 144 °C  $[\alpha]_D^{25} - 37.3$ , ( $c = 0.93$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.62 (d,  $J_{H-H} = 7.7$  Hz, 2H); 7.47 (d,  $J_{H-H} = 7.5$  Hz, 2H); 7.17-7.39 (m, 11H); 4.87 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1$ ,  $^3J_{P-H} = 13.5$  Hz, 1H); 4.35 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$ ,  $^3J_{P-H} = 10.6$  Hz, 1H); 4.01 (d,  $^2J_{H-H} = 10.9$ , 2H); 2.77-2.85 (m, 1H); 2.59-2.67 (m, 1H); 1.72 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.68-1.71 (m, 1H); 1.66 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.48-1.53 (m, 1H); 1.38-1.46 (m, 2H); 1.08 (cd,  $J_{H-H} = 3.4$ , 12.0 Hz, 1H); 0.76-0.98 (m, 3H) **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 143.9 (d,  $^3J_{P-C} = 4.6$  Hz); 139.9 (d,  $^3J_{P-C} = 8.7$  Hz); 138.5 (d,  $^3J_{P-C} = 6.3$  Hz); 129.0 (2C); 128.5 (2C); 128.2 (6C); 127.1; 127.0 (2C); 126.9; 126.8; 62.6 (d,  $J_{P-C} = 9.6$  Hz); 61.0 (d,  $J_{P-C} = 7.8$  Hz); 53.2 (d,  $J_{P-C} = 5.6$  Hz); 50.8 (d,  $J_{P-C} = 4.9$  Hz); 36.8 (d,  $J_{P-C} = 3.9$  Hz); 30.8 (d,  $J_{P-C} = 9.8$  Hz); 30.0 (d,  $J_{P-C} = 8.7$  Hz); 24.3 (d,  $J_{P-C} = 1.1$  Hz); 23.9 (d,  $J_{P-C} = 1.2$  Hz); 22.8 (d,  $J_{P-C} = 4.3$  Hz); 20.4 (d,  $J_{P-C} = 6.0$  Hz)

**RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 38.3 **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (**ATR**)  $\text{cm}^{-1}$ : 3057.6, 2939.5, 2864.2, 1493.6, 1450.4, 1374.0, 1295.8, 1240.8, 1210.5, 1177.5, 1150.7, 1078.3, 1028.6, 1009.8, 962.4, 930.0, 853.6, 739.1, 702.1 **EMHR ESI-TOF** **[M + H] $^+$**  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{ON}_2\text{PS} + \text{H}]^+$  : 491.228051; encontrado: 491.228090 (error = 0.07997).

## 1.8 REFERENCIAS

1. L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *125*, 16-17.
2. L. Pauling. *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals: An Introduction to Modern Structural Chemistry*; Cornell University Press, Ithaca, NY, **1940**.
3. G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*; Oxford University Press, UK, **1997**, pp 12.
4. (a) J. W. ApSimon, R. P. Seguin, *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 2797-2842. (b) J. W. ApSimon, T. L. Collier, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5157-5254. (c) I. Ojima, N. Clos, C. Bastos, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6901-6939. (d) T. Hayashi, M. Kumada, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 395-401. (e) M. North, D. L. Usanov, C. Young, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5146-5226.
5. (a) Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature*, **2003**, *424*, 146-146. (b) D. C. Braddock, I. D. MacGilp, B. G. Perry, *Synlett*, **2003**, 1121-1124. (c) D. C. Braddock, I. D. MacGilp, B. G. Perry, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1117-1130. (d) H. Du, D. Zhao, K. Ding, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5964-5970. (e) A. K. Unni, N. Takenaka, H. Yamamoto, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336-1337. (f) K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680-3681. (g) J. D. McGilvra, A. K. Unni, K. Modi, V. H. Rawal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6130-6133.
6. (a) J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416-14417. (b) Y. Zhu, J. P. Malerich, V. H. Rawal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *49*, 153-156 (c) H. Y. Bae, S. Some, J. S. Oh, Y. S. Lee, C. E. Song, *Chem. Commun.* **2011**, 9621-9623. (d) V. Marcos, J. Alemán, J. L. Garcia Ruano, F. Marini, M. Tiecco, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3052-3055. (e) W. Yang, D.-M. Du, *Chem. Commun.* **2011**, 12706-12708. (f) Ł. Albrecht, G. Dickmeiss, F. C. Acosta, C. Rodríguez-Esrich, R. L. Davis, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2543-2546. (g) J.-B. Ling, Y. Su, H.-L. Zhu, G.-Y. Wang, P.-F. Xu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1090-1093. (h) X. Wang, W. Yao, Z. Yao, C. Ma, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2959-2965.
7. (a) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673. (b) R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576-6579. (c) J. Wang, H. Li, W. Duan, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4713-4716. (d) L. Zu, J. Wang, H. Li, H. Xie, W. Jiang, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1036-1037. (e) T.-Y. Liu, H.-L. Cui, Q. Chai, J. Long, B.-J. Li, Y. Wu, L.-S. Ding, Y. C. Chen, *Chem. Commun.* **2007**, 2228-2230. (f) T. Inokuma, S. Sakamoto, Y. Takemoto, *Synlett*, **2009**, 1627-1630. (g) J.-W. Xie, L.-P. Fan, H. Su, X.-S. Li, D.-C. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2117-2122. (h) C. Gioia, L. Bernardi, A. Ricci, *Synthesis*, **2010**, 161-170. (i) B. Tan, G. Hernández-Torres, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12354-12357. (j) S. Sakamoto, T.

- Inokuma, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6374-6377 (k) X. Companyo, G. Valero, O. Pineda, T. Calvet, M. Font-Bardia, A. Moyano, R. Rios, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 431-439.
8. (a) E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160. (b) X. Fu, W.-T. Loh, Y. Zhang, T. Chen, T. Ma, H. Liu, J. Wang, C.-H. Tan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7387-7390. (c) Z. Yu, X. Liu, L. Zhou, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5195-5198. (d) J. Wang, H. Liu, Y. Fan, Y. Yang, Z. Jiang, C.-H. Tan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12534-12537. (e) S. Dong, X. Liu, X. Chen, F. Mei, Y. Zhang, B. Gao, L. Lin, X. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10650-10651. (f) Y. Zhao, Y. Pan, H. Liu, Y. Yang, Z. Jiang, C.-H. Tan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3571-3574. (g) M. Terada, K. Ando, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2026-2029.
9. (a) B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418-3419. (b) J. C. Wilt, M. Pink, J. N. Johnston, *Chem. Commun.* **2008**, 4177-4179. (c) T. A. Davis, J. C. Wilt, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2880-2882. (d) A. Aguado, N. Takenaka, *Synlett*, **2011**, 1259-1261. (e) M. Dobish, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6068-6071.
10. (a) D. Uraguchi, S. Sakaki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392-12393. (b) D. Uraguchi, Y. Ueki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14088-14089. (c) D. Uraguchi, D. Nakashima, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7242-7243. (d) D. Uraguchi, S. Nakamura, T. Ooi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7562-7565. (e) D. Uraguchi, N. Kinoshita, T. Kizu, T. Ooi, *Synlett*, **2011**, 1265-1267.
11. (a) T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10054-10055. (b) T. Hashimoto, H. Kimura, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6844-6847. (c) T. Hashimoto, H. Kimura, H. Nakatsu, K. Maruoka, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6030-6037. (d) T. Hashimoto, M. Omote, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3489-3492.
12. (a) P. Christ, A. G. Lindsay, S. S. Vormittag, J.-M. Neudörfl, A. Berkessel, A. C. O'Donoghue, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8524-8528. (b) K. Kaupmees, N. Tolstoluzhsky, S. Raja, M. Rueping, I. Leito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11569-11572. (c) C. Yang, X.-S. Xue, J.-L. Lin, X. Li, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7076-7085. (d) C. Yang, X.-S. Xue, X. Li, J.-P. Cheng *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4340-4351.
13. T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568.
14. D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357.
15. (a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010. (b) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758. (c) M. Terada, *Synthesis*, **2010**, *12*, 1929-1982. (d) D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047-9153.
16. (a) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804-11805. (b) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360-9361. (c) J. Seayad, A. M.



- Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086-1087. (d) S. Hoffmann, M. Nicoletti, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074-13075. (e) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796-4798. (f) X.-H. Chen, X.-Y. Xu, H. Liu, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802-14803. (g) J. Zhang, S.-X. Lin, D.-J. Cheng, X.-Y. Liu, B. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14039-14042. (h) E. Manoni, A. Gualandi, L. Mengozzi, M. Bardini, P. G. Cozzi, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 10546-10550. (i) L. Fan, C. Han, X. Li, J. Yao, Z. Wang, C. Tao, W. Chen, T. Wang, J. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2115-2119. (j) F. Li, T. Korenaga, T. Nakanishi, J. Kikuchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2629-2642. (k) S. Nakamura, T. Furukawa, T. Hatanaka, Y. Funahashi, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3811-3814. (l) Z. Kang, D. Zhang, J. Shou, W. Hu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 983-086. (m) R. A. Unhale, M. M. Sadhu, S. K. Ray, R. G. Biswas, V. K. Singh, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3516-3519. (n) W. Feng, H. Yang, Z. Wang, B.-B. Gou, J. Chen, L. Zhou, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2929-2933. (o) A. Rahman, E. Xie, X. Lin, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1367-1374.
17. T. Akiyama, Y. Saitoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523-1526.
18. G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696-15697.
19. (a) D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626-9627. (b) P. Jiao, D. Nakashima, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2411-2413. (c) C. H. Cheon, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9246-9247. (d) C. H. Cheon, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2476-2479.
20. D. Kampen, A. Ladépêche, G. Claßen, B. List. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 962-966.
21. P. García-García, F. Lay, P. García-García, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363-4366.
22. (a) V. N. Wakchaure, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4136-4139. (b) S. Vellalath, I. Čorić, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9749-9752. (c) I. Čorić, B. List, *Nature*, **2012**, *483*, 315-319.
23. (a) E. Juaristi, M. Hernández-Rodríguez, H. López-Ruiz, J. Aviña, O. Muñoz-Muñiz, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1999-2008. (b) M. Hernández-Rodríguez, R. Melgar-Fernández, E. Juaristi, *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 792-799.
24. P. A. Donets, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11772-11775.
25. (a) C. Anaya de Parrodi, E. Juaristi, L. Quintero, A. Clara-Sosa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1075-1082. (b) C. Anaya de Parrodi, G. E. Moreno, L. Quintero, E. Juaristi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 2093-2099. (c) V. M. Mastrazo, E. Santacruz, G. Huelgas, E. Paz, M. V. Sosa-Rivadeneira, S. Bernès, E. Juaristi, L. Quintero, C. Anaya de Parrodi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 1663-1670.
26. P. Barbaro, C. Bianchini, V. Sernau, *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 843-850.

27. Datos cristalográficos para: (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-1: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Ortorombico, P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>; a = 12.130(2), b = 12.166(2), c = 13.935(3); α = 90°, β = 90°, γ = 90°; V = 2056.4(7); z = 4, z' = 1; R<sub>1</sub> = 4.23 %. CCDC: 1589107
28. Datos cristalográficos para: (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-1: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Ortorombico, P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>; a = 12.1774(9), b = 13.1283(10), c = 13.9320(9); α = 90°, β = 90°, γ = 90°; V = 2227.3(3); z = 4, z' = 1; R<sub>1</sub> = 4.07 %. CCDC: 1589104
29. (a) M. E. Jung, M. A. Lyater, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3761-3764. (b) G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. Balaram Gupta, R. Malhotra, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247-1251. (c) G. A. Olah, A. Husain, B. G. Balaram Gupta, S. C. Narang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 690-691.
30. Datos cristalográficos para: (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-2: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>2</sub>OP, Tetragonal, P4<sub>1</sub>; a = 9.337(4), b = 9.337, c = 24.805(15); α = 90°, β = 90°, γ = 90°; V = 2162.5(13); z = 4, z' = 1; R<sub>1</sub> = 3.5 %. CCDC: 1589128
31. Datos cristalográficos para: (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-10: C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>P, Ortorombico, P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>; a = 10.5593(3), b = 12.2525(3), c = 19.8755(6); α = 90°, β = 90°, γ = 90°; V = 2571.45(12); z = 4, z' = 1; R<sub>1</sub> = 4.47 %.
32. Datos cristalográficos para: (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-10: C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>P, Ortorombico, P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>; a = 10.5761(4), b = 12.2777(5), c = 19.8836(9); α = 90°, β = 89.9733°, γ = 90°; V = 2581.89(19); z = 4, z' = 1; R<sub>1</sub> = 4.75 %.
33. (a) J. E. T. Corrie, J. R. Hlubucek, G. Lowe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1977**, 1421-1425 (b) M. Koreeda, W. Yang, *Synlett*, **1994**, 201-203.
34. M. van der Knaap, F. Basalan, H. C. van der Mei, H. J. Busscher, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft, M. Overhand, *Chem, Biodiversity*, **2012**, *9*, 2494-2506.
35. Datos cristalográficos para: (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-12: C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>ON<sub>2</sub>PS, Monoclínico, P2<sub>1</sub>; a = 8.8328(18), b = 8.5329(17), c = 17.957(4); α = 90°, β = 99.27(3)°, γ = 90°; V = 1335.7(5); z = 2, z' = 1; R<sub>1</sub> = 5.14 %.
36. (a) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4914-4916. (b) T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett*, **2006**, *1*, 141-143. (c) N. Momiyama, H. Tabuse, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12882-12883. (d) L. He, M. Bekkaye, P. Retailleau, G. Masson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3158-3161. (e) X. Tian, N. Hofmann, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2997-3000. (f) J. Brioché, T. Courant, L. Alcaraz, M. Stocks, M. Furber, J. Zhu, G. Masson, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1719-1724.
37. (a) S. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807-7808. (b) S. Danishefsky *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 400-406.

- 
38. (a) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, S. A. Moreth, M. Bolte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 593-596.  
(b) Y. Lei, X. Chung, H. Hanmin, *Chin. J. Cat.* **2011**, *32*, 1573-1576. (c) Y. Zhou, Z.-L. Xia, Q. Gu, S.-L. You, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 762-765.
39. (a) X.-H. Chen, X.-Y. Xu, H. Liu, L.-F. Cun, L.Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802-14803. (b) L.-Z. Gong, X.-H. Chen, X.-Y. Xu, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8920-8926. (c) F. Xu, D. Huang, X. Lin, Y. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4467-4470. (d) Y. Guo, Z. Gao, C. Fan, J. Chen, J. Li, Y. Huang, G. Huang, H. Yu, C. Zou, *Synthesis*, **2018**, *50*, 2394-2406.
40. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, 2<sup>nd</sup> ed. **2012**, Oxford University Press.
41. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, London, **1988**.



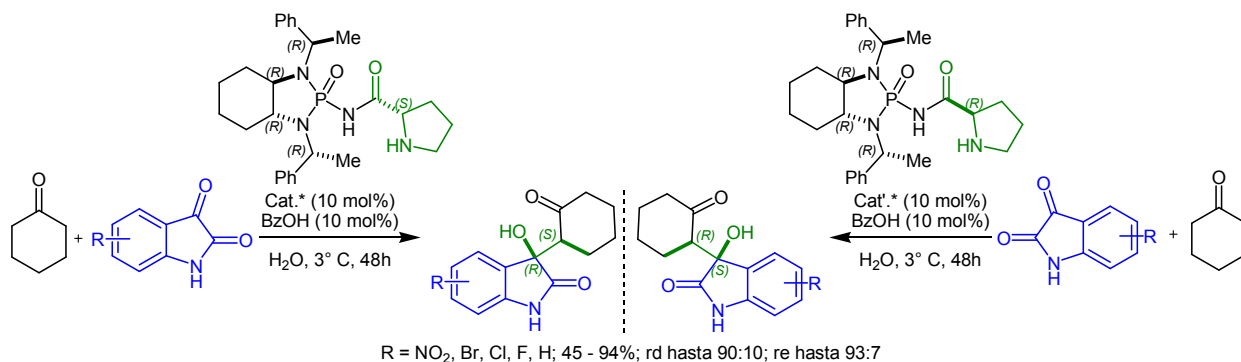
# **CAPÍTULO 2**

**SÍNTESIS DE ORGANOCATALIZADORES  
DERIVADOS DE (R)- Y (S)-PROLINA QUE  
INCORPORAN EL FRAGMENTO DE  
FOSFORAMIDA QUIRAL: APLICACIÓN EN LA  
REACCIÓN ALDÓLICA ASIMÉTRICA DE  
CICLOHEXANONA A ISATINAS EN PRESENCIA  
DE AGUA.**



## 2.1 RESUMEN.

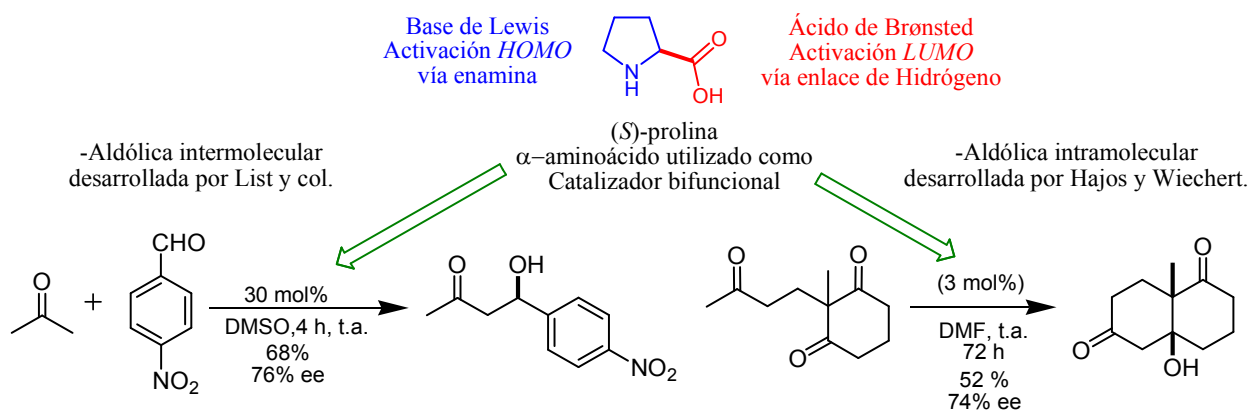
En este capítulo se describe el diseño y la síntesis de nuevos organocatalizadores derivados de (*S*)- y (*R*)-prolina que incorporan un fragmento de fosforamida quiral. Durante el proceso de síntesis fue posible la obtención de cristales idóneos para el estudio estructural mediante la técnica de difracción de rayos-X. Los catalizadores descritos en este capítulo fueron capaces de llevar a cabo la adición aldólica asimétrica de ciclohexanona a isatinas en presencia de agua con buenos rendimientos y selectividades aceptables. Por otra parte, también se generó el producto aldólico con arilcarbaldehídos en muy buenos rendimientos, pero con selectividades pobres. Estos resultados son relevantes debido a que los sistemas que involucran la adición de ciclohexanona a isatinas están escasamente estudiados con el empleo de aminas secundarias, siendo los organocatalizadores que incorporan aminas primarias los más utilizados y exitosos. Finalmente, se demuestra que el enantiómero mayoritario del producto obtenido mediante la reacción aldólica puede ser dirigido al cambiar la estereoquímica del fragmento de prolina en nuestro catalizador.



## 2.2 ANTECEDENTES.

Como se mencionó en el marco teórico se ubican por lo menos tres periodos en el desarrollo de la organocatálisis, desde la publicación esporádica de la inducción asimétrica por parte de moléculas orgánicas quirales durante la segunda mitad del siglo XX, hasta su nacimiento en el año 2000 y desarrollo vertiginoso en lo que va del siglo XXI. En este aspecto, la (*S*)-prolina ha jugado un papel importantísimo en los tres periodos; por una parte, fue la molécula utilizada en el primer

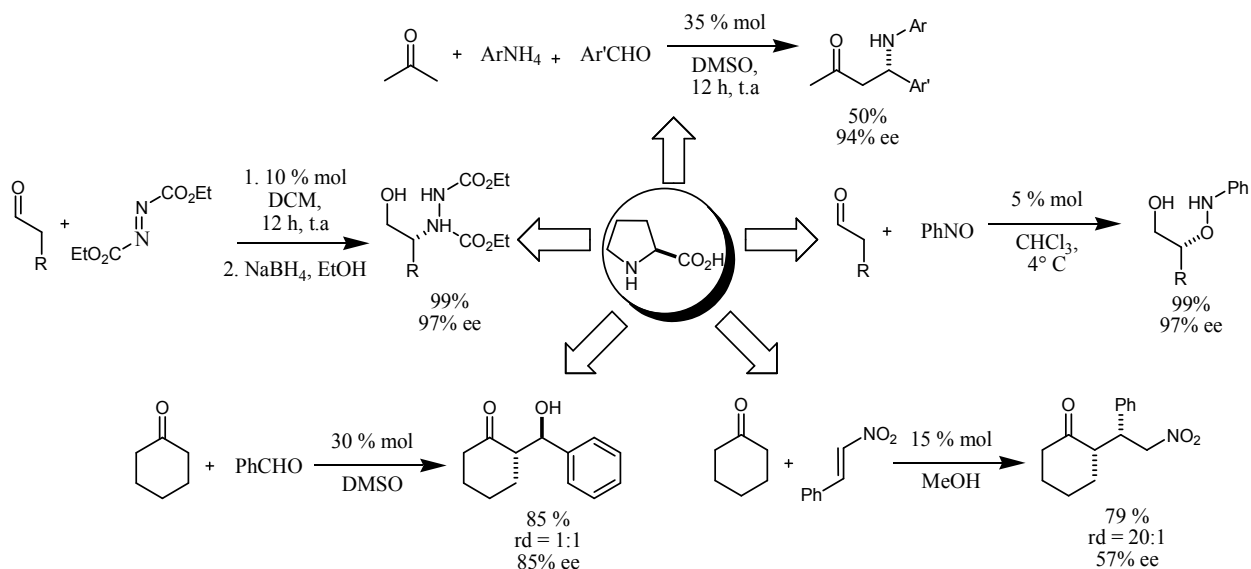
ejemplo exitoso de organocatálisis en la década de 1970 con los trabajos pioneros de Hajos y Wiechert (*vide infra*). Además, también fue uno de los compuestos utilizados en las publicaciones que marcaron el nacimiento de la organocatálisis como nueva área de investigación en la síntesis asimétrica (Esquema 2.1). Efectivamente, ha desempeñado un papel central durante su desarrollo pues algunos de los avances más significativos en esta área se han generado mediante la síntesis de derivados de prolina, que en general buscan incrementar la acidez del hidrógeno que lleva a cabo la activación *LUMO* de los electrófilos vía enlaces de hidrógeno, y aumentar la solubilidad de esta molécula en disolventes orgánicos a fin de incrementar su aplicabilidad (Figura 2).



Esquema 2.1. Papel de la (*S*)-prolina en el desarrollo de la organocatálisis.

La prolina es un aminoácido proteínogénico no esencial. Este aminoácido es producido por nuestro organismo y el único de los 20 utilizados que contiene una amina secundaria y además cíclica, características que le confieren una mayor nucleofilicidad. Esta característica ha hecho que sea el aminoácido más empleado y exitoso en organocatálisis,<sup>(1)</sup> aunque no el único, pues también se ha comprobado la efectividad como organocatalizadores de aminoácidos como la fenilalanina, valina, etc.<sup>(2)</sup> Así, la prolina ha sido empleada para catalizar la  $\alpha$ -funcionalización de compuestos carbonílicos enolizables con una amplia variedad de electrófilos induciendo en la mayoría de los casos buena estereoselectividad<sup>(1)</sup> (Esquema 2.2). Sin embargo, cuenta con el inconveniente de ser poco soluble en disolventes orgánicos de baja polaridad, restringiendo su utilización a disolventes de alta constante dieléctrica como DMSO y DMF (disolventes de elevado punto de ebullición y tóxicos).





Esquema 2.2. Ejemplos de reacciones catalizadas con (S)-prolina.

Un evento importante que coadyuvó al desarrollo de la animocatálisis, fue el esclarecimiento del ciclo catalítico de la prolina en la reacción aldólica, realizado por los grupos de List y Houk que puso en evidencia la importancia del hidrógeno ácido para la activación del componente electrofílico.<sup>(3)</sup> En el ciclo propuesto (Figura 2.1), se lleva a cabo la activación *HOMO* del compuesto carbonílico enolizable mediante la formación de una enamina, la cual, se demostró mediante cálculos computacionales que presenta una conformación *s-trans* debido a que el conformero *s-cis* es de mayor energía. A continuación, el electrófilo es activado mediante un enlace de hidrógeno (activación *LUMO*) con el grupo carboxilo de la prolina. Este aducto además de activar ambos componentes reactivos los acerca de manera tal que se genera un estado de transición organizado tipo Zimmerman-Traxler<sup>(4)</sup> en el que al colocar al aldehído con la cara (*Si*) hacia el espectador se eliminan interacciones estéricas 1,3 diaxiales entre los grupos Ar y R, dando lugar al ataque selectivo de la cara (*Re*) de la enamina a la cara (*Re*) del carbonilo electrofílico. En el paso final, se lleva a cabo la hidrólisis del ion iminio resultante con lo que se libera el producto y se regenera al catalizador para un nuevo ciclo.

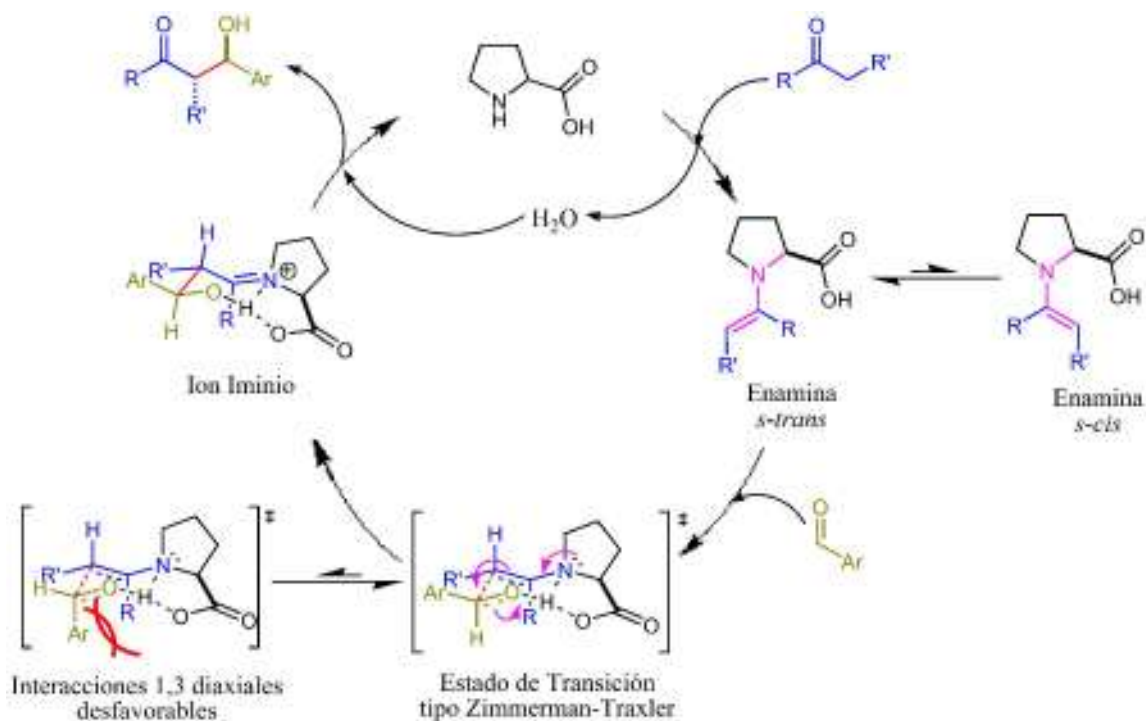


Figura 2.1. Ciclo catalítico de la (S)-prolina en la reacción aldólica

La baja solubilidad y la identificación de la importancia del hidrógeno ácido en la prolina motivó a diversos grupos de investigación para el desarrollo de derivados que permitieran su empleo en otros medios de reacción y además incorporar grupos que generaran una mayor acidez y por lo tanto mayor actividad.<sup>(5)</sup> Algunos de los derivados más sobresalientes son; dipéptidos, amidas, sulfonamidas, tetrazol, etc. (Figura 2.2).

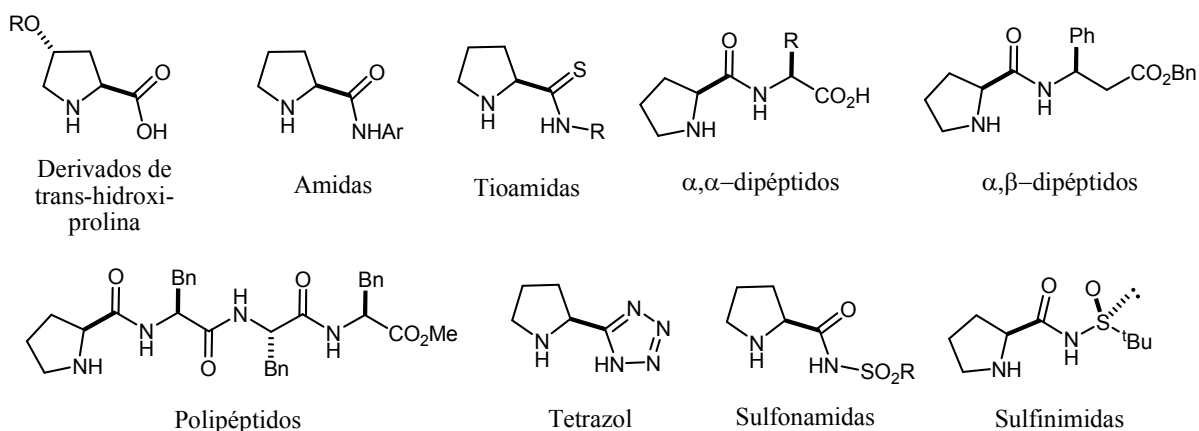
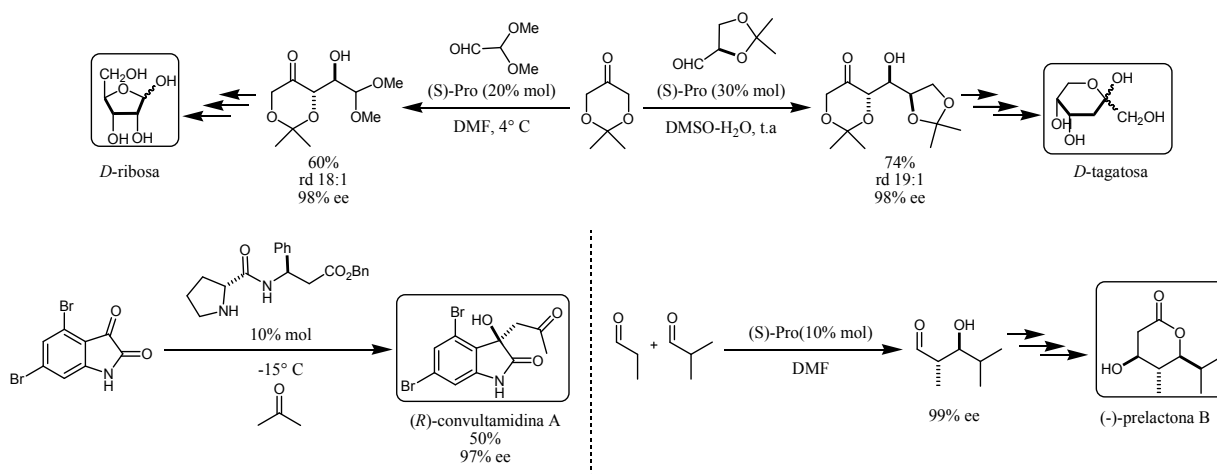


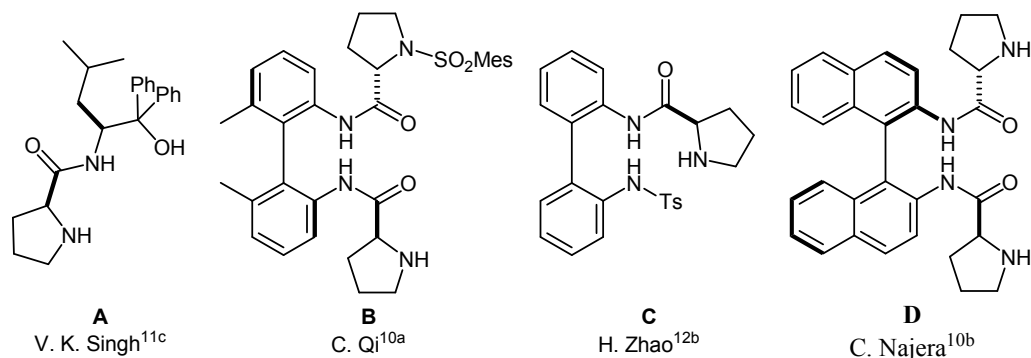
Figura 2.2. Ejemplos de derivados de (S)-prolina empleados en organocatálisis.

El interés por el desarrollo de estos derivados para su aplicación en la adición aldólica se debe a que esta transformación representa una de las metodologías más valiosas para la formación de enlaces C-C, además, da lugar a dos grupos funcionales (carbonilo e hidroxilo) que pueden ser sujetos a transformaciones químicas subsecuentes y genera un (o dos) centro estereogénico.<sup>(6)</sup> Estas características han permitido la consolidación de esta reacción como uno de los baluartes para la síntesis de productos naturales (por ejemplo, carbohidratos) y moléculas bioactivas<sup>(7)</sup> (Esquema 2.3). En este contexto, existe un interés creciente en el desarrollo de organocatalizadores para las adiciones nucleofílicas enantioselectivas a isatinas, debido a que se llega a un fragmento de 3-alkil-3-hidroxiindolin-2-ona, el cual representa un motivo presente en muchos compuestos farmacológicamente activos.<sup>(8)</sup>



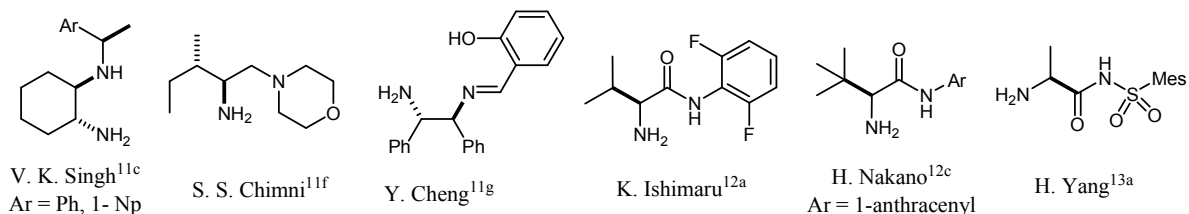
**Esquema 2.3. Ejemplos de productos naturales y moléculas bioactivas sintetizadas mediante adición aldólica organocatalizada.**

Aunque existen varios reportes que describen la adición aldólica estereoselectiva de acetona a isatinas catalizada por aminas secundarias,<sup>(9)</sup> resultan ser poco activas y generan baja selectividad cuando se utiliza la ciclohexanona como nucleófilo (Figura 2.3).<sup>(10)</sup> Los catalizadores **A**<sup>11c</sup> y **B**<sup>10a</sup> son eficientes en reacciones aldólicas que implican arilcarbaldéidos como electrófilos, pero no son capaces de catalizar la adición a isatinas. Por otra parte, aunque la eficacia del catalizador **C**<sup>12b</sup> es moderada, sus análogos con amina primaria muestran mejores resultados. Finalmente, el Catalizador **D**<sup>10b</sup> reportado por el grupo de Najera es hasta ahora la amina secundaria más exitosa; sin embargo, en su publicación solo se incluyen dos ejemplos con ciclohexanona como nucleófilo.



**Figura 2.3.** Ejemplos de aminas secundarias utilizadas para catalizar la adición aldólica de ciclohexanona a isatinas.

Así pues, el uso de ciclohexanona como nucleófilo para la adición a isatinas se ha limitado a reacciones catalizadas por compuestos quirales que incorporan un grupo amino primario para la activación *HOMO* vía enamina, mientras que un grupo funcional con propiedades de ácido de Brønsted, como; por ejemplo hidroxilo,<sup>(11a-b)</sup> amino,<sup>(11c-f)</sup> inimo,<sup>(11g)</sup> amido,<sup>(12)</sup> sulfonamido,<sup>(13a)</sup> o imidazol<sup>(13b)</sup> lleva a cabo la activación *LUMO* de la isatina mediante formación de enlace de hidrógeno (Figura 2.4).

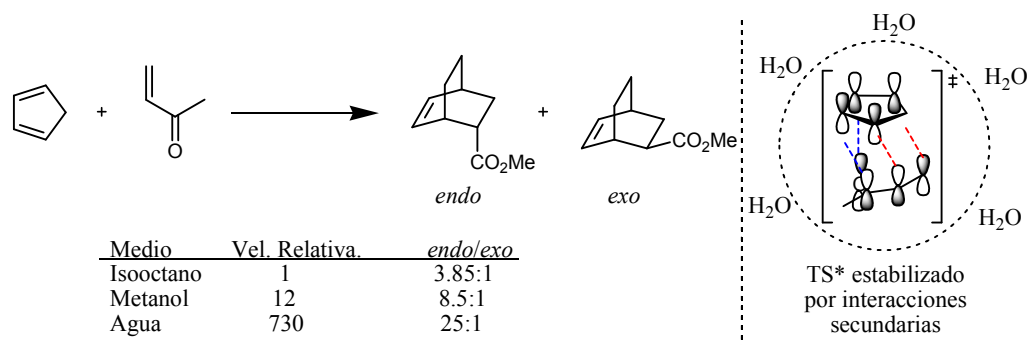


**Figura 2.4.** Catalizadores exitosos en la adición aldólica de ciclohexanona a isatinas.

Por otra parte, el diseño de nuevos organocatalizadores no solo busca incrementar su espectro de aplicación, sino también, establecer metodologías con menos repercusión ambiental. Por ejemplo, el uso de catalizadores soportados logra disminuir en gran medida el uso de disolventes sobre todo en los procesos de purificación.<sup>(14a)</sup> Inclusive se ha logrado la eliminación del uso de disolventes durante el proceso de síntesis con catalizadores que pueden ser implementados en la novedosa técnica de activación por mecanoquímica o HSBM (high speed ball-mill)<sup>(14b)</sup> o en condiciones *neat* (libres de disolvente).<sup>(15)</sup>

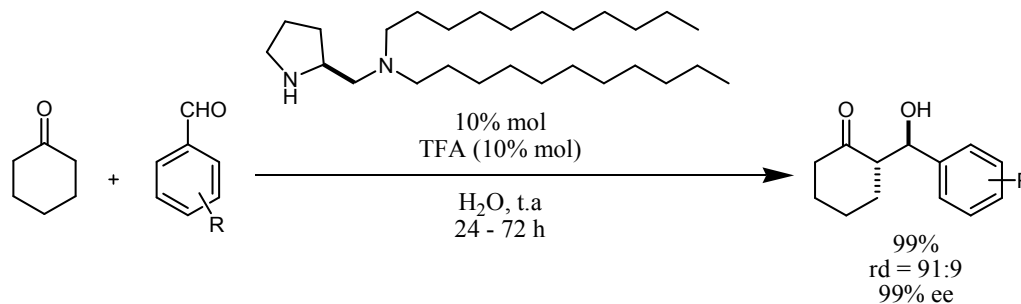
La reducción del uso de disolventes orgánicos también se puede lograr mediante el uso de líquidos iónicos o inclusive agua como medio de reacción. Los líquidos iónicos son compuestos orgánicos iónicos de bajo punto de fusión (<100 °C) que presentan además baja presión de vapor y por lo tanto un elevado punto de ebullición con lo que las pérdidas a la atmósfera son mínimas. Además, su naturaleza orgánica los hace biodegradables, en este aspecto cabe resaltar que se han diseñado líquidos iónicos quirales o CIL (*chiral ionic liquids*) para su uso directo en organocatálisis con excelentes resultados.<sup>(16)</sup>

Asimismo, el uso de agua como medio de reacción presenta ventajas respecto a costo, inocuidad y bajo riesgo. De hecho, el agua es el medio de reacción para la gran mayoría de procesos biológicos y gracias al efecto hidrófobo que ejerce sobre las moléculas orgánicas, es la causante del plegamiento de las proteínas y estructura de los ácidos nucleicos, la interacción entre enzima y sustrato, así como la de antígeno-anticuerpo, etc. Por su parte, en el ámbito sintético las ventajas del uso de agua como medio de reacción ha sido ampliamente explotado desde los descubrimientos realizados por Breslow donde la velocidad y selectividad de reacciones como la Diels-Alder y condensación benzoínica, son afectadas en medio acuoso.<sup>(17)</sup> Así, Breslow descubrió que el efecto hidrófobo en estos procesos genera un marcado incremento en estos dos parámetros con respecto a los procesos realizado en disolventes orgánicos de baja e inclusive alta polaridad como el metanol (Figura 2.5). Desde sus observaciones, un gran número de procesos sintéticos se han llevado a medio acuoso con resultados positivos.



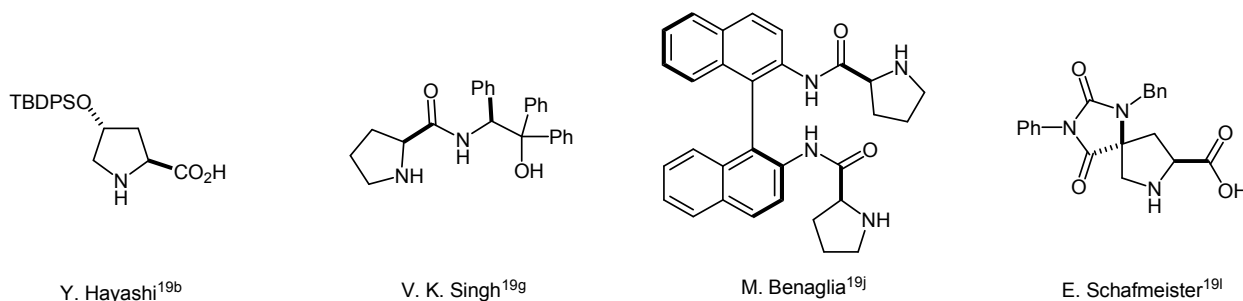
**Figura 2.5. Efecto hidrófobo en la reacción de Diels-Alder, el incremento en velocidad y selectividad es debido al acercamiento de los componentes orgánicos como resultado de su hidrofobia.**

En la organocatálisis fueron Barbas III y col.<sup>(18)</sup> los pioneros en la implementación del medio acuoso para acelerar y mejorar la selectividad en los procesos de organocatálisis asimétrica, esto mediante la síntesis de un derivado de prolina que incorpora cadenas alifáticas largas (C<sub>11</sub>) como fragmentos hidrófobos (Esquema 2.4).



**Esquema 2.4. Reacción aldólica asimétrica organocatalizada en medio acuoso con el catalizador de Barbas III y col.**

El desarrollo de esta clase de catalizadores ha recibido especial atención debido a las ventajas antes mencionadas. De este modo, diversos grupos se han dedicado al diseño de moléculas con grupos alifáticos voluminosos que les confieran un mayor carácter hidrófobo y que permite su implementación en medios acuosos (Figura 2.6). En estos casos, por lo general se promueve la formación de un medio bifásico en el que la fase acuosa repele a las moléculas orgánicas hacia una fase hidrófoba, provocando así un medio orgánico superconcentrado donde la reactividad es mayor y la selectividad se acentúa al incrementar el efecto de las interacciones desfavorables en los estados de transición.<sup>(19)</sup>



**Figura 2.6. Ejemplos de moléculas aplicadas en reacciones en medio acuoso.**

Como se mencionó, la característica que favorece el efecto hidrofóbico es la presencia de grupos alifáticos o aromáticos voluminosos. En este contexto, se observó que las moléculas sintetizadas en el capítulo anterior, que contienen el fragmento de octahidrobendodiazfosfol, son insolubles en agua, debido posiblemente a los fragmentos feniletilo, así como el de ciclohexano. Esta propiedad motivó el desarrollo de los sistemas catalíticos presentados en éste y los capítulos restantes (Figura 2.7).

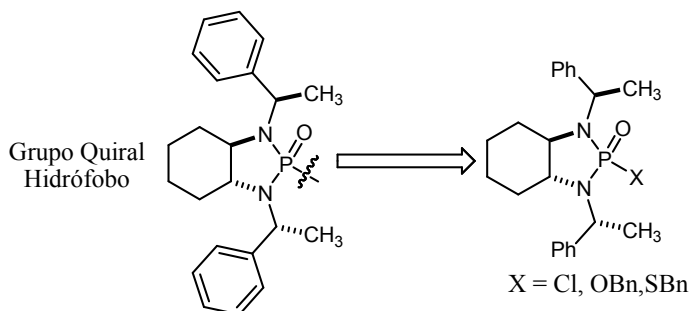
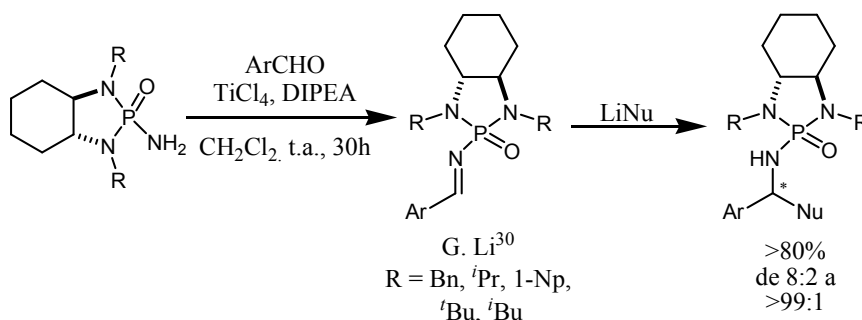


Figura 2.7. Segmento quiral hidrofobo útil para el diseño de nuevos organocatalizadores.

Por último, se debe mencionar que existen reportes en la literatura en los que se emplean estructuras análogas, pero como auxiliares quirales. Así, G. Li y col.<sup>(20)</sup> han desarrollado una serie de fosforamidas quirales con las que se lleva a cabo la síntesis de N-fosforiliminas para la subsecuente adición nucleofílica con elevadas diastereoselectividades (Esquema 2.5). Y aunque su objetivo no es realizar los procesos en agua como medio de reacción, sí aprovechan la naturaleza cristalina de este fragmento para simplificar la purificación de los productos obtenidos, disminuyendo de manera considerable el uso de disolventes durante la etapa de aislamiento. A este tipo de purificación por cristalización asistida por patrones estructurales la denominaron química GAP (group assisted purification).



Esquema 2.5. Química GAP desarrollada por G. Li y col.

## 2.3 OBJETIVOS.

- Sintetizar un nuevo organocatalizador quiral hidrófobo para la activación dual en la reacción aldólica de ciclohexanona (activación *HOMO* vía enamina) con nitrobenzaldehído e isatinas (activación *LUMO* vía enlace de hidrógeno).
- Evaluar el efecto de la estereoquímica del catalizador en la estereoinducción ejercida en los procesos estudiados.

## 2.4 JUSTIFICACIÓN.

Con base en las observaciones del Capítulo 1, en el que se establece la hidrofobicidad del fragmento de fosforamida y con los antecedentes de la literatura sobre la efectividad del anillo pirrolidínico en organocatálisis. Se plantea la síntesis del derivado **I** que presenta las siguientes características (Figura 2.8):

- Contiene el fragmento pirrolidínico necesario para la activación *HOMO* vía química de enamina.
- Presenta un enlace N-H de acidez intensificada debido a que se encuentra entre un grupo carbonilo y uno foforilo. Además, el grupo fosforamido podría presentar las características duales como las observadas en los ácidos fosfóricos de Akiyama-Terada, pudiendo llevar a cabo la activación del electrófilo mediante la formación de dos interacciones.
- Un fragmento bicíclico quiral que genera además un ambiente hidrófobo que permita mejorar las interacciones entre catalizador y sustratos en presencia de agua.
- Finalmente, los grupos quirales de *N*- $\alpha$ -feniletilo de la misma configuración podrían dar origen a una simetría C<sub>2</sub> que genere una conformación quiral tipo propela, como consecuencia de efecto de tensión A.<sup>(21)</sup>



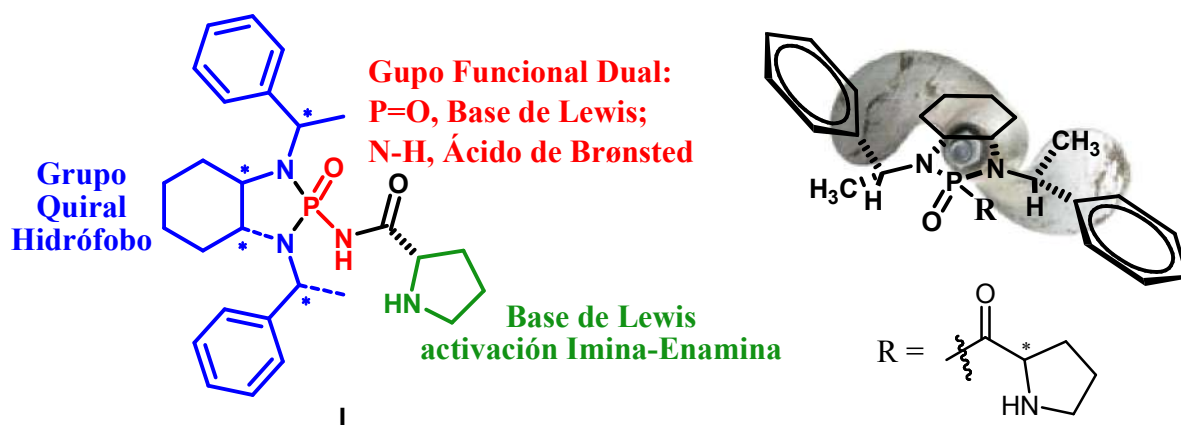
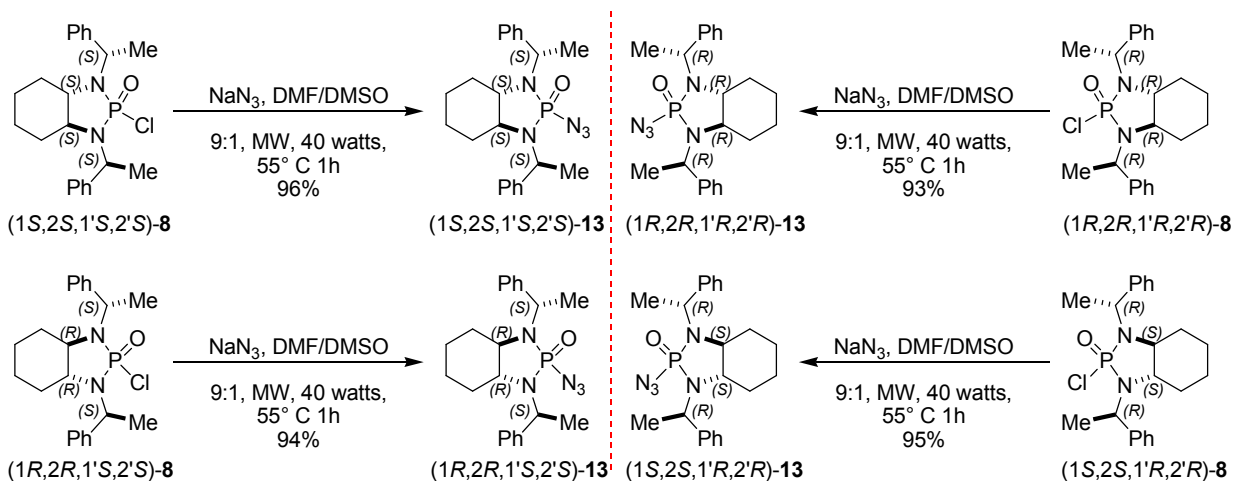


Figura 2.8. Estructura y características del catalizador propuesto.

## 2.5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 2.5.1 Síntesis del Catalizador

La síntesis de los catalizadores propuestos inició con la adición nucleofílica del ion azida a los estereoisómeros clorados **8**, bajo irradiación de microondas como fuente de activación (Esquema 2.6). Este proceso generó cada uno de los cuatro diastereoisómeros de **13** a fin de establecer el efecto de la estereoquímica del catalizador en la asimetría inducida. Cabe mencionar que las condiciones utilizando acetona como disolvente y a temperatura ambiente reportadas por S. Zhang y col.<sup>(22)</sup> no dieron resultados para nuestro sistema, ni aun cuando se llevó a reflujo convencional o irradiación con microondas.



Esquema 2.6. Síntesis de los derivados con azida **13**.

La espectroscopía de infrarrojo brindó la evidencia de que el grupo azido se había incorporado en la estructura molecular, pues dicho grupo presenta una banda característica alrededor de los 2100  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 2.9).<sup>(23)</sup>

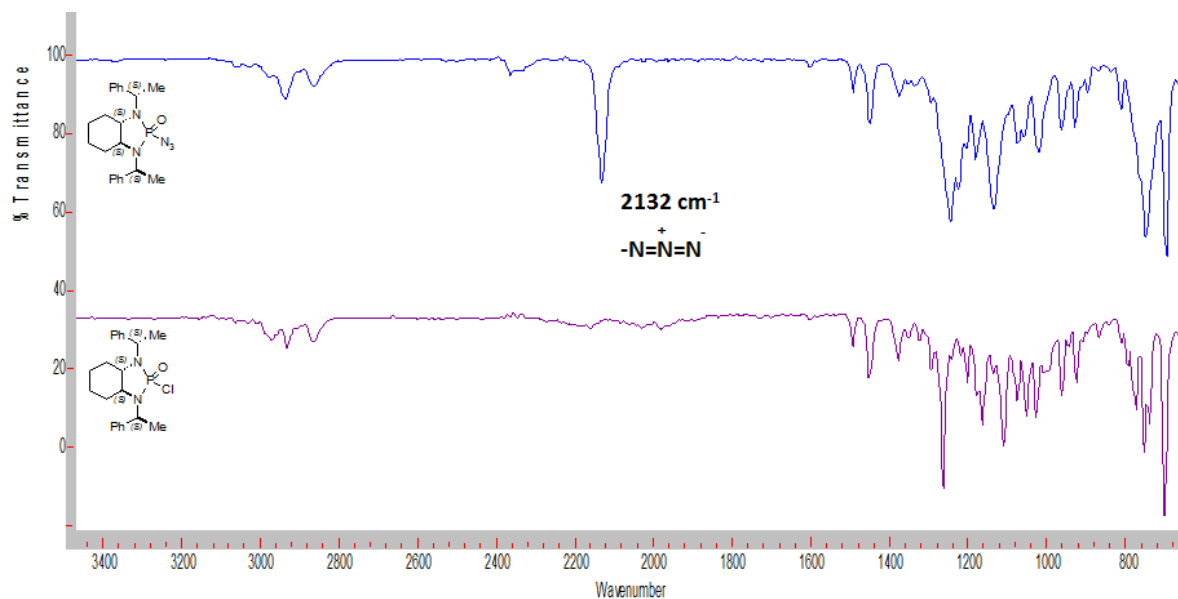


Figura 2.9. Comparación de espectros de IR para corroborar la adición del grupo azida.

Un aspecto importante en la síntesis de las azidas **13**, fue la posibilidad de obtener cristales idóneos para el análisis por difracción de rayos-X para el par enantiomérico (1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*)-**13**<sup>(24)</sup> y (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**13**.<sup>(25)</sup> Las características estructurales encontradas son similares a aquellas de los derivados *S*-bencilados **12** y *O*-bencilados **10** del capítulo anterior, orientación *syn* entre los grupos feniletilo con respecto al oxígeno del grupo fosforilo (Figura 2.10). Como ya se ha comentado, lo anterior resulta de la posible interacción por enlace de hidrógeno entre el oxígeno y los hidrógenos *orto* de los arilos.

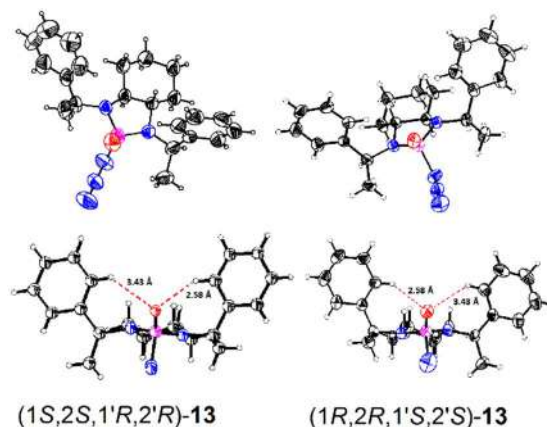
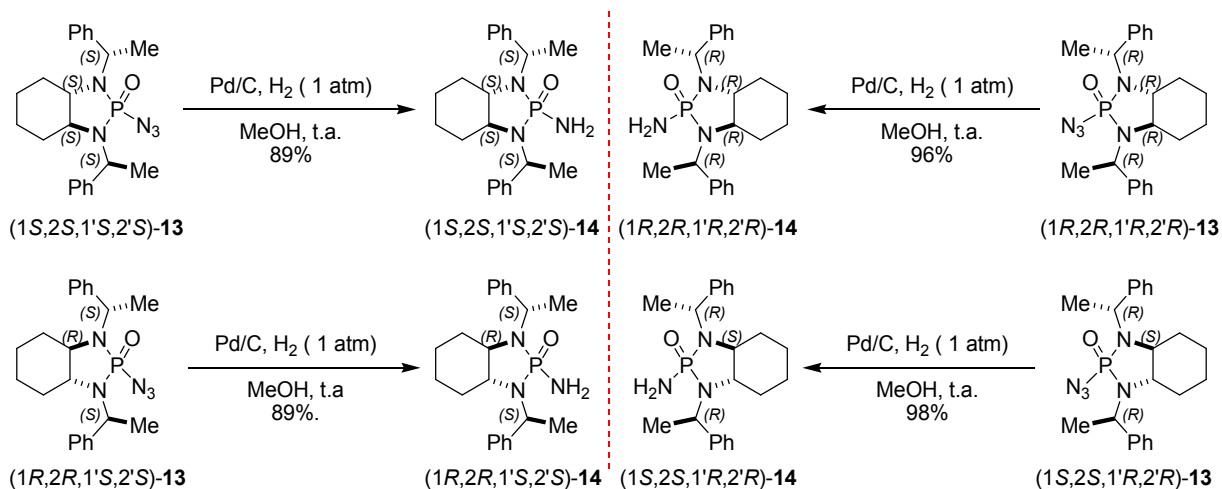


Figura 2.10. Estructuras cristalográficas de las azidas enantioméricas (1S,2S,1'R,2'R)-13 y (1R,2R,1'S,2'S)-13.

A continuación, se llevó a cabo la hidrogenación catalítica con Pd/C bajo condiciones de reacción suaves de las azidas **13** para generar las fosforamidas **14** (Esquema 2.7). Nuevamente, IR brindó la evidencia suficiente para determinar el éxito de la reacción, pues la banda en  $2132\text{ cm}^{-1}$  del grupo azida deja de ser detectado.



Esquema 2.7. Hidrogenación catalítica de las azidas **13** para generar las correspondientes fosforamidas **14**.

De los cuatro estereoisómeros obtenidos fue posible la obtención de buenos cristales para difracción de rayos-X para (1S,2S,1'S,2'S)-**14**<sup>(26)</sup> y (1R,2R,1'R,2'R)-**14**<sup>(27)</sup> (Figura 2.11). En estas estructuras se puede apreciar la conformación recurrente adoptada por esta familia de compuestos.

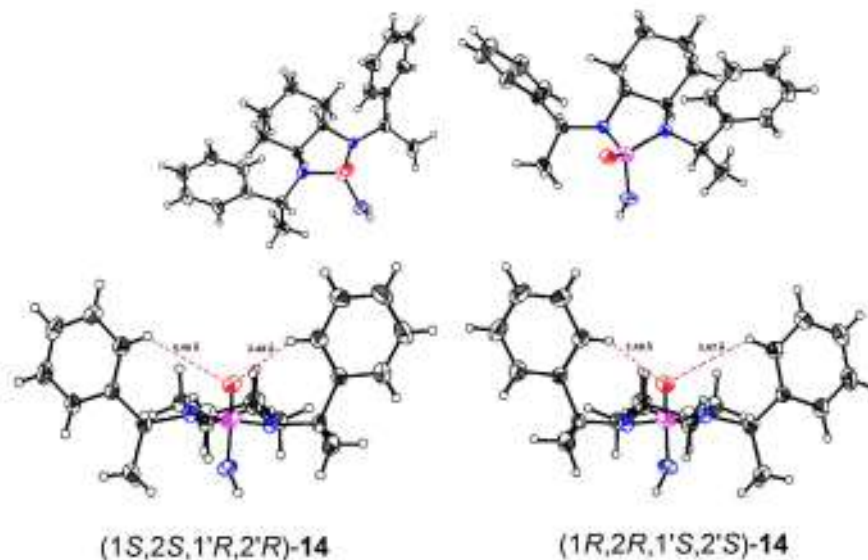
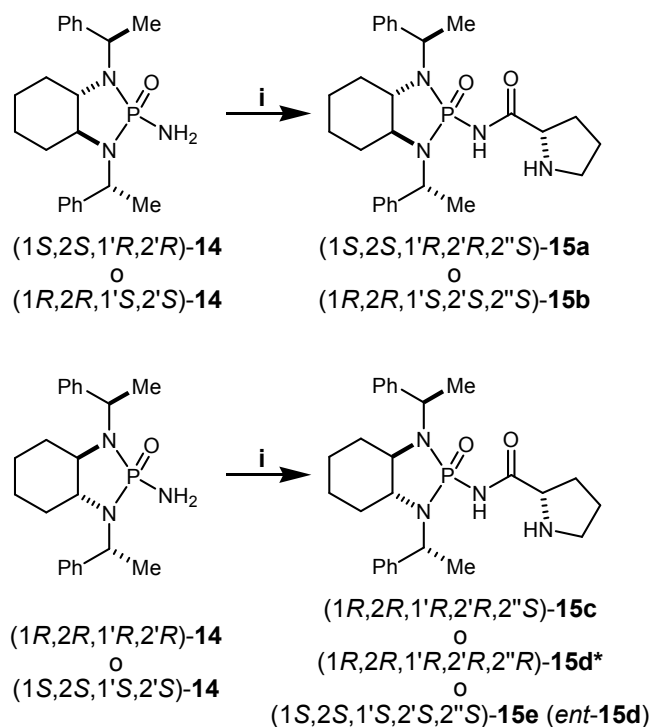


Figura 2.11. Estructuras en estado sólido para las fosforamidas (1S,2S,1'R,2'R)-14 y (1R,2R,1'S,2'S)-14.

Con las fosforamidas **14** aisladas y caracterizadas, se procedió a realizar la condensación con (*R*)-o (*S*)-prolina mediante un proceso *one-pot* que involucra dos reacciones. En la primera etapa se genera el fosforamiduro de litio de **14** con *n*-BuLi y en la segunda se da su adición nucleofílica al éster metílico de la correspondiente prolina. Con esta técnica fue posible la obtención de 5 diferentes diastereoisómeros del posible catalizador propuesto **15**, con lo que se pudo llevar a cabo el estudio sobre el efecto de la estereoquímica de los catalizadores sobre la inducción ejercida en los procesos catalizados (Esquema 2.8).



i) 1) *n*-BuLi, THF, 0° C, 20 min. ; 2) (*S*)-Pro-OMe, THF, 0° C - t.a., 24 h. \* Reacción llevada a cabo con (*R*)-Pro-OMe.

**Esquema 2.8. Adición nucleofílica en el grupo acilo para la obtención de los catalizadores propuestos.**

Previo a la evaluación de los nuevos compuestos en organocatálisis, se llevó a cabo un estudio teórico acerca de su conformación, pues se propone que ambos fragmentos de feniletilo deben estar *anti* entre ellos a fin de generar una especie de hélice o propela. Así, se calcularon las energías relativas para tres diferentes confórmeros del compuesto (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**15c** como modelo de referencia (Figura 2.12). Los cálculos se realizaron en el nivel de teoría DFT con el funcional B3LYP y con el conjunto de base 6-31G\*, un método computacional bastante exitoso en el modelado de moléculas orgánicas que contienen heteroátomos con pares de electrones libres. Puede apreciarse que el confórmero que orienta ambos fenilos *syn* entre sí y al oxígeno de fosforilo (confórmero de tipo U, **1b**) se estima que es 0.4 kcal/mol mayor en energía que el confórmero de tipo helicoidal anticipado **1a** (Fig. 2.12). Aunque pequeña, esta diferencia de energía sugiere que una cantidad significativa de la conformación tipo hélice debería estar presente durante el curso de la reacción. Por otro lado, se estima que el confórmero **1c**, que orienta ambos grupos fenilo *anti* al oxígeno, para que no haya interacción estabilizante C-H ••• O, es 1.8 kcal/mol mayor en energía con respecto a la conformación tipo hélice, y 1.4 kcal/mol

mayor en energía que el conformero **1b** "tipo U". Lo que confirma la estabilización de **1a** debido a la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares.

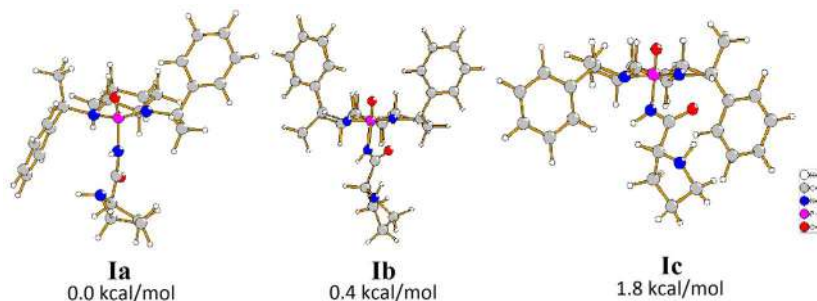


Figura 2.12. Estudio conformacional del catalizador (1R,2R,1'R,2'R,2''S)-15c mediante técnicas computacionales.

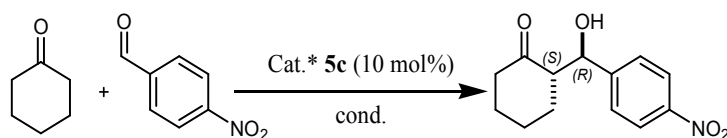
### 2.5.2 Evaluación organocatalítica en la adición aldólica de ciclohexanona a arilalcaldehídos.

Con el fin de evaluar la actividad catalítica de los nuevos derivados de fosforamida **15a-e**, examinamos la reacción aldólica entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído empleando el compuesto (1R,2R,1'R,2'R,2''S)-**15c** como organocatalizador (Tabla 2.1). La reacción se llevó a cabo en disolventes de baja polaridad tales como tolueno, diclorometano y tetrahidrofurano; disolventes de polaridad media como acetonitrilo; así como, disolventes apróticos polares DMF y DMSO y disolventes próticos polares tales como metanol, agua y salmuera. Además, la reacción también se realizó en condiciones libres de disolvente (*neat*) a temperatura ambiente. En los disolventes de monor polaridad, tolueno, cloruro de metileno y tetrahidrofurano, la reacción avanzó con una diastereoselectividad moderada, una enantioselectividad baja y rendimientos bajos (Tabla 2.1, ensayos 1-3). Por su parte, la reacción no tuvo lugar en disolventes apróticos polares (Tabla 2.1, ensayos 5 y 6). Mientras que, los resultados más prometedores en términos de rendimiento y estereoselectividad se observaron al emplear agua y salmuera como disolventes o bien, bajo condiciones *neat* (Tabla 2.1, ensayos 8-10).

Por otra parte, está bien establecido que los aditivos ácidos pueden mejorar la eficacia de las reacciones aldólicas catalizadas por aminas.<sup>(28)</sup> En particular, los ácidos minerales o carboxílicos logran mejorar tanto la velocidad de reacción como la selectividad porque tienden a acelerar la formación de enaminas y pueden ayudar a la activación del electrófilo mediante enlaces de

hidrógeno. Además, se ha propuesto que los ácidos de Brønsted pueden estabilizar el estado de transición de la reacción. En consecuencia, evaluamos varios ácidos de Brønsted de diferente fuerza como aditivos, anticipando que acelerarían la reacción y mejorarían la estereoselectividad y el rendimiento. Con esto se observó que los ácidos de Brønsted que proporcionaron los mejores resultados en términos de rendimiento de reacción fueron ácido benzoico, ácido (R)- y (S)-mandélico y ácido *p*-nitrobenzoico (Tabla 2.1, ensayos 11-14). Aunque varios ácidos resultaron benéficos para el proceso, para el trabajo posterior se decidió usar ácido benzoico como aditivo en agua o salmuera como medios de reacción (Tabla 2.1, ensayos 19 y 20). Finalmente, se evaluó el efecto de la temperatura de reacción, con lo que se redujo a 3 °C. Así, con esta serie de modificaciones se encontraron los mejores resultados utilizando agua como disolvente y ácido benzoico como aditivo a una temperatura de 3 °C, llegando a un 96% de rendimiento, una relación diastereomérica (rd) 85:15 *anti:syn* (*like/unlike*) y relación enantiomérica (re) 82:18 (Tabla 2.1, ensayo 21).

**Tabla 2.1. Evaluación preliminar del catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-15c en la adición aldólica de ciclohexanona a *p*-nitrobenzaldehído.**



Ensayo	Disolvente	Aditivo (10 mol%)	T (°C)	t (h)	Rendimiento <sup>b</sup>	rd <sup>c</sup> ( <i>anti/syn</i> )	re <sup>d</sup> ( <i>anti/syn</i> )
1	Tolueno	-	25	68	47	80:20	69:31/77:23
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	25	68	23	68:32	52:48/61:39
3	THF	-	25	68	24	73:27	61:39/72:28
4	CH <sub>3</sub> CN	-	25	68	13	58:42	57:43/57:43
5	DMF	-	25	80	n.r.	n.d.	n.d.
6	DMSO	-	25	80	n.r.	n.d.	n.d.
7	MeOH	-	25	68	22	66:34	57:43/61:39
8	H <sub>2</sub> O	-	25	48	89	63:37	55:45/66:34
9	Salmuera	-	25	48	85	66:34	59:41/69:31
10	-	-	25	48	87	72:28	63:37/70:30
11	-	BzOH	25	20	96	68:32	63:37/69:31
12	-	Ácido (R)-Mandélico	25	16	97	75:25	70:30/69:31
13	-	Ácido (S)-Mandélico	25	16	95	77:23	68:32/65:35
14	-	Ácido Nitrobenzoico	25	16	96	71:29	66:34/64:36
15	-	Ácido <i>p</i> -toluenesulfónico	25	144	37	80:20	66:34/79:21

16	-	Ácido trifluoroacético	25	90	99	78:22	50:50/62:38
17	Tolueno	BzOH	25	72	96	75:25	59:41/69:31
18	THF	BzOH	25	72	90	78:22	63:37/72:28
19	H <sub>2</sub> O	BzOH	25	20	88	77:23	73:27/72:28
20	Salmuera	BzOH	25	20	99	77:23	71:29/75:25
21	H <sub>2</sub> O	BzOH	3	46	96	85:15	82:18/74:26
22	Salmuera	BzOH	3	46	97	74:26	88:12/68:32

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0.1 mmol del aldehído, 10 equiv. de ciclohexanona y 10 mol% del catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**15c**. <sup>b</sup>Rendimiento del producto puro, (ambos diastereómeros).

<sup>c</sup>Determinado por RMN de <sup>1</sup>H del producto crudo. <sup>d</sup>Determinado por HPLC quiral del producto aislado.

### 2.5.3 Evaluación organocatalítica en la adición aldólica de ciclohexanona a isatinas.

A continuación, fijamos nuestra atención en la adición aldólica a isatinas, una importante transformación debido a la utilidad de los aductos obtenidos.<sup>(8)</sup> Inicialmente, se utilizó 5-nitroisatina como sustrato, con agua o salmuera como disolvente, así como condiciones libres de disolvente, a temperatura ambiente y con ácido benzoico como aditivo (Tabla 2.2, ensayos 1-3). Así, se encontró que la reacción de adición procede mejor en agua como medio de reacción de modo que la optimización subsecuente se realizó con esta. Cuando la temperatura de reacción se redujo a 3 °C (Tabla 2.2, ensayo 4), la estereoselectividad se mejoró notablemente, aunque la reacción requirió un tiempo significativamente mayor para alcanzar la terminación. Por otro lado, el aumento en la carga del catalizador y/o el aditivo no presentó cambios importantes; sin embargo, al disminuir la carga al 5% mol, se observó una reacción mucho más lenta (Tabla 2.2, compare los ensayos 5-7). Finalmente, la cantidad de ciclohexanona se incrementó para asegurar la disolución tanto de la isatina como del catalizador en el medio bifásico. Efectivamente, el aumento de la cantidad de ciclohexanona a 7 equivalentes dio como resultado un aumento de la velocidad de reacción y una mayor diastereoselectividad (Tabla 2.2, ensayo 8); sin embargo, cuando la cantidad de ciclohexanona se incrementó a 10 equivalentes, la diastereoselectividad cayó drásticamente, aparentemente porque la reacción se vuelve demasiado rápida (Tabla 2.2, ensayo 9). Por el contrario, cantidades más bajas de ciclohexanona (1 o 2 equivalentes) dan como resultado reacciones más lentas o incluso fallidas. Debido a las inconsistencias encontradas en la literatura para el uso de los descriptores *anti/syn* para este sistema, se prefirió utilizar los



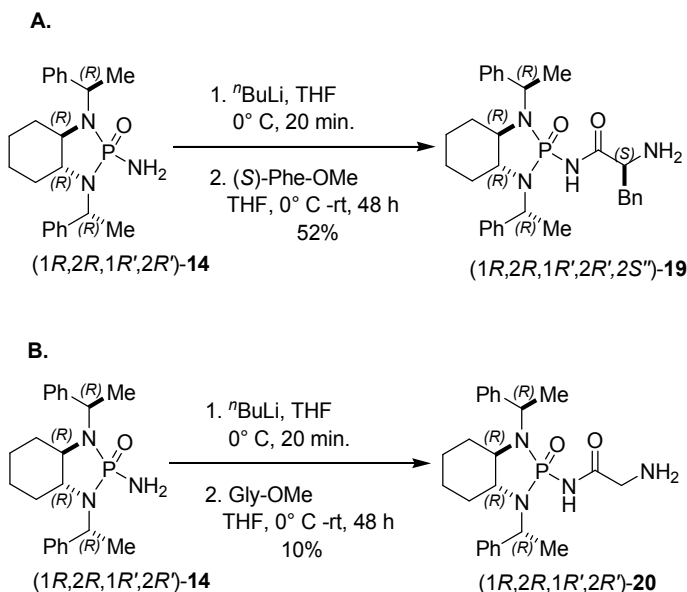
descriptores *like/unlike* propuestos por Seebach y Prelog.<sup>(29)</sup> En este sentido, el producto mayoritario corresponde al diastereómero (3*R*,2'*S*), que es uno de los diastereoisómeros *unlike*.

**Tabla 2.2. Optimización de condiciones de reacción para la adición aldólica a isatinas, organocatalizada por 5c.**

Ensayo	Disolvente	Cat*/Aditivo (% mol)	<b>16</b> (Equiv.)	T (° C)	t (h)	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	rd ( <i>u/l</i> ) <sup>c</sup>	er <sup>d,e</sup>
1	-	10	10	25	96	79	76:24	78:22
2	Salmuera	10	5	25	48	90	78:22	80:20
3	H <sub>2</sub> O	10	5	25	48	94	79:21	89:11
4	H <sub>2</sub> O	10	5	3	96	91	79:21	94:6
5	H <sub>2</sub> O	5	5	3	168	83	75:25	97:3
6	H <sub>2</sub> O	15	5	3	48	95	76:24	92:8
7	H <sub>2</sub> O	20	5	3	36	97	77:23	94:6
<b>8</b>	<b>H<sub>2</sub>O</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>48</b>	<b>94</b>	<b>90:10</b>	<b>92:8</b>
9	H <sub>2</sub> O	10	10	3	36	98	77:23	93:7

<sup>a</sup>Reacciones llevadas a cabo con el catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**15c**. <sup>b</sup>Rendimiento del producto puro, (ambos diastereoisómeros). <sup>c</sup>Determinado por RMN de <sup>1</sup>H del producto crudo. <sup>d</sup>Determinado por HPLC quiral de los productos puros. <sup>e</sup>Relación enantiomérica del producto *unlike* (isómero mayoritario es 3*R*,2'*S*).

Previo a la evaluación del efecto de la estereoquímica del catalizador en la reacción, se decidió sintetizar dos nuevos compuestos que incluyeran una amina primaria en lugar de la prolina debido a que se ha observado que éstas generan mejores resultados en la adición de ciclohexanona a isatinas. Así, se prepararon los derivados con glicina, un  $\alpha$ -aminoácido aquiral, y con (*S*)-fenilalanina mediante la adición del amiduro de litio de (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**14** al correspondiente éster metílico del aminoácido (Esquema 2.9).



Esquema 2.9. Síntesis de derivados que incorporan una amina primaria.

En este punto, fue posible obtener cristales adecuados del intermediario (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**19**,<sup>(30)</sup> para el análisis por difracción de rayos X (Figura 2.13). Como se observó anteriormente en compuestos estructuralmente relacionados, ambos grupos fenilo están orientados *syn* al átomo de oxígeno del fosforilo debido a la posible interacción de enlaces de hidrógeno con los hidrógenos *orto* de los anillos bencénicos de los grupos feniletilo (Figura 2.13). Otra característica interesante observada en esta estructura cristalográfica es la relación *anti* entre los grupos fosforilo y carbonilo, así como la orientación *syn* entre el fosforilo y el fragmento ácido N-H. Por otro lado, como se muestra en la Figura C, la orientación *syn* entre estos grupos puede ser una consecuencia de los enlaces de hidrógeno intermoleculares que involucran a ambos grupos. De hecho, las distancias internucleares para estas interacciones son más cortas (1,98 Å y 2,05 Å) que las encontradas intramolecularmente entre los hidrógenos *orto* y el oxígeno, que significa una interacción más fuerte para el caso de los enlaces de hidrógeno intermoleculares.

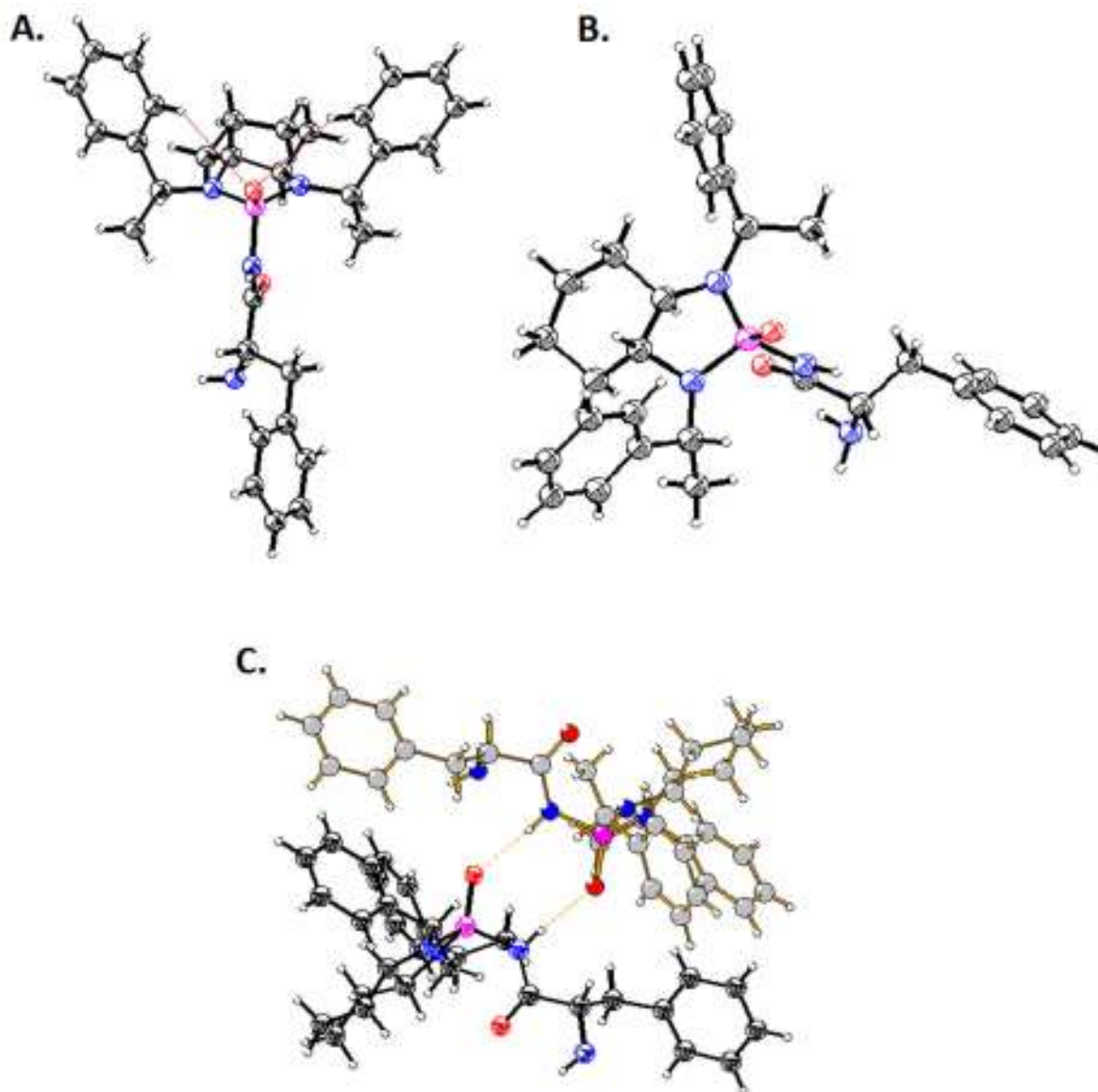
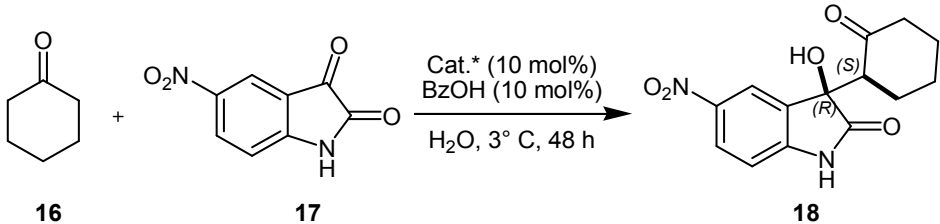


Figura 2.13. Estructura de rayos X para el catalizador con (*S*)-fenilalanina.

Con las mejores condiciones de reacción establecidas para el organocatalizador (*1R,2R,1'R,2'R,2''S*)-**15c** (Tabla 2.2, ensayo 8), procedimos a examinar el efecto de la estereoquímica del catalizador con la finalidad de determinar la posible existencia de un efecto de doble estereoinducción debida a los fragmentos de prolina y fosforamida. De la tabla 2.3 se puede apreciar que la configuración del fragmento de fosforamida no tiene una influencia significativa en la configuración resultante del producto (Tabla 2.3, ensayos 1, y 3-5), descartando así un efecto de *match/mismatch*. Por otro lado, cuando la prolina de configuración opuesta está presente en el organocatalizador, entonces se obtiene el producto enantiomérico (*ent-10*), con

casi el mismo rendimiento y estereoselectividad (comparar (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**15c** con (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*R*)-**15d**, Tabla 2.3, ensayos 3 y 4). Estas observaciones están de acuerdo con las recientemente reportadas para la adición de Michael asimétrica catalizada por diastereoisómeros de prolinamina-sulfonamidas.<sup>(31)</sup>

**Tabla 2.3. Evaluación de la estereoquímica en los catalizadores 5a-d, y su comparación con catalizadores con amina primaria.**



Ensayo	Catalizador	Rendimiento <sup>a</sup> (%)	rd <sup>b</sup> (ul/l)	re <sup>c</sup>
1	<b>15a</b>	89	89:11	96:4
2	<b>15b</b>	87	87:13	93:7
3	<b>15c</b>	94	90:10	92:8
4	<b>15d</b>	90	85:15	7:93
5	<b>15e</b>	90	78:22	93:7
6	<b>19</b>	92	84:16	57:43
7	<b>20</b>	89	79:21	60:40
8	( <i>S</i> )-Pro	-	-	-
9	( <i>S</i> )-Pro <sup>d</sup>	-	-	-

<sup>a</sup>Rendimiento del producto puro, (ambos diastereoisómeros). <sup>b</sup>Determinado por RMN de <sup>1</sup>H del producto crudo. <sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral de los productos puros (relación correspondiente al par enantiomérico *unlike*, enantiómero mayoritario es el mostrado). <sup>d</sup>Condiciones reportadas por List y col. 30% mol de (*S*)-Pro, DMSO-ciclohexanona 4:1, t.a., 24 h.

Por otra parte, se observó que el cambio de amina secundaria por primaria no tuvo efecto en la actividad catalítica, es decir ambas lograron llevar a cabo de manera eficaz la activación vía enamina. Así, cuando se sustituyó el fragmento de (*S*)-prolina por el fragmento de (*S*)-fenilalanina, la relación diastereomérica fue igualmente buena; sin embargo, la relación enantiomérica disminuyó drásticamente dando la mezcla racémica correspondiente (Tabla 2.3, ensayo 6). Por otro lado, cuando se empleó un fragmento aquiral (glicina), la relación diastereomérica fue igualmente buena, y la relación enantiomérica pobre, aunque ligeramente mejor que la obtenida con el derivado de (*S*)-fenilalanina (Tabla 2.3, ensayo 7). Finalmente se evaluó la (*S*)-prolina bajo nuestras condiciones de reacción (Tabla 2.3, ensayo 8) y las encontradas por List y col. (Tabla 2.3, ensayo 9, ref. 18 de fundamentos teóricos). No obstante, ésta no fue capaz de catalizar la reacción. Estos resultados respaldan que ambos fragmentos tienen un papel importante en

nuestro sistema catalítico, por una parte, el fragmento de fosoramida participa en la buena diastereoselectividad además de permitir que esta reacción se lleve a cabo en presencia de agua, mientras que el fragmento de prolinamida es responsable de la buena enantioselectividad, además, su estereoquímica dirige la configuración final del producto.

Finalmente, el alcance de la reacción fue examinado al variar el patrón de sustitución en la isatina, utilizando los catalizadores diastereoméricos (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**15c** y (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*R*)-**15d**, que contienen fragmentos de prolina de configuración opuesta. Esto con la finalidad de obtener ambos enantiómeros de los productos **18a-e** (Tabla 2.4). En la mayoría de los casos las relaciones diastereoméricas y enantioméricas fueron de moderadas a buenas, siendo la isatina no sustituida la que proporcionó la enantioselectividad más baja. La configuración absoluta de los productos aldólicos se determinó por comparación con la literatura publicada, que se basa en espectroscopía de RMN, rotación óptica y estructuras obtenidas por difracción de rayos X.

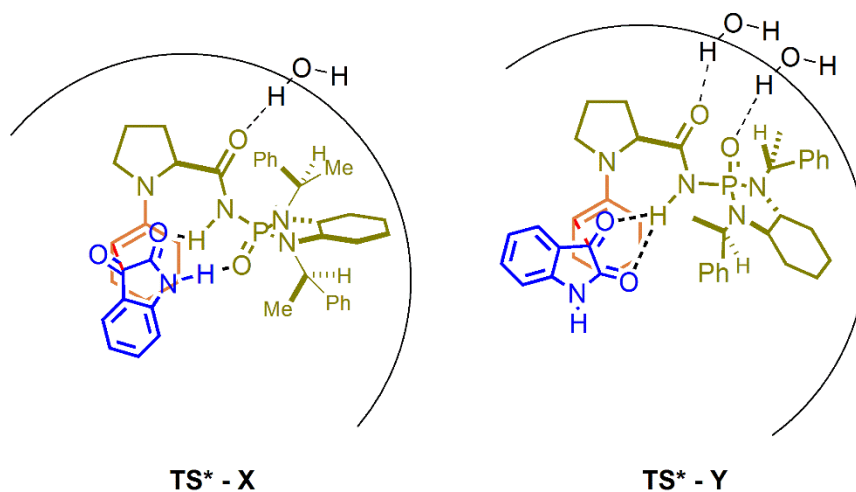
**Tabla 2.4. Evaluación del alcance de reacción para los catalizadores diastereoméricos 5c y 5d.**

Catalizador	R	Producto	Rendimiento <sup>a</sup> (%)	rd <sup>b</sup> (ul/l)	re <sup>c</sup>
<b>15c</b>	5-NO <sub>2</sub>	<b>18a</b>	94	90:10	92:8
<b>15d</b>	5-NO <sub>2</sub>	<i>ent</i> - <b>18a</b>	90	88:12	93:7
<b>15c</b>	5-Br	<b>18b</b>	85	90:10	76:24
<b>15d</b>	5-Br	<i>ent</i> - <b>18b</b>	83	90:10	86:14
<b>15c</b>	5-F	<b>18c</b>	87	80:20	86:14
<b>15d</b>	5-F	<i>ent</i> - <b>18c</b>	85	76:24	85:15
<b>15c</b>	7-Cl	<b>18d</b>	84	80:20	86:14
<b>15d</b>	7-Cl	<i>ent</i> - <b>18d</b>	80	79:21	85:15
<b>15c</b>	H	<b>18e</b>	49	80:20	77:23
<b>15d</b>	H	<i>ent</i> - <b>18e</b>	45	81:19	75:25

<sup>a</sup>Rendimiento del producto puro, (ambos diastereoisómeros). <sup>b</sup>Determinado por RMN de <sup>1</sup>H del producto crudo. <sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral de los productos puros.

Mecanicamente se considera que el nucleófilo se activa mediante la amina pirrolidínica a través de una enamina, mientras que la isatina es activada mediante interacciones no covalentes con el grupo fosforilo (Figura 2.14). En particular, la activación dual del electrófilo como se muestra en TS\*-X implica un enlace de hidrógeno entre el enlace N-H de la isatina y el grupo fosforilo del

catalizador. Simultáneamente, el grupo carbonilo de amida en la isatina participa en enlaces de hidrógeno con el fragmento N-H en el catalizador. Alternativamente, ambos grupos carbonilo en la isatina podrían unirse por puentes de hidrógeno con el grupo N-H del catalizador, como en la estructura TS\*-Y. Ambas estructuras de transición están construidas de acuerdo con las características reportadas en la literatura, así como basadas en la configuración observada del producto principal.



**Figura 2.14.** Posibles estados de transición que explican la activación y selectividad en la reacción aldólica desarrollada en este capítulo.

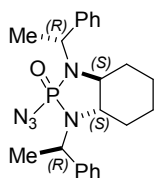
## 2.6 CONCLUSIONES.

Se sintetizó una serie de nuevos organocatalizadores hidrófobos que incorporan el fragmento de fosforamida desarrollado en el grupo, así como el segmento privilegiado de prolina. Estos compuestos fueron utilizados en la reacción de adición aldólica obteniendo buenos rendimientos y selectividades promisorias entre ciclohexanona e isatinas en presencia de agua. Cabe resaltar que esta transformación es en general más exitosa al utilizar aminas primarias como catalizadores. En este aspecto, compuestos análogos, pero con grupo amino primario (Fragmento de glicina y (S)-fenilalanina) fueron evaluados bajo las condiciones de reacción optimizadas, observando un desempeño cinético muy semejante, pero con marcadas deficiencias en cuanto a selectividad.

La estereoquímica del catalizador presenta efectos marcados en la inducción asimétrica ejercida en la reacción aldólica con isatinas, de modo que, la estereoquímica del producto obtenido es dependiente del descriptor estereoquímico del fragmento pirrolidínico. Finalmente, la estereoquímica del fragmento de fosforamida no produce modificaciones en la estereoinducción del proceso, pero el grupo es importante para la generación del ambiente hidrófobo que permite la aceleración de la reacción.

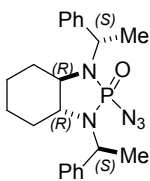
## 2.7 PARTE EXPERIMENTAL.

**Metodología general para la síntesis de las azidas 13.** En un matraz de microondas equipado con agitador magnético se disolvió azida de sodio (2 equivalentes) en una mezcla 9: 1 de DMF-DMSO. A la disolución resultante se añadió 1 equivalente de la materia prima correspondiente **8**. El matraz se equipó con un condensador y se sometió a irradiación de microondas a 40 watts y 60° C durante 1 hora. La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y luego se enfrió a 3 ° C en un baño de hielo antes de la adición de 3 volúmenes de agua destilada (proceso exotérmico). La mezcla se extrajo con dietil éter (tres veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>: Hex/AcOEt 95: 5).



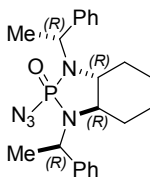
**(3aS,7aS)-2-Oxido-2-azidooctahidro-1,3-bis[(1R)-1-feniletil]-1H-1,3,2-benzodiazafosfol, (1S,2S,1'R,2'R)-13:** Se siguió el procedimiento general con 0.5 g (1.2 mmol) de (1S,2S,1'R,2'R)-**8**, 0.16 g (2.5 mmol) de NaN<sub>3</sub> y 10 mL de la mezcla de disolventes para obtener 0.48 g (1.2 mmol) del producto deseado como un sólido cristalino, 95% de rendimiento, p.f. = 106 °C,  $[\alpha]_D^{25} + 21.8$ , (c = 1.02, CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.59 (d,  $J_{H-H} = 7.7$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 2H), 7.21-7.42 (m, 6H), 4.64 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$  Hz,  $^3J_{P-H} = 14.1$  Hz, 1H), 4.46 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.8$  Hz,  $^3J_{P-H} = 19.5$  Hz, 1H), 2.88 (td,  $J_{H-H} = 2.7$ , 10.4 Hz, 1H), 2.71-2.81 (m, 1H), 1.81 (d,  $J_{H-H} = 7.2$  Hz, 3H), 1.76 (c,  $J_{H-H} = 7.0$ , 3H), 1.69-1.75 (m, 1H), 1.42-1.62 (m, 3H), 0.91-1.11 (m, 3H), 0.72-0.86 (m, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 143.0 (d,  $^3J_{P-C} = 6.9$  Hz), 142.7 (d,  $^3J_{P-C} = 3.08$  Hz), 128.7 (2C), 128.4 (2C), 127.3, 127.2 (2C), 127.1, 127.0 (2C), 60.5 (d,  $J_{P-C} = 10.8$  Hz), 60.4 (d,  $J_{P-C} = 10.0$  Hz), 53.3 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz), 50.9 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz), 50.8 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz), 29.5 (d,  $J_{P-C} = 10.0$  Hz), 28.8 (d,  $J_{P-C} = 8.5$  Hz), 24.1, 24.0. 19.9. **RMN de <sup>31</sup>P** (161.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 21.0. **IR**  $\tilde{\nu}_{max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 2985, 2949, 2853, 2135, 1602, 1494, 1454, 1452, 1388, 1357, 1299, 1248, 1232, 1210, 1183, 1156, 1137, 1080, 1057, 1030, 1016, 991, 969, 933, 898, 813, 783, 764, 745, 705, 666, 613, 576, 574. **EMHR ESI-TOF** [M + H]<sup>+</sup> (m/z) calcd. para [C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ON<sub>5</sub>P + H]<sup>+</sup>: 410.210426, encontrado: 410.210429 (error = 0.008142 ppm).





**(3aR,7aR)-2-Oxido-2-azido-1,3-bis[(1S)-1-phenyletil]-1H-1,3,2-benzodiazafosfol; (1R,2R,1'S,2'S)-13:** Se siguió el procedimiento general con 1.5 g (3.7 mmol) de (1R,2R,1'S,2'S)-8, 0.48 g (7.5 mmol) de NaN<sub>3</sub> y 40 mL de disolvente para obtener 1.4 g (3.5 mmol) del producto deseado como un sólido cristalino, 94%

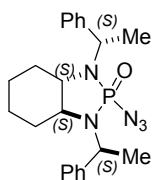
de rendimiento, p.f. = 105 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -22.1$ , (c = 1.11, CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.58 (d,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 2H); 7.49 (d,  $J_{H-H} = 7.8$  Hz, 2H); 7.21-7.42 (m, 6H); 4.64 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1$ ,  $^3J_{P-H} = 14.5$  Hz, 1H); 4.46 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.8$ ,  $^3J_{P-H} = 19.4$  Hz, 1H); 2.88 (td,  $J_{H-H} = 2.7$ , 10.5 Hz, 1H); 2.75 (td,  $J_{H-H} = 2.8$ , 10.7 Hz, 1H); 1.81 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.76 (d,  $J_{H-H} = 7.1$ , 3H); 1.69-1.75 (m, 1H); 1.42-1.62 (m, 3H); 0.91-1.11 (m, 3H); 0.79 (cd,  $J_{H-H} = 3.3$ , 11.8 Hz, 1H) **RMN de <sup>1</sup>H{<sup>31</sup>P}** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Mismo espectro excepto para; 4.64 (c,  $^3J_{H-H} = 7.1$  Hz, 1H); 4.46 (c,  $^3J_{H-H} = 7.1$  Hz, 1H) **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 143.0 (d,  $^3J_{P-C} = 6.3$  Hz); 142.7 (d,  $^3J_{P-C} = 2.5$  Hz); 128.7; 128.4; 127.3; 127.2; 127.1; 127.0; 60.5 (d,  $J_{P-C} = 11.3$  Hz); 60.4 (d,  $J_{P-C} = 10.1$  Hz); 53.3 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz); 50.9 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz); 50.8 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz); 29.5 (d,  $J_{P-C} = 10.1$  Hz); 28.8 (d,  $J_{P-C} = 8.8$  Hz); 24.1 (d,  $J_{P-C} = 1.3$  Hz); 24.0 (d,  $J_{P-C} = 1.3$  Hz); 19.9 (d,  $J_{P-C} = 2.5$  Hz) **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 21.0 **IR**  $\tilde{\nu}_{max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 2985, 2949, 2853, 2135 (N<sub>3</sub>), 1602, 1494, 1454, 1452, 1388, 1357, 1299, 1248, 1232, 1210, 1183, 1156, 1137, 1080, 1057, 1030, 1016, 991, 969, 933, 898, 813, 783, 764, 745, 705, 666, 613, 576, 574 **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup>** (m/z) Calcd. para [C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ON<sub>5</sub>P + H]<sup>+</sup> : 410.210426; encontrado: 410.210428 (error = 0.005704 ppm) **Análisis Elemental** calc. para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ON<sub>5</sub>P (409.4644 g/mol): C 64.53, N 17.10, H 6.89 encontrado: C 64.39, N 17.01, H 6.89



**(3aR,7aR)-2-Oxido-2-azido-1,3-bis[(1R)-1-phenyletil]-1H-1,3,2-benzodiazafosfol, (1R,2R,1'R,2'R)-13:** Se siguió el procedimiento general con 0.5 g (1.2 mmol) de (1R,2R,1'R,2'R)-8, 0.16 g (2.5 mmol) de NaN<sub>3</sub> ay 10 mL de la mezcla de disolventes para obtener 0.47 g (1.1 mmol) del producto deseado como un aceite

viscoso, 93% de rendimiento,  $[\alpha]_D^{25} = -13.0$ , (c = 0.99, CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.55 (d,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 2H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 4H), 4.57 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.9$  Hz,  $^3J_{P-H} = 18.7$  Hz, 1H), 4.33 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.9$  Hz,  $^3J_{P-H} = 10.4$  Hz, 1H), 2.74-2.92 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 1H), 1.72 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H), 1.67 (d,  $J_{H-H} = 6.7$  Hz, 3H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 1H), 1.01-1.14 (m, 3H), 0.80-0.92 (m, 1H). **RMN de <sup>1</sup>H{<sup>31</sup>P}** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Mismo espectro

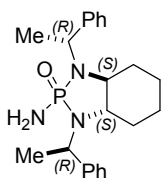
excepto para; 4.57 (c,  $^3J_{H-H} = 6.9$  Hz, 1H); 4.33 (c,  $^3J_{H-H} = 7.1$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 144.2 (d,  $^3J_{P-C} = 5.0$  Hz), 140.3 (d,  $^3J_{P-C} = 2.5$  Hz), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 127.6, 127.2, 126.9 (2C), 62.9 (d,  $J_{P-C} = 11.3$  Hz), 61.2 (d,  $J_{P-C} = 10.1$  Hz), 54.2 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz), 52.2 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz), 29.9 (d,  $J_{P-C} = 10.1$  Hz), 29.8 (d,  $J_{P-C} = 8.8$  Hz), 24.3 (d,  $J_{P-C} = 1.3$  Hz), 23.9 (d,  $J_{P-C} = 1.3$  Hz), 22.0 (d,  $J_{P-C} = 5.0$  Hz), 18.9 (d,  $J_{P-C} = 2.5$  Hz). **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 20.7 **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3061, 3028, 2975, 2936, 2864, 2132, 1603, 1494, 1451, 1376, 1338, 1296, 1246, 1227, 1206, 1182, 1136, 1075, 1060, 1021, 964, 929, 898, 814, 750, 699, 652, 611, 576. **EMHR ESI-TOF**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (m/z) calcd. para  $[\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ON}_5\text{P} + \text{H}]^+$ : 410.210426, encontrado: 410.210633 (error = 0.207339 ppm).



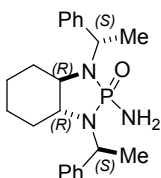
**(3aS,7aS)-2-Oxido-2-azido-1,3-bis[(1S)-1-phenylethyl]-1H-1,3,2-benzodiazafosfolo; (1S,2S,1'S,2'S)-13**: Se siguió el procedimiento general con 4.0 g (9.9 mmol) de (1S,2S,1'S,2'S)-8, 1.3 g (19.9 mmol) de  $\text{NaN}_3$  y 40 mL de la mezcla de disolventes para obtener 3.9 g (9.6 mmol) del producto deseado como un aceite viscoso, 96% de rendimiento,  $[\alpha]_D^{25} + 12.3$ , (c = 1.95,  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.55 (d,  $J_{H-H} = 7.8$  Hz, 2H); 7.43 (d,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 2H); 7.36-7.41 (m, 2H); 7.20-7.35 (m, 4H); 4.57 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1$ ,  $^3J_{P-H} = 18.7$  Hz, 1H); 4.33 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$ ,  $^3J_{P-H} = 10.6$  Hz, 1H); 2.74-2.92 (m, 2H); 1.84-1.91 (m, 1H); 1.72 (d,  $J_{H-H} = 7.1$ , 3H); 1.67 (d,  $J_{H-H} = 7.1$ , 3H); 1.57-1.63 (m, 2H); 1.51-1.56 (m, 1H); 1.01-1.14 (m, 3H); 0.80-0.92 (m, 1H) **RMN de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Espectro similar excepto para; 4.57 (c,  $^3J_{H-H} = 6.7$  Hz, 1H); 4.33 (c,  $^3J_{H-H} = 7.1$  Hz, 1H) **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 144.2 (d,  $^3J_{P-C} = 5.0$  Hz); 140.3 (d,  $^3J_{P-C} = 2.5$  Hz); 128.5; 128.4; 128.2; 127.6; 127.2; 126.9; 62.9 (d,  $J_{P-C} = 10.1$  Hz); 61.2 (d,  $J_{P-C} = 10.1$  Hz); 54.2 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz); 52.2 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz); 29.9 (d,  $J_{P-C} = 10.1$  Hz); 29.8 (d,  $J_{P-C} = 8.8$  Hz); 24.3 (d,  $J_{P-C} = 1.3$  Hz); 23.9 (d,  $J_{P-C} = 1.3$  Hz); 22.0 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz); 18.9 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz) **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 20.7 **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3062, 3029, 2976, 2936, 2866, 2132 ( $\text{N}_3$ ), 1603, 1494, 1451, 1376, 1339, 1296, 1246, 1226, 1205, 1183, 1136, 1076, 1059, 1021, 964, 929, 898, 814, 750, 699, 653, 612, 575 **EMHR ESI-TOF**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ON}_5\text{P} + \text{H}]^+$ : 410.210426; encontrado: 410.210583 (error = 0.157339 ppm).

**Hidrogenación catalítica de azidas 13**. En un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de argón y equipado con agitador magnético se disolvió un equivalente de azida **13** en metanol.

Posteriormente se adicionaron cuidadosamente 15% p/p de paladio sobre carbón (1% Pd/C) y el matraz de reacción se cargó con hidrógeno usando globos y jeringas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas hasta el consumo total del material de partida (corroborado por TLC). La mezcla fue vertida sobre Celita para eliminar el catalizador, y el filtrado se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 98 : 2).

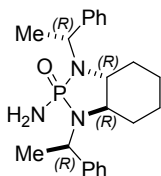


**(3aS,7aS)-2-Oxido-2-amino-1,3-bis[(1R)-1-phenylethyl]-1H-1,3,2-benzodiazafosfol; (1S,2S,1'R,2'R)-14:** Se siguió el procedimiento de reducción general con 1.3 g (3.2 mmol) de (1S,2S,1'R,2'R)-13 and 0.20 g del catalizador de paladio para generar 1.2 g (3.1 mmol) del producto deseado como un sólido cristalino, 98% de rendimiento, p.f. = 191 °C,  $[\alpha]_D^{25} + 60.9$  [a], (c = 1.05, CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.46-7.54 (m, 4H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.17-7.24 (m, 2H), 4.54-4.67 (m, 2H), 2.99 (d, <sup>2</sup>J<sub>P-H</sub> = 4.9 Hz, 2H), 2.84 (td, J<sub>H-H</sub> = 2.9 Hz, 10.3 Hz, 1H), 2.77 (tc, J<sub>H-H</sub> = 2.7 Hz, 10.2 Hz, 1H), 1.77 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, 3H), 1.66 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, 3H), 1.48-1.57 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 2H), 0.92-1.05 (m, 2H), 0.69-0.82 (m, 2H). **RMN de <sup>1</sup>H{<sup>31</sup>P}** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) espectro similar excepto para; 4.62 (c, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (c, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.8 Hz, 1H), 2.99 (s, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 144.5 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 6.3 Hz), 144.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 6.3 Hz), 128.2 (2C), 128.0 (2C), 127.2 (2C), 127.1 (2C), 126.7, 126.6, 60.0 (d, J<sub>P-C</sub> = 11.3 Hz), 59.4 (d, J<sub>P-C</sub> = 10.1 Hz), 51.3 (d, J<sub>P-C</sub> = 3.8 Hz), 49.9 (d, J<sub>P-C</sub> = 5.0 Hz), 30.3 (d, J<sub>P-C</sub> = 8.8 Hz), 30.0 (d, J<sub>P-C</sub> = 10.1 Hz), 24.3, 24.3, 18.1, 16.6. **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 25.0. **IR**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3458, 3240, 3087, 3060, 3027, 2974, 2936, 2860, 1601, 1563, 1493, 1447, 1378, 1297, 1198, 1181, 1157, 1078, 1059, 1014, 988, 926, 910, 782, 730, 698, 664, 643, 622, 607, 567. **EMHR ESI-TOF** [M + H]<sup>+</sup> (m/z) calcd. para [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>ON<sub>3</sub>P + H]<sup>+</sup>: 384.219928, encontrado: 384.219874 (error = -0.139825 ppm).



**(3aR,7aR)-2-Oxido-2-amino-1,3-bis[(1S)-1-phenylethyl]-1H-1,3,2-benzodiazafosfol; (1R,2R,1'S,2'S)-14:** Se siguió el procedimiento de reducción general con 1.0 g (2.4 mmol) de (1R,2R,1'S,2'S)-13 y 0.15 g de Pd/C para generar 0.83 g (2.2 mmol) del producto deseado como un sólido cristalino, 89% de

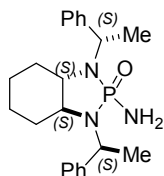
rendimiento, p.f. = 192 °C,  $[\alpha]_D^{25} - 63.2$ , (c = 1.07, CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.46-7.54 (m, 4H); 7.26-7.34 (m, 4H); 7.17-7.24 (m, 2H); 4.54-4.67 (m, 2H); 2.96 (d, <sup>2</sup>J<sub>P-H</sub> = 4.9 Hz, 2H); 2.84 (td, J<sub>H-H</sub> = 2.9, 10.2 Hz, 1H); 2.77 (tc, J<sub>H-H</sub> = 2.6, 10.2 Hz, 1H); 1.77 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.1, 3H); 1.66 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, 3H); 1.48-1.57 (m, 2H); 1.40-1.47 (m, 2H); 0.92-1.05 (m, 2H); 0.69-0.82 (m, 2H) **RMN de <sup>1</sup>H{<sup>31</sup>P}** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Mismo espectro excepto para; 4.62 (c, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.8 Hz, 1H); 4.60 (c, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.8 Hz, 1H); 2.99 (s, 2H) **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 144.5 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 5.0 Hz); 144.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 6.3 Hz); 128.2; 128.0; 127.2; 127.1; 126.7; 126.6; 60.0 (d, J<sub>P-C</sub> = 10.1 Hz); 59.4 (d, J<sub>P-C</sub> = 8.8 Hz); 51.3 (d, J<sub>P-C</sub> = 3.8 Hz); 49.9 (d, J<sub>P-C</sub> = 5.0 Hz); 30.3 (d, J<sub>P-C</sub> = 8.8 Hz); 30.0 (d, J<sub>P-C</sub> = 11.3 Hz); 24.27, 24.26, 18.1, 16.6 **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 25.0 **IR**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3453, 3240, 3087, 3059, 3026, 2974, 2934, 2863, 1601, 1562, 1494, 1446, 1378, 1297, 1196, 1180, 1156, 1079, 1060, 1014, 988, 926, 910, 782, 732, 697, 662, 643, 625, 608, 575, 557 **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup>** (m/z) Calcd. para [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>ON<sub>3</sub>P + H]<sup>+</sup> : 384.219928; encontrado: 384.220540 (error = 0.1593551 ppm) **Análisis Elemental** calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>ON<sub>3</sub>P (383.4669 g/mol): C 68.92, N 10.96, H 7.89 encontrado: C 68.92, N 10.97, H 8.2



**(3aR,7aR)-2-Oxido-2-amino-1,3-bis[(1R)-1-feniletil]-1H-1,3,2-benzodiazafosfol; (1R,2R,1'R,2'R)-14:** Se siguió el procedimiento de reducción general con 1.4 g (3.4 mmol) de (1R,2R,1'R,2'R)-13 y 0.2 g del catalizador de paladio para generar 1.25 g (3.28 mmol) del producto deseado como un sólido blanco, 96%

de rendimiento, p.f. = 161.9 °C,  $[\alpha]_D^{25} - 24.8$ , (c = 1.07, CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.55 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.4 Hz, 2H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.19-7.26 (m, 2H), 4.58 (dc, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>P-H</sub> = 15.9 Hz, 1H), 4.44 (dc, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>P-H</sub> = 9.8 Hz, 1H), 2.69-2.78 (m, 1H), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.41 (d, <sup>2</sup>J<sub>P-H</sub> = 3.5 Hz, 2H), 1.72-1.81 (m, 1H), 1.68 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, 3H), 1.67 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.1, 3H), 1.59-1.65 (m, 1H), 1.43-1.56 (m, 2H), 0.93-1.03 (m, 4H). **RMN de <sup>1</sup>H{<sup>31</sup>P}** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Espectro similar excepto para; 4.58 (c, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.9 Hz, 1H), 4.44 (c, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, 1H), 2.46 (s, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 144.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 5.0 Hz), 141.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 2.5 Hz), 128.3 (2C), 128.2 (4C), 127.4 (2C), 127.1, 126.8, 62.2 (d, J<sub>P-C</sub> = 11.3 Hz), 60.6 (d, J<sub>P-C</sub> = 10.1 Hz), 52.9 (d, J<sub>P-C</sub> = 3.8 Hz), 51.5 (d, J<sub>P-C</sub> = 3.8 Hz), 30.6 (d, J<sub>P-C</sub> = 8.8 Hz), 30.2 (d, J<sub>P-C</sub> = 10.1 Hz), 24.4 (d, J<sub>P-C</sub> = 1.3 Hz), 24.1 (d, J<sub>P-C</sub> = 1.3 Hz), 22.2 (d, J<sub>P-C</sub> = 3.8 Hz), 19.4 (d, J<sub>P-C</sub> = 3.8 Hz). **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

24.0. IR  $\tilde{\nu}_{\max}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3413, 3058, 2933, 2857, 1601, 1582, 1494, 1449, 1373, 1295, 1278, 1236, 1179, 1160, 1139, 1078, 1034, 1013, 962, 925, 889, 868, 785, 765, 732, 702, 653, 609, 566. **EMHR ESI-TOF**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (m/z) calcd. para  $[\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ON}_3\text{P} + \text{H}]^+$ : 384.219928, encontrado: 384.220260 (error = 0.864804 ppm). **Análisis Elemental** calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ON}_3\text{P}$  (383.4669 g/mol): C 68.91, N 10.96, H 7.89 encontrado: C 69.15, N 11.16, H 8.09.



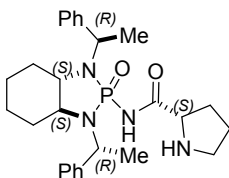
**(3aS,7aS)-2-Oxido-2-aminooctahidro-1,3-bis[(1S)-1-feniletíl]-1H-1,3,2-**

**benzodiazafosfol; (1S,2S,1'S,2'S)-14:** Se siguió el procedimiento de reducción general con 3.9 g (9.6 mmol) de (1S,2S,1'S,2'S)-13 y 0.59 g del catalizador de paladio para generar 3.25 g (8.5 mmol) del producto como un sólido blanco, 89%

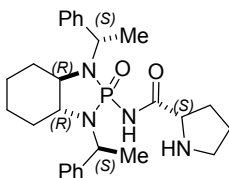
de rendimiento, p.f. = 161.2 °C  $[\alpha]_D^{25} + 24.5$ , (c = 0.92,  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.55 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 2H); 7.42 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.4$  Hz, 2H); 7.27-7.36 (m, 4H); 7.19-7.26 (m, 2H); 4.58 (dc,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ ,  $^3J_{\text{P-H}} = 15.9$  Hz, 1H); 4.44 (dc,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ ,  $^3J_{\text{P-H}} = 9.5$  Hz, 1H); 2.69-2.78 (m, 1H); 2.59-2.67 (m, 1H); 2.41 (d,  $^2J_{\text{P-H}} = 3.5$  Hz, 2H); 1.72-1.81 (m, 1H); 1.68 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 3H); 1.67 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.1$ , 3H); 1.59-1.65 (m, 1H); 1.43-1.56 (m, 2H); 0.93-1.03 (m, 4H) **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 144.0 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 5.0$  Hz); 141.6 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 2.5$  Hz); 128.3; 128.24; 128.22; 127.4; 127.1; 126.8; 62.2 (d,  $J_{\text{P-C}} = 10.1$  Hz); 60.6 (d,  $J_{\text{P-C}} = 10.1$  Hz); 52.9 (d,  $J_{\text{P-C}} = 5.0$  Hz); 51.5 (d,  $J_{\text{P-C}} = 3.8$  Hz); 30.6 (d,  $J_{\text{P-C}} = 8.8$  Hz); 30.2 (d,  $J_{\text{P-C}} = 10.1$  Hz); 24.4 (d,  $J_{\text{P-C}} = 1.3$  Hz); 24,1 (d,  $J_{\text{P-C}} = 1.3$  Hz); 22.2 (d,  $J_{\text{P-C}} = 3.8$  Hz); 19.4 (d,  $J_{\text{P-C}} = 3.8$  Hz) **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 24.0 **IR**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3412, 3058, 2935, 2861, 1601, 1581, 1494, 1449, 1373, 1295, 1278, 1236, 1179, 1160, 1139, 1077, 1034, 1013, 962, 925, 889, 868, 785, 764, 732, 702, **EMHR ESI-TOF**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ON}_3\text{P} + \text{H}]^+$  : 384.219928; encontrado: 384.220057 (error = 0.336462 ppm) **Análisis Elemental** calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ON}_3\text{P}$  (383.4669 g/mol): C 68.91, N 10.96, H 7.89 encontrado: C 68.54, N 10.85, H 8.31

**Metodología general para la síntesis de los catalizadores 15.** En un matraz balón acondicionado con atmosfera de argón y equipado con agitador magnético se disuelve 1 equivalente de la correspondiente tris-fosforamida **14** en THF anhidro y se enfría a 3° C previo a la adición lenta de 1.2 equivalentes de *n*-BuLi (2.8 M en hexanos) por medio de jeringa. La mezcla es agitada a esta temperatura por 20 minutos para finalmente adicionar 5 equivalentes del éster metílico de (*R*)- o

(S)-prolina disueltos en THF anhidro. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 24 horas hasta que la CCF no mostro cambios. Subsecuentemente la mezcla de reacción es vertida sobre hielo y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica es secada con sulfato de sodio anhidro, filtrada y el producto crudo es purificado por cromatografía en columna con hexano/AcOEt 1:1 a 0:1, o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5).

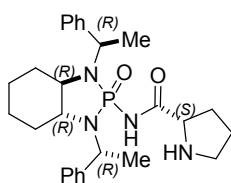


**(1S,2S,1'R,2'R,2''S)-15a:** Se siguió el procedimiento general con 0.22 g (0.6 mmol) de (1S,2S,1'R,2'R)-**14**, 0.05 g (0.7 mmol, 0.26 mL) de *n*-BuLi y 0.39 g (3.0 mmol) de (S)-Pro-OMe para obtener 0.18 g (0.4 mmol) de producto como una espuma blanca, 65% de rendimiento,  $[\alpha]_D^{25} + 41.2$ , ( $c = 0.33$ , CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.95 (br, 1H), 7.52 (d,  $J_{H-H} = 7.6$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J_{H-H} = 8.1$  Hz, 2H), 7.25-7.34 (m, 4H), 7.09-7.23 (m, 2H), 5.56 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1$  Hz,  $^3J_{P-H} = 11.5$  Hz, 1H), 4.48 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1$  Hz,  $^3J_{P-H} = 16.1$  Hz, 1H), 3.63-3.80 (m, 2H), 2.85-3.07 (m, 2H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.24 (a, 1H), 2.15 (dc,  $J_{H-H} = 8.1$  Hz, 12.9 Hz, 1H); 1.96 (dc,  $J_{H-H} = 6.2$  Hz, 12.1 Hz, 1H), 1.68 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.57 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H), 1.35-1.55 (m, 4H), 1.06-1.18 (m, 2H), 0.92 (ct,  $J_{H-H} = 4$  Hz, 13.2 Hz, 1H). 0.65 (cd,  $J_{H-H} = 3.2$ , 12.4, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 177.9 (d,  $J_{P-C} = 3.3$  Hz), 144.3 (d,  $J_{P-C} = 36.6$  Hz), 143.8 (d,  $J_{P-C} = 34.7$  Hz), 128.5, 128.1, 127.2, 127.1; 126.9, 126.8, 61.6 (d,  $J_{P-C} = 6.8$  Hz), 61.18 (d,  $J_{P-C} = 11.5$  Hz), 58.8 (d,  $J_{P-C} = 12.3$  Hz), 52.5 (d,  $J_{P-C} = 4.0$  Hz), 49.3 (d,  $J_{P-C} = 5.7$  Hz), 47.5, 31.0, 30.7 (d,  $J_{P-C} = 9.7$  Hz), 29.3 (d,  $J_{P-C} = 9.5$  Hz), 26.4, 24.4 (d,  $J_{P-C} = 0.8$  Hz), 24.4 (d,  $J_{P-C} = 1.3$  Hz), 19.5 (d,  $J_{P-C} = 1.8$  Hz), 16.0. **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 15.6. **IR**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 2936.2, 2867.3, 1696.54, 1492.8, 1447.3, 1420.3, 1299.5, 1209.8, 1182.1, 1154.2, 1080.5, 1057.7, 1018.7, 991.3, 930.8, 900.3, 848.8, 781.9, 732.3, 699.0, 674.5, 624.0, 587.9. **EMHR ESI-TOF** [M + H]<sup>+</sup> (m/z) calcd. para [C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>P + H]<sup>+</sup>: 481.272691, encontrado: 481.27244 (error = -0.522888 ppm).

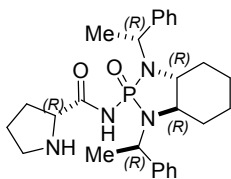


**(1R,2R,1'S,2'S,2''S)-15b:** Se siguió el procedimiento general con 0.17 g (0.46 mmol) de (1R,2R,1'S,2'S)-**14**, 0.035 g (0.55 mmol, 0.2 mL) de *n*-BuLi y 0.30 g (2.3 mmol) de (S)-Pro-OMe para obtener 0.13 g (0.29 mmol) de producto como una espuma blanca, 63% de rendimiento,  $[\alpha]_D^{25} - 117.2$ , ( $c = 0.67$ , CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.48 (d,  $J_{H-H} = 7.6$  Hz, 4H), 7.28 (q,  $J_{H-H} = 7.5$  Hz, 4H), 7.15-

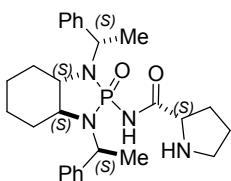
7.28 (m, 2H), 4.41-4.65 (m, 2H), 3.77 (a, 1H), 3.67 (t,  $J_{H-H} = 10.4$ , 1H), 2.96-3.08 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 2.08-2.23 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 1H), 1.67 (d,  $J_{H-H} = 6.8$  Hz, 3H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.57 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H), 1.38-1.63 (m, 4H), 1.06-1.34 (m, 3H), 0.60-1.05 (m, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 176.3, 143.8, 143.7, 128.5, 128.2, 128.1, 127.4, 127.1, 127.0: 126.9, 61.5 (d,  $J_{P-C} = 7.3$  Hz), 61.2 (d,  $J_{P-C} = 11.5$  Hz), 59.3 (d,  $J_{P-C} = 12.4$  Hz), 52.2 (d,  $J_{P-C} = 2.9$  Hz), 49.8 (d,  $J_{P-C} = 5.5$  Hz), 47.3; 30.6 (d,  $J_{P-C} = 9.6$  Hz), 30.5, 29.4 (d,  $J_{P-C} = 9.6$  Hz), 26.0, 24.4 (2C), 19.3, 17.1. **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (161.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14.2. **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2933.6, 2868.8, 1708.0, 1493.0, 1447.4, 1378.7, 1447.4, 1378.7, 1323.5, 1299.9, 1209.5, 1182.8, 1152.8, 1079.5, 1058.5, 1017.2 **EMHR ESI-TOF**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (m/z) calcd. para  $[\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}_4\text{P} + \text{H}]^+$ : 481.272691, encontrado: 481.272083 (error = -1.264671 ppm).



**(1R,2R,1'R,2'R,2''S)-15c**: Se siguió el procedimiento general con 1.2 g (3.1 mmol) de (1R,2R,1'R,2'R)-**14**, 0.24 g (3.7 mmol, 1.34 mL) de *n*-BuLi y 2.0 g (15.5 mmol) de (*S*)-Pro-OMe para obtener 1.0 g (2.2 mmol) de producto puro como una espuma blanca, 70% de rendimiento,  $[\alpha]_D^{25} - 82.5$ , ( $c = 1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.52 (d,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J_{H-H} = 7.2$  Hz, 2H), 7.26-7.36 (m, 4H), 7.15-7.26 (m, 2H), 4.52 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.2$  Hz,  $^3J_{P-H} = 14.9$  Hz, 1H), 4.24 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.2$  Hz,  $^3J_{P-H} = 8.4$  Hz, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.66 (dd,  $J_{H-H} = 4.2$  Hz, 18.3 Hz, 1H), 2.99 (dt,  $J_{H-H} = 6.5$ , 10.3, 1H), 2.82 (dt,  $J_{H-H} = 6.5$  Hz, 10.4 Hz, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 1H), 1.80 (dc,  $J_{H-H} = 6.2$  Hz, 13.0 Hz, 1H), 1.64-1.73 (m, 3H), 1.62 (d,  $^3J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H), 1.58 (d,  $^3J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H), 1.38-1.55 (m, 4H), 1.24 (cd,  $J_{H-H} = 3.7$  Hz, 12.1 Hz, 1H), 1.12 (ct,  $J_{H-H} = 3.7$  Hz, 13.1 Hz, 1H), 0.91 (ct,  $J_{H-H} = 3.9$  Hz, 13.2 Hz, 1H), 0.66 (cd,  $J_{H-H} = 3.3$  Hz, 12.3 Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 177.17, 147.0 (d,  $J_{P-C} = 4.6$  Hz), 141.6 (d,  $J_{P-C} = 3.0$  Hz), 128.5, 128.4, 128.1, 127.1, 126.8, 126.6, 62.5 (d,  $J_{P-C} = 12.2$  Hz), 62.0 (d,  $J_{P-C} = 10.8$  Hz), 61.5 (d,  $J_{P-C} = 7.1$  Hz), 52.2 (d,  $J_{P-C} = 4.8$  Hz), 51.9 (d,  $J_{P-C} = 4.5$  Hz), 47.4; 30.7; 30.4 (d,  $J_{P-C} = 8.9$  Hz), 30.0 (d,  $J_{P-C} = 9.5$  Hz), 26.5; 24.6; 24.2; 22.7 (d,  $J_{P-C} = 4.7$  Hz), 19.9 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz). **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (161.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14.3. **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2935.1, 2866.5, 1693.5, 1649.8, 1491.6, 1449.0, 1421.7, 1374.2, 1298.6, 1204.9, 1181.0, 1151.8, 1076.1, 1020.2, 936.8, 929.9, 900.7, 844.7, 763.7, 732.1, 700.2, 651.6, 617.9, 587.5. **EMHR ESI-TOF**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (m/z) calcd. para  $[\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}_4\text{P} + \text{H}]^+$ : 481.272691, encontrado: 481.273094 (error = 0.836006 ppm).



**(1R,2R,1'R,2'R,2''R)-15d:** Se siguió el procedimiento general con 1.5 g (4.1 mmol) de (1R,2R,1'R,2'R)-**14**, 0.32 g (3.9 mmol, 1.78 mL) de *n*-BuLi y 2.65 g (20.5 mmol) de (*R*)-Pro-OMe para obtener 1.3 g (2.79 mmol) de producto puro como una espuma blanca, 68% de rendimiento,  $[\alpha]_D^{25} - 46.2$ , ( $c = 0.403$ , CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.35 (a, 1H), 7.49 (d,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J_{H-H} = 7.3$  Hz, 2H), 7.24-7.32 (m, 4H), 7.11-7.23 (m, 2H), 4.39 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.8$  Hz,  $^3J_{P-H} = 22.3$  Hz, 1H), 4.18 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.4$  Hz,  $^3J_{P-H} = 7.7$  Hz, 1H), 3.61-3.72 (m, 1H), 1.96-2.02 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 1H), 1.64 (d,  $^3J_{H-H} = 6.8$  Hz, 3H), 1.50-1.62 (m, 5H), 1.49 (d,  $^3J_{H-H} = 6.9$  Hz, 3H); 1.23-1.31 (m, 1H), 1.0-1.19 (m, 4H), 0.63-0.74 (m, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 177.0, 147.0 (d,  $J_{P-C} = 4.9$  Hz), 141.1 (d,  $J_{P-C} = 1.7$  Hz), 128.9, 128.4, 128.2, 126.9, 126.7, 126.6, 62.4 (d,  $J_{P-C} = 12.0$  Hz), 61.4 (d,  $J_{P-C} = 10.5$  Hz), 61.0 (d,  $J_{P-C} = 7.1$  Hz), 55.0 (d,  $J_{P-C} = 4.7$  Hz), 51.5 (d,  $J_{P-C} = 4.0$  Hz), 47.1; 30.4; 30.2 (d,  $J_{P-C} = 8.8$  Hz), 28.9 (d,  $J_{P-C} = 9.2$  Hz), 26.2, 24.6, 24.2, 22.4 (d,  $J_{P-C} = 4.1$  Hz), 17.3. **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 13.5 **IR**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 2935.5, 2865.3, 1694.1, 1602.9, 1492.1, 1449.5, 1421.1, 1374.3, 1337.9, 1298.4, 1204.9, 1181.6, 1145.4, 1076.4, 1059.7, 1020.6, 964.1, 930.3, 901.1, 849.5, 763.2, 732.1, 700.4, 654.3, 617.9, 587.4. **EMHR ESI-TOF** [M + H]<sup>+</sup> (m/z) calcd. para [C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>P + H]<sup>+</sup>: 481.272691, encontrado: 481.273054 (error = 0.75893 ppm).

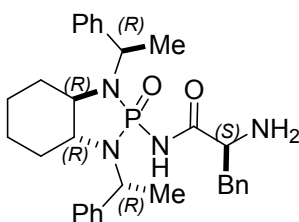


**(1S,2S,1'S,2'S,2''S)-15e:** Se siguió el procedimiento general con 0.39 g (1.1 mmol) de (1S,2S,1'S,2'S)-**14**, 0.08 g (1.3 mmol, 0.45 mL) de *n*-BuLi y 0.68 g (5.3 mmol) de (*S*)-Pro-OMe para obtener 0.31 g (0.66 mmol) de producto puro como una espuma blanca, 60% de rendimiento  $[\alpha]_D^{25} + 48.2$ , ( $c = 0.11$ , CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.74 (a, 1H), 7.48 (d,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J_{H-H} = 7.2$  Hz, 2H), 6.96-7.34 (m, 6H), 4.42 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.9$  Hz,  $^3J_{P-H} = 20.5$  Hz, 1H), 4.18 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.7$  Hz,  $^3J_{P-H} = 6.0$  Hz, 1H), 3.55-3.67 (m, 1H; 2.55-3.22 (m, 3H), 1.76-2.17 (m, 3H), 1.34-1.75 (m, 5H), 1.62 (d,  $^3J_{H-H} = 6.9$  Hz, 3H), 1.50 (d,  $^3J_{H-H} = 6.9$  Hz, 3H), 0.37-1.31 (m, 6H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 175.2, 146.7, 141.1, 128.6, 128.5, 128.3, 127.1, 126.9, 126.6, 62.4 (d,  $J_{P-C} = 11.6$  Hz), 61.5 (d,  $J_{P-C} = 10.6$  Hz); 61.0 (d,  $J_{P-C} = 7.2$  Hz), 55.1 (d,  $J_{P-C} = 3.3$  Hz), 51.5, 46.9, 30.3, 30.2, 29.2 (d,  $J_{P-C} = 8.5$  Hz), 25.7, 24.5, 24.2, 22.7, 18.1. **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 13.8. **IR**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 2935.5, 2865.3, 1694.1, 1602.9, 1492.1, 1449.5, 1421.1, 1374.3, 1337.9, 1298.4, 1204.9, 1181.6, 1145.4, 1076.4,



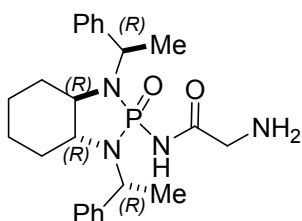
1059.7, 1020.6, 964.1, 930.3, 901.1, 849.5, 763.2, 732.1, 700.4, 654.3, 617.9, 587.4. **EMHR ESI-TOF**  $[M + H]^+$  (m/z) calcd. para  $[C_{27}H_{37}O_2N_4P + H]^+$ : 481.272691, encontrado: 481.273242 (error = 1.143523 ppm).

**Procedimiento general para la preparación de productos aldólicos racémicos.** En un tubo sellado se mezclaron 0.5 mmol de la isatina correspondiente, 5.0 mmol de ciclohexanona, 1.0 mmol de dietilamina y 5.0 ml de etanol. La mezcla se calentó a 80 ° C durante 24 h en un equipo Büchi Syncore®. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación al vacío y los productos se purificaron por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>: Hex/AcOEt 7: 3 a 1: 1).



**(1R,2R,1'R,2'R,2''S)-19:** en un matraz bola de 100 mL acondicionado con argón y equipado con agitador magnético, se disolvieron 0.82 g (2.1 mmol) de (1R,2R,1'R,2'R)-**14** en 40 mL de THF seco y se enfrió a 3 ° C antes de la adición lenta de 0.18 g (2.7 mmol, 1.0 mL) de *n*-BuLi 2.8 M (en hexanos). La mezcla resultante fue agitada a 3° C por 20 minutos para posteriormente adicionar 0.5 g (2.7 mmol) del éster metílico de la (S)-fenilalanina disuelto en THF seco. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó por 24 horas. Subsecuentemente la mezcla fue vertida en hielo/agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio, filtrada, el disolvente fue removido por destilación, y el producto purificado por cromatografía en columna con hexano/AcOEt 8:2 a 7:3 para generar 0.58 g (1.1 mmol, 52 %) del producto puro como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} - 44.3$ , (c = 0.336, CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.59 (d,  $J_{H-H} = 10.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J_{H-H} = 7.5$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J_{H-H} = 7.8$  Hz, 2H), 7.31 (q,  $J_{H-H} = 7.8$  Hz, 4H) 7.20-7.27 (m, 6H), 7.14-7.19 (m, 1H), 4.50 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$  Hz,  $^3J_{P-H} = 19.4$  Hz, 1H), 4.20 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.3$  Hz,  $^3J_{P-H} = 7.5$  Hz, 1H), 3.73 (td,  $J_{H-H} = 2.5, 10.7$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J_{H-H} = 3.6, 10.3$  Hz, 1H), 3.32 (dd,  $J_{H-H} = 3.8, 13.5$  Hz, 1H), 2.86 (td,  $J_{H-H} = 3.1, 10.5$  Hz, 1H), 2.38 (dd,  $J_{H-H} = 10.4, 13.5$  Hz, 1H), 1.83 (d,  $^3J_{H-H} = 9.9$  Hz, 1H), 1.67 (d,  $^3J_{H-H} = 6.0$  Hz, 3H), 1.63 (d,  $^3J_{H-H} = 21.1$  Hz, 1H), 1.47-1.55 (m, 2H), 1.51 (d,  $^3J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H), 1.33 (cd,  $J_{H-H} = 3.6, 12.1$  Hz, 1H), 1.19 (ct,  $J_{H-H} = 3.7, 13.2$  Hz, 1H), 0.90-1.12 (m, 3H), 0.68 (cd,  $J_{H-H} = 3.5, 12.3$  Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 177.2 (d,  $J_{P-C} = 1.6$  Hz), 147.0 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz), 141.3 (d,  $J_{P-C} = 1.7$  Hz), 137.9, 129.9, 129.6, 129.3, 129.2, 128.9, 128.8,

128.6, 128.5, 128.3, 127.5, 127.1, 127.0, 126.8, 126.7, 63.8 (d,  $J_{P-C} = 5.4$  Hz), 63.2 (d,  $J_{P-C} = 7.9$  Hz), 62.8 (d,  $J_{P-C} = 12.1$  Hz), 62.1 (d,  $J_{P-C} = 10.3$  Hz), 55.4 (d,  $J_{P-C} = 4.7$  Hz), 51.9 (d,  $J_{P-C} = 3.4$  Hz), 36.3, 30.5 (d,  $J_{P-C} = 8.5$  Hz), 28.7 (d,  $J_{P-C} = 9.2$  Hz), 24.7, 24.4, 22.4 (d,  $J_{P-C} = 4.7$  Hz), 16.6. **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 12.1. **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3057.1, 3028.6, 2933.0, 2967.6, 1711.3, 1494.5, 1451.4, 1377.2, 1337.7, 1299.6, 1240.0, 1224.2, 1206.4, 1182.5, 1136.6, 1074.6, 1030.2, 996.1, 963.7, 928.9, 814.8, 766.8, 738.9, 668.4, 667.5, 597.7, 559.2 **EMHR ESI-TOF**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{N}_4\text{P} + \text{H}]^+$ : 531.288341; encontrado: 531.288141 (error = -0.37782ppm).



**Metodología para la síntesis de (1R,2R,1'R,2'R)-20.** En un matraz bola de 100-mL acondicionado con atm de Ar y equipado con agitador magnético se disolvieron 0.4 g (1.0 mmol) de (1R,2R,1'R,2'R)-14 en 30 mL de THF seco y enfriado a 3 °C antes de la adición gota a gota de 0.08

g (1.3 mmol, 0.46 mL) de *n*-BuLi (2.8 M en hexanos). La mezcla resultante fue agitada a 3 °C por 20 minutos previo a la adición de 0.48 g (5.2 mmol) del éster metílico de glicina disueltos en THF seco. Se dejó llegar a t.a. y se agitó por 24 horas adicionales. Para trabajar la reacción fue vertida sobre hielo/agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio, filtrada, el disolvente fue removido por destilación, y el producto purificado por cromatografía en columna con hexano/AcOEt 8:2 a 7:3 obteniendo (0.043 g, 0.10 mmol, 10 % rendimiento) de producto puro como una espuma blanca. Ver capítulo siguiente para la caracterización completa.

**Procedimiento general para la reacción aldólica asimétrica entre ciclohexanona e isatinas.** En un vial equipado con agitador magnético se suspendieron 0.02 mmol del catalizador correspondiente y 0.02 mmol de ácido benzoico en 1.0 mL de agua destilada, antes de la adición de 0.15 mL de ciclohexanona (1.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 3° C durante 20 minutos y luego se añadieron 0.2 mmol de la isatina correspondiente. La mezcla de reacción se dejó en reposo a 3° C durante 48 h. El producto se extrajo tres veces con acetato de etilo, la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexano/AcOEt 8: 2 a 1: 1). Los rendimientos se calcularon después de la purificación, la relación diastereomérica se determinó mediante RMN de  $^1\text{H}$  del

producto crudo y la relación enantiomérica se determinó por HPLC quiral de los productos puros. La relación diastereomérica se determinó también mediante HPLC quiral de las mezclas diastereoméricas puras, ya que se observó que estos productos se epimerizan fácilmente durante la cromatografía en columna por lo que esta purificación debe realizarse lo más rápido posible.

A continuación, se presentan los datos espectroscópicos de los productos obtenidos en la Tabla 2.4, la información concuerda con la reportada en la literatura (Tabla 2.4complemento).

**Tabla 2.4complemento. Caracterización de productos de la reacción aldólica entre ciclohexanona e isatinas.**

Prod. <sup>a</sup>	$[\alpha]_D^{25}$ (c, MeOH)	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) <sup>b</sup>	RMN de <sup>13</sup> C (DMSO-d <sub>6</sub> ) <sup>c</sup>	HPLC <sup>c</sup>	Ref.
<b>18a</b>	+36.7 (0.09)	11.01 (s, 1H); 8.18 (d, $J_{H-H} = 8.9$ Hz, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.02 (d, $J_{H-H} = 8.5$ Hz, 1H); 6.28 (s, 1H); 3.19 (dd, $J_{H-H} = 3.8, 12.6$ Hz, 1H); 2.67 (d, $J_{H-H} = 9.0$ Hz, 1H); 2.29-2.43 (m, 1H); 1.77-2.09 (m, 4H); 1.44-1.55 (m, 1H)	210.6; 179.1; 150.2; 141.6; 131.7; 126.3; 120.2; 109.6; 73.5; 57.7; 41.3; 27.7; 26.6; 24.4	Chiralpak AD-H, Hex- <i>i</i> PrOH (80:20) 0.5 mL/min, 210 nm 29.2 min (m), 37.2 min (M) 32.1 min, 42.2 min (D)	11f 11g 12c
<i>ent</i> - <b>18a</b>	-40.2 (0.097)			29.2 min (M), 36.9 min (m) 31.8 min, 41.9 min (D)	
<b>18b</b>	+18.4 (0.087)	10.42 (a, 1H); 7.30 (a, 2H); 6.79 (d, $J_{H-H} = 7.6$ Hz, 1H); 6.01 (a, 1H); 3.09 (d, $J_{H-H} = 12.2$ Hz, 1H); 2.57 (a, 1H); 2.29 (a, 1H); 1.84-2.11 (m, 4H); 1.08-1.34 (m, 1H)	209.4; 178.3; 142.8; 133.4; 131.3; 127.5; 112.6; 111.5; 74.0; 57.5; 41.5; 26.8, 26.7; 24.5	Chiralpak AD-H, Hex- <i>i</i> PrOH (90:10) 0.5 mL/min, 210 nm 59.6 min (m), 84.6 min (M) 56.9 min, 64.8 min (D)	11f 11g 12c
<i>ent</i> - <b>18b</b>	-20.0 (0.09)			60.1 min (M), 85.7 min (m) 57.6 min, 66.4 min (D)	
<b>18c</b>	+32.0 (0.1)	10.23 (s, 1H); 6.95-7.06 (m, 2H); 6.78 (dd, $J_{H-H} = 4.5, 8.3$ Hz, 1H); 5.97 (s, 1H); 3.09 (dd, $J_{H-H} = 4.7, 13.0$ Hz, 1H); 2.57 (d, $J_{H-H} = 9.8$ Hz, 1H); 2.19-2.40 (m, 1H); 1.88-2.09 (m, 4H); 1.37-1.59 (m, 1H)	209.2; 178.7; 157.9 (d, $J = 235.7$ Hz); 139.6; 132.9 (d, $J = 7.7$ Hz); 115.1 (d, $J = 22.9$ Hz); 113.1 (d, $J = 24.4$ Hz); 110.4 (d, $J = 7.8$ Hz); 74.2; 57.3; 41.5; 26.6; 26.6; 24.5	Chiralpak AD-H, Hex- <i>i</i> PrOH (93:7) 1.0 mL/min, 210 nm 51.4 min (m), 61.6 min (M) 45.0 min, 47.2 min (D)	11f 11g 12c
<i>ent</i> - <b>18c</b>	-38.6 (0.083)			51.5 min (M), 60.9 min (m) 44.9 min, 47.1 min (D)	
<b>18d</b>	+44.4	10.61 (s, 1H); 7.22 (dd, $J_{H-H} = 7.6, 21.1$ Hz, 2H); 6.89 (t, $J_{H-H} = 7.7$ Hz, 1H); 6.03 (s, 1H); 3.12	209.3; 178.7; 141.1; 132.9; 128.6; 123.4;	Chiralpak AD-H, Hex- <i>i</i> PrOH (90:10) 0.5 mL/min, 210 nm 76.7 min (M), 85.5 min (m)	13a

	(0.063)	(dd, $J_{H-H} = 4.7, 12.9$ Hz, 1H); 2.59 (d, $J_{H-H} = 7.7$ Hz, 1H); 2.33 (td, $J_{H-H} = 6.4, 13.3$ Hz, 1H); 1.87-2.09 (m, 4H); 1.36-1.55 (m, 1H)	122.3; 113.7; 74.4; 57.5; 41.4; 26.6 (2 C); 24.4	66.5 min, 70.5 min (D)	
<b>ent-18d</b>	-50.6 (0.077)			74.8 min (m), 85.7 min (M) 65.3 min, 69.2 min (D)	
<b>18d</b>	+18.9 (0.09)	10.18 (s, 1H); 7.18 (dd, $J_{H-H} = 7.8, 23.4$ Hz, 2H); 6.82 (dd, $J_{H-H} = 7.3, 28.8$ Hz, 2H); 5.81 (s, 1H); 3.07 (dd, $J_{H-H} = 4.7, 12.9$ Hz, 1H); 2.58 (br, 1H); 2.29 (td, $J_{H-H} = 6.1, 13.5$ Hz, 1H); 1.89-2.07 (m, 4H); 1.41.1.51 (m, 1H)	209.1; 178.7; 143.4; 130.9; 128.6; 124.8; 120.8; 109.4; 73.9; 57.4; 41.5; 26.7; 26.6; 24.6	Chiralpak OJ, Hex- <i>i</i> PrOH (80:20) 0.5 mL/min, 210 nm 34.6 min (M), 46.1 min (m) 26.3 min, 30.5 min (D)	11f 11g 12c
<b>ent-18e</b>	-20.8 (0.077)			34.8 min (m), 46.1 min (M) 26.2 min, 30.1 min (D)	

<sup>a</sup>Los productos enantioméricos presentan los mismos espectros de RMN por lo que solo se presenta la descripción para uno de ellos. <sup>b</sup> Espectros obtenidos a temperatura ambiente en un equipo de 400 MHz. <sup>c</sup>Espectros obtenidos a temperatura ambiente a una frecuencia de 100.5 MHz. <sup>e</sup>M (enantiómero *unlike* mayoritario), m (enantiómero *unlike* minoritario), D (par enantiomérico *like*)

## 2.8 REFERENCIAS

1. (a) B. List, *Synlett*, **2001**, *11*, 1675-1686. (b) B. List, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5573-5590.
2. (a) A. Córdova, W. Zou, I. Ibrahem, E. reyes, M. Engqvist, W.-W. Liao, *Chem. Comm.* **2005**, 3586-3588. (b) A. Córdova, I. Ibrahem, J. Casas, H. Sundén, M. Engqvist, E. Reyes, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4772-4784. (c) A. Bassan, W. Zou, E. Reyes, F. Himo, Z. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7028-7032. (d) S. G. Davies, R. L. Sheppard, A.-D. Smith, J. E. Thomson, *Chem. Commun.* **2005**, 3802-3804. (e) Z. Jiang, Z. Liang, X. Wu, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2006**, 2801-2803. (f) T. Nagamine, K. Inomata, Y. Endo, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 123-131. (g) S. S. V. Ramasastry, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288-289. (h) Y.-C. Teo, J.-J. Lau, M. C. Wu, *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 186-190. (i) T. Miura, m. Ina, K. Imai, K. Nakashima, A. Masuda, N. Teda, N. Imai, A. Itoh, *Synlett*, **2011**, *3*, 410-414.
3. (a) S. Bahamanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273-11283. (b) S. Bahamanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475-2479.
4. H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923.
5. (a) R. B. Sunoj, *WIREs Comp. Mol. Sci.* **2011**, 920-931. (b) P. Upadhyay, V. Srivastava, *Curr. Organocatalysis*, **2016**, *3*, 243-269. (c) J. Liu, L. Wang, *Synthesis*, **2017**, *49*, 960-972.
6. (a) X.-H. Chen, J. Yu, L.-Z. Gong, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6437-6448. (b) B. M. Trost, C. S. Brindle, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600-16-32. (c) V. Bisai, V. K. Singh, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 4541-4580. (d) G. Guillena, in *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions*, (Ed.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, pp. 155.
7. (a) P. M. Pihko, A. Erkkilä, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7607-7609. (b) A. B. Northrup, D.W. C. MacMillan, *Science*, **2004**, *305*, 1742-1755. (c) D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210-1213. (d) J. T. Suri, D. B. Ramachari, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1383-1385. (e) I. Ibrahem, W. Zou, Y. Xu, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 211-222.
8. (a) H. Pajouhesh, R. Parson, F. D. Popp, *J. Pharm. Sci.* **1983**, *72*, 318-321. (b) P. W. Coddington, T. A. Lee, J. F. Richardson, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 649-654. (c) Y. Kamano, H.-P. Zhang, Y. Ichihara, H. Kizu, K. Komiyama, G. R. Pettit, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2783-2784. (d) J. Khono, Y. Koguchi, M. Nishio, K. Nakao, M. Juroda, R. Shimizu, T. Ohnuki, S. Komatsubara, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 990-995. (e) Y.-Q. Tang, I. Sattler, R. Thiericke, S. Grabley, X.-Z. Feng, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 261-267. (h) T. Tokunaga, W. E. Home, J. Nagamine, T. Kawamura, M. Taiji, R. Nagata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1789-1792. (i) S. Peddibhotla, *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, *5*, 20-38. (j) C. Sultan, C. Mikhail, L. Shifeng, S. Jianyu, R. Vandna, C. Ray, Y. Wendy, K. Rainbow, F. Jianmin, C. A. Jay, *Bioorg.*

- Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3676-3681. (k) S. P. Parvathaneni, R. Pamanji, V. R. Janapala, S. K. Uppalapati, S. Balasubramanian, M. R. Mandapati, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 155-159.
9. (a) A. V. Malkov, M. A. Kabeshov, M. Bella, O. Kysilka, D. A. Malyshev, K. Pluháčková, P. Kočouský, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5473-5476. (b) S. Nakamura, N. Hara, H. Nukashima, K. Kubo, N. Shibata, T. Toru, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8079-8081. (c) R. J. Corrêa, S. J. Garden, G. Angelici, C. Tomasini, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 736-744. (d) G. Angelici, R. J. Corrêa, S. Garden, C. Tomasini, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 814-817. (e) Q. Guo, M. Bhanushali, C.-G. Zhao, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9460-9464. (f) N. Hara, S. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1621-1624. (g) A. J. Person, S. Panda, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5548-5551. (h) Y. Tanimura, K. Yasunaga, K. Ishimaru, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2816-2821. (i) H. Lu, J. Bai, J. Xu, T. Yang, X. Lin, J. Li, F. Ren, *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 2610-2615. (j) G. D. Yadav, S. Singh, *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 123-129.
10. (a) F. Zhang, C. Li, C. Qi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 380-388. (b) A. Bañón-Caballero, J. Flores-Ferrándiz, G. Guillena, C. Nájera, *Molecules* **2015**, *20*, 12901-12912. (c) A. Ogasawara, U. V. S. Reddy, C. Seki, Y. Okuyama, K. Uwai, M. Tokiwa, M. Takeshita, H. Nakano, *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 1062-1068.
11. (a) A. Ricci, L. Bernardi, C. Gioia, S. Verucci, M. Robitzer, F. Quignard, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6288-6290. (b) C. Shen, F. Shen, H. Xia, P. Zhang, X. Chen, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 708-712. (c) M. Raj, N. Veerasamy, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2157-2159. (d) Q. Guo, J. C.-G. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1768-1771. (e) Y. Liu, P. Gao, J. Wang, Q. Sun, Z. Ge, R. Li, *Synlett* **2012**, *23*, 1031-1034. (f) A. Kumar, S. S. Chimni, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5197-5204. (g) Z. Mao, X. Zhu, A. Lin, W. Li, Y. Shi, H. Mao, C. Zhu, Y. Cheng, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2029-2036 (h) J.-T. Guo, B.-Q. Zhang, Y. Luo, Z. Guan, Y.-H. He, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 605-608.
12. (a) Y. Tanimura, K. Yasunaga, K. Ishimaru, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6535-6539 (b) H. Zhao, W. Meng, Z. Yang, T. Tian, Z. Sheng, H. Li, X. Song, Y. Zhang, S. Yang, B. Li, *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 417-428. (c) J. Kimura, U. V. S. Reddy, Y. Kohari, C. Seki, Y. Mawatari, K. Uwai, Y. Okuyama, E. Kwon, M. Tokiwa, M. Takeshita, T. Iwasa, H. Nakano, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3748-3756.
13. (a) J. Wang, Q. Liu, Y. Sun, Y. Luo, H. Yang, *Chirality*, **2015**, *27*, 314-319. (b) P. H. Mohite, P. Drabina, F. Bureš, *Synthesis*, **2017**, *49*, 1613-1622.
14. (a) G. G. Avila-Ortiz, M. López-Ortiz, A. Vega-Peñalosa, I. Regla, E. Juaristi, *Asymmetric Catalysis, Topical Issue on Organocatalysis*, **2015**, *2*, 37. (b) M. Bartok, G. Dombi, *Curr. Green Chem.* **2014**, *1*, 191-201.

15. (a) J. G. Hernández, C. G. Avila-Ortiz, E. Juaristi en *Comprehensive Organic Synthesis*, 2nd ed., Vol. 9 (Eds. P. Knochel, G. A. Molander), Elsevier, Amsterdam, **2014**, pp. 287. (b) E. Machuca, E. Juaristi, en *Ball Milling Towards Green Synthesis: Applications, Projects, Challenges*, 1st ed. (Eds. R. Brindaban, A. Stolle), Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **2015**, pp. 81. (c) D. Margetic, V. Strukil, *Mechanochemical Organic Synthesis*, Elsevier, Oxford, **2016**.
16. (a) A. Obregón-Zúñiga, M. Guerrero-Robles, E. Juaristi, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2692-2697. (b) A. Obregón-Zúñiga, E. Juaristi, *Tetrahedron*, **2017**, 73, 5373-5380. (c) U. M. Lindström, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2751-2772. (d) J. Mlynarski, J. Paradowska, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1502-1511. (e) D. E. Siyutkin, A. S. Kucherenko, S. G. Zlotin, en *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions and Applications*, 1st ed., Vol. 2, P. I. Dalko, Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, pp. 617. (f) C. Jimeno, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6147-6164.
17. R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 159-164.
18. N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 734-735.
19. (a) F. Giacalone, M. Gruttadauria, en *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions and Applications*, 1st ed., Vol. 2, P. I. Dalko, Ed, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, pp. 673. (b) Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 958-961. (c) Y. Hayashi, S. Aratake, S. Okano, J. Takahashi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5527-5529. (d) Z. Jiang, Z. Liang, X. Wu, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2006**, 2801-2803. (e) Y. Wu, Y. Zhang, M. Yu, G. Zhao, S. Wang, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4417-4420. (f) G. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1493-1497. (g) U. Maya, M. Raj, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2593-2595. (h) Y. Hayashi, S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, T. Sumiya, M. Shoji, *Chem. Commun.* **2007**, 957-959. (i) S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, N. Nagae, T. Sumiya, M. Shoji, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 10246-10256. (j) S. Guizzetti, M. Benaglia, L. Raimondi, G. Celentano, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1247-1250. (k) J. G. Hernández, E. Juaristi, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5396-5409. (l) Q. Zhao, Y.-H. Lam, M. Kheirabadi, C. Xu, K. N. Houk, C. E. Schafmeister, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4784-4792. (m) F. Giacalone, M. Gruttadauria, en *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions and Applications*, 1st ed., Vol. 2, P. I. Dalko, Ed, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, pp. 673.
20. (a) A. Kattuboina, G. Li, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1573-1577. (b) J. Han, t. Ai, G. Li, *Synthesis*, **2008**, 16, 2519-2526. (c) P. Kaur, T. Nguyen, G. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 912-916. (d) C. W. Seifert, S. Pindi, G. Li, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 447-452. (e) S. Qiao, S. Pindi, P. T. Spigener, B. Jiang, G. Li,

- Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 619-622. (f) G. An, C. Seifert, G. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1600-1617. (g) H. Zhang, B. Yang, Z. Yang, H. Lu, G. Li, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7654-7661. (h) S. Qiao, C. B. Wilcox, D. K. Unruh, B. Jiang, G. Li, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2992-2999. (i) S. Qiao, J. Wu, J. Mo, P. T. Spigener, B. N. Zhao, B. Jiang, G. Li, *Synlett*, **2017**, *28*, 2483-2488. (j) S. Qiao, J. Mo, C. B. Wilcox, B. Jiang, G. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1718-1724.
21. (a) D. Seebach, B. Lamatsch, A. K. Beck, M. Dobler, M. Egli, R. Fitzi, M. Gautschi, B. Herradón, P. C. Hidber, J. J. Irwin, R. Locher, M. Maestro, T. Maetzke, A. Mouriño, E. Pfammatter, D. A. Plattner, C. Schickli, W. B. Schweiser, P. Seifer, G. Stucky, W. Petter, J. Escalante, E. Juaristi, D. Quintana, C. Miravittles, E. Molins, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 913-934. (b) E. Juaristi, J. L. León-Romo, A. Reyes, J. Escalante, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2441-2495.
22. S. H. Kim, D. Y. Jung, S. Chang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9769-9771.
23. E. Lieber, C. N. R. Rao, T. S. Chao, C. W. W. Hoffman, *Anal. Chem.* **1957**, *29*, 916-918.
24. Datos cristalográficos para: (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**x**: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>OP, Ortorombico, P<sub>2</sub><sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>; a = 7.5054(3), b = 8.6800(4), c = 34.1605(5);  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ; V = 2225.45(17); z = 4, z' = 1; R<sub>1</sub> = 4.27 %. CCDC: 1589095
25. Datos cristalográficos para: (1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*)-**x**: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>OP, Ortorombico, P<sub>2</sub><sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>; a = 7.4759(4), b = 8.6939(4), c = 34.2042(17);  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ; V = 2223.09(19); z = 4, z' = 1; R<sub>1</sub> = 5.56 %. CCDC: 1589094
26. Datos cristalográficos para: (1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*)-**x**: C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>OP, Monoclinico, P<sub>2</sub><sub>1</sub>; a = 12.2140(2), b = 7.6234(2), c = 12.6533(3);  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 115.355(1)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ; V = 1064.69(4); z = 2, z' = 1; R<sub>1</sub> = 3.64 %. CCDC: 1589106
27. Datos cristalográficos para: (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**x**: C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>OP, Monoclinico, P<sub>2</sub><sub>1</sub>; a = 12.2137(2), b = 7.6245(1), c = 12.6593(3);  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 115.379(1)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ; V = 1065.11(4); z = 2, z' = 1; R<sub>1</sub> = 4.26 %. CCDC: 1589105
28. L. Hong, W. Sun, D. Yang, G. Li, R. Wang, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 4006-4123.
29. D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 654-660.
30. Datos cristalográficos para: (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**15**: C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>P, Trigonal, R<sub>3</sub>; a = 38.985(2) Å, b = 38.985 Å, c = 10.8582(5) Å;  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 120^\circ$ ; V = 14291.7(10) Å<sup>3</sup>; z = 20, z' = 2.22; R<sub>1</sub> = 6.55 %; R<sub>int</sub> = 7.75 %. CCDC: 1827531
31. (a) M. T. Robak, M. A. Herbage, J. A.; Ellman, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4412-4416. (b) W. Wan, W. Gao, G. Ma, L. Ma, F. Wang, J. Wang, H. Jiang, S. Zhu, J. Hao, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 26563-26568. (c) G. Reyes-Rangel, J. Vargas-Caporali, E. Juaristi, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4707-4718.



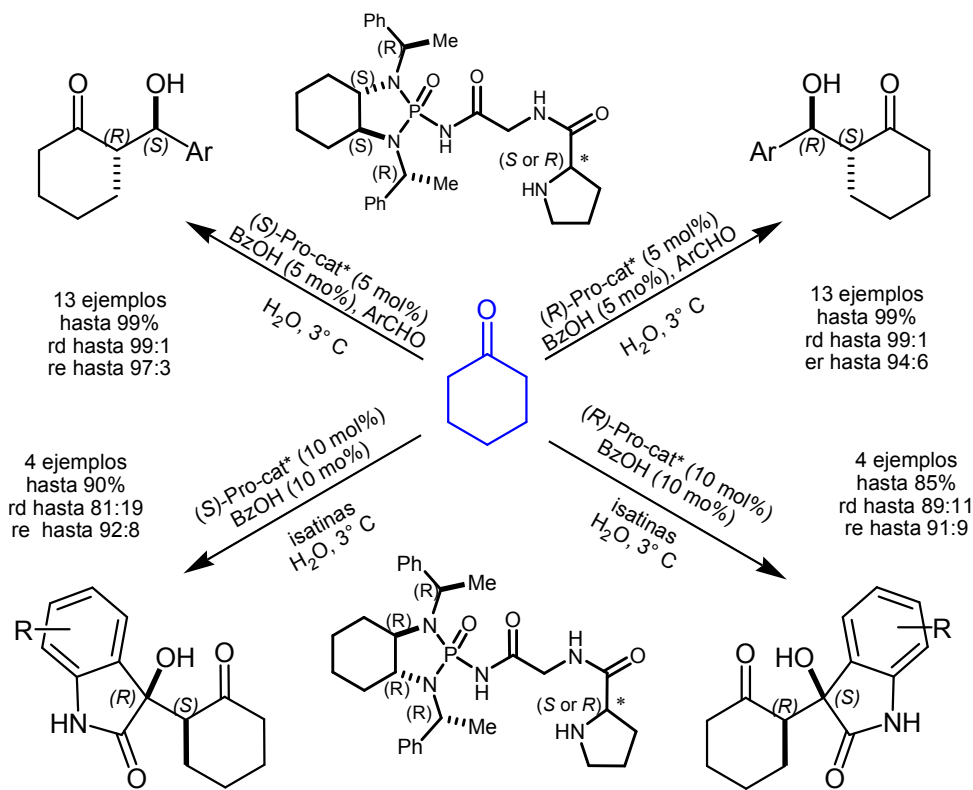
# **CAPÍTULO 3**

**SÍNTESIS DE ORGANOCATALIZADORES  
DIPEPTÍDICOS DERIVADOS DE (R)- Y (S)-  
PROLINA-GLICINA QUE INCORPORAN EL  
FRAGMENTO DE FOSFORAMIDA QUIRAL Y SU  
APLICACIÓN EN LA REACCIÓN ALDÓLICA  
ASIMÉTRICA EN PRESENCIA DE AGUA.**



## 3.1 RESUMEN.

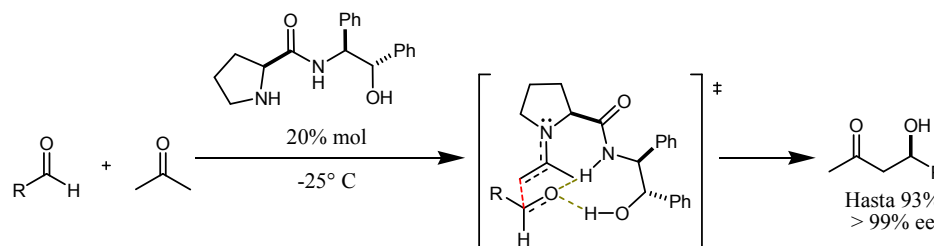
En este capítulo se desarrolla el diseño y la síntesis de nuevos derivados de los dipéptidos (*R*)- y (*S*)-prolina-glicina incorporando un fragmento de fosoramida quirral, así como su evaluación en organocatálisis. A diferencia de los catalizadores descritos en el capítulo anterior, esta estructura fue capaz de inducir buena selectividad en la adición aldólica de ciclohexanona a arilaldehídos, haciendo evidentes las ventajas otorgadas al incorporar el espaciador de glicina. Esto es, la generación de una cavidad mayor para el electrófilo y un segundo grupo donador de enlace de hidrógeno para su activación. Además, también fue capaz de llevar a cabo la adición a isatinas con resultados similares a los obtenidos en el capítulo 2, y de manera análoga, se puede dirigir la estereoquímica del enantiómero mayoritario del producto con la elección de la configuración del fragmento de prolina en el catalizador. Durante este estudio también fue posible establecer que la presencia de un centro estereogénico adicional (utilizando (*S*)-fenilalanina como espaciador) no ejerce ningún efecto en el curso estereoquímico de las reacciones evaluadas.



## 3.2 INTRODUCCIÓN.

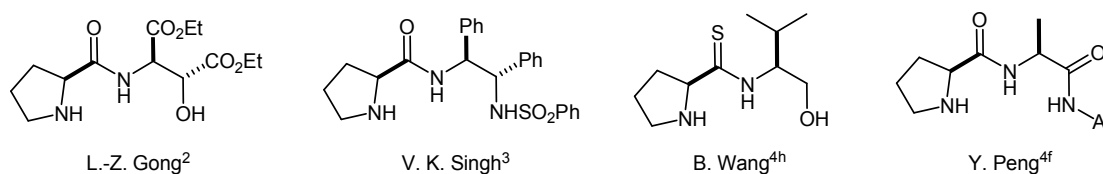
En el capítulo anterior se mencionó la importancia de la (*S*)-prolina y sus derivados en la organocatálisis. En este aspecto, se resaltó que las modificaciones realizadas a este aminoácido van dirigidas principalmente a incrementar el intervalo y la selectividad de los procesos organocatalizados. Así, se han realizado diversas modificaciones que por una parte incrementan la solubilidad de los derivados en diferentes disolventes, o que inclusive los hacen idóneos para procesos de menor impacto ambiental.

El segundo objetivo de las modificaciones sintéticas en la estructura base de la (*S*)-prolina es incrementar la acidez del hidrógeno que llevará a cabo la activación de los componentes electrofílicos mediante enlaces de hidrógeno. En este contexto, L.-Z. Gong, Y.-D Wu y col.<sup>(1)</sup> descubrieron que la presencia de más de un donador de enlace de hidrógeno es favorable para los procesos catalíticos debido a una mejor fijación y activación del componente electrofílico dando origen a un estado de transición más rígido y más susceptible a las interacciones estéricas y/o electrónicas que marcan la diferencia energética necesaria para una buena estereoinducción. Durante sus investigaciones no sólo comprobaron la mayor efectividad de este donador doble de enlace de hidrógeno, sino que pusieron de manifiesto la importancia de la estereoquímica en la porción exocíclica de su catalizador, pues configuraciones distintas a la mostrada en el Esquema 3.1 resultaron en selectividades más bajas, sugiriendo un efecto *match/mismatch*. Es decir, una de entre todas las combinaciones posibles de estereoisómeros (8 en total) presenta las mejores características para la enantioinducción (*match*).



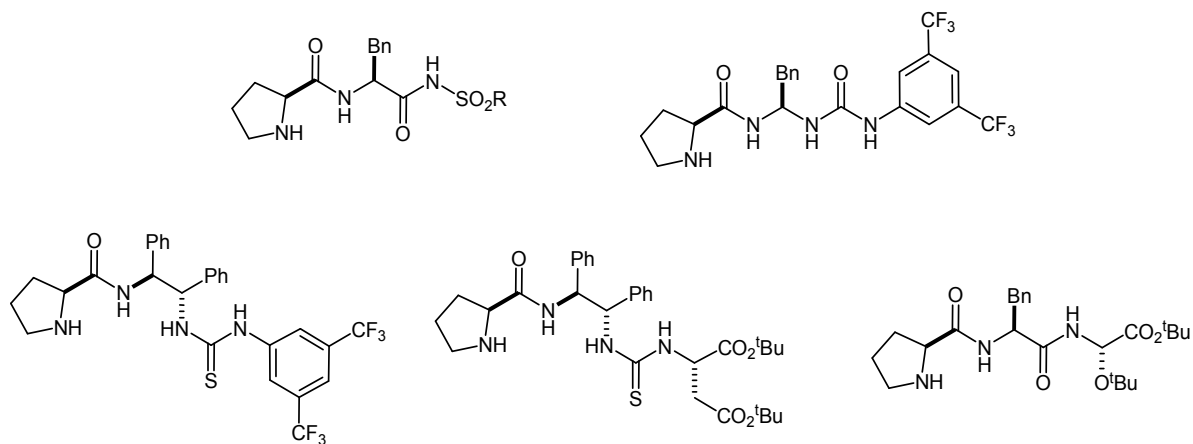
Esquema 3.1. Donador doble de enlace de hidrógeno desarrollado por Gong y col.

Con este descubrimiento, diversos grupos de investigación se avocaron al desarrollo de organocatalizadores con donadores múltiples de enlace de hidrógeno (Figura 3.1). Por ejemplo, el mismo Gong incrementó la acidez de los hidrógenos (N-H y O-H) al incorporar los grupos electroattractores etoxicarbonilo, con lo que se logró aumentar la reactividad e inclusive disminuir la carga de catalizador a tan sólo un 2% mol.<sup>(2)</sup> Por su parte, Singh y col. realizaron el intercambio del fragmento hidroxílico del catalizador de Gong-Wu (*vide infra*) por el grupo sulfonamido de mayor acidez, mejorando considerablemente tanto rendimientos como selectividades. Además, demostraron que este sistema no sólo es útil con acetona como nucleófilo, sino también con cetonas cíclicas como ciclohexanona.<sup>(3)</sup> Otras modificaciones involucran el cambio de grupo carbonilo a tiocarbonilo, como en el ejemplo de Wang<sup>(4h)</sup> y col. entre otras.<sup>(4)</sup>



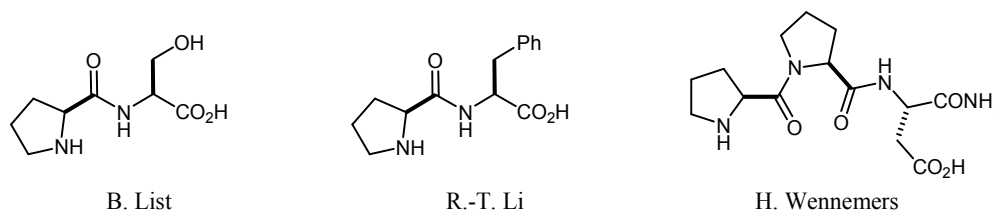
**Figura 3.1. Ejemplo de catalizadores con dos donadores de enlace de hidrógeno.**

Un ejemplo sobresaliente sobre el desarrollo de esta clase de compuestos lo representa el grupo de Kokotos quien cuenta con una familia de organocatalizadores con diferentes grupos donadores de enlace de hidrógeno, llegando inclusive hasta donadores triples de enlace de hidrógeno (Figura 3.2).<sup>(5)</sup> En este aspecto, demostraron la importancia de los tres donadores de enlace de hidrógeno para la obtención de buenas selectividades y rendimientos, al bloquear uno a uno los fragmentos ácidos de Brønsted.



**Figura 3.2. Familia de catalizadores desarrollados por Kokotos y col.**

En este contexto, es importante mencionar que este mismo efecto puede lograrse con el uso de dipéptidos simples, siempre que su fragmento carboxílico terminal se encuentre libre (Figura 3.3). Por ejemplo, List y col. reportaron en 2004 una comparación entre diversos dipéptidos a base de (*S*)-prolina.<sup>(6)</sup> En sus estudios encontraron que el derivado de (*S*)-Pro-(*S*)-Ser-OH presenta los mejores resultados en cuanto a rendimiento y selectividad, sin embargo, este dipéptido presentó pocas ventajas con respecto a la (*S*)-prolina, salvo en un mejor rendimiento de reacción. Por su parte, Li demostró la eficiencia del péptido con (*S*)-fenilalanina.<sup>(7)</sup> Finalmente, uno de los trabajos más sobresalientes lo realizó Wennemers<sup>(8a)</sup> con el uso de un tripéptido el cual inclusive logró soportar por el fragmento amido para generar un catalizador con elevada reciclabilidad.<sup>(8b)</sup> Actualmente existen diversos ejemplos del uso de polipéptidos para catalizar la reacción aldólica.<sup>(9)</sup>



**Figura 3.3. Ejemplo de péptidos utilizados en organocatálisis.**

En este punto cabe mencionar que dos de los mejores grupos funcionales que funcionan como donadores dobles de enlace de hidrógeno son el de tiourea y el de escuaramida, sin embargo, estos han sido más ampliamente explotados en las adiciones tipo Michael por lo que su estudio se dejará para el capítulo siguiente.

### 3.3 OBJETIVOS.

- Síntetizar un grupo de nuevos organocatalizadores quirales hidrófobos relacionados a los catalizadores del Capítulo 1 que incorporen un donador extra de enlace de hidrógeno para mejorar los resultados obtenidos en la adición aldólica de ciclohexanona a arilcarbaldehídos e isatinas.
- Estudiar el efecto de la estereoquímica del catalizador en la inducción asimétrica ejercida en la reacción aldólica entre ciclohexanona y arilcarbaldehídos e isatinas.

### 3.4 JUSTIFICACIÓN.

Motivados con las observaciones del Capítulo 2, se plantea mejorar la estructura base del catalizador **15**, a fin de incorporar un donador de enlace de hidrógeno adicional que puede traer efectos benéficos en cuanto a reactividad y selectividad en los procesos organocatalizados. El nuevo catalizador presenta las siguientes características (Figura 3.4):

- El fragmento de octahidrobenzodiazafosfol que genera un ambiente quiral e hidrófobo y permite por lo tanto llevar a cabo los procesos en presencia de agua.
- Una porción dipeptídica de (*R*)- o (*S*)-Pro-Gly que de hecho constituye el fragmento catalíticamente activo al presentar el anillo pirrolidínico para la activación vía enamina. Así como dos enlaces N-H ácidos para la activación por enlaces de hidrógeno.
- Un fragmento espaciador de glicina, que se espera aumente la cavidad en el catalizador para un mejor acomodo de los componentes reactivos (trata de emular la cavidad generada en las enzimas).

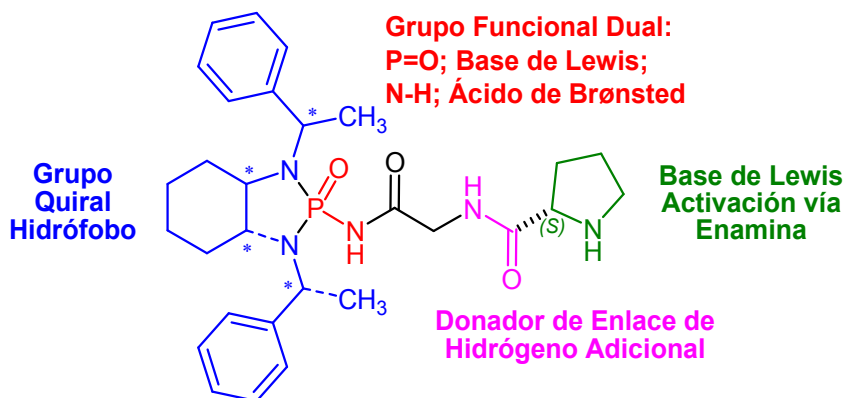


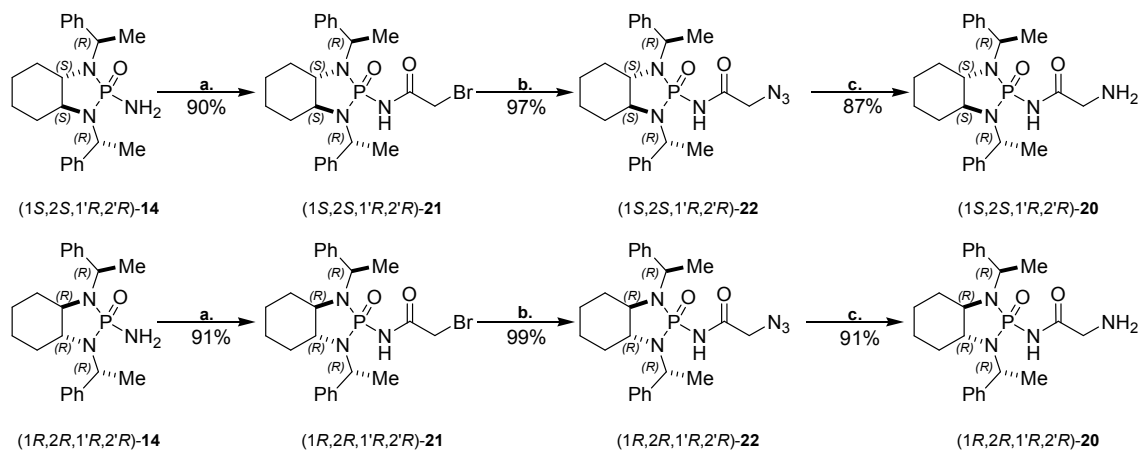
Figura 3.4. Estructura y características del catalizador dipeptídico propuesto.

## 3.5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 3.5.1. Síntesis del Organocatalizador planificado.

Para llevar a cabo la síntesis de los catalizadores propuestos, se debió llegar primero a los compuestos (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**20** y (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**20** en buen rendimiento. Como se presentó en el capítulo anterior, la condensación directa de la fosforamida (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**14** con el éster metílico de la glicina genera el producto, pero en bajo rendimiento. Por tal motivo se decidió la evaluación de la condensación con el 2-bromoacetato de metilo, suponiendo una reactividad incrementada debida al efecto inductivo negativo que ejerce el átomo de bromo sobre el carbono carbonílico. Esta reacción generó los productos **21** en buen rendimiento (Esquema 3.2). Además, solo se observó la correspondiente reacción de adición eliminación en el carbonilo y no la reacción de sustitución en el átomo de carbono que sostiene al bromo. A continuación, se llevó a cabo la sustitución nucleofílica tipo S<sub>N</sub>2 con azida de sodio para generar los compuestos **22**, los cuales finalmente fueron sometidos a la hidrogenación catalítica con Pd/C para obtener las aminas correspondientes **20**.



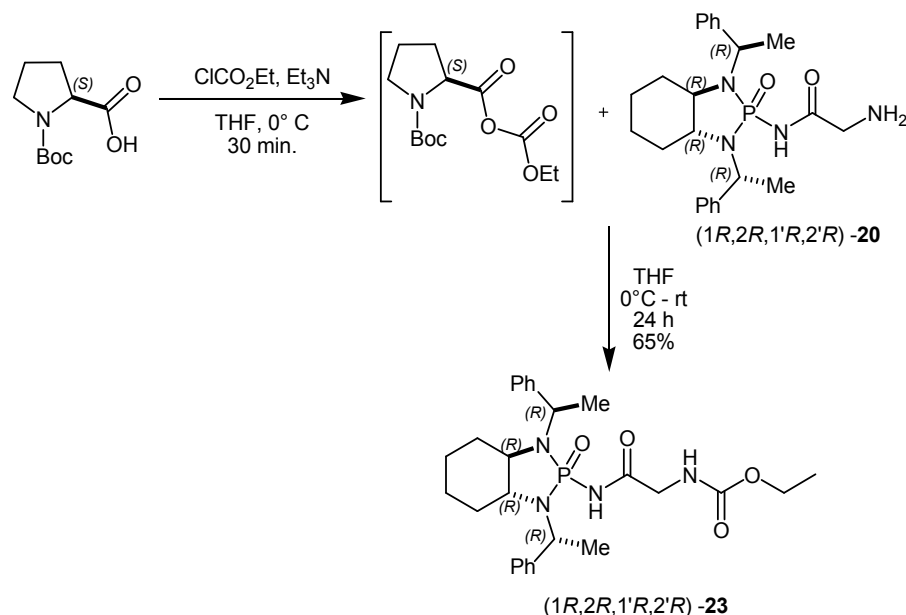


a. 1) *n*-BuLi, THF, 0° C, 20 min. 2) bromoacetato de metilo, THF, 0° C - rt, 24 h.  
 b. NaN<sub>3</sub>, DMSO-DMF 9:1, t.a., 24 h. c. H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, t.a., 12 h.

### Esquema 3.2. Síntesis por pasos para el derivado de fosforaida-glicina.

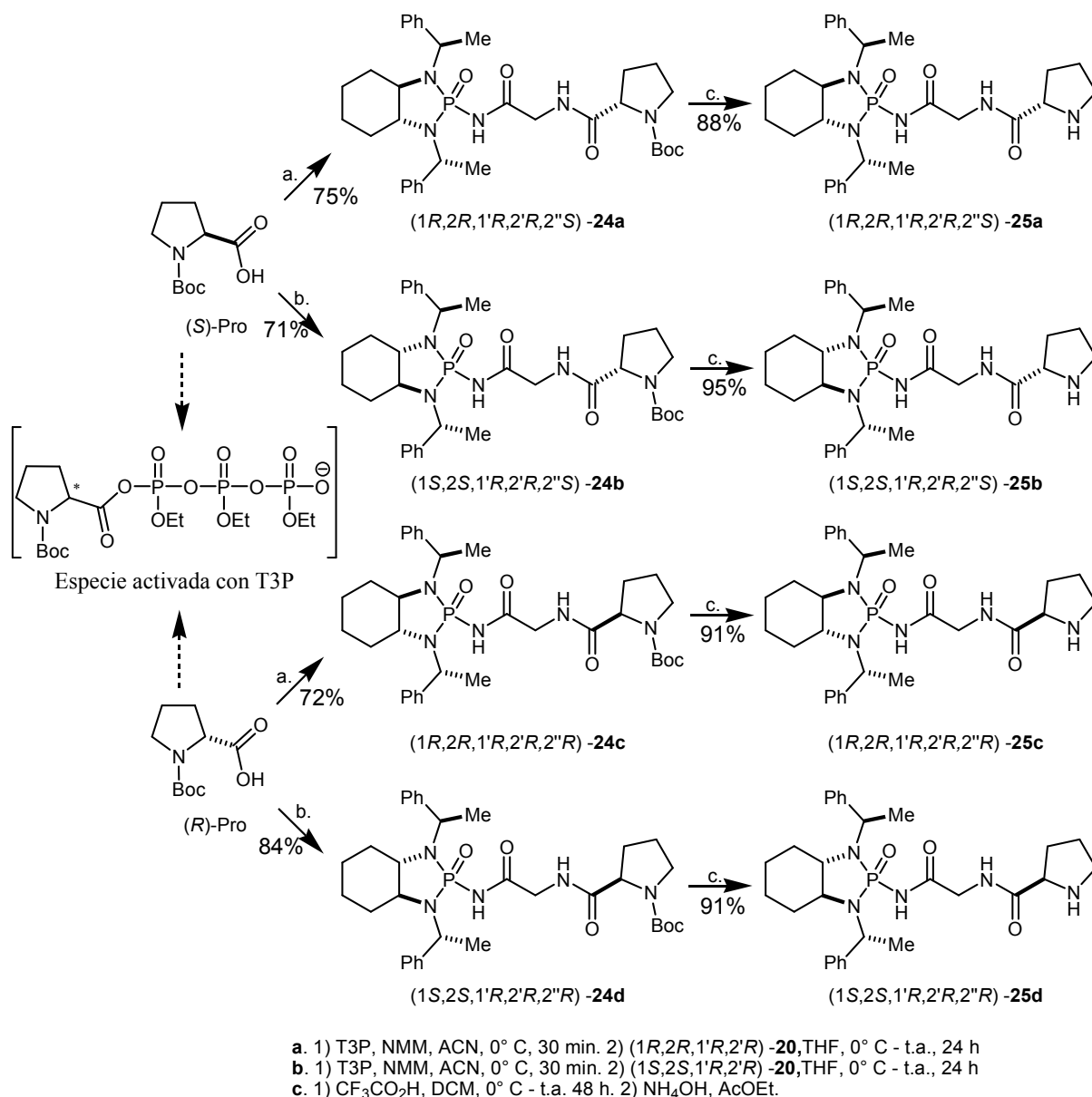
Las moléculas anteriores fueron caracterizadas por RMN, masas e IR. Este último generó la evidencia necesaria, gracias a la señal característica de azidas, tanto para inicialmente comprobar la inserción del grupo azido, como posteriormente para verificar su reducción a amina.

Para llevar a cabo la formación del enlace amido entre las aminas **20** y la correspondiente (*R*)- o (*S*)-prolina se ensayó inicialmente la utilización de *N*-metilmorfolina y dicitclohexilcarbodiimida<sup>(10)</sup> como reactivos de acoplamiento, pero sin obtener el éxito deseado. A continuación, se evaluó la activación mediante la formación del anhídrido carbónico mixto de la (*S*)-prolina *N*-Boc protegida y su posterior reacción con la amina (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**20**, sin embargo, con este proceso sólo se obtuvo la molécula (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**23** que corresponde al carbamato de etilo de la amina **20** (Esquema 3.3).



Esquema 3.3. Intento inicial para la generación de enlace amido con la prolina.

Finalmente, se evaluó el acoplamiento utilizando el anhídrido propilfosfónico<sup>(11)</sup> T3P® con lo cual se llegó a la obtención del catalizador *N*-Boc protegido (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**24a** en buen rendimiento. Una vez encontradas las condiciones óptimas para el acoplamiento de la prolina al fragmento quiral hidrofóbico **20** se decidió llevar a cabo la síntesis de tres diastereoisómeros más (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**24b**, (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*R*)-**24c** y (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*,2''*R*)-**24d** con la finalidad de establecer el efecto de los diferentes centros estereogénicos en la asimetría inducida en los procesos catalizados (Esquema 3.4). El grupo protector (*t*-butoxicarbonilo, Boc) de los nuevos organocatalizadores fue removido mediante hidrólisis con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente, seguido de neutralización con hidróxido de amonio o con hidróxido de sodio 1M, para obtener los catalizadores deseados **25a-d**.



Esquema 3.4. Síntesis de los organocatalizadores diastereoméricos planteados.

### 3.5.2. Evaluación de los organocatalizadores sintetizados en la adición aldólica de ciclohexanona a arilalcarbaldéidos.

La evaluación preliminar para los nuevos organocatalizadores **25a-d** se llevó a cabo en la reacción aldólica entre ciclohexanona y 4-nitrobenzaldehído utilizando el catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**25a** con las mejores condiciones de reacción encontradas para el catalizador **15** del capítulo anterior. Esto es, 10% mol de catalizador y 10% mol de ácido benzoico como aditivo con agua como medio de reacción a 3 °C (Tabla 3.1, ensayo 1). Los resultados obtenidos en este ensayo

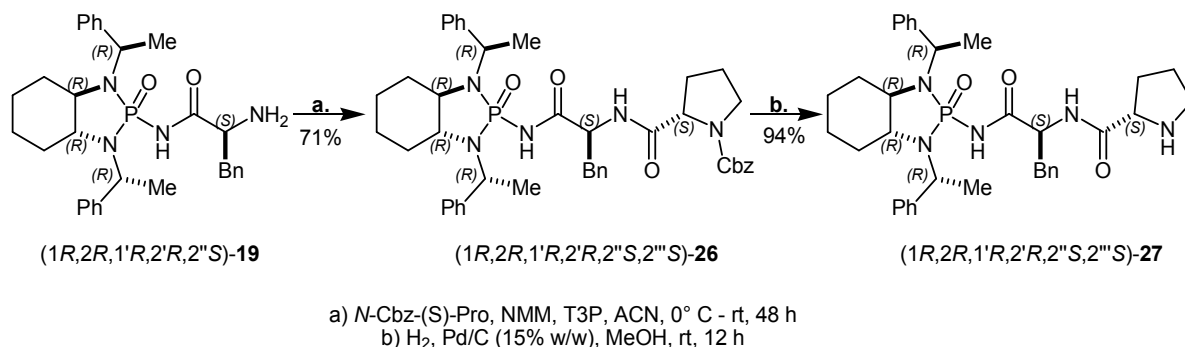
fueron notablemente mejores que el obtenido para el catalizador **15** (Tabla 1, ensayo 2), generando los productos aldólicos esperados en excelentes rendimientos y muy buenas estereoselectividades. Además, este nuevo sistema permitió disminuir la carga de catalizador hasta 5 y 2% en mol sin alterar la estereoinducción (Tabla 3.1, ensayos 3-5). Sin embargo, se observa un tiempo de reacción demasiado largo al utilizar 2% de catalizador, de este modo se decidió la utilización de 5% mol tanto de catalizador como de aditivo ácido para llevar a cabo las evaluaciones subsecuentes.

**Tabla 3.1. Optimización de las condiciones de racción aldólica catalizada con 25a.**

Ensayo	<b>25a</b> (% mol)	t (h)	Rendimiento <sup>a</sup> (%)	rd <sup>b</sup> ( <i>anti/syn</i> )	re <sup>c</sup>
1	10	10	99	93:7	91:9
2	5	24	91	93:7	91:9
<b>3<sup>d</sup></b>	<b>5</b>	<b>24</b>	<b>90</b>	<b>91:9</b>	<b>94:6</b>
4 <sup>d</sup>	2	96	98	92:8	90:10
5 <sup>e</sup>	10 del cat. <b>15</b>	48	96	85:15	82:18

<sup>a</sup>Rendimiento del producto puro, (ambos diastereoisómeros). <sup>b</sup>Determinado por RMN de <sup>1</sup>H del producto crudo. <sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral de los productos puros (relación mostrada corresponde al par enantiomérico *anti*). <sup>d</sup>Se utilizó 5% mol de BzOH. <sup>e</sup>Valores tomados de la tabla x del capítulo 2.

Previo a llevar a cabo la evaluación del efecto de la estereoquímica del catalizador con las mejores condiciones de reacción encontradas, se llevó a cabo la síntesis de un derivado que incorpora un centro estereogénico más, es decir, el uso de un  $\alpha$ -aminoácido quiral en lugar de la glicina como fragmento espaciador. Así, se procedió con la síntesis del derivado (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*,2'''*S*)-**27** que incorpora el fragmento intermedio de (*S*)-fenilalanina, mediante el acoplamiento de la molécula (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**19** (sintetizada para el capítulo anterior) con la (*S*)-Prolina *N*-Cbz protegida mediado por T3P<sup>®</sup>. Seguido de la remoción del grupo protector mediante hidrogenólisis en condiciones suaves de reacción generó el nuevo catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*,2'''*S*)-**27** en buen rendimiento (Esquema 3.5).



**Esquema 3.5. Síntesis de catalizador análogo con un carbono estereogénico adicional.**

La eficacia del sistema se examinó utilizando los cinco nuevos catalizadores en 5% mol, con 5% mol de ácido benzoico como aditivo, y empleando cinco equivalentes de ciclohexanona como nucleófilo y agua como disolvente. Como se muestra en la Tabla 3.2, todos los catalizadores mostraron buena eficacia en la reacción. También es evidente que la configuración del segmento de prolina es la responsable de la estereoquímica del producto. En particular, los catalizadores derivados de la (*S*)-prolina **25a** y **25b** proporcionaron el estereoisómero (*S,R*) como producto principal (Tabla 3.2, ensayos 1-2), mientras que los catalizadores derivados de la (*R*)-prolina **25c** y **25d** produjeron al enantiómero (*R,S*) como el producto mayoritario (Tabla 3.2, ensayos 3-4). Finalmente, la presencia de un centro adicional de quiralidad en el catalizador **27** no parece tener un efecto notable en el curso estereoquímico de la reacción, ya que generó resultados similares (Tabla 3.2, ensayo 5) a los obtenidos con los catalizadores **25a-d**.

**Tabla 3.2. Evaluación de la estereoquímica del catalizador y efecto de cura estereogénico adicional.**

Ensayo	Catalizador	Rendimiento <sup>a</sup> (%)	rd <sup>b</sup> (anti/syn)	re <sup>c</sup>
1	<b>25a</b>	90	91:9	94:6
2	<b>25b</b>	95	90:10	93:7
3	<b>25c<sup>d</sup></b>	90	91:9	6:94
4	<b>25d<sup>d</sup></b>	92	94:6	6:94
5	<b>27</b>	95	94:6	94:6

<sup>a</sup>Rendimiento del producto puro, (ambos diastereoisómeros). <sup>b</sup>Determinado por RMN de <sup>1</sup>H del producto crudo. <sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral de los productos puros (relación mostrada corresponde al par enantiomérico *anti*). <sup>d</sup>Conducen al producto enantiomérico.

Los organocatalizadores **25b** y **25d** se seleccionaron para analizar su actividad con una variedad de arilaldehídos, tanto activados (que contienen grupos electroattractores) como desactivados (que contienen grupos electrodonadores). En este sentido, las reacciones con los aldehídos activados **28a-j** (Tabla 3.3, ensayos 1-20) requieren menos tiempo de reacción que los aldehídos ricos en electrones **28k-m** (Tabla 3.3, ensayos 21-26). Sin embargo, todas las reacciones generaron los productos aldólicos con buena diastereoselectividad y enantioselectividad. Además, el par diastereomérico de organocatalizadores **25b** y **25d** que presentan configuración opuesta en el residuo de prolina dieron lugar a los productos aldólicos enantioméricos **29a-m** (véanse los datos de  $re$  y  $[\alpha]_D$  en la Tabla 3.3). En este sentido, los grupos de investigación de Ellman, Hao y Juaristi (ver referencia 31 del capítulo 2) han reportado observaciones similares, donde la estereoquímica de la prolina determina la configuración final del producto.

**Tabla 3.3.** Alcance de la reacción aldólica asimétrica organocatalizada entre ciclohexanona y arilcarbaldehídos.

$\text{16}$  (5 equiv.) +  $\text{28a-m}$  (1 equiv.)  $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O}, 3^\circ\text{C}]{\text{Cat.}^* (5\% \text{ mol}), \text{BzOH} (5\% \text{ mol})}$   $\text{29a-m}$

Ensayo	Cat.*	R	Producto	T (h)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>	rd (anti/syn) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>	$[\alpha]_D^{25}$ (c, CHCl <sub>3</sub> )
1	<b>25b</b>	2-Cl	<b>29a</b>	96	96	89:11	91:9	+20.4 (0.457)
2	<b>25d</b>	2-Cl	<i>ent</i> - <b>29a</b>	96	93	92:8	7:93	-21.6 (0.44)
3	<b>25b</b>	3-Cl	<b>29b</b>	96	96	93:7	92:8	+12.8 (0.43)
4	<b>25d</b>	3-Cl	<i>ent</i> - <b>29b</b>	96	93	93:7	11:89	-13.6 (0.33)
5	<b>25b</b>	4-Cl	<b>29c</b>	96	83	91:9	89:11	+20.3 (0.35)
6	<b>25d</b>	4-Cl	<i>ent</i> - <b>29c</b>	96	80	93:7	13:87	-17.3 (0.387)
7	<b>25b</b>	3-Br	<b>29d</b>	96	99	92:8	90:10	+10.3 (0.37)
8	<b>25d</b>	3-Br	<i>ent</i> - <b>29d</b>	96	99	93:7	9:91	-10.6 (0.47)
9	<b>25b</b>	4-Br	<b>29e</b>	96	87	92:8	90:10	+18.6 (0.387)
10	<b>25d</b>	4-Br	<i>ent</i> - <b>29e</b>	96	85	90:10	8:92	-17.4 (0.367)
11	<b>25b</b>	4-CN	<b>29f</b>	40	93	93:7	92:8	+20.8 (0.373)
12	<b>25d</b>	4-CN	<i>ent</i> - <b>29f</b>	40	92	94:6	8:92	-20.3 (0.37)
13	<b>25b</b>	3-NO <sup>2</sup>	<b>29g</b>	40	98	96:4	92:8	+28.4 (0.387)
14	<b>25d</b>	3-NO <sub>2</sub>	<i>ent</i> - <b>29g</b>	40	95	94:6	14:86	-27.1 (0.31)
15	<b>25b</b>	4-NO <sub>2</sub>	<b>29h</b>	30	98	92:8	93:7	+12.4 (0.34)
16	<b>25d</b>	4-NO <sub>2</sub>	<i>ent</i> - <b>29h</b>	30	97	94:6	6:94	-12.4 (0.317)
17	<b>25b</b>	2-CF <sub>3</sub>	<b>29i</b>	96	72	91:9	87:13	+2.0 (0.56)

18	<b>25d</b>	2-CF <sub>3</sub>	<i>ent</i> - <b>29i</b>	96	70	91:9	11:89	-1.2 (0.687)
19	<b>25b</b>	4-CF <sub>3</sub>	<b>29j</b>	24	99	93:7	93:7	+16.8 (0.363)
20	<b>25d</b>	4-CF <sub>3</sub>	<i>ent</i> - <b>29j</b>	24	97	94:6	8:92	-16.3 (0.337)
21	<b>25b</b>	H	<b>29k</b>	168	80	90:10	90:10	+13.9 (0.38)
22	<b>25d</b>	H	<i>ent</i> - <b>29k</b>	168	77	89:11	12:88	-11.2 (0.383)
23	<b>25b</b>	4-CH <sub>3</sub>	<b>29l</b>	168	44	88:12	86:14	+13.2 (0.327)
24	<b>25d</b>	4-CH <sub>3</sub>	<i>ent</i> - <b>29l</b>	168	41	88:12	15:85	-14.4 (0.333)
25	<b>25b</b>	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>29m</b>	168	46	89:11	87:13	+10.8 (0.323)
26	<b>25d</b>	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>ent</i> - <b>29m</b>	168	40	89:11	16:84	-9.9 (0.213)

<sup>a</sup>Rendimiento del producto puro, (ambos diastereoismeros). <sup>b</sup>Determinado por RMN de <sup>1</sup>H del producto crudo.

<sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral de los productos puros.

En cuanto a un mecanismo plausible, la ciclohexanona se activa mediante el grupo amino secundario de la pirrolidina a través de una enamina nucleofílica (Figura 3.5). Simultáneamente, los arilaldehídos disminuyen la energía de su *LUMO* por una interacción de enlace de hidrógeno doble (con el catalizador bidentado). Este estado de transición está fundamentado en las sugerencias hechas en sistemas catalíticos relacionados<sup>(5)</sup> (véase TS\*-A en la Figura 3.5). Esta doble interacción podría explicar la mayor selectividad observada en la adición de ciclohexanona a 4-nitrobenzaldehído obtenida con el catalizador **25**; 98% de rendimiento, 90:10 dr y 93:7 er, en relación con la misma reacción catalizada por el análogo del capítulo anterior **15**; 96% de rendimiento, 85:15 dr y 82:18 er. La Figura 3.5 también incluye un estado de transición plausible (TS\*-B) para el catalizador del Capítulo 2, en el cual solo se presenta una interacción de enlace de hidrógeno.

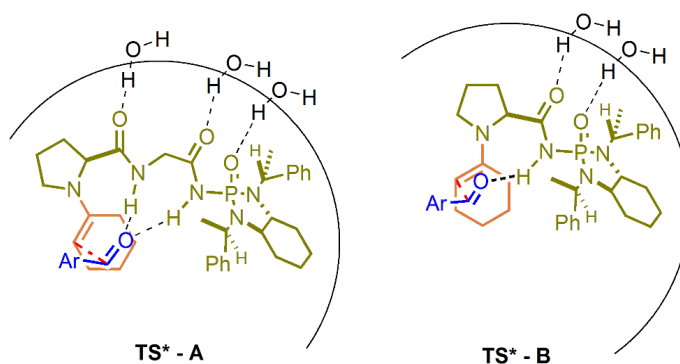


Figura 3.5. Comparativa de los estados de transición entre el catalizador desarrollado en el capítulo anterior y el de este.

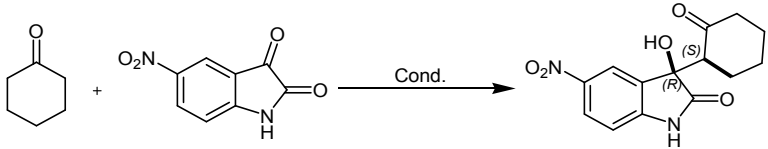
Es importante mencionar que Kokotos y col.<sup>(90)</sup> reportaron esta reacción catalizada por los dipéptidos (S)-Pro-Gly-O<sup>t</sup>Bu y (S)-Pro-Gly-NHBn en una mezcla de ACN-agua y salmuera, respectivamente, obteniendo excelentes resultados con ambos compuestos (rendimiento de hasta 100%, hasta 97: 3 de rd y ee de 99%). Estos resultados son mejores que los nuestros, pero necesitan una mayor cantidad de catalizador (20% mol). En nuestro caso, necesitamos solo 5% mol de catalizador para obtener rendimientos comparables (hasta 99%) y selectividades aceptables (hasta 96:4 de proporción diastereomérica y hasta 88% de exceso enantiomérico).

### **3.5.3 Evaluación de los organocatalizadores sintetizados en la adición aldólica de ciclohexanona a isatinas.**

A continuación, se llevó a cabo la evaluación de estos nuevos organocatalizadores en la adición aldólica de ciclohexanona a isatinas, una transformación importante debido al gran valor de los productos obtenidos (Ver ref. 8 del Capítulo 2). En este contexto, se han diseñado muchos catalizadores exitosos para este proceso en los que una amina primaria activa al donante aldólico mediante la formación de una enamina mientras que una variedad de grupos funcionales con características de ácido de Brønsted fijan y activan la isatina correspondiente mediante interacciones no covalentes. La optimización consistió primero en evaluar el medio de reacción a temperatura ambiente (Tabla 3.4). Como era de esperarse, la velocidad de reacción y la selectividad fueron mejores en medios acuosos que en condiciones de reacción libres de disolvente debido a los efectos hidrófobos (Tabla 3.4, compárense los ensayos 1-3). Para mejorar la selectividad, la temperatura de reacción se redujo a 3 °C obteniendo muy buena selectividad, pero con bajo rendimiento y mayor tiempo de reacción (Tabla 3.4, ensayo 4). Con el objetivo de aumentar la velocidad de reacción, decidimos aumentar la carga del catalizador y de aditivo al 10% mol, así como la cantidad de ciclohexanona a 7 y 10 equivalentes (Tabla 3.4, ensayos 5 y 6).



Tabla 3.4. Optimización de condiciones para la adición aldólica a isatinas.



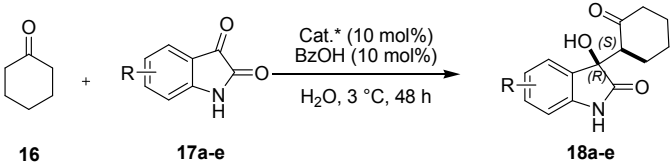
Ensayo	<b>25a</b> (mol%)	BzOH (mol%)	Disolvente	T (°C)	t (días)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>	rd (u/l) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>
1	5	5	-	25	5	70	72:28	55:45
2	5	5	Salmuera	25	3	78	76:24	72:28
3	5	5	H <sub>2</sub> O	25	3	81	66:34	78:22
4	5	5	H <sub>2</sub> O	3	7	64	82:18	95:5
<b>5<sup>d</sup></b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>H<sub>2</sub>O</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>90</b>	<b>80:20</b>	<b>92:8</b>
6 <sup>e</sup>	10	10	H <sub>2</sub> O	3	3	93	80:20	92:8

<sup>a</sup>Rendimiento del producto puro, (ambos diastereoisómeros). <sup>b</sup>Determinado por RMN de <sup>1</sup>H del producto crudo. <sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral de los productos puros. <sup>d</sup>Se utilizó 7 equivalentes de ciclohexanona.

<sup>e</sup>Se utilizó 10 equivalentes de ciclohexanona.

Con las mejores condiciones de reacción encontradas (Tabla 3.4, ensayo 5) decidimos evaluar el alcance del catalizador con isatinas sustituidas. Los catalizadores requirieron más tiempo de reacción y dieron un rendimiento menor que nuestro sistema anterior (Ver capítulo anterior). Las relaciones diastereoméricas fueron buenas en todos los casos (alrededor de 80:20). Sin embargo, la enantioselectividad se limitó al caso de la 5-nitroisatina como sustrato. En el caso de los sustratos con cloro, bromo y flúor como sustituyentes, la enantioselectividad fue pobre (Tabla 3.5). Un resultado interesante es que en todos los casos la enantioselectividad y el rendimiento fueron mejores con el compuesto **25c** como catalizador. Esto puede deberse a diferentes interacciones en los estados de transición diastereoméricos, y probablemente a un efecto de *match/mismatch* en el que el compuesto de configuración *R*, (**25c**) tiene una mejor disposición que su estereoisómero para efectuar la transformación.

Tabla 3.5. Alcance de la adición aldólica organocatalizada a isatinas.



Cat.*	R	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>	rd (u/l) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>
<b>22a</b>	5-NO <sub>2</sub>	<b>18a</b>	90	80:20	92:8
<b>22c</b>	5-NO <sub>2</sub>	<i>ent</i> - <b>18a</b>	85	85:15	9:91
<b>22a</b>	5-Br	<b>18b</b>	60	80:20	74:26
<b>22c</b>	5-Br	<i>ent</i> - <b>18b</b>	52	89:11	19:81
<b>22a</b>	5-F	<b>18c</b>	80	77:23	70:30
<b>22c</b>	5-F	<i>ent</i> - <b>18c</b>	69	82:18	18:82
<b>22a</b>	7-Cl	<b>18d</b>	90	81:19	74:26
<b>22c</b>	7-Cl	<i>ent</i> - <b>18d</b>	83	82:18	17:83

<sup>a</sup>Rendimiento del producto puro, (ambos diastereoisómeros). <sup>b</sup>Determinado por RMN de <sup>1</sup>H del producto crudo. <sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral de los productos puros (relación mostrada corresponde al par enantiomérico *unlike*).

En este sentido, se pueden proponer diferentes estados de transición en los que la isatina presenta diferentes modos de activación (TS\* **A** - **C**, Figura 3.6). Los estados de transición **A** y **B** son análogos a los propuestos para los aldehídos, presentando dos enlaces de hidrógeno que fijan la isatina en ambos casos. Sin embargo, en TS\*-**A** ambos hidrógenos están unidos al grupo carbonilo de la cetona, mientras que en TS\*-**B** un N-H está interactuando con el carbonilo de la cetona y el otro con el grupo carbonilo en la amida. El estado de transición **C** se basa en la activación dual, propuesta por Terada y Akiyama (ver ref. 13-15 del Capítulo 1) que implica un enlace de hidrógeno entre el grupo N-H de la isatina y el grupo fosforilo del catalizador. Simultáneamente, el grupo carbonilo de la amida en isatina participa en el enlace de hidrógeno con el N-H ácido en el catalizador y el N-H de la amida restante en el catalizador está unida al carbonilo de la cetona en la isatina.

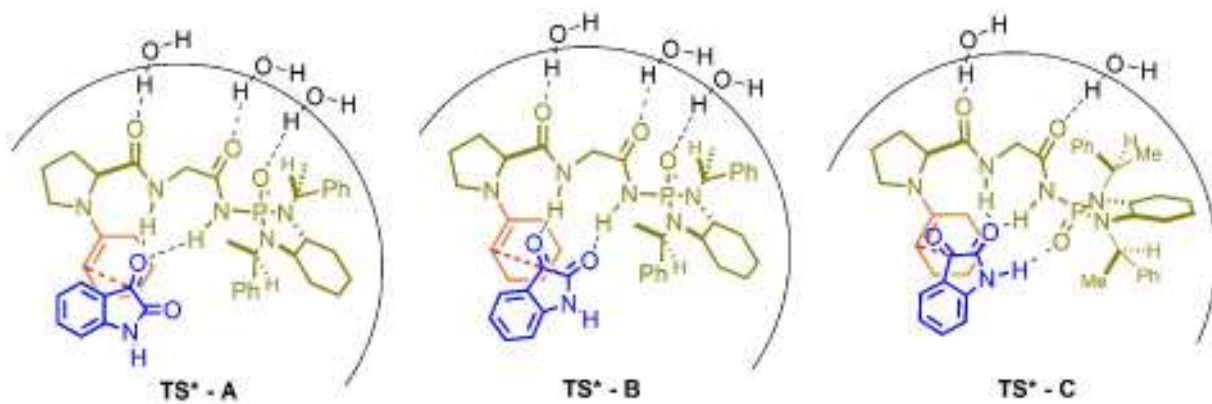


Figura 3.6. Posibles estados de transición para la adición aldólica de ciclohexanona a isatinas.

### 3.6 CONCLUSIONES.

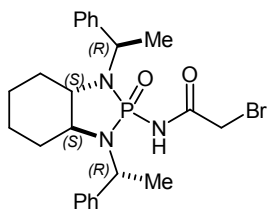
Se sintetizó un grupo de nuevos organocatalizadores quirales conteniendo dos grupos donadores de enlace de hidrógeno, que demostraron ser exitosos para su aplicación en agua en la reacción aldólica asimétrica entre ciclohexanona y arilcarbaldehídos e isatinas. El buen desempeño de estos compuestos puede deberse a:

1. La generación de una bolsa hidrófoba de mayor tamaño para albergar al electrófilo.
2. El espaciador provee de un nuevo sitio ácido de Brønsted para el anclaje y activación del electrófilo.

Con el cambio en la estereoquímica del catalizador en el segmento pirrolidínico, se logró la síntesis de ambos enantiómeros para el producto *anti* de la adición aldólica de ciclohexanona a arilcarbaldehídos; así como, ambos enantiómeros del isómero *unlike* para la adición del mismo nucleófilo a isatinas.

## 3.7 PARTE EXPERIMENTAL.

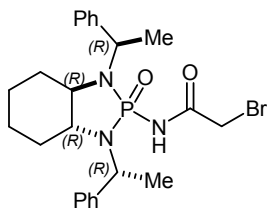
**Metodología general para la síntesis de 21.** En un matraz de fondo redondo acondicionado con atmósfera de argón y equipado con una barra de agitación, se disuelve 1 equivalente de la *tris*-fosforamida **14** correspondiente en THF anhidro y se enfría a 3° C. Posteriormente se adiciona gota a gota 1.3 equivalentes de *n*-BuLi (2.8 M en hexanos) con una jeringa. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 20 minutos antes de la adición de 1.3 equivalentes de 2-bromoacetato de metilo. La mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente, y luego se agita por 24 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción es vertida sobre hielo/agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y el disolvente se elimina por destilación. El producto es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente: hexano/AcOEt 8:2 a 7:3.



**(3aS,7aS)-2-oxido-*N*-(2-bromoacetyl)-octahidro-1,3-bis[(1R)-1-feniletil]-2H-1,3,2-benzodiazafosfol-2-amina, (1S,2S,1'R,2'R)-21:** Se utilizó el procedimiento general con 0.77 g (1.97 mmol) de la fosforamida (1S,2S,1'R,2'R)-**14**, 0.16 g (0.89 mL, 2.56 mmol) de *n*-BuLi 2.8 M y 0.39 g

(0.20 mL, 2.56 mmol) de 2-bromoacetato de metilo para obtener 0.91 g (1.77 mmol, 90%) de (1R,2R,1'R,2'R)-**21** como una espuma ligeramente amarilla,  $[\alpha]_D^{25} + 65.6$ , ( $c = 0.387$ , CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.9 (s, 1H); 7.49 (d,  $J_{H-H} = 7.8$  Hz, 2H); 7.45 (d,  $J_{H-H} = 7.8$  Hz, 2H); 7.24-7.31 (m, 4H); 7.16-7.22 (m, 2H); 4.50 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.7$ ,  $^3J_{P-H} = 13.5$  Hz, 1H); 4.39 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.2$ ,  $^3J_{P-H} = 17.3$  Hz, 1H); 3.94 (d,  $J_{H-H} = 11.8$  Hz, 1H); 3.88 (d,  $J_{H-H} = 11.8$  Hz, 1H); 3.62-3.70 (m, 1H); 2.74-2.83 (m, 1H); 1.65 (d,  $J_{H-H} = 7.3$  Hz, 3H); 1.54-1.61 (m, 1H); 1.56 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.42-1.53 (m, 3H); 1.14-1.22 (m, 2H); 0.88-0.95 (m, 1H); 0.68-0.76 (m, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 168.3; 143.5 (d,  $^3J_{P-C} = 6.0$  Hz); 143.2 (d,  $^3J_{P-C} = 3.6$  Hz); 128.6; 128.2; 127.2; 127.15; 127.1; 127.0; 61.5 (d,  $J_{P-C} = 11.7$  Hz); 59.1 (d,  $J_{P-C} = 12.4$  Hz); 53.1 (d,  $J_{P-C} = 3.7$  Hz); 49.6 (d,  $J_{P-C} = 5.5$  Hz); 30.6 (d,  $J_{P-C} = 9.6$  Hz); 30.0; 29.9 (d,  $J_{P-C} = 4.1$  Hz); 28.8 (d,  $J_{P-C} = 9.3$  Hz); 24.4 (d,  $J_{P-C} = 6.1$  Hz); 20.0; 16.8. **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 15.3 **IR**  $\tilde{\nu}_{max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3084.0, 2921.1, 2853.2, 1703.0, 1475.3, 1454.1, 1377.1, 1299.6, 1278.0, 1208.4, 1194.3, 1182.8, 1151.8, 1102.3, 1081.1, 1058.0, 1019.0, 992.5, 968.7, 931.5, 911.0, 848.4, 780.8, 764.7, 732.9, 698.1, 664.9, 624.8. **EMHR ESI-TOF** [M + H]<sup>+</sup> (m/z)

Calcd. para  $[C_{24}H_{32}BrO_2N_3P + H]^+$  : 504.14155 y 506.139296 (1:1); Encontrado: 504.141690 y 506.140157 (error = 1.36171 ppm).

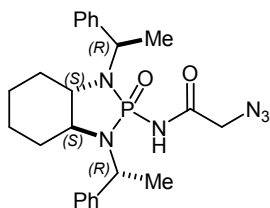


**(3aR,7aR)-2-oxido-N-(2-bromoacetil)-octahidro-1,3-bis[(1R)-1-feniletil]-2H-1,3,2-benzodiazafosfol-2-amina, (1R,2R,1'R,2'R)-21:** Se utilizó el procedimiento general con 1.0 g (2.6 mmol) de la fosforamida (1R,2R,1'R,2'R)-14, 0.22 g (1.2 mL, 3.38 mmol) de *n*-BuLi 2.8 M y 0.52 g

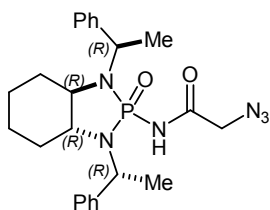
(0.31 mL, 3.38 mmol) de 2-bromoacetato de metilo para obtener 1.19 g (2.36 mmol, 91%) de (1R,2R,1'R,2'R)-21 como una espuma ligeramente amarilla,  $[\alpha]_D^{25} - 35.6$ , ( $c = 1.02$ ,  $CHCl_3$ ). **RMN de  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.8 (s, 1H); 7.41 (d,  $J_{H-H} = 7.6$  Hz, 2H); 7.33 (d,  $J_{H-H} = 7.7$  Hz, 2H); 7.23 (c,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 4H); 7.12 (c,  $J_{H-H} = 6.5$  Hz, 2H); 4.41 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$ ,  $^3J_{P-H} = 18.1$  Hz, 1H); 4.15 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1$ ,  $^3J_{P-H} = 9.6$  Hz, 1H); 3.61 (s, 3H); 2.73 (td,  $J_{H-H} = 2.6$ , 10.4 Hz, 1H); 1.70 (d,  $J_{H-H} = 10.9$ , 1H); 1.59 (d,  $J_{H-H} = 7.0$ , 3H); 1.47-1.53 (m, 2H); 1.46 (d,  $J_{H-H} = 7.1$ , 3H); 1.39-1.43 (m, 1H); 1.22 (cd,  $J_{H-H} = 3.7$ , 12.2 Hz, 1H); 1.09 (ct,  $J_{H-H} = 3.3$ , 13.2 Hz, 1H); 0.90 (ct,  $J_{H-H} = 3.6$ , 13.4 Hz, 1H); 0.62 (cd,  $J_{H-H} = 3.0$ , 12.1 Hz, 1H). **RMN de  $^{13}C$**  (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ): 167.6 (d,  $J_{P-C} = 2.3$  Hz); 146.6 (d,  $^3J_{P-C} = 3.9$  Hz); 140.8 (d,  $^3J_{P-C} = 1.7$  Hz); 128.5; 128.4; 128.3; 127.4; 126.9; 126.6; 62.5 (d,  $J_{P-C} = 12.3$  Hz); 61.7 (d,  $J_{P-C} = 11.0$  Hz); 55.1 (d,  $J_{P-C} = 4.7$  Hz); 51.4 (d,  $J_{P-C} = 4.3$  Hz); 30.2 (d,  $J_{P-C} = 8.9$  Hz); 29.9 (d,  $J_{P-C} = 9.4$  Hz); ; 29.5 (d,  $J_{P-C} = 9.3$  Hz); 24.5; 24.2; 22.6 (d,  $J_{P-C} = 4.5$  Hz); 18.8 (d,  $J_{P-C} = 3.0$  Hz). **RMN de  $^{31}P$**  (202.5 MHz,  $CDCl_3$ ): 13.8 **IR**  $\tilde{\nu}_{max}$  (ATR)  $cm^{-1}$ : 3091.4, 2925.1, 2865.5, 1699.6, 1480.8, 1448.8, 1426.2, 1375.8, 1338.1, 1300.9, 1278.6, 1238.8, 1206.1, 1191.8, 1184.9, 1157.8, 1136.9, 1101.1, 1077.9, 1060.6, 1022.5, 965.4, 931.3, 911.2, 849.3, 762.5, 732.8, 700.0, 657.9, 642.0, 583.8. **EMHR ESI-TOF**  $[M + H]^+$  (m/z) Calcd. para  $[C_{24}H_{32}BrO_2N_3P + H]^+$  : 504.14155 y 506.139296 (1:1); encontrado: 504.140803 y 506.139344 (error = -0.397713 ppm).

**Metodología general para la síntesis de azidas 22.** En un matraz bola equipado con agitador magnético se disuelve el compuesto **21** (1 equivalente) en una mezcla 9:1 de DMF-DMSO. A la disolución resultante se añaden 1.2 equivalentes de azida de sodio. La reacción se mantiene durante 24 horas a temperatura ambiente. A continuación, se enfría a 3 °C en un baño de hielo antes de la adición de 3 volúmenes de agua destilada (proceso exotérmico). La mezcla es extraída

con dietil éter (tres veces). Las fases orgánicas son combinadas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran. El producto se purifica por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>: Hex/AcOEt 95:5).



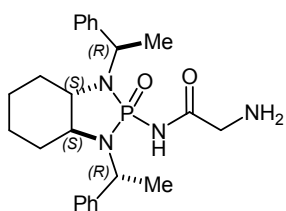
**(3aS,7aS)-2-oxido-N-(2-azidoacetil)-octahidro-1,3-bis[(1R)-1-feniletil]-2H-1,3,2-benzodiazafosfol-2-amina, (1S,2S,1'R,2'R)-22:** Se siguió el procedimiento general con 0.5 g (0.97 mmol) de (1R,2R,1'R,2'R)-**21** y 0.076 g (1.16 mmol) de azida de sodio para generar 0.44 g (0.94 mmol, 97%) del producto deseado como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} + 83.6$ , ( $c = 0.36$ , CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.37 (s, 1H); 7.47 (d,  $J_{H-H} = 4.9$  Hz, 2H); 7.46 (d,  $J_{H-H} = 4.8$  Hz, 2H); 7.27-7.33 (m, 4H); 7.20-7.24 (m, 2H); 4.50 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.9$ ,  $^3J_{P-H} = 13.8$  Hz, 1H); 4.41 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.2$ ,  $^3J_{P-H} = 17.1$  Hz, 1H); 3.86 (s, 2H); 3.68 (t,  $J_{H-H} = 9.6$  Hz, 1H); 2.79-2.87 (m, 1H); 1.63 (d,  $J_{H-H} = 7.1$ , 3H); 1.58 (d,  $J_{H-H} = 7.1$ , 3H); 1.54-1.56 (m, 1H); 1.51 (a, 1H); 1.48 (br, 1H); 1.35 (t,  $J_{H-H} = 6.8$ , 1H); 1.15-1.25 (m, 2H); 0.90-0.99 (m, 1H); 0.79 (cd,  $J_{H-H} = 3.2$ , 12.3 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 169.4; 143.4 (d,  $^3J_{P-C} = 5.7$  Hz); 143.2 (d,  $^3J_{P-C} = 3.7$  Hz); 128.6; 128.2; 127.2; 127.1; 127.0; 126.9; 61.4 (d,  $J_{P-C} = 11.5$  Hz); 59.2 (d,  $J_{P-C} = 12.3$  Hz); 52.9 (d,  $J_{P-C} = 9.3$  Hz); 52.7; 49.7 (d,  $J_{P-C} = 5.2$  Hz); 30.6 (d,  $J_{P-C} = 9.3$  Hz); 29.0 (d,  $J_{P-C} = 9.2$  Hz); 24.4; 24.3; 19.8; 16.7. **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 15.8 **IR**  $\tilde{\nu}_{max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3090.5, 2930.5, 2869.9, 2104.0, 1710.0, 1661.3, 1600.7, 1494.0, 1452.4, 1381.6, 1299.3, 1282.7, 1210.5, 1179.5, 1152.5, 1136.5, 1080.7, 1057.8, 1019.3, 994.4, 967.7, 931.1, 915.4, 848.2, 780.8, 763.2, 730.9, 697.8, 664.1, 625.8, 593.2, 559.0. **EMHR ESI-TOF** [M + H]<sup>+</sup> (m/z) Calcd. para [C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>N<sub>6</sub>P + H]<sup>+</sup>: 467.231890; encontrado: 467.231900 (error = 0.022626 ppm).



**(3aR,7aR)-2-oxido-N-(2-azidoacetil)-octahidro-1,3-bis[(1R)-1-feniletil]-2H-1,3,2-benzodiazafosfol-2-amina, (1R,2R,1'R,2'R)-22:** Se siguió el procedimiento general con 0.35 g (0.69 mmol) de (1R,2R,1'R,2'R)-**21** y 0.054 g (0.83 mmol) de azida de sodio para generar 0.32 g (0.68 mmol, 99%) del producto deseado como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} - 44.9$ , ( $c = 0.36$ , CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.64 (a, 1H); 7.47 (d,  $J_{H-H} = 7.7$  Hz, 2H); 7.38 (d,  $J_{H-H} = 7.6$  Hz, 2H); 7.30 (c,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 4H); 7.17-7.25 (m, 2H); 4.46 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$ ,  $^3J_{P-H} = 19.3$  Hz, 1H); 4.22 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1$ ,  $^3J_{P-H} =$

4.9 Hz, 1H); 3.65 (s, 3H); 2.85 (td,  $J_{H-H} = 2.9, 10.3$  Hz, 1H); 1.81 (d,  $J_{H-H} = 10.7$  Hz, 1H); 1.65 (d,  $J_{H-H} = 6.9, 3H$ ); 1.53-1.61 (m, 2H); 1.49 (d,  $J_{H-H} = 7.0, 3H$ ); 1.31 (cd,  $J_{H-H} = 3.1, 11.8$  Hz, 1H); 1.10-1.27 (m, 2H); 0.95-1.07 (m, 1H); 0.73 (cd,  $J_{H-H} = 2.7, 12.2$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}C$**  (100.5 MHz,  $CDCl_3$ ): 168.8; 146.5; 140.7 (d,  $^3J_{P-C} = 1.6$  Hz); 128.5; 128.4; 127.3; 127.4; 127.0; 126.5; 62.4 (d,  $J_{P-C} = 12.3$  Hz); 61.7 (d,  $J_{P-C} = 10.7$  Hz); 54.9 (d,  $J_{P-C} = 5.0$  Hz); 52.7; (d,  $J_{P-C} = 8.9$  Hz); 51.3 (d,  $J_{P-C} = 4.2$  Hz); 30.2 (d,  $J_{P-C} = 8.8$  Hz); 29.3 (d,  $J_{P-C} = 9.2$  Hz); ; 24.5; 24.2; 22.7; 18.5. **RMN de  $^{31}P$**  (161.8 MHz,  $CDCl_3$ ): 14.0 **IR**  $\tilde{\nu}_{max}$  (ATR)  $cm^{-1}$ : 3085.1, 2932.6, 2867.6, 2103.6, 1708.4, 1477.4, 1450.1, 1374.4, 1353.5, 1297.8, 1278.2, 1205.8, 1178.2, 1134.8, 1076.4, 1059.6, 1020.9, 964.6, 930.9, 916.5, 848.3, 793.5, 762.5, 731.3, 698.7, 653.4, 621.4, 599.7. **EMHR ESI-TOF**  $[M + H]^+$  (m/z) Calcd. para  $[C_{24}H_{31}O_2N_6P + H]^+$ : 467.231890; encontrado: 467.231900 (error = 0.022626 ppm).

**Hidrogenación catalítica de las azidas **22** para generar los compuestos **20**.** En un matraz de fondo redondo acondicionado con atmósfera de argón y equipado con agitador magnético se disuelve un equivalente de la azida **22** correspondiente en metanol. Se añaden con cuidado 15% p/p de paladio sobre carbón (1% Pd/C). Posteriormente el matraz de reacción se carga con gas hidrógeno usando globos y jeringas. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas hasta el consumo total del material de partida (corroborado por CCF). La mezcla se filtra sobre celita para eliminar el catalizador, y el filtrado es concentrado al vacío. El producto es purificado por cromatografía en columna ( $SiO_2$ :  $CH_2Cl_2$ -MeOH 98:2).



**(3aS,7aS)-2-oxido-N-(2-aminoacetyl)-octahidro-1,3-bis[(1R)-1-feniletil]-**

**2H-1,3,2-benzodiazafosfol-2-amina, (1S,2S,1'R,2'R)-20:** Se realizó la

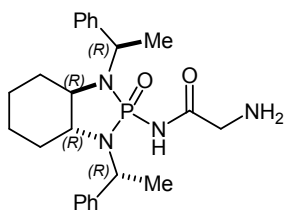
hidrogenación catalítica con 0.4 g (0.86 mmol) de la azida (1S,2S,1'R,2'R)-

**22**, 0.060 g de paladio sobre carbón y fue cargado con tres globos llenos

de hidrógeno. Se obtuvieron 0.33 g (0.75 mmol, 87%) de (1S,2S,1'R,2'R)-**20** como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} + 92.4$ , (c = 0.34,  $CHCl_3$ ). **RMN de  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.98 (a, 1H); 7.44-7.52 (m, 4H); 7.25-7.32 (m, 4H); 7.12-7.22 (m, 2H); 4.51 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0, ^3J_{P-H} = 13.6$  Hz, 1H); 4.42 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1, ^3J_{P-H} = 16.9$  Hz, 1H); 3.60-3.72 (m, 1H); 3.33 (d,  $J_{H-H} = 17.8, 1H$ ); 3.28 (d,  $J_{H-H} = 17.8$  Hz, 1H); 2.81(td,  $J_{H-H} = 2.7, 10.5$  Hz, 1H); 1.76 (a, 2H); 1.64 (d,  $J_{H-H} = 7.1, 3H$ ); 1.58-1.62 (m, 1H); 1.56 (d,  $J_H$

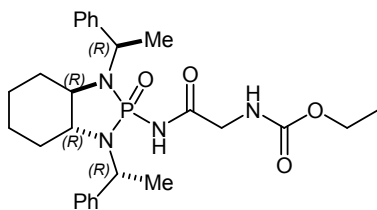


$H = 7.1$ , 3H); 1.34-1.53 (m, 3H); 1.10-1.20 (m, 2H); 0.93 (ct,  $J_{H-H} = 3.9$ , 13.2 Hz, 1H); 0.75 (cd,  $J_{H-H} = 3.4$ , 12.3 Hz, 1H). **RMN de  $^{13}C$**  (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ): 175.6; 143.6 (d,  $^3J_{P-C} = 6.1$  Hz); 143.6 (d,  $^3J_{P-C} = 4.1$  Hz); 128.5; 128.1; 127.4; 127.1; 127.0; 126.9; 61.3 (d,  $J_{P-C} = 11.5$  Hz); 59.2 (d,  $J_{P-C} = 12.3$  Hz); 52.7 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz); 49.6; (d,  $J_{P-C} = 5.4$  Hz); 46.2 (d,  $J_{P-C} = 8.4$  Hz); 30.5 (d,  $J_{P-C} = 9.5$  Hz); 29.1 (d,  $J_{P-C} = 9.4$  Hz); ; 24.4; 24.3; 19.7 (d,  $^3J_{P-C} = 1.9$  Hz); 16.8. **RMN de  $^{31}P$**  (202.5 MHz,  $CDCl_3$ ): 15.5 **IR**  $\tilde{\nu}_{max}$  (ATR)  $cm^{-1}$ : 3068.2, 2936.4, 1699.0, 1447.8, 1380.7, 1299.5, 1207.7, 1182.5, 1152.6, 1080.3, 1058.2, 1018.8, 992.3, 968.3, 931.1, 900.1, 851.5, 754.0, 732.0, 967.9, 664.3, 617.3, 597.5, 576.3. **EMHR ESI-TOF**  $[M + H]^+$  (m/z) Calcd. para  $[C_{24}H_{33}O_2N_4P + H]^+$  : 441.241392; encontrado: 441.241613 (error = 0.502010 ppm).



**(3aR,7aR)-2-oxido-N-(2-aminoacetyl)-octahidro-1,3-bis[(1R)-1-feniletil]-2H-1,3,2-benzodiazafosfol-2-amina, (1R,2R,1'R,2'R)-20**: Se realizó la hidrogenación catalítica con 0.29 g (0.63 mmol) de la azida (1R,2R,1'R,2'R)-22, 0.030 g de paladio sobre carbón y fue cargado con tres

globos llenos de hidrógeno. Se obtuvieron 0.25 g (0.57 mmol, 91%) de (1R,2R,1'R,2'R)-20 como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} - 60.9$ , (c = 0.35,  $CHCl_3$ ). **RMN de  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.12 (a, 1H); 7.50 (d,  $J_{H-H} = 7.5$  Hz, 2H); 7.40 (d,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 2H); 7.25-7.33 (m, 4H); 7.13-7.23 (m, 2H); 4.42 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.9$ ,  $^3J_{P-H} = 21.9$  Hz, 1H); 4.18 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.2$ ,  $^3J_{P-H} = 8.5$  Hz, 1H); 3.66 (td,  $J_{H-H} = 2.3$ , 10.6 Hz, 1H); 3.04 (s, 2H); 2.89 (td,  $J_{H-H} = 3.2$ , 10.5 Hz, 1H); 1.88(d,  $J_{H-H} = 12.1$  Hz, 1H); 1.65 (d,  $J_{H-H} = 7.0$ , 3H); 1.62 (br, 1H); 1.51-1.55 (m, 2H); 1.50 (d,  $J_{H-H} = 7.1$ , 3H); 1.30 (cd,  $J_{H-H} = 3.6$ , 12.0 Hz, 1H); 1.17 (ct,  $J_{H-H} = 3.8$ , 13.3 Hz, 1H); 1.06 (ct,  $J_{H-H} = 3.8$ , 13.2 Hz, 1H); 0.70 (cd,  $J_{H-H} = 3.7$ , 12.4 Hz, 1H). **RMN de  $^{13}C$**  (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ): 174.7; 147.0 (d,  $^3J_{P-C} = 4.6$  Hz); 141.0 (d,  $^3J_{P-C} = 1.8$  Hz); 128.8; 128.4; 128.2; 128.1; 127.1; 126.8; 126.6, 62.5 (d,  $J_{P-C} = 12.0$  Hz); 61.5 (d,  $J_{P-C} = 10.6$  Hz); 55.2 (d,  $J_{P-C} = 4.6$  Hz); 51.4 (d,  $J_{P-C} = 4.0$  Hz); 45.8 (d,  $J_{P-C} = 7.6$  Hz); 30.3 (d,  $J_{P-C} = 8.7$  Hz); 29.0 (d,  $J_{P-C} = 9.3$  Hz); 24.6 (d,  $J_{P-C} = 1.2$  Hz); 24.2; 22.7 (d,  $^3J_{P-C} = 4.5$  Hz); 17.5 (d,  $J_{P-C} = 2.2$  Hz). **RMN de  $^{31}P$**  (202.5 MHz,  $CDCl_3$ ): 13.8 **IR**  $\tilde{\nu}_{max}$  (ATR)  $cm^{-1}$ : 3092.7, 2934.4, 2868.8, 1698.8, 1449.8, 1374.7, 1298.5, 1204.3, 1182.3, 1135.4, 1076.3, 1059.5, 1020.7, 964.0, 930.6, 900.2, 855.8, 762.3, 730.8, 699.0, 653.9, 599.2. **EMHR ESI-TOF**  $[M + H]^+$  (m/z) Calcd. for  $[C_{24}H_{33}O_2N_4P + H]^+$  : 441.241392; found: 441.241320 (error = -0.162024 ppm).

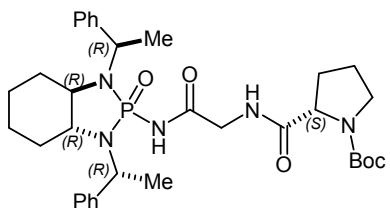


**(3aR,7aR)-2-oxido-N-(2-amino-N-etoxicarbonilacetil)-octahidro-1,3-bis[(1R)-1-feniletíl]-2H-1,3,2-benzodiazafosfol-2-amina, (1R,2R,1'R,2'R)-23:** En un matraz de fondo redondo de 50 mL

acondicionado con atmósfera de argón y equipado con una barra de agitación, se disolvieron 0.1 g (0.48 mmol) de *N*-Boc-(*S*)-Prolina en 25 mL de tetrahidrofurano anhidro, luego 0.05 g (0.07 mL, 0.48 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se enfrió a 3° C para la adición gota a gota de 0.06 g (0.05 ml, 0.52 mmol) de cloroformiato de etilo, la mezcla se agitó a 3° C durante 30 minutos antes de la adición de 0.21 g (0.48 mmol) de (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**20** en THF anhidro. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales hasta que se consumió el material de partida (verificado por CCF). La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>: DCM/MeOH 95:5) para obtener 0.16 g (0.31 mmol, 65%) del compuesto de carbamato de etilo **20** como un aceite incoloro. **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.48 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 7.4 Hz, 2H); 7.39 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 7.3 Hz, 2H); 7.35-7.11 (m, 6H); 5.29 (s, 1H); 4.44 (dc, <sup>3</sup>*J*<sub>H-H</sub> = 6.7, <sup>3</sup>*J*<sub>P-H</sub> = 19.9 Hz, 1H); 4.26-4.16 (m, 1H); 4.14 (c, *J*<sub>H-H</sub> = 7.1, 2H); 3.70-3.60 (m, 2H); 2.85 (t, *J*<sub>H-H</sub> = 9.2, 1H); 1.88-1.77 (m, 1H); 1.63 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 6.8 Hz, 3H); 1.59-1.54 (m, 2H); 1.50 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 6.9, 3H); 1.35-1.12 (m, 3H); 1.23 (t, *J*<sub>H-H</sub> = 7.0, 3H); 1.08-0.95 (m, 1H); 0.94-0.82 (m, 1H); 0.81-0.58 (m, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.7; 158.6; 146.3; 140.5; 128.3; 127.2; 126.7; 126.4; 62.4 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 10.8 Hz); 61.3; 55.0; 51.2; 45.2; 30.1; 29.7; 29.1; 24.4; 24.0; 23.3; 17.9; 14.6. **RMN de <sup>31</sup>P** (121.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.1 **EMHR ESI-TOF** [M + H]<sup>+</sup> (m/z) Calcd. for [C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>P + H]<sup>+</sup>: 513.262521; found: 513.262522 (error = 0.002080 ppm).

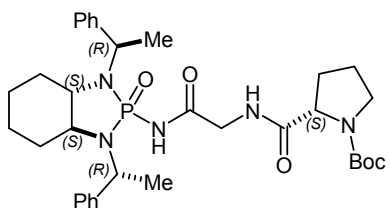
**Metodología general para la síntesis de los catalizadores *N*-Boc protegidos 24a-d.** En un matraz de fondo redondo acondicionado con atmósfera de argón y equipado con una barra de agitación, se disuelven 2.0 equivalentes de *N*-Boc-(*R*)- o *N*-Boc-(*S*)-prolina en acetonitrilo anhidro. Posteriormente se adiciona de *N*-metilmorfolina (3.0 equivalentes). La mezcla de reacción es enfriada a 3° C para la adición lenta de 2.4 equivalentes de anhídrido propilfosfónico (T3P®, 50% en peso en AcOEt). La reacción se agita a 3° C durante 30 minutos antes de la adición del compuesto **20** (1.0 equivalente). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante

24 horas hasta el consumo total del material de partida (corroborado por TLC). La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 1.0 M (3 veces), tartrato de sodio y potasio (50% en peso) y finalmente salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. El producto se purifica por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>: Hex/AcOEt 95:5 a 7:3).

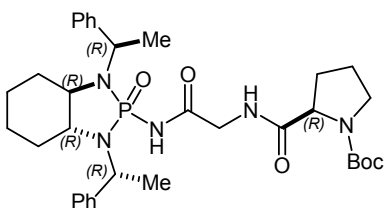


**(1R,2R,1'R,2'R,2''S)-24a:** Se siguió el procedimiento general con 0.15 g (0.34 mmol) de (1R,2R,1'R,2'R)-**20**, 0.15 g (0.68 mmol) de *N*-Boc-(*S*)-prolina, 0.11 g (0.12 mL, 1.02 mmol) de *N*-metilmorfolina y 0.26 g (0.49 mL, 0.82 mmol) de T3P® para obtener 0.16 g (0.26 mmol, 75%) del compuesto **24a** como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} - 70.3$ , ( $c = 0.37$ , CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.46 (d,  $J_{H-H} = 7.6$  Hz, 2H); 7.39 (d,  $J_{H-H} = 7.5$  Hz, 2H); 7.25-7.33 (m, 4H); 7.13-7.22 (m, 2H); 4.45 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1$ ,  $^3J_{P-H} = 19.4$  Hz, 1H); 3.92-4.36 (m, 2H); 3.27-3.80 (m, 5H); 3.52-3.04 (m, 2H); 2.11-2.26 (m, 1H); 1.72-1.96 (m, 3H); 1.61 (d,  $J_{H-H} = 6.6$  Hz, 3H); 1.38-1.56 (m, 15H); 1.20-1.29 (m, 2H); 1.10-1.18 (m, 1H); 0.96-1.05 (m, 1H); 0.64-0.77 (m, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 172.7; 169.9; 146.5; 140.4; 128.5 (2C); 128.4 (4C); 127.5; 126.9; 126.6 (2C); 80.7; 62.5 (d,  $J_{P-C} = 12.2$  Hz); 61.4 (d,  $J_{P-C} = 10.6$  Hz); 60.1; 55.2; 53.6; 51.2; 47.3; 43.8; 31.3; 30.2; 29.3; 28.6; 24.6; 24.2; 22.6; 18.2. **RMN de <sup>31</sup>P** (161.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.9. **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, t.a.): 8.96 (d,  $J_{H-H} = 7.9$  Hz, 1H); 7.98 (a, 1H); 7.45 (d,  $J_{H-H} = 7.6$  Hz, 2H); 7.41 (d,  $J_{H-H} = 7.2$  Hz, 2H); 7.32 (t,  $J_{H-H} = 7.6$  Hz, 2H); 7.26 (t,  $J_{H-H} = 7.6$  Hz, 2H); 7.21 (t,  $J_{H-H} = 7.3$  Hz, 1H); 7-15 (t,  $J_{H-H} = 7.3$  Hz, 1H); 4.44 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1$ ,  $^3J_{P-H} = 14.4$  Hz, 1H); 4.05-4.20 (m, 2H); 3.34-3.39 (m, 1H); 3.24-3.29 (m, 1H); 2.45-2.55 (m, 2H); 2.03-2.15 (m, 1H); 1.70-1.85 (m, 3H); 1.55-1.67 (m, 1H); 1.49 (d,  $J_{H-H} = 7.3$  Hz, 3H); 1.46 (d,  $J_{H-H} = 7.2$  Hz, 3H); 1.32-1.43 (m, 13H); 0.95-1.09 (m, 2H); 0.70-0.79 (m, 1H); 0.45 (c,  $J_{H-H} = 12.0$  Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, t.a.): 173.4; 170.9; 154.1; 148.0; 141.5; 128.7 (2C); 128.6 (2C); 128.1 (2C); 127.4; 127.0; 126.6 (2C); 79.4; 62.3 (d,  $J_{P-C} = 11.6$  Hz); 61.5 (d,  $J_{P-C} = 11.0$  Hz); 60.3; 55.3; 54.7; 51.0 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz); 47.0; 43.2 (d,  $J_{P-C} = 10.7$  Hz); 31.6; 30.1; 28.5; 24.6; 24.1; 23.7; 22.8; 20.0. **RMN de <sup>31</sup>P** (161.8 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, t.a.): 13.8. **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): 8.44 (a, 1H); 7.61 (a, 1H); 7.47 (d,  $J_{H-H} = 7.6$  Hz, 2H); 7.42 (d,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 2H); 7.32 (t,  $J_{H-H} = 7.6$  Hz, 2H); 7.26 (t,  $J_{H-H} = 7.6$  Hz, 2H); 7.21 (t,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 1H); 7-16 (t,  $J_{H-H} = 7.3$  Hz, 1H); 4.48 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.2$ ,  $^3J_{P-H} = 14.6$  Hz, 1H); 4.12-4.24 (m, 2H); 3.369 (t,  $J_{H-H}$

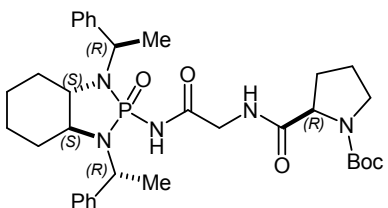
= 5.7, 16.9 Hz, 2H); 3.49-3.58 (m, 1H); 3.28-3.39 (m, 2H); 2.55-2.64 (m, 1H); 2.44-2.54 (m, 1H); 2.04-2.16 (m, 1H); 1.73-1.91 (m, 3H); 1.62-1.68 (m, 1H); 1.53 (d,  $J_{H-H} = 7.0$  Hz, 3H); 1.51 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.32-1.47 (m, 12H); 1.11 (cd,  $J_{H-H} = 3.4, 12.0$  Hz, 1H); 1.02 (ct,  $J_{H-H} = 3.6, 13.1$  Hz, 1H); 0.84 (ct,  $J_{H-H} = 3.2, 13.2$  Hz, 1H); 0.59 (cd,  $J_{H-H} = 3.2, 12.2$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): 173.2; 170.8 (d,  $J_{P-C} = 3.5$  Hz); 154.4; 147.3 (d,  $J_{P-C} = 4.0$  Hz); 141.7 (d,  $J_{P-C} = 2.6$  Hz); 128.5 (2C); 128.4 (2C); 128.2 (2C); 127.3; 126.9; 126.8 (2C); 79.6; 62.1 (d,  $J_{P-C} = 12.3$  Hz); 61.9 (d,  $J_{P-C} = 10.8$  Hz); 60.5; 54.6 (d,  $J_{P-C} = 4.6$  Hz); 51.5 (d,  $J_{P-C} = 4.5$  Hz); 47.2; 43.8 (d,  $J_{P-C} = 9.0$  Hz); 31.0; 30.2 (d,  $J_{P-C} = 9.1$  Hz); 28.7; 24.6; 24.2; 23.9; 22.5 (d,  $J_{P-C} = 4.3$  Hz); 19.8 (d,  $J_{P-C} = 4.0$  Hz). **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (161.8 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): 14.0. **EMHR ESI-TOF**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{N}_5\text{P} + \text{H}]^+$ : 638.346585; encontrado: 638.346941 (error = 0.557658 ppm).



**(1S,2S,1'R,2'R)-24b**: Se siguió el procedimiento general con 0.4 g (0.91 mmol) de (1S,2S,1'R,2'R)-**20**, 0.39 g (1.82 mmol) de *N*-Boc-(*S*)-prolina, 0.28 g (0.3 mL, 2.73 mmol) de *N*-metilmorfolina y 0.7 g (1.31 mL, 2.18 mmol) de T3P® para obtener 0.42 g (0.65 mmol, 71%) de producto **24b** como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} + 36.3$ , ( $c = 0.347$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.52 (a, 1H); 7.46 (d,  $J_{H-H} = 7.6$  Hz, 2H); 7.43 (d,  $J_{H-H} = 7.7$  Hz, 2H); 7.30 (t,  $J_{H-H} = 7.6$  Hz, 2H); 7.25 (t,  $J_{H-H} = 7.5$  Hz, 2H); 7.19 (d,  $J_{H-H} = 7.6$  Hz, 2H); 7.16 (d,  $J_{H-H} = 7.3$  Hz, 2H); 4.47 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.7$ ,  $^3J_{P-H} = 13.3$  Hz, 1H); 4.28-4.41 (m, 1H); 4.24 (a, 1H); 4.01-4.16 (m, 1H); 3.85-3.96 (m, 1H); 3.25-3.63 (m, 3H); 2.78 (t,  $J_{H-H} = 9.7$  Hz, 1H); 2.09- 2.20 (m, 1H); 1.76-1.94 (m, 2H); 1.60 (d,  $J_{H-H} = 7.0$  Hz, 3H); 1.36-1.57 (m, 7H); 1.46 (s, 9H); 1.19-1.31 (m, 1H); 1.05-1.17 (m, 2H) 0.91 (a-c,  $J_{H-H} = 12.8$  Hz, 1H); 0.70 (a-c,  $J_{H-H} = 10.6$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 172.6; 171.2; 170.7; 155.1; 143.4; 128.6 (2C); 127.0 (2C); 126.9 (2C); 126.8 (2C); 80.5; 61.3 (d,  $J_{P-C} = 11.7$  Hz); 60.7; 59.9 (d,  $J_{P-C} = 12.2$  Hz); 52.9 (d,  $J_{P-C} = 3.3$  Hz); 49.3 (d,  $J_{P-C} = 5.1$  Hz); 47.1; 43.8; 31.2; 30.5 (d,  $J_{P-C} = 9.5$  Hz); 29.2, 28.8 (d,  $J_{P-C} = 9.3$  Hz); 28.5; 24.3; 24.2; 19.9; 16.2. **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 15.9. **EMHR ESI-TOF**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{N}_5\text{P} + \text{H}]^+$ : 638.346585; encontrado: 638.34665 (error = 0.101794 ppm).



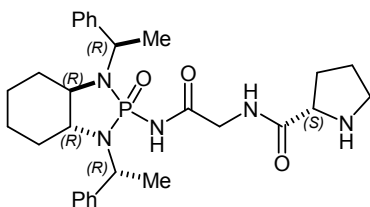
**(1R,2R,1'R,2'R,2''R)-24c:** Se utilizó el procedimiento general con 0.3 g (0.68 mmol) de *(1R,2R,1'R,2'R)*-**20**, 0.29 g (1.36 mmol) de *N*-Boc-*(R)*-prolina, 0.21 g (0.23 mL, 2.04 mmol) de *N*-metilmorfolina y 0.52 g (0.97 mL, 1.63 mmol) de T3P® generando 0.31 g (0.49 mmol, 72 %) de **24c** como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} - 2.9$ , ( $c = 0.347$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.26 (a, 1H); 7.45 (a, 2H); 7.37 (d,  $J_{H-H} = 7.5$  Hz, 2H); 7.24-7.31 (m, 4H); 7.13-7.21 (m, 2H); 4.44 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.9$ ,  $^3J_{P-H} = 18.6$  Hz, 1H); 4.26 (a, 1H); 4.15 (a, 1H); 3.30-3.87 (m, 5H); 2.73-2.88 (m, 1H); 2.13-2.30 (m, 2H); 1.95 (a, 1H); 1.87 (a, 1H); 1.77 (a, 1H); 1.60 (d,  $J_{H-H} = 6.8$  Hz, 3H); 1.38-1.57 (m, 15H); 1.24 (a-c,  $J_{H-H} = 10.7$  Hz, 1H); 1.14 (ct,  $J_{H-H} = 4.0, 13.0$  Hz, 1H); 0.97 (a-c,  $J_{H-H} = 13.2$  Hz, 1H); 0.68 (a-c,  $J_{H-H} = 11.8$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 175.5; 170.5; 146.7; 140.7 (d,  $^3J_{P-C} = 5.8$  Hz); 140.64 (d,  $^3J_{P-C} = 5.0$  Hz); 128.4 (2C); 128.3 (4C); 127.2; 126.8; 126.5 (2C); 80.6; 62.4 (d,  $J_{P-C} = 12.2$  Hz); 61.4 (d,  $J_{P-C} = 10.8$  Hz); 60.1; 55.1 (d,  $J_{P-C} = 3.3$  Hz); 51.2 (d,  $J_{P-C} = 3.5$  Hz); 47.2; 31.2 (d,  $J_{P-C} = 4.0$  Hz); 30.2 (d,  $J_{P-C} = 8.1$  Hz); 29.4; 28.7; 28.47; 24.8; 24.5; 24.1; 22.6 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz); 18.4. **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13.9. **EMHR ESI-TOF**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{N}_5\text{P} + \text{H}]^+$ : 638.346585; encontrado: 638.346953 (error = 0.576457 ppm).



**(1S,2S,1'R,2'R,2''R)-24d:** Se utilizó el procedimiento general con 0.3 g (0.68 mmol) de *(1S,2S,1'R,2'R)*-**20**, 0.29 g (1.36 mmol) de *N*-Boc-*(R)*-prolina, 0.21 g (0.23 mL, 2.04 mmol) de *N*-metilmorfolina y 0.52 g (0.97 mL, 1.63 mmol) de T3P® para generar 0.37 g (0.57 mmol, 84%) de **24d** como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} + 102.2$ , ( $c = 0.365$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.42 (a, 1H); 7.45 (d,  $J_{H-H} = 7.5$  Hz, 4H); 7.24-7.32 (m, 4H); 7.09-7.21 (m, 2H); 4.43-4.46 (m, 1H); 4.32 (a, 1H); 4.23 (a, 1H); 3.85-4.16 (m, 2H); 3.24-3.67 (m, 3H); 2.75-2.85 (m, 1H); 2.09-2.30 (m, 2H); 1.92 (a, 1H); 1.82 (a, 1H); 1.60 (d,  $J_{H-H} = 6.8$  Hz, 3H); 1.52 (d,  $J_{H-H} = 6.5$  Hz, 3H); 2.21 (s, 9H); 1.35-1.57 (m, 4H); 1.07-1.19 (m, 2H); 0.87-0.97 (m, 1H); 0.72 (a, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 172.6; 170.4; 155.0; 143.5; 143.2; 128.6 (2C); 128.2 (2C); 127.2 (2C); 127.0 (3C); 126.9; 80.6; 61.3 (d,  $J_{P-C} = 11.4$  Hz); 60.1; 59.0 (d,  $J_{P-C} = 12.6$  Hz); 52.9; 49.5 (d,  $J_{P-C} = 5.1$  Hz); 47.4; 44.3; 43.8; 31.2; 30.5; 28.9; 28.6; 24.4; 24.3; 19.8; 16.5. **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

15.8. **EMHR ESI-TOF**  $[M + H]^+$  (m/z) Calcd. para  $[C_{34}H_{48}O_5N_5P + H]^+$  : 638.346585; encontrado: 638.346864 (error = 0.437034 ppm).

**Hidrólisis del grupo protector Boc para la obtención de los catalizadores libres 25a-d.** El compuesto **24** se disuelve en DCM y se enfría a 3 °C para la adición lenta de ácido trifluoroacético (10.0 equivalentes) disueltos en DCM. La mezcla se agita durante 12-24 horas hasta el consumo total del material de partida (corroborado por CCF). El diclorometano es removido por se evaporación, y el producto se disuelve en acetato de etilo. Posteriormente se añade NaOH 1.0 M o  $NH_4OH$ , y la mezcla se agita durante una hora adicional para liberar la sal de trifluoroacetato. Las fases se separan, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. El producto se purifica por cromatografía en columna ( $SiO_2$ : DCM/MeOH 98:2 a 95:5).

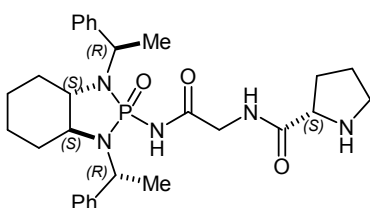


**(1R,2R,1'R,2'R,2''S)-25a:** Se siguió el procedimiento de desprotección con 0.16 g (0.25 mmol) de **24a** y 0.29 g (0.19 mL, 2.5 mmol) de ácido trifluoroacético para obtener 0.12 g (0.22 mmol, 88%) del catalizador deseado como una espuma blanca,

$[\alpha]_D^{25} - 57.9$ , (c = 0.333,  $CHCl_3$ ). **RMN de  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.89 (t,  $J_{H-H} = 5.2$  Hz, 1H); 7.74 (a, 1H); 7.49 (d,  $J_{H-H} = 7.5$  Hz, 2H); 7.40 (d,  $J_{H-H} = 7.3$  Hz, 2H); 7.33 (t,  $J_{H-H} = 7.7$  Hz, 2H); 7.29 (t,  $J_{H-H} = 7.7$  Hz, 2H); 7.23 (t,  $J_{H-H} = 7.4$  Hz, 1H); 7.19 (d,  $J_{H-H} = 7.3$  Hz, 1H); 4.45 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.8$ ,  $^3J_{P-H} = 20.2$  Hz, 1H); 4.20 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1$ ,  $^3J_{P-H} = 9.4$  Hz, 1H); 3.87 (dd,  $J_{H-H} = 6.6$ , 17.8 Hz, 1H); 3.80 (dd,  $J_{H-H} = 5.5$ , 9.2 Hz, 1H); 3.59-3.68 (m, 1H); 3.57 (dd,  $J_{H-H} = 4.5$ , 17.9 Hz, 1H); 3.01-3.11 (m, 1H); 2.91-3.0 (m, 1H); 2.79-2.90 (m, 1H); 2.07-2.37 (m, (3H)); 1.91 (hex,  $J_{H-H} = 6.5$  Hz, 1H); 1.84 (brd,  $J_{H-H} = 10.4$  Hz, 1H); 1.69-1.78 (m, 2H); 1.65 (d,  $J_{H-H} = 7.0$  Hz, 3H); 1.53-1.61 (m, 2H); 1.51 (d,  $J_{H-H} = 7.1$ , 3H); 1.30 (cd,  $J_{H-H} = 3.4$ , 12.1 Hz, 1H); 1.19 (ct,  $J_{H-H} = 3.6$ , 13.2 Hz, 1H); 1.04 (ct,  $J_{H-H} = 3.7$ , 13.3 Hz, 1H); 0.72 (cd,  $J_{H-H} = 3.3$ , 12.3 Hz, 1H). **RMN de  $^{13}C$**  (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ): 175.8; 170.4 (d,  $J_{P-C} = 2.5$  Hz); 146.6 (d,  $^3J_{P-C} = 4.2$  Hz); 140.7 (d,  $^3J_{P-C} = 1.8$  Hz); 128.5 (2C); 128.4 (2C); 127.3 (2C); 127.4; 126.9; 126.6 (2C); 62.4 (d,  $J_{P-C} = 12.2$  Hz); 61.5 (d,  $J_{P-C} = 10.9$  Hz); 60.7; 55.1 (d,  $J_{P-C} = 4.6$  Hz); 51.4 (d,  $J_{P-C} = 4.1$  Hz); 47.5; 43.5 (d,  $J_{P-C} = 9.4$  Hz); 30.9; 30.3 (d,  $J_{P-C} = 8.7$  Hz); 29.2 (d,  $J_{P-C} = 9.4$  Hz); 26.5; 24.5; 24.2 (d,  $J_{P-C} = 0.7$  Hz); 22.6 (d,  $J_{P-C} = 4.5$  Hz); 18.1 (d,  $J_{P-C} = 2.6$  Hz). **RMN de  $^{31}P$**  (202.5 MHz,  $CDCl_3$ ): 13.8

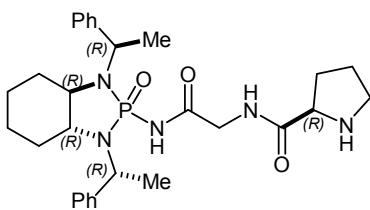
IR  $\tilde{\nu}_{\max}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2936.6, 2864.2, 1726.1, 1662.9, 1450.5, 1390.5, 1274.5, 1205.6, 1181.5, 1133.3, 1076.6, 1058.9, 1020.9, 965.0, 930.4, 899.1, 856.2, 767.4, 733.0, 700.1, 651.2, 613.9, 583.1 566.1.

EMHR ESI-TOF  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{N}_5\text{P} + \text{H}]^+$  : 538.294156; encontrado: 538.294118 (error =  $-0.069515$  ppm).



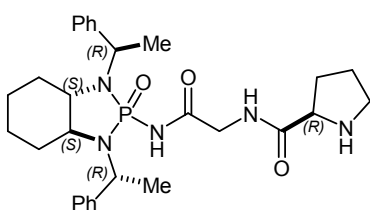
**(1S,2S,1'R,2'R,2''S)-25b**: Se siguió el procedimiento de desprotección con 0.39 g (0.61 mmol) de **24b** y 0.7 g (0.47 mL, 6.1 mmol) de ácido trifluoroacético para obtener 0.31 g (0.58 mmol, 95%) del catalizador deseado como una espuma blanca,

$[\alpha]_D^{25} + 52.3$ , ( $c = 0.30$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.26 (a, 1H); 8.07 (br, 1H); 7.49 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.5$  Hz, 2H); 7.45 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.9$  Hz, 2H); 7.30 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.7$  Hz, 2H); 7.27 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.7$  Hz, 2H); 7.15-7.22 (m, 2H); 4.50 (dc,  $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ ,  $^3J_{\text{P-H}} = 13.4$  Hz, 1H); 4.38 (dc,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ ,  $^3J_{\text{P-H}} = 17.4$  Hz, 1H); 4.14 (dd,  $J_{\text{H-H}} = 6.1$ , 17.9 Hz, 1H); 3.88 (dd,  $J_{\text{H-H}} = 4.6$ , 17.9 Hz, 1H); 3.81 (dd,  $J_{\text{H-H}} = 5.5$ , 9.1 Hz, 1H); 3.54-3.66 (m, 1H); 2.85-3.08 (m, 2H); 2.75-2.82 (m, 1H); 2.54 (br, 1H); 2.10-2.19 (m, 1H); 1.91 (hex,  $J_{\text{H-H}} = 6.7$  Hz, 1H); 1.66-1.77 (m, 2H); 1.63 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 3H); 1.53-1.60 (m, 2H); 1.53 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.1$ , 3H); 1.42-1.51 (m, 2H); 1.10-1.20 (m, 2H); 0.92 (ct,  $J_{\text{H-H}} = 3.7$ , 13.3 Hz, 1H); 0.71 (cd,  $J_{\text{H-H}} = 3.3$ , 12.3 Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 175.6; 171.1; 143.6 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 6.1$  Hz); 143.3 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 3.9$  Hz); 128.6 (2C); 128.1 (2C); 127.2 (2C); 127.1 (2C); 127.0; 126.9; 61.3 (d,  $J_{\text{P-C}} = 11.7$  Hz); 60.7; 59.0 (d,  $J_{\text{P-C}} = 12.2$  Hz); 52.9 (d,  $J_{\text{P-C}} = 3.5$  Hz); 49.5 (d,  $J_{\text{P-C}} = 5.5$  Hz); 47.4; 43.8 (d,  $J_{\text{P-C}} = 9.8$  Hz); 30.9; 30.5 (d,  $J_{\text{P-C}} = 9.5$  Hz); 28.9 (d,  $J_{\text{P-C}} = 9.3$  Hz); 26.4; 24.3 (d,  $J_{\text{P-C}} = 13.0$  Hz); 19.9; 16.5. **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 15.6 **IR**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2924.1, 2855.9, 1702.5, 1668.1, 1453.8, 1387.9, 1299.8, 1207.9, 1180.7, 1153.1, 1080.3, 1057.2, 1018.5, 1002.9, 969.4, 931.3, 899.6, 856.6, 781.7, 733.1, 698.3, 666.3. **EMHR ESI-TOF**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{N}_5\text{P} + \text{H}]^+$  : 538.294156; encontrado: 538.293414.



**(1R,2R,1'R,2'R,2''R)-25c**: Se siguió el procedimiento de desprotección con 0.28 g (0.45 mmol) de **24c** y 0.51 g (0.34 mL, 4.5 mmol) de ácido trifluoroacético para obtener 0.22 g (0.41 mmol, 91%) del catalizador deseado como una espuma blanca,

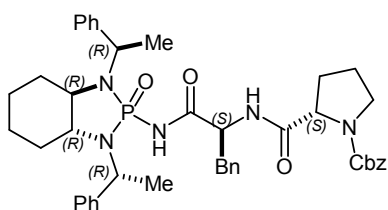
$[\alpha]_D^{25} - 11.6$ , ( $c = 0.32$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.44 (a, 1H); 7.98 (t,  $J_{H-H} = 4.9$  Hz, 1H); 7.46 (d,  $J_{H-H} = 7.7$  Hz, 2H); 7.38 (d,  $J_{H-H} = 7.8$  Hz, 2H); 7.27 (c,  $J_{H-H} = 8.1$  Hz, 4H); 7.18 (d,  $J_{H-H} = 7.3$  Hz, 1H); 7.14 (d,  $J_{H-H} = 6.7$  Hz, 1H); 4.44 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.9$ ,  $^3J_{P-H} = 18.2$  Hz, 1H); 4.17 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.2$ ,  $^3J_{P-H} = 9.1$  Hz, 1H); 3.91 (dd,  $J_{H-H} = 5.8$ , 17.9 Hz, 1H); 3.79 (dd,  $J_{H-H} = 5.5$ , 9.1 Hz, 1H); 3.55-3.66 (m, 2H); 2.90-3.10 (m, 2H); 2.75-2.84 (m, 1H); 2.56 (br, 1H); 2.08-2.19 (m, 1H); 1.90 (hex,  $J_{H-H} = 6.4$  Hz, 1H); 1.67-1.80 (m, 3H); 1.61 (d,  $J_{H-H} = 7.0$  Hz, 3H); 1.51-1.57 (m, 2H); 1.49 (d,  $J_{H-H} = 7.1$ , 3H); 1.45 (br, 1H); 1.25 (cd,  $J_{H-H} = 3.0$ , 12.1 Hz, 1H); 1.13 (ct,  $J_{H-H} = 3.4$ , 13.2 Hz, 1H); 0.91-1.01 (m, 1H); 0.66 (cd,  $J_{H-H} = 3.1$ , 12.3 Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 175.5; 170.5 (d,  $J_{P-C} = 2.5$  Hz); 146.8 (d,  $^3J_{P-C} = 4.1$  Hz); 140.9 (d,  $^3J_{P-C} = 2.1$  Hz); 128.5 (2C); 128.3 (2C); 128.2 (2C); 127.3; 126.8; 126.5 (2C); 62.4 (d,  $J_{P-C} = 12.2$  Hz); 61.5 (d,  $J_{P-C} = 10.9$  Hz); 60.6; 55.1 (d,  $J_{P-C} = 4.7$  Hz); 51.4 (d,  $J_{P-C} = 4.2$  Hz); 47.4; 43.4 (d,  $J_{P-C} = 9.8$  Hz); 30.9; 30.2 (d,  $J_{P-C} = 8.6$  Hz); 29.4 (d,  $J_{P-C} = 9.5$  Hz); 26.3; 24.4; 24.1; 22.6 (d,  $J_{P-C} = 4.6$  Hz); 18.7 (d,  $J_{P-C} = 3.0$  Hz). **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13.9 **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3090.8, 2931.3, 2865.0, 1704.9, 1667.6, 1449.7, 1375.1, 1298.1, 1275.6, 1204.8, 1180.7, 1135.9, 1077.4, 1059.4, 1020.6, 964.0, 931.1, 899.6, 857.7, 765.9, 732.4, 700.0, 648.1, 609.4, 573.0. **EMHR ESI-TOF**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{N}_5\text{P} + \text{H}]^+$  : 538.294156; encontrado: 538.294492 (error = 0.62527 ppm).



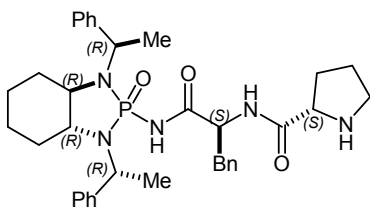
**(1S,2S,1'R,2'R,2''R)-25d**: Se siguió el procedimiento de desprotección con 0.37 g (0.57 mmol) de **24d** y 0.65 g (0.43 mL, 5.7 mmol) de ácido trifluoroacético para obtener 0.28 g (0.52 mmol, 91%) del catalizador deseado como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} + 103.9$ , ( $c = 0.307$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.35 (a, 1H); 8.05 (t,  $J_{H-H} = 4.6$  Hz, 1H); 7.48 (d,  $J_{H-H} = 7.7$  Hz, 2H); 7.45 (d,  $J_{H-H} = 8.1$  Hz, 2H); 7.31 (t,  $J_{H-H} = 7.7$  Hz, 2H); 7.26 (t,  $J_{H-H} = 7.6$  Hz, 2H); 7.20 (d,  $J_{H-H} = 7.5$  Hz, 1H); 7.16 (d,  $J_{H-H} = 7.3$  Hz, 1H); 4.50 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$ ,  $^3J_{P-H} = 13.8$  Hz, 1H); 4.36 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$ ,  $^3J_{P-H} = 17.6$  Hz, 1H); 4.10 (dd,  $J_{H-H} = 6.0$ , 17.9 Hz, 1H); 3.90 (dd,  $J_{H-H} = 4.6$ , 17.9 Hz, 1H); 3.79 (dd,  $J_{H-H} = 5.5$ , 9.1 Hz, 1H); 3.53-3.63 (m, 1H); 2.88-3.08 (m, 2H); 2.74-2.82 (m, 1H); 2.53 (a, 1H); 2.00-2.19 (m, 1H); 1.93 (hex,  $J_{H-H} = 6.4$  Hz, 1H); 1.64-1.78 (m, 2H); 1.63 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.57-1.60 (m, 1H); 1.55 (d,  $J_{H-H} = 7.1$ , 3H); 1.41-1.53 (m, 3H); 1.10-1.20 (m, 2H); 0.92 (ct,  $J_{H-H} = 3.8$ , 13.3 Hz, 1H); 0.73 (cd,  $J_{H-H} = 3.0$ , 12.3 Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):



175.6; 171.2; 143.6 (d,  $^3J_{P-C} = 5.8$  Hz); 143.3 (d,  $^3J_{P-C} = 3.7$  Hz); 128.6 (2C); 128.1 (2C); 127.2 (2C); 127.1 (2C); 127.0; 126.9; 61.3 (d,  $J_{P-C} = 11.7$  Hz); 60.7; 59.0 (d,  $J_{P-C} = 12.2$  Hz); 53.0 (d,  $J_{P-C} = 3.4$  Hz); 49.5 (d,  $J_{P-C} = 5.5$  Hz); 47.4; 43.8 (d,  $J_{P-C} = 9.9$  Hz); 30.9; 30.5 (d,  $J_{P-C} = 9.4$  Hz); 28.8 (d,  $J_{P-C} = 9.3$  Hz); 26.4; 24.3 (d,  $J_{P-C} = 10.3$  Hz); 19.9 (d,  $J_{P-C} = 1.6$  Hz); 16.6. **RMN de  $^{31}P$**  (202.5 MHz,  $CDCl_3$ ): 15.6 **IR**  $\tilde{\nu}_{max}$  (ATR)  $cm^{-1}$ : 30.85.8, 2940.3, 2871.4, 1710.0, 1662.0, 1470.0, 1447.3, 1386.1, 1299.6, 1208.1, 1185.1, 1152.9, 1081.1, 1058.1, 1018.5, 991.8, 968.5, 931.3, 900.0, 854.6, 781.3, 764.1, 733.1, 698.5, 663.1, 625.7, 607.8, 574.2. **EMHR ESI-TOF**  $[M + H]^+$  (m/z) Calcd. para  $[C_{29}H_{40}O_3N_5P + H]^+$ : 538.294156; encontrado: 538.293462 (error = 0.863058 ppm).



**(1R,2R,1'R,2'R,2''S,2'''S)-26:** El procedimiento general de acoplamiento para los compuestos **24** fue utilizado con 0.52 g (2.1 mmol) de *N*-Cbz-(*S*)-prolina, 0.53 g (0.57 mL, 5.2 mmol) de *N*-metilmorfolina, 0.67 g (0.57 mL, 2.4 mmol) de T3P® y 0.92 g (1.7 mmol) de (1R,2R,1'R,2'R,2''S)-**19**. Se obtuvieron 0.92 g (1.2 mmol, 71%) de catalizador protegido **26** como una espuma blanca. **RMN de  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 6.70-7.80 (m, 20H); 5.15 (d,  $^3J_{H-H} = 12.2$  Hz, 1H); 4.76 (a, 1H); 4.42-4.60 (m, 1H); 4.15-4.21 (m, 1H); 3.63-3.75 (m, 1H); 3.36-3.44 (m, 1H); 3.17-3.29 (m, 1H); 2.55-2.85 (m, 2H); 1.85-2.20 (m, 2H); 1.69-1.79 (m, 2H); 1.55-1.66 (m, 4H); 1.43-1.54 (m, 6H); 1.25-1.37 (m, 2H); 1.10-1.17 (m, 1H); 0.91-0.99 (m, 1H); 0.80-0.90 (m, 2H); 0.55-0.67 (m, 1H). **RMN de  $^{13}C$**  (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ): 172.7; 171.6; 155.8; 147.1 (d,  $^3J_{P-C} = 4.2$  Hz); 140.8 (d,  $^3J_{P-C} = 3.7$  Hz); 137.0; 136.6; 129.4; 128.7; 128.6; 128.4; 128.3; 128.2; 128.0; 127.4; 127.3; 127.1; 126.9; 126.8; 126.4; 67.5; 62.6 (d,  $J_{P-C} = 12.2$  Hz); 61.6 (d,  $J_{P-C} = 10.4$  Hz); 61.5; 60.1; 54.9 (d,  $J_{P-C} = 7.3$  Hz); 51.3; 47.7; 38.0; 31.1; 30.1 (d,  $J_{P-C} = 7.8$  Hz); 28.0; 24.4; 23.0; 22.8; 18.9; 14.4 (d,  $J_{P-C} = 8.0$  Hz). **RMN de  $^{31}P$**  (202.5 MHz,  $CDCl_3$ ): 14.4



**(1R,2R,1'R,2'R,2''S,2'''S)-27:** Se siguió la metodología de hidrogenación catalítica para reducir las azidas **22** con 0.5 g (0.66 mmol) de (1R,2R,1'R,2'R,2''S)-**26** y 0.07 g de Pd/C para obtener 0.39 g (0.62 mmol, 94%) de catalizador **27** como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} = -47.4$ , (c = 0.35,  $CHCl_3$ ). **RMN de  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.28 (a, 1H); 7.87 (d,  $J_{H-H} =$

8.3 Hz, 1H); 7.53 (d,  $J_{H-H} = 7.5$  Hz, 2H); 7.18-7.36 (m, 10H); 7.06-7.15 (m, 3H); 4.69 (ddd,  $J_{H-H} = 4.7$ , 8.4, 10.7 Hz, 1H); 4.53 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$ ,  $^3J_{P-H} = 17.0$  Hz, 1H); 4.17 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.2$ ,  $^3J_{P-H} = 8.3$  Hz, 1H); 3.66-3.75 (m, 1H); 3.63 (dd,  $J_{H-H} = 4.7$ , 9.2 Hz, 1H); 3.46 (dd,  $J_{H-H} = 4.7$ , 13.9 Hz, 1H); 2.86 (dt,  $J_{H-H} = 6.7$ , 10.1 Hz, 1H); 2.74-2.81 (m, 1H); 6.67 (dd,  $J_{H-H} = 10.8$ , 13.9 Hz, 1H); 2.52-2.61 (m, 1H); 2.00 (br, 1H); 1.84-1.93 (m, 1H); 1.70-1.80 (m, 1H); 1.63 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.41-1.55 (m, 6H); 1.50 (d,  $J_{H-H} = 7.0$  Hz, 3H); 1.31 (cd,  $J_{H-H} = 3.5$ , 12.1 Hz, 1H); 1.20-1.25 (m, 1H); 1.15 (ct,  $J_{H-H} = 3.5$ , 13.2 Hz, 1H); 0.95 (ct,  $J_{H-H} = 3.7$ , 13.3 Hz, 1H); 0.62 (cd,  $J_{H-H} = 3.3$ , 12.3 Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 175.5; 173.2 (d,  $J_{P-C} = 3.7$  Hz); 147.0 (d,  $^3J_{P-C} = 4.7$  Hz); 140.9 (d,  $^3J_{P-C} = 2.1$  Hz); 137.2; 129.4 (2C); 128.6 (2C); 128.4 (4C); 127.3; 127.0; 126.7; 126.5 (2C); 62.6 (d,  $J_{P-C} = 12.3$  Hz); 61.6 (d,  $J_{P-C} = 10.9$  Hz); 60.4; 55.4 (d,  $J_{P-C} = 4.4$  Hz); 51.5 (d,  $J_{P-C} = 4.0$  Hz); 47.3; 37.9; 30.7; 30.4 (d,  $J_{P-C} = 8.8$  Hz); 29.8 (d,  $J_{P-C} = 9.3$  Hz); 26.0; 24.5; 24.2; 22.6 (d,  $J_{P-C} = 4.2$  Hz); 19.0 (d,  $J_{P-C} = 3.1$  Hz). **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.5 **EMHR ESI-TOF**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{N}_5\text{P} + \text{H}]^+$  : 628.341106; encontrado: 628.341492 (error = 0.614856 ppm).

**Procedimiento general para la preparación de productos aldólicos racémicos derivados de arilcarbaldehídos.** En un vial equipado con agitador magnético se mezclaron 10.0 equivalentes de ciclohexanona con 10 equivalentes de NaOH como una solución 1.0 M en agua. Luego se añadió un equivalente del aldehído correspondiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 a 4 horas. Se añadió agua, y el producto se extrajo con AcOEt. Los productos aldólicos se purificaron por cromatografía en columna Hex-AcOEt 100:0 a 80:20.

**Procedimiento general para la reacción aldólica asimétrica con arilcarbaldehídos.** En un vial equipado con agitador magnético se suspendieron 0.01 mmol del catalizador correspondiente y 0.01 mmol de ácido benzoico en 1.0 mL de agua destilada, antes de la adición de 0.10 mL de ciclohexanona (1.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 3 °C durante 20 minutos y luego se añadieron 0.2 mmol del arilcarbaldehído correspondiente. La mezcla de reacción se dejó reaccionar a 3 °C durante el tiempo requerido. El producto se extrajo tres veces con acetato de etilo, la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexano/AcOEt 8:2 a 1:1). Los rendimientos se

calcularon después de la purificación, la relación diastereomérica se determinó por RMN de  $^1\text{H}$  del producto crudo y la relación enantiomérica se determinó por HPLC quiral. La espectroscopía de los productos esta de acuerdo con la reportada en la literatura (Tabla 3.3complemento).

**Tabla 3.3complemento. Caracterización de productos de la reacción aldólica enantioselectiva entre ciclohexanona y arilcarbaldehídos.**

Prod.	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) <sup>a</sup>	RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) <sup>b</sup>	HPLC <sup>c</sup>	Ref.
<b>29a</b>	7.52 (dd, $J = 1.5, 7.7$ Hz, 1H); 7.24-7.31 (m, 2H); 7.17 (td, $J = 1.6, 7.7$ Hz, 1H); 5.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 4.14 (a, OH); 2.61-2.68 (m, 1H); 2.40-2.46 (m, 1H); 2.26-2.35 (m, 1H); 2.01-2.08 (m, 1H); 1.75-1.81 (m, 1H); 1.46-1.70 (m, 5H).	215.4, 139.2, 133.0, 129.3, 128.8, 128.4, 127.4, 70.5, 57.7, 42.8, 30.5, 27.9, 25.0.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (95:5), 0.5 mL/min, 210 nm  31.8 min (M), 36.4 min (m) 16.1 min, 18.1 min (D)	11g
<i>ent-29a</i>			31.1 min (m), 35.8 min (M) 16.1 min, 18.1 min (D)	
<b>29b</b>	7.30 (s, 1H); 7.22-2.25 (m, 2H); 7.13-7.17 (m, 1H); 4.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 4.00 (a, OH); 2.54 (dddd, $J = 1.1, 4.8, 8.0, 13.5$ Hz, 1H); 2.41-2.46 (m, 1H); 2.26-2.37 (m, 1H); 2.00-2.09 (m, 1H); 1.72-1.79 (m, 1H); 1.59-1.70 (m, 2H); 1.45-1.58 (m, 2H); 1.20-1.32 (m, 1H)	215.3, 143.2, 134.4, 129.7, 128.1, 127.2, 125.4, 74.2, 57.3, 42.7, 30.8, 27.8, 24.7.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 0.5 mL/min, 210 nm  23.3 min (M), 25.5 min (m) 14.8 min, 16.6 min (D)	11g
<i>ent-29b</i>			23.3 min (m), 25.5 min (M) 14.8 min, 16.6 min (D)	
<b>29c</b>	7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 4.5 (dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz, 1H); 3.99 (d, $J = 2.7$ Hz, OH); 2.51-2.60 (m, 1H); 2.44-2.50 (m, 1H); 2.30-2.39 (m, 1H); 1.75-1.82 (m, 1H); 1.59-1.69 (m, 2H); 1.47-1.58 (m, 2H); 1.21-1.33 (m, 1H)	215.4, 139.6, 133.7, 128.6, 128.4, 127.3, 74.2, 57.5, 42.8, 30.8, 27.8, 24.8.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 0.5 mL/min, 210 nm  25.0 min (m), 28.4 min (M) 15.7 min, 17.9 min (D)	11i
<i>ent-29c</i>			25.0 min (M), 28.4 min (m) 15.7 min, 17.9 min (D)	
<b>29d</b>	7.45 (a, 1H); 7.37 (td, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H); 7.13-7.20 (m, 2H); 4.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); 4.04 (a, OH); 2.48-2.57 (m, 1H); 2.38-2.45 (m, 1H); 2.24-2.34 (m, 1H); 1.98-2.06 (m, 1H); 1.70-1.77 (m, 1H); 1.44-1.68 (m, 4H); 1.18-1.31 (m, 1H).	215.2, 143.6, 131.0, 130.1, 129.9, 125.9, 122.6, 74.1, 57.3, 42.7, 30.8, 27.8, 24.7.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 0.5 mL/min, 210 nm  24.7 min (M), 25.8 min (m) 15.2 min, 16.6 min (D)	11g
<i>ent-29d</i>			24.7 min (m), 25.8 min (M) 15.2 min, 16.6 min (D)	
<b>29e</b>	7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 4.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 4.00 (a, OH); 2.50-2.57 (m, 1H); 2.41-2.49 (m, 1H); 2.28-2.37 (m, 1H); 2.01-2.10 (m, 1H); 1.73-1.81 (m, 1H); 1.58-1.70 (m, 2H); 1.45-1.56 (m, 2H); 1.21-1.31 (m, 1H)	215.4, 140.1, 131.6, 128.8, 121.8, 74.2, 57.4, 42.7, 30.8, 27.8, 24.8.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 0.5 mL/min, 210 nm  27.1 min (m), 31.0 min (M) 14.6 min, 19.0 min (D)	11g
<i>ent-29e</i>			27.0 min (M), 31.0 min (m) 14.6 min, 19.0 min (D)	

<b>29f</b>	7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 4.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 4.06 (a, OH); 2.52-2.60 (m, 1H); 2.42-2.50 (m, 1H); 2.30-2.39 (m, 1H); 2.04-2.12 (m, 1H);	214.9, 146.5, 132.3, 127.9, 126.6, 111.7, 74.3, 57.2, 42.7, 30.8, 27.7, 24.7.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 0.5 mL/min, 210 nm	11i 11g
<i>ent-29f</i>	1.76-1.83 (m, 1H); 1.59-1.68 (m, 2H); 1.47-1.57 (m, 2H); 1.26-1.37 (m, 1H)		42.9 min (m), 54.2 min (M) 29.5 min, 33.8 min (D) 42.7 min (M), 54.2 min (m) 29.5 min, 33.8 min (D)	
<b>29g</b>	8.14-9.19 (m, 1H); 8.09-8.13 (m, 1H); 7.61-7.66 (m, 1H); 7.45-7.62 (m, 1H); 4.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 4.11 (a, OH); 2.54-2.64 (m, 1H); 2.41-2.49 (m, 1H); 2.29-2.39 (m, 1H); 2.03-2.11 (m, 1H);	215.0, 148.6, 143.4, 133.3, 129.4, 128.0, 123.6, 122.9, 122.1, 74.0, 57.2, 42.7, 30.8, 27.7, 24.7.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (95:5), 0.8 mL/min, 210 nm	11i 11g
<i>ent-29g</i>	1.74-1.82 (m, 1H); 1.46-1.68 (m, 4H); 1.28-1.40 (m, 1H)		41.9 min (M), 53.5 min (m) 32.4 min, 35.1 min (D) 42.2 min (m), 54.3 min (M) 32.4 min, 35.1 min (D)	
<b>29h</b>	8.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 4.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 4.09 (a, OH); 2.54-2.63 (m, 1H); 2.43-2.51 (m, 1H); 2.30-2.39 (m, 1H); 2.04-2.12 (m, 1H);	214.9, 148.5, 127.9, 126.7, 123.6, 74.0, 57.2, 42.7, 30.8, 27.7, 24.7.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 1.0 mL/min, 210 nm	11i 11g
<i>ent-29h</i>	1.77-1.86 (m, 1H); 1.46-1.71 (m, 4H); 1.29-1.40 (m, 1H)		21.9 min (m), 29.7 min (M) 16.1 min, 18.0 min (D) 21.9 min (M), 29.7 min (m) 16.1 min, 18.0 min (D)	
<b>29i</b>	7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); 7.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7.40 (t, $J = 8-0$ Hz, 1H); 5.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 4.01 (a, OH);	215.2, 139.9, 132.2, 128.3, 127.8, 125.5, 125.4, 122.9, 70.0, 57.7, 42.6, 30.4, 27.7, 25.0.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 0.5 mL/min, 210 nm	11i
<i>ent-29i</i>	2.77-2.72 (m, 1H); 2.49-2.53 (m, 1H); 2.33-2.42 (m, 1H); 2.01-2.09 (m, 1H); 1.72-1.79 (m, 1H); 1.48-1.69 (m, 2H); 1.28-1.34 (m, 2H)		21.9 min (M), 22.9 min (m) 21.8 min (m), 22.9 min (M)	
<b>29j</b>	7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); 4.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); 4.07 (a, OH); 2.52-2.61 (m, 1H); 2.40-2.47 (m, 1H); 2.26-2.36 (m, 1H); 2.01-2.09 (m, 1H);	215.1, 145.2 (d, $J = 1.3$ Hz), 130.2, 129.9, 127.5, 126.2, 125.4, 125.3, 125.2, 125.1, 74.2, 57.3, 42.7, 30.8, 27.8, 24.7.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (95:5), 1.0 mL/min, 210 nm	11i
<i>ent-29j</i>	1.71-1.79 (m, 1H); 1.57-1.68 (m, 2H); 1.44-1.56 (m, 2H); 1.23-1.34 (m, 1H)		16.2 min (m), 20.3 min (M) 9.0 min, 10.8 min (D) 16.6 min (M), 21.0 min (m) 9.0 min, 10.8 min (D)	
<b>29k</b>	7.24-7.36 (m, 5H); 4.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.90 (a, OH); 2.59-2.64 (m, 1H); 2.40-2.47 (m, 1H); 2.28-2.35 (m, 1H); 2.00-2.10 (m, 1H);	215.5, 140.8, 128.2, 128.0, 127.1, 127.0, 74.2, 57.5, 42.6, 30.9, 27.8, 24.7	Chiralpak OD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (95:5), 0.5 mL/min, 210 nm	11i
<i>ent-29k</i>	1.75-1.83 (m, 1H); 1.43-1.69 (m, 4H); 1.25-1.37 (m, 1H)		24.5 min (M), 32.3 min (m) 17.9 min, 20.4 min (D) 24.5 min (m), 30.6 min (M) 17.9 min, 20.4 min (D)	
<b>29l</b>	7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 4.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 3.93 (a, OH); 2.48-2.59 (m, 1H); 2.38-2.45 (m, 1H); 2.37 (s, 3H); 2.35-2.36 (m, 2H); 2.5 (a,	215.6, 137.9, 137.7, 128.9, 126.9, 74.5, 57.5, 42.6, 30.7, 27.8, 24.8	Chiralpak OD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (97:3), 1.0 mL/min, 210 nm	11i 11j
			12.7 min (M), 16.2 min (m) 9.7 min, 10.6 min (D)	

<i>ent</i> -29I	1H); 1.51-1.75 (m, 4H) 1.21-1.33 (m, 1H)		13.4 min (m), 16.4 min (M) 9.7 min, 10.6 min (D)	
-----------------	--	--	---	--

<sup>a</sup>Espectros obtenidos a temperatura ambiente en un equipo de 300 MHz. <sup>b</sup>Espectros obtenidos a temperatura ambiente a una frecuencia de 75.5 MHz. <sup>c</sup>M (enantiómero *anti* mayoritario), m (enantiómero *anti* minoritario), D (par enantiomérico *syn*)

**Procedimiento general para la reacción aldólica asimétrica con isatinas.** En un vial equipado con agitador magnético se suspendieron 0.02 mmol del catalizador correspondiente y 0.02 mmol de ácido benzoico en 1.0 mL de agua destilada, antes de la adición de 0.15 mL de ciclohexanona (1.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 3 °C durante 20 minutos y luego se añadieron 0.2 mmol de la isatina correspondiente. La mezcla de reacción se dejó reaccionar a 3° C durante 72 h, y luego se extrajo tres veces con acetato de etilo, la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 8:2 a 1:1). Los rendimientos se calcularon después de la purificación, la relación diastereomérica se determinó por RMN de <sup>1</sup>H del producto crudo y la relación enantiomérica se determinó por HPLC quiral. La caracterización de los productos está de acuerdo con la descrita en el Capítulo 2.

## 3.8 REFERENCIAS

1. Z. Tang, F. Jiang, L.-T. Yu, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262-5263.
2. Z. Tang, Z.-H. Yang, X.-H. Chen, L.-F. Cun, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285-9289.
3. S. Gandhi, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9411-9416.
4. (a) M. Raj, S. K. Ginotra, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4097-4099. (b) L. He, J. Jiang, Z. Tang, X. Cui, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z.; Gong, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 265-270. (c) F. Chen, S. Huang, H. Zhang, F. Liu, Y. Peng, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9585-9591. (d) M. R. Vishnumaya, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4289-4297. (e) B. Wang, G.-H. Chen, L.-Y. Liu, W.-X. Chang, J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2441-2448. (f) E. Tsandi, C. G. Kokotos, S. Kousidou, V. Ragoussis, G. Kokotos, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1444-1449. (j) S. Fotaras, C. G. Kokotos, E. Tsandi, G. Kokotos, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1310-1317.
5. (a) S. Fotaras, C. G. Kokotos, G. Kokotos, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5613-5619. (b) P. Revelou, C. G. Kokotos, P. Moutevelis-Minakakis, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8732-8738. (c) A. Psarra, C. G. Kokotos, P. Moutevelis-Minakakis, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 608-615.
6. H. J. Martin, B. List, *Synlett*, **2003**, *12*, 1901-1902
7. L.-X. Shi, Q. Sun, Z.-M. Ge, Y. Q. Zhu, T.-M. Cheng, T.-T. Li, *Synlett*, **2004**, *12*, 2215-2217.
8. (a) P. Krattiger, R. Kovasy, J. D. Revell, S. Ivan, H. Wennemers, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1101-1103. (b) J. D. Revell, H. Wennemers, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1046-1052. (c) Schnitzer, T.; Wennemers, *H. J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15356-15362.
9. (a) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481-2495. (b) J. Kofoed, J. Nielsen, J.-L. Raymond, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2445-2447. (c) G. Luppi, P. G. Cozzi, M. Monari, B. Kaptein, Q. B. Broxterman, C. Tomasini, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7418-7421. (d) M. Lei, L. Shi, G. Li, S. Chen, W. Fang, Z. Ge, T. Cheng, R. Li, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7892-7898. (e) V. D'Elia, H. Zwicknagl, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3262-3265. (f) M. Nisco, S. Pedatella, H. Ullah, J. H. Zaidi, D. Naviglio, Ö. Özdamar, R. Caputo, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9562-9565. (g) J. G. Hernández, E. Juaristi, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1464-1467. (h) J. G. Hernández, E. Juaristi, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6953-6959. (i) T. Kanemitsu, A. Umehara, M. Miyazaki, K. Nagata, T. Itoh, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 993-997. (j) J. G. Hernández, V. García-López, E. Juaristi, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 92-97. (k) Y.-H. Chen, P.-H. Sung, K. Sung, *Amino Acids* **2010**, *38*, 839-845. (l) C. Yolacan, M. E. Mavis, F. Aydogan, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3707-3713. (m) E. Machuca, Y. Rojas, E. Juaristi, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 46-53. (n) E.

- Machuca, E. Juaristi, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1144-1148. (o) A. Bisticha, I. Triandafillidi, C. G. Kokotos, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 102-108. (p) I. Triandafillidi, A. Bisticha, E. Voutyritsa, G. Galiatsatou, C. G. Kokotos, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 932-940. (q) P. Milbeo, K. Maurent, L. Moulat, A. Lebrun, C. Didierjean, E. Aubert, J. Martinez, M. Calmès, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1706-1715.
10. J. C. Sheehan, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067-1068.
11. H. Wissman, H.-J. Kleiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 133-134.





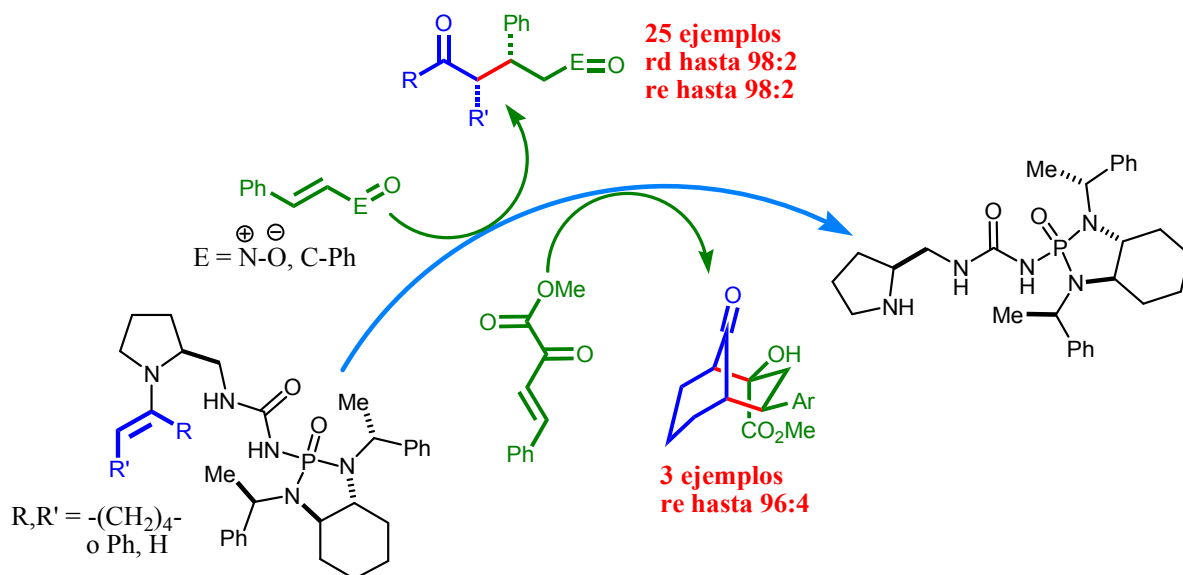
# CAPÍTULO 4

**SÍNTESIS DE *N*-DIAMINOFOSFORIL-*N'*-[(2*S*)-2-PIRROLIDINILMETIL]TIOUREA Y SU APLICACIÓN EN LA ADICIÓN DE MICHAEL ASIMÉTRICA EN PRESENCIA DE AGUA Y BAJO CONDICIONES LIBRES DE DISOLVENTE.**



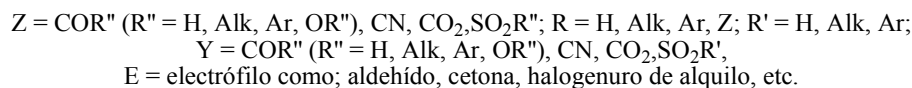
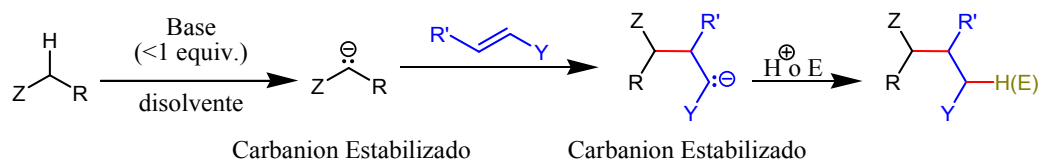
## 4.1 RESUMEN.

En este capítulo se presenta la adición de Michael altamente diastereoselectiva y enantioselectiva entre cetonas enolizables como ciclohexanona y acetofenona hacia *trans*- $\beta$ -nitroestirenos y chalconas en presencia de agua o condiciones libres de disolvente, catalizada por una nueva tiourea asimétrica. Este organocatalizador incorpora el fragmento hidrófobo quiral de fosforamida y el grupo (2*S*)-2-pirrolidinmetil que funge como el grupo catalíticamente activo para la activación *HOMO* de las cetonas. Los aductos de Michael, compuestos  $\gamma$ -nitrocarbonílicos y 1,5-dicarbonílicos, que son importantes bloques de construcción para moléculas más complejas fueron obtenidos con relaciones diastereoméricas hasta del 98:2 y relaciones enantioméricas de hasta el 98:2. Adicionalmente, fue posible extender la aplicabilidad de este nuevo organocatalizador para la ciclación formal (3+3) entre ciclohexanona y esteres metílicos de arilidenpiruvatos, la cual se lleva a cabo mediante un proceso en cascada que involucra una adición de Michael, seguido por una transferencia de protón y finalmente una adición aldólica intramolecular. Hasta donde conocemos, solo existen tres publicaciones que hacen frente a esta transformación que da lugar a interesantes productos bicíclicos cuya estructura base se encuentra en un número importante de productos naturales.



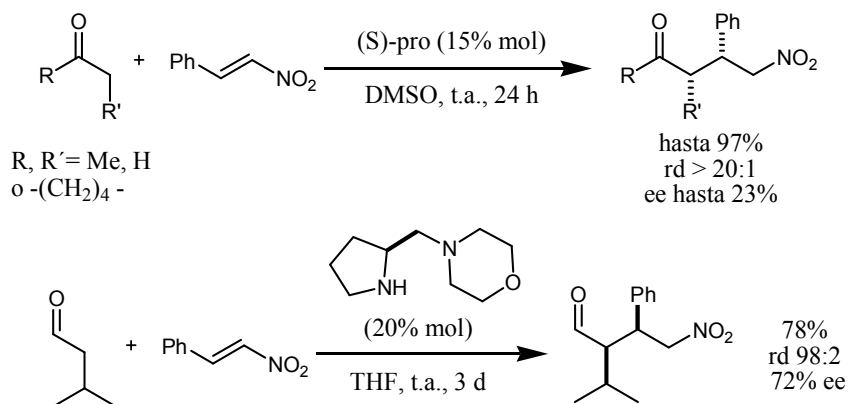
## 4.2 INTRODUCCIÓN.

La adición 1,4 (adición conjugada) de nucleófilos a compuestos carbonílicos (o compuestos; nitro, ciano, sulfona, etc)  $\alpha,\beta$ -insaturados, es una importante reacción de formación de enlaces C-C que cuenta con ventajas. Esta reacción, mejor conocida como adición de Michael, permite la instalación de grupos funcionales útiles para transformaciones subsecuentes y la generación de hasta dos nuevos estereocentros. El proceso consiste en la formación inicial de un nucleófilo estabilizado ya sea mediante desprotonación o por formación de enamina, seguido por el ataque nucleofílico hacia el carbono  $\beta$  del sistema insaturado activado. Este ataque provoca la polarización de los electrones  $\pi$  hacia el carbono  $\alpha$  generando un nucleófilo que puede estar estabilizado por resonancia (con grupos carbonilo o nitro) o por efectos hiperconjugativos (con grupos como nitrilo o fosforilo). En este último paso se puede atrapar la especie nucleofílica ya sea con una fuente de protón (para generar el aducto de Michael normal) o bien, con otros electrófilos (e.g. compuestos carbonílicos, halogenuros de alquilo, etcétera, esquema 4.1). El resultado es una metodología con potencial para iniciar secuencias en cascada, para la subsecuente formación de productos más complejos y con la generación de más centros estereogénicos.<sup>(1)</sup>



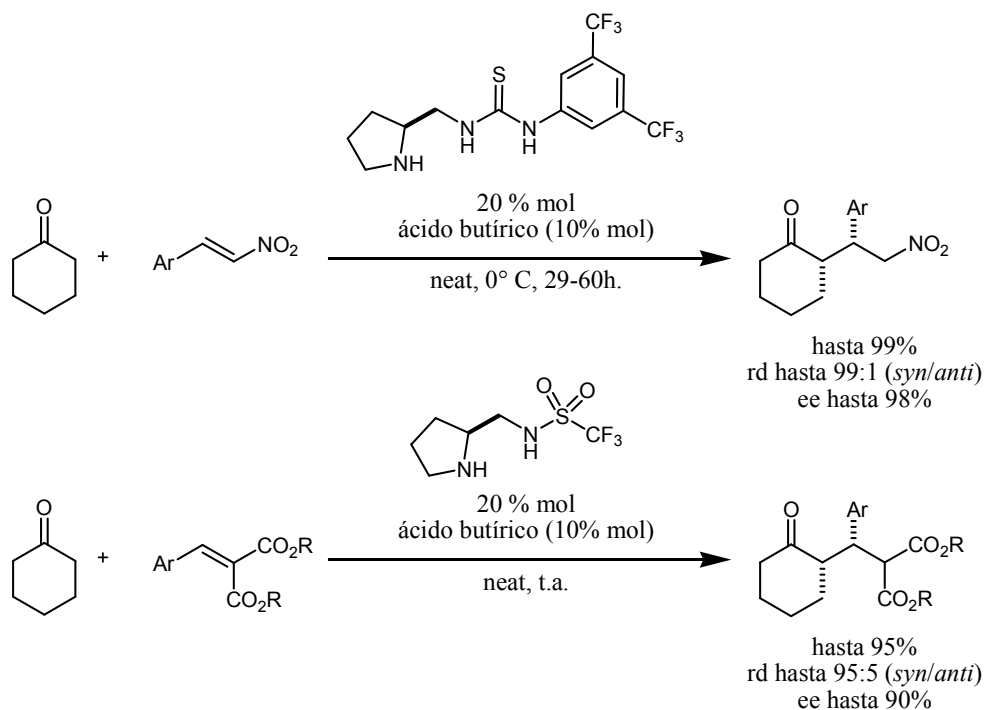
**Esquema 4.1. Esquema general de la adición de Michael.**

La versión organocatalizada de esta transformación fue inicialmente reportada por List y col. utilizando (*S*)-Pro como catalizador.<sup>(2)</sup> Aunque se obtuvieron buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades, las enantioselectividades fueron modestas (Esquema 4.2). Por otra parte, Barbas III y col. demostraron que diaminas derivadas de (*S*)-prolina que carecen del grupo carbonilo son más efectivas para la inducción asimétrica en las adiciones de Michael.<sup>(3)</sup>



Esquema 4.2. Primeros ejemplos de adición de Michael con aminocatálisis asimétrica.

Posteriormente, en el año 2006, Tang y col. desarrollaron un catalizador que incorpora el fragmento diamina derivado de prolina en combinación con un grupo tiourea, generando así un catalizador bifuncional idóneo para la activación *HOMO* de compuestos carbonílicos enolizables por formación de enamina y la activación *LUMO* de aceptores de Michael mediante formación de enlaces de hidrógeno.<sup>(4)</sup> En este contexto, es importante mencionar que Tang y col. han desarrollado hasta el momento uno de los mejores catalizadores de este tipo, el cual incorpora un fragmento de sulfonamida en su papel de ácido de Brønsted<sup>(5)</sup> (Esquema 4.3).



Esquema 4.3. Ejemplo de catalizadores exitosos en la adición de Michael.

Aunque hasta el momento sólo se han descrito derivados de prolina para la catálisis vía enamina en reacciones de adición de Michael, se debe resaltar que no es la única estrategia para la activación *HOMO* en este proceso. Existen dos metodologías generales: la primera es la ya mencionada activación del nucleófilo vía formación de enamina y la cual se logra con catalizadores que incorporen un grupo amino primario o secundario, y la segunda es mediante la activación del nucleófilo, por la desprotonación y generación de un enolato, que a su vez se mantiene cerca del catalizador mediante interacciones electrostáticas como par iónico. Por otra parte, la activación *LUMO* en adiciones de Michael puede llevarse a cabo mediante la ya mencionada formación de enlaces de hidrógeno, para la cual se han diseñado una gran variedad de derivados, principalmente aquellos que incorporan un grupo tiourea<sup>(6)</sup> o escuaramida.<sup>(7)</sup> Además, para la activación *LUMO* de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, se puede recurrir a la formación de iones iminio con aminas secundarias principalmente (Figura 4.1).

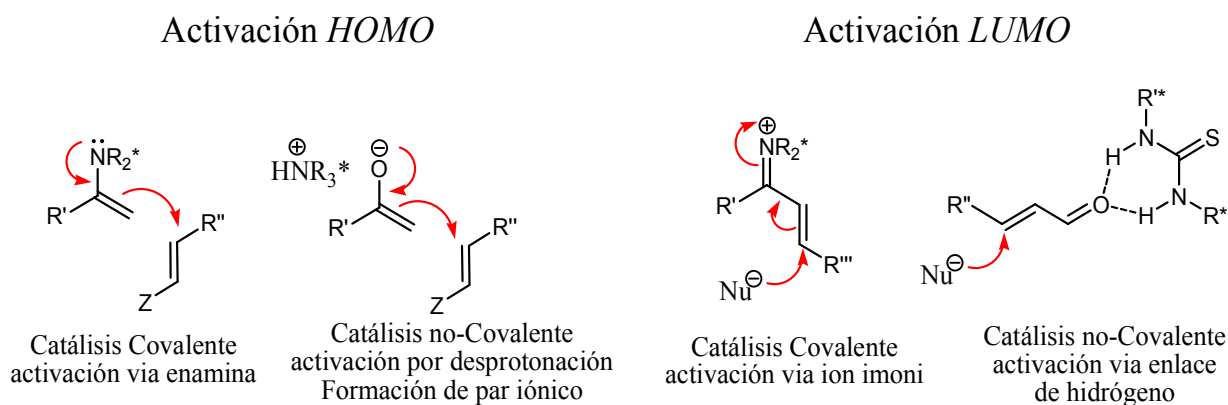
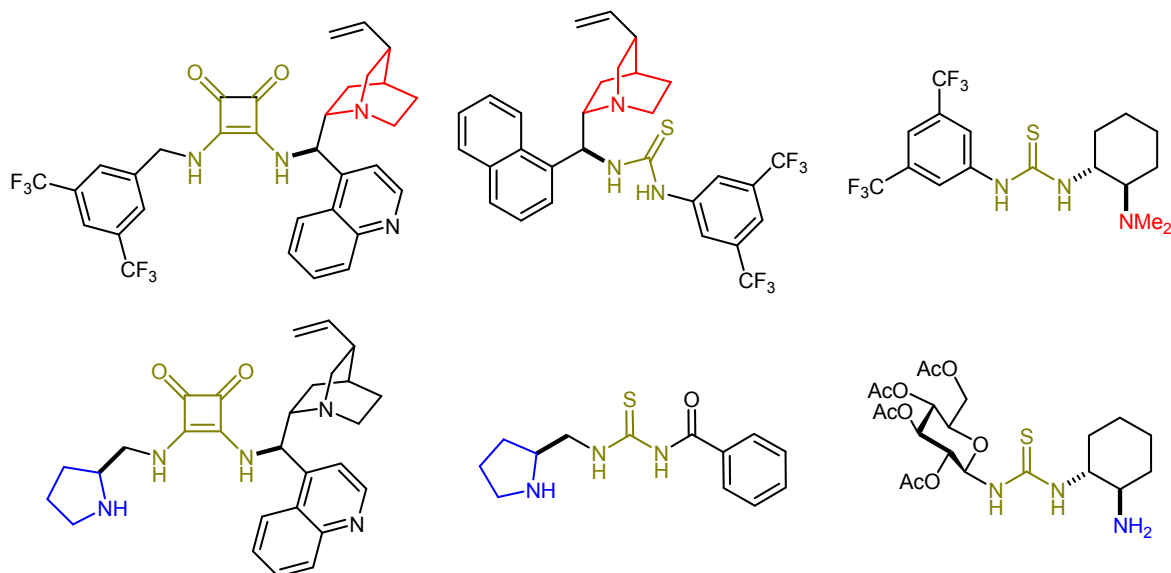


Figura 4.1. Modos de activación *HOMO* y *LUMO* en la adición de Michael.

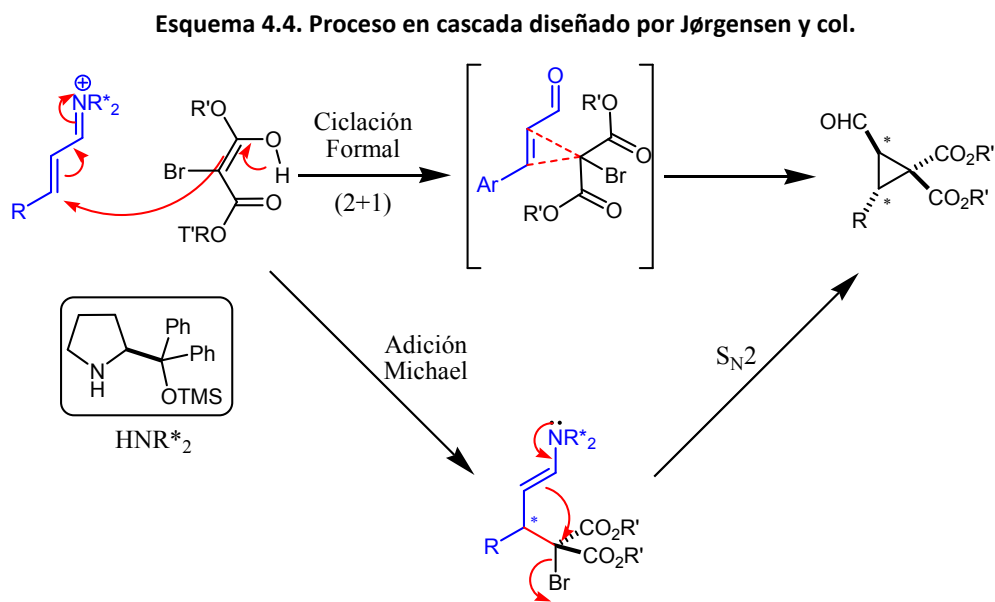
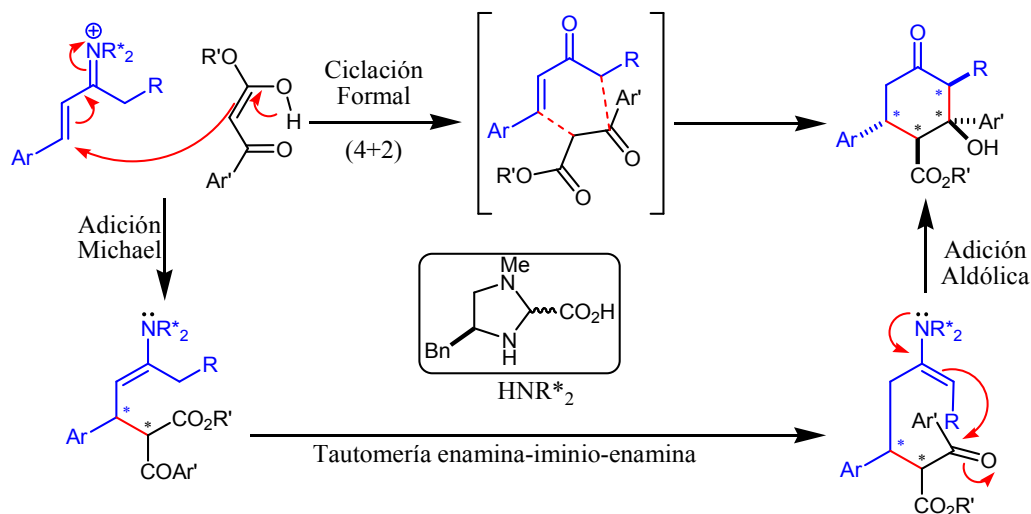
Mediante la combinación de estos modos de activación se ha logrado el establecimiento de un gran número de organocatalizadores para la adición de Michael de una gran variedad de nucleófilos a un también considerable número de aceptores.<sup>(8,9,10)</sup> En este contexto, se pueden ubicar por lo menos tres motivos estructurales comunes para la activación *HOMO* que son: derivados de cinchona, derivados de la *trans*-ciclohexanodiamina y derivados de (*S*)-prolinamina (Figura 4.2).



Ácido de Brønsted; activación *LUMO* por enlace de hidrógeno  
 Base de Brønsted; activación *HOMO* vía desprotonación y formación de par iónico  
 Base de Lewis; activación *HOMO* vía enamina

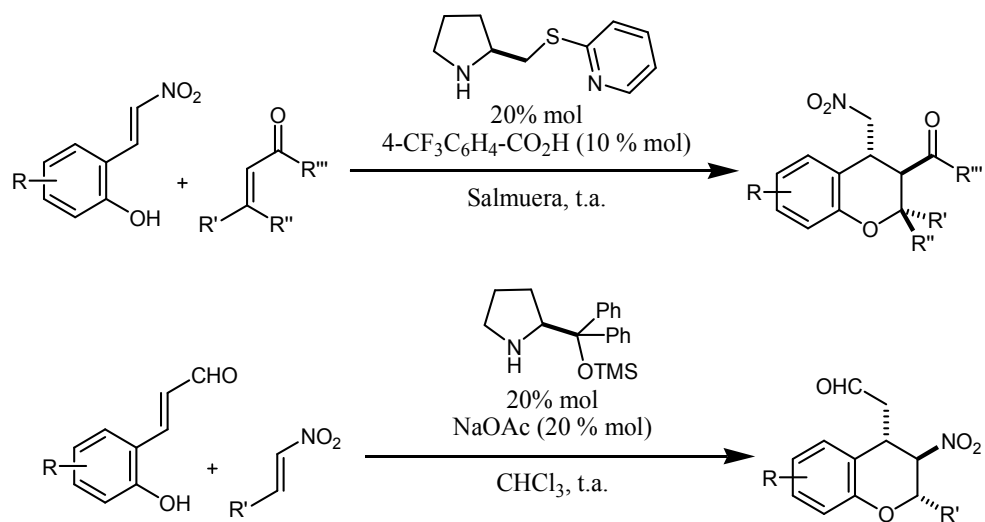
**Figura 4.2.** Ejemplos de organocatalizadores exitosos en las reacciones de adición tipo Michael.

Finalmente, se desea hacer hincapié en la capacidad inherente de los procesos tipo Michael de ser iniciadores de procesos en cascada, virtud que ha sido explotada elegantemente por diversos grupos de investigación para la obtención de moléculas de mayor complejidad y además con elevados niveles de estereoinducción.<sup>(11, 12)</sup> Por ejemplo, Jørgensen y col. llevaron a cabo la síntesis enantioselectiva de ciclohexanonas polisustituidas con la generación de hasta 4 centros estereogénicos mediante el proceso en cascada organocatalizado que involucra una adición de Michael seguido de adición aldólica<sup>(12a)</sup> (Esquema 4.4). Otro ejemplo interesante es el reportado por Wang y col. que involucra una adición de Michael seguido de una sustitución nucleofílica  $S_N2$  para generar ciclopropanos sustituidos hasta con dos carbonos estereogénicos, esto mediante la activación *LUMO* del aceptor de Michael vía formación de ión iminio con el catalizador de Jørgensen-Hayashi (Esquema 4.5).<sup>(12b)</sup>



Un ejemplo final es la síntesis de derivados de cromanos, motivos estructurales presentes en buen número de productos naturales y moléculas bioactivas.<sup>(13)</sup> A este respecto, los grupos de Xu<sup>(12j)</sup> y Wang y col.<sup>(12g)</sup> han implementado procesos oxa-Michael-Michael para llegar a éstos. Ambos procesos corresponden a una ciclación formal (4+2) y siguen ciclos catalíticos análogos, con el mismo tipo de intermediarios, pero con sustratos y catalizadores diferentes (Esquema 4.6).





Esquema 4.6. Síntesis de cromanos mediante procesos en cascada organocatalizados.

### 4.3 OBJETIVO.

Sintetizar un nuevo organocatalizador quiral hidrófobo para su aplicación en la adición de Micheal entre compuestos carbonílicos enolizables (ciclohexanona y acetofenona) con diversos aceptores de Michael como;  $\beta$ -nitroestirenos, chalconas y compuestos 1,2 dicarbonílicos  $\beta,\gamma$ -insaturados.

### 4.4 JUSTIFICACIÓN.

Con base en los catalizadores presentados en los Capítulos 2 y 3 y tomando las características comunes de organocatalizadores reportados. Se propone la síntesis de un derivado con las siguientes características (Figura 4.3):

- El fragmento de octahidrobendodiazafosfol que genera un ambiente quiral e hidrófobo y permite por lo tanto llevar a cabo los procesos en presencia de agua.
- El grupo funcional tiourea, que ha demostrado ser un excelente donador doble de enlaces de hidrógeno, con lo que puede llevar a cabo la activación LUMO de diferentes aceptores de Michael.
- Un aspecto sobresaliente de la tiourea es la sustitución con un fosforilo en uno de sus nitrógenos, con lo que se espera un incremento marcado en la acidez del hidrógeno de dicho nitrógeno.
- Finalmente, contiene el motivo (2S)-2-pirrolidinmetilo para la activación del donador de Michael vía enamina.

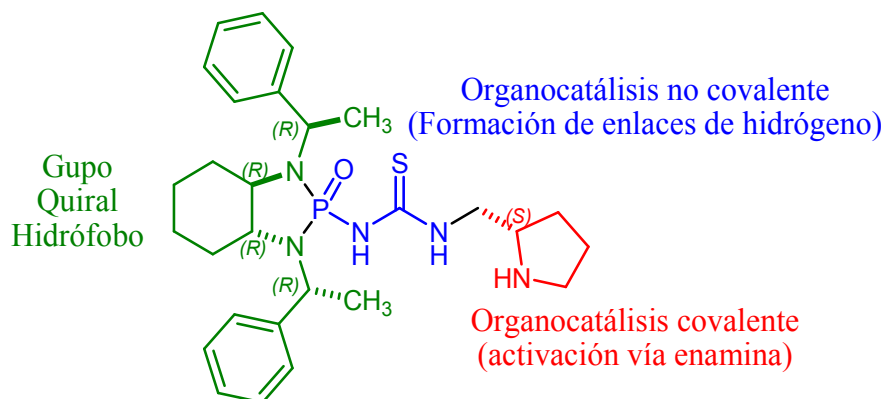


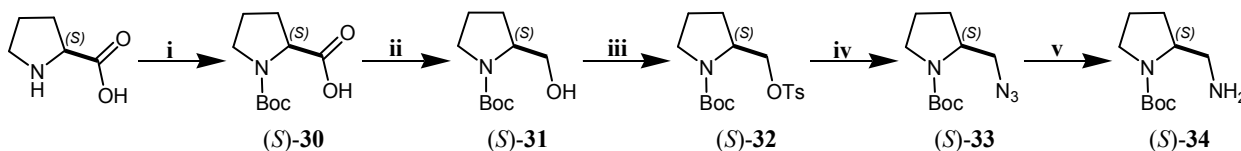
Figura 4.3. Estructura y características del organocatalizador propuesto.

## 4.5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 4.5.1 Síntesis del catalizador.

La síntesis del nuevo organocatalizador planteado se formuló a partir de dos fragmentos moleculares con el fin de proporcionar una síntesis convergente. En este sentido, se requirió la fosforamida **14** sintetizada previamente para los dos capítulos anteriores y el isotiocianato **35**<sup>(14)</sup> derivado de la (*S*)-prolinamina. Nuestro grupo de investigación ya ha realizado la síntesis de este fragmento; sin embargo, la metodología reportada hace uso de tiofosgeno para la generación del grupo isotiocianato a partir de la amina correspondiente.<sup>(15)</sup> Por tal motivo, se decidió emplear una ruta alterna.

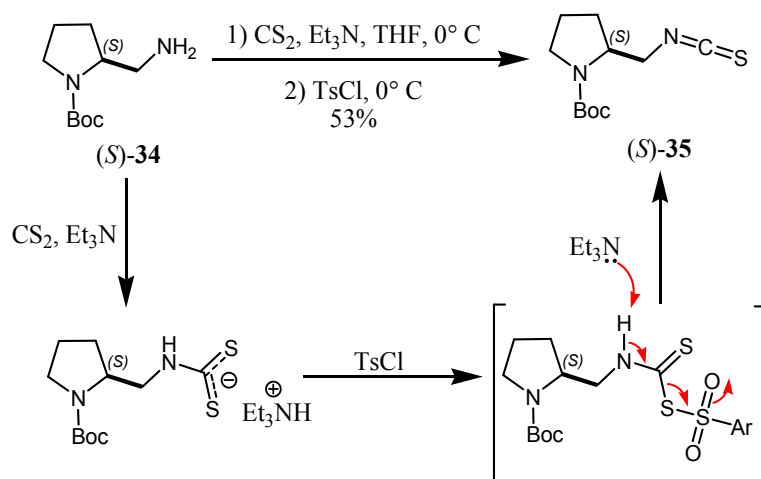
La síntesis de **35** comenzó con la protección del grupo amino de la (*S*)-prolina como carbamato de *t*-butilo, a continuación, se realizó la reducción del carboxilo al correspondiente alcohol primario **31** mediante la generación *in situ* de borano, un agente reductor quimoselectivo para ácidos carboxílicos. La obtención de la amina deseada se realizó mediante una secuencia de tres pasos que comprendió la activación inicial del grupo hidroxilo como su correspondiente tosilato **32** a modo de obtener un buen grupo saliente y así poder realizar de manera exitosa la reacción de sustitución nucleofílica tipo S<sub>N</sub>2 con azida de sodio. Posteriormente, la reducción mediante hidrogenación catalítica con Pd/C generó la diamina deseada **34**. Cabe señalar, que esta reducción también fue realizada exitosamente bajo condiciones de Staudinger utilizando trifenilfosfina (Esquema 4.7).



- i. NaCO<sub>3</sub>, Boc<sub>2</sub>O, 1,4-dioxano-H<sub>2</sub>O, 0° C - t.a. ii. 1) NaBH<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>-O<sub>2</sub>Et, THF, 0° C, 24 h. 2) NaOH, H<sub>2</sub>O, 30 min.  
 iii) TsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0° C - t.a. 24 h. iv) NaN<sub>3</sub>, DMF-DMSO 9:1, t.a. - 60 ° C 12 h.  
 v) H<sub>2</sub> 1 atm, Pd/C (10 % p/p), MeOH, t.a. 12 h. ó PPh<sub>3</sub>, THF-H<sub>2</sub>O, t.a. 12 h.

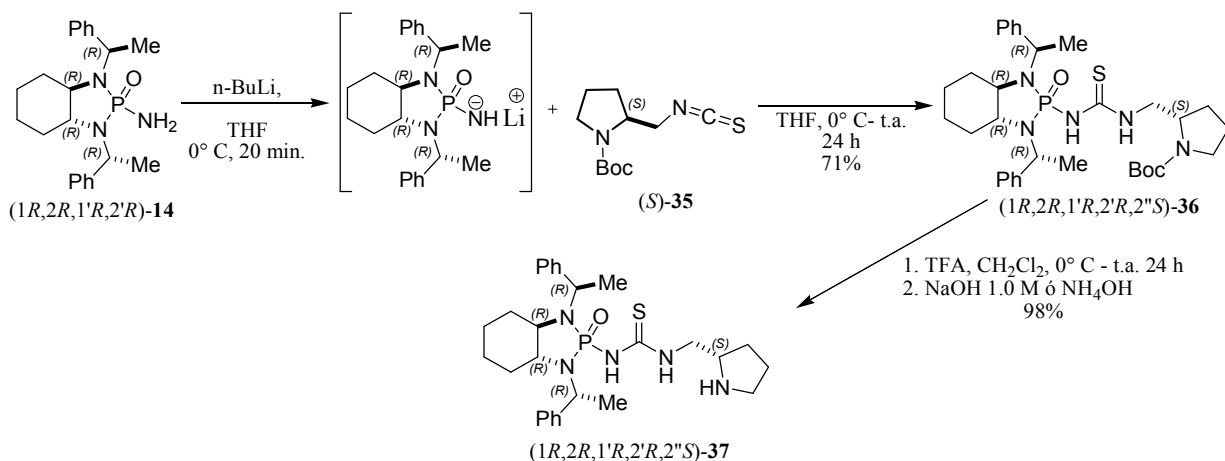
Esquema 4.7. Síntesis de Prolinamina *N*-Boc protegida (*S*)-34.

Finalmente, la generación del isotiocianato tuvo lugar mediante una reacción tipo *one-pot* que comprendió dos transformaciones. Primero, se generó un tiocarbamato mediante la adición de trietilamina y disulfuro de carbono, para finalmente hacer la adición de cloruro de *p*-toluensulfonilo, que promueve la descomposición de este aducto para generar el isotiocianato deseado **35**.<sup>(14)</sup> El Esquema 4.8 muestra un mecanismo propuesto para la descomposición de la sal del ácido tiocarbámico. Debe mencionarse que recientemente se publicó una metodología que hace uso de T3P® para la descomposición de ácidos tiocarbámicos a los correspondientes isotiocianatos.<sup>(16)</sup>



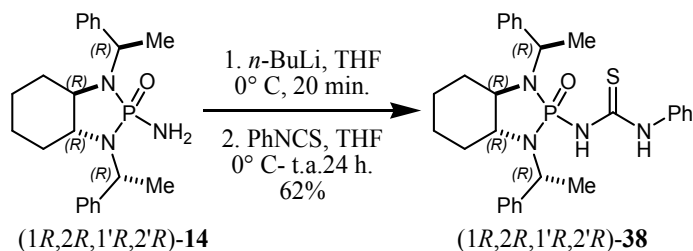
Esquema 4.8. Síntesis de isotiocianato.

Con ambos fragmentos sintetizados y debidamente caracterizados, se procedió al acoplamiento mediante la formación del fosforamido de litio del compuesto **14** seguido de la adición del isotiocianato **35**, generando así el catalizador *N*-Boc protegido deseado en buen rendimiento. La remoción del grupo protector fue realizada mediante hidrólisis con ácido trifluoroacético en diclorometano seguida de basificación con NaOH 1.0 M ó NH<sub>4</sub>OH para generar el catalizador libre **37** (Esquema 4.9).



Esquema 4.9. Obtención del organocatalizador planeado.

Para llevar a cabo la evaluación de la importancia de la presencia tanto del fragmento de pirrolidina como de fosforamida en el catalizador **37**, se llevó a cabo la síntesis del derivado (1R,2R,1'R,2'R)-**38** cuya única fuente de quiralidad es el fragmento de fosforamida (Esquema 4.10).

Esquema 4.10. Síntesis de organocatalizador quiral *N*-fosforil-*N'*-feniltiurea.

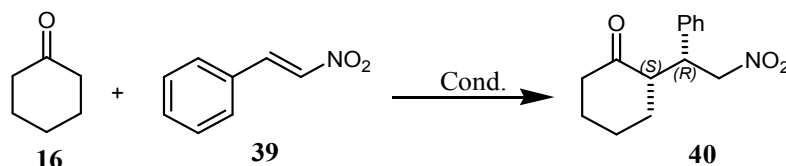
#### 4.5.2 Evaluación organocatalítica en la adición de Michael de ciclohexanona a *trans*-β-nitroestirenos.

La evaluación de los nuevos compuestos se realizó inicialmente en la adición de Michael de ciclohexanona a *trans*-β-nitroestireno<sup>(8)</sup> **39**, analizando primeramente el comportamiento en condiciones neat (libres de disolvente) y agua a temperatura ambiente con una carga de catalizador y de aditivo (ácido benzoico) del 10% (Tabla 4.1, ensayos 1 y 2). Para nuestra sorpresa ambas condiciones de reacción dieron buenos resultados en cuanto a velocidad de reacción y selectividad, siendo la reacción en agua la que mostró una mejor relación diastereomérica, debido posiblemente a los efectos hidrófobos del catalizador. A continuación, se evaluó la necesidad de

la presencia del ácido benzoico como aditivo (Tabla 4.1, ensayo 3) observando la ausencia de reactividad aún a 120 horas, posiblemente debido a la falta de generación de la enamina correspondiente, para la cual se ha demostrado el aditivo ácido juega un papel importante.

Por otra parte, se evaluó el catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**38** (Tabla 4.1, ensayo 4) utilizando además del ácido benzoico, un 10% de pirrolidina con la finalidad de generar la enamina necesaria para la reacción. Como se observa, esta prueba generó muy buena diastereoselectividad, aunque con una pésima enantioselectividad, dando lugar a la mezcla racémica. La evaluación de la carga de catalizador (Tabla 4.1, ensayos 2, 5, 6 y 7) reveló que un 7% mol de catalizador y aditivo generan resultados aceptables. Finalmente se evaluó la cantidad de ciclohexanona necesaria para el proceso (Tabla 4.1, ensayos 7, 8 y 9) estableciendo que 7 equivalentes de ciclohexanona son suficientes para llevar a cabo el proceso con buen rendimiento y buenas selectividades.

**Tabla 4.1. Optimización de las condiciones de reacción para la adición de Michael de ciclohexanona a nitroestirenos.**



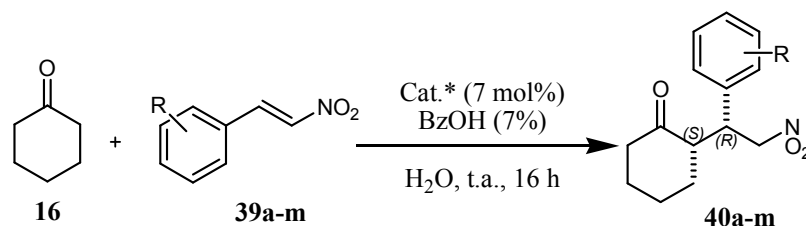
Ensayo	Cat.* (mol%)	BzOH (mol%)	Nu (equiv.)	Disolvente	T (h)	Rendimiento <sup>a</sup> (%)	rd ( <i>syn/anti</i> ) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>
1	<b>37</b> (10)	10	10	-	14	98	88:12	92:8
2	<b>37</b> (10)	10	10	H <sub>2</sub> O	14	98	96:4	92:8
3	<b>37</b> (10)	-	10	H <sub>2</sub> O	120	-	-	-
4	<b>38</b> (10)	10	10	H <sub>2</sub> O	14	85	94:6	49:51
5	<b>37</b> (7)	7	10	H <sub>2</sub> O	14	93	97:3	94:6
6	<b>37</b> (5)	5	10	H <sub>2</sub> O	32	87	85:15	89:11
7	<b>37</b> (2)	2	10	H <sub>2</sub> O	96	-	-	-
<b>8</b>	<b>37</b> ( <b>7</b> )	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>H<sub>2</sub>O</b>	<b>16</b>	<b>90</b>	<b>98:2</b>	<b>93:7</b>
9	<b>37</b> (7)	7	5	H <sub>2</sub> O	16	88	97:3	92:8

<sup>a</sup>Rendimiento del producto puro, (ambos diastereoismeros). <sup>b</sup>Determinado por RMN de <sup>1</sup>H del producto crudo. <sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral de los productos puros.

Con las mejores condiciones de reacción encontradas (Tabla 4.1, ensayo 8) se procedió a la evaluación del alcance de nuestro sistema catalítico, variando la sustitución del nitroestireno en el anillo bencénico. En general se obtuvieron buenos rendimientos excepto para los derivados con

sustitución en posición 3 (Tabla 4.2, ensayos 3, 6, 8). No obstante, en todos los casos las selectividades fueron muy buenas a excepción del derivado 4-OBn en el que la relación diastereomérica decae drásticamente.

Tabla 4.2. Alcance de la adición de Michael organocatalizada por la tiourea (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-37 diseñada.



Ensayo	R	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>	rd ( <i>syn/anti</i> ) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> (c = g/100 mL) en CHCl <sub>3</sub>
1	H	<b>40a</b>	90	98:2	93:7	-24.6 (0.353)
2	2-Cl	<b>40b</b>	99	94:6	98:2	-47.5 (0.433)
3	3-Cl	<b>40c</b>	37	97:3	96:4	-26.6 (0.353)
4	4-Cl	<b>40d</b>	52	97:3	98:2	-21.0 (0.357)
5	2-Br	<b>40e</b>	99	94:6	97:3	-46.1 (0.38)
6	3-Br	<b>40f</b>	31	97:3	98:2	-21.6 (0.227)
7	4-Br	<b>40g</b>	99	97:3	96:4	-19.3 (0.347)
8	3,4-Cl	<b>40h</b>	57	91:9	97:3	-22.6 (0.217)
9	4-F	<b>40i</b>	84	97:3	98:2	-22.2 (0.383)
10	4-NO <sub>2</sub>	<b>40j</b>	94	96:4	97:3	-25.7 (0.14)
11	2-OMe	<b>40k</b>	99	97:3	97:3	-38.1 (0.113)
12	4-OBn	<b>40l</b>	99	83:17	93:7	-11.9 (0.343)
13	4-Me	<b>40m</b>	86	96:4	96:4	-23.4 (0.337)

<sup>a</sup>Rendimiento del producto puro, (ambos diastereoisómeros). <sup>b</sup>Determinado por RMN de <sup>1</sup>H del producto crudo.

<sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral de los productos puros.

De la tabla 4.2 se observa que en general las selectividades fueron aceptables. Sin embargo, se observa una marcada diferencia en rendimientos y por ende en reactividad entre los sustituyentes con pares de electrones libres en las posiciones 2 y 4 (Tabla 4.2, ensayos 2, 4, 5, 7) con respecto a la posición 3 (Tabla 4.2, ensayos 3, 6).

La mejora en la velocidad de reacción con derivados que tiene grupos con pares de electrones libres en las posiciones 2 y 4 podría deberse a la formación de una forma canónica I o II (Figura 4.4) que activa la posición bencílica al ataque nucleófilo. Por el contrario, los derivados **39c** y **39f**

no pueden dar lugar a esta forma activada y por lo tanto sus reacciones son más lentas y se observa un menor rendimiento. Cabe mencionar que los grupos metoxi y benciloxi en **39k** y **39l** muestran el mismo modo de activación y, por lo tanto, un alto rendimiento.<sup>(17)</sup>

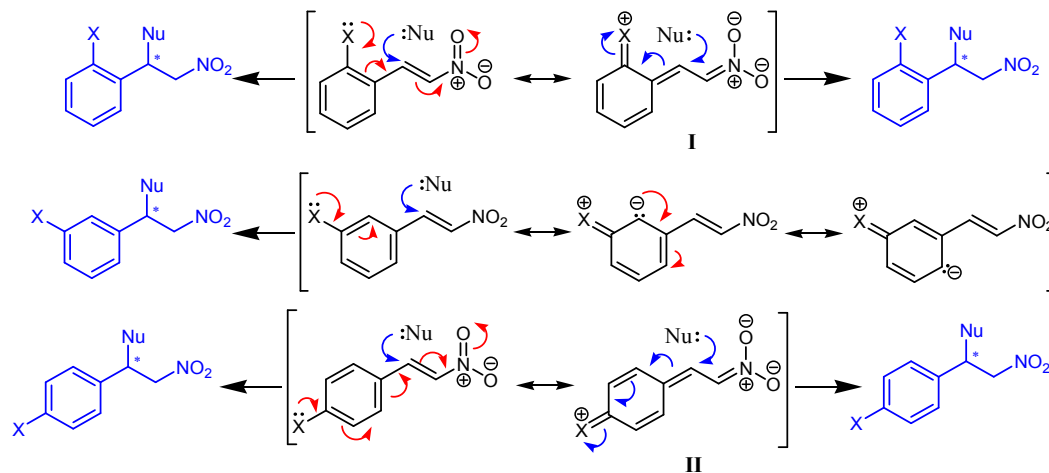


Figura 4.4. Incremento en reactividad debido a efecto de resonancia.

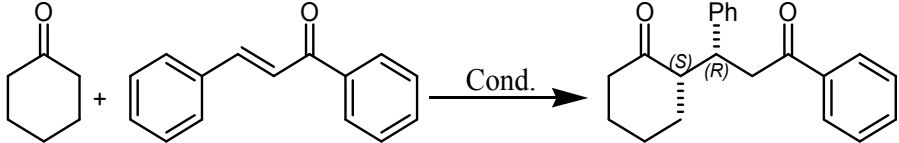
#### 4.5.3 Evaluación organocatalítica en la adición de Michael de ciclohexanona a chalconas.

Dados los buenos resultados obtenidos con este sistema, se decidió la evaluación de un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado (chalcona) como aceptor de Michael. Las condiciones libres de disolvente probaron ser más eficientes en este caso (Tabla 4.3); sin embargo, se obtuvo un rendimiento muy bajo aun con tiempos de reacción largos, aunque con excelente selectividad. Por tal motivo, se decidió aumentar la cantidad de catalizador al 15% observando un mejor rendimiento e inclusive mejor selectividad (Tabla 4.3, ensayo 3). En la búsqueda de mejorar el rendimiento y disminuir el tiempo de reacción se decidió evaluar el efecto de la temperatura y de la presencia de ácidos de Lewis. Por su parte, el aumento de la temperatura de 25 °C a 65 °C aceleró notablemente el proceso, sin embargo, la diastereoselectividad fue abatida (Tabla 4.3, ensayo 4). Por otra parte, se esperaba que la presencia de ácidos de Lewis<sup>(18)</sup> como aditivos conllevara al aumento de la acidez de los enlaces N-H del fragmento de tiourea en el catalizador y con esto se diera una aceleración del proceso. Sin embargo, se observó que el uso de yoduro de cobre (I) sólo generó trazas del producto aún a tres días de reacción mientras que el triflato de iterbio condujo a la inhibición total del proceso (Tabla 4.3, ensayos 5 y 6). Así pues, se



seleccionaron las condiciones del ensayo 3 para llevar a cabo la evaluación del catalizador con diferentes chalconas como sustratos.

**Tabla 4.3. Optimización para la adición de Michael a Chalconas utilizando el catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-37.**

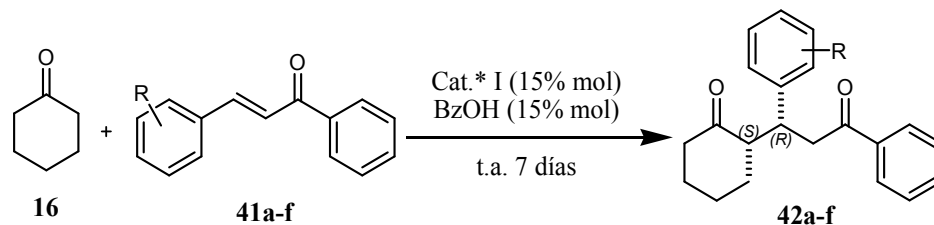


	Cat.*/BzOH (% mol)	disolvente	Ácido de Lewis (15% mol)	T (°C)	Tiempo (d)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>	rd <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>
1	7	H <sub>2</sub> O	-	25	8	Trazas	-	-
2	7	Neat	-	25	8	12	96:4	95:5
<b>3</b>	<b>15</b>	<b>Neat</b>	-	<b>25</b>	<b>7</b>	<b>48</b>	<b>98:2</b>	<b>98:2</b>
4	15	Neat	-	65	3	34	85:15	92:8
5	15	Neat	CuI	25	4	Trazas	-	-
6	15	Neat	Yb(OTf) <sub>3</sub>	25	4	s/Rx	-	-

<sup>a</sup>Rendimiento del producto puro, (ambos diastereoisómeros). <sup>b</sup>Determinado por RMN de <sup>1</sup>H del producto crudo. <sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral de los productos puros.

La evaluación de este sistema catalítico con diferentes chalconas como sustratos fueron realizadas con las condiciones del ensayo 3 de la tabla 4.3. Sin embargo, en un intento por mejorar el rendimiento se decidió llevar a cabo las reacciones en presencia de 10 equivalentes de ciclohexanona. Los rendimientos mejoraron considerablemente, aunque a costa de un ligero decremento en la selectividad. De la tabla es evidente que los derivados con grupos electrodonadores (Tabla 4.4, ensayos 4-6) dan lugar a reacciones más lentas, pero más selectivas, mientras que los derivados con grupos electroattractores generan reacciones casi cuantitativas, pero con selectividades más bajas, especialmente en el aspecto de diastereoselectividad (Tabla 4.4, ensayos 1-3).

Tabla 4.4. Alcance de la adición de Michael de ciclohexanona a chalconas organocatalizada con la tiourea (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-37.



Ensayo	R	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>	rd ( <i>syn:anti</i> ) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> (c = g/100 mL) en CHCl <sub>3</sub>
1	3-NO <sub>2</sub>	<b>42a</b>	99	69:31	93:7	-42.6 (0.27)
2	4-NO <sub>2</sub>	<b>42b</b>	87	72:28	96:4	-42.5 (0.353)
3	4-Cl	<b>42c</b>	96	88:12	96:4	-32.0 (0.297)
4	H	<b>42d</b>	65	90:10	95:5	-56.1 (0.253)
5	4-Me	<b>42e</b>	53	91:9	96:4	-48.9 (0.307)
6	4-OMe	<b>42f</b>	41	88:12	91:9	-32.6 (0.187)

<sup>a</sup>Rendimiento del producto puro, (ambos diastereoisómeros). <sup>b</sup>Determinado por RMN de <sup>1</sup>H del producto crudo. <sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral de los productos puros.

#### 4.5.4 Evaluación Organocatalítica en la Adición de Michael de Acetofenona a *trans*- $\beta$ -nitroestirenos.

Con la finalidad de incrementar la serie de nucleófilos se decidió llevar a cabo la evaluación de nuestro sistema en la adición de acetofenona a  $\beta$ -nitroestirenos, una reacción ampliamente estudiada, pero con catalizadores que incorporan un grupo amino primario. Con este antecedente y con la experiencia de que nuestro sistema podía presentar menor reactividad, decidimos comenzar la evaluación con 15% mol de catalizador y aditivo utilizando agua y condiciones libres de disolvente. Desafortunadamente el agua sólo generó trazas del producto mientras que las condiciones libres de disolvente generaron muy buena selectividad, aunque dieron un rendimiento moderado (Tabla 4.5, ensayo 1). Los sustituyentes con pares de electrones libres en posiciones 2 y 4 del sistema bencénico son capaces de activar el enlace olefínico mediante efectos de resonancia por lo que se observaron mejores rendimientos en los sustratos con estas características. Sin embargo, se observó un efecto significativamente mayor para el caso de la sustitución en la posición 2 (Tabla 4.5, ensayos 3 y 4) en comparación con el mismo tipo de sustituyentes en la posición 4 (Tabla 4.5, ensayos 5 y 6); no obstante, en todos los casos la enantioselectividad fue muy elevada.

Tabla 4.5. Evaluación del organocatalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**37** en la adición de Michael utilizando acetofenona como nucleófilo.

Ensayo	R	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>	re <sup>b</sup>	[α] <sub>D</sub> (c = g/100 mL) en CHCl <sub>3</sub>
1	H	<b>44a</b>	17	91:9	+30.1 (0.113)
2	4-Me	<b>44b</b>	26	92:8	+16.3 (0.19)
3	2-Cl	<b>44c</b>	63	93:7	+21.7 (0.157)
4	2-Br	<b>44d</b>	86	94:6	+17.4 (0.19)
5	4-F	<b>44e</b>	22	94:6	+12.0 (0.15)
6	4-Br	<b>44f</b>	20	98:2	+6.9 (0.173)

<sup>a</sup>Rendimiento del producto puro, (ambos diastereoisómeros). <sup>b</sup>Determinado por HPLC quiral de los productos puros.

#### 4.5.5 Propuesta del ciclo catalítico efectuado por nuestro catalizador para las adiciones de Michael.

La estereoquímica de los productos es similar tanto para los casos donde el electrófilo es la chalcona como para el nitroestireno (Tablas 4.2 y 4.4). En ambos se favorece el diastereómero *syn* y específicamente la producción del enantiómero (*S,R*). Por otra parte, en la adición de acetofenona a nitroestirenos se favorece la formación del enantiómero (*R*) (Tabla 4.5). Así pues, es posible que los tres procesos presenten intermediarios y estados de transición similares durante su ciclo catalítico. En este sentido, el ciclo catalítico propuesto está basado en los reportes de la literatura (ver referencia 3 del capítulo 2), así como el resultado estereoquímico de nuestros experimentos (Figura 4.5). En el primer paso, el catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**37** se condensa con la cetona enolizable (ciclohexanona o acetofenona), este proceso puede estar catalizado por ácido benzoico dando lugar a la enamina *s-trans* **A** y una molécula de agua. Posteriormente, el aceptor de Michael (chalcona o nitroestireno) se une al catalizador mediante formación de enlaces de hidrógeno con la porción de tiourea (intermedio **B**). Esto genera un aducto en el que ambos componentes de reacción son activados y acercados para reaccionar. Como se observa en la estructura **B**, la formación del enlace procede por el ataque de la cara *Re* de la enamina a la cara

Re del electrófilo. Aunque no se muestra en la figura, al colocar al electrófilo para el ataque por la cara *Si* provoca tener al grupo fenilo en una posición pseudoaxial lo que daría lugar a interacciones desfavorables 1,3 diaxiales con el grupo  $R'$  de la enamina. Finalmente, el producto y el catalizador son liberados mediante la hidrólisis catalizada por ácido.

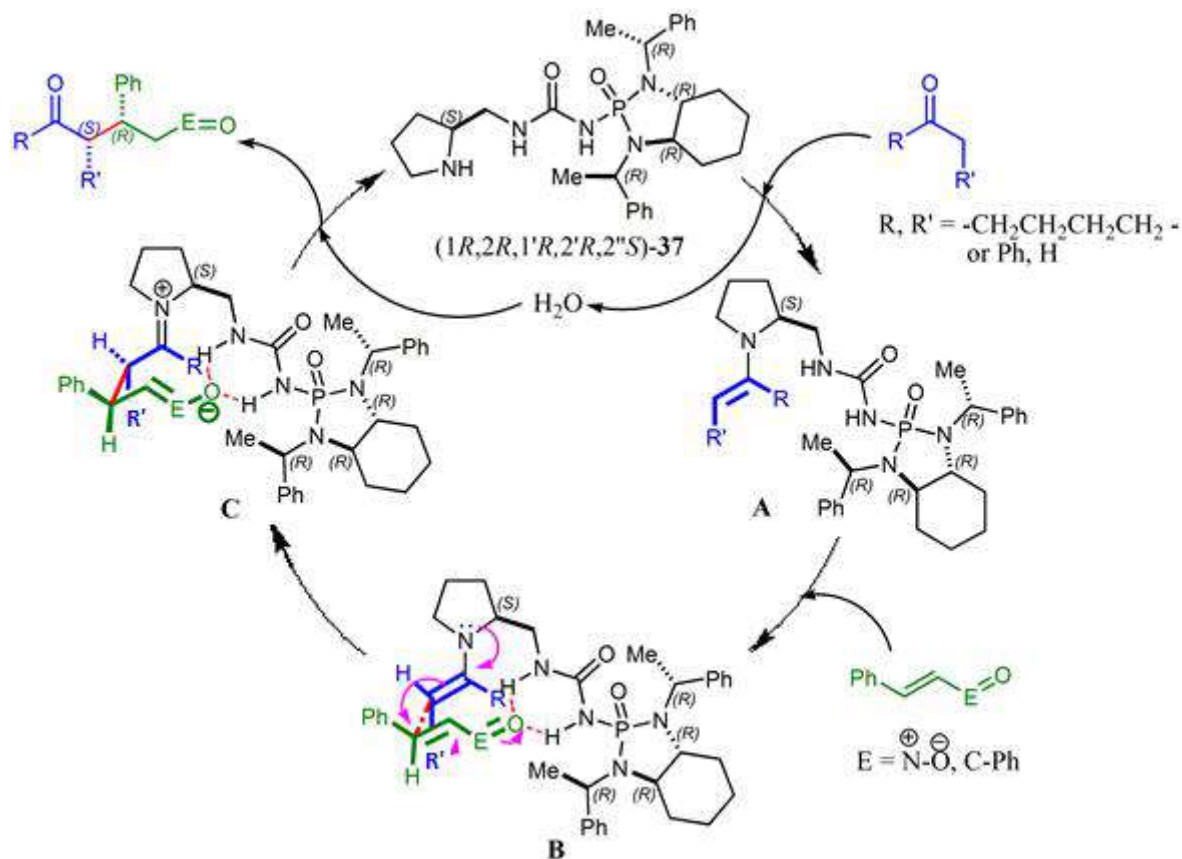


Figura 4.5. Ciclo catalítico general para la adición de Michael de cetonas enolizables a nitroestirenos y chalconas.

#### 4.5.6 Evaluación organocatalítica en la ciclación formal (3+3) vía un proceso en cascada que involucra adición de Michael -transferencia de protón – reacción aldólica.

Una de las virtudes de la adición de Michael es su capacidad para ser una transformación detonante de procesos en cascada con los que se generan productos más complejos y útiles. De hecho, recientemente nuestro grupo de investigación reportó la aplicación de un líquido iónico quiral (CIL)<sup>(8w)</sup> como organocatalizador para la ciclación formal (3+3) reportada inicialmente por Tang y col.<sup>(12d)</sup> Este proceso en cascada que genera derivados quirales de 2-hidroxi-9-oxo-

biciclo[3.3.1]nonano valiosos, procede a través de la adición de Michael de ciclohexanona al éster metílico de fenilidenpiruvato seguido de una transferencia de proton y finalmente la adición aldólica de la enamina de ciclohexanona al grupo cetona del ácido pirúvico (Figura 4.6).

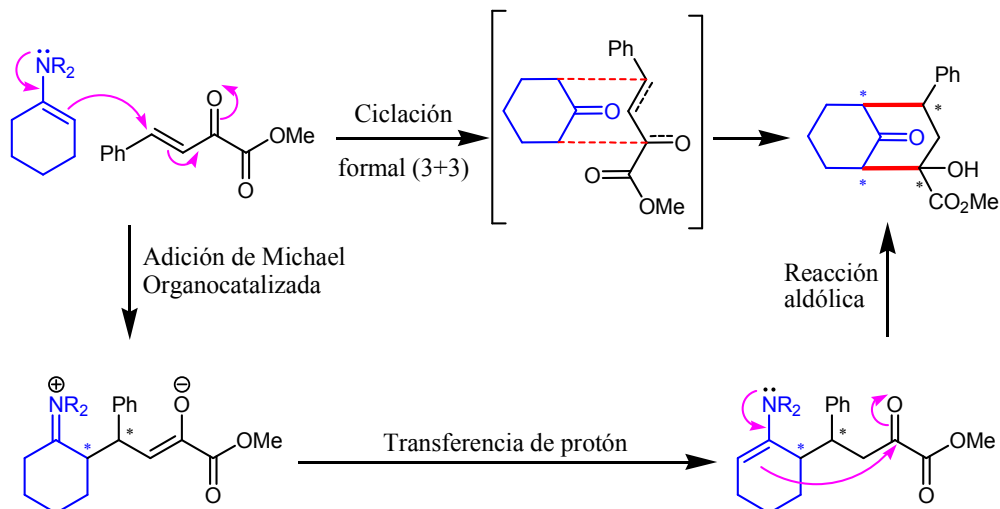
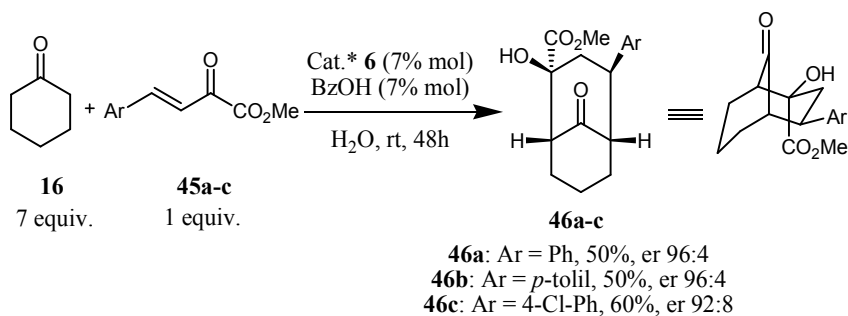


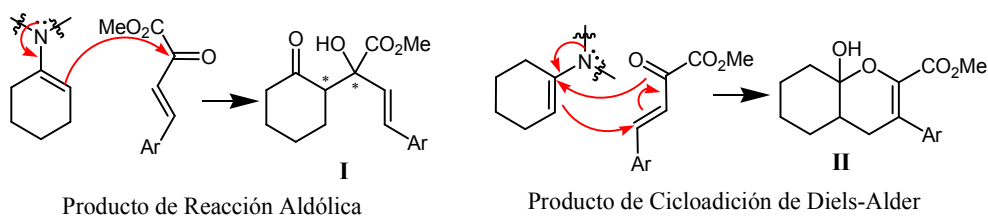
Figura 4.6. Proceso de ciclación formal (3+3).

Alentado por los buenos resultados obtenidos en las evaluaciones previas, se decidió realizar este proceso en cascada con tres diferentes ésteres metílicos de arilidenpiruvato con sólo un 7% mol de nuestro catalizador (*1R,2R,1'R,2'R,2''S*)-**37** y 7% mol de ácido benzoico como aditivo en agua como medio de reacción y a temperatura ambiente (Esquema 4.11A). En este caso, todas las pruebas dieron una excelente enantioselectividad, pero con rendimientos moderados. Sin embargo, esto se debe a la formación de productos no deseados, como el de la adición aldólica I generado cuando la enamina se adiciona 1,2 al aceptor de Michael o el producto de cicloadición de Diels-Alder II entre la enamina (dienófilo) y la porción de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada (dieno) del aceptor de Michael (Esquema 4.11B). Cabe mencionar que ni el aumento de la carga de catalizador al 15% ni la ausencia de disolvente fueron capaces de mejorar los resultados obtenidos, pero el aumento de catalizador si generó una reacción más rápida (24 h vs 48 h) manteniendo tanto rendimiento como selectividad.

A.



B.



**Esquema 4.11. A. Evaluación de proceso en cascada para la generación de productos bicíclicos catalizados con (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-37. B. Productos de reacción no deseados.**

Este proceso es de gran relevancia ya que proporciona estructuras bicíclicas altamente sustituidas con hasta cuatro nuevos estereocentros bien definidos. El ciclo catalítico propuesto nuevamente está basado en la estereoquímica de los productos, así como en la literatura reportada (Figura 4.7). Los primeros tres pasos implican el proceso de adición de Michel y siguen una ruta similar a la Figura 4.5 (**A'**, **B'** y **C'**), de hecho, el resultado estereoquímico es el mismo, con la formación del estereoisómero (*S,R*) resultado del ataque *Re-Re*. A continuación, en el cuarto paso se da una transferencia de protones intramolecular que forma una enamina y restablece el grupo ceto del aceptor de Michael, el cual ya se encuentra activado por la tiourea. Este intermedio (**D'**) colapsa en una reacción aldólica estereoselectiva dando lugar a la formación de los dos últimos estereocentros. En este sentido, la enamina está restringida al ataque desde su cara *Si*, pero el carbonilo si puede ser atacado por cualquiera de sus caras, sin embargo, el ataque es altamente selectivo hacia la cara *Si* debido a la conformación impuesta por el enlace de hidrógeno entre la tiourea y el átomo de oxígeno cetónico. En la etapa final, el producto y el catalizador se liberan por hidrólisis catalizada con ácido.

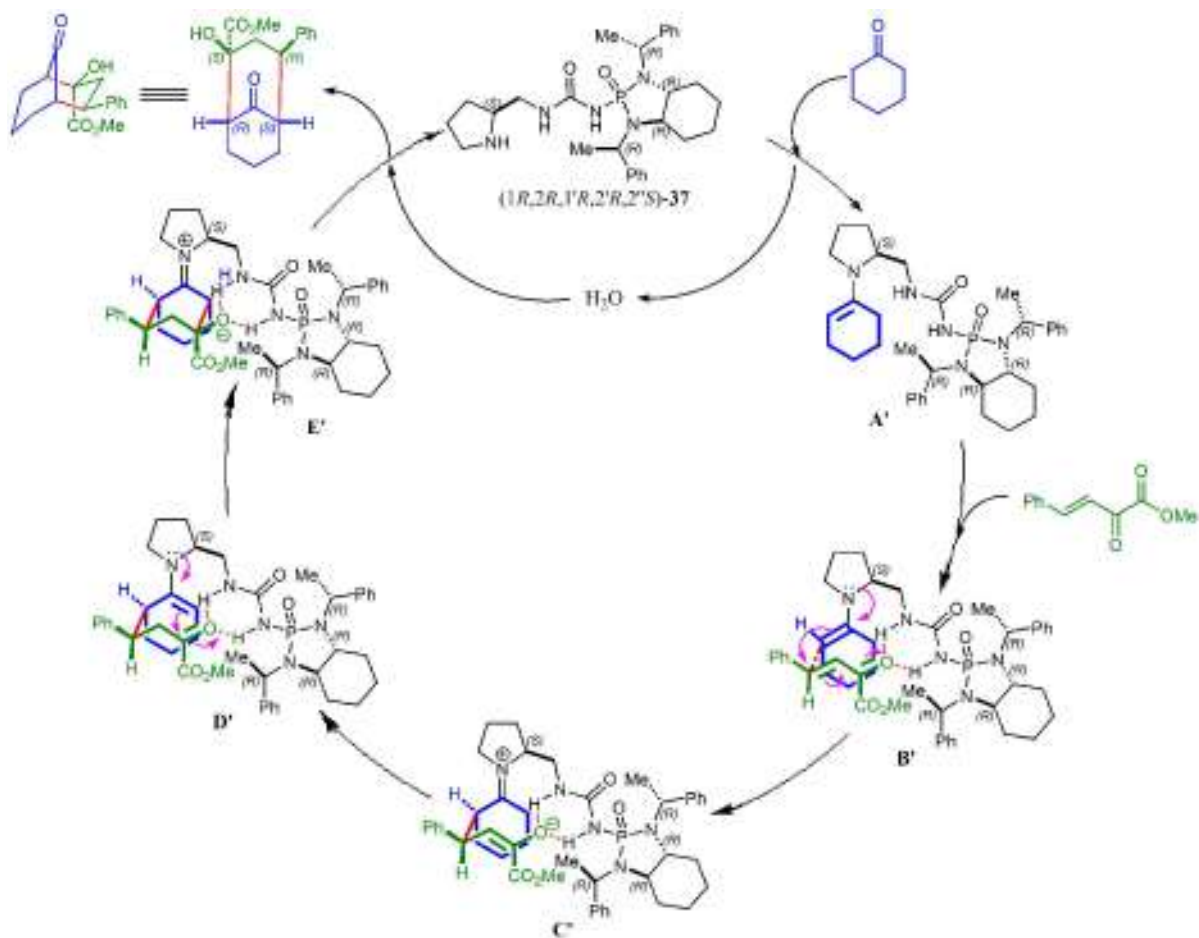


Figura 4.7. Ciclo catalítico para la reacción en cascada que deriva en la ciclación formal (3+3).

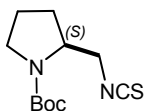
## 4.6 CONCLUSIONES.

Se sintetizó un nuevo organocatalizador para la adición asimétrica de Michael mediante la combinación de fragmentos privilegiados para la activación de los sustratos. Este catalizador resultó tener un amplio rango de aplicación, logrando la adición de cetonas enolizables como ciclohexanona o acetofenona a una variedad de aceptores de Michael. La adición a *trans*- $\beta$ -nitroestirenos da lugar a compuestos  $\gamma$ -nitro carbonílicos, un material de partida valioso, para la síntesis, por ejemplo, de derivados de pirrolidina quirales. Por otro lado, la adición a chalconas da lugar a compuestos 1,5-dicarbonílicos muy útiles para la síntesis de compuestos heterocíclicos. Finalmente, nuestro sistema fue evaluado en la adición a ésteres metílicos de arilidenopiruvato (compuesto 1,2-dicarbonílico  $\beta,\gamma$ -insaturado) dando lugar a núcleos bicíclicos presentes en muchos productos naturales. Esta transformación procede mediante una reacción en cascada que involucra una adición de Michael - transferencia de protones - reacción aldólica, para dar lugar a una ciclación formal (3+3).

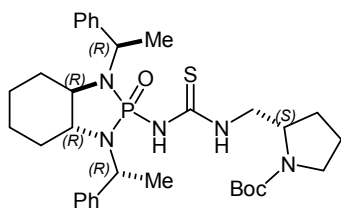


## 4.7 PARTE EXPERIMENTAL.

La síntesis de la diamina (S)-**34** fue realizada a partir de la (S)-prolina utilizando la metodología reportada por nuestro grupo de investigación.<sup>(14)</sup>



**Síntesis del isotiocianato (S)-35.** En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y acondicionado con atmósfera de argón, se disolvieron 1.24 g (6.2 mmol) de la prolinamina (S)-**34** en THF anhidro. Posteriormente, esta mezcla se enfrió a 4 °C en un baño de hielo para la adición de 0.61 g (8.0 mmol, 0.5 mL) de disulfuro de carbono seguido de 3.8 g (37.1 mmol, 5.2 mL de trietilamina), la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se volvió a enfriar a 4 °C para agregar 1.3 g (6.8 mmol) de cloruro de *p*-toluensulfonilo y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos adicionales. Para trabajar la reacción se agregaron 40 mL de diclorometano, la fase orgánica se lavó con una solución de ácido cítrico al 10% (2 x 30 ml) y luego con agua y salmuera. Luego se secó con sulfato de sodio y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Hex-AcOEt; 100: 0 a 95: 5 a 90:10 a 85:15) para obtener 0.79 g (3.3 mmol, 53% de rendimiento) de producto puro como un aceite amarillo claro  $[\alpha]_D^{25} - 134.4$ , ( $c = 1.07$ , CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.87 (a, 1H); 3.77 (dd,  $J = 5.0, 13.2$  Hz, 1H); 3.55 (a, 1H); 3.36 (a, 1H); 3.30 (a, 1H); 2.00 (a, 1H); 1.88-1.73 (m, 3H), 1.38 (s, 9H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 154.6 (154.1), 131.5, 80.2 (79.9), 56.5, 47.8 (47.4), 47.2 (46.8), 29.5 (28.8), 28.5, 23.8 (23.0), las señales adicionales para algunos carbonos son debidos a efecto dinámico. **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 20 °C): 3.95-3.78 (m, 2H); 3.72-3.61 (m, 1H); 3.34-3.16 (m, 2H); 2.07-1.65 (m, 1H); 1.91-1.80 (m, 1H); 1.79-1.69 (m, 2H); 1.40 (s, 9H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 20 °C): 154.2 (153.8), 100.0, 79.6 (79.5), 56.5, 48.4 (47.6), 47.3 (47.0), 29.1, 28.6 (28.5), 23.7 (23.0), las señales adicionales para algunos carbonos son debidos a efecto dinámico. **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): 3.95-3.82 (m, 2H); 3.68 (dd,  $J = 3.0, 14.0$  Hz, 1H) 3.41-3.33 (m, 1H); 3.29-3.22 (m, 1H); 2.12-1.99 (m, 1H); 1.94-1.84 (m, 1H); 1.82-1.72 (m, 2H); 1.43 (s, 9H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): 154.2, 100.0, 79.6, 56.7, 48.3, 47.2, 29.3, 28.7, 23.4.

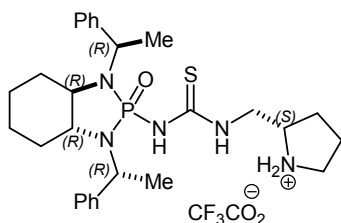


### Síntesis del catalizador protegido (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-36.

En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y acondicionado con atmósfera de argón, se disolvieron 0.7 g (1.8 mmol) de la fosforamida (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-14 en THF anhidro, luego la mezcla se enfrió a 4 °C para la adición gota a gota de 0.14 g (2.2 mmol, 0.81 ml) de *n*-BuLi 2.7 M en hexanos. Esta mezcla se agitó a 4 °C durante 20 minutos para finalmente agregar 0.53 g (2.2 mmol) del isotiocianato (*S*)-35 disuelto en THF seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, hasta que la CCF reveló el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se vertió en un matraz Erlen-Meyer con hielo y el producto fue extraído con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Hex-AcOEt 100: 0 a 90:10 a 80:20) obteniendo 0.82 g (1.3 mmol, 71% de rendimiento) del producto puro como una espuma blanca  $[\alpha]_D^{25} - 25.8$ , ( $c = 1.44$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20 °C): 9.51 (a, 1H); 7.50 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H); 7.40-7.20 (m, 8H); 6.90 (d,  $^2J_{P-H} = 7.7$  Hz, 1H); 4.55 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1$  Hz,  $^3J_{P-H} = 15.9$  Hz, 1H); 4.28 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$  Hz,  $^3J_{P-H} = 12.0$  Hz, 1H); 4.00-3.73 (m, 2H); 3.55-3.20 (m, 3H); 3.01-2.87 (m, 1H); 2.79-2.67 (m, 1H); 1.97-1.83 (m, 2H); 1.82-1.70 (m, 4H); 1.69-1.67 (m, 1H); 1.66 (d,  $^3J_{H-H} = 7.0$ , 3H); 1.60 (d,  $^3J_{H-H} = 7.0$ , 3H); 1.58-1.53 (m, 1H); 1.45 (s, 9H); 1.18-1.05 (m, 2H); 1.04-0.89 (m, 1H); 0.86-0.72 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20 °C): 182.4, 154.6, 144.2, 139.5, 128.5 (3C), 128.1, 127.6, 127.2, 126.9 (2C); 100.0, 79.8, 63.0, 60.8 (60.7), 56.5 (56.1), 54.4, 51.6, 47.7, 47.0 (46.6), 30.0 (29.8), 29.2, 28.7, 24.3 (24.0), 22.9, 21.2, 19.4, 14.3, las señales adicionales para algunos carbonos son debidos a efecto dinámico. **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (161.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20 °C): 16.6 (d). **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 20 °C): 9.65 (a, 1H); 8.91 (d,  $^2J_{P-H} = 6.7$  Hz, 1H); 7.50 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H); 7.43 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H); 7.35-7.25 (m, 4H); 7.23-7.15 (m, 2H); 4.44 (a, 1H); 4.25 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.9$  Hz,  $^3J_{P-H} = 11.5$  Hz, 1H); 3.74 (a, 1H); 3.32-3.15 (m, 4H); 2.60-2.50 (m, 1H); 2.49 (q,  $J = 1.6$  Hz, 1H); 1.79 (a, 2H); 1.66 (a, 2H); 1.56 (d,  $^3J_{H-H} = 7.0$ , 3H); 1.52-1.48 (m, 1H); 1.45 (d,  $^3J_{H-H} = 7.0$ , 3H); 1.42-1.37 (m, 1H); 1.35 (s, 9H); 1.10-0.90 (m, 2H); 0.86-0.75 (m, 1H); 0.63-0.45 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100.5 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 20 °C): 183.3, 146.6, 141.6, 128.6, 128.0, 127.5, 127.1, 126.9, 79.7, 79.0, 62.0, 61.4, 56.7, 54.2, 51.7, 47.1, 46.8, 29.8, 28.3, 28.7, 24.4, 24.1, 23.0, 21.5, 20.5. **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (161.8 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 20 °C):  $\delta = 17.6$ . **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 100 °C): 9.54 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H); 8.33 (a, 1H); 7.51 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H);

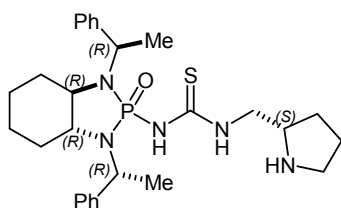
7.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H); 7.34-7.26 (m, 4H); 7.24-7.16 (m, 2H); 4.48 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$  Hz,  $^3J_{P-H} = 14.0$  Hz, 1H); 4.29 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1$  Hz,  $^3J_{P-H} = 12.2$  Hz, 1H); 3.85-3.70 (m, 2H); 3.58-3.48 (m, 1H); 3.34-3.20 (m, 3H); 2.67-2.58 (m, 1H); 2.49 (q,  $J = 1.9$  Hz, 1H); 1.90-1.78 (m, 2H); 1.74-1.63 (m, 3H); 1.60 (d,  $^3J_{H-H} = 7.0$ , 3H); 1.58-1.53 (m, 1H); 1.51 (d,  $^3J_{H-H} = 7.0$ , 3H); 1.47-1.45 (m, 1H); 1.39 (s, 9H); 1.13 (cd,  $J = 3.5, 12.0$  Hz, 1H); 1.05 (ct,  $J = 3.6, 13.1$  Hz, 1H); 0.89 (ct,  $J = 3.7, 13.1$  Hz, 1H); 0.68 (cd,  $J = 3.1, 12.2$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100.5 MHz, DMSO- $d_6$ , 100 °C): 183.7, 154.2, 146.1, 141.6, 128.5, 128.1, 127.4, 127.1, 79.6, 79.1, 62.0 (d,  $J_{P-C} = 9.8$  Hz), 61.6 (d,  $J_{P-C} = 4.6$  Hz), 56.7, 54.2, 52.0, 47.5, 47.0, 29.9 (d,  $J_{P-C} = 9.2$  Hz), 29.1, 28.8, 24.4, 24.2, 23.4, 21.4, 20.2. **RMN de  $^{31}\text{P}$** - (161.8 MHz, DMSO- $d_6$ , 100 °C):  $\delta = 17.5$ . **EMHR ESI-TOF**:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd para  $[\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_3\text{PS} + \text{H}]^+$  : 626.328827; encontrado: 626.328917 (error = 0.142832 ppm).

**Hidrólisis del grupo protector *N*-Boc para obtener el catalizador libre (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-37.** En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético se disolvieron 0.8 g (1.28 mmol) del pre-catalizador protegido **36** en 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se llevó a 4 °C. Posteriormente, se añadieron gota a gota 1.46 g (12.8 mmol, 0.98 mL) de ácido trifluoroacético disueltos en 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas hasta que se verificó la desprotección total por CCF. El disolvente se eliminó por destilación y el producto crudo se disolvió en 20 mL de AcOEt para añadir posteriormente un exceso de hidróxido de amonio, esta mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se lavó con NaOH 1M (2x10 ml), salmuera, agua destilada y finalmente se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 98: 2-95: 5-90: 10) para obtener 0.66 g (1.26 mmol, 98% de rendimiento) de producto puro como una espuma blanca.



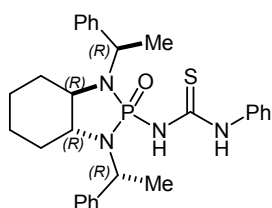
**Datos espectroscópicos para la sal de TFA del catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-37.**  $[\alpha]_D^{25} - 39.3$ , ( $c = 0.44$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20 °C): 11.32 (a, 1H); 9.51 (a, 1H); 8.67 (a, 1H); 7.45 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H); 7.38-7.29 (m, 7H); 7.26-7.21 (m, 1H); 6.69 (a, 1H); 4.51 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.8$  Hz,  $^3J_{P-H} = 21.0$  Hz, 1H); 4.31 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.9$  Hz,  $^3J_{P-H} = 13.7$  Hz, 1H); 3.97 (a, 1H); 3.76-3.60 (m, 2H); 3.56 (a, 1H); 3.42 (a, 1H); 3.15 (a, 1H); 3.06-2.93 (m, 1H); 2.92-2.83 (m, 1H);

2.17-2.09 (m, 1H); 2.06-1.90 (m, 3H); 1.81-1.74 (m, 1H); 1.70-1.67 (m, 1H); 1.65 (d,  $^3J_{H-H} = 6.9$ , 3H); 1.64-1.60 (m, 1H); 1.52 (d,  $^3J_{H-H} = 7.0$ , 3H); 1.25-1.08 (m, 3H); 0.99-0.87 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20 °C): 184.2, 162.3, 143.3, 138.7, 128.6, 128.5, 128.1, 127.4, 127.0, 62.7 (d,  $J_{P-C} = 11.4$  Hz), 60.6 (d,  $J_{P-C} = 10.0$  Hz), 60.3, 53.9, 51.6, 45.9, 44.9, 29.5 (d,  $J_{P-C} = 8.1$  Hz), 29.2 (d,  $J_{P-C} = 9.6$  Hz), 27.9, 24.3, 24.0, 23.9, 20.2, 17.9. **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (161.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20° C): 16.5. **EMHR ESI-TOF**: m/z [M + H]<sup>+</sup> calcd para  $[\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{OPS} + \text{H}]^+$ : 526.276398; encontrado: 526.276181 (error = -0.412216 ppm).



#### Datos espectroscópicos para el catalizador libre

**(1R,2R,1'R,2'R,2''S)-37**. Espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} - 44.2$ , ( $c = 0.31$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20 °C): 9.58 (a, 1H); 7.50 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H); 7.45-7.30 (m, 7H); 7.27-7.21 (m, 1H); 4.59 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$  Hz,  $^3J_{P-H} = 18.0$  Hz, 1H); 4.32 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.9$  Hz,  $^3J_{P-H} = 13.2$  Hz, 1H); 3.61-3.41 (m, 4H); 3.16-3.06 (m, 1H); 3.04-2.89 (m, 2H); 2.84-2.75 (m, 1H); 2.01-1.93 (m, 1H); 1.92-1.79 (m, 3H); 1.78-1.72 (m, 1H); 1.68 (d,  $^3J_{H-H} = 7.0$ , 3H); 1.66-1.62 (m, 1H); 1.60 (d,  $^3J_{H-H} = 7.1$ , 3H); 1.53-1.42 (m, 1H); 1.18-1.01 (m, 3H); 0.90 (cd,  $J = 2.9, 12.1$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20 °C): 182.6 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz), 143.8, 138.9, 128.5, 128.4, 128.2, 127.8, 127.2, 126.9, 62.8 (d,  $J_{P-C} = 11.2$  Hz), 60.5 (d,  $J_{P-C} = 10.1$  Hz), 58.3, 54.0 (d,  $J_{P-C} = 3.5$  Hz), 51.5 (d,  $J_{P-C} = 3.5$  Hz), 49.1, 45.8, 29.7 (d,  $J_{P-C} = 9.4$  Hz), 29.5 (d,  $J_{P-C} = 8.7$  Hz), 28.8, 25.0, 24.2, 23.9, 20.4, 18.8. **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (161.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20 °C): 15.1. **EMHR ESI-TOF**: m/z [M + H]<sup>+</sup> calcd para  $[\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{OPS} + \text{H}]^+$ : 526.276398; encontrado: 526.276181 (error = -0.412216 ppm).



#### Síntesis de (1R,2R,1'R,2'R)-38. En un matraz de fondo redondo equipado

con agitador magnético y acondicionado con atmósfera de argón se disolvieron 0.37 g (0.97 mmol) de la fosfortriamida (1R,2R,1'R,2'R)-14 en THF anhidro, luego la mezcla se enfrió a 4 °C para la adición gota a gota de 0.08 g (1.27 mmol, 0.51 ml) de *n*-BuLi 2.5 M en hexanos. La mezcla se agitó a 4 °C durante 20 minutos para finalmente añadir 0.17 g (1.27 mmol) de fenilisotiocianato (Reactivo de Edman). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, hasta que la CCF reveló el

final del material de partida. La mezcla de reacción se vertió en un matraz Erlen-Meyer con hielo y el producto fue extraído con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el producto crudo purificado por cromatografía en columna (Hex-EtOAc 100: 0 a 90:10 a 80:20) para obtener 0.27 g (0.6 mmol, 62% de rendimiento) de producto puro como una espuma de color amarillo pálido.  $[\alpha]_D^{25} - 4.6$ , ( $c = 0.35$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20 °C): 11.20 (s, 1H); 7.53 (t,  $J = 8.1$  Hz, 4H); 7.43 (d,  $J = 7.4$ , 2H); 7.13-7.37 (m, 9H); 6.72 (d,  $^2J_{P-H} = 8.0$  Hz, 1H); 4.60 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$  Hz,  $^3J_{P-H} = 18.3$  Hz, 1H); 4.35 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$  Hz,  $^3J_{P-H} = 13.6$  Hz, 1H); 2.94-3.04 (m, 1H); 2.79-2.88 (m, 1H); 1.87-1.93 (m, 1H); 1.75-1.81 (m, 1H); 1.70 (d,  $^3J_{H-H} = 7.0$ , 3H); 1.66 (d,  $^3J_{H-H} = 7.0$ , 3H); 1.59-1.65 (m, 3H); 1.11-1.22 (m, 2H); 1.06 (ct,  $J = 3.5$ , 13.0 Hz, 1H); 0.92 (cd,  $J = 3.3$ , 12.1 Hz, 1H). **RMN de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20 °C): mismo espectro excepto para: 6.71 (s, 1H); 4.60 (q,  $^3J_{H-H} = 76.8$  Hz, 1H); 4.35  $^3J_{H-H} = 7.0$ , 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20 °C): 180.5 (d,  $J_{P-C} = 4.6$  Hz), 143.8 (d,  $J_{P-C} = 3.3$  Hz); 139.1 (d,  $J_{P-C} = 2.2$  Hz); 138.8, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.9, 127.4, 127.1 (2C), 125.8, 123.9, 62.9 (d,  $J_{P-C} = 11.2$  Hz), 60.7 (d,  $J_{P-C} = 10.3$  Hz), 54.3 (d,  $J_{P-C} = 3.9$  Hz), 51.8 (d,  $J_{P-C} = 3.6$  Hz), 29.8 (d,  $J_{P-C} = 9.7$  Hz), 29.6 (d,  $J_{P-C} = 8.7$  Hz), 24.4 (d,  $J_{P-C} = 1.1$  Hz), 24.1 (d,  $J_{P-C} = 1.2$  Hz), 20.5 (d,  $J_{P-C} = 3.7$  Hz), 18.9 (d,  $J_{P-C} = 3.3$  Hz). **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20° C): 16.2.

**Procedimiento general para la adición de Michael de ciclohexanona a  $\beta$ -nitrostirenos (racémicos).** En un tubo de ensayo se colocaron 0.1 mmol del trans- $\beta$ -nitrostireno correspondiente, 0.01 mmol de ácido benzoico, 0.01 de tiourea y 1.0 mmol de ciclohexanona. Finalmente, se añadieron 0.01 mmol de morfolina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna con Hex-AcOEt (100: 0 a 80:20).

**Procedimiento general para la adición de Michael estereoselectiva organocatalizada entre ciclohexanona y  $\beta$ -nitrostirenos.** En un vial equipado con agitador magnético, se suspendieron 7.4 mg (0,014 mmol) del catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2'*S*)-**37** y 1.7 mg (0.014 mmol) de ácido benzoico en 1.0 mL de agua destilada, luego se añadieron 0.14 g (1.4 mmol, 0.14 mL) de ciclohexanona y finalmente se añadieron x mg (0.2 mmol) del  $\beta$ -nitrostireno correspondiente. La

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt 100: 0-95: 5-90: 10-85: 15) para obtener el correspondiente aducto de Michael. A continuación, se presentan algunos datos experimentales de los productos Michael, los cuales están de acuerdo con lo reportado en la literatura (Tabla 4.2complemento).

**Tabla 4.2complemento. Caracterización de productos de la reacción de Michael enantioselectiva entre ciclohexanona y *trans*- $\beta$ -nitroestirenos.**

Prod.	p.f. (°C)	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) <sup>a</sup>	RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) <sup>b</sup>	HPLC <sup>c</sup>	Ref.
<b>40a</b>	129	7.23-7.38 (m, 3H); 7.12-7.21 (m, 2H); 4.94 (dd, $J = 4.4, 12.4$ Hz, 1H); 4.62 (dd, $J = 10.1, 12.3$ Hz, 1H); 3.76 (dt, $J = 4.4, 9.9$ Hz, 1H); 2.68 (td, $J = 4.4, 10.8$ , 1H); 2.27-2.54 (m, 2H); 1.98-2.14 (m, 1H); 1.48-1.76 (m, 4H); 1.17-1.28 (m. 1H).	212.2, 137.9, 129.1, 128.3, 127.9, 79.1, 52.6, 44.1, 42.9, 33.4, 28.7, 25.2.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 0.5 mL/min, 210 nm  18.4 min (m), 23.0 min (M) 20.0 min (D)	15
<b>40b</b>	59	7.33-7.40 (m, 1H); 7.16-7.27 (m, 3H); 4.88 (d, $J = 6.8$ , Hz, 2H); 4.29 (dd, $J = 7.0, 16.5$ Hz, 1H); 2.80-2.98 (m, 1H); 2.31-2.49 (m, 2H); 2.03-2.12 (m, 1H); 1.54-1.82 (m, 4H); 1.27-1.36 (m. 1H).	211.9, 162.7, 135.6, 134.7, 130.5, 129.6, 129.0, 127.6, 77.4, 51.8, 43.0, 41.0, 33.2, 28.7, 25.5.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (95:5), 0.5 mL/min, 210 nm  23.6 min (m), 40.4 min (M) 22.5 min, 26.4 min (D)	8q
<b>40c</b>	83	7.23-7.53 (m, 3H); 7.03-7.13 (m, 1H); 4.94 (dd, $J = 4.3, 12.7$ Hz, 1H); 4.61 (dd, $J = 10.0, 12.7$ Hz, 1H); 3.75 (td, $J = 4.3, 9.8$ Hz, 1H); 3.33-3.53 (m, 1H); 2.58-2.72 (m, 1H); 2.36-2.52 (m, 1H); 2.02- 2.14 (m, 1H); 1.58-1.76 (m, 4H); 1.05-1.25 (m, 1H).	211.7, 140.1, 135.0, 130.4, 128.5, 128.3, 126.7, 78.6, 52.5, 43.8, 43.0, 33.5, 28.7, 25.3.	Chiralpak AS-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 1.0 mL/min, 210 nm  16.7 min (m), 32.2 min (M) 23.0 min, 24.3 min (D)	15
<b>40d</b>	91	7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 4.93 (dd, $J = 4.4, 12.6$ Hz, 1H); 4.59 (dd, $J = 10.2, 12.4$ Hz, 1H); 3.75 (dt, $J = 4.4, 9.9$ Hz, 1H); 2.57-2.70 (m, 1H); 2.29-2.52 (m, 2H); 2.01-2.13 (m, 1H); 1.49-1.80 (m, 4H); 1.07-1.20 (m. 1H).	211.8, 136.4, 133.8, 129.7, 129.3, 78.8, 52.6, 43.5, 43.0, 33.4, 28.6, 25.3.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 0.5 mL/min, 210 nm  22.3 min (m), 33.2 min (M) 23.7 min, 26.8 min (D)	15
<b>40e</b>	82	7.57 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H); 7.18-7.32 (m, 2H); 7.07-7.15 (m, 1H); 4.83-4.97 (m, 2H); 4.23-4.38 (m, 1H); 2.89 (a, 1H); 2.30-2.49 (m, 2H); 2.04-2.15 (m, 1H); 1.56-1.78 (m, 4H); 1.04-1.16 (m. 1H).	211.8, 137.4, 133.9, 129.3, 128.2, 77.5, 52.2, 43.0, 33.2, 29.9, 28.7, 25.5.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 0.5 mL/min, 210 nm  18.4 min (m), 29.9 min (M) 17.9 min, 21.1 min (D)	15

<b>40f</b>	79	7.10-7.45 (m, 4H); 4.94 (dd, $J = 4.3, 12.7$ Hz, 1H); 4.61 (dd, $J = 10.2, 12.5$ Hz, 1H); 3.74 (td, $J = 4.4, 9.8$ Hz, 1H); 2.55-2.71 (m, 1H); 2.34-2.46 (m, 1H); 1.97-2.14 (m, 2H); 1.56-1.78 (m, 4H); 1.07-1.14 (m, 1H).	211.4, 140.0, 131.4, 131.0, 130.5, 127.1, 122.7, 78.6, 52.4, 43.5, 43.0, 33.1, 28.4, 25.2.	Chiralpak AS-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 1.0 mL/min, 210 nm 16.6 min (m), 36.7 min (M) 22.8 min, 24.6 min (D)	8j
<b>40g</b>	113	7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 4.93 (dd, $J = 4.4, 12.6$ Hz, 1H); 4.59 (dd, $J = 10.3, 12.4$ Hz, 1H); 3.74 (dt, $J = 4.4, 9.8$ Hz, 1H); 2.57-2.69 (m, 1H); 2.28-2.48 (m, 2H); 1.99-2.12 (m, 1H); 1.50-1.78 (m, 4H); 1.16-1.23 (m, 1H).	211.7, 137.0, 132.3, 130.1, 121.9, 78.7, 52.5, 43.6, 42.9, 33.4, 28.6, 25.2.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 1.0 mL/min, 210 nm 11.2 min (m), 18.2 min (M) 12.4 min, 14.1 min (D)	8q
<b>40h</b>	-	7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7.24-7.31 (m, 1H); 7.04 (dd, $J = 1.4, 8.2$ Hz, 1H); 4.93 (dd, $J = 4.4, 12.8$ Hz, 1H); 4.60 (dd, $J = 10.3, 12.5$ Hz, 1H); 3.75 (td, $J = 4.3, 9.7$ Hz, 1H); 2.58-2.69 (m, 1H); 2.28-2.50 (m, 2H); 2.02-2.13 (m, 1H); 1.62-1.85 (m, 4H); 0.70-1.05 (m, 1H).	211.4, 138.4, 133.3, 132.3, 131.1, 130.4, 127.8, 78.4, 52.4, 43.4, 43.0, 33.4, 29.9, 28.6, 25.3.	Chiralpak AS-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 1.0 mL/min, 210 nm 15.8 min (m), 31.8 min (M) 21.8 min, 25.5 min (D)	-
<b>40i</b>	87	7.14 (dd, $J = 5.2, 8.1$ Hz, 2H); 7.00 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H); 4.93 (dd, $J = 4.3, 12.5$ Hz, 1H); 4.58 (dd, $J = 10.2, 12.3$ Hz, 1H); 3.76 (td, $J = 4.4, 9.8$ Hz, 1H); 2.56-2.75 (m, 1H); 2.33-2.51 (m, 2H); 2.00-2.12 (m, 1H); 1.49-1.80 (m, 4H); 1.03-1.21 (m, 1H).	211.9, 163.3 (d, $J = 100.5$ Hz), 133.6, 129.9 (d, $J = 10.4$ Hz), 116.0 (d, $J = 28.5$ Hz), 79.0, 52.6, 43.4, 42.9, 33.3, 28.6, 25.2.	Chiralpak AS-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (95:5), 0.5 mL/min, 210 nm 53.7 min (m), 80.0 min (M) 65.2 min, 67.0 min (D)	15
<b>40j</b>	97	8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 5.00 (dd, $J = 4.3, 12.9$ Hz, 1H); 4.69 (dd, $J = 10.3, 12.6$ Hz, 1H); 3.93 (dt, $J = 4.3, 9.6$ Hz, 1H); 2.63-2.78 (m, 1H); 2.36-2.46 (m, 1H); 2.06-2.14 (m, 1H); 1.55-1.73 (m, 4H); 1.04-1.16 (m, 1H), 0.80-0.92 (m, 1H).	211.1, 147.7, 145.7, 129.5, 124.4, 78.2, 52.4, 43.9, 43.0, 33.4, 28.5, 25.3.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (80:20), 1.0 mL/min, 210 nm 13.7 min (m), 31.1 min (M) 19.0 min (D)	8j
<b>40k</b>	96	7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H); 6.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H); 4.76-4.89 (m, 2H); 3.95 (dt, $J = 5.5, 9.3$ Hz, 1H); 3.83 (s, 3H); 2.97 (td, $J = 4.8, 11.1$ , 1H); 2.30-2.50 (m, 2H); 1.99-2.13 (m, 1H); 1.48-1.79 (m, 4H); 1.10-1.26 (m, 1H).	212.8, 157.7, 131.2, 129.1, 125.5, 121.0, 111.1, 77.6, 55.5, 50.7, 42.9, 41.5, 33.5, 28.7, 25.3.	Chiralpak AS-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (95:5), 0.5 mL/min, 210 nm 34.7 min (m), 40.5 min (M) 44.0 min, 48.0 min (D)	15
<b>40l</b>	197	7.32-7.48 (m, 5H); 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 5.02 (s, 2H); 4.91 (dd, $J = 4.4, 12.3$	212.3, 162.6, 158.5, 137.0, 130.0, 129.4, 128.8, 128.3, 127.8,	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 0.5 mL/min, 210 nm	15

		Hz, 1H); 4.58 (dd, $J = 10.1, 12.1$ Hz, 1H); 3.72 (dt, $J = 4.4, 9.8$ Hz, 1H); 2.64 (td, $J = 4.1, 10.8, 1H$ ); 2.34-2.52 (m, 2H); 2.00-2.16 (m, 1H); 1.56-1.80 (m, 4H); 1.16-1.26 (m, 1H).	115.3, 79.3, 70.0, 52.8, 43.4, 43.0, 33.4, 28.7, 25.2.	36.6 min (m), 46.0 min (M) 43.2 min, 47.7 min (D)	
40m	129	7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); 4.92 (dd, $J = 4.5, 12.3$ Hz, 1H); 4.59 (dd, $J = 10.2, 12.1$ Hz, 1H); 3.71 (dt, $J = 4.5, 9.9$ Hz, 1H); 2.66 (td, $J = 4.5, 10.9, 1H$ ); 2.35-2.50 (m, 2H); 2.31 (s, 3H); 2.00-2.11 (m, 1H); 1.50-1.78 (m, 4H); 1.14-1.26 (m, 1H).	212.3, 137.6, 134.7, 129.8, 128.2, 79.2, 52.7, 43.7, 42.9, 33.4, 28.7, 25.2, 21.2.	Chiralpak AD-H, Hex/PrOH (90:10), 0.5 mL/min, 210 nm  15.8 min (m), 20.0 min (M) 18.2 min, 18.7 min (D)	15

<sup>a</sup>Espectros obtenidos a temperatura ambiente en un equipo de 300 MHz. <sup>b</sup>Espectros obtenidos a temperatura ambiente a una frecuencia de 75.5 MHz. <sup>c</sup>M (enantiómero *syn* mayoritario), m (enantiómero *syn* minoritario), D (par enantiomérico *anti*)

#### Procedimiento general para la adición de Michael entre ciclohexanona y chalconas (racémica).

En un tubo de ensayo se colocaron 0.1 mmol de la chalcona correspondiente, 0.01 mmol de ácido benzoico, 0.01 mmol de tiourea, 1.0 mmol de ciclohexanona y 1,0 mL de etanol. Finalmente, se añadieron 0.01 mmol de Et<sub>2</sub>NH y la mezcla se agitó a 70 ° C en un equipo Büchi syncore® durante 24 h. El disolvente se evaporó, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna con Hex-AcOEt (100: 0 a 80:20).

**Procedimiento general para la adición de Michael estereoselectiva organocatalizada entre ciclohexanona y chalconas.** En un vial equipado con agitador magnético se colocaron 14.8 mg (0.028 mmol) del catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2'*S*)-**37** y 3.4 mg (0.028 mmol) de ácido benzoico, luego se agregaron 0.2 g (2.0 mmol, 0.21 ml) de ciclohexanona. Finalmente, se añadieron x mg (0.2 mmol) de la chalcona correspondiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. El producto se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt 100: 0-95: 5-90: 10-85: 15) para obtener el correspondiente aducto de Michael. La caracterización de los productos esta de acuerdo con lo reportado en la literatura (Tabla 4.4complemento).



Tabla 4.4 complemento. Caracterización de productos de la reacción de Michael enantioselectiva entre ciclohexanona y chalconas.

Prod.	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) <sup>a</sup>	RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) <sup>b</sup>	HPLC <sup>c</sup>	Ref.
<b>42a</b>	7.98-8.13 (m, 2H); 7.86-7.93 (m, 2H); 7.36-7.61 (m, 5H); 3.78-3.93 (m, 1H); 3.49-3.62 (m, 1H); 3.26-3.38 (m, 1H); 2.72-2.85 (m, 1H); 2.30-2.46 (m, 2H); 1.98-2.08 (m, 1H); 1.50-1.72 (m, 4H); 1.06-1.16 (m, 1H).	212.5, 198.1, 148.4, 144.7, 135.6, 133.4, 129.4, 128.8, 128.2, 123.0, 121.9, 55.3, 43.6, 42.8, 40.7, 32.8, 28.6, 24.8.	Chiralpak AS-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 0.7 mL/min, 210 nm.  28.2 min (m), 56.8 min (M), 40.0 min y 48.8 min (D)	9f
<b>42b</b>	8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H); 7.35-7.46 (m, 5H); 3.86 (td, $J = 3.2, 9.4$ Hz, 1H); 3.60 (dd, $J = 3.3, 16.8$ Hz, 1H); 3.30 (dd, $J = 10.0, 16.8$ Hz, 1H); 2.70-2.81 (m, 1H); 2.35-2.48 (m, 2H); 1.97-2.11 (m, 2H); 1.52-1.68 (m, 4H).	212.5, 198.1, 150.5, 146.7, 136.6, 133.4, 129.6, 128.8, 128.2, 123.8, 123.6, 55.3, 43.6, 42.8, 41.0, 32.9, 28.6, 24.8.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 1.0 mL/min, 210 nm.  38.5 min (m), 50.4 min (M), 32.7 min (D)	9g 9i
<b>42c</b>	7.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H); 7.35-7.55 (m, 3H); 7.05-7.25 (m, 4H); 3.63-3.79 (m, 1H); 3.44-3.56 (m, 1H); 3.11-3.27 (m, 1H); 2.60-2.83 (m, 1H); 2.82-2.54 (m, 2H); 1.96-2.06 (m, 1H); 1.58-1.78 (m, 4H); 1.05-1.16 (m, 1H).	213.3, 198.6, 140.7, 136.9, 133.1, 132.4, 129.9, 128.7, 128.6, 128.3, 55.7, 44.1, 42.6, 40.6, 32.7, 28.7, 24.5.	Chiralpak AS-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 0.7 mL/min, 210 nm.  14.7 min (m), 23.8 min (M), 16.7 min y 20.0 min (D)	9g 9i
<b>42d</b>	7.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H); 7.35-7.55 (m, 3H); 7.10-7.30 (m, 5H); 3.65-3.83 (m, 1H); 3.50 (dd, $J = 3.3, 15.9$ Hz, 1H); 3.23 (dd, $J = 9.7, 16.2$ Hz, 1H); 2.63-2.79 (m, 1H); 2.29-2.55 (m, 2H); 1.92-2.03 (m, 1H); 1.45-1.80 (m, 4H); 1.07-1.17 (m, 1H).	213.9, 199.0, 142.2, 137.1, 133.0, 128.6, 128.5, 128.3, 126.8, 56.0, 44.4, 42.5, 41.3, 32.7, 28.7, 24.3.	Chiralpak AS-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 0.7 mL/min, 210 nm.  14.2 min (m), 21.1 min (M), 16.0 min y 20.1 min (D)	9g 9i
<b>42e</b>	7.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H); 7.33-7.57 (m, 3H); 7.06 (s, 4H); 3.69 (td, $J = 3.8, 9.7$ Hz, 1H); 3.48 (dd, $J = 3.9, 15.9$ Hz, 1H); 3.19 (dd, $J = 9.6, 16.0$ Hz, 1H); 2.64-2.75 (m, 1H); 2.48-2.57 (m, 1H); 2.34-2.44 (m, 1H); 2.28 (s, 3H); 1.90-2.02 (m, 1H); 1.52-1.79 (m, 4H); 1.20-1.31 (m, 1H).	214.1, 199.1, 139.0, 137.2, 136.3, 133.0, 129.4, 128.6, 128.4, 56.1, 44.5, 42.5, 40.9, 32.7, 28.8, 24.3, 21.2.	Chiralpak AS-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 0.4 mL/min, 210 nm.  20.5 min (m), 28.9 min (M), 24.4 min (D)	9g 9i
<b>42f</b>	8.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H); 7.36-7.54 (m, 3H); 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 6.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 3.75 (s, 3H); 3.67 (td, $J = 3.9, 9.8$ Hz, 1H); 3.46 (dd, $J = 3.5, 16.0$ Hz, 1H); 3.17 (dd, $J = 9.7, 15.9$ Hz, 1H); 2.62-2.72 (m, 1H); 2.46-2.58 (m, 1H); 2.31-2.44 (m, 1H); 1.90-2.02 (m, 1H); 1.51-1.77 (m, 4H); 1.08-1.16 (m, 1H).	214.1, 199.2, 158.3, 134.0, 133.0, 129.4, 128.6, 128.4, 114.0, 56.2, 55.3, 44.6, 42.5, 40.5, 32.6, 28.8, 24.3.	Chiralpak AD-H, Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 1.0 mL/min, 210 nm.  19.6 min (m), 26.4 min (M), 20.6 min y 31.5 min (D)	9g 9i

<sup>a</sup>Espectros obtenidos a temperatura ambiente en un equipo de 300 MHz. <sup>b</sup>Espectros obtenidos a temperatura ambiente a una frecuencia de 75.5 MHz. <sup>c</sup>M (enantiómero *syn* mayoritario), m (enantiómero *syn* minoritario), D (par enantiomérico *anti*)

**Procedimiento general para la adición de Michael de acetofenona a  $\beta$ -nitrostirenos (racémica).**

Método A: En un tubo de ensayo se colocaron 0.1 mmol de la chalcona correspondiente, 0.02 mmol de carbonato de potasio, 1.0 mmol de nitrometano y 1.0 mL de etanol. La mezcla se agitó a 80 ° C en un equipo Büchi syncore® durante 24 h. El disolvente se evaporó, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna con Hex-AcOEt (100: 0 a 80:20). Método B: en un tubo de ensayo, se colocaron 0.1 mmol de trans-b-nitrostireno correspondiente, 0.01 mmol de ácido benzoico, 1.0 mmol de benzofenona y finalmente 0.01 mmol de piperidina. La mezcla se agitó a 50 ° C en un equipo Büchi syncore® durante 72 h. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna con Hex-AcOEt (100: 0 a 80:20).

**Procedimiento general para la adición de Michael estereoselectiva organocatalizada entre acetofenona y  $\beta$ -nitrostirenos.**

En un vial equipado con agitador magnético se colocaron 7.9 mg (0.015 mmol) del catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2'*S*)-**37** y 1.8 mg (0.015 mmol) de ácido benzoico, luego se agregaron 0.084 g (0.7 mmol, 0.08 ml) de acetofenona. Finalmente, se añadieron x mg (0.1 mmol) del  $\beta$ -nitrostireno correspondiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. El producto se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt 100: 0-95: 5-90: 10-85: 15) para obtener el correspondiente aducto de Michael. La espectroscopía de los productos corresponde a la reportada en la literatuta (Tabla 4.5complemento).

**Tabla 4.5complemento. Caracterización de productos de la reacción de Michael enantioselectiva entre ciclohexanona y chalconas.**

Prod.	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) <sup>a</sup>	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) <sup>b</sup>	HPLC <sup>c</sup>	Ref.
<b>44a</b>	7.92 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H); 7.55-7.62 (m, 1H); 7.43-7.50 (m, 2H); 7.25-7.35 (m, 5H); 4.84 (dd, $J = 6.6, 12.4$ Hz, 1H); 4.69 (dd, $J = 8.0, 12.4$ Hz, 1H); 4.16-4.31 (m, 1H); 3.36-3.55 (m, 2H).	196.9, 138.5, 136.4, 134.0, 133.9, 129.5, 129.0, 128.3, 124.7, 77.8, 40.3, 38.4	Chiralpak AD-H Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 1.0 mL/min, 210 nm  12.9 min (m), 17.1 min (M)	10a 10h
<b>44b</b>	7.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H); 7.53-7.62 (m, 1H); 7.42-7.51 (m, 2H); 7.11-7.19 (m, 4H); 4.82 (dd, $J = 6.7, 12.3$ Hz, 1H); 4.66 (dd, $J = 8.0, 12.3$ Hz, 1H); 4.12-4.26 (m, 1H); 3.34-3.52 (m, 2H).	185.5, 162.6, 133.8, 130.0, 128.9, 128.2, 127.5, 126.5, 79.9, 41.8, 39.1	Chiralpak AD-H Hex/ <sup>i</sup> PrOH (80:20), 1.0 mL/min, 210 nm  8.3 min (m), 10.6 min (M)	10h

<b>44c</b>	8.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H); 7.54-7.64 (m, 1H); 7.38-7.52 (m, 3H); 7.18-7.32 (m, 3H); 4.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H); 4.63-4.74 (m, 1H); 3.47-3.64 (m, 2H).	196.9, 136.4, 133.9, 130.6, 129.2, 129.0, 128.6, 128.2, 127.6, 77.7, 40.1, 36.3	Chiralpak AD-H Hex/ <sup>i</sup> PrOH (85:15), 1.0 mL/min, 210 nm 9.1 min (m), 10.6 min (M)	10h
<b>44d</b>	7.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H); 7.55-7.65 (m, 2H); 7.41-7.52 (m, 2H); 7.24-7.32 (m, 2H); 7.09-7.18 (m, 1H); 4.80-4.91 (m, 2H); 4.64-4.76 (m, 1H); 2.50-2.60 (m, 2H).	196.9, 138.0, 136.4, 134.0, 133.9, 129.5, 129.0, 128.3, 124.7, 77.8, 40.3, 38.4	Chiralpak AD-H Hex/ <sup>i</sup> PrOH (85:15), 1.0 mL/min, 210 nm 9.5 min (m), 11.1 min (M)	10h
<b>44e</b>	7.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H); 7.55-7.62 (m, 1H); 7.42-7.51 (m, 2H); 7.24-7.29 (m, 2H); 6.70-7.06 (m, 2H); 4.82 (dd, $J = 6.5, 12.4$ Hz, 1H); 4.66 (dd, $J = 8.1, 12.4$ Hz, 1H); 4.15-4.30 (m, 1H); 3.40-3.47 (m, 2H).	207.9, 162.7, 133.9, 129.3, 129.0, 128.2, 116.2 (d, $J = 29$ Hz), 79.8, 41.7, 38.8	Chiralpak AD-H Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 1.0 mL/min, 210 nm 14.3 min (m), 19.5 min (M)	10h
<b>44f</b>	7.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H); 7.55-7.61 (m, 1H); 7.41-7.50 (m, 4H); 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 4.82 (dd, $J = 6.5, 12.5$ Hz, 1H); 4.66 (dd, $J = 8.2, 12.4$ Hz, 1H); 4.13-4.27 (m, 1H); 3.37-3.47 (m, 2H).	204.5, 134.0, 132.4, 129.4, 129.0, 128.2, 79.8, 41.5, 38.9	Chiralpak AD-H Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 1.0 mL/min, 210 nm 18.0 min (m), 22.8 min (M)	10b

<sup>a</sup>Espectros obtenidos a temperatura ambiente en un equipo de 300 MHz. <sup>b</sup>Espectros obtenidos a temperatura ambiente a una frecuencia de 75.5 MHz. <sup>c</sup>M (enantiómero mayoritario), m (enantiómero minoritario)

**Procedimiento general para la reacción de ciclización formal (3+3) entre ésteres metílicos de arilidenopiruvato y ciclohexanona (racémicos).** En un tubo de ensayo se colocaron 0.1 mmol del éster metílico de arilidenopiruvato correspondiente, 0.01 mmol de ácido benzoico, 10.0 mmol de ciclohexanona y 0.01 mmol de piperidina. La mezcla se agitó a 50 ° C en un equipo Büchi syncore® durante 24 h. El disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna con Hex-AcOEt (100: 0 a 80:20).

**Procedimiento general para la reacción de ciclación formal (3+3) organocatalizada estereoselectiva entre ésteres metílicos de arilidenopiruvato y ciclohexanona.** En un vial equipado con agitador magnético, se suspendieron 7.4 mg (0.014 mmol) del catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2'*S*)-**37** y 1.7 mg (0.014 mmol) de ácido benzoico en 1.0 mL de agua destilada, luego se agregaron 0.14 g (1.4 mmol, 0.14 ml) de ciclohexanona. Finalmente, se añadieron x mg (0.2 mmol) del éster metílico de arilidenopiruvato correspondiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El producto se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt 100: 0-95:

5-90: 10-85: 15) para obtener el correspondiente aducto ciclado. La caracterización de los productos obtenidos está de acuerdo con los reportados (Tabla Ciclación formal (3+3)).

**Tabla ciclación formal (3+3). Caracterización de los productos de la reacción en cascada.**

Prod.	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) <sup>a</sup>	RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) <sup>b</sup>	HPLC <sup>c</sup>	Ref.
<b>46a</b>	7.21-7.35 (m, 4H); 7.10-7.19 (m, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 3.25 (dd, J = 9.1, 15.6 Hz, 1H); 2.94 (a, 1H); 2.77 (a, 1H); 2.55 (a, 1H); 1.98-2.27 (m, 5H); 1.56-1.70 (m, 1H).	216.7, 173.3, 147.0, 128.4, 127.8, 126.2, 82.4, 56.3, 53.1, 50.7, 47.0, 37.4, 37.3, 31.0, 18.8.	Chiralpak AD-H Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 0.6 mL/min, 210 nm  31.4 min (m), 74.5 min (M)	8w 12d
<b>46b</b>	7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H); 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 3.23 (dd, J = 9.0, 15.5 Hz, 1H); 2.93 (a, 1H); 2.72 (a, 1H); 2.54 (a, 1H); 2.28 (s, 3H); 2.02-2.16 (m, 3H); 1.57-1.69 (m, 2H); 0.81-0.93 (m, 1H)	216.8, 173.4, 144.1, 135.7, 129.1, 127.7, 82.4, 56.4, 53.1, 50.8, 46.6, 37.5, 31.0, 29.9, 21.1, 18.9.	Chiralpak AS-H Hex/ <sup>i</sup> PrOH (50:50), 0.3 mL/min, 210 nm  34.1 min (m), 58.9 min (M)	12d
<b>46c</b>	7.11-7.33 (m, 4H); 3.79 (s, 3H); 3.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 3.23 (dd, J = 9.2, 15.0 Hz, 1H); 2.89 (a, 1H); 2.86 (a, 1H); 2.53 (a, 1H); 1.92-2.26 (m, 5H); 1.53-1.68 (m, 1H).	216.4, 173.2, 145.5, 131.9, 129.3, 128.8, 128.4, 82.4, 56.3, 53.2, 50.7, 46.6, 37.3, 37.0, 30.9, 18.8.	Chiralpak AS-H Hex/ <sup>i</sup> PrOH (90:10), 0.6 mL/min, 210 nm  38.5 min (m), 51.6 min (M)	12d

<sup>a</sup>Espectros obtenidos a temperatura ambiente en un equipo de 300 MHz. <sup>b</sup>Espectros obtenidos a temperatura ambiente a una frecuencia de 75.5 MHz. <sup>c</sup>M (enantiómero mayoritario), m (enantiómero minoritario)

## 4.8 REFERENCIAS

1. L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic synthesis*. Elsevier, **2005**, US, 286-287.
2. B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425.
3. J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737-3740.
4. C.-L. Cao, M.-C. Ye, X.-L. Sun, Y. Tang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2901-2903.
5. C.-L. Cao, X.-L. Sun, J.-L. Zhou, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4073-4076.
6. (a) H. Mayabe, Y. Takemoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 785-795. (b) S. J. Connon *Synlett*, **2009**, 354-376. (c) W. Y. Siau, J. Wang, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298-1310. (d) G. Koutoulogenis, N. Kaplaneris, C. G. Kokotos, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 462-495.
7. (a) X. Han, H.-B. Zhou, C. Dong, *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 897-906. (b) B. L. Zhao, J.-H. Li, D.-M. Du, *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 994-1018.
8. (a) T. Ishii, S. Fujioka, Y. Sekiguchi, H. Kotsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558-9559. (c) Y.-L. Cao, H.-H. Lu, Y.-Y. Lai, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Synthesis*, **2006**, *22*, 3795-3800. (d) Z. Shen, Y. Zhang, C. Jiao, B. Li, J. Ding, Y. Zhang, *Chirality*, **2007**, *19*, 307-312. (e) Y.-L. Cao, Y.-Y. Lai, X. Wang, Y.-J. Li, W.-J. Xiao, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 21-24. (f) J.-R. Chen, Y.-L. Cao, Y. Q. Zou, F. Tan, L. Fu, X.-Y. Zhu, W.-J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1275-1279. (g) D.-Z. Xu, Y. Liu, S. Shi, Y. Wang, *Tetrahedron Asymm.* **2010**, *21*, 2530-2534. (h) Y.-M. Chuan, L. Y. Yin, Y.-M. Zhang, Y.-G. Peng, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 578-583. (i) J.-R. Chen, L. Fu, Y.-Q. Zou, N.-J. Chang, J. Rong, W.-J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5280-5287. (j) X. Cao, G. Wang, R. Zhang, Y. Wei, W. Wang, H. Sun, L. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6487-6490. (k) C. G. Kokotos, D. Limnios, D. Triggidou, M. Trifonidou, G. Kokotos, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3386-3395. (l) S. Singh, S. S. Chimni, *Tetrahedron Asymm.* **2012**, *23*, 1068-1079. (m) H.-W. Zhao, H.-L. Li, Y.-Y. Yue, Z.-H. Sheng, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1740-1748. (n) T. P. Kumar, L. Radhika, K. Haribabu, V. N. Kumar, *Tetrahedron Asymm.* **2014**, *25*, 1555-1560. (o) H.-W. Zhao, Z. Yang, Y.-Y. Yue, H.-L. Li, X.-Q. Song, Z.-H. Zheng, W. Meng, W.-Y. Guo, *Synlett*, **2014**, *25*, 293-297. (p) A. Ruiz-Olalla, M. G. Retamosa, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5588-5599. (q) R. Zhang, G. Yin, Y. Li, X. Yan, L. Chen, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 3461-3464. (r) N. Kaplaneris, G. Koutoulogenis, M. Raftopoulou, C. G. Kokotos, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5464-5473. (s) T. P. Kumar, S. S. Prasad, K. Haribabu, V.N. Kumar, C. S. Reddy, *Tetrahedron Asymm.* **2016**, *27*, 1133-1138. (t) J. Du, B. Shuai, M. Tao, G. Wong, W. Zhang, *Green Chem.* **2016**, *18*, 2625-2631. (u) C. S. Azad, I. A. Khan, A. K. Narula, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11454-11461. (v) G. Reyes-Rangel, J. Vargas-

- Caporali, E. Juaristi, *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 4707-4718. (w) A. Obregón-Zúñiga, M. Guerrero-Robles, E. Juaristi, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2692-2697.
9. (a) J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 425-428. (b) Y. Qian, S. Xiao, L. Liu, Y. Wang, *Tetrahedron Asymm.* **2008**, *19*, 1515-1518. (c) D.-Z. Xu, S. Shi, Y. Liu, Y. Wang, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9344-9349. (d) S. Ma, L. Wu, M. Liu, Y. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3721-3729. (e) S. Ma, L. Wu, M. Liu, Y. Wang, *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2707-2713. (f) H.-Y. Xie, S.-R. Ban, J.-N. Liu, Q.-S. Li, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3865-3868. (g) L. Liu, Y. Zhu, K. Huang, W. Chang, J. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2634-2645. (h) T. P. Kumar, M. A. Sattar, V. U. M. Sarma, *Tetrahedron Asymm.* **2013**, *24*, 1615-1619. (i) S.-R. Ban, X.-X. Zhu, Z.-P. Zhang, Q.-S. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2517-2520.
10. (a) H. Huang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7170-7171. (b) K. Liu, H.-F. Cui, J. Nie, K.-Y. Dong, X.-J. Li, J.-A. Ma, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 923-925. (c) C. G. Kokotos, G. Kokotos, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1355-1362. (d) X. Jiang, Y. Zhang, A. S. C. Chan, R. Wang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 740-746. (e) R. Rasappan, O. Rieser, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1305-1308. (f) M. Tsakos, C. G. Kokotos, G. Kokotos, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *345*, 740-746. (g) Z.-W. Sun, F.-Z. Peng, Z.-Q. Li, L.-W. Zou, S.-X. Zhang, X. Li, Z.-H. Shao, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4103-4110. (h) J. Flores-Ferrándiz, A. Stiven, L. Satorríos, E. Gómez-Bengo, R. Chinchilla, *Tetrahedron Asymm.* **2015**, *26*, 970-979.
11. (a) L. F. Fieser, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136. (b) H. Pellissier, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 442-524.
12. (a) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1272-1277. (b) J. Wang, H. Li, H. Xie, L. Zu, X. Shen, W. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9050-9053. (c) H. Xie, L. Zu, H. Li, J. Wong, W. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10889-10894. (d) C.-L. Cao, X.-L. Sun, Y.-B. Kang, Y. Tang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4151-4154. (e) L. Zu, S. Zhang, H. Xie, W. Wang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1627-1630. (f) B.-C. Hong, R.-H. Jan, C.-W. Tsai, R. Y. Nijme, J.-H. Liao, G.-H. Lee, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5246-5249. (g) C. Liu, X. Zhang, R. Wang, W. Wang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4948-4951. (h) G. Ma, S. Lin, I. Ibrahim, G. Kubik, L. Liu, J. Sun, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2865-2872. (i) W. Yang, H.-X. He, Y. Gao, D.-M. Du, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3670-3678. (j) Z.-X. Jia, Y.-C. Luo, X.-N. Cheng, P.-F. Xu, Y.-C. Gu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6488-6494. (k) A.-B. Xia, C. Wu, T. Wang, Y.-P. Zhang, X.-H. Du, A.-G. Zhong, D.-Q. Xu, Z.-Y. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1753-1760. (l) S. Gouedranche, X. Bugaut, T. Constantieux, D. Bonne, J. Rodriguez, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 410-415. (m) J.-H. Li, D.-M. Du, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 3278-3286. (n) J. Wei, W. Guo, X. Zhou, X. Du, Y. Liu, C. Li, *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 985-990. (o) B.-L. Zhao, D.-M. Du, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 778-787. (p) J. Zhang, M. J. Ajitha, L. He, K. Liu, B. Dai, K.-W. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 967-

973. (q) J. Xie, W.-L. Xing, F. Sha, X.-Y. Wu, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3983-3992. (r) Y. Chen, X. Liu, W. Lio, L. Lin, X. Feng, *Synlett*, **2017**, *28*, 966-969. (s) A. K. Simlandy, S. Mukherjee, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4851-4858. (t) S. J. Wagh, G. R. Dhage, *Synlett*, **2017**, *28*, 1353-1357. (u) B. Mandal, S. C. Pan, *Synlett*, **2018**, *29*, 576-580.
13. E. E. Schweizer, O. Meeder-Nycz in *Chromenes, Chromanes, Chromones*(Ed.: G. P. Ellis), Wiley, New York, **1977**
14. (a) R. Wong, S. J. Dolman, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3969-3971. (b) J.-R. Chen, Y.-L. Cao, Y.-Q. Zou, F. Tan, L. Fu, X.-L. Zhu, W.-J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1275-1279.
15. A. Vega-Peñaloza, O. Sánchez-Antonio, C. G. Ávila-Ortiz, M. Escudero-Casao, E. Juaristi, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 487-496.
16. (c) Ł. Janczaewski, A. Gajda, S. Frankowski, T. M. Goszczyński, T. Gajda, *Synthesis*, **2018**, *50*, 1141-1151.
17. (a) M. J. Kamlet, D. J. Glover, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5696-5698. (b) R. A. Ando, R. L. O. R. Cuhna, L. Juliano, A. C. Borin, P. S. Santos, *J. RAMAN Spectrosc.* **2008**, *39*, 453-459.
18. (a) G. A. Olah, G. K. S. Prakash, A. Molander, J. Sommer *Superacid Chemistry, 2<sup>nd</sup> Ed.* John Wiley and Sons. Inc. Hoboken, New Jersey, **2009**. (b) T. Akiyama, K. Mori, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277-9306. (c), R. Kather, E. Rychagova, P. S. Camacho, S. E. Ashbrook, J. D. Woollins, L. Robben, E. Lork, S. Ketkov, J. Beckmann, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10992-10995.





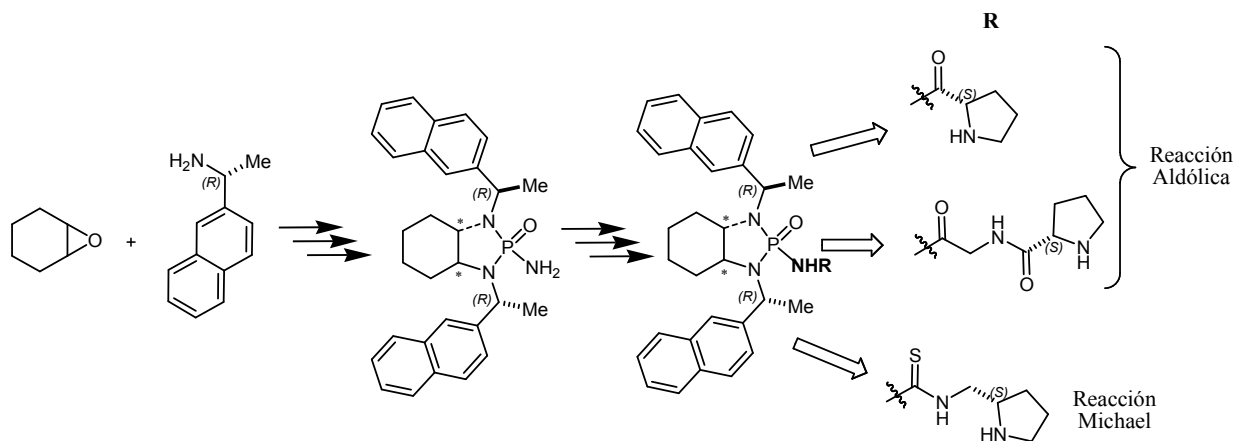
## **CAPÍTULO 5**

**SÍNTESIS DE LOS CATALIZADORES 15, 25  
Y 37 INCORPORANDO EL FRAGMENTO  
DE (*R*)-1-(2-NAFTIL)ETILAMINA Y SU  
COMPARACIÓN CON LOS DERIVADOS  
CON (*R*)-FENILETILAMINA.**



## 5.1 RESUMEN.

En este capítulo se desarrolla la síntesis de derivados de los catalizadores **15**, **25** y **37**, de los capítulos 2-4 respectivamente, que incorporan fragmentos de naftilo en sustitución a los fenilos de los segmentos ariletilo quirales. Aunque la síntesis de estos nuevos derivados resultó ser idéntica, se presentaron algunas complicaciones para el establecimiento de los descriptores estereoquímicos correctos para cada caso. Sin embargo, una comparación cuidadosa de los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  entre los derivados de cloro-bisfosforamida, azido-bisfosforamida y trisfosforamida de este capítulo con los análogos de los capítulos 1 y 2 nos permitieron proponer las configuraciones absolutas. Por otra parte, se logró la obtención de un cristal idóneo para análisis mediante difracción de rayos-X confirmando la estereoquímica establecida mediante RMN. Finalmente, se llevó a cabo la evaluación de estos nuevos organocatalizadores con la finalidad de comparar sus resultados con los correspondientes a su análogo de capítulos anteriores.



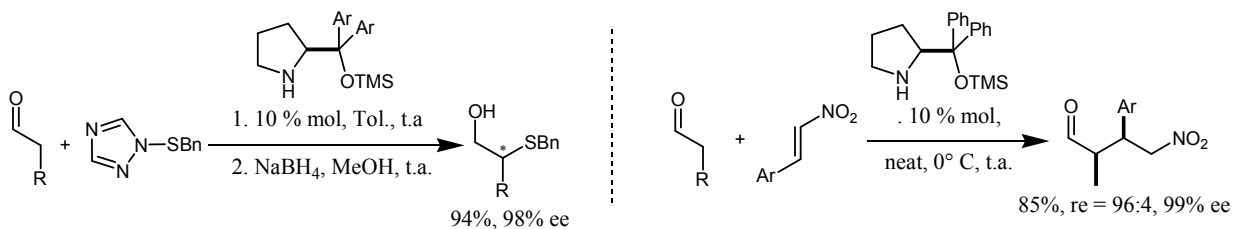
## 5.2 INTRODUCCIÓN.

En los capítulos 2-4 se discutieron los avances más relevantes en materia de organocatálisis para las reacciones aldólica (2 y 3) y Michael (4), específicamente aquella llevada a cabo mediante la activación *HOMO* de compuestos carbonílicos enolizables mediada con derivados de prolina. Mientras que la activación electrofílica se centró a aquella que se lleva a cabo mediante la

formación de enlaces de hidrógeno, explotando la acidez incrementada del grupo X-H (X = O, N) adyacente a diversos grupos electroattractores, en nuestro caso, el grupo fosforamido P(O)N-H.

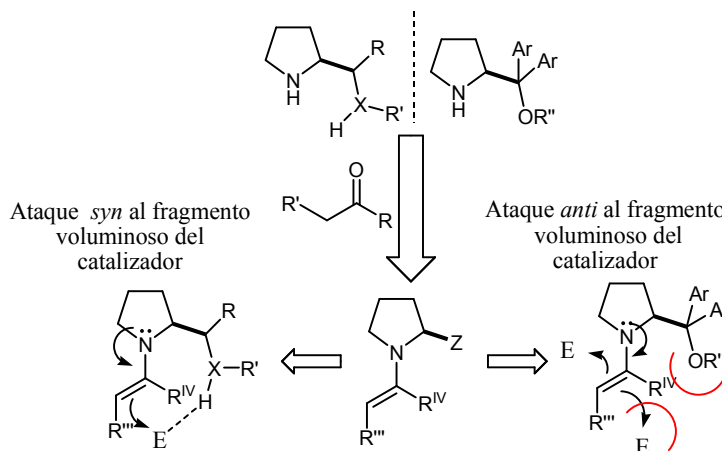
Los catalizadores desarrollados en dichos capítulos cuentan con estructuras relacionadas que incorporan un segmento de octahidrobenzodiazafosfol con grupos feniletilo quirales como ramificaciones. Esta sustitución genera un eje de simetría  $C_2$  que provoca una conformación tipo propela en la estructura base (vide infra), lo cual se cree favorece la selectividad en los procesos organocatalizados debido al bloqueo selectivo de una de las caras por las que los reactantes pueden acercarse para reaccionar. Sin embargo, de las estructuras de Rayos X obtenidas se observó una conformación diferente, en la que ambos grupos fenilo se encuentran dispuestos del mismo lado de la molécula, esto es, *syn* al grupo fosforilo. No obstante, todos estos catalizadores demostraron buena estereoinducción en los procesos evaluados, debido, probablemente a que la conformación deseada (con los fenilos *anti*) se adquiere en disolución.

Con estos antecedentes, en este capítulo introduciremos a otro tipo de aproximación para la inducción asimétrica en los procesos de organocatálisis asimétrica, la cual consiste en el incremento del tamaño de los sustituyentes del catalizador. Esto provoca un aumento en las fuerzas repulsivas debidas a interacciones estéricas y/o electrónicas. De acuerdo con la literatura se conoce muy bien este fenómeno, teniendo como máximos exponentes los catalizadores tipo Jørgensen–Hayashi, derivados de prolinol que incorpora un fragmento *gem*-diarílico. Por su parte, Jørgensen y col.<sup>(1)</sup> desarrollaron la sulfenilación enantioselectiva de aldehídos, mientras que Hayashi y col.<sup>(2)</sup> realizaron la adición de Michael entre aldehídos enolizables con diversos nitroestirenos (Esquema 5.1). Es importante mencionar que, aunque estos fueron los primeros ejemplos exitosos en organocatálisis con el uso de este tipo de moléculas, su estructura base ya había sido sintetizada tiempo atrás e inclusive algunos derivados ya habían sido utilizados como ligantes para síntesis asimétrica.<sup>(3)</sup> Por ejemplo, K. Soai empleo el difenilprolinol para la adición selectiva de reactivos de dialquilzinc a compuestos carbonílicos,<sup>(4)</sup> mientras que E. Corey lo empleo para la síntesis de su famosa oxazaborolidina utilizada para la reducción enantioselectiva de cetonas pro-quirales.<sup>(5)</sup>



**Esquema 5.1. Implementación del difenilprolinol en organocatálisis, estructuras conocida ahora como catalizadores tipo Jørgensen-Hayashi.**

La inducción asimétrica en este tipo de catalizadores es dirigida exclusivamente por interacciones de tipo estérico, lo cual se hace evidente al comparar los productos obtenidos en los procesos con este catalizador con respecto a los adquiridos mediante la aminocatálisis bifuncional.<sup>(6,7)</sup> En ambos tipos de catalizador se lleva a cabo la activación *HOMO* del componente nucleofílico (en este caso un compuesto carbonílico enolizable) mediante la formación de una enamina, cuya configuración *s-trans* está favorecida gracias a efectos estéricos. Por otra parte, su dicotomía proviene del modo en que el electrófilo se aproxima para llevar a cabo la reacción. En un extremo se tiene a los derivados bifuncionales de prolina en la que la activación y anclaje del electrófilo se da mediante formación de enlaces de hidrógeno, esto provoca que el acercamiento del electrófilo sea desde el lado donde se encuentra el grupo con propiedades de ácido de Brønsted<sup>(7)</sup> (donador de enlaces de hidrógeno). Por el otro, los derivados de diarilprolinol no presentan un sitio de anclaje para el electrófilo y este se acercará al sitio reactivo desde la cara opuesta al grupo más voluminoso, en este caso, el segmento alcoxidiarilmetilo a fin de evitar interacciones repulsivas estéricas<sup>(6)</sup> (Fig. 5.1).



**Figura 5.1. Inducción asimétrica por anclaje (derivados de prolina) y por impedimento estérico (Jørgensen-Hayashi).**

Este tipo de catalizador ha tenido éxito en un gran número de reacciones comúnmente catalizadas con prolina u otros de sus derivados polifuncionales como en la aldólica, Michael, Mannich,  $\alpha$ -heterofuncionalizaciones, etcétera.<sup>(6)</sup> Sin embargo, la importancia de este catalizador reside en la implementación de las funcionalizaciones remotas vía formación de dienamina, eniminio, dieniminio, trienamina, etc. desarrolladas por Jørgensen<sup>(8)</sup> y Barbas III<sup>(9)</sup> y explotadas por un gran número de grupos de investigación<sup>(10)</sup> (Fig. 5.2).

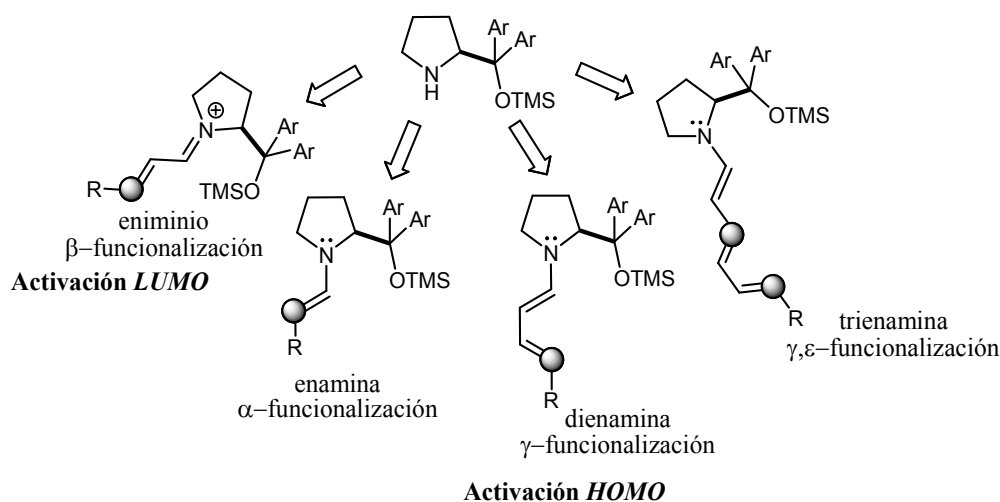
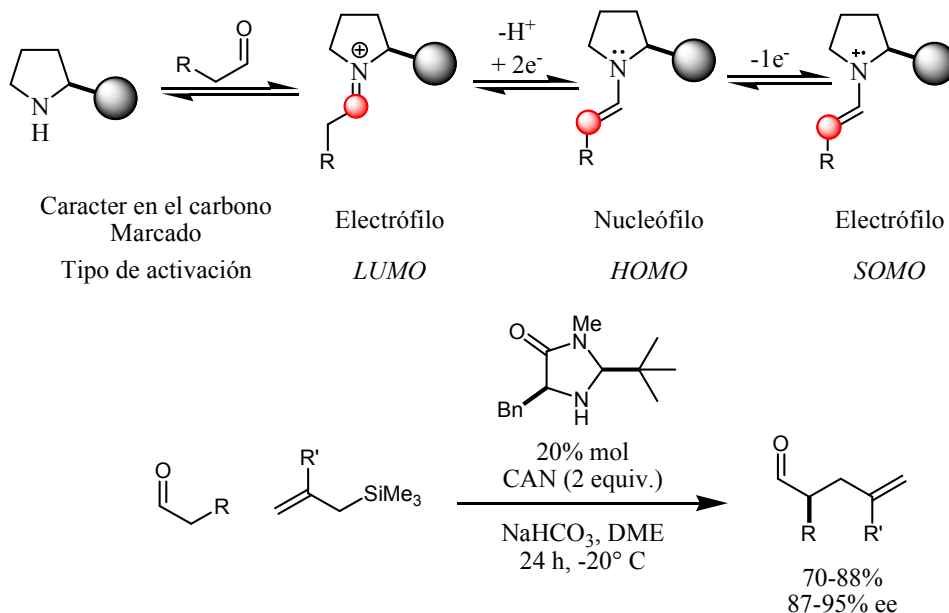


Figura 5.2. Funcionalización remota con el catalizador de Jørgensen-Hayashi.

Por otro lado, con este tipo de catalizador también se puede llevar a cabo química vía activación **SOMO** que permite transformaciones imposibles para la aminocatálisis tradicional, como la alquilación de enaminas cuyo principal problema es la *N*-alquilación parasitaria del catalizador.<sup>(11)</sup> Esta metodología fue introducida por MacMillan en el año 2007<sup>(12)</sup> pero con el uso de una imidazolidinona. Un importante aspecto de este modo de activación es la generación de un catión radical proveniente de la oxidación con un electrón del conocido intermediario de enamina de la activación **HOMO**. Este proceso oxidativo provoca la inversión de reactividad de la enamina, es decir, genera su *umpolung* y de ser un intermediario nucleofílico, pasa a ser uno electrofílico. El Esquema 5.2 muestra un ejemplo de una transformación lograda vía activación **SOMO**, es importante notar que en estas transformaciones no existe el anclaje del componente nucleofílico y éste se acerca al sitio reactivo por el lado opuesto al grupo más voluminoso del catalizador, en este caso, a los grupos *ter*-butilo y bencilo.



Esquema 5.2. Activación SOMO para la adición nucleofílica a enaminas.

Finalmente, se retoma el ejemplo de los ácidos fosfóricos de Terada-Akiyama discutidos en el Capítulo 1, para poner de manifiesto el efecto estérico en los catalizadores. Como ya se mencionó, la inducción asimétrica en los procesos llevados a cabo por estos compuestos demostró gran susceptibilidad al tamaño de los grupos sustituyentes en el catalizador, encontrando que, a mayor tamaño, mayor selectividad. Aunque en este caso debe aclararse que el incremento de tamaño en los sustituyentes no solo tiene fines estéricos, sino también de promover interacciones electrónicas, sobre todo en los casos de fragmentos arílicos, los cuales pueden estabilizar estados de transición mediante interacciones de apilamiento  $\pi$ , interacciones  $\sigma$ -H- $\pi$  o anión- $\pi$ .<sup>(13)</sup>

## 5.3 OBJETIVO.

Llevar a cabo la síntesis de catalizadores análogos a los presentados en los Capítulos 2-4, que presenten un incremento de tamaño en uno de sus grupos sustituyentes, a fin de observar un posible efecto estérico que beneficie la selectividad en los procesos correspondientes.

## 5.4 JUSTIFICACIÓN.

La incorporación de un grupo naftilo en sustitución del grupo fenilo presente en los catalizadores desarrollados en los Capítulos 2-4 (Fig. 5.3) puede incrementar las interacciones estéricas presentes en los estados de transición de los procesos organocatalizador, incrementando así, la estereoinducción.

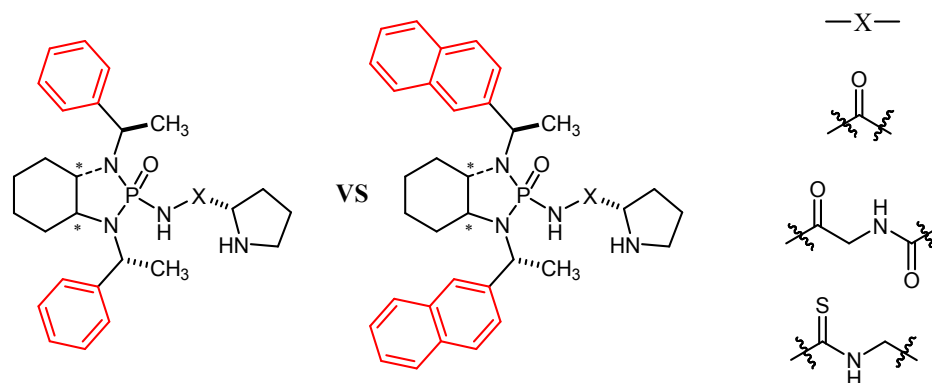


Figura 5.3. Diferencia entre los catalizadores para este capítulo y los de capítulos anteriores.

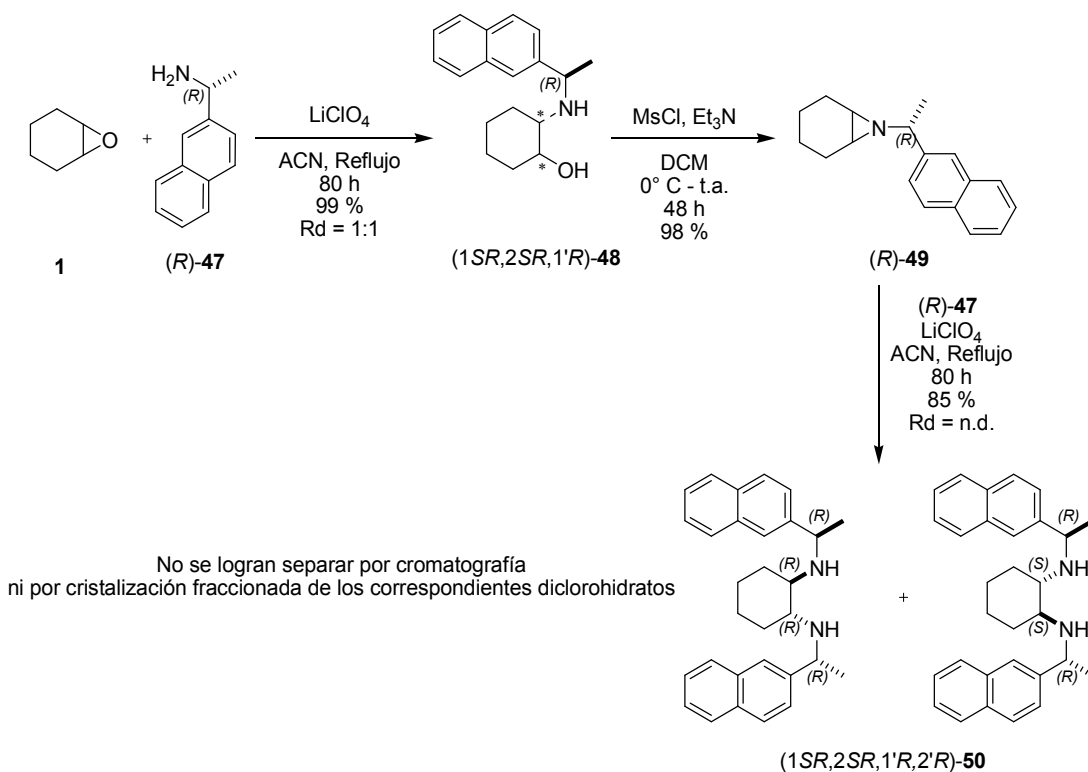
## 5.5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 5.5.1. Síntesis del fragmento fosoramida incorporando los segmentos naftiletilo y determinación de sus descriptores estereoquímicos.

La síntesis de los nuevos derivados comenzó de manera análoga a la planteada en el capítulo 1 para la síntesis de los derivados con feniletilamina. Así, se llevó a cabo la apertura del óxido de ciclohexeno con (*R*)-1-(2-naftil)etilamina (*R*)-**47** promovida con perclorato de litio en acetonitrilo a reflujo. A continuación, se llevó a cabo la síntesis de la aziridina (*R*)-**49** mediante la activación



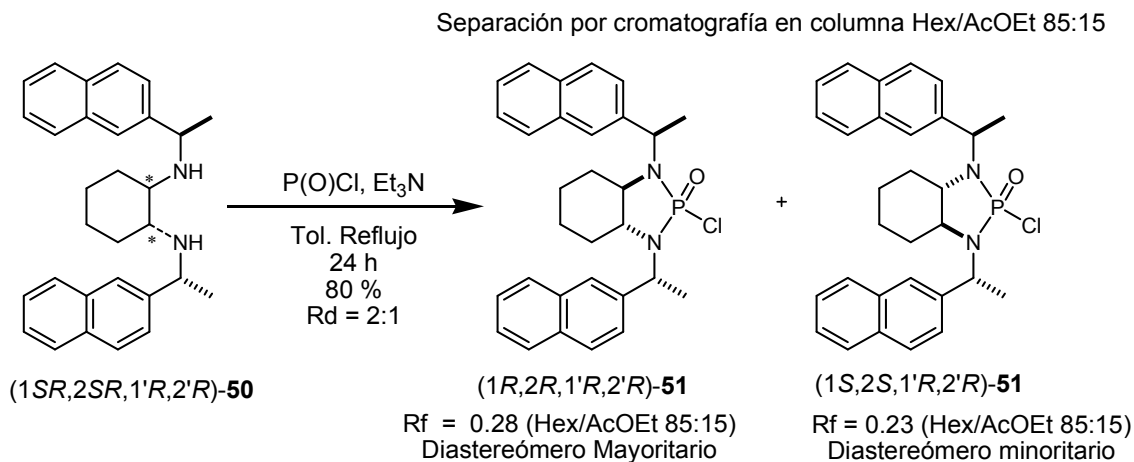
del hidroxilo como *p*-toluensulfonato y subsecuente sustitución nucleofílica interna S<sub>N</sub>i, seguido de una nueva apertura con (*R*)-1-(2-naftil)etilamina y perclorato de litio para generar la mezcla de diaminas diastereoméricas **50** cuya relación no pudo ser determinada debido al traslape de las señales que permiten su medición mediante resonancia magnética nuclear de hidrógeno. Todas las reacciones generaron buenos rendimientos, aunque con tiempos de reacción más largos con respecto a los requeridos en el Capítulo 1 para la (*R*)-feniletilamina debido probablemente al mayor tamaño del nucleófilo. Sin embargo, a diferencia de las diaminas con fragmentos de feniletilo los derivados con grupos naftilo no lograron ser separados ni por cromatografía en columna ni por cristalización fraccionada de los diclorhidratos correspondientes (Esquema 5.3).



Esquema 5.3. Síntesis de las diaminas con (2-naftil)etilo.

A continuación, se llevó a cabo la condensación de la mezcla de diaminas **50** con oxicluro de fosforo generando la mezcla de cloruros de bis-amidofosforilo **51**, en una relación diastereomérica 2:1 verificada tanto por RMN de <sup>1</sup>H como por RMN de <sup>31</sup>P (Esquema 5.4). Esta mezcla logró ser separada parcialmente mediante cromatografía en columna con Hexano-Acetato de etilo 85:15. Así, el diastereómero mayoritario presenta un factor de retención (Rf) mayor que el isómero minoritario. Hasta este punto, se supone que al igual que para los diastereómeros del

Capítulo 1, el isómero mayoritario corresponde al que presenta la configuración  $(1R,2R,1'R,2'R)$  y el minoritario al  $(1S,2S,1'R,2'R)$ .



Esquema 5.4. Síntesis de Cloruros de bis-amidofosforilo.

Una comparación entre los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los diastereómeros de los compuestos  $(1R,2R,1'R,2'R)$ -8 y  $(1S,2S,1'R,2'R)$ -8 revela características importantes en cuanto a diferencias en desplazamiento químico para algunas señales (Figura. 5.4). Por ejemplo, la diferencia en desplazamiento químico entre los metilos (marcados en rojo) es ligeramente menor para el isómero mayoritario  $(1R,2R,1'R,2'R)$ -8 mientras que la diferencia entre los metinos endocíclicos (marcados en azul) y exocíclicos (marcados en verde) son mayores, siendo más significativa en las señales correspondientes al metino exocíclico, 0.7 ppm contra 0.25 ppm.

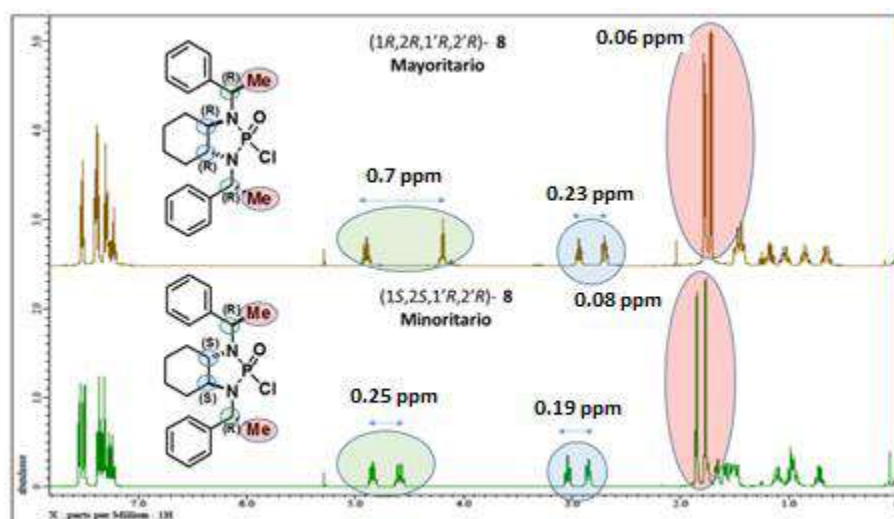


Figura 5.4. Comparación de espectros de RMN de protón para los diastereómeros 8.

Al llevar a cabo el mismo análisis espectroscópico para los derivados con grupo naftilo se observa un patrón similar (Figura 5.5). La diferencia en desplazamientos químicos de los metilos (marcados en rojo) es menor en el isómero mayoritario, 0.04 ppm contra 0.07 ppm. Por otro lado, al igual que en el caso anterior, la diferencia en desplazamientos químicos entre los metinos endocíclicos (marcados en azul) y exocíclicos (marcados en verde) es mayor en el isómero mayoritario. Con esto se puede considerar que el isómero mayoritario de **51**, es decir el de mayor R<sub>f</sub> y por tanto el primero en eluir de la separación cromatográfica debe presentar la configuración (1*R*,2*R*,1'*R*2'*R*).

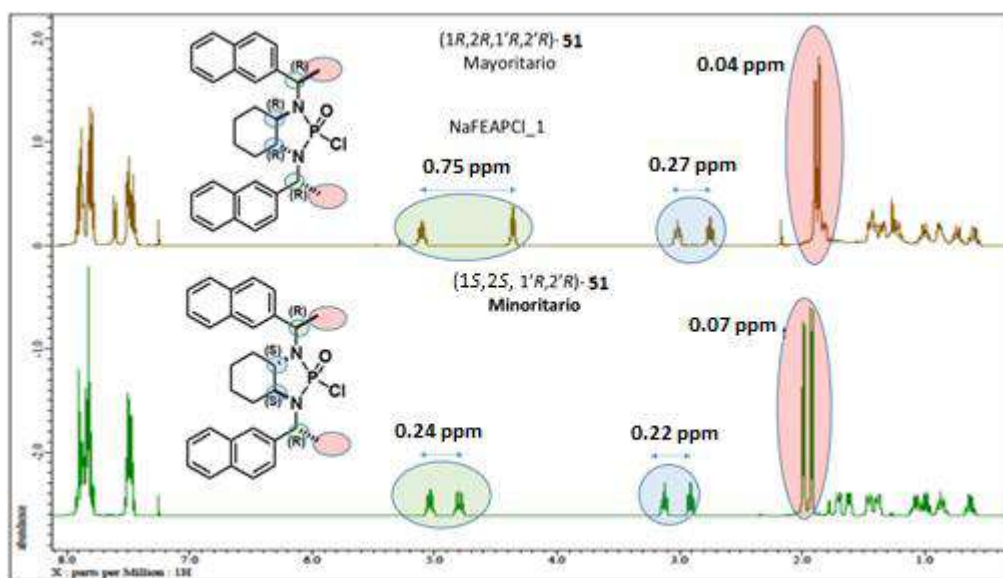


Figura 5.5. Análisis de RMN de protón para los diastereómeros **51**.

La comparativa entre los espectros de resonancia magnética nuclear de los isómeros mayoritarios (1*R*,2*R*,1'*R*2'*R*)-**8** y (1*R*,2*R*,1'*R*2'*R*)-**51** así como de los isómeros minoritarios (1*S*,2*S*,1'*R*2'*R*)-**8** y (1*S*,2*S*,1'*R*2'*R*)-**51** destaca las similitudes entre ellos y genera más certidumbre sobre la correcta asignación de la configuración absoluta de los productos obtenidos para este capítulo (Figura 5.6).

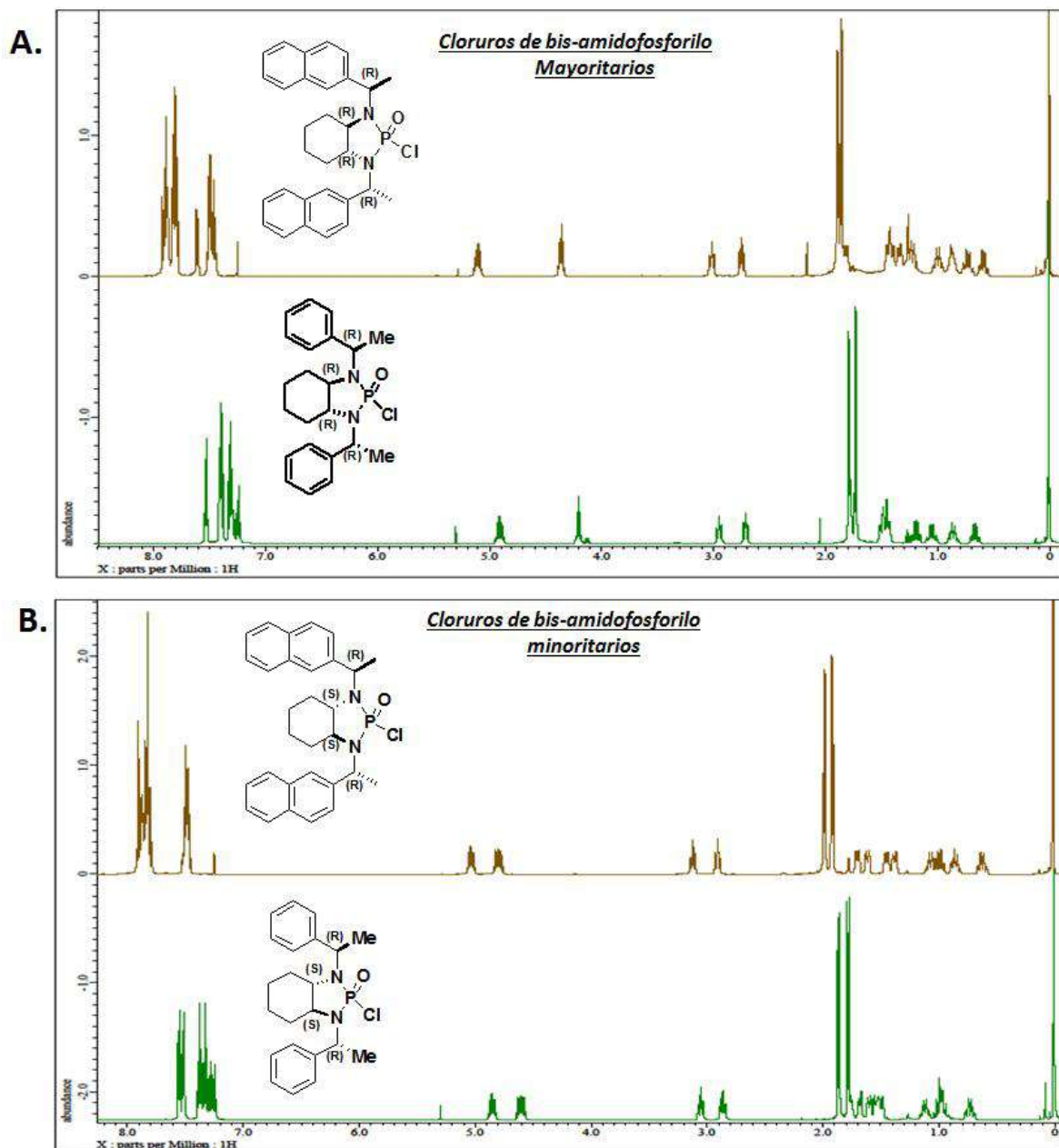
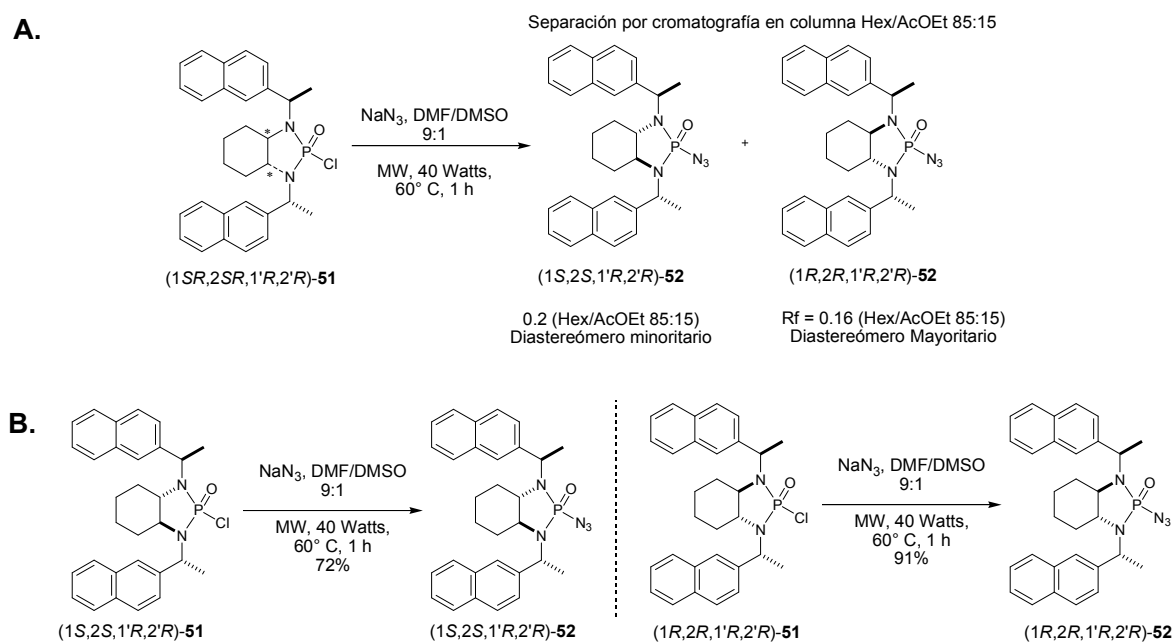


Figura 5.6. A. Comparación entre isómeros mayoritarios. B. Comparación entre isómeros minoritarios.

Debido a que la mezcla anterior solo pudo ser parcialmente separada, se decidió llevar a cabo la siguiente reacción, es decir la sustitución nucleofílica del átomo de cloro por el azida en el grupo fosforilo promovida por microondas. Dicha transformación fue realizada tanto en la mezcla diastereomérica (Esquema 5.5 A) como en los diastereómeros puros (Esquema 5.5 B). En este caso, la mezcla de productos diastereoméricos logró separarse con mayor efectividad mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano-acetato de etilo en una proporción

85:15. Es interesante que en este caso es el isómero minoritario el de mayor  $R_f$  y por tanto el primero en eluir de la columna. Los productos separados fueron correlacionados exitosamente con los obtenidos a partir de los diastereoisómeros puros por comparación de las respectivas espectroscopías.



**Esquema 5.5. A. Sustitución nucleofílica en la mezcla diastereomérica 51. B. sustitución nucleofílica en los diastereómeros puros 51.**

Un análisis de los espectros de RMN de hidrógeno de los diastereómeros con grupo feniletilo ( $1R,2R,1'R,2'R$ )-13 y ( $1S,2S,1'R,2'R$ )-13 revela, nuevamente, contrastes importantes en cuanto a la diferencia en desplazamiento químico de algunas señales (Figura 5.7). Al igual que en los derivados con cloro, los metilos (marcados en rojo) del isómero mayoritario muestran una diferencia en desplazamiento químico menor que en el isómero minoritario y una diferencia mayor en cuanto a los metinos exocíclicos (verde). Por otra parte, los metinos endocíclicos (azul) muestran esta vez una diferencia en desplazamiento químico menor en el caso del isómero mayoritario, lo cual contrasta con lo observado en los derivados clorados 8.

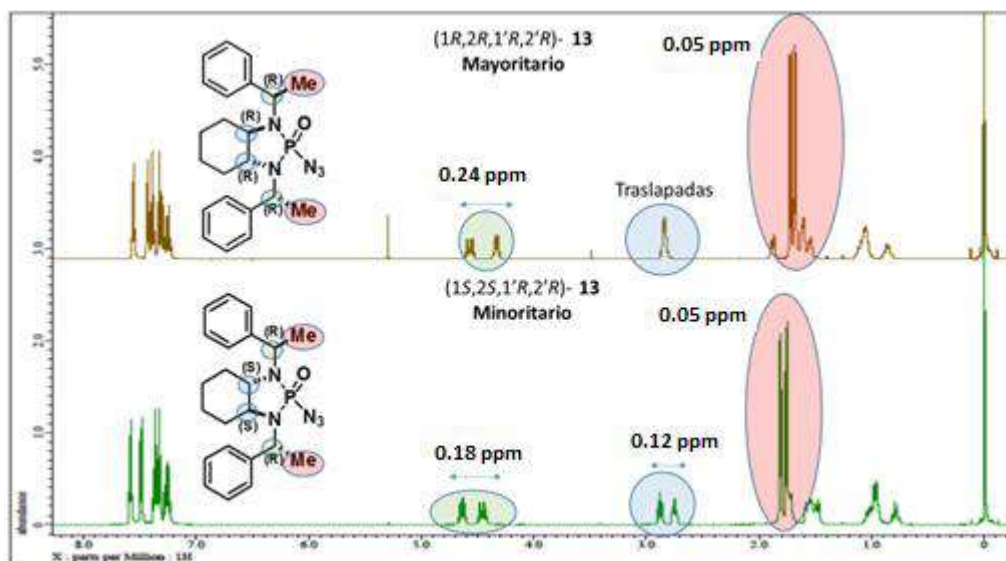


Figura 5.7. Comparación de RMN de protón para las azidas diastereoméricas 13.

La comparación de los espectros de RMN de hidrógeno para los derivados con naftilo **52** revela diferencias equiparables a las observadas para los congéneres con fenilo, por lo que se puede establecer la correcta asignación de la configuración absoluta de los nuevos compuestos (Figura 5.8). Para este caso, los metilos mantienen la relación observada. Sin embargo, los metilos la invierten, es decir, en esta ocasión presentan una diferencia ligeramente mayor para el isómero mayoritario.

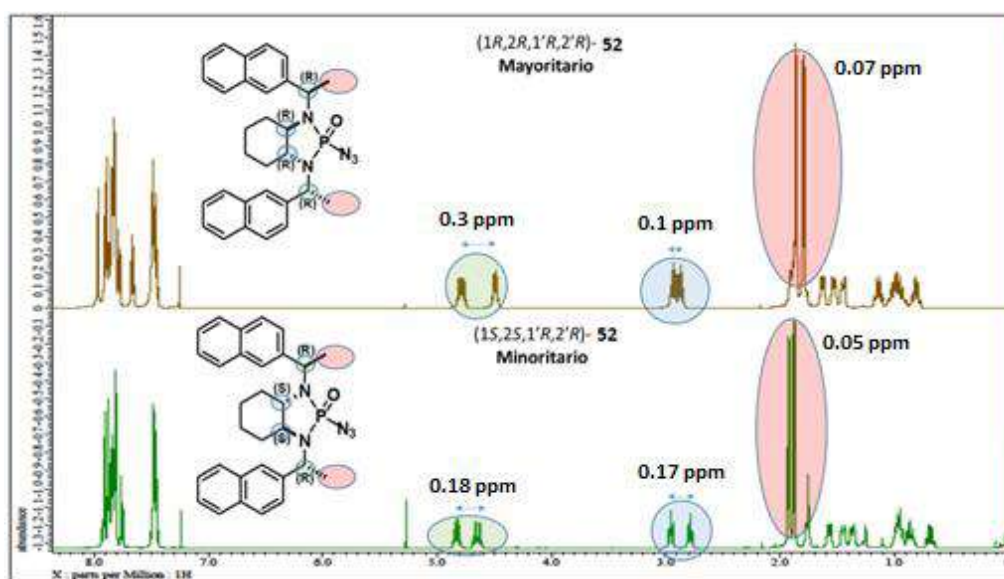


Figura 5.8. Diferencias encontradas en los espectros de RMN de protón de las azidas diastereoméricas 52.

Posteriormente, se logró la obtención de cristales idóneos para la técnica de difracción de rayos-X de monocristal de la azida **52** del diastereoisómero minoritario con supuesta configuración (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*) (Figura 5.9). Con esto se estableció la configuración relativa de la molécula y debido a que se conoce con exactitud la configuración de los fragmentos de naftiletilo, (configuración *R*), fue posible entonces asignar la configuración absoluta como (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*). Este resultado respalda lo obtenido mediante los análisis espectroscópicos realizados.<sup>(14)</sup>

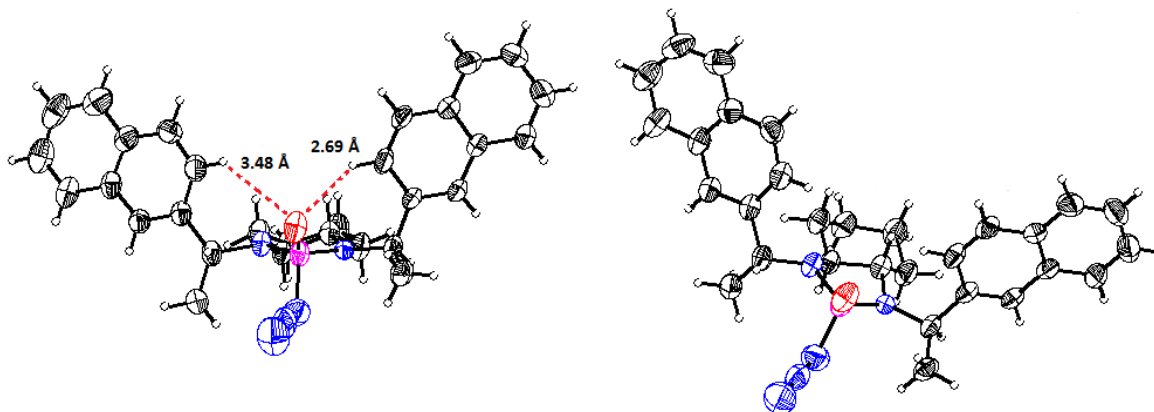
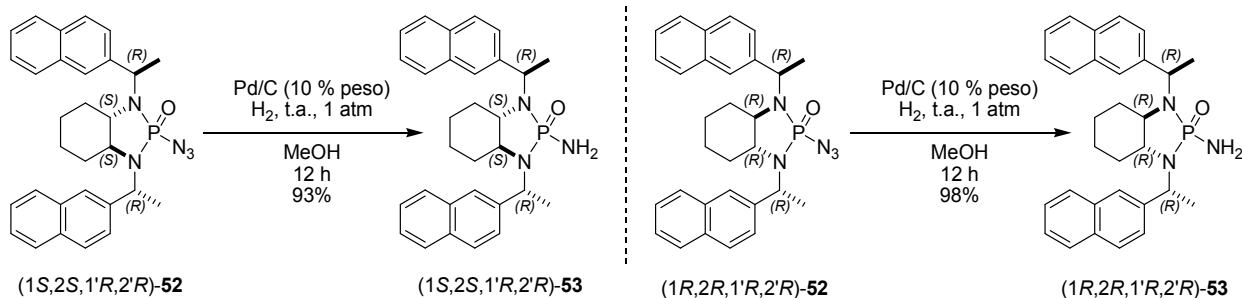


Figura 5.9. Estructura cristalográfica de la azida (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**52** para corroborar asignación de estereoquímica.

Antes de continuar con la descripción sintética de los derivados planteados, es conveniente hacer un análisis de la conformación adoptada por (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**52** en el estado sólido. De manera análoga, los grupos naftilo se encuentran *syn* entre ellos y con el oxígeno del fosforilo debido posiblemente a la misma interacción por enlace de hidrógeno entre los hidrógenos *orto* de los arilos con el oxígeno presente en todas las estructuras hasta el momento analizadas (ver capítulos 1 y 2). En este caso las distancias corresponden a una interacción fuerte 2.69 Å y otra débil 3.48 Å.

Siguiendo con la síntesis de uno de los fragmentos centrales para los tres organocatalizadores propuestos, se procedió a la hidrogenación catalítica de las azidas diastereoméricas (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**52** y (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**52** bajo condiciones suaves de reacción obteniendo así las fosforamidas deseadas **53** (Esquema 5.6).



Esquema 5.6. Hidrogenación catalítica de las azidas para generar las fosforamidatos 53.

A pesar de que en este punto ya se conocen las configuraciones absolutas de los productos, resulta interesante seguir con la comparación de las resonancias magnéticas de hidrógeno tanto para los derivados con fenilo (Fig. 5.10 A) como para los de naftilo (Fig. 5.10 B). En ambos casos, los metilos (rojo) presentan una diferencia de desplazamiento químico mayor en los isómeros minoritarios. De hecho, en el caso de  $(1R,2R,1'R,2'R)\text{-53}$  la señal se encuentra traslapada generando un solo doble que integra para los 6 hidrógenos correspondientes (ver parte experimental). Por otra parte, los hidrógenos metínicos tanto exocíclicos (verde) como endocíclicos (azul) presentan mayor diferencia en los diastereómeros mayoritarios  $(1R,2R,1'R,2'R)$ . Finalmente, queda el análisis de las señales correspondientes al  $\text{-NH}_2$  (amarillo) que corresponden a una señal doble debida al acoplamiento con fósforo a dos enlaces ( $^2J_{P-H}$  3.5 – 5.0 Hz). Para el caso de los isómeros mayoritarios, esta señal se encuentra a campo más alto con respecto a los hidrógenos metínicos endocíclicos y con respecto a la señal para los isómeros minoritarios para los cuales, además, esta señal está a frecuencias altas con relación a los metinos endocíclicos.



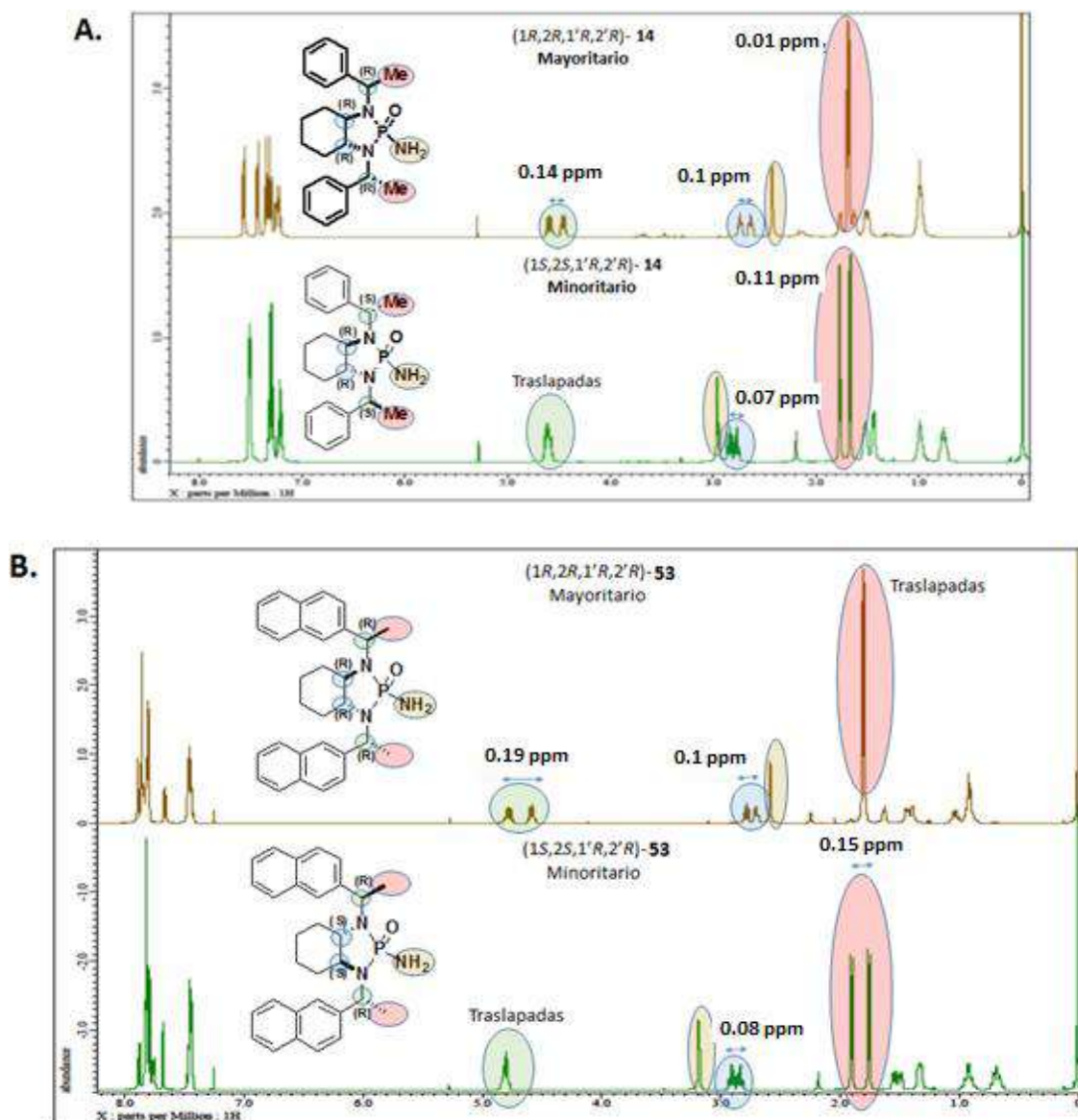
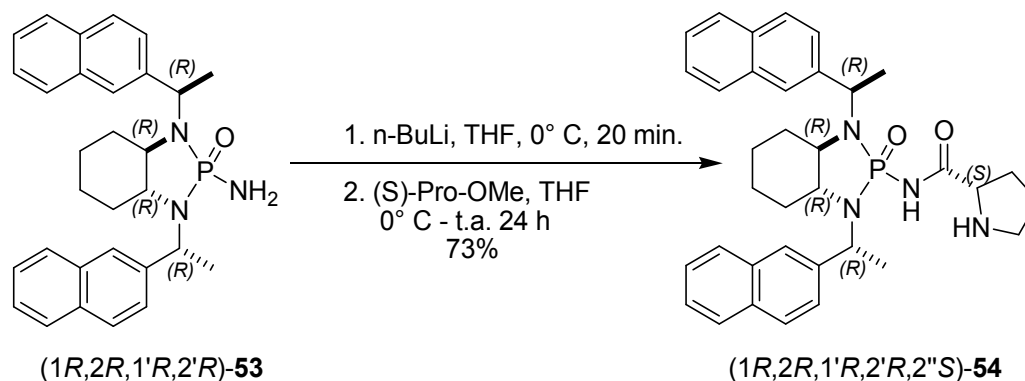


Figura 5.10. diferencias en espectros de RMN de protón de: A. fosforamidas 14 B. fosforamidas 53.

### 5.5.2. Síntesis del catalizador que incorpora (*S*)-prolina y su evaluación en organocatálisis.

La preparación del catalizador ( $1R,2R,1'R,2'R,2''S$ )-**54** fue realizada de manera análoga a la síntesis de los catalizadores del Capítulo 2, esto es, mediante un proceso *one-pot* que involucra la formación inicial del fosforamiduro de litio, seguida de la adición al éster metílico de la (*S*)-prolina (Esquema. 5.7).



Esquema 5.7. Síntesis del organocatalizador 54.

La evaluación del compuesto (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**54** se realizó utilizando las mejores condiciones encontradas en el capítulo 2 para la reacción de adición aldólica de ciclohexanona a isatinas en presencia de agua, es decir, 10% mol del catalizador, 10% mol de ácido benzoico como aditivo, siete equivalentes de ciclohexanona y 1.0 mL de agua a 3 °C. La tabla muestra los resultados obtenidos con este nuevo sistema, así como los obtenidos en el capítulo dos con el catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**15c** a fin de comparar los resultados.

Tabla 5.1. Evaluación del catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**54** en la reacción aldólica entre ciclohexanona e isatinas y la comparación con respecto al catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**15c** del capítulo dos.

Catalizador	R	Rendimiento <sup>a</sup> (%)	rd <sup>b</sup> (l/u)	re <sup>c</sup>
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>15c</b>	5-NO <sub>2</sub>	94	90:10	92:8
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>54</b>	5-NO <sub>2</sub>	92	90:10	90:10
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>15c</b>	5-Br	85	90:10	76:24
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>54</b>	5-Br	84	91:9	83:17
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>15c</b>	7-Cl	84	80:20	86:14
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>54</b>	7-Cl	79	84:16	79:21

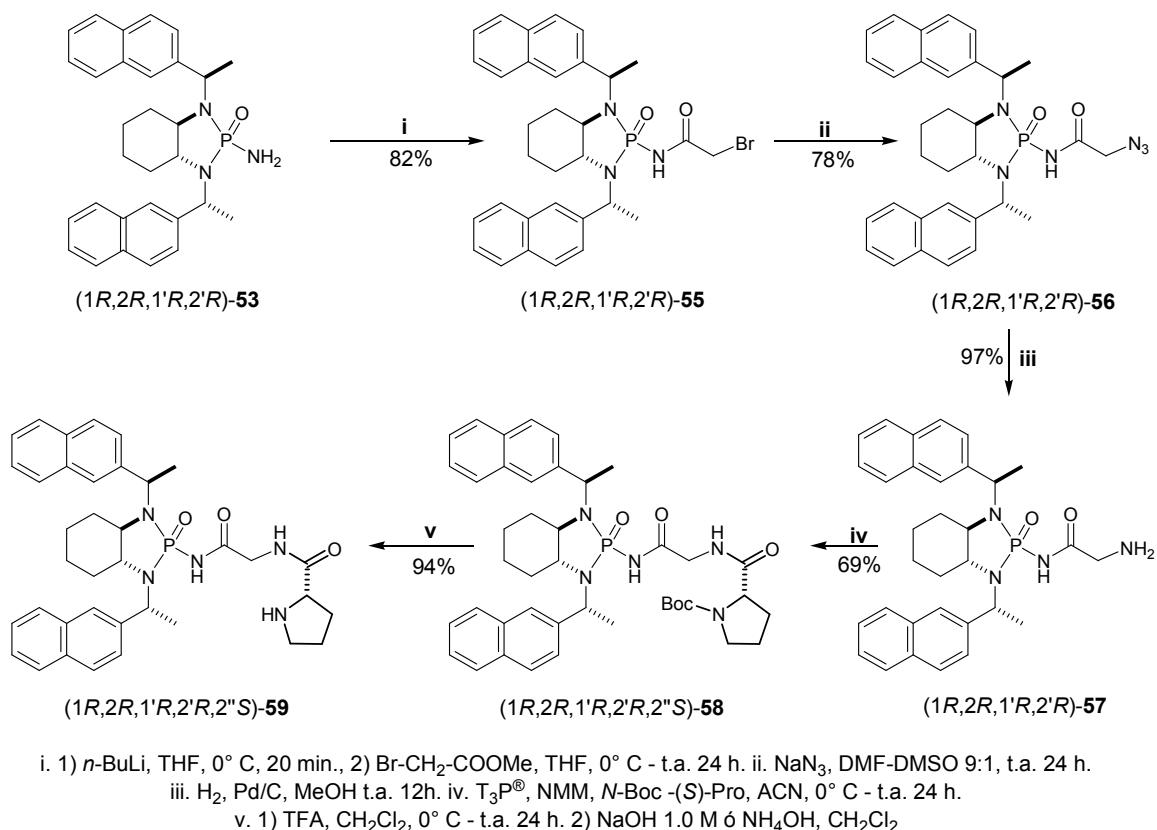
<sup>a</sup>Rendimiento del producto puro, (ambos diastereoisómeros). <sup>b</sup>Determinado por RMN de <sup>1</sup>H del producto crudo. <sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral de los productos puros.

Los datos de la Tabla 5.1 muestran que ambos catalizadores presentan actividad semejante, dando lugar a rendimientos y selectividades similares. Esta evaluación preliminar hace notar que posiblemente el cambio realizado en los catalizadores no es significativa y el cambio en el tamaño del grupo fenilo a naftilo no perturba la energía de los estados de transición; sin embargo, en los

apartados siguientes se seguirá comparando los resultados entre éstos sistemas a fin de establecer conclusiones más acertadas.

### **5.5.3 Síntesis del catalizador que incorpora el fragmento dipeptídico (*S*)-Pro-Gly y su evaluación en la adición aldólica a arilcarbaldehídos.**

La síntesis del catalizador que incorpora el fragmento dipeptídico de (*S*)-prolina-glicina en el núcleo de trisfosforamida derivada de (*R*)-1-(2-naftil)etilamina fue realizado conforme al Esquema 5.8. El proceso comenzó con la adición nucleofílica al grupo acilo del foforamiduro de litio de (*1R,2R,1'R,2'R*)-**53** al 2-bromoacetato de metilo generando el aducto (*1R,2R,1'R,2'R*)-**55**. Posteriormente, se llevó a cabo la sustitución nucleofílica  $S_N2$  del bromo por azida bajo condiciones de reacción suaves para dar lugar al precursor del fragmento de glicina (*1R,2R,1'R,2'R*)-**56**. A continuación, se llevó a cabo la reducción catalítica del grupo azida en (*1R,2R,1'R,2'R*)-**56** a la correspondiente amina primaria, la cual fue empleada para el acoplamiento mediado por T3P® con (*S*)-prolina *N*-Boc protegida dando lugar al precatalizador (*1R,2R,1'R,2'R,2''S*)-**58**. Finalmente, el catalizador deseado (*1R,2R,1'R,2'R,2''S*)-**59** fue obtenido al realizar la remoción del grupo protector mediante hidrólisis con ácido trifluoroacético y subsecuente liberación de la sal de amonio correspondiente con base.



### Esquema 5.8. Síntesis del catalizador 59.

Una vez que el catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-59 fue debidamente identificado y caracterizado, se procedió a su evaluación en la adición aldólica de ciclohexanona a arilcarbaldeídos utilizando las condiciones optimizadas para su análogo del Capítulo 3. La Tabla 5.2 presenta los resultados obtenidos con este catalizador, así como los generados con el catalizador (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-25*b*.

Tabla 5.2. Evaluación del catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-59 en la adición aldólica de ciclohexanona a arilcarbaldeídos y la comparación con respecto al catalizador (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-25*b* del capítulo tres.

Ensayo	Cat.*	R	T (h)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>	rd (anti/syn) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>
1	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )-25 <i>b</i>	2-Cl	96	96	89:11	91:9
2	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )-59	2-Cl	96	99	92:8	95:5
3	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )-25 <i>b</i>	3-Cl	96	96	93:7	92:8
4	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )-59	3-Cl	96	99	93:7	94:6

5	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>25b</b>	4-Cl	96	83	91:9	89:11
6	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>59</b>	4-Cl	96	80	93:7	96:4
7	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>25b</b>	4-Br	96	87	92:8	90:10
8	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>59</b>	4-Br	96	85	92:8	95:5
9	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>25b</b>	4-NO <sub>2</sub>	30	98	92:8	93:7
10	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>59</b>	4-NO <sub>2</sub>	30	99	93:7	94:6
11	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>25b</b>	2-CF <sub>3</sub>	96	72	91:9	87:13
12	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>59</b>	2-CF <sub>3</sub>	96	99	92:8	92:8
13	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>25b</b>	4-CF <sub>3</sub>	24	99	93:7	93:7
14	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>59</b>	4-CF <sub>3</sub>	24	99	94:6	93:7
15	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>25b</b>	H	168	80	90:10	90:10
16	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>59</b>	H	168	83	88:12	92:8
17	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>25b</b>	4-CH <sub>3</sub>	168	44	88:12	86:14
18	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>59</b>	4-CH <sub>3</sub>	168	56	90:10	93:7
19	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>25b</b>	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	168	46	89:11	87:13
20	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>59</b>	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	168	54	91:9	91:9

<sup>a</sup>Rendimiento del producto puro, (ambos diastereoisómeros). <sup>b</sup>Determinado por RMN de <sup>1</sup>H del producto crudo.

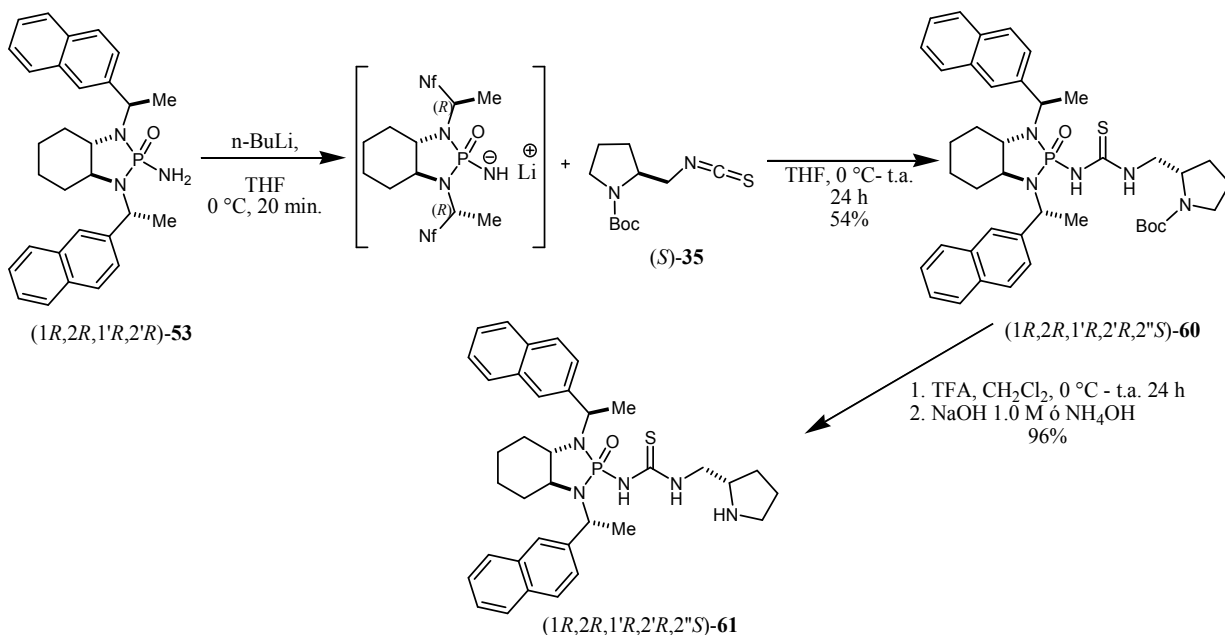
<sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral de los productos puros.

Al igual que la Tabla 5.1, la Tabla 5.2 desglosa resultados muy semejantes entre los procesos catalizados por (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**25b** y (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**59**. En general, los rendimientos y diastereoselectividades son ligeramente mejores con el nuevo catalizador que incorpora el fragmento de naftilo, pero la mejora es tan pequeña que efectivamente se encuentra en el intervalo de error de las mediciones experimentales. En este sentido, esta segunda evaluación respalda lo observado en la adición aldólica a isatinas de la Tabla 5.1. Esto no quiere decir que el aumento de tamaño no presente mejoras en la selectividad, sino que se debe incorporar grupos aún más voluminosos.

#### 5.5.4 Síntesis de la *N*-fosforil-*N'*-(2*S*)-[(2-pirrolidinil)metil]tiourea y su aplicación en la adición de Michael.

La síntesis de este catalizador siguió una ruta análoga para la obtención de su análogo del Capítulo 4 (Esquema 5.9). Primero se generó el amiduro de litio de la fosforamida (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**53** mediante su reacción ácido-base con *n*-BuLi seguido de la adición nucleofílica al isotiocianato (*S*)-

**35**, dando lugar al precatalizador **60**. La remoción del grupo protector con ácido trifluoroacético, seguida de la neutralización con base generó el compuesto deseado **(1S,2S,1'R,2'R,2''S)-61**.



Esquema 5.9. Síntesis de tiourea asimétrica quiral **61**.

La evaluación de este compuesto en la adición de Michael asimétrica fue realizada en analogía a la realizada en el Capítulo 4 con respecto a la adición de ciclohexanona a *trans*- $\beta$ -nitroestirenos. Sin embargo, se realizó un menor número de ejemplos debido a que no se contó con la cantidad necesaria de catalizador para llevar a cabo un estudio tan exhaustivo como el realizado en el Capítulo 4 debido a que el diastereómero utilizado para la síntesis de **61** corresponde al isómero minoritario en la síntesis de las diaminas precursoras. La Tabla 5.3 muestra los resultados obtenidos con el nuevo sistema (verde), así como, los datos generados en el Capítulo 4.

Tabla 5.3. Alcance de la adición de Michael organocatalizada por la tiourea **(1S,2S,1'R,2'R,2''S)-60** diseñada.

Ensayo	R	Catalizador	Rendimiento (%) <sup>a</sup>	rd ( <i>syn/anti</i> ) <sup>b</sup>	re <sup>c</sup>
1	2-Cl	<b>(1R,2R,1'R,2'R,2''S)-37</b>	99	94:6	98:2
2	2-Cl	<b>(1S,2S,1'R,2'R,2''S)-60</b>	99	95:5	97:3

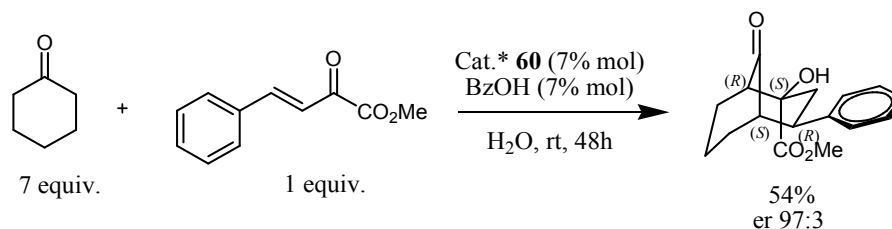
3	3-Cl	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>37</b>	37	97:3	96:4
4	3-Cl	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>60</b>	32	92:8	97:3
5	4-Cl	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>37</b>	52	97:3	98:2
6	4-Cl	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>60</b>	46	94:6	97:3
7	2-Br	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>37</b>	99	94:6	97:3
8	2-Br	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>60</b>	99	96:4	99:1
9	3-Br	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>37</b>	31	97:3	98:2
10	3-Br	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>60</b>	33	92:8	97:3
11	4-Br	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>37</b>	99	97:3	96:4
12	4-Br	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>60</b>	95	95:5	98:2
13	4-NO <sub>2</sub>	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>37</b>	94	96:4	97:3
14	4-NO <sub>2</sub>	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>60</b>	99	90:10	97:3
15	4-Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>37</b>	86	96:4	96:4
16	4-Me	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>S</i> )- <b>60</b>	77	96:4	96:4

<sup>a</sup>Rendimiento del producto puro, (ambos diastereoisómeros). <sup>b</sup>Determinado por RMN de <sup>1</sup>H del producto crudo.

<sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral de los productos puros.

La Tabla 5.3 muestra resultados prácticamente iguales a los obtenidos en las evaluaciones del capítulo 4, lo que termina de comprobar que el cambio realizado en el catalizador no fue suficiente como para inducir mejores selectividades. Si bien el anillo naftalénico es de mayor tamaño que el de fenilo, ambos son planos y pueden adquirir posiciones en las cuales los efectos estéricos son minimizados con lo que la inducción asimétrica no se vió afectada al realizar este cambio.

Aún con los resultados obtenidos en las Tablas 5.1 a 5.3, decidimos hacer la evaluación del proceso en cascada que deriva en la ciclación formal (3+3) entre la ciclohexanona y el fenilidenpiruvato de metilo (Esquema 5.10). En este caso, el proceso fue igualmente exitoso, obteniendo rendimientos y selectividades equiparables a las logradas en el Capítulo 4.



Esquema 5.10. Evaluación de **60** en la ciclación formal (3+3) para la síntesis de sistemas policíclicos complejos.

## 5.6 CONCLUSIONES.

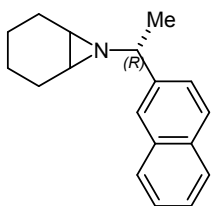
Se sintetizó los derivados análogos a los compuestos preparados en los Capítulos 2-4 que incorporan un anillo naftalénico. Aunque su evaluación en organocatálisis fue exitosa, este cambio no generó un incremento significativo ni en la estereoinducción ni en la cinética de las reacciones de adición aldólica y Michael. Aunque no se demostró el beneficio del efecto estérico, no puede ser descartado aún, pues es posible que un grupo de mayor demanda estérica (como un *t*-butilo o *i*-propilo) sí que tengan un efecto notable.



## 5.7 PARTE EXPERIMENTAL.

**Apertura del óxido de ciclohexeno (*R*)-1-(2-naftil)etilamina:** En un matraz bola de 500 mL acondicionado con atmosfera de argón y equipado con agitador magnético se colocaron 8.1 g (75.9 mmol) de perclorato de litio. Posteriormente, se adicionaron 200 mL de acetonitrilo anhidro y 7.45 g (7.7 mL, 75.9 mmol) de óxido de ciclohexeno. Esta mezcla fue agitada a temperatura ambiente hasta la completa disolución del LiClO<sub>4</sub>. A continuación se llevó a 3 °C para la adición lenta de 10.0 g (58.4 mmol) de (*R*)-1-(2-naftil)etilamina disueltos en 50 mL de ACN anhidro. El sistema fue posteriormente equipado con un refrigerante y se calentó a reflujo por 80 horas, hasta que la CCF reveló el consumo de las materias primas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente para la adición de 100 mL de agua, los productos fueron extraídos con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente fue destilado a vacío. Se obtuvieron 15.7 g (58.4 mmol) de los aminoalcoholes diastereoméricos (*SR,SR,R*)-**48** como un sólido ligeramente amarillo, rendimiento del 99%. Esta mezcla fue utilizada sin purificación para la siguiente reacción.

**Síntesis de la aziridina (*R*)-**49**:** En un matraz balón de 500 mL acondicionado con atmósfera de argón y equipado con agitación magnética se disolvieron 15.7. g (58.4 mmol) de la mezcla de aminoalcoholes diastereoméricos (*SR,SR,R*)-**48** en 250 mL de THF anhidro, posteriormente se agregaron 20.7 g (28.5 mL, 204.4 mmol) de Et<sub>3</sub>N. Esta mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 20 minutos para finalmente llevar a 3° C para la adición lenta de 8.0 g (6.25 mL, 70.1 mmol) de cloruro de metansulfonilo vía jeringa (el sistema debe contar con suficientes salidas hacia trampas para gas debido a la generación de cloruro de hidrógeno). La mezcla turbia resultante fue agitada por 36 horas a temperatura ambiente hasta la completa ciclación de ambos β-aminoalcoholes. Para trabajar la reacción se adicionaron 200 mL de agua y el producto fue extraído con cloruro de metileno, la fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y los disolventes destilados a vacío. El producto fue purificado por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>: Hex/AcOEt 100:0-95:5) para obtener 14.5 g de la aziridina deseada como un aceite turbio (57.7 mmol, 99 %).

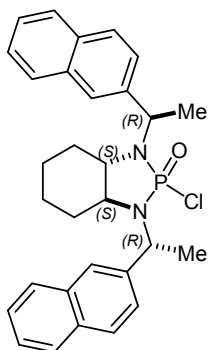


**7-[(R)-1-(2-naftil)etil]-7-azabicyclo[4.1.0]heptano, (1R)-49:** aceite claro,  $[\alpha]_D^{25} + 46.4$ , ( $c = 0.317$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.77-7.90 (m, 4H); 7.53 (dd,  $J_{H-H} = 1.5, 8.5$  Hz, 1H); 7.40-7.50 (m, 2H); 2.59 (c,  $J_{H-H} = 6.5$  Hz, 1H); 1.83-1.96 (m, 2H); 1.70-1.79 (m, 1H); 1.65-1.69 (m, 1H); 1.57-1.64 (m, 1H); 1.41-1.54 (m, 3H); 1.45 (d,  $J_{H-H} = 6.5$  Hz, 3H); 1.13-1.25 (m, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 143.4, 133.6, 132.8, 128.1, 127.9, 127.8, 126.0, 125.7, 125.5, 125.1, 70.3, 38.6, 38.1, 25.1, 24.8, 23.7, 20.9, 20.8. **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3056.0, 2965.5, 2928.8, 2851.0, 1600.6, 1506.3, 1437.8, 1412.9, 1366.5, 1318.6, 1231.1, 1192.2, 1129.8, 1101.2, 1007.5, 950.1, 894.8, 855.1, 817.2, 776.0, 743.6, 655.4, 622.8, 571.3. **EMHR ESI-TOF**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N} + \text{H}]^+$  : 252.174676; encontrado: 252.174697 (error = 0.082054 ppm).

**Apertura de aziridina (R)-59 con (R)-1-(2-naftil)etilamina:** En un matraz bola de 500 mL acondicionado con atmosfera de argón y equipado con agitador magnético se colocaron 5.78 g (54.3 mmol) de perclorato de litio, luego se agregaron 200 mL de acetonitrilo anhidro y 13.7 g (54.3 mmol) de la aziridina (R)-49. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente hasta la total disolución del  $\text{LiClO}_4$ . A continuación la mezcla fue enfriada a 3° C para la adición lenta 9.31 g (54.3 mmol) (R)-1-(2-naftil)etilamina disuelta en 50 mL de ACN anhidro. Finalmente se equipó con un refrigerante para llevar a reflujo por 130 horas hasta que la CCF reveló el consumo de la materia de partida. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente para la adición de 200 mL de agua, el producto fue extraído con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente removido por destilación a vacío. Se obtuvieron 17.9 g de la mezcla de diaminas diastereoméricas como un sólido ligeramente amarillo, con un rendimiento del 78%. Además, se recuperaron 2.7 g de la aziridina de partida. Esta mezcla diastereomérica fue imposibles de separar por medios físicos ordinarios por lo que se utilizó como mezcla para la siguiente reacción.

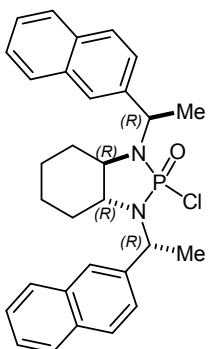
**Procedimiento general para la síntesis de los cloruros de fosforilo 51.** En un matraz bola de 500 mL equipado con agitador magnético y acondicionado con atmosfera de argón se disolvieron 17.5 g (41.4 mmol) de la mezcla de diaminas diastereoméricas **50** en 200 mL de tolueno anhidro.

Posteriormente se adicionaron 18.9 g (26.0 mL, 168.3 mmol) de trietilamina y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Subsecuentemente se adicionaron 8.9 g (5.4 mL, 58.0 mmol) de oxiclورو de fosforo gota a gota vía jeringa, bajo agitación vigorosa, temperatura ambiente y bajo atmosfera de argón (PRECAUCIÓN: el sistema requiere de salidas apropiadas para prevenir a presurización debida a la formación de cloruro de hidrógeno). Finalmente se equipó con un condensador para llevar a reflujo por 24 horas hasta que la CCF reveló el término de la reacción. La reacción se enfría a temperatura ambiente para la adición de 2 volúmenes de agua, la fase orgánica es separada y la fase acuosa es extraída con acetato de etilo. Las fases orgánicas fueron combinadas y secadas con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/AcOEt, 85:15), obteniendo 2.97 g (5.9 mmol) del diastereómero menos polar que corresponde a (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**51** y 2.52 g (5.0 mmol) del diastereómero más polar que corresponde al isómero (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**51**, además se recuperaron 8.25 g (16.4 mmol) de la mezcla de productos **51** en una relación 3:1 a favor de (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**51** haciendo un total de 13.73 g (27.3 mmol, 66%) de producto.



**(3a*S*,7a*S*)-2-Oxido-2-clorooctahidro-1,3-bis[(1*R*)-1-(2-naftil)etil]-1*H*-1,3,2-benzodiazafosfol, (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**51****: polvo blanco, p.f. = 153 °C,  $[\alpha]_D^{25} + 64.2$ , ( $c = 0.36$ , CHCl<sub>3</sub>) **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.76-7.90 (m, 10H); 7.42-7.52 (m, 4H); 5.02 (dc, <sup>3</sup>*J*<sub>H-H</sub> = 6.8, <sup>3</sup>*J*<sub>P-H</sub> = 13.4 Hz, 1H); 4.78 (dc, <sup>3</sup>*J*<sub>H-H</sub> = 7.1, <sup>3</sup>*J*<sub>P-H</sub> = 17.2 Hz, 1H); 3.11 (td, *J*<sub>H-H</sub> = 2.6, 10.6 Hz, 1H); 2.89 (td, *J*<sub>H-H</sub> = 3.0, 10.5 Hz, 1H); 1.97 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, 3H); 1.90 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, 3H); 1.69 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 12.3 Hz, 1H); 1.60 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 11.9 Hz, 1H); 1.44 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 13.9 Hz, 1H); 1.37 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 13.6 Hz, 1H); 1.05 (ct, *J*<sub>H-H</sub> = 3.9, 13.2 Hz, 1H); 0.97 (cd, *J*<sub>H-H</sub> = 3.4, 12.1 Hz, 1H); 0.84 (ct, *J*<sub>H-H</sub> = 3.9, 13.2 Hz, 1H); 0.61 (cd, *J*<sub>H-H</sub> = 3.3, 12.4 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 140.9 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>P-C</sub> = 10.0 Hz); 140.4 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>P-C</sub> = 4.0 Hz); 132.4; 133.2; 133.0; 132.7; 128.7; 128.2; 128.1; 128.0; 127.9; 127.8; 126.6; 126.3; 126.2; 126.1; 126.0; 125.7; 125.5; 124.7; 61.6 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 10.8 Hz); 59.0 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 11.4 Hz); 53.3 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 4.1 Hz); 50.1 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 4.5 Hz); 30.1 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 12.1 Hz); 29.1 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 8.2 Hz); 24.2 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 1.1 Hz); 24.0 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 1.5 Hz); 19.4 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 2.2 Hz); 14.6. **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 29.7 **IR**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3054.6, 2983.9, 2940.8, 2867.5, 2854.6, 1599.2, 1506.4, 1448.7, 1383.3, 1348.3, 1339.3, 1297.9,

1251.5, 1226.8, 1201.5, 1150.0, 1099.7, 1058.3, 1017.3, 969.9, 947.9, 932.3, 895.5, 860.9, 826.3, 776.4, 750.1, 707.7, 653.8, 562.0. **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup>** (m/z) Calcd. para [C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ClON<sub>2</sub>P + H]<sup>+</sup>: 503.201357; encontrado: 503.201248 (error = - 0.215668 ppm).



**(3aR,7aR)-2-Oxido-2-clorooctahidro-1,3-bis[(1R)-1-(2-naftil)etil]-1H-1,3,2-**

**benzodiazafosfol, (1R,2R,1'R,2'R)-51:** Polvo blanco, p.f. = 112.5° C,

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 44.6, (c = 0.413, CHCl<sub>3</sub>) **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.85-7.93 (m, 4H);

7.76-7.84 (m, 5H); 7.60 (dd, *J*<sub>H-H</sub> = 1.8, 8.5 Hz, 1H); 7.40-7.54 (m, 4H); 5.10 (dc,

<sup>3</sup>*J*<sub>H-H</sub> = 7.0, <sup>3</sup>*J*<sub>P-H</sub> = 13.9 Hz, 1H); 4.35 (dc, <sup>3</sup>*J*<sub>H-H</sub> = 6.6, <sup>3</sup>*J*<sub>P-H</sub> = 6.5 Hz, 1H); 2.96-3.06

(m, 1H); 2.69-2.81 (m, 1H); 1.89 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 6.9 Hz, 3H); 1.85 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 7.2 Hz, 3H);

1.78-1.82 (m, 1H); 1.37-1.47 (m, 1H); 1.30-1.36 (m, 1H); 1.22 (cd, *J*<sub>H-H</sub> = 3.6, 12.1

Hz, 1H); 0.99 (ct, *J*<sub>H-H</sub> = 3.8, 13.4 Hz, 1H); 0.82-0.90 (m, 1H); 0.72 (ct, *J*<sub>H-H</sub> = 4.0, 13.4 Hz, 1H); 0.59

(cd, *J*<sub>H-H</sub> = 3.3, 12.3 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 143.3 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>P-C</sub> = 10.3 Hz); 137.5 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>P-</sub>

*c* = 3.5 Hz); 133.5; 133.4; 133.0; 132.9; 128.5; 128.4; 128.3; 128.1; 127.9; 127.8; 127.0; 126.3;

126.2; 126.1; 126.0; 125.9; 125.1; 124.8; 63.1 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 11.6 Hz); 61.4 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 10.1 Hz); 56.6 (d, *J*<sub>P-</sub>

*c* = 2.7 Hz); 51.7 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 5.2 Hz); 31.0 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 7.5 Hz); 29.9 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 11.8 Hz); 24.5; 23.7 (d, *J*<sub>P-C</sub> =

1.7 Hz); 23.5 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 4.5 Hz); 20.1 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 3.5 Hz). **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 29.9 **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$

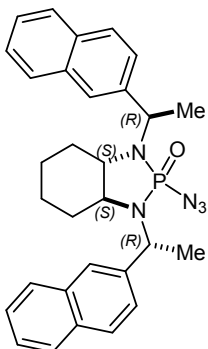
**(ATR)** cm<sup>-1</sup>: 3050.6, 2935.9, 2856.6, 1634.9, 1600.8, 1506.8, 1449.5, 1378.8, 1331.6, 1293.9,

1267.6, 1222.8, 1195.0, 1133.7, 1094.9, 1058.4, 1026.1, 964.2, 948.6, 929.6, 895.7, 858.1, 820.9,

746.3, 711.1, 658.2, 622.7. **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup>** (m/z) Calcd. para [C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ClON<sub>2</sub>P + H]<sup>+</sup>: 503.201357; encontrado: 503.201459 (error = 0.203645 ppm).

**Metodología general para la síntesis de las azidas 52.** En un matraz de microondas equipado con agitador magnético se disolvió azida de sodio (2.0 equivalentes) en una mezcla 9: 1 de DMF-DMSO. A la disolución resultante se añadió 1 equivalente de la materia prima correspondiente **51**. El matraz se equipó con un condensador y se sometió a irradiación de microondas a 40 watts y 60 °C durante 1 hora. La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y luego se enfrió a 3 °C en un baño de hielo antes de la adición de 3 volúmenes de agua destilada (proceso exotérmico). La mezcla se extrajo con dietil éter (tres veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron

sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>: Hex/AcOEt 95: 5).



**(3aS,7aS)-2-Oxido-2-azido-1,3-bis[(1R)-1-(2-naftil)etil]-1H-1,3,2-benzodiazafosfol, (1S,2S,1'R,2'R)-52:** Se siguió la metodología general con 2.0

g (3.99 mmol) de (1S,2S,1'R,2'R)-51, 0.52 g (7.95 mmol) de azida de sodio en 25

mL de la mezcla 9:1 de DMSO/DMF, obteniendo 1.47 g (2.88 mmol, 72%) de

producto como un polvo blanco, p.f. = 193-194 °C,  $[\alpha]_D^{25} + 51.3$ , (c = 0.437,

CHCl<sub>3</sub>) **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.77-7.95 (m, 9H); 7.76 (dd,  $J_{H-H} = 1.8, 8.6$

Hz, 1H); 7.42-7.53 (m, 4H); 4.83 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.9, ^3J_{P-H} = 13.7$  Hz, 1H); 4.65 (dc,  $^3J_{H-$

$H = 7.1, ^3J_{P-H} = 19.2$  Hz, 1H); 2.90-2.99 (m, 1H); 2.73-2.83 (m, 1H); 1.93 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.88 (d,

$J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.74-1.80 (m, 1H); 1.54-1.60 (m, 1H); 1.42-1.48 (m, 1H); 1.34-1.40 (m, 1H); 0.92-

1.02 (m, 2H); 0.86 (ct,  $J_{H-H} = 3.8, 13.0$  Hz, 1H); 0.69 (cd,  $J_{H-H} = 3.6, 12.2$  Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8

MHz, CDCl<sub>3</sub>): 140.8 (d,  $^3J_{P-C} = 6.7$  Hz); 140.4 (d,  $^3J_{P-C} = 2.9$  Hz); 133.3; 133.0; 132.8; 128.7; 128.2;

128.1; 127.9; 127.8; 126.4; 126.2; 126.1; 126.0; 125.9; 125.8; 125.7; 124.8; 60.7 (d,  $J_{P-C} = 11.0$  Hz);

60.5 (d,  $J_{P-C} = 10.3$  Hz); 53.5 (d,  $J_{P-C} = 3.7$  Hz); 50.9 (d,  $J_{P-C} = 3.9$  Hz); 29.7 (d,  $J_{P-C} = 9.8$  Hz); 28.9 (d,

$J_{P-C} = 8.8$  Hz); 24.1 (d,  $J_{P-C} = 1.3$  Hz); 19.9 (d,  $J_{P-C} = 2.2$  Hz); 17.2. **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

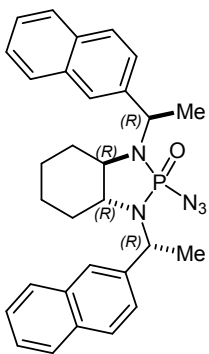
21.3 **IR**  $\tilde{\nu}_{max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3052.4, 2932.6, 2851.5, 2129.9, 1731.3, 1598.8, 1506.7, 1449.7, 1383.9,

1353.8, 1297.5, 1259.2, 1244.7, 1225.5, 1200.9, 1189.6, 1150.5, 1138.2, 1122.3, 1100.6, 1059.3,

1014.9, 968.8, 932.2, 895.7, 862.5, 828.9, 810.9, 771.2, 750.0, 723.3, 654.6, 619.5, 587.3, 562.6.

**EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup>** (m/z) Calcd. para [C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ON<sub>5</sub>P + H]<sup>+</sup> : 510.241726; encontrado:

510.241721 (error = - 0.009446 ppm).

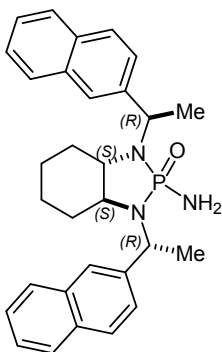


**(3aR,7aR)-2-Oxido-2-azido-1,3-bis[(1R)-1-(2-naftil)etil]-1H-1,3,2-benzodiazafosfol, (1R,2R,1'R,2'R)-52:** Se siguió la metodología general con 2.0

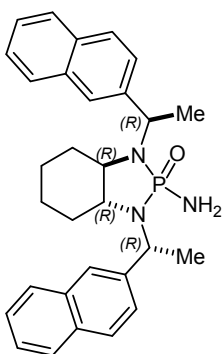
g (3.99 mmol) de (1R,2R,1'R,2'R)-51, 0.52 g (7.95 mmol) de azida de sodio en 25 mL de la mezcla 9:1 de DMSO/DMF, obteniendo 1.86 g (3.65 mmol, 91%) de producto como un polvo blanco, p.f. = 170 °C,  $[\alpha]_D^{25} + 49.5$ , (c = 0.366, CHCl<sub>3</sub>)

**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.95 (s, 1H); 7.79-7.91 (m, 7H); 7.77 (dd,  $J_{H-H} = 1.7, 8.5$  Hz, 1H); 7.65 (dd,  $J_{H-H} = 1.6, 8.5$  Hz, 1H); 7.39-7.54 (m, 4H); 4.77 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0, ^3J_{P-H} = 17.7$  Hz, 1H); 4.47 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0, ^3J_{P-H} = 9.9$  Hz, 1H); 2.89-2.97 (m, 1H); 2.79-2.88 (m, 1H); 1.88 (a-d,  $J_{H-H} = 14.7$  Hz, 1H); 1.85 (d,  $J_{H-H} = 7.0$  Hz, 3H); 1.78 (d,  $J_{H-H} = 7.0$  Hz, 3H); 1.61 (a-d,  $J_{H-H} = 10.1$  Hz, 1H); 1.52 (a-d,  $J_{H-H} = 13.0$  Hz, 1H); 1.43 (a-d,  $J_{H-H} = 12.9$  Hz, 1H); 1.12 (cd,  $J_{H-H} = 3.5, 11.9$  Hz, 1H); 1.00 (ct,  $J_{H-H} = 3.4, 12.9$  Hz, 1H); 0.93 (ct,  $J_{H-H} = 3.5, 13.0$  Hz, 1H); 0.79 (cd,  $J_{H-H} = 3.3, 12.0$  Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 142.3 (d,  $^3J_{P-C} = 5.3$  Hz); 138.1 (d,  $^3J_{P-C} = 2.6$  Hz); 133.5; 133.4; 133.0; 132.9; 128.4; 128.3; 128.2; 128.1; 127.9; 127.8; 127.1; 126.4; 126.3; 126.2; 126.1; 125.9; 125.6; 125.0; 63.3 (d,  $J_{P-C} = 10.6$  Hz); 61.4 (d,  $J_{P-C} = 10.2$  Hz); 54.7 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz); 52.4 (d,  $J_{P-C} = 4.1$  Hz); 30.1 (d,  $J_{P-C} = 6.5$  Hz); 30.0 (d,  $J_{P-C} = 6.8$  Hz); 24.3; 23.9 (d,  $J_{P-C} = 1.4$  Hz); 22.2 (d,  $J_{P-C} = 3.9$  Hz); 19.4 (d,  $J_{P-C} = 3.4$  Hz). **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 20.9 **IR**  $\tilde{\nu}_{max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3054.8, 2980.0, 2941.7, 2870.8, 2855.5, 2129.5, 1600.0, 1506.3, 1448.1, 1380.6, 1352.0, 1290.6, 1243.6, 1224.7, 1201.3, 1152.5, 1136.7, 1097.4, 1065.0, 1025.5, 947.6, 931.0, 897.0, 864.0, 830.5, 809.5, 750.5, 714.3, 652.0, 586.5, 570.0. **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup>** (m/z) Calcd. para [C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ON<sub>5</sub>P + H]<sup>+</sup>: 510.241726; encontrado: 510.241732 (error = - 0.012111 ppm).

**Hidrogenación catalítica de azidas 52.** En un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de argón y equipado con agitador magnético se disolvió un equivalente de la azida **52** correspondiente en metanol. Posteriormente se adicionaron cuidadosamente 15% p/p de paladio sobre carbón (1% Pd/C) y el matraz de reacción se cargó con hidrógeno usando globos y jeringas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas hasta el consumo total del material de partida (corroborado por CCF). La mezcla fue vertida sobre Celita para eliminar el catalizador, y el filtrado se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 98:2).

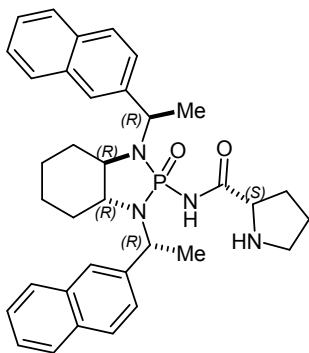


**(3aS,7aS)-2-Oxido-2-amino-1,3-bis[(1R)-1-(2-naftil)etil]-1H-1,3,2-benzodiazafosfol, (1R,2R,1'R,2'R)-53:** Se siguió la metodología general con 1.5 g (2.94 mmol) de (1R,2R,1'R,2'R)-52 y 0.23 g de Pd/C obteniendo 1.32 g (2.72 mmol, 93%) de producto como un polvo blanco, p.f. = 151-152 °C,  $[\alpha]_D^{25} + 103.6$ , (c = 0.366, CHCl<sub>3</sub>) **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.88 (dd,  $J_{H-H} = 1.6, 8.6$  Hz, 1H); 7.73-7.85 (m, 8H); 7.67 (s, 1H); 7.39-7.47 (m, 4H); 4.80 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.8, ^3J_{P-H} = 13.3$  Hz, 2H); 3.18 (d,  $^2J_{H-H} = 5.0$  Hz, 2H); 2.87-2.94 (m, 1H); 2.79-2.86 (m, 1H); 1.90 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.75 (d,  $J_{H-H} = 7.0$  Hz, 3H); 1.45-1.57 (m, 2H); 1.29-1.37 (m, 2H); 0.85-0.98 (m, 2H); 0.61-0.74 (m, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 142.4 (d,  $^3J_{P-C} = 6.4$  Hz); 142.2 (d,  $^3J_{P-C} = 7.1$  Hz); 133.4; 133.2; 132.7; 132.6; 128.2; 128.1; 127.9; 127.8; 127.7; 127.2; 126.4; 126.0; 125.9; 125.8; 125.7; 125.0; 124.4; 60.1 (d,  $J_{P-C} = 10.4$  Hz); 59.6 (d,  $J_{P-C} = 9.9$  Hz); 51.4 (d,  $J_{P-C} = 3.4$  Hz); 49.9 (d,  $J_{P-C} = 5.0$  Hz); 30.4 (d,  $J_{P-C} = 9.2$  Hz); 30.2 (d,  $J_{P-C} = 10.5$  Hz); 24.2; 17.9; 16.2. **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 25.5 **IR**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3474.6, 3246.3, 3145.8, 3106.6, 3051.9, 2968.1, 2932.9, 1596.5, 1562.9, 1505.8, 1451.7, 1379.8, 1299.5, 1278.5, 1212.3, 1179.4, 1154.4, 1118.9, 1093.5, 1014.5, 992.1, 949.6, 925.4, 897.5, 859.8, 824.5, 806.8, 760.9, 740.7, 714.5, 648.1, 621.8, 606.1, 572.0, 553.4. **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup>** (m/z) Calcd. para [C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>ON<sub>3</sub>P + H]<sup>+</sup>: 484.251228; encontrado: 484.251311 (error = 0.171637 ppm).



**(3aR,7aR)-2-Oxido-2-amino-1,3-bis[(1R)-1-(2-naftil)etil]-1H-1,3,2-benzodiazafosfol, (1R,2R,1'R,2'R)-53:** Se siguió la metodología general con 1.5 g (2.94 mmol) de (1R,2R,1'R,2'R)-52 y 0.23 g de Pd/C obteniendo 1.40 g (2.89 mmol, 98%) de producto como un polvo blanco, p.f. = 185-186 °C,  $[\alpha]_D^{25} + 66.0$ , (c = 0.35, CHCl<sub>3</sub>) **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.77-7.92 (m, 9H); 7.65 (dd,  $J_{H-H} = 1.4, 8.6$  Hz, 1H); 7.40-7.50 (m, 4H); 4.77 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1, ^3J_{P-H} = 15.5$  Hz, 1H); 4.58 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1, ^3J_{P-H} = 9.0$  Hz, 1H); 2.74-2.83 (m, 1H); 2.65-2.72 (m, 1H); 2.58 (d,  $^2J_{H-H} = 4.0$  Hz, 2H); 1.80 (d,  $J_{H-H} = 7.0$  Hz, 6H); 1.78 (a, 1H); 1.57-1.66 (m, 1H); 1.34-1.49 (m, 2H); 0.97-1.08 (m, 1H); 0.83-0.96 (m, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 142.2 (d,  $^3J_{P-C} = 4.5$  Hz); 139.4 (d,  $^3J_{P-C} = 2.3$  Hz); 133.4; 133.3; 132.7; 132.6; 128.3; 128.1; 128.0; 127.9; 127.8;

127.7; 127.6; 126.4; 126.0; 125.9; 125.7; 125.4; 62.7 (d,  $J_{P-C} = 10.5$  Hz); 60.9 (d,  $J_{P-C} = 9.9$  Hz); 53.5 (d,  $J_{P-C} = 4.7$  Hz); 51.6 (d,  $J_{P-C} = 3.6$  Hz); 30.8 (d,  $J_{P-C} = 8.8$  Hz); 30.4 (d,  $J_{P-C} = 10.0$  Hz); 24.4; 24.1; 22.4 (d,  $J_{P-C} = 3.7$  Hz); 19.7 (d,  $J_{P-C} = 4.1$  Hz). **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 24.1 **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (**ATR**)  $\text{cm}^{-1}$ : 3187.5, 3136.5, 3087.0, 3052.5, 2931.9, 2863.4, 2819.4, 1630.4, 1598.4, 1560.5, 1505.6, 1448.4, 1379.4, 1307.4, 1288.7, 1270.2, 1205.3, 1188.4, 1145.6, 1125.3, 1094.0, 1073.4, 1060.3, 1024.0, 1008.3, 966.0, 951.1, 922.6, 893.5, 877.9, 858.3, 819.7, 743.3, 662.3, 645.5, 626.5, 604.6, 580.2. **EMHR ESI-TOF  $[\text{M} + \text{H}]^+$**  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ON}_3\text{P} + \text{H}]^+$  : 484.251228; encontrado: 484.251492 (error = 0.54541 ppm).

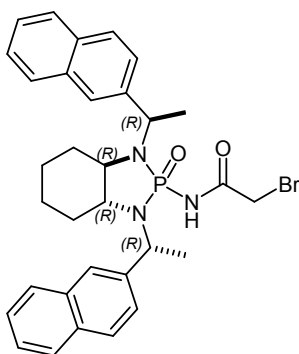


#### Metodología para la síntesis del catalizador (1R,2R,1'R,2'R,2''S)-54.

En un matraz balón acondicionado con atmosfera de argón y equipado con agitador magnético se disuelve 0.3 g (0.62 mmol) de la fosforamida (1R,2R,1'R,2'R)-53 en THF anhidro y se enfría a 3 °C previo a la adición lenta de 0.05 g (0.27 mL, 0.74 mmol) de *n*-BuLi (2.8 M en hexanos) por medio de jeringa. La mezcla fue agitada a esta temperatura por 20 minutos para finalmente adicionar 0.4 g (3.1 mmol) del éster metílico de (S)-prolina disueltos en THF anhidro. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 24 horas hasta que la CCF no mostro cambios. Subsecuentemente la mezcla de reacción es vertida sobre hielo y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica es secada con sulfato de sodio anhidro, filtrada y el producto crudo es purificado por cromatografía en columna con hexano/AcOEt 1:1 a 0:1, o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) obteniendo 0.26 g (0.45 mmol, 73%) del producto deseado como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} - 40.9$ , ( $c = 0.313$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.89 (s, 1H); 7.77-7.86 (m, 8H); 7.68 (dd,  $J_{H-H} = 1.5, 8.5$  Hz, 1H); 7.38-7.48 (m, 4H); 4.68 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$ ,  $^3J_{P-H} = 15.6$  Hz, 1H); 4.41 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.3$ ,  $^3J_{P-H} = 7.4$  Hz, 1H); 3.77-3.86 (m, 1H); 3.58 (dd,  $J_{H-H} = 5.8, 9.1$  Hz, 1H); 2.83-2.90 (m, 1H); 2.80 (ddd,  $J_{H-H} = 6.4, 6.4, 10.3$  Hz, 1H); 2.43 (ddd,  $J_{H-H} = 6.6, 6.6, 10.4$  Hz, 1H); 2.02-2.13 (m, 2H); 1.76 (d,  $J_{H-H} = 7.0$  Hz, 3H); 1.68 (d,  $J_{H-H} = 7.0$  Hz, 3H); 1.40-1.53 (m, 4H); 1.33-1.38 (m, 1H); 1.25-1.31 (m, 1H); 1.10 (ct,  $J_{H-H} = 3.6, 13.3$  Hz, 1H); 0.79-0.90 (m, 2H); 0.63 (cd,  $J_{H-H} = 3.5, 12.4$  Hz, 1H). **RMN de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Mismo espectro excepto para; 4.68 (c,  $^3J_{H-H} = 6.8$  Hz, 1H); 4.41 (c,  $^3J_{H-H} = 7.0$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8



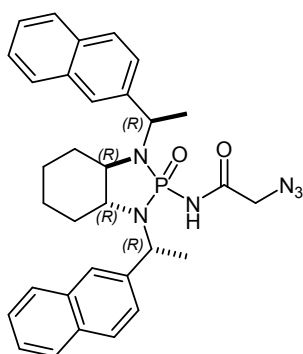
MHz, CDCl<sub>3</sub>): 177.5; 144.7; 139.5; 133.4 (d,  $^3J_{P-C}$  = 13.5 Hz); 132.7 (d,  $^3J_{P-C}$  = 6.5 Hz); 128.2; 127.9; 127.8; 127.7; 127.6; 127.2; 126.0; 125.9; 125.5; 125.4; 124.6; 62.7 (d,  $J_{P-C}$  = 11.8 Hz); 62.2 (d,  $J_{P-C}$  = 11.0 Hz); 61.5 (d,  $J_{P-C}$  = 6.4 Hz); 55.4 (d,  $J_{P-C}$  = 3.5 Hz); 52.1 (d,  $J_{P-C}$  = 3.0 Hz); 47.2; 30.7; 30.5 (d,  $J_{P-C}$  = 8.5 Hz); 30.0 (d,  $J_{P-C}$  = 9.1 Hz); 26.5; 24.4; 24.1; 22.7; 19.7. **RMN de  $^{31}P$**  (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.5 **IR**  $\tilde{\nu}_{max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3055.9, 2934.0, 2867.1, 1697.6, 1633.7, 1600.8, 1506.2, 1445.3, 1421.3, 1382.4, 1298.4, 1178.7, 1149.6, 1099.0, 1053.7, 1018.3, 947.9, 931.0, 900.6, 857.7, 820.8, 747.5, 645.7, 620.9, 595.4, 577.0. **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup>** (m/z) Calcd. para [C<sub>35</sub>H<sub>41</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>P + H]<sup>+</sup> : 581.303991; encontrado: 581.304212 (error = 0.378782 ppm).



**Metodología general para la síntesis de (1R,2R,1'R,2'R)-55.** En un matraz de fondo redondo acondicionado con atmósfera de argón y equipado con una barra de agitación se disuelve 1.0 g (2.1 mmol) de la fosforamida (1R,2R,1'R,2'R)-53 en THF anhidro, posteriormente se enfría a 3 °C para la adición gota a gota 0.17 g (0.98 mL, 2.69 mmol) de *n*-BuLi (2,8 M en hexanos) con una jeringa. La mezcla se agita a esta temperatura durante 20 minutos antes de la adición de 0.42 g (0.26 mL, 2.73 mmol) de 2-bromoacetato de metilo. La mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente, y luego se agita durante 24 horas adicionales. Posteriormente, la mezcla de reacción es vertida sobre hielo/agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y el disolvente se eliminó por destilación. El producto fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente: hexano/AcOEt 8:2 a 7:3, obteniendo 1.05 g (1.73 mmol, 82%) del producto como una espuma ligeramente amarilla,  $[\alpha]_D^{25}$  - 32.1, (c = 0.437, CHCl<sub>3</sub>)

**RMN de  $^1H$**  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.36 (a, 1H); 7.76-7.85 (m, 7H); 7.72 (d,  $J_{H-H}$  = 8.0 Hz, 1H); 7.68 (d,  $J_{H-H}$  = 8.4 Hz, 1H); 7.63 (d,  $J_{H-H}$  = 8.6 Hz, 1H); 7.34-7.47 (m, 4H); 4.63 (dc,  $^3J_{H-H}$  = 6.9,  $^3J_{P-H}$  = 15.8 Hz, 1H); 4.40 (dc,  $^3J_{H-H}$  = 7.0,  $^3J_{P-H}$  = 9.4 Hz, 1H); 3.73-3.79 (m, 1H); 3.72 (d,  $J_{H-H}$  = 11.9 Hz, 1H); 3.64 (d,  $J_{H-H}$  = 11.8 Hz, 1H); 2.78-2.91 (m, 1H); 1.75 (d,  $J_{H-H}$  = 7.0 Hz, 3H); 1.63 (d,  $J_{H-H}$  = 7.1 Hz, 3H); 1.46 (a-d,  $J_{H-H}$  = 13.1 Hz, 1H); 1.39 (a-d,  $J_{H-H}$  = 13.5 Hz, 1H); 1.20-1.34 (m, 2H); 1.11 (br-c,  $J_{H-H}$  = 13.2 Hz, 1H); 0.76-0.96 (m, 2H); 0.65 (cd,  $J_{H-H}$  = 3.0, 12.3 Hz, 1H). **RMN de  $^{13}C$**  (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 167.9; 144.2 (d,  $^3J_{P-C}$  = 3.8 Hz); 138.8 (d,  $^3J_{P-C}$  = 2.4 Hz); 133.5; 133.3; 132.8; 132.7; 128.3; 128.2; 128.0; 127.9;

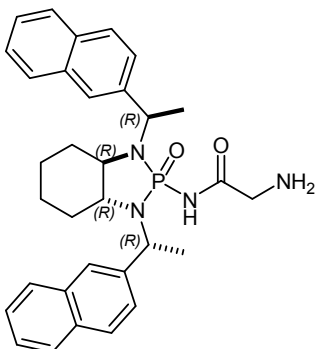
127.8; 127.7; 126.8; 126.2; 126.1; 126.0; 125.7; 125.3; 124.7; 62.6 (d,  $J_{P-C} = 12.3$  Hz); 62.1 (d,  $J_{P-C} = 11.3$  Hz); 55.2 (d,  $J_{P-C} = 4.8$  Hz); 51.8 (d,  $J_{P-C} = 4.3$  Hz); 30.2 (d,  $J_{P-C} = 8.2$  Hz); 29.9 (d,  $J_{P-C} = 9.7$  Hz); 29.7 (d,  $J_{P-C} = 9.6$  Hz); 24.4; 24.1; 22.6 (d,  $J_{P-C} = 4.3$  Hz); 19.5 (d,  $J_{P-C} = 3.6$  Hz). **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.6 **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (**ATR**)  $\text{cm}^{-1}$ : 3061.6, 2932.4, 1702.0, 1600.4, 1478.6, 1446.9, 1377.0, 1296.2, 1195.8, 1142.7, 1096.4, 1060.3, 1023.3, 965.0, 931.2, 905.5, 856.1, 819.1, 747.8, 713.0, 640.8, 621.8, 579.0, 556.8. **EMHR ESI-TOF  $[\text{M} + \text{H}]^+$**  (m/z) Calcd. para  $[\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{BrO}_2\text{N}_3\text{P} + \text{H}]^+$  : 604.172304 y 606.170823 (1:1); encontrado: 604.172013 y 606.169969 (error = - 0.481094 ppm).



### Metodología general para la síntesis de azida (1R,2R,1'R,2'R)-56.

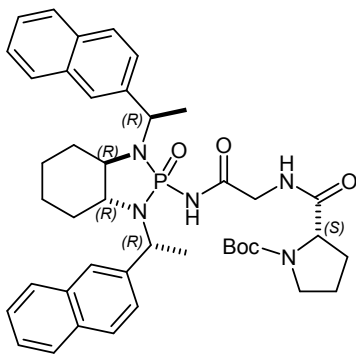
En un matraz bola equipado con agitador magnético se disolvió 0.9 g (1.49 mmol) del compuesto (1R,2R,1'R,2'R)-55 en 10 mL de mezcla 9:1 de DMF-DMSO. A la disolución resultante se añadieron 0.12 g (1.79 mmol) de azida de sodio. La reacción se mantuvo durante 24 horas a temperatura ambiente. A continuación, se enfrió a 3 °C en un baño de hielo antes de la adición de 30 mL de agua destilada (proceso exotérmico). La mezcla fue extraída con dietil éter (tres veces). Las fases orgánicas fueron combinadas y secadas sobre sulfato de sodio anhidro. El producto fue purificado por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ : Hex/AcOEt 95:5) obteniendo 0.65 g (1.16 mmol, 78%) de producto como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} - 25.2$ , (c = 0.25,  $\text{CHCl}_3$ ) **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.32 (a, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.73-7.83 (m, 7H); 7.63 (d,  $J_{H-H} = 8.5$  Hz, 1H); 7.60 (d,  $J_{H-H} = 8.3$  Hz, 1H); 7.36-7.46 (m, 4H); 4.59 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.9$ ,  $^3J_{P-H} = 18.9$  Hz, 1H); 4.38 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.1$ ,  $^3J_{P-H} = 9.3$  Hz, 1H); 3.67-3.77 (m, 1H); 3.53 (d,  $J_{H-H} = 16.8$  Hz, 1H); 3.49 (d,  $J_{H-H} = 16.8$  Hz, 1H); 2.84-2.93 (m, 1H); 1.76-1.86 (m, 2H); 1.74 (d,  $J_{H-H} = 6.9$  Hz, 3H); 1.57 (d,  $J_{H-H} = 6.5$  Hz, 3H); 1.40-1.46 (m, 1H); 1.33 (cd,  $J_{H-H} = 3.4$ , 12.2 Hz, 1H); 1.10-1.19 (m, 1H); 0.80-0.99 (m, 2H); 0.70 (cd,  $J_{H-H} = 3.2$ , 12.3 Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 168.5; 143.9; 138.4; 133.5; 133.3; 132.8; 132.7; 128.4; 128.2; 128.0; 127.9; 127.8; 127.7; 127.0; 126.5; 126.4; 126.3; 126.2; 125.8; 125.3; 124.8; 62.6 (d,  $J_{P-C} = 12.1$  Hz); 61.9 (d,  $J_{P-C} = 10.7$  Hz); 55.1 (d,  $J_{P-C} = 4.0$  Hz); 52.7 (d,  $J_{P-C} = 8.5$  Hz); 51.7 (d,  $J_{P-C} = 3.4$  Hz); 30.3 (d,  $J_{P-C} = 8.4$  Hz); 29.9; 29.4 (d,  $J_{P-C} = 9.0$  Hz); 24.5; 24.1; 22.5; 18.4. **RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13.3 **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (**ATR**)  $\text{cm}^{-1}$ : 3088.6, 3058.5, 2923.3, 2865.3, 2104.4, 1708.2, 1600.6, 1475.6, 1450.3, 1376.0,

1295.5, 1180.1, 1135.9, 1096.4, 1069.1, 1023.2, 964.2, 916.7, 949.1, 856.6, 820.4, 748.6, 698.0, 649.2, 620.6, 574.8. **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup>** (m/z) Calcd. para [C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>N<sub>6</sub>P + H]<sup>+</sup>: 567.263190; encontrado: 567.263326 (error = 0.240473).



**Hydrogenación catalítica de la azida (1R,2R,1'R,2'R)-56 para generar los compuestos (1R,2R,1'R,2'R)-57.**

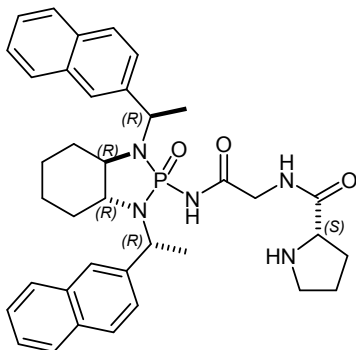
En un matraz de fondo redondo acondicionado con atmósfera de argón y equipado con agitador magnético se disolvieron 0.6 g (1.06 mmol) de la azida (1R,2R,1'R,2'R)-56 en metanol. Posteriormente se añadieron con cuidado 15% p/p de paladio sobre carbón (1% Pd/C), y a continuación el matraz de reacción fue cargado con gas hidrógeno usando globos y jeringas. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 12 horas hasta el consumo total del material de partida (corroborado por CCF). La mezcla fue filtrada sobre celita para eliminar el catalizador, y el filtrado concentrado al vacío. El producto fue purificado por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 98:2) obteniendo 0.57 g (1.03 mmol, 97%) del producto como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} - 43.8$ , (c = 0.29, CHCl<sub>3</sub>) **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.94 (s, 1H); 7.74-7.86 (m, 7H); 7.68 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 9.2 Hz, 1H); 7.65 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 8.6 Hz, 1H); 7.36-7.49 (m, 4H); 4.60 (dc, <sup>3</sup>*J*<sub>H-H</sub> = 6.7, <sup>3</sup>*J*<sub>P-H</sub> = 21.9 Hz, 1H); 4.36 (dc, <sup>3</sup>*J*<sub>H-H</sub> = 7.0, <sup>3</sup>*J*<sub>P-H</sub> = 7.4 Hz, 1H); 3.75 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 9.5 Hz, 1H); 3.25-3.55 (m, 2H); 2.98 (t, *J*<sub>H-H</sub> = 9.0 Hz, 1H); 2.89 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 17.5 Hz, 1H); 2.84 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 17.7 Hz, 1H); 1.95 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 10.4 Hz, 1H); 1.80 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 6.8 Hz, 3H); 1.63 (a, 1H); 1.59 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 6.9 Hz, 3H); 1.33-1.47 (m, 2H); 1.0-1.20 (m, 3H); 0.67-0.74 (m, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 174.7; 144.5 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 4.1 Hz); 138.6; 133.5; 133.3; 132.7; 128.6; 128.3; 128.0; 127.8; 127.7; 127.5; 127.4; 126.8; 126.2; 126.0; 125.6; 125.4; 124.7; 62.6 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 11.8 Hz); 61.6 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 10.5 Hz); 55.4 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 4.2 Hz); 51.6 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 3.2 Hz); 45.6 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 7.5 Hz); 30.4 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 8.6 Hz); 29.0 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 9.1 Hz); 24.6; 24.1; 22.6 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 3.6 Hz); 17.5. **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.3. **IR**  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 2934.2, 2857.0, 1697.5, 1600.6, 1502.3, 1451.3, 1375.5, 1296.6, 1194.6, 1135.7, 1070.4, 1020.3, 963.8, 949.0, 930.8, 857.2, 820.2, 748.5, 567.4, 539.0. **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup>** (m/z) Calcd. para [C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>P + H]<sup>+</sup>: 541.272692; encontrado: 541.273008 (error = 0.584451 ppm).



### Metodología para la síntesis del catalizador *N*-Boc protegido (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-58.

En un matraz de fondo redondo acondicionado con atmósfera de argón y equipado con una barra de agitación, se disolvieron 0.4 g (1.85 mmol) de *N*-Boc-(*S*)-prolina en acetonitrilo anhidro, luego se agregaron con 0.28 g (0.3 mL, 2.76 mmol) de *N*-metilmorfolina. La mezcla de reacción fue enfriada a 3 °C para la adición lenta de 0.7 g (1.4 mL, 2.21 mmol) de anhídrido propilfosfónico (T3P®, 50% en peso en AcOEt). La reacción se agitó a 3 °C durante 30 minutos antes de la adición de 0.5 g (0.92 mmol) del compuesto (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-57. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 24 horas hasta el consumo total del material de partida (corroborado por TLC). La mezcla es diluida con acetato de etilo y lavada con HCl 1.0 M (3 veces), tartrato de sodio y potasio (50% en peso) y finalmente salmuera. La fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. El producto fue purificado por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>: Hex/AcOEt 95:5 a 7:3) generando 0.47 g (0.64 mmol, 69%) del producto puro como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} = -48.2$ , ( $c = 0.303$ , CHCl<sub>3</sub>) **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): 8.47 (d,  $J_{H-H} = 5.4$  Hz, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.78-7.86 (m, 6H); 7.74 (d,  $J_{H-H} = 8.6$  Hz, 1H); 7.67 (d,  $J_{H-H} = 8.5$  Hz, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.38-7.48 (m, 4H); 4.67 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$ ,  $^3J_{P-H} = 14.1$  Hz, 1H); 4.40 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0$ ,  $^3J_{P-H} = 10.7$  Hz, 1H); 4.18 (dd,  $J_{H-H} = 3.3$ , 8.4 Hz, 1H); 3.74 (dd,  $J_{H-H} = 5.5$ , 17.1 Hz, 1H); 3.66 (dd,  $J_{H-H} = 5.3$ , 17.1 Hz, 1H); 3.61-3.63 (m, 1H); 3.31-3.41 (m, 2H); 2.61-2.71 (m, 1H); 2.43-2.49 (m, 2H); 2.06-2.15 (m, 1H); 1.81-1.92 (m, 2H); 1.74-1.79 (m, 1H); 1.69-1.73 (m, 1H); 1.68 (d,  $J_{H-H} = 7.0$  Hz, 3H); 1.62 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.57 (br, 1H); 1.40 (s, 9H); 1.14-1.18 (m, 1H); 0.99-1.05 (m, 1H); 0.73-0.92 (m, 2H); 0.60 (cd,  $J_{H-H} = 2.9$ , 12.1 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): 173.1; 170.9; 154.4; 144.9; 139.7 (d,  $J_{P-C} = 2.5$  Hz); 133.6 (d,  $J_{P-C} = 10.2$  Hz); 132.9 (d,  $J_{P-C} = 2.4$  Hz); 128.4; 128.2; 128.1; 128.0; 127.9; 127.8; 127.4; 126.3; 126.2; 126.1; 126.0; 125.9; 125.8; 125.0; 79.5; 62.2 (d,  $J_{P-C} = 10.6$  Hz); 62.1 (d,  $J_{P-C} = 12.2$  Hz); 60.6; 54.7 (d,  $J_{P-C} = 4.6$  Hz); 51.8 (d,  $J_{P-C} = 4.9$  Hz); 47.2; 44.0 (d,  $J_{P-C} = 9.3$  Hz); 30.9; 30.3 (d,  $J_{P-C} = 9.2$  Hz); 30.2 (d,  $J_{P-C} = 8.3$  Hz); 28.7; 24.6; 24.1; 23.9; 22.2 (d,  $J_{P-C} = 4.1$  Hz); 20.0 (d,  $J_{P-C} = 4.0$  Hz). **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C): 13.4. **IR**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 2928.2, 2869.5, 1676.8, 1600.7, 1507.6, 1474.7, 1452.7, 1390.7, 1365.3, 1297.6, 1235.9, 1159.8, 1133.3, 1094.5, 1024.1, 964.7, 948.3, 930.5, 901.5, 856.9, 821.9, 748.9,

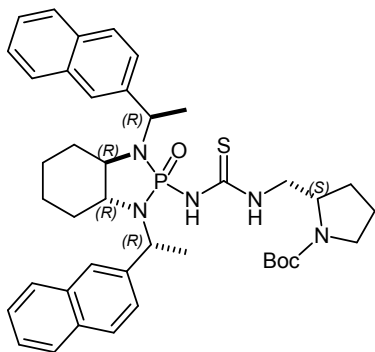
695.2, 645.8, 578.8. **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup>** (m/z) Calcd. para [C<sub>42</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub>P + H]<sup>+</sup>: 738.377885; encontrado: 738.377711 (error = -0.235895 ppm).



**Hidrólisis del grupo protector Boc para la obtención del catalizador libre (1R,2R,1'R,2'R,2''S)-59.** Se disolvieron 0.4 g (0.54 mmol) del compuesto (1R,2R,1'R,2'R,2''S)-58 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se llevó a 3 °C para la adición lenta de 0.62 g (0.42 mL, 5.42 mmol) de ácido trifluoroacético disueltos en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 12-24 horas hasta el consumo total del material de partida (corroborado por CCF). El diclorometano fue evaporado, y el

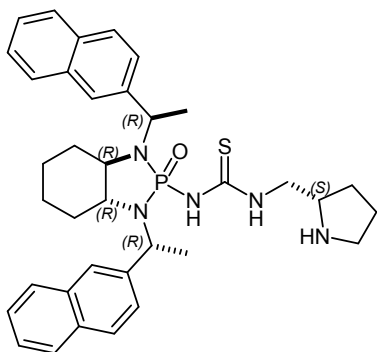
producto se disuelve en acetato de etilo, luego se añadieron 7.0 mL NaOH 1.0 M o hidróxido de amonio, y la mezcla se agita durante una hora adicional para liberar la sal de trifluoroacetato. Las fases fueron separadas, y la fase orgánica secada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentrada. El producto fue purificado por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2 a 95:5) obteniendo 0.32 g (0.51 mmol, 94%) de producto puro como una espuma blanca,  $[\alpha]_D^{25} - 48.6$ , (c = 0.317, CHCl<sub>3</sub>) **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.23 (a, 1H); 7.75-7.87 (m, 7H); 7.69 (dd,  $J_{H-H} = 1.5, 8.6$  Hz, 1H); 7.65-7.68 (m, 2H); 7.64 (dd,  $J_{H-H} = 1.3, 8.5$  Hz, 1H); 7.36-7.46 (m, 4H); 4.60 (dc,  $^3J_{H-H} = 6.8, ^3J_{P-H} = 18.2$  Hz, 1H); 4.38 (dc,  $^3J_{H-H} = 7.0, ^3J_{P-H} = 9.5$  Hz, 1H); 3.88 (dd,  $J_{H-H} = 6.4, 17.9$  Hz, 1H); 3.65-3.75 (m, 2H); 3.54 (dd,  $J_{H-H} = 4.2, 18.0$  Hz, 1H); 3.32-3.48 (m, 2H); 2.94-3.01 (m, 1H); 2.82-2.90 (m, 2H); 2.06-2.17 (m, 1H); 1.78-1.91 (m, 2H); 1.73 (d,  $J_{H-H} = 7.0$  Hz, 3H); 1.63-1.69 (m, 2H); 1.60 (d,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 3H); 1.48-1.54 (m, 1H); 1.38-1.44 (m, 1H); 1.23-1.36 (m, 2H); 1.05-1.18 (m, 3H); 0.85-0.96 (m, 1H); 0.69 (cd,  $J_{H-H} = 3.2, 12.4$  Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 175.7; 170.7; 144.2 (d,  $J_{P-C} = 4.2$  Hz); 138.7; 133.5; 133.3; 132.7; 128.3; 128.2; 128.1; 127.9; 127.8; 127.7; 127.2; 126.2; 126.1; 126.0; 125.6; 125.4; 124.8; 62.5 (d,  $J_{P-C} = 12.1$  Hz); 61.8 (d,  $J_{P-C} = 10.9$  Hz); 60.5; 55.2 (d,  $J_{P-C} = 4.6$  Hz); 51.6 (d,  $J_{P-C} = 4.1$  Hz); 47.4; 43.5 (d,  $J_{P-C} = 9.3$  Hz); 30.8; 30.2 (d,  $J_{P-C} = 8.6$  Hz); 29.5 (d,  $J_{P-C} = 9.3$  Hz); 26.3; 24.4; 24.1; 22.4 (d,  $J_{P-C} = 3.8$  Hz); 18.7. **RMN de <sup>31</sup>P** (202.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.5. **IR**  $\tilde{\nu}_{max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 2932.7, 2870.7, 1706.5, 1667.4, 1600.5, 1507.7, 1273.7, 1376.7, 1297.0, 1190.3, 1134.1, 1095.8, 1061.0, 1023.2, 966.1, 947.9, 930.8, 902.3, 857.3, 821.0, 749.6, 648.2,

5889.9, 569.0. **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup>** (m/z) Calcd. para [C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub>P + H]<sup>+</sup>: 638.325456; encontrado: 638.326151 (error = 1.089442 ppm).



**Síntesis del catalizador protegido (1S,2S,1'R,2'R,2''S)-59.** En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y acondicionado con atmósfera de argón, se disolvieron 0.5 g (1.03 mmol) de la fosforamida (1S,2S,1'R,2'R)-53 en THF anhidro, luego la mezcla se enfrió a 4 °C para la adición gota a gota de 0.08 g (0.46 mL, 1.26 mmol) de *n*-BuLi 2.7 M en hexanos. Esta mezcla se agitó a 4 °C durante 20 minutos para finalmente agregar 0.31 g (1.26

mmol) del isotiocianato (S)-35 disuelto en THF seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, hasta que la CCF reveló el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se vertió en un matraz Erlen-Meyer con hielo y el producto fue extraído con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Hex-aCoEt 100: 0 a 90:10 a 80:20) obteniendo 0.41 g (0.56 mmol, 54% de rendimiento) del producto puro como una espuma blanca [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 10.8, (c = 0.26, CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 120 °C): 9.91 (a, 1H); 8.73 (a, 1H); 8.03 (a, 1H); 7.94-7.82 (m, 8H); 7.77-7.70 (m, 1H); 7.54-7.43 (m, 4H); 4.72-4.55 (m, 4H); 3.94-3.82 (m, 2H); 3.75-3.62 (m, 1 H); 3.41-3.22 (m, 4H); 2.74-2.65 (m, 1H); 1.81 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 7.0 Hz, 3H); 1.77 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, 3H); 1.63- 1.49 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.23-1.13 (m, 2H); 1.10-0.98 (m, 2H); 0.90-0.76 (m, 4H); 0.65 (cd, *J*<sub>H-H</sub> = 3.3, 12.1 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 120 °C): 184.2 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 3.4 Hz), 154.2, 141.8 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 6.5 Hz), 141.1, 133.6, 133.4, 132.9, 132.7, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 126.5, 126.3, 126.2, 126.1, 126.0, 125.8, 125.0, 79.0, 61.1 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 10.9 Hz), 58.9 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 10.8 Hz), 56.7, 53.4, 50.4 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 4.4 Hz), 47.6, 46.9, 30.2 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 9.6 Hz), 29.2, 28.7, 28.4 (d, *J*<sub>P-C</sub> = 8.5 Hz), 24.2, 24.0, 23.4, 19.8, 16.7 **RMN de <sup>31</sup>P** (161.8.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 120 °C): 17.4. **IR**  $\tilde{\nu}_{\max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup>** (m/z) Calcd. para [C<sub>41</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub>PS + H]<sup>+</sup>: 726.360128; encontrado: 726.360175 (error = 0.065119 ppm).



**Hidrólisis del grupo protector *N*-Boc para obtener el catalizador libre (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-60.** En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético se disolvieron 0.35 g (0.48 mmol) del pre-catalizador protegido **59** en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se llevó a 4 °C. Posteriormente, se añadieron gota a gota 0.55 g (0.37 mL, 4.8 mmol) de ácido trifluoroacético disueltos en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 24 horas hasta que se verificó la desprotección total por CCF. El disolvente se eliminó por destilación y el producto crudo se disolvió en 20 mL de AcOEt para añadir posteriormente un exceso de hidróxido de amonio, esta mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se lavó con NaOH 1M (2x10 ml), salmuera, agua destilada y finalmente se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 98: 2-95: 5-90: 10) para obtener 0.29 g (0.46 mmol, 96% de rendimiento) de producto puro como una espuma ligeramente amarilla,  $[\alpha]_D^{25} + 20.4$ , ( $c = 0.137$ , CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.2 (a, 1H); 8.00-7.70 (m, 10H); 7.59-7.38 (m, 4H); 4.81 (dc, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.8, <sup>3</sup>J<sub>P-H</sub> = 12.5 Hz, 1H); 4.61 (dc, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.0, <sup>3</sup>J<sub>P-H</sub> = 19.4 Hz, 1H); 4.00-3.88 (m, 1H); 3.87-3.79 (m, 1H); 3.71-3.60 (m, 2H); 3.53-3.43 (m, 2H); 3.11-2.96 (m, 2H); 2.82- 2.70 (m, 1H); 2.01-1.93 (m, 1H); 1.89 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, 3H); 1.86 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, 3H); 1.80- 1.76 (m, 1H); 1.60-1.51 (m, 2H); 1.42-1.37 (m, 1H); 1.17-1.12 (m, 3H); 0.92-0.82 (m, 2H); 0.65 (cd, J<sub>H-H</sub> = 3.0, 12.3 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 183.1, 139.9, 133.3, 133.1, 132.8, 132.6, 128.7, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 126.4, 126.1, 126.0, 125.9, 125.6, 125.3, 124.7, 60.8 (d, J<sub>P-C</sub> = 11.0 Hz), 59.9 (d, J<sub>P-C</sub> = 10.4 Hz), 58.0, 54.1, 50.0, 49.1, 46.1, 29.7, 28.7, 28.5, 25.2, 24.0, 23.8, 20.1, 16.7 **RMN de <sup>31</sup>P** (161.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 16.1. **EMHR ESI-TOF [M + H]<sup>+</sup>** (m/z) Calcd. para [C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>ON<sub>5</sub>PS + H]<sup>+</sup>: 626.30824; encontrado: 626.308355 (error = 0.174977 ppm).

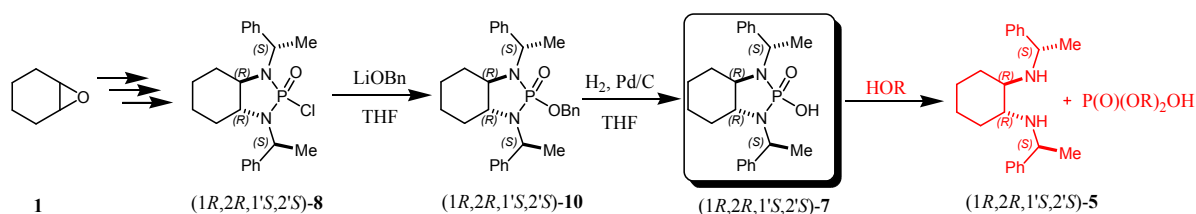
## 5.8 REFERENCIAS

1. (a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K.A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794-797. (b) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjearsgard, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296-18304.
2. Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212-4215.
3. J. Vargas-Caporali, E. Juaristi, *Synthesis*, **2016**, *48*, 3890-3906.
4. K. Soai, A. Ookawa, T. Kaba, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7111-7115.
5. E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5551-5553.
6. (a) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 632-649. (b) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, Ł. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248-264.
7. L.-Q. Lu, X.-L. An, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Synlett*, **2012**, *23*, 490-508.
8. S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973-12980.
9. D. B. Ramachary, N. A. Chowdari, C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4235-4237.
10. (a) V. Marcos, J. Alemán, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6812-6832. (b) H. B. Hepburn, L. Dell'Amico, P. Melchiorre, *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 1787-1806.
11. (a) A. Mastracchio, A. A. Warkentin, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan., *PNAS*, **2010**, *107*, 20648-20651. (b) M. Mečiarová, P. Tisovský, R. Šebesta, *New. J. Chem.* **2016**, *40*, 4855-4864.
12. (a) T. D. Beenson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *SCIENCE*, **2007**, *316*, 582-585. (b) H. Y. Jang, J.-B. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004-7005.
13. S. E. Wheeler, T. J. Seguin, Y. Guan, A. C. Doney, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1061-1069.
14. Datos cristalográficos para: (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**52**: C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>OP, Monoclínico, P2<sub>1</sub>; a = 16.836(17), b = 8.350(8), c = 19.27(2);  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90.98(3)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ; V = 2709(19); z = 2, z' = 1; R<sub>1</sub> = 7.21 %.



# EPÍLOGO.

Este trabajo presenta el desarrollo de una serie de nuevos organocatalizadores quirales con propiedades hidrófobas que permiten llevar a cabo los procesos sintéticos en medio acuoso. La estructura base de estos compuestos surge de manera serendípica pues el objetivo inicial era la síntesis de un análogo estructural que incorporara la diamina **5** como fuente de quiralidad, a los ácidos fosfóricos derivados del BINOL reportados de manera independiente por Akiyama y Terada en el año 2006 y que han demostrado una gran aplicabilidad en organocatálisis. Así, durante el desarrollo de la síntesis del ácido diamidofosfórico **7**, nos enfrentamos con diversos retos que preludiaban la labilidad de nuestro sistema. El Esquema A presenta la ruta con la cual fue posible obtener el organocatalizador deseado, el cual fue evaluado en diversas reacciones, pero sin obtener resultados alentadores debido a la fragilidad de nuestro compuesto ante agentes nucleofílicos (especialmente oxigenados), los cuales se adicionan al grupo fosforilo promoviendo la ruptura del anillo de diazafosfol y que eventualmente llevan a la recuperación de la amina **5** de partida.



**Esquema A. Síntesis del ácido fosfórico deseado y su labilidad ante nucleófilos.**

En los Capítulos posteriores (2, 3 y 4) se aprovechó el carácter hidrófobo del fragmento octahidrobenzodiazafosfol para desarrollar una serie de catalizadores a base de un fragmento privilegiado en la organocatálisis, el anillo pirrolidínico presente en la (*S*)-Prolina (Figura A).

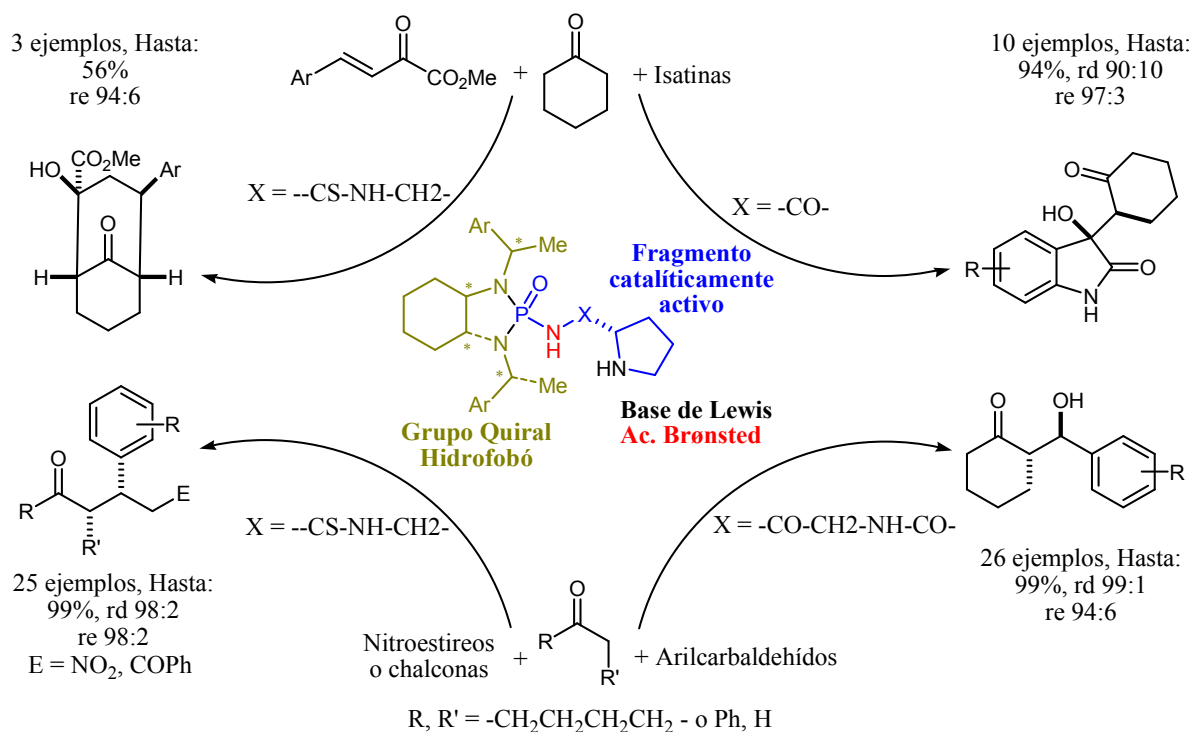
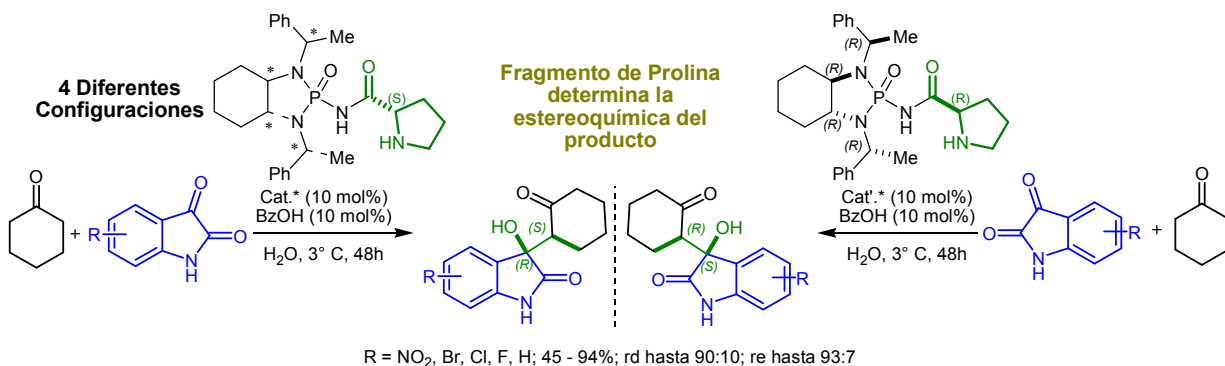


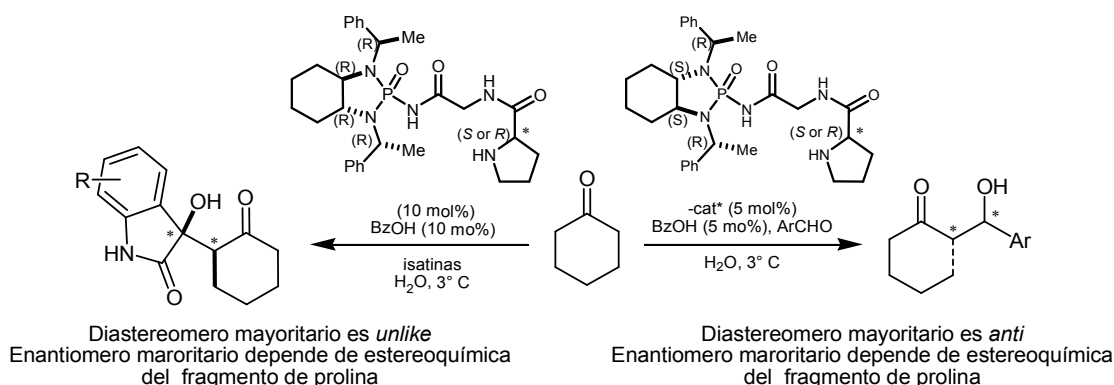
Figura A. Esquema general de los logros alcanzados en este trabajo de tesis.

En el Capítulo 2 se sintetizaron 5 catalizadores análogos de diferente estereoquímica con la finalidad de evaluar la presencia de un efecto de doble estereoinducción. Dichos catalizadores incorporan el fragmento de (*R*)- o (*S*)-prolina, como grupo para la activación *HOMO* de cetonas proquirales vía formación de enamina, en combinación con cuatro posibles estereoisómeros de las fosforamidas **14**, cuyo papel principal es incorporar un ambiente quiral hidrófobo, además de incrementar la acidez del grupo ácido de Brønsted para una activación *LUMO* más eficiente. La evaluación de estos compuestos en la reacción aldólica utilizando ciclohexanona como nucleófilo generó resultados promisorios en la adición a arilcarbaldehídos, pues, aunque la selectividad fue baja, el rendimiento de reacción fue excelente. Por otra parte, la adición a isatinas generó tanto buenos rendimientos como selectividades, suceso sorprendente por el hecho de que este sistema en particular es catalizado con mayor éxito por aminas primarias, hecho por el cual se decidió la evaluación de análogos con (*S*)-fenilalanina y glicina en sustitución del fragmento de (*S*)-prolina, y aunque estos dos derivados generaron buen rendimiento y diastereoselectividad, dieron lugar a mezclas racémicas (Esquema B).



Esquema B. Resultados sobresalientes del capítulo 2.

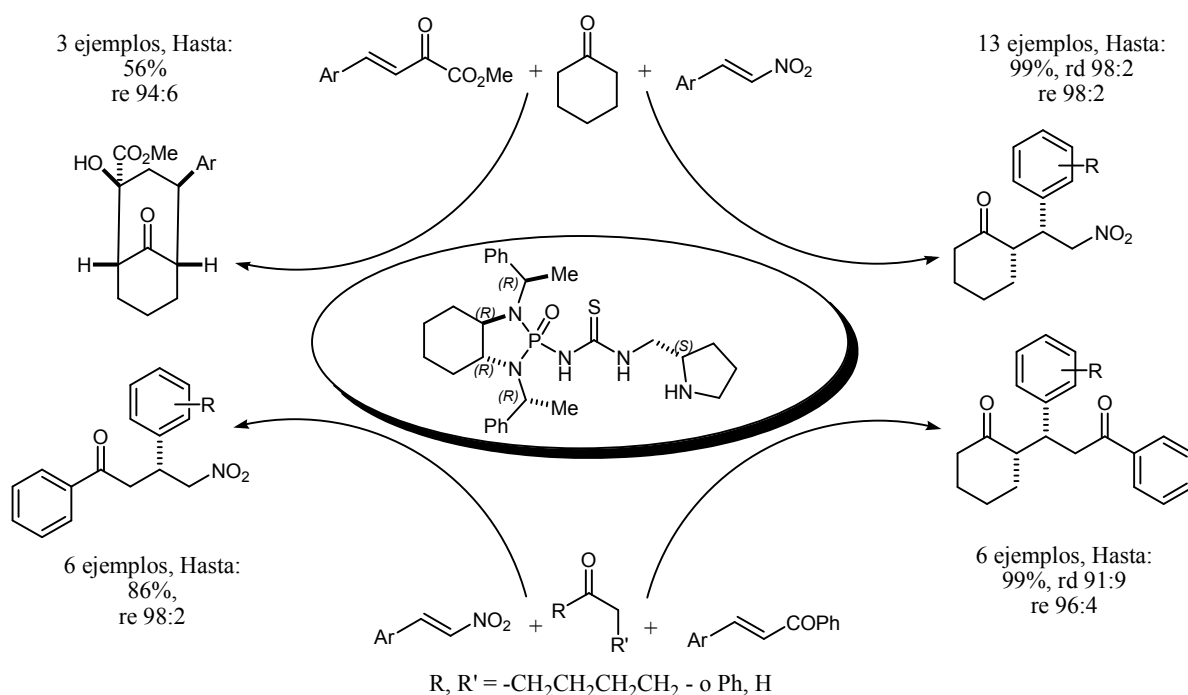
Con base en los resultados del Capítulo 2 se decidió llevar a cabo la síntesis de un análogo al catalizador **15** que permitieran mejorar su desempeño. Así, la modificación más simple fue la inserción de un grupo espaciador que por una parte incrementa el tamaño de la cavidad para el anclaje del electrófilo, y por otra, incorpora un donador extra de enlaces de hidrógeno, lo cual se ha demostrado tiene efectos benéficos. Así pues, se sintetizaron 4 nuevos organocatalizadores que además del fragmento quiral hidrófobo de fosoramida incorpora el dipéptido catalíticamente activo de (*R*)- o (*S*)-prolina-glicina. Este catalizador demostró una elevada actividad tanto en la adición a arilcarbaldehídos como a isatinas, justificando positivamente el cambio estructural realizado (Esquema C).



Esquema C. Resultados sobresalientes del capítulo 3

Aunque en estos dos capítulos se sintetizaron los catalizadores con diferente estereoquímica, se demostró que el centro estereogénico esencial para la inducción asimétrica es el proveniente del fragmento de prolina, así, al cambiar este centro se tiene la capacidad de cambiar también el enantiómero mayoritario del producto obtenido.

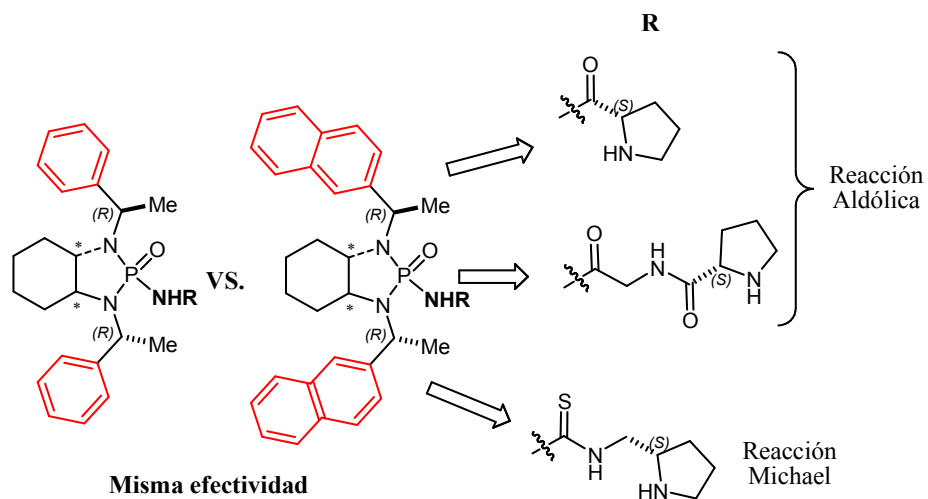
Motivados con estos resultados, en el capítulo tres se diseñó y sintetizó un organocatalizador para aplicaciones en la adición de Michael. Este nuevo compuesto incorpora nuestra fosforamida quiral a fin de incorporar el carácter hidrófobo, un fragmento de tiourea como grupo ácido de Brønsted y el motivo de (*S*)-prolinamina que ha demostrado ser imprescindible para una adición de Michael asimétrica exitosa. Este catalizador fue sintetizado sólo en una configuración debido a que los capítulos anteriores demostraron que no existe efecto de doble estereoinducción por parte de la fosforamida. Sin embargo, se evaluó en un buen número de adiciones de Michael, variando tanto nucleófilo como electrófilo e inclusive se probó exitosamente en procesos en cascada como la ciclación formal (3+3) entre ciclohexanona y arilidenpiruvatos de metilo (Esquema D).



Esquema D. Resultados del capítulo 4.

Finalmente, en el Capítulo 5 se llevó a cabo la síntesis de catalizadores análogos a los desarrollados en los Capítulos 2-4, pero incorporando un fragmento de naftaleno en sustitución del fenilo presente en los motivos de ariletilamina. Esto, con la finalidad de evaluar el factor estérico de estos grupos que puede en principio incrementar la selectividad de los procesos. Aunque estos derivados mantuvieron un buen desempeño, la selectividad no se vio mejorada, hecho que no descarta la posibilidad de que exista un efecto estérico positivo pero que sí pone de manifiesto la

necesidad de incorporar grupos de mayor tamaño como por ejemplo el de *t*-butilnaftil amina (Esquema E).

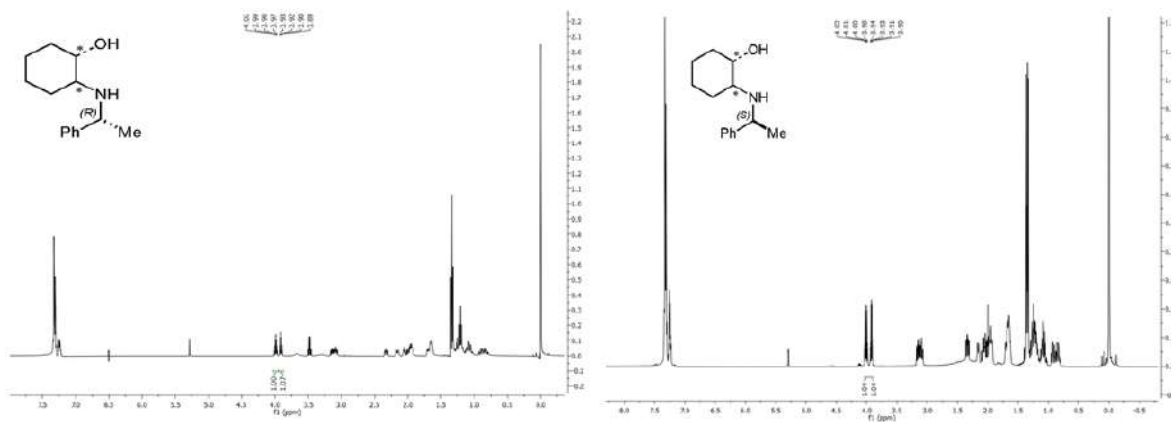


Esquema D. Catalizadores de los capítulos 2-4 vs. análogos del capítulo 5

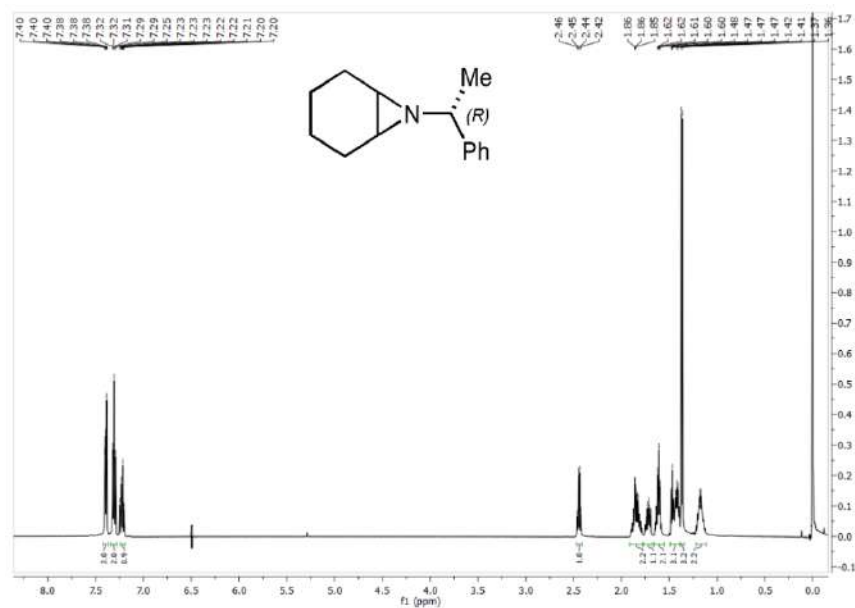
# ANEXOS

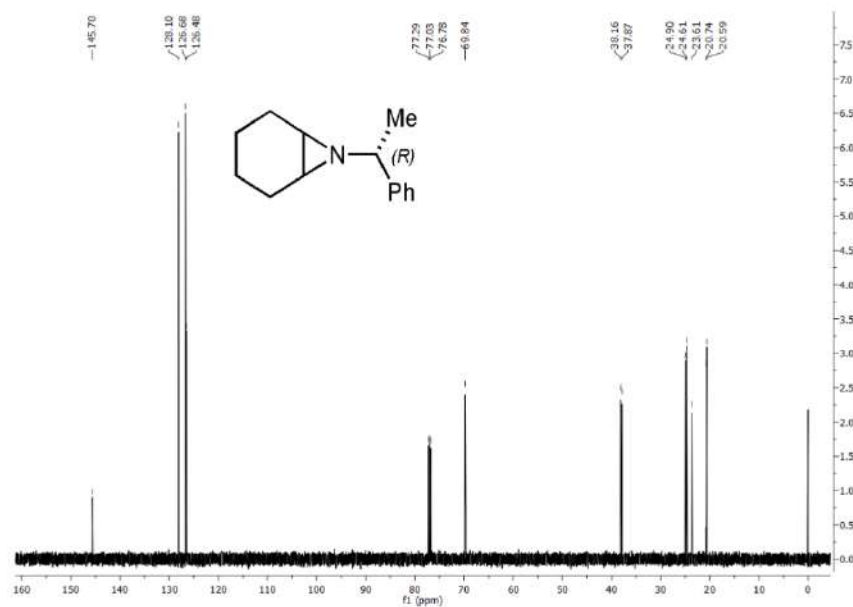
# Espectroscopía Moléculas Capítulo 1

Mezcla de aminoalcoholes diastereoméricos 3.

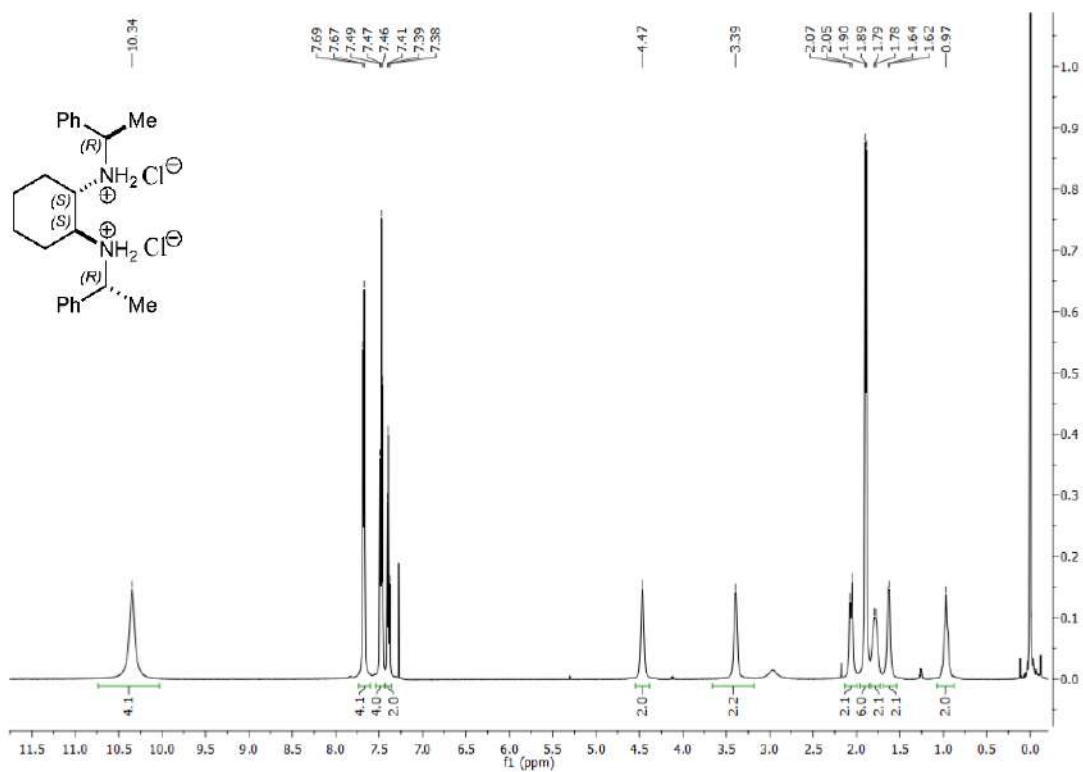


7-((R)-1-feniletíl)-7-azabíciclo[4.1.0]heptano (*R*)-4 (la aziridina enantiomérica (*S*)-4 presenta el mismo espectro)

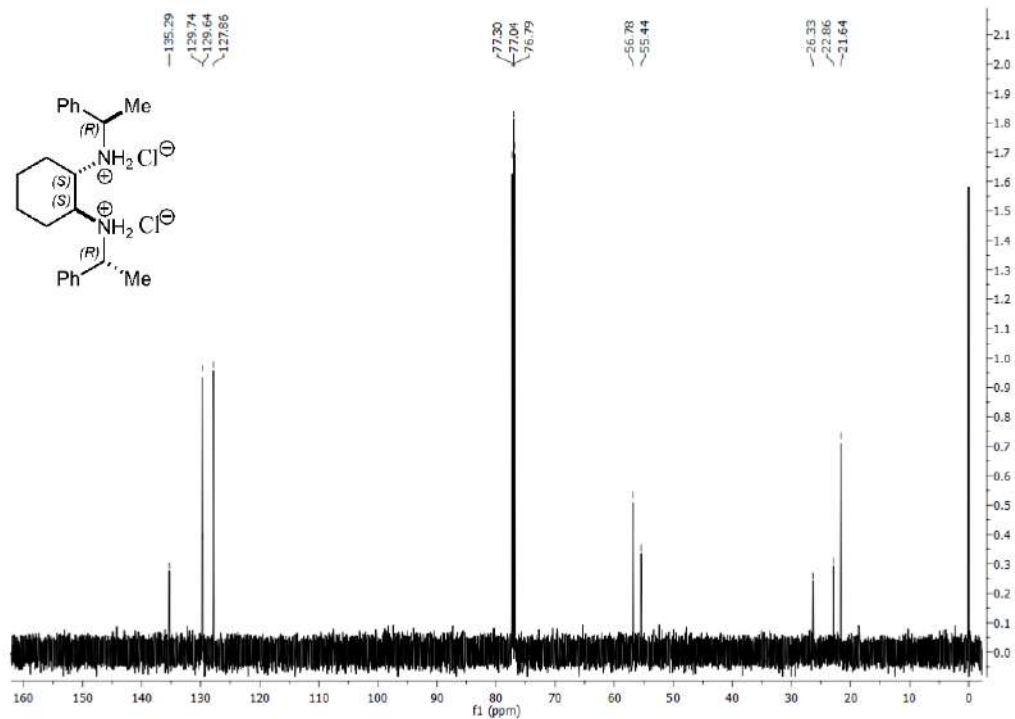




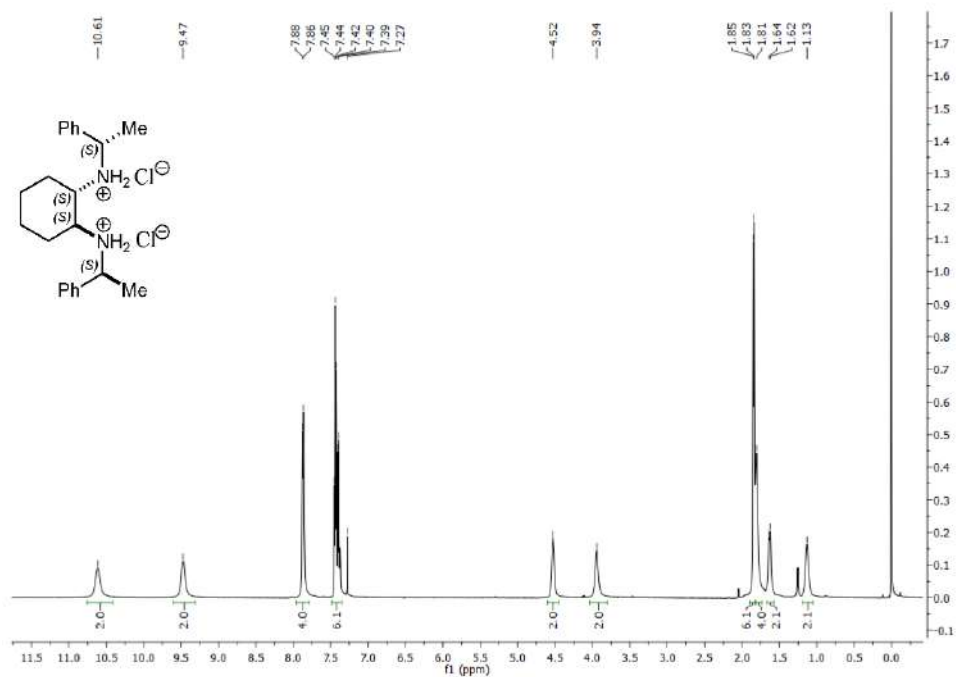
Cloruro de (1*S*, 2*S*)-1-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-bis[(*R*)-1-feniletil]ciclohexano-1,2-diamonio, (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**6**  
 (El diclorhidrato de la diamina enantiomérica (1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*)-**6** presenta la misma espectroscopía)

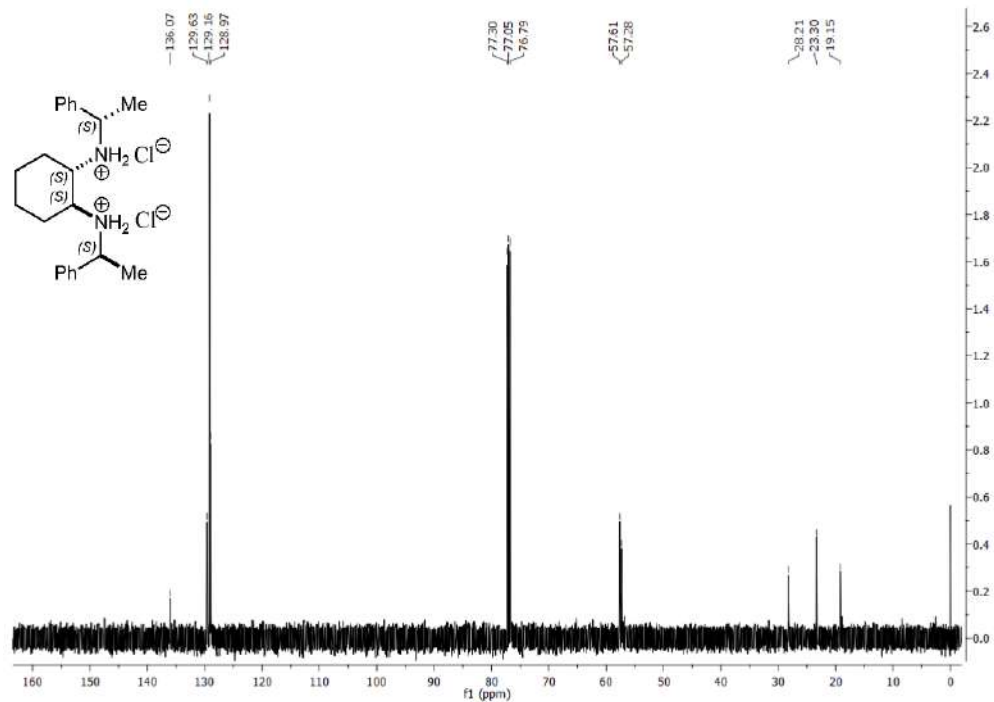




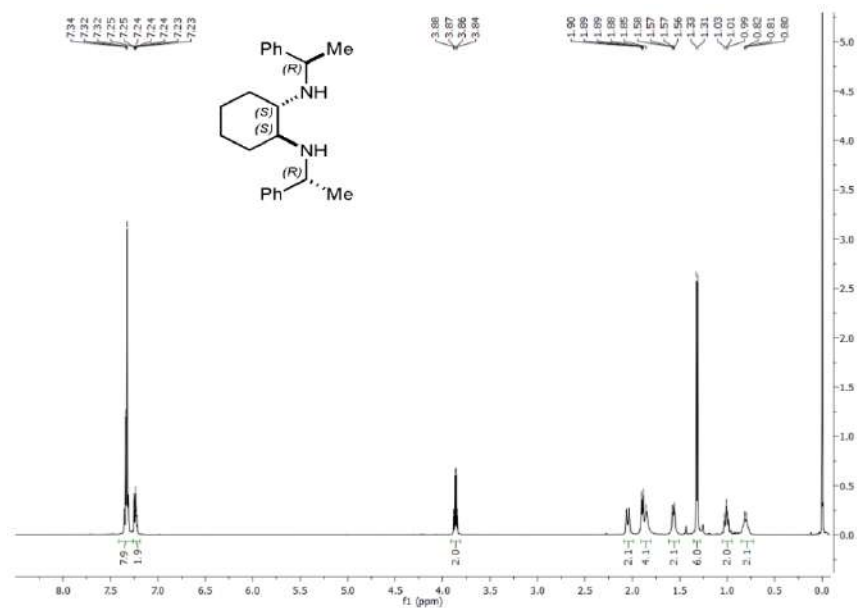


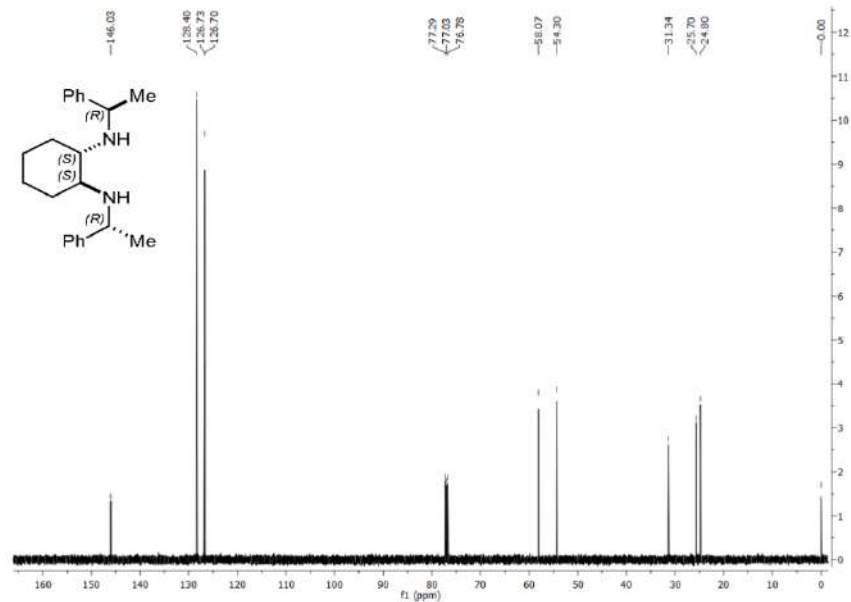
Cloruro de (1*R*, 2*R*)-1-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-bis[(*R*)-1-fenyletil]ciclohexano-1,2-diamonio, (1*S*,2*S*,1'*S*',2'*S*')-6 (El diclorhidrato de la diamina enantiomérica (1*R*,2*R*,1'*R*',2'*R*')-6 presenta la misma espectroscopía)



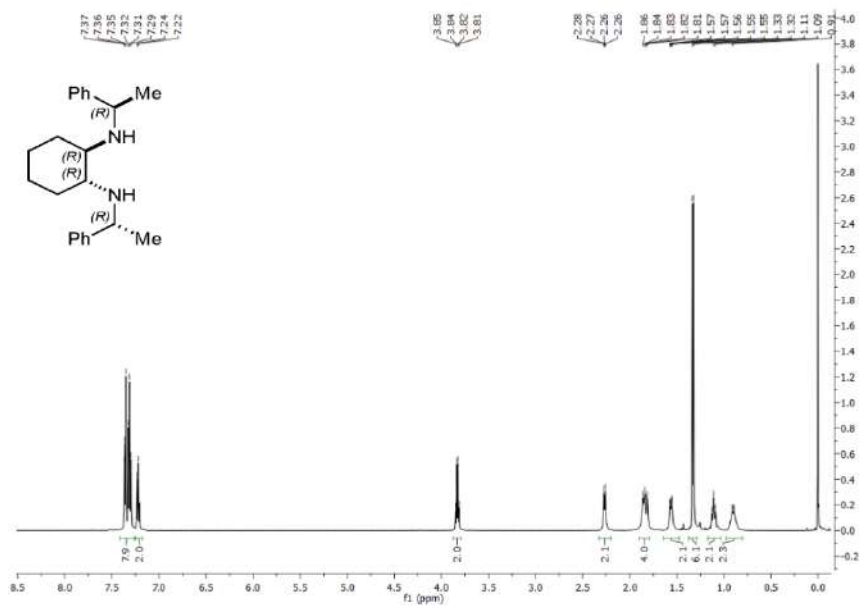


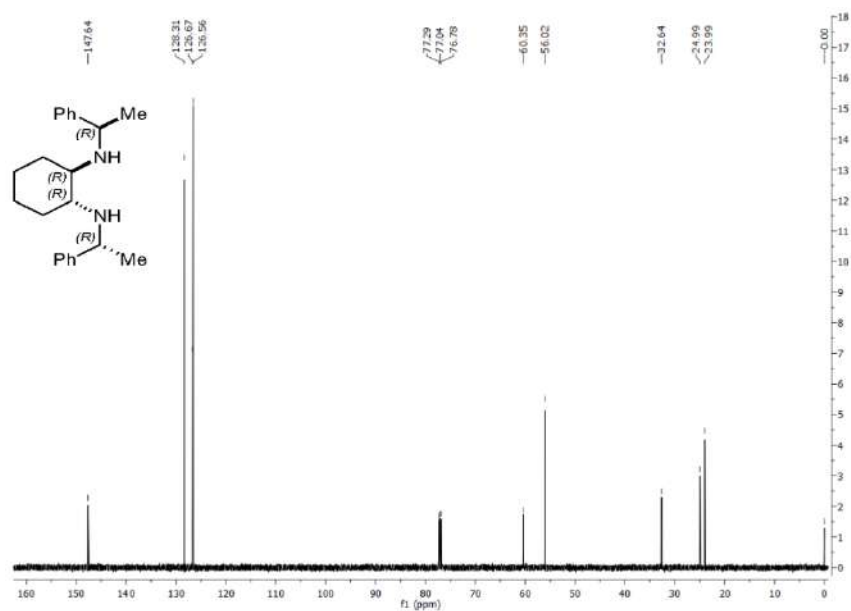
(1*S*, 2*S*)-1-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-bis((*R*)-1-fenyletil)ciclohexano-1,2-diamina, (1*S*,2*S*,1'*R*',2'*R*')-5 (La diamina enantiomérica (1*R*,2*R*,1'*S*',2'*S*')-5 presenta la misma espectroscopía)



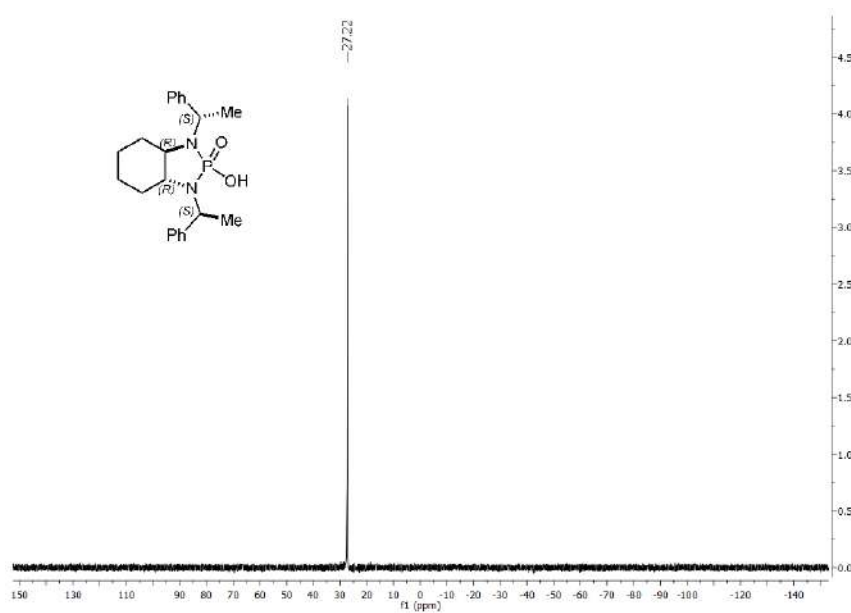


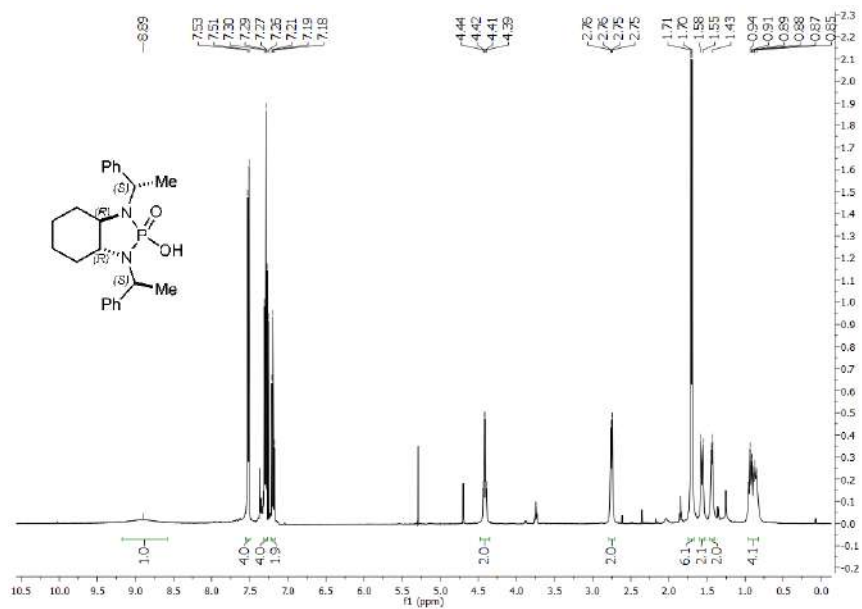
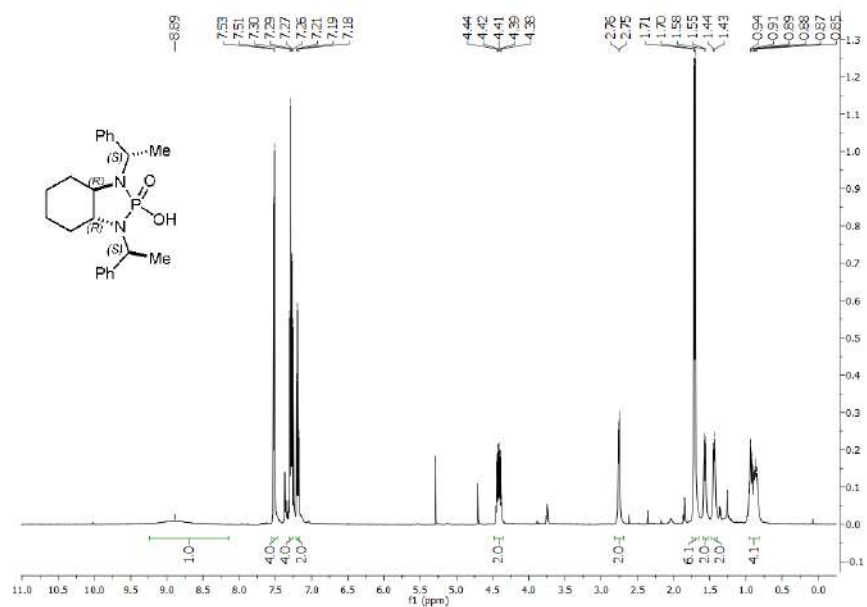
(1*R*, 2*R*)-1-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-bis((*R*)-1-feniletil)ciclohexano-1,2-diamina, (1*R*,2*R*,1'*R*',2'*R*')-5 (La diamina enantiomérica (1*S*,2*S*,1'*S*',2'*S*')-5 presenta la misma espectroscopía)

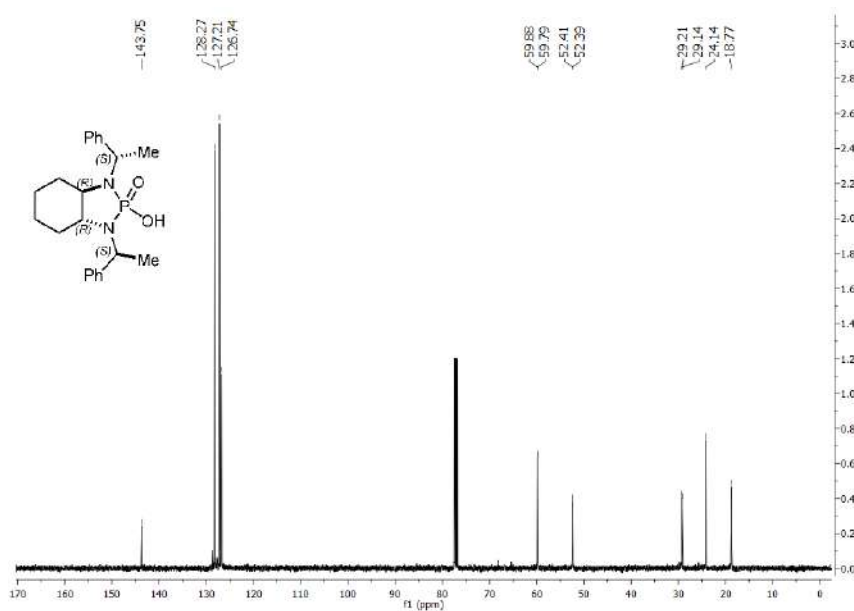




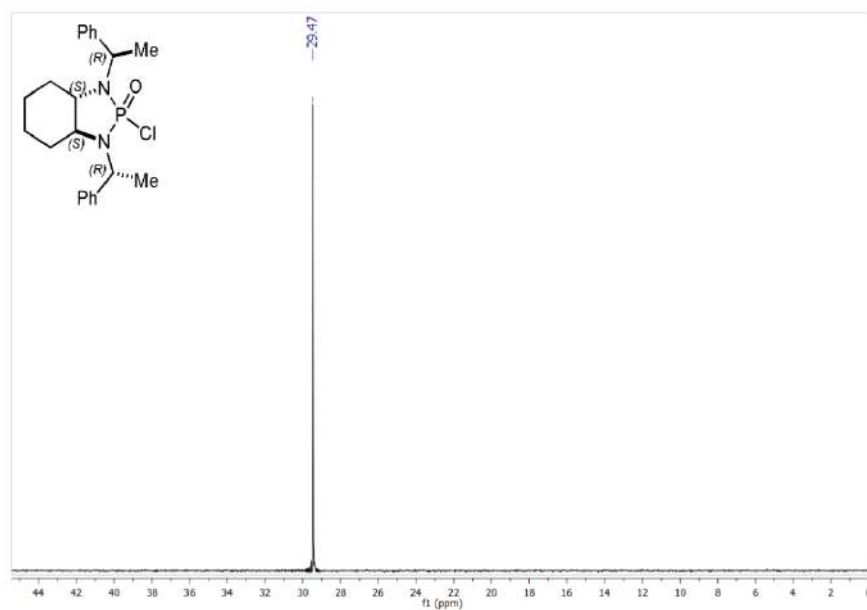
Ácido diamonofosfórico ( $1R,2R,1'S,2'S$ )-7. (El ácido enantiomérico ( $1S,2S,1'R,2'R$ )-7 presenta la misma espectroscopía)

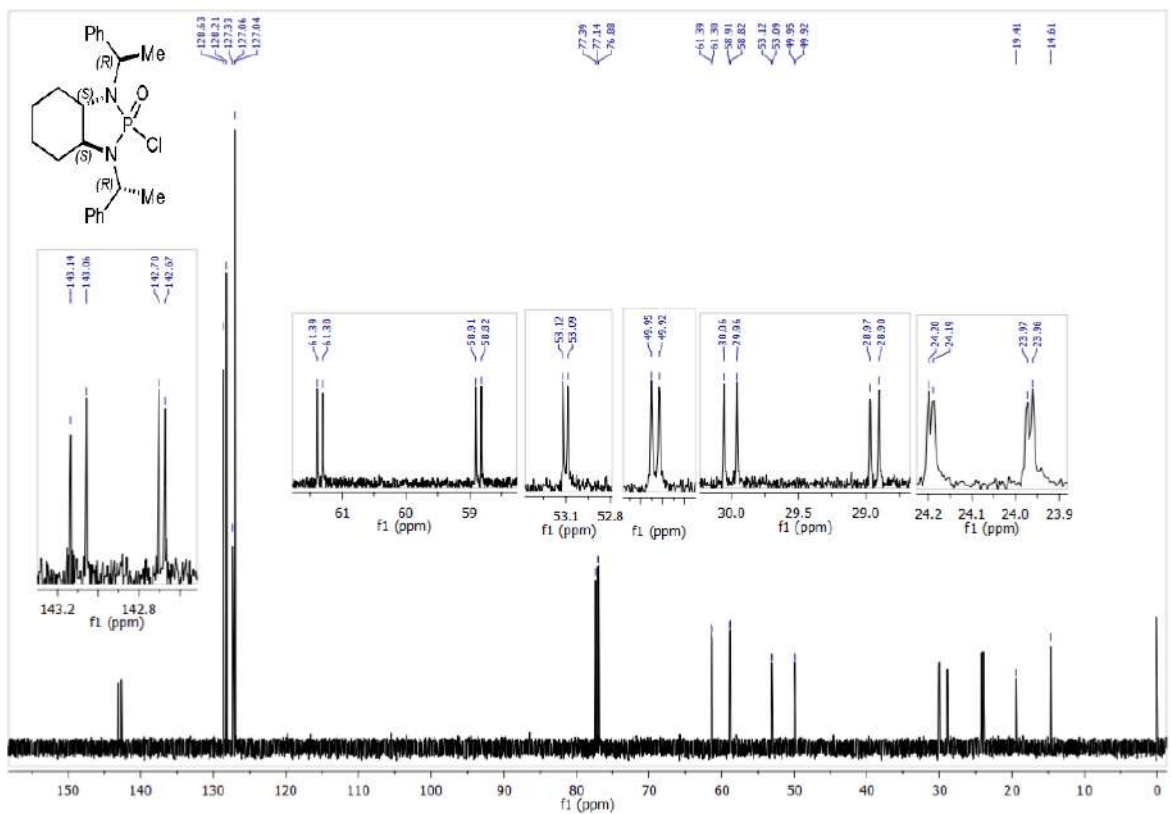
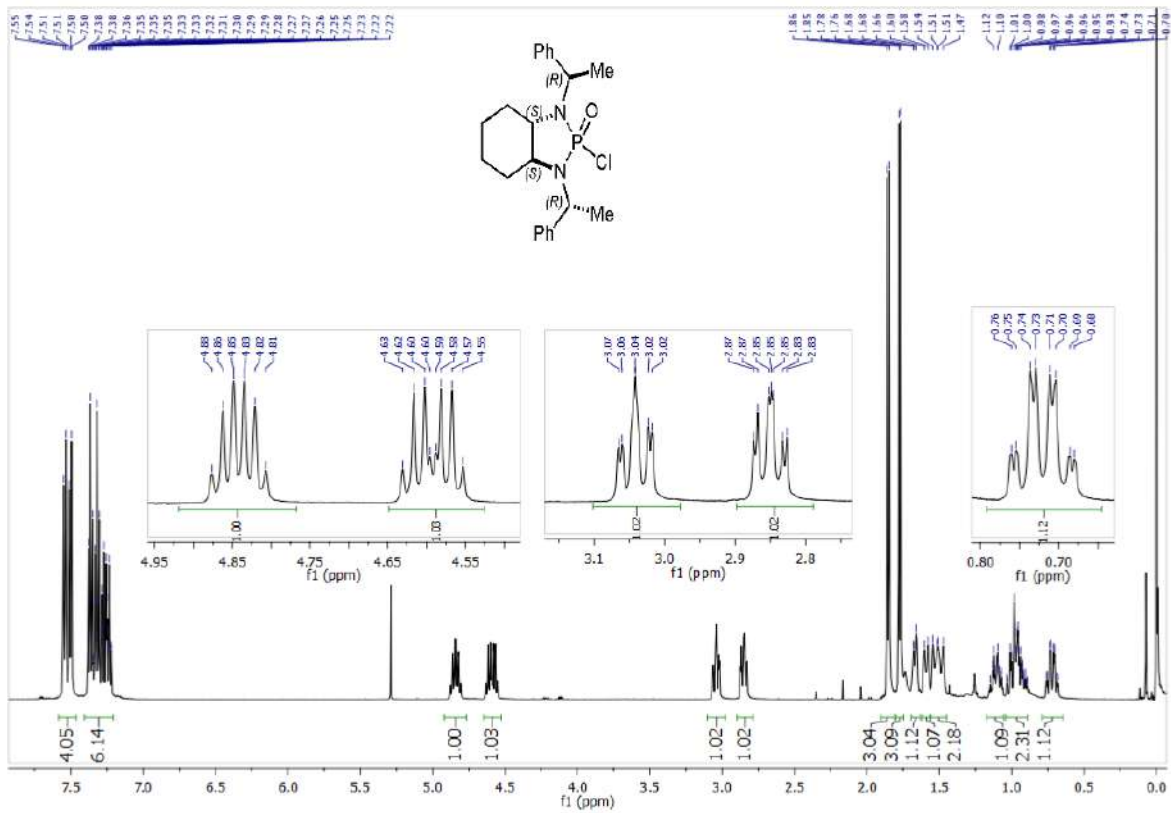


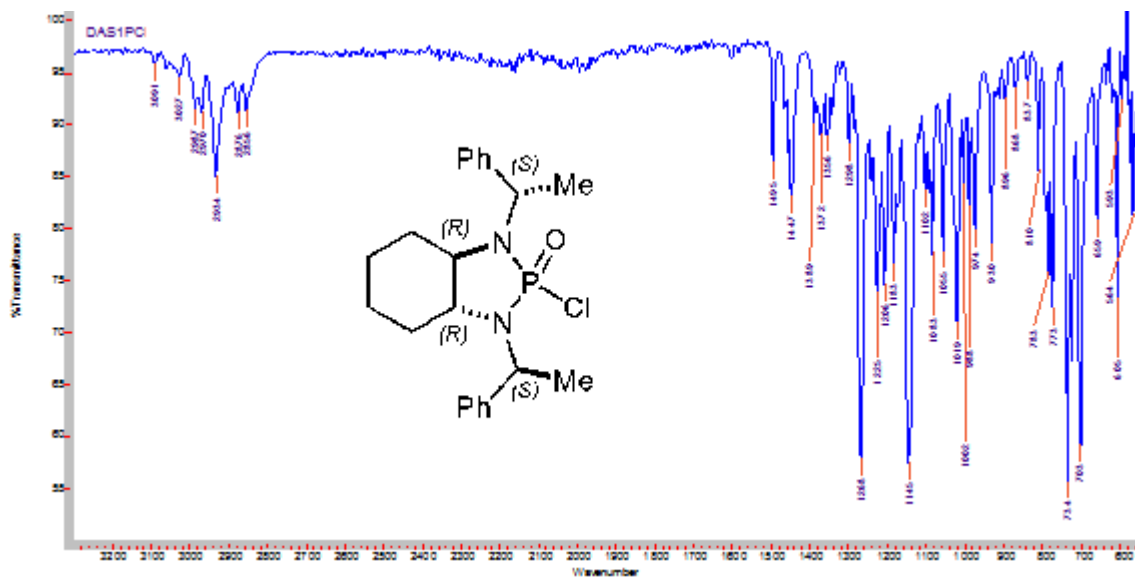




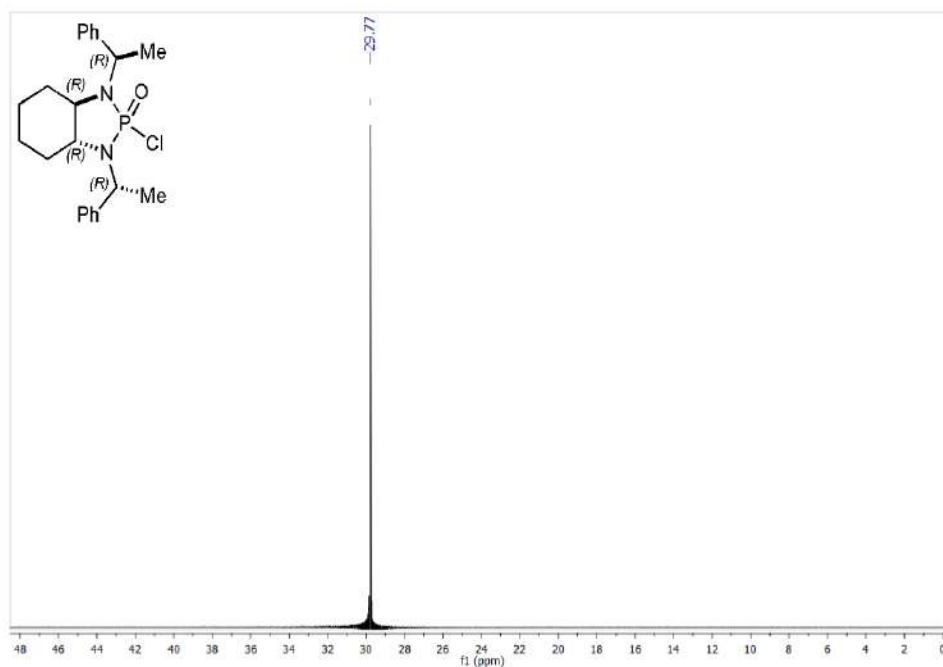
(3aS,7aS)-2-Oxo-2-clorooctahidro-1,3-bis[(1R)-1-feniletil]-1H-1,3,2-benzodiazafosfol, (1S,2S,1'R,2'R)-**8** (El cloruro de fosforilo enantiomérico (1R,2R,1'S,2'S)-**8** presenta la misma espectroscopía)



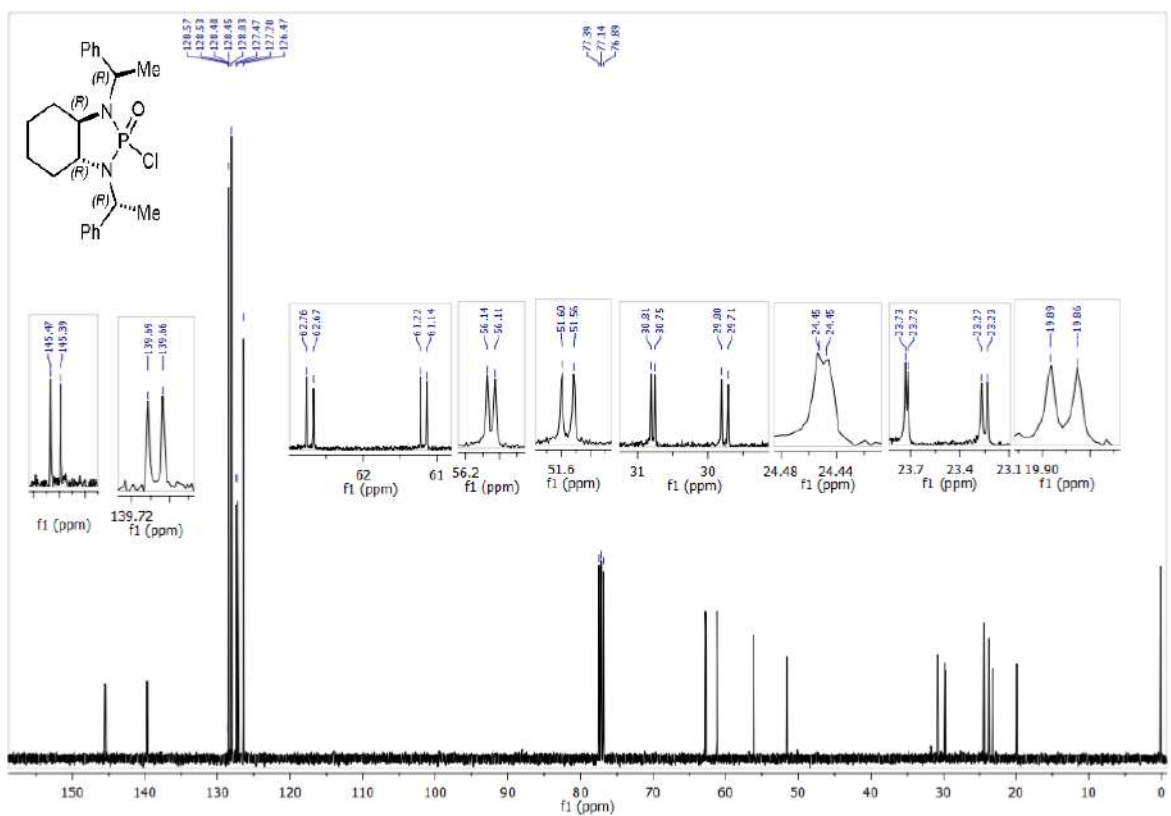
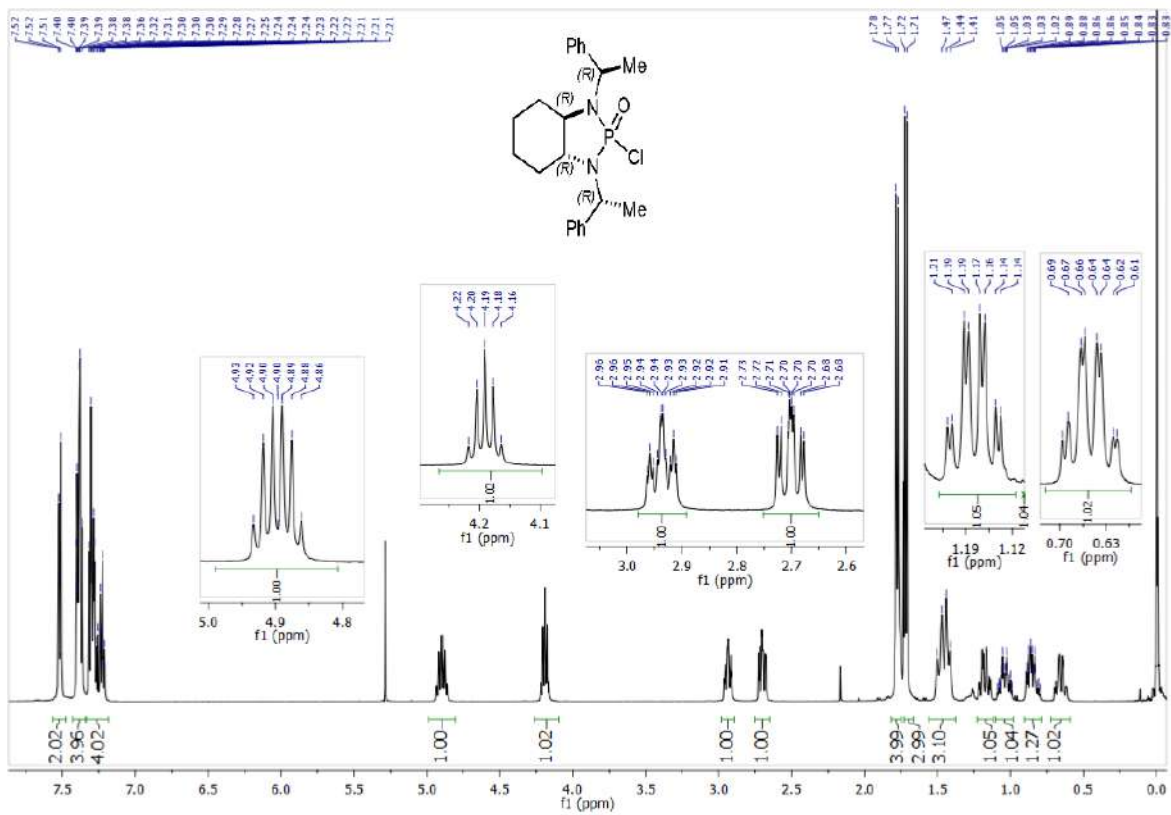


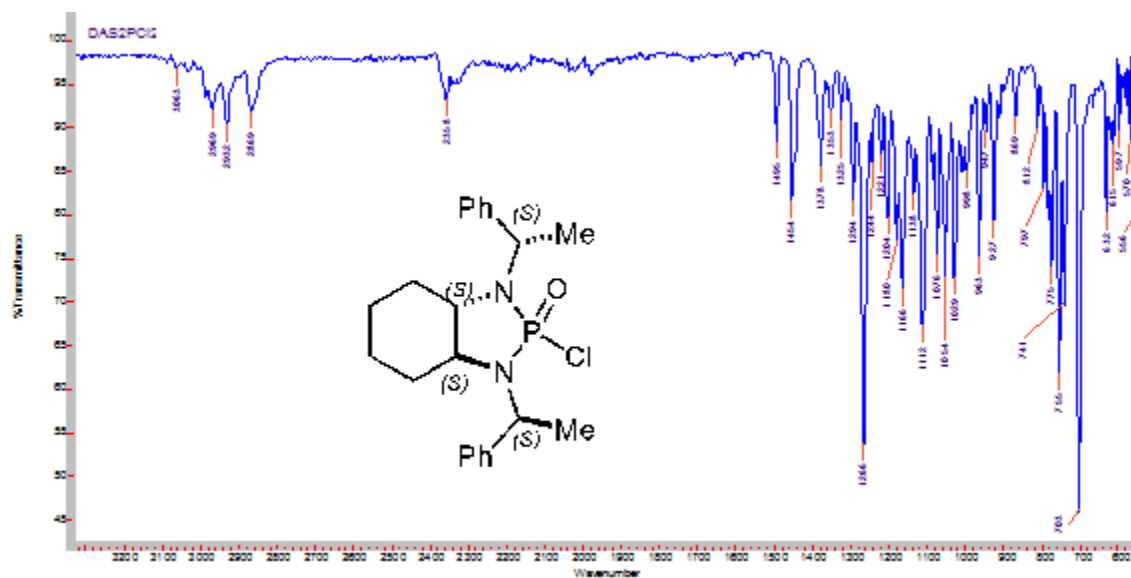


(3*aR*,7*aR*)-2-Oxido-2-clorooctahidro-1,3-bis[(1*R*)-1-feniletil]-1*H*-1,3,2-benzodiazafosfol, (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**8** (El cloruro de fosforilo enantiomérico (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-**8** presenta la misma espectroscopía)

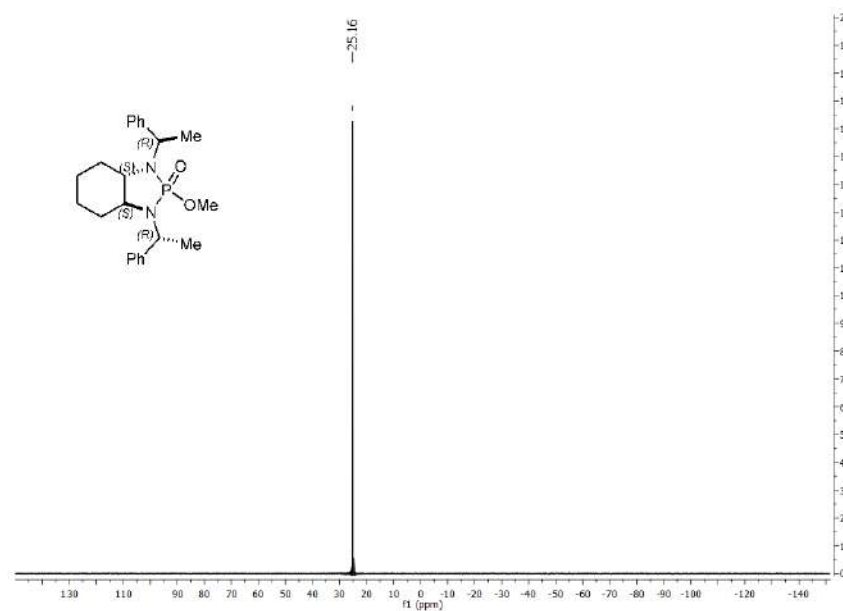


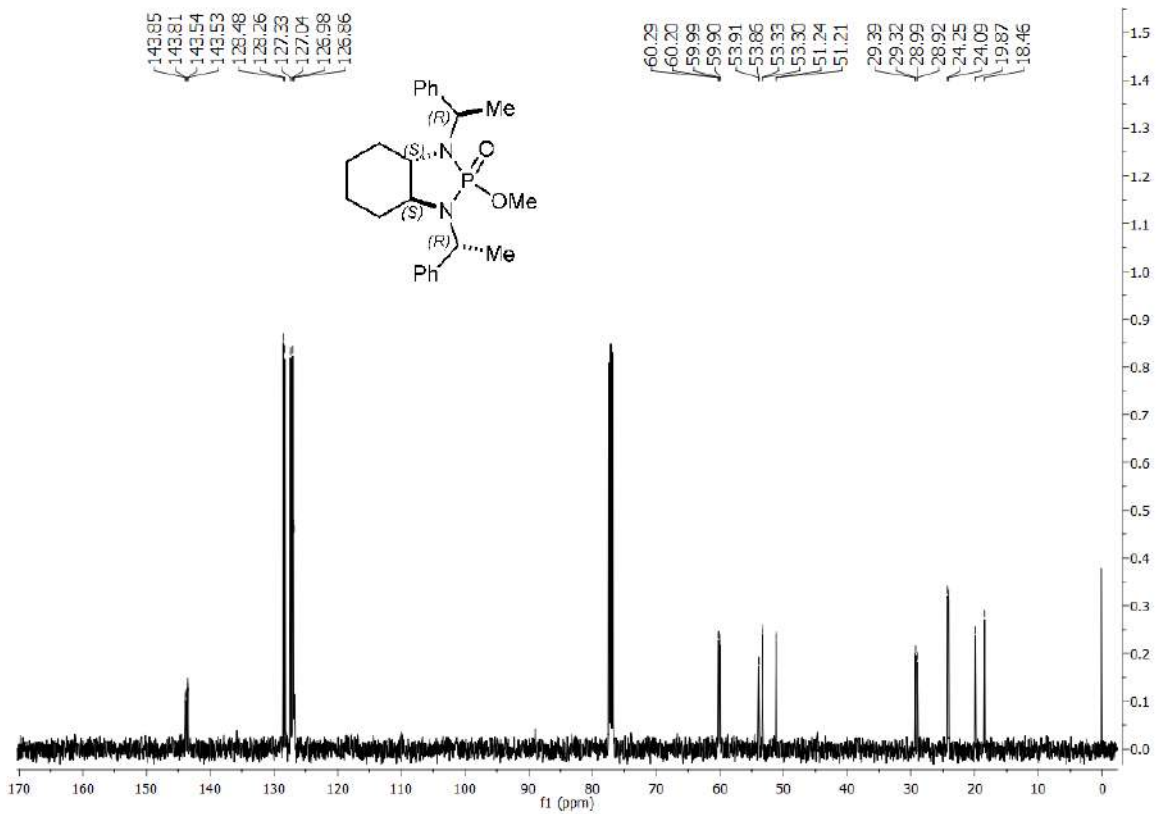
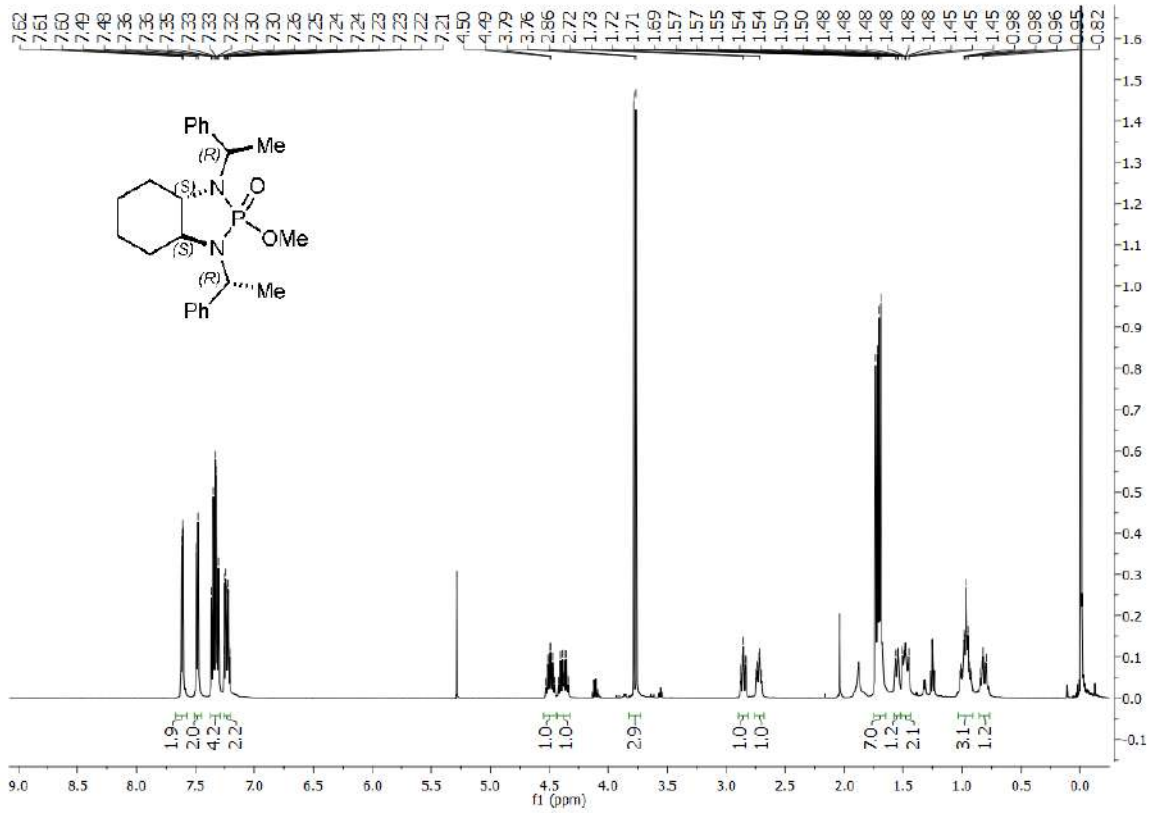




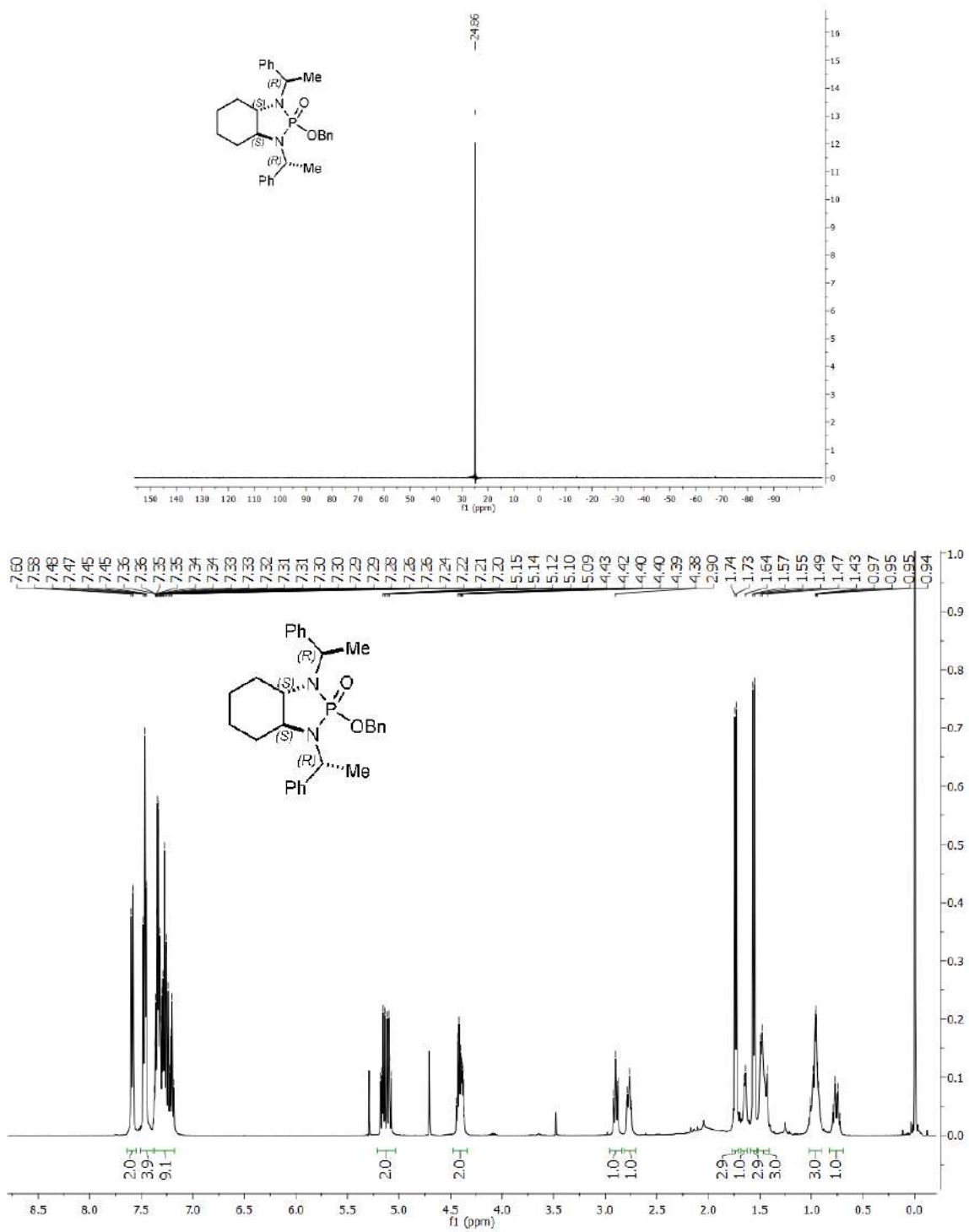


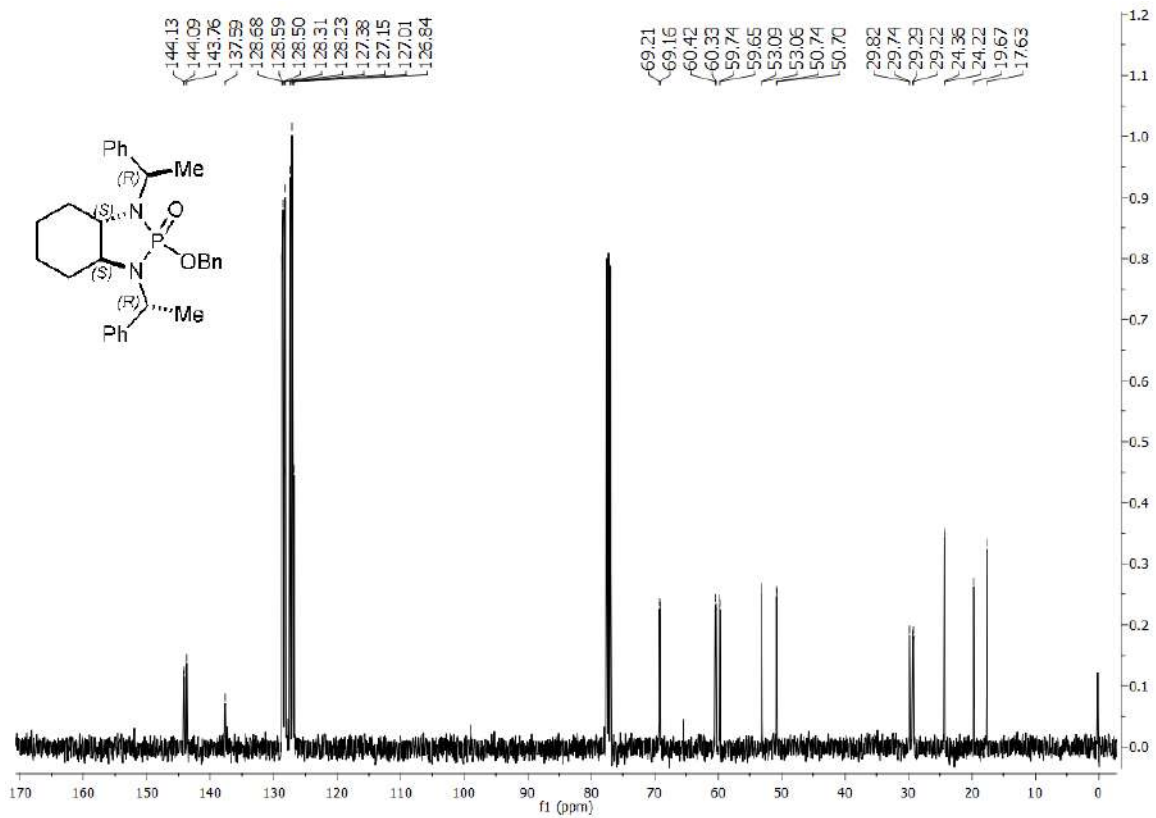
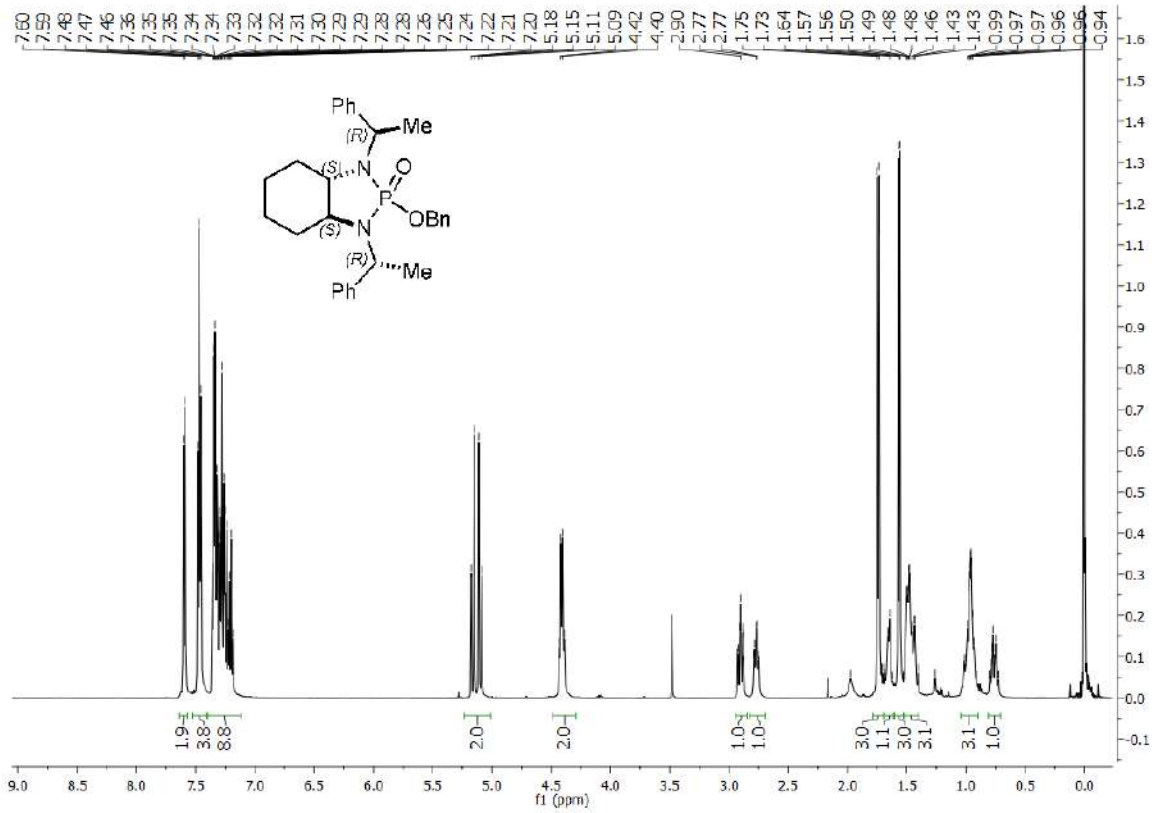
(3aS,7aS)-2-Oxido-2-metoxioctahydro-1,3-bis[(1R)-1-feniletil]-1H-1,3,2-benzodiazafosfol, (1S,2S,1'R,2'R)-9



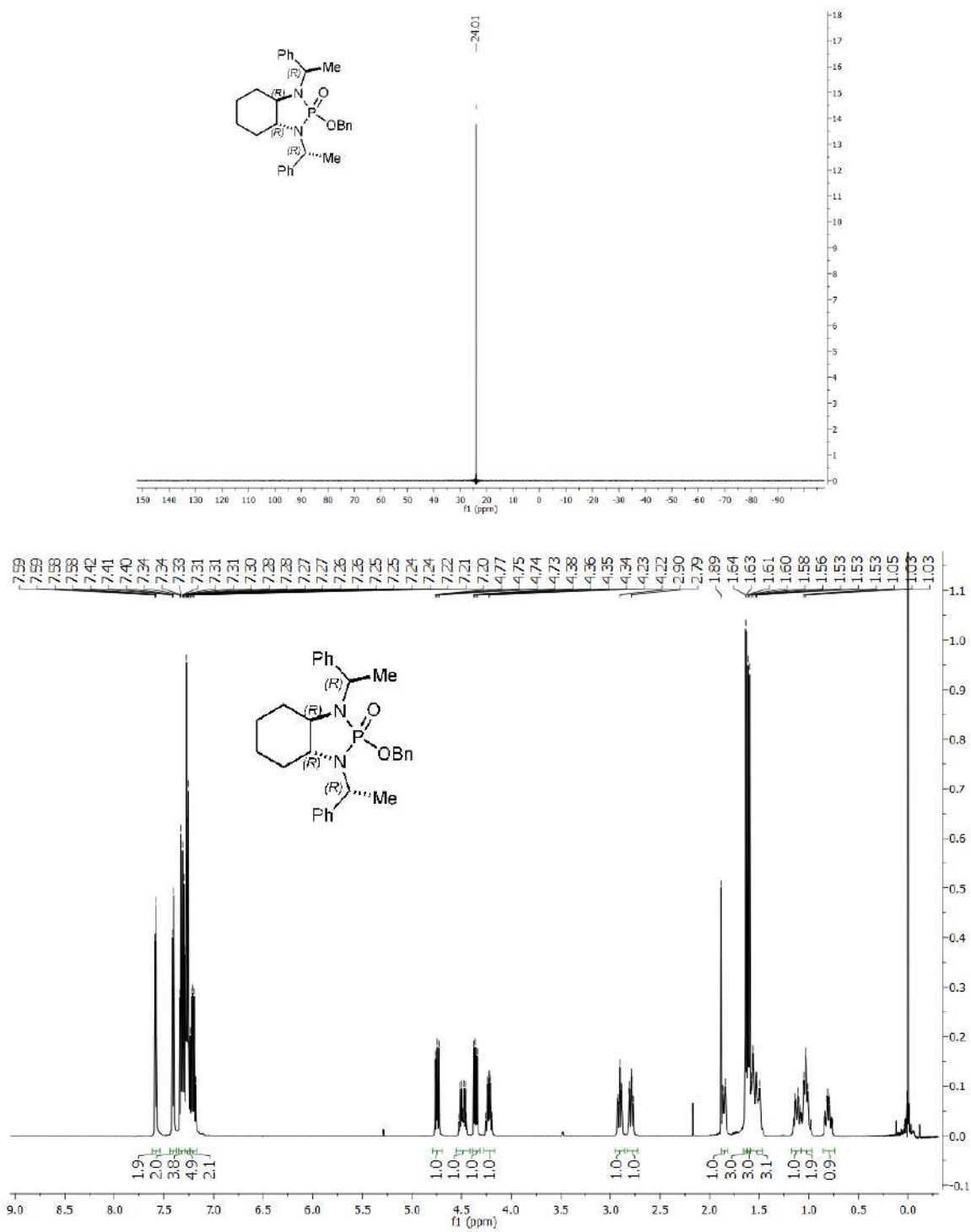


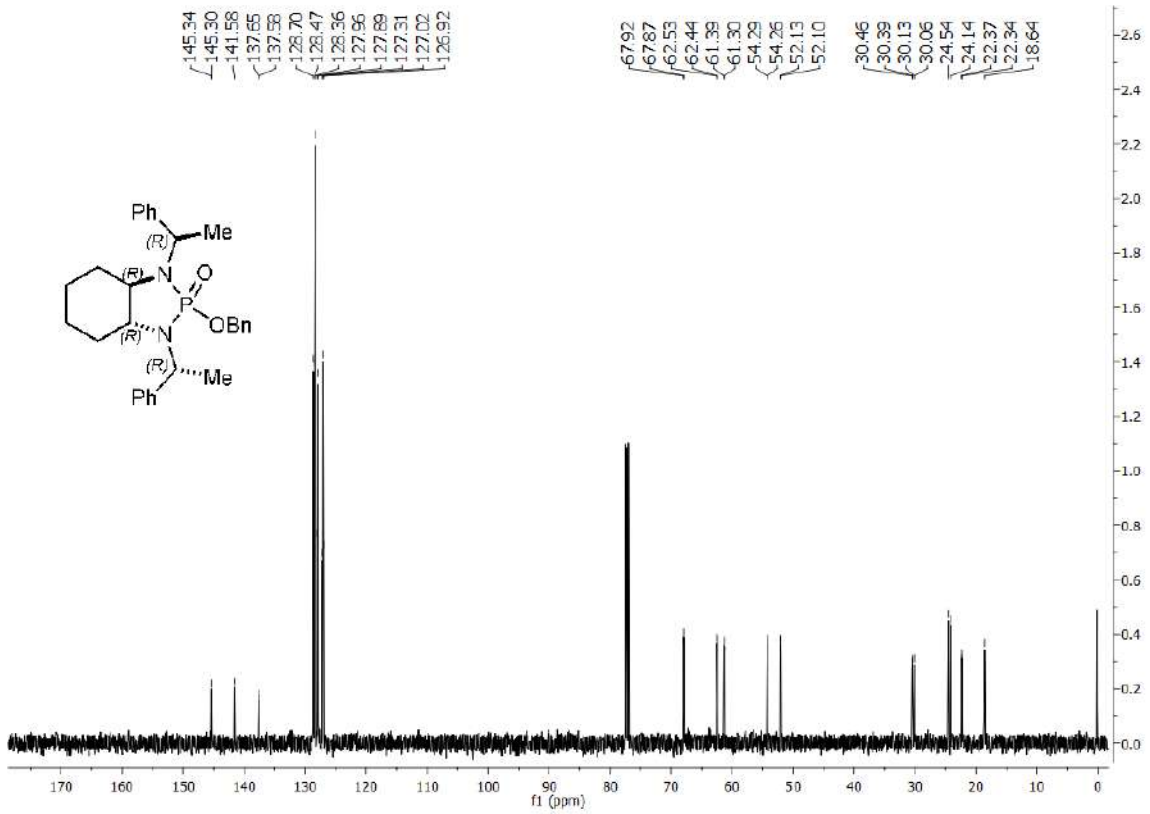
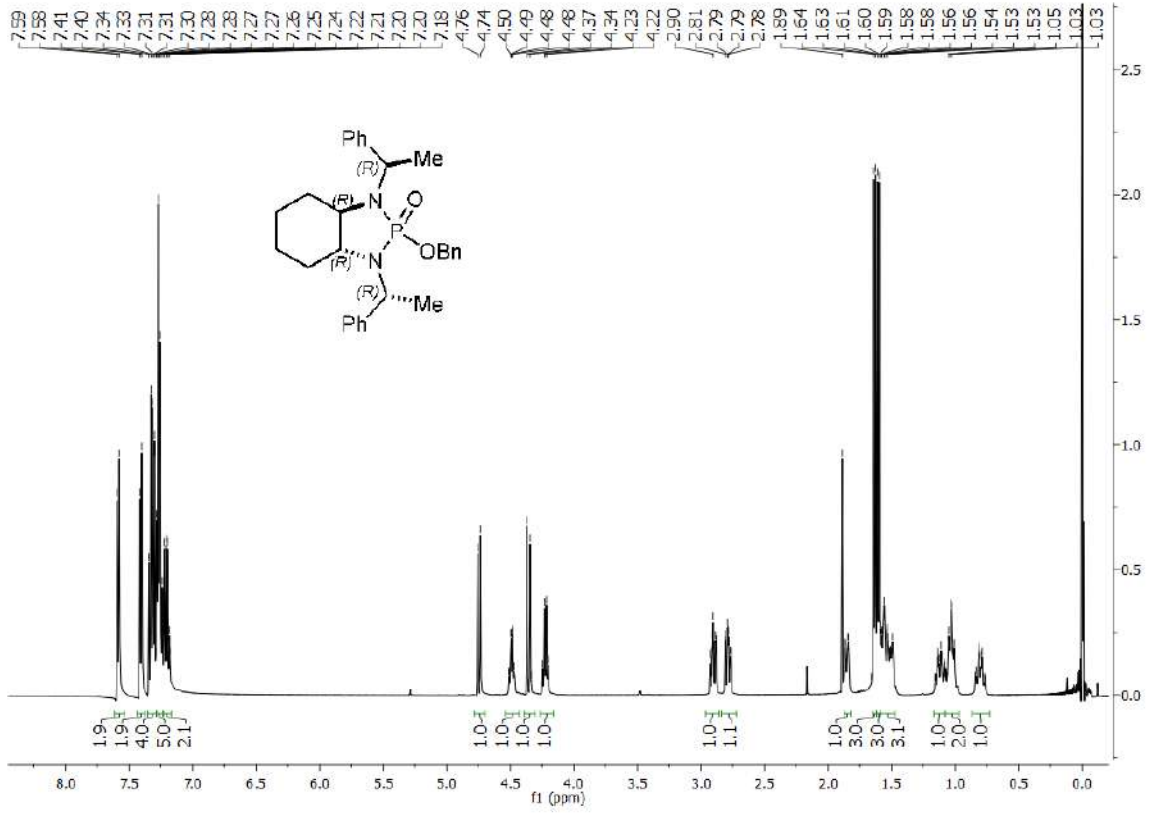
(3*a*S,7*a*S)-2-Oxido-2-benciloxioctahidro-1,3-bis[(1*R*)-1-feniletil]-1*H*-1,3,2-benzodiazafosfol, (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**10** (El compuesto enantiomérico (1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*)-**10** presenta la misma espectroscopía)



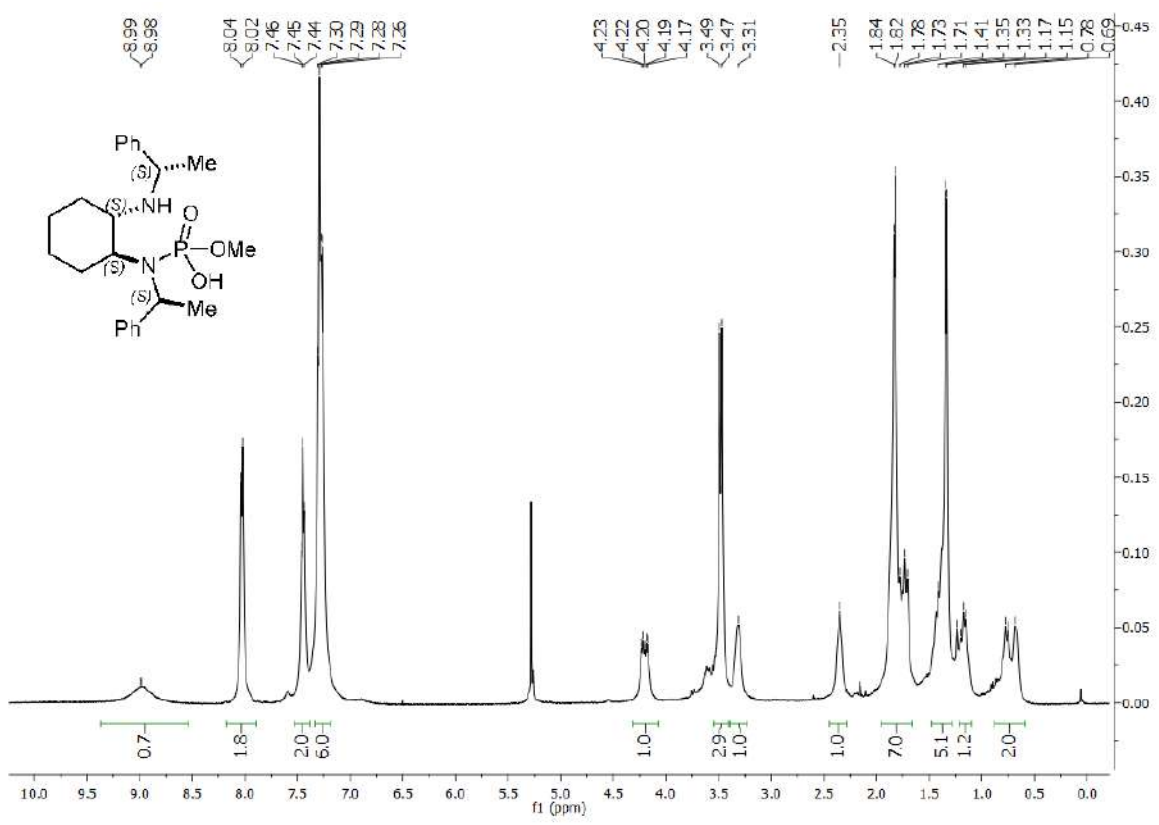
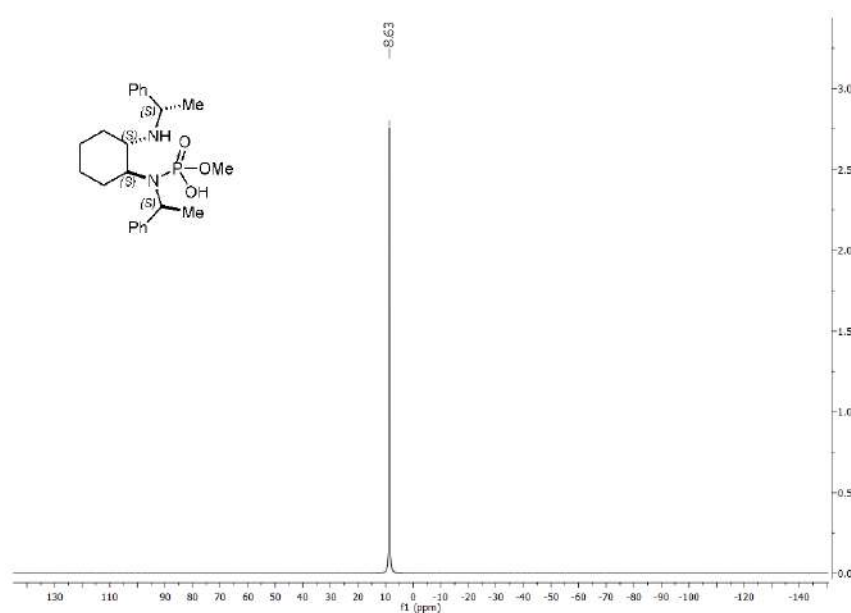


(3*aR*,7*aR*)-2-Oxido-2-benciloxioctahidro-1,3-bis[(1*R*)-1-feniletil]-1*H*-1,3,2-benzodiazafosfol, (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**10** (El compuesto enantiomérico (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-**10** presenta la misma espectroscopía)

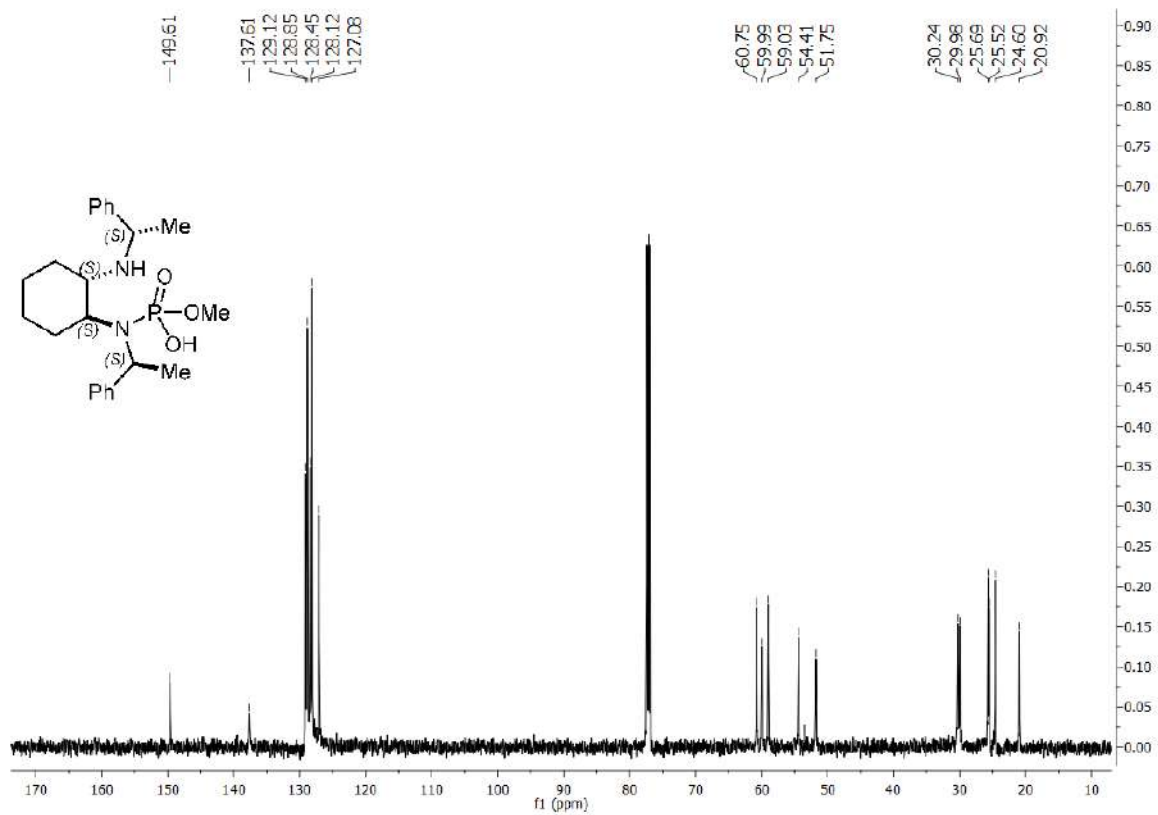




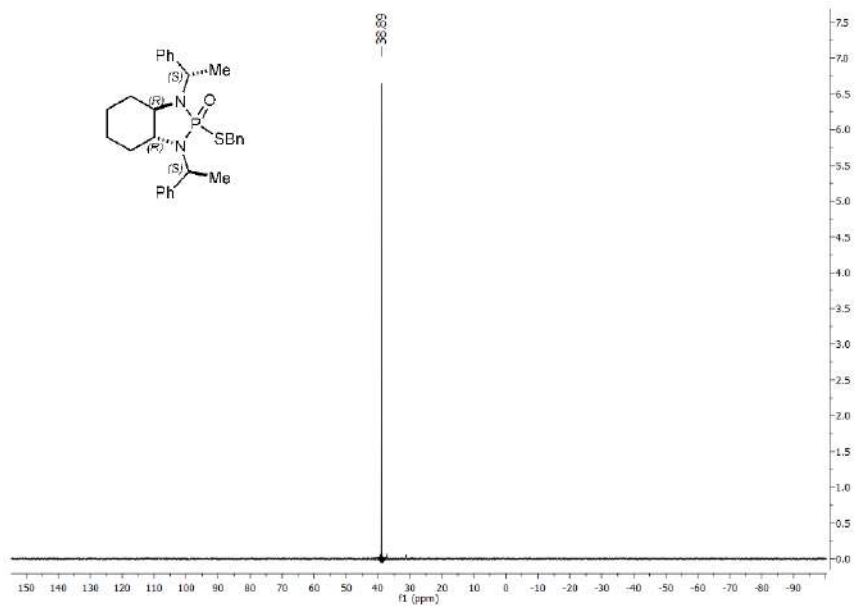
Compuesto (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-11

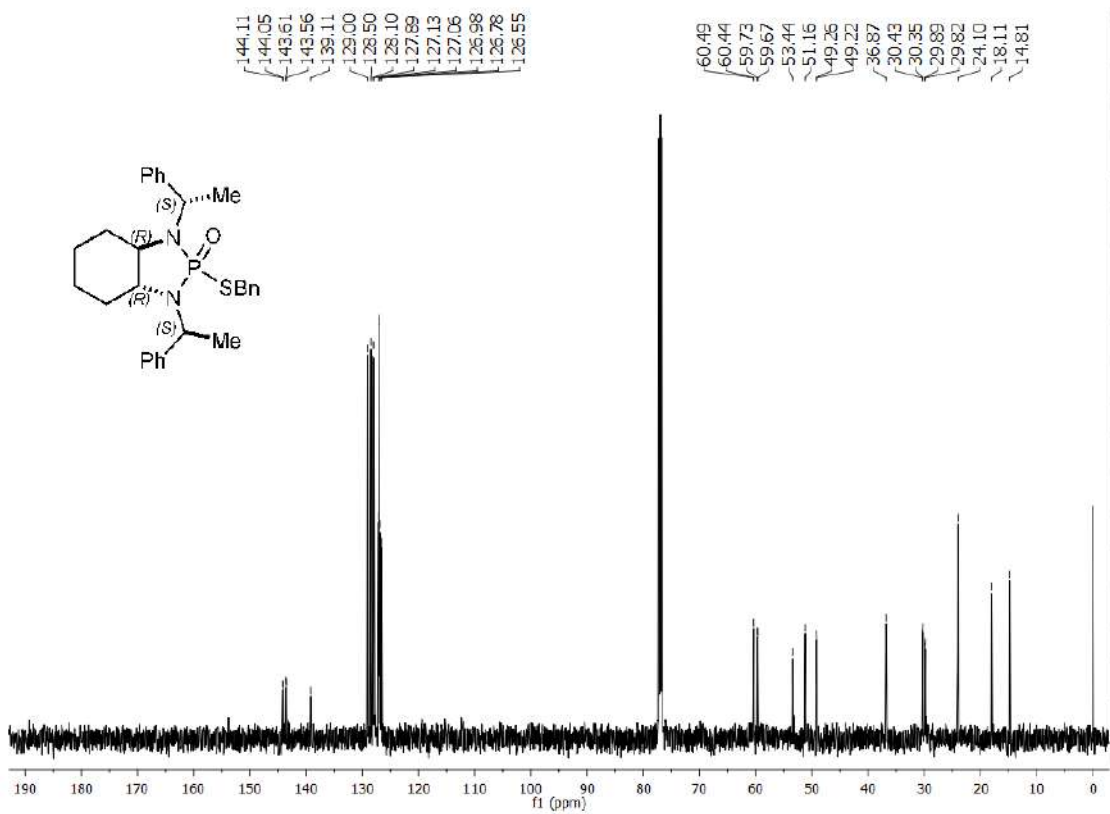
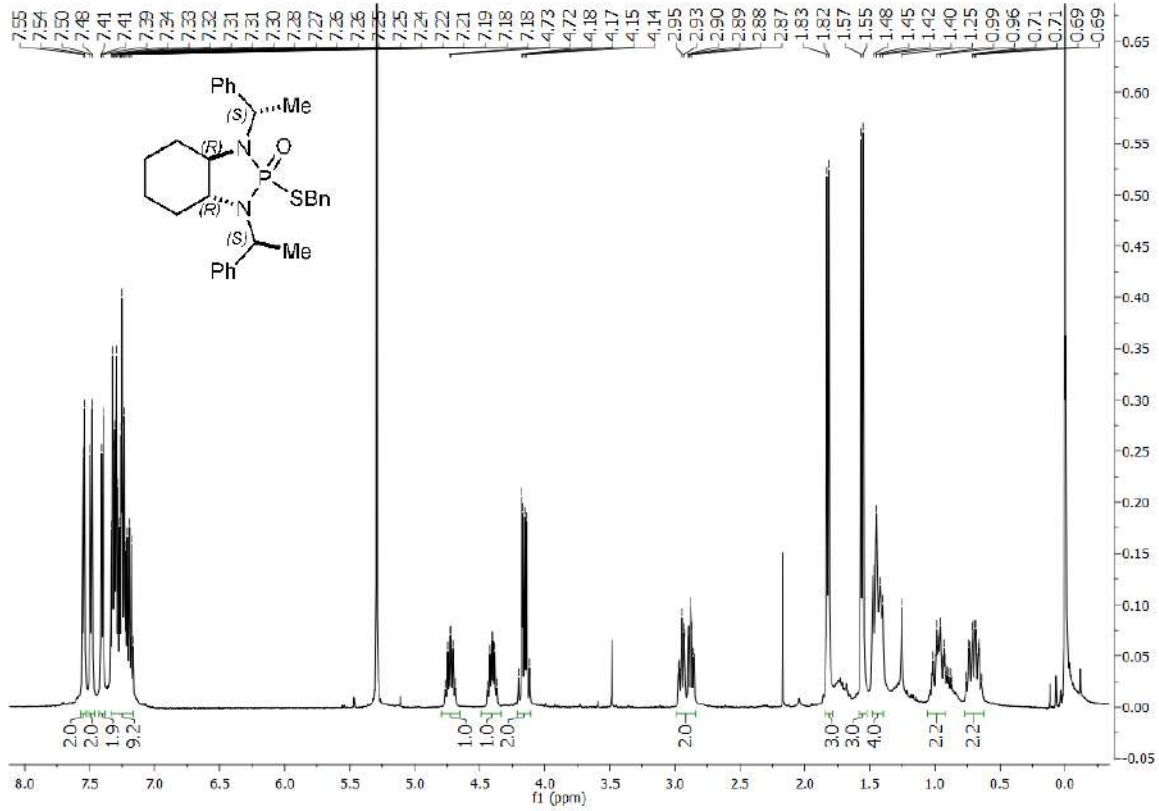




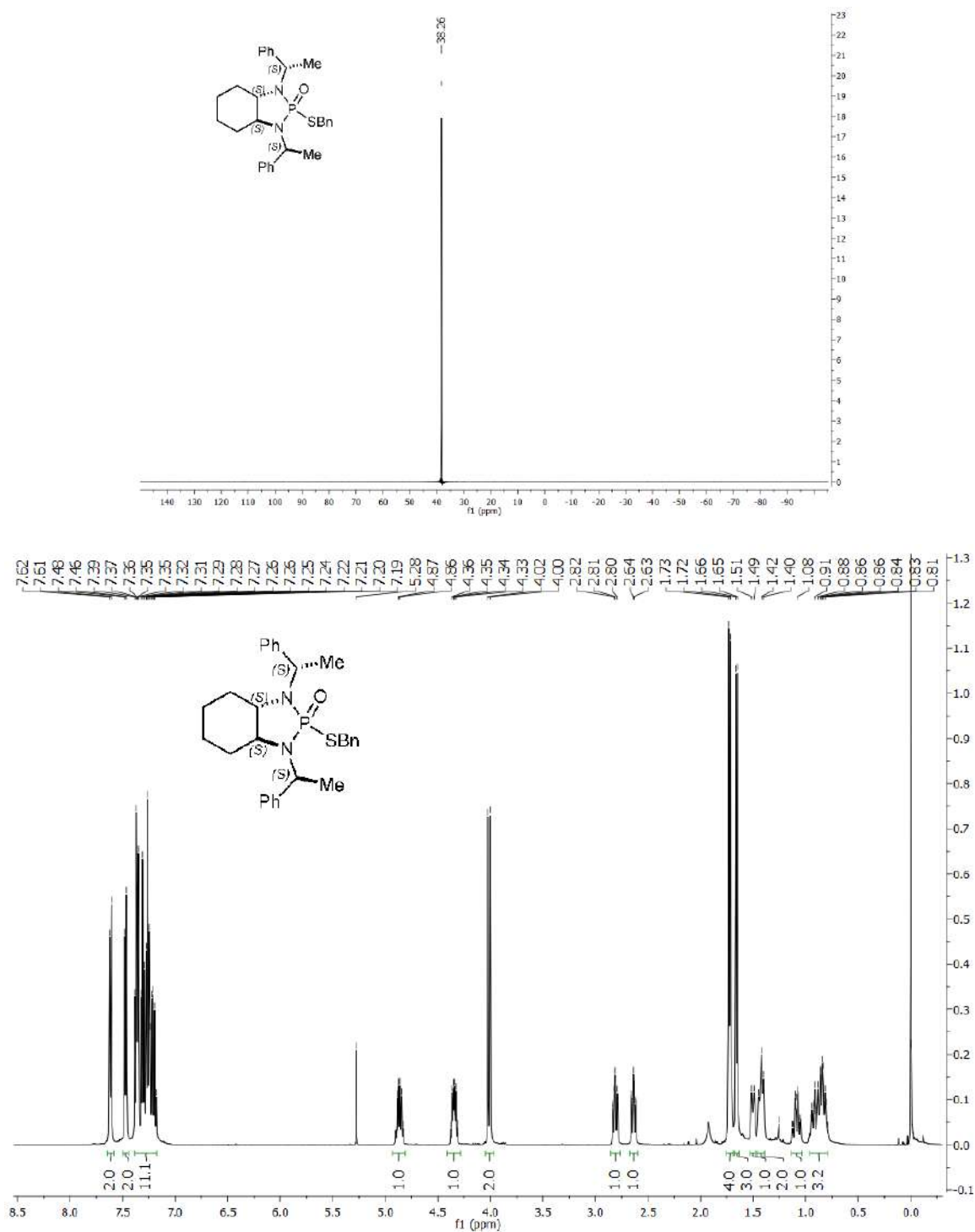


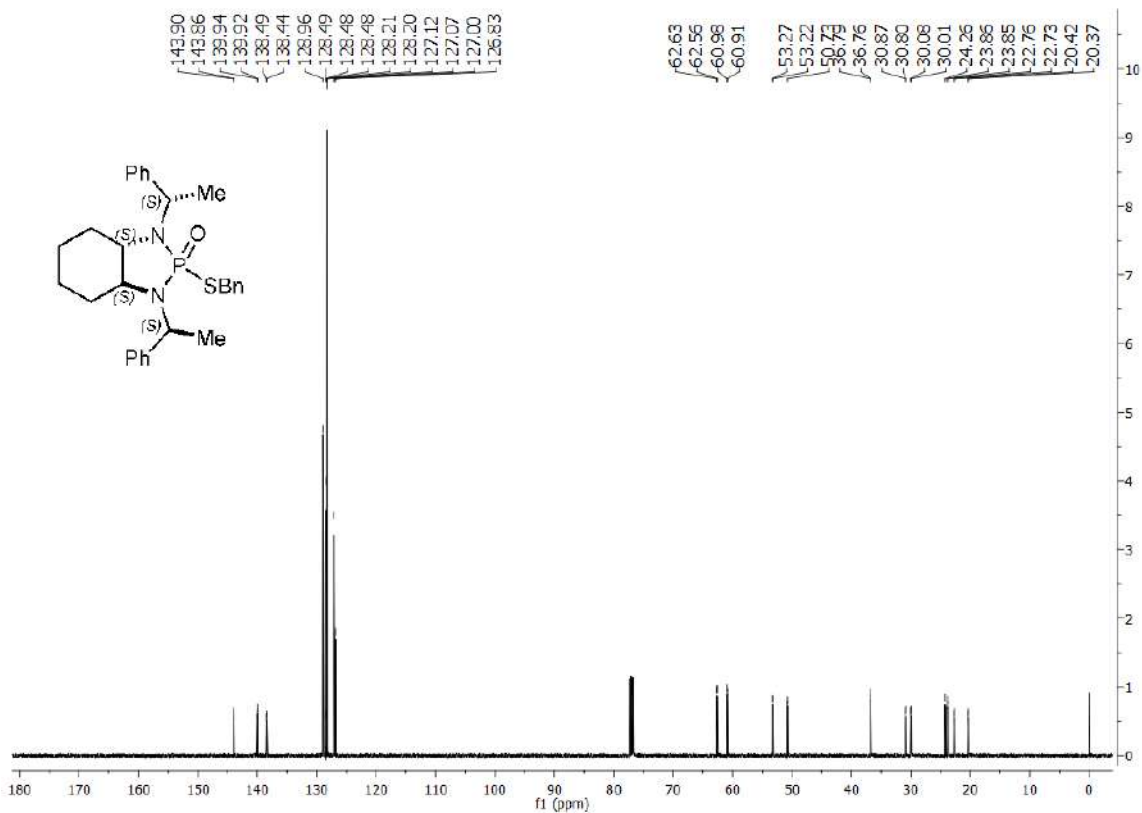
(3aR,7aR)-2-Oxido-2-bencilioctahidro-1,3-bis[(1S)-1-feniletil]-1H-1,3,2-benzodiazafosfol, (1R,2R,1'S,2'S)-12





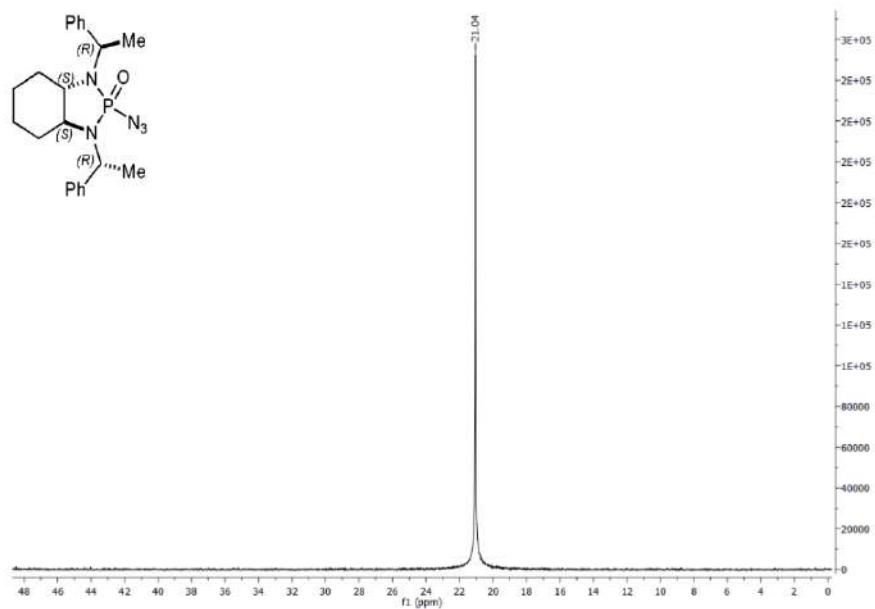
(3*a*S,7*a*S)-2-Oxido-2-bencilioctahidro-1,3-bis[(1*S*)-1-feniletil]-1*H*-1,3,2-benzodiazafosfol, (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-**12**

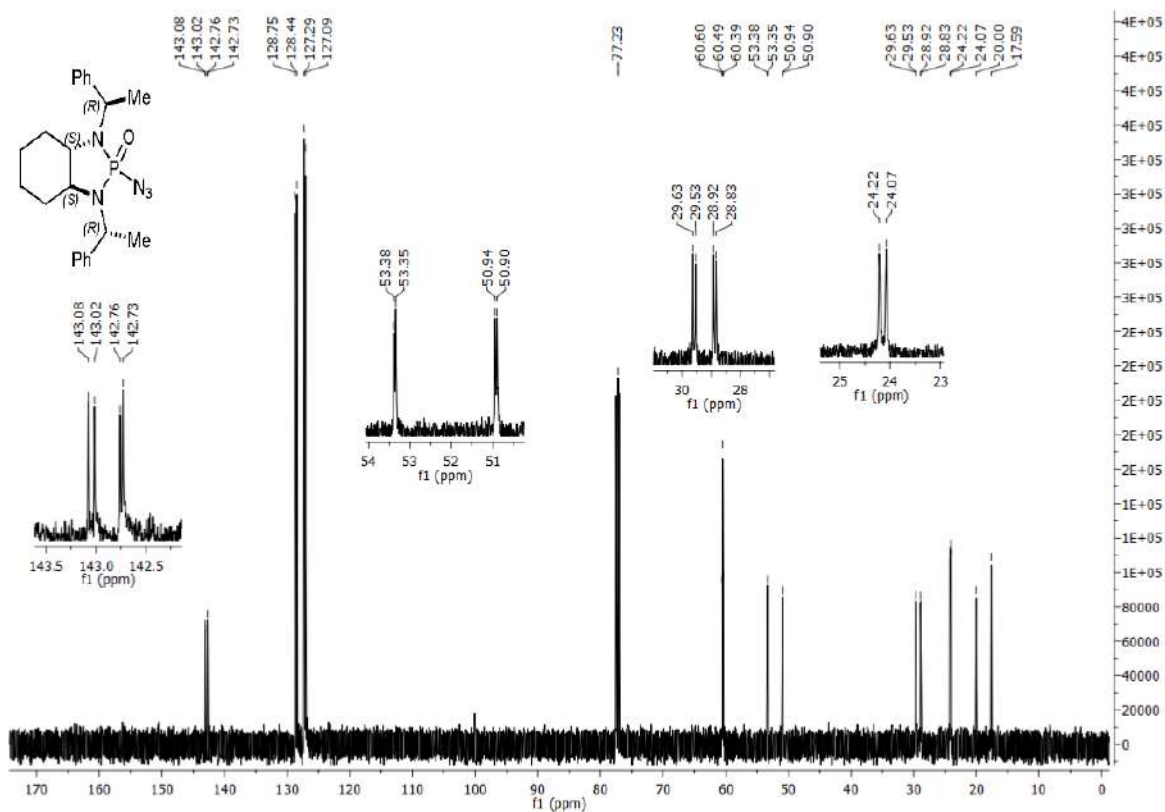
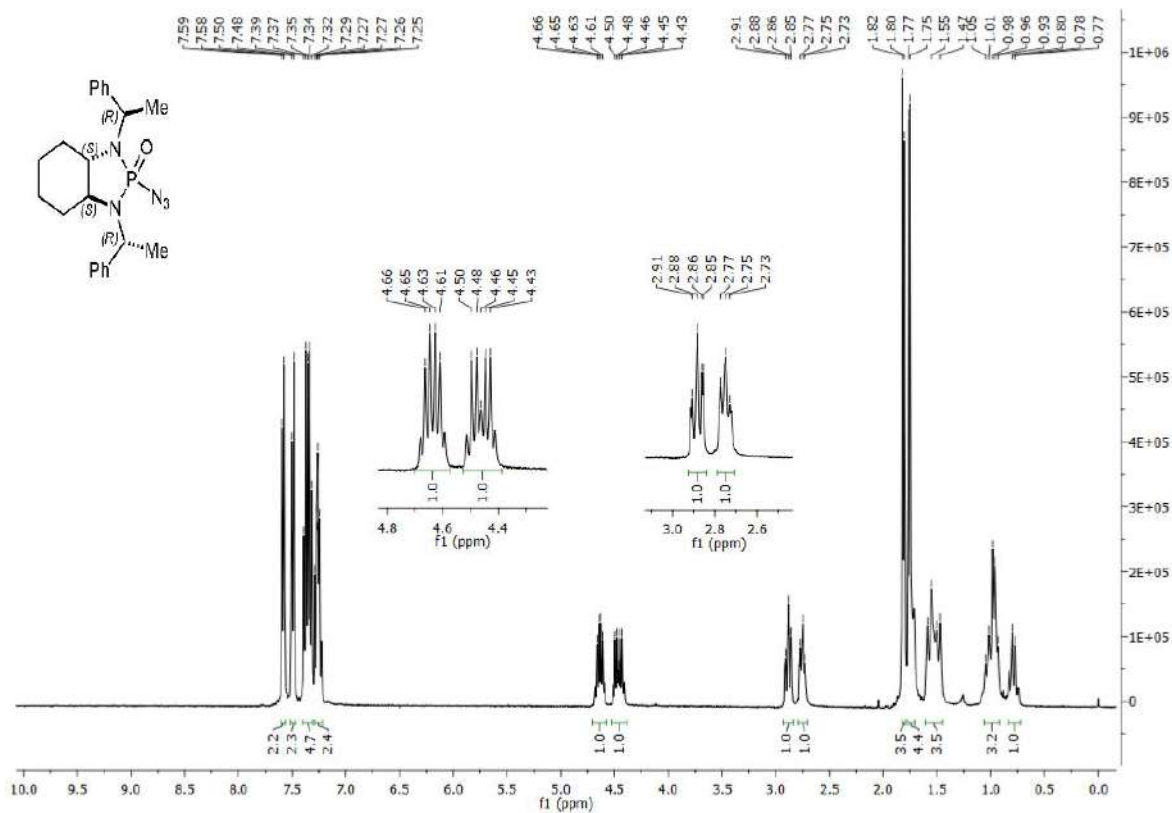


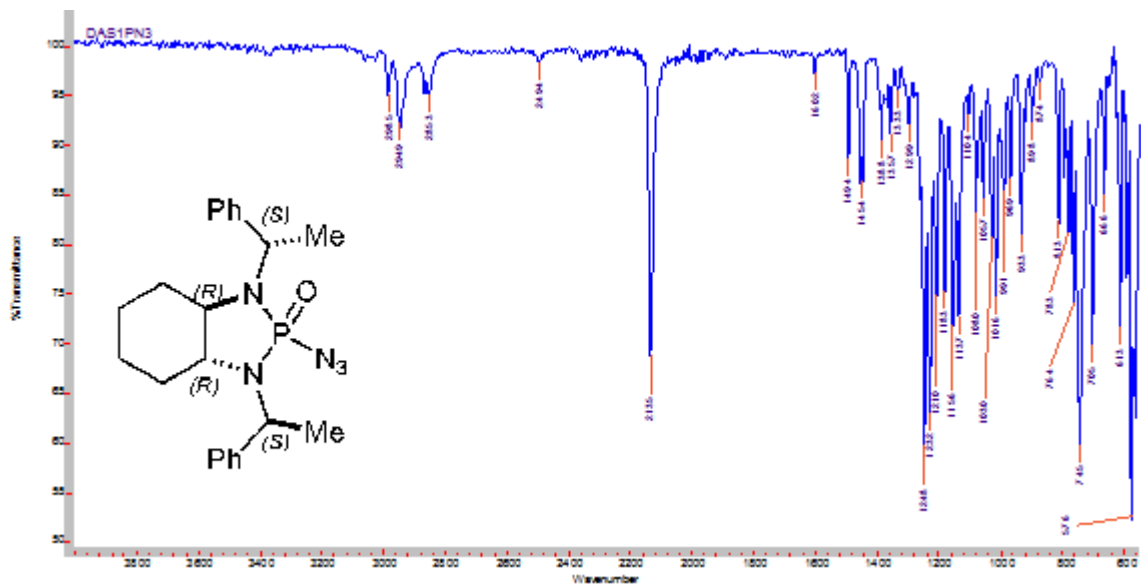


## Espectroscopía Moléculas Capítulo 2

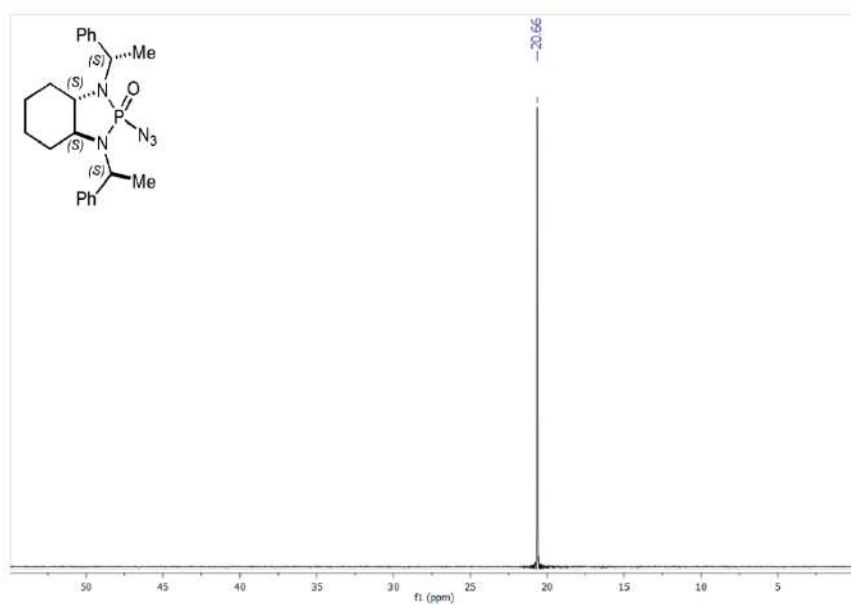
(3*aS*,7*aS*)-2-Oxido-2-azido-1,3-bis[(1*R*)-1-feniletíl]-1*H*-1,3,2-benzodiazafosfol, (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**13** (La azida enantiomérica (1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*)-**13** presenta la misma espectroscopía)



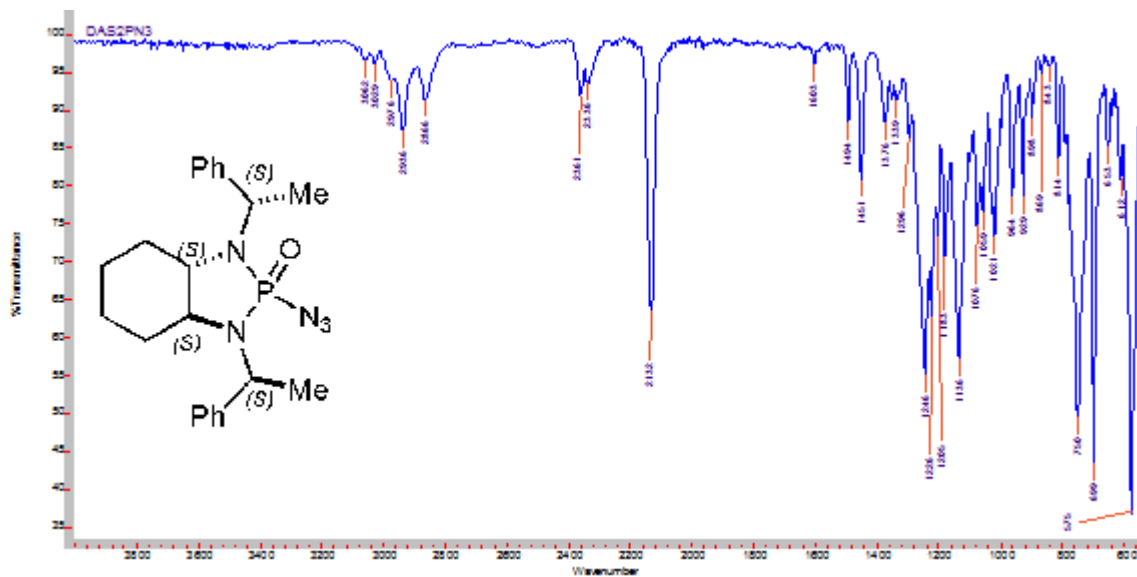




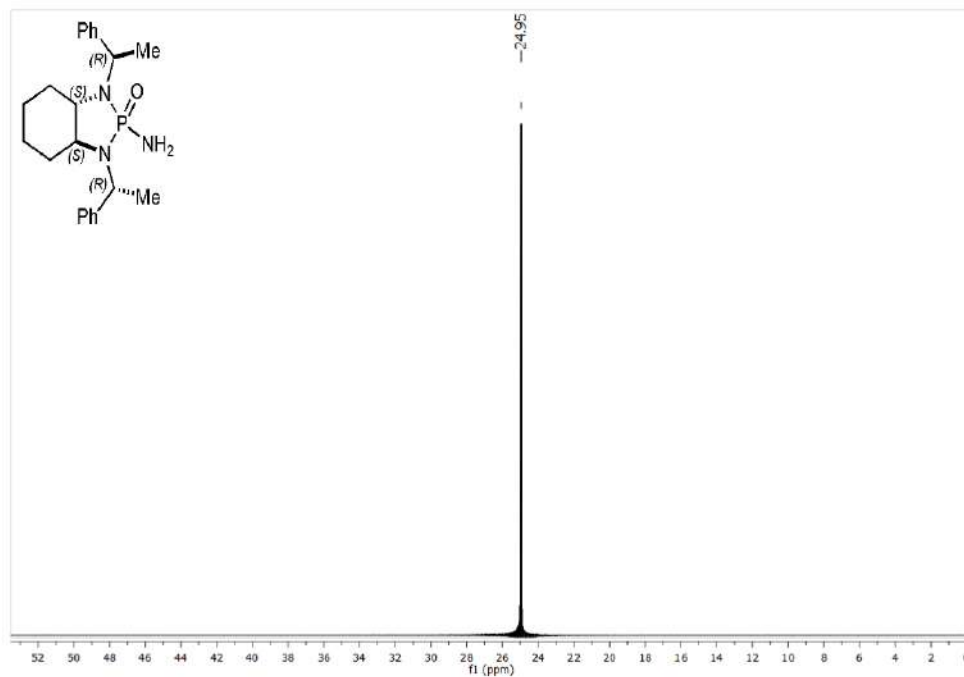
(3a*S*,7a*S*)-2-Oxido-2-azido-1,3-bis[(1*S*)-1-phenylethyl]-1*H*-1,3,2-benzodiazaphospholane, (1*2S*,1'*S*,2'*S*)-**13** (La azida enantiomérica (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**13** presenta la misma espectroscopía)



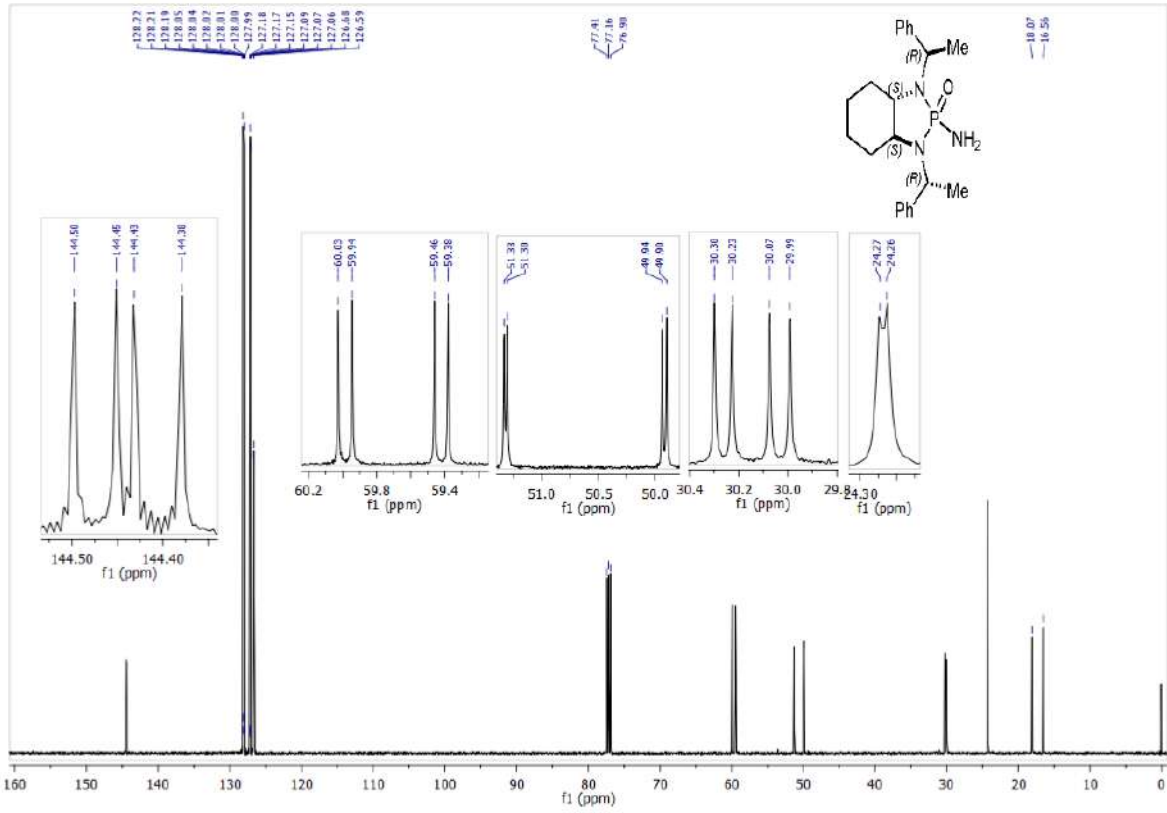
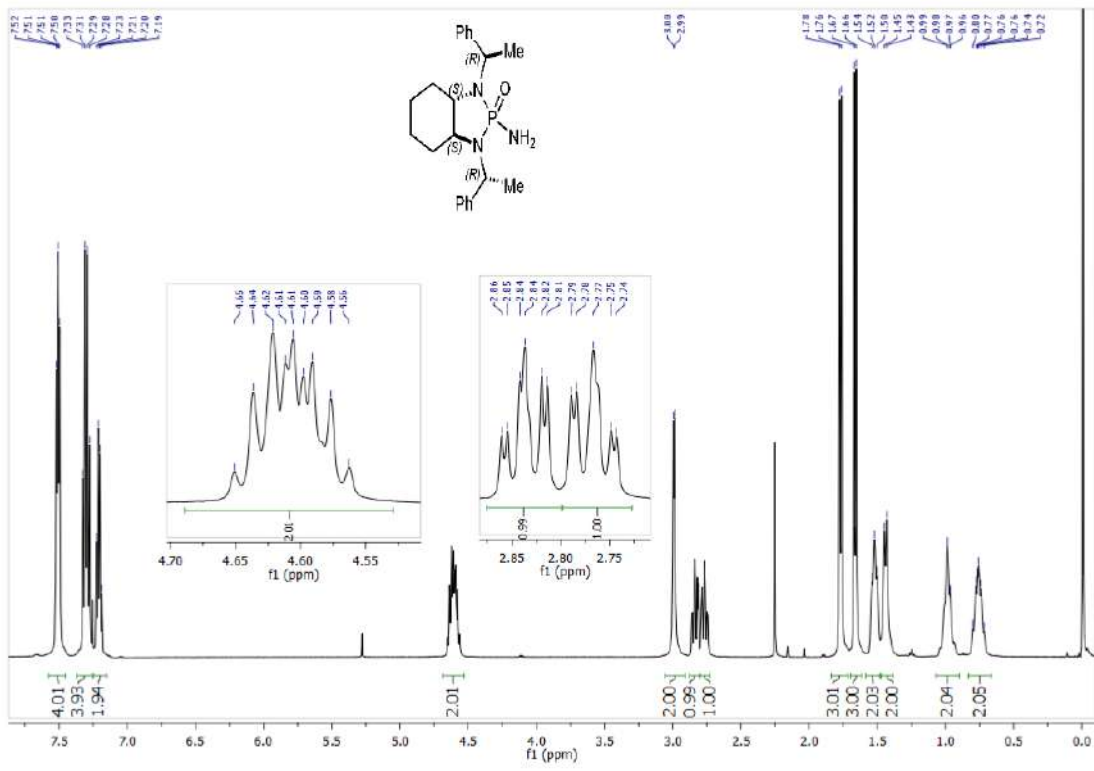


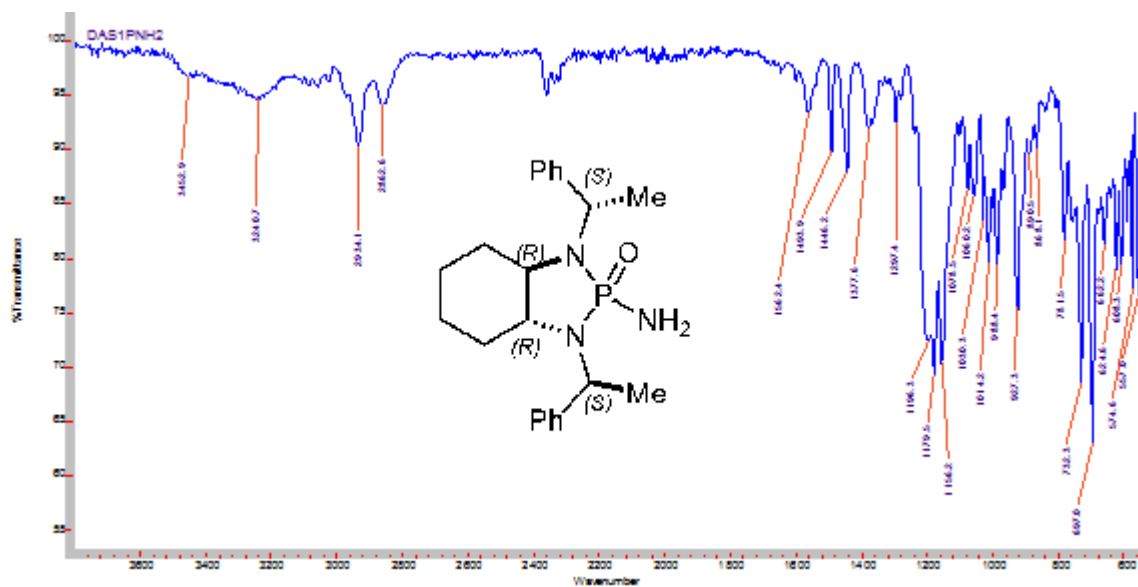


(3*aS*,7*aS*)-2-Oxido-2-aminoctahidro-1,3-bis[(1*R*)-1-feniletíl]-1*H*-1,3,2-benzodiazafosfol, (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**14** (La fosforamida enantiomérica (1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*)-**14** presenta la misma espectroscopía)

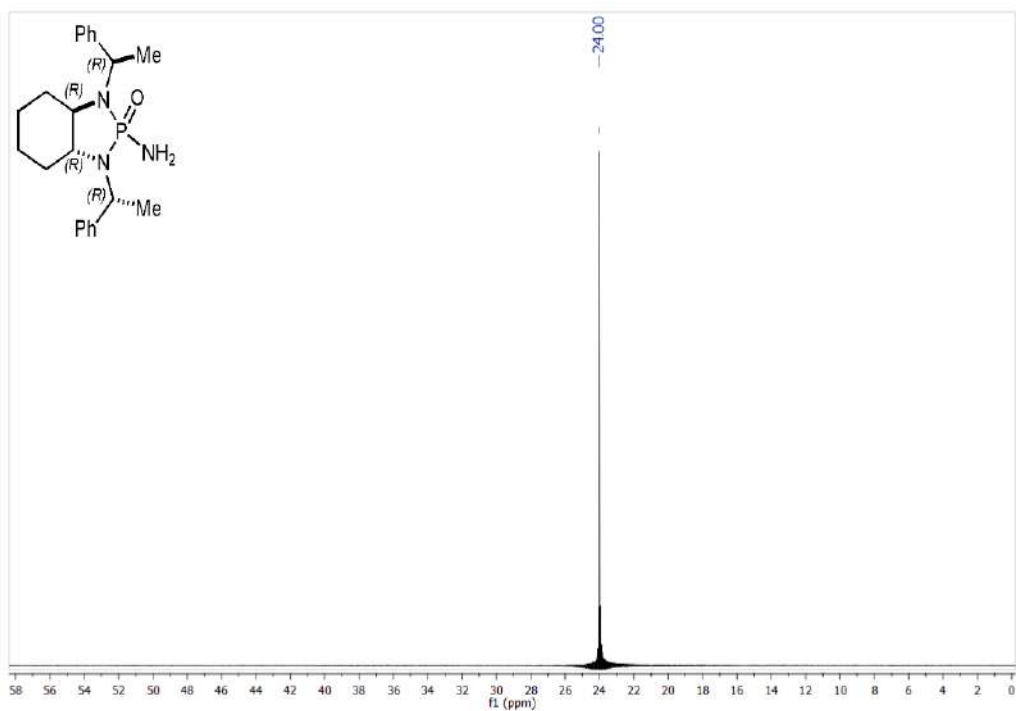


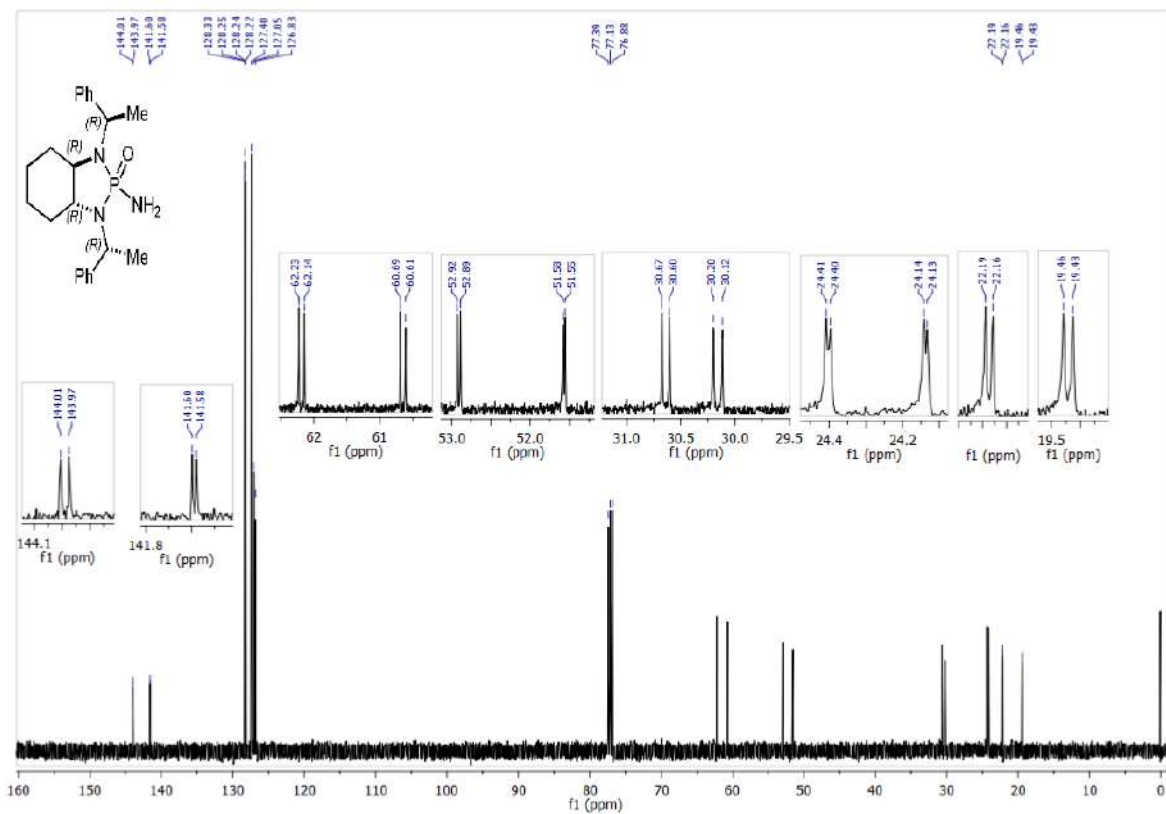
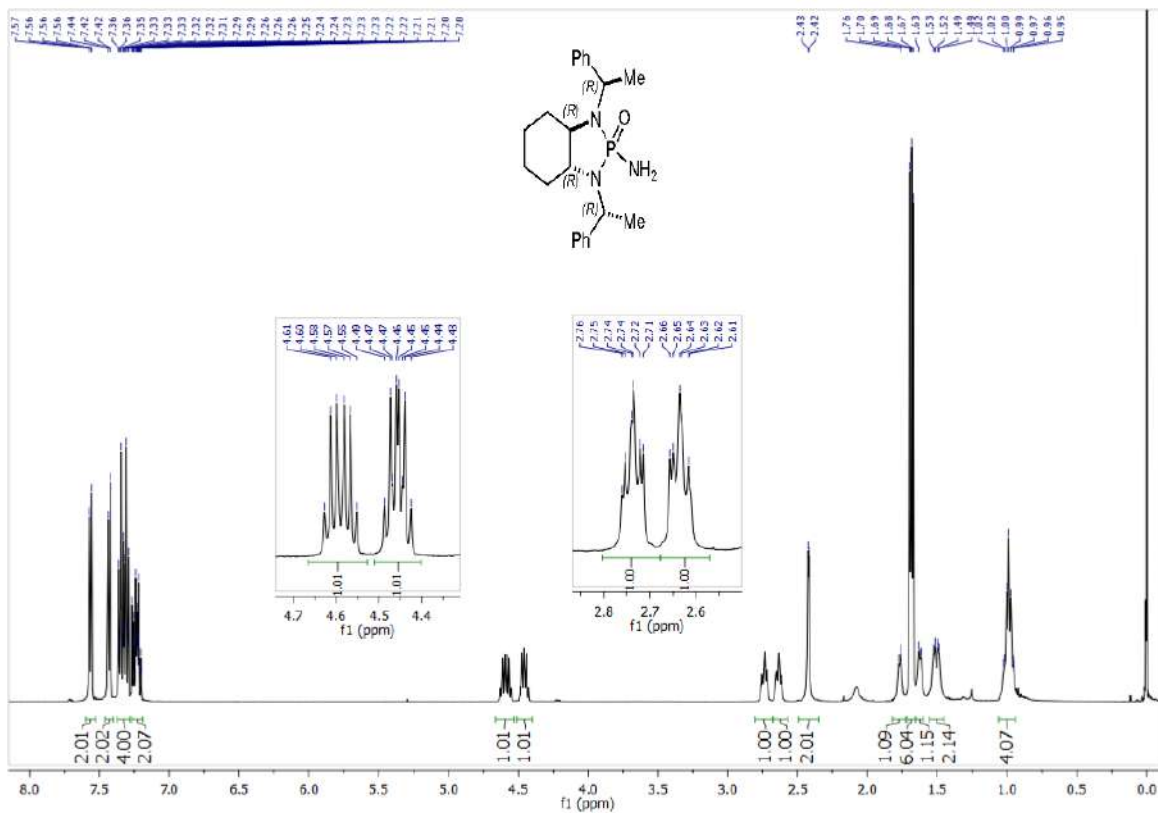


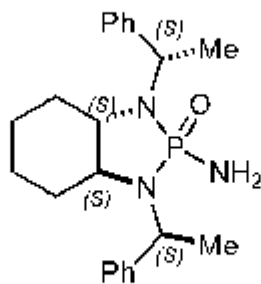
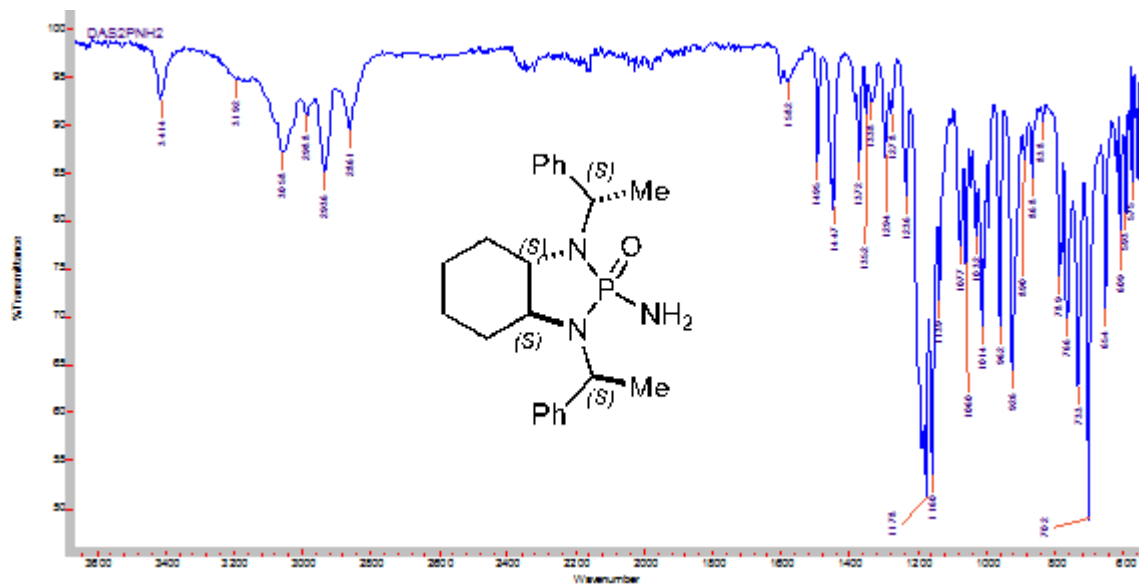




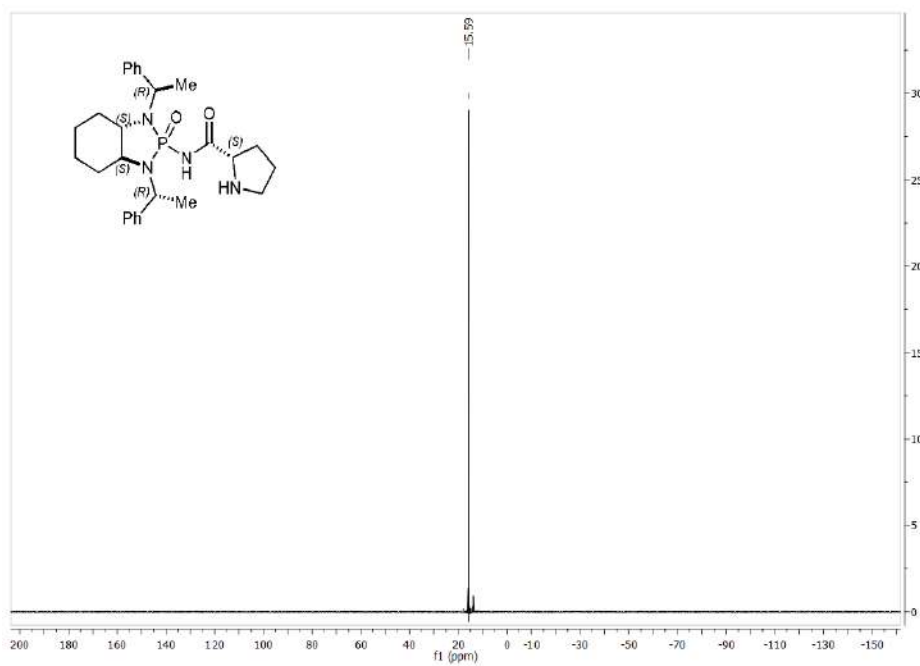
(3aR,7aR)-2-Oxido-2-amino-1,3-bis[(1R)-1-phenylethyl]-1H-1,3,2-benzodiazafosfol, (1R,2R,1'R,2'R)-14 (La fosforamida enantiomérica (1S,2S,1'S,2'S)-14 presenta la misma espectroscopía)

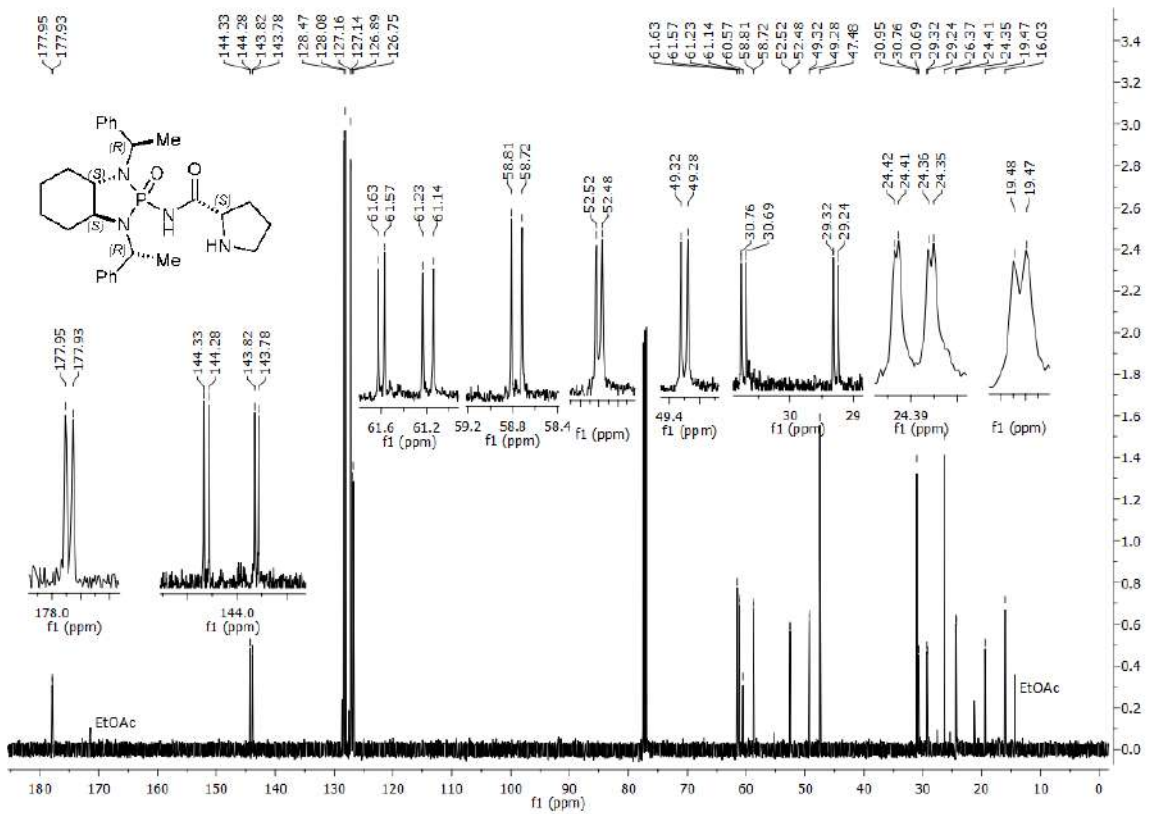
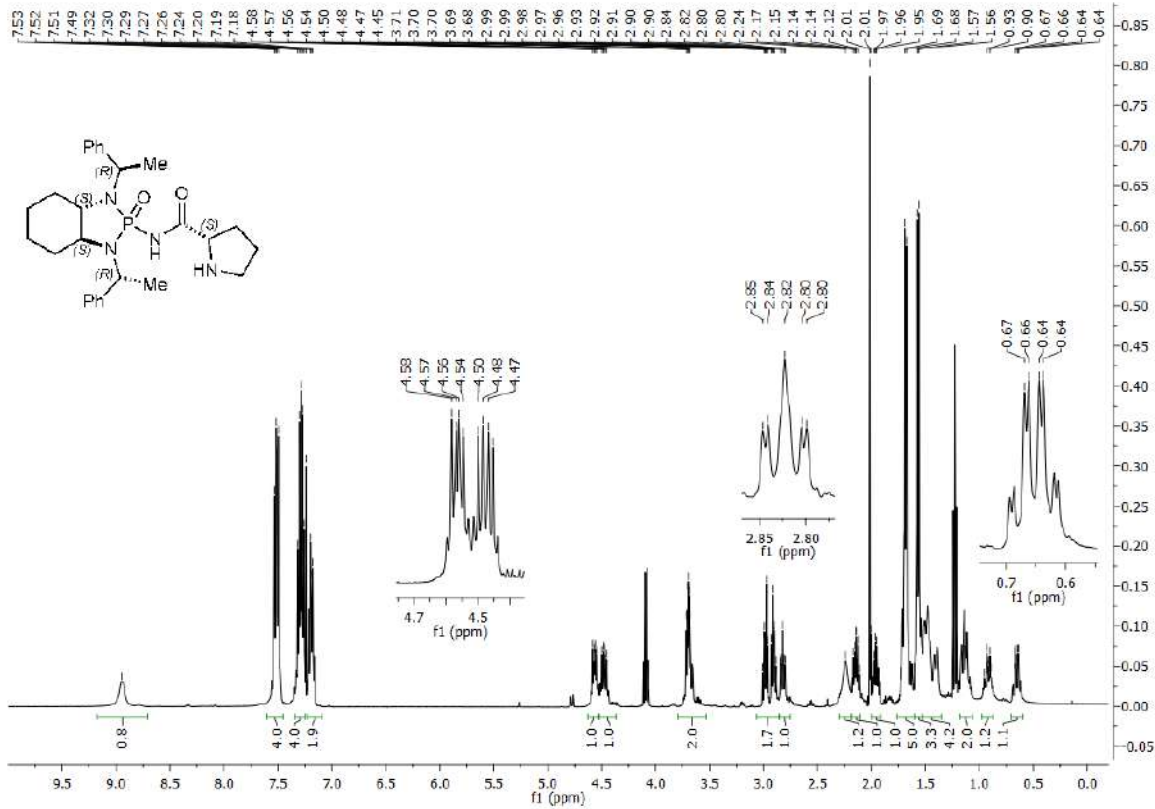


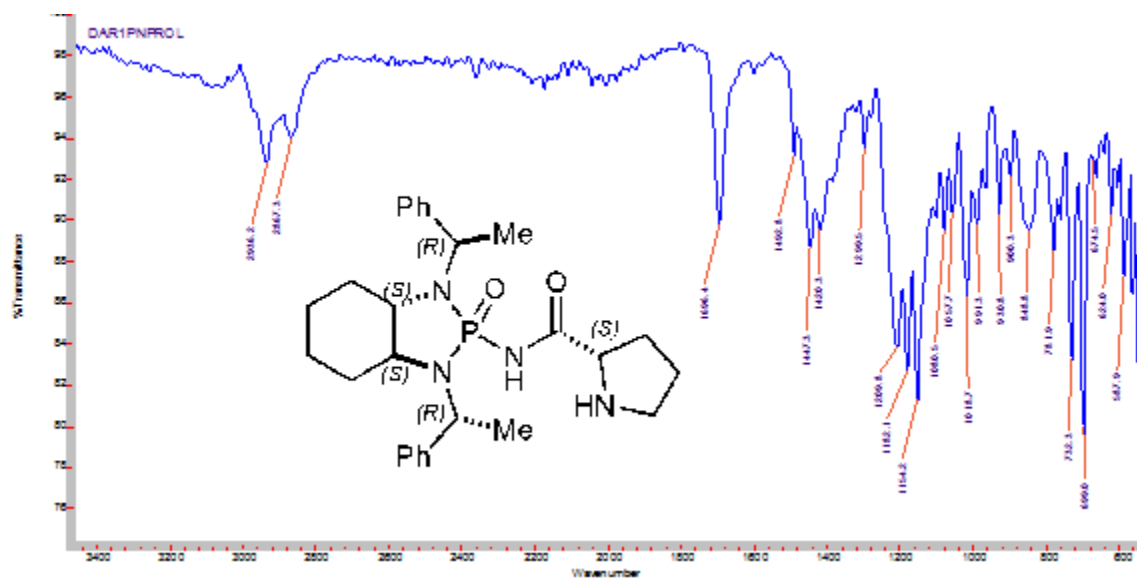




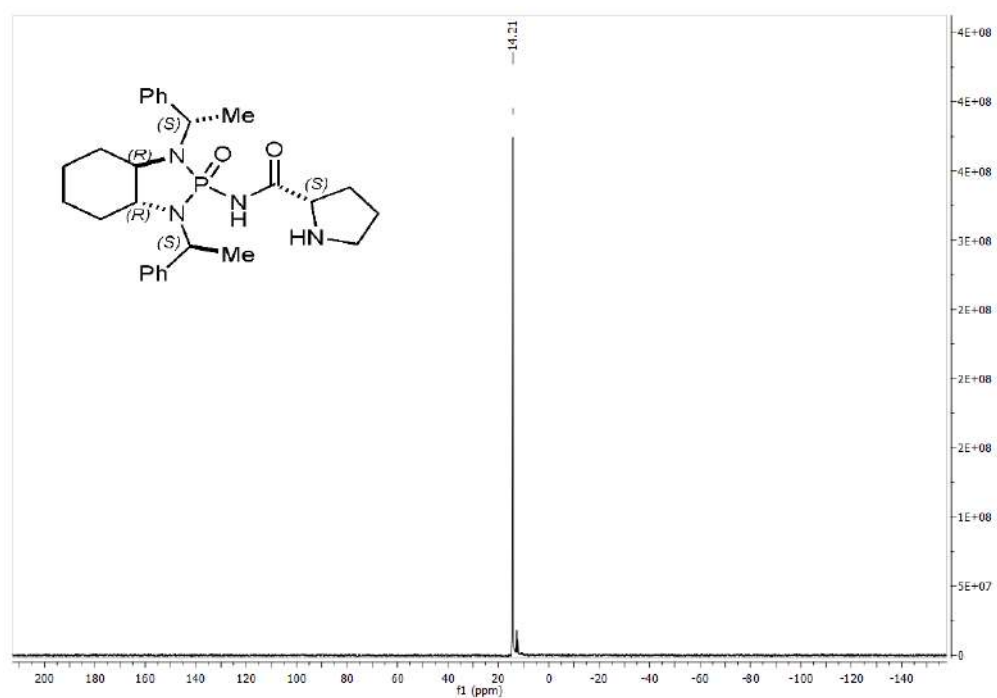
(1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-5a

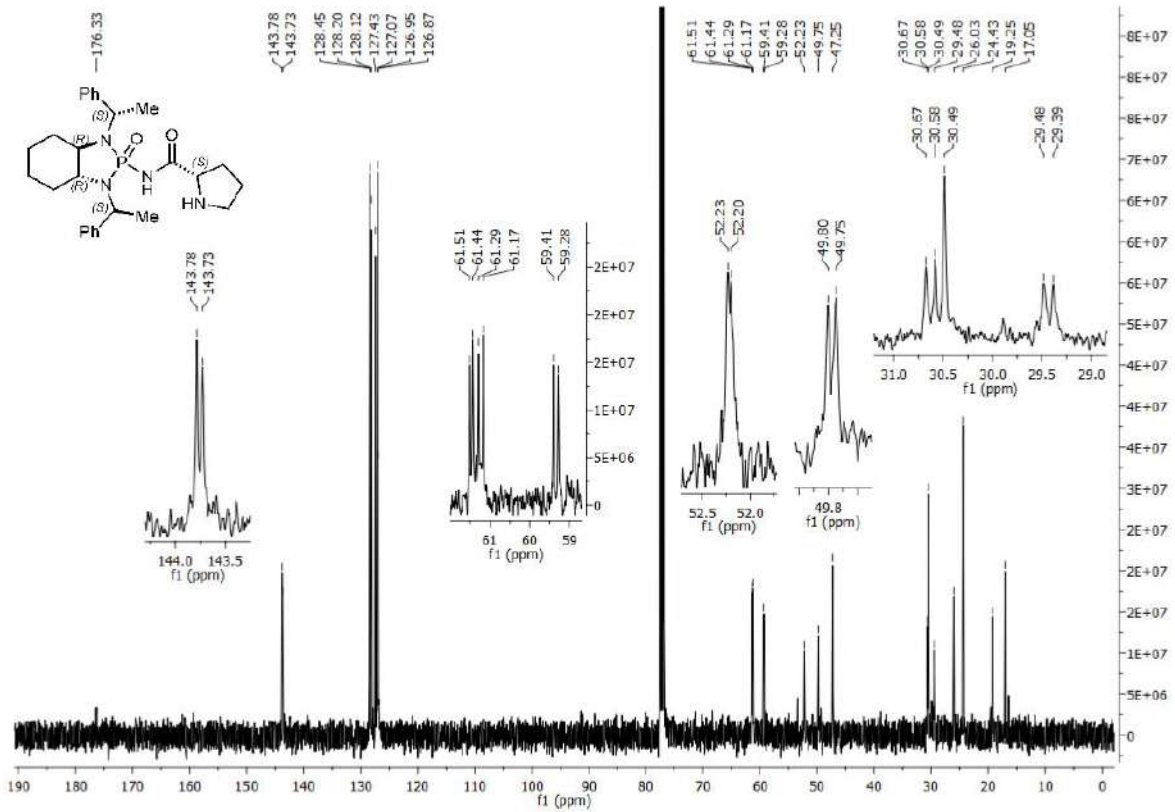
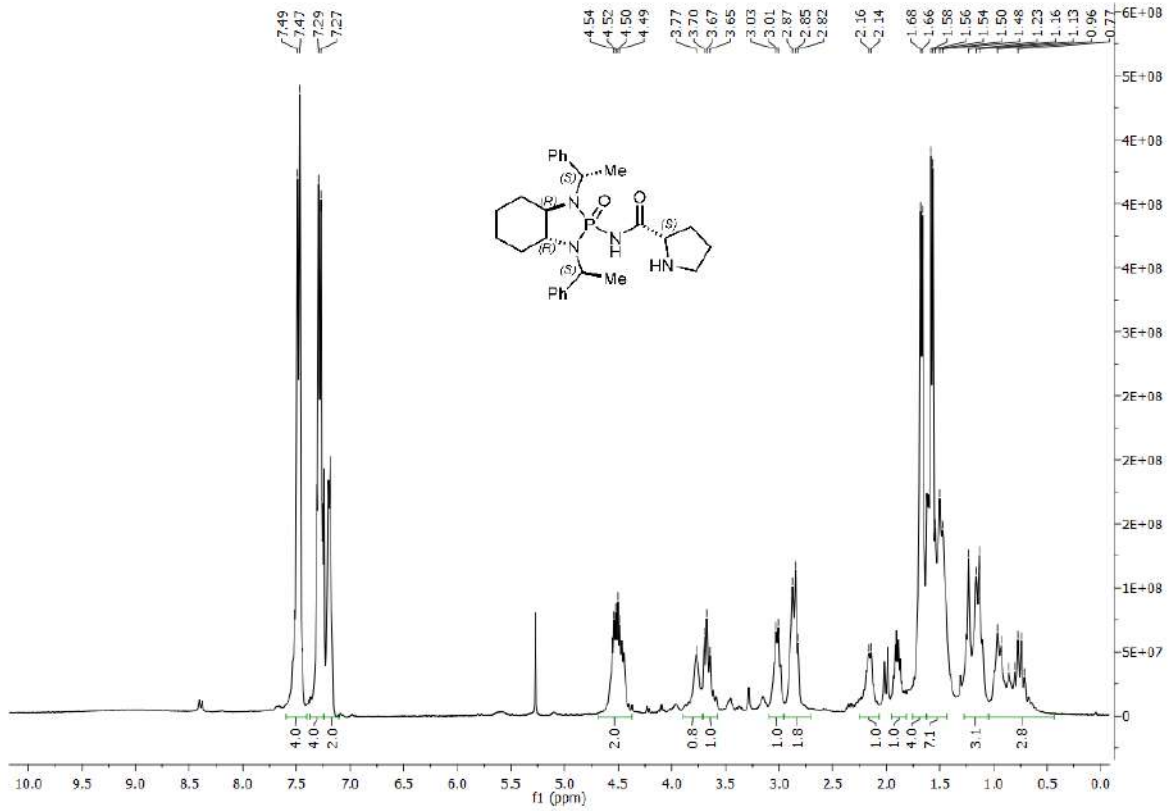


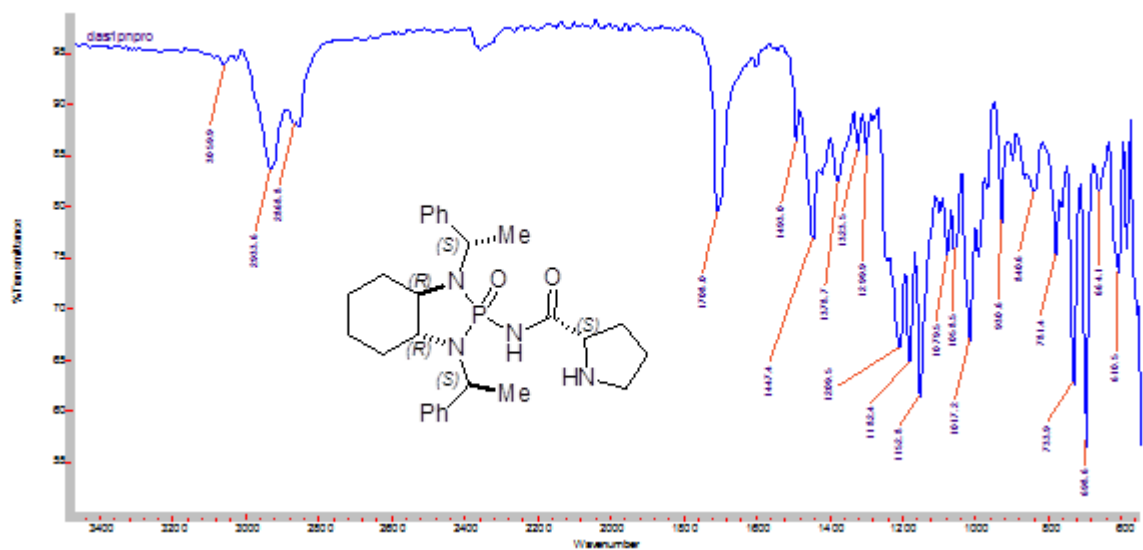




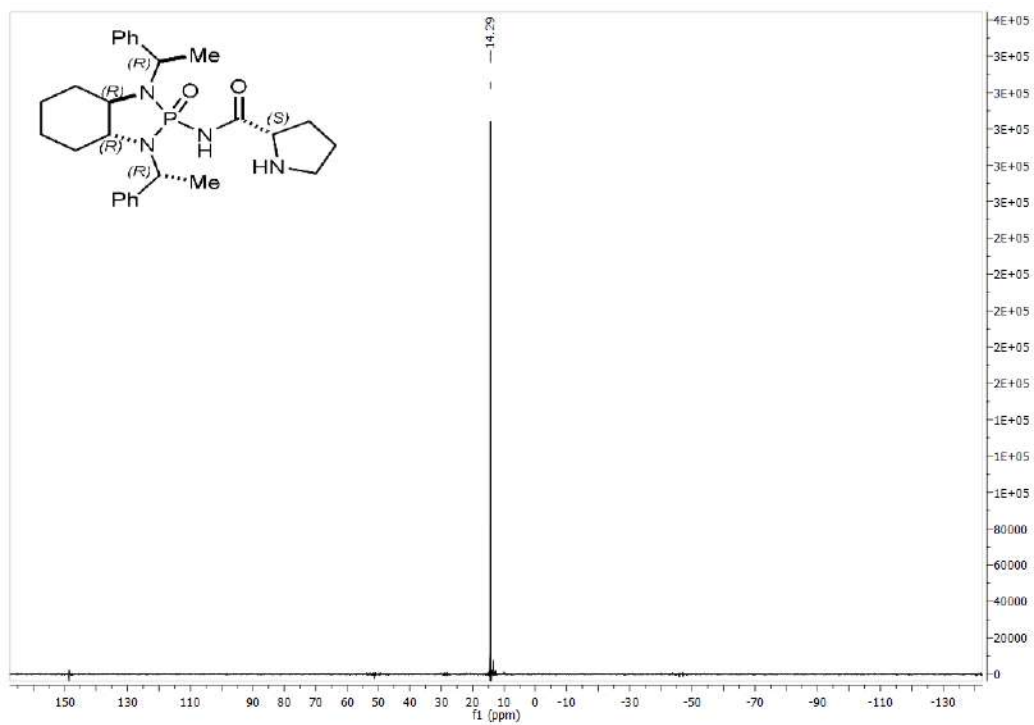
(1*R*,2*R*,1'*S*,2'*S*,2''*S*)-5b



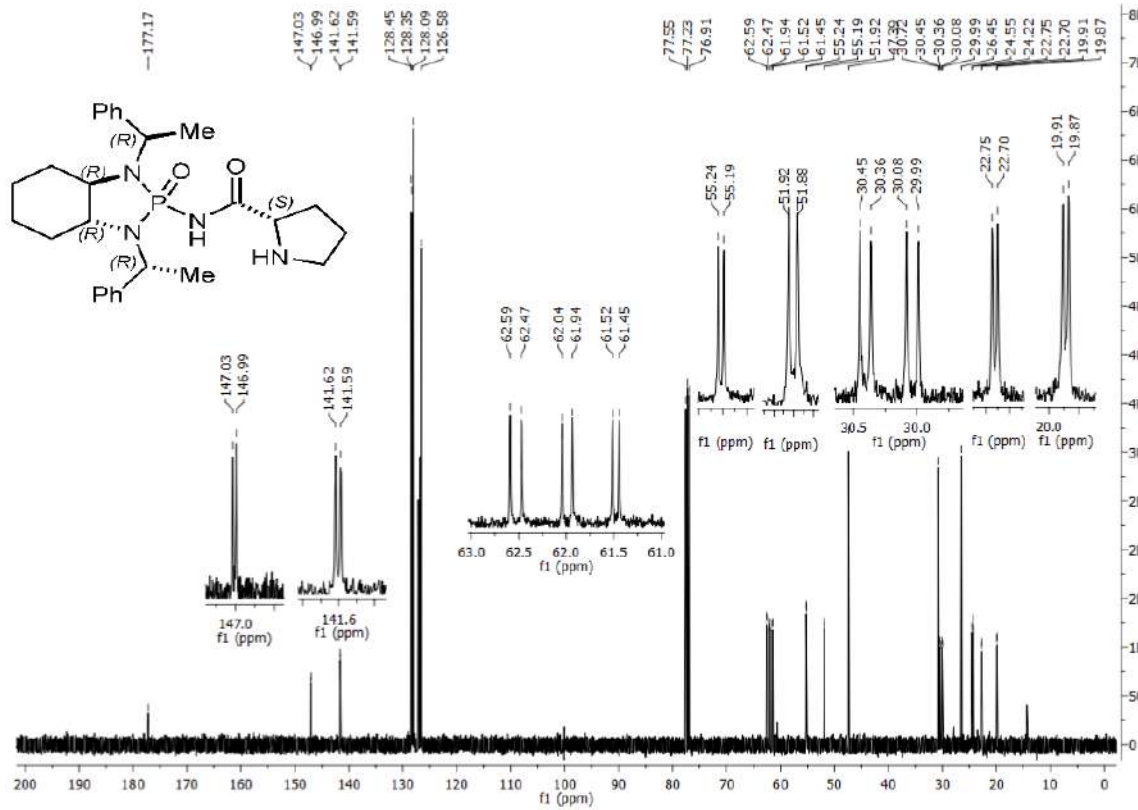
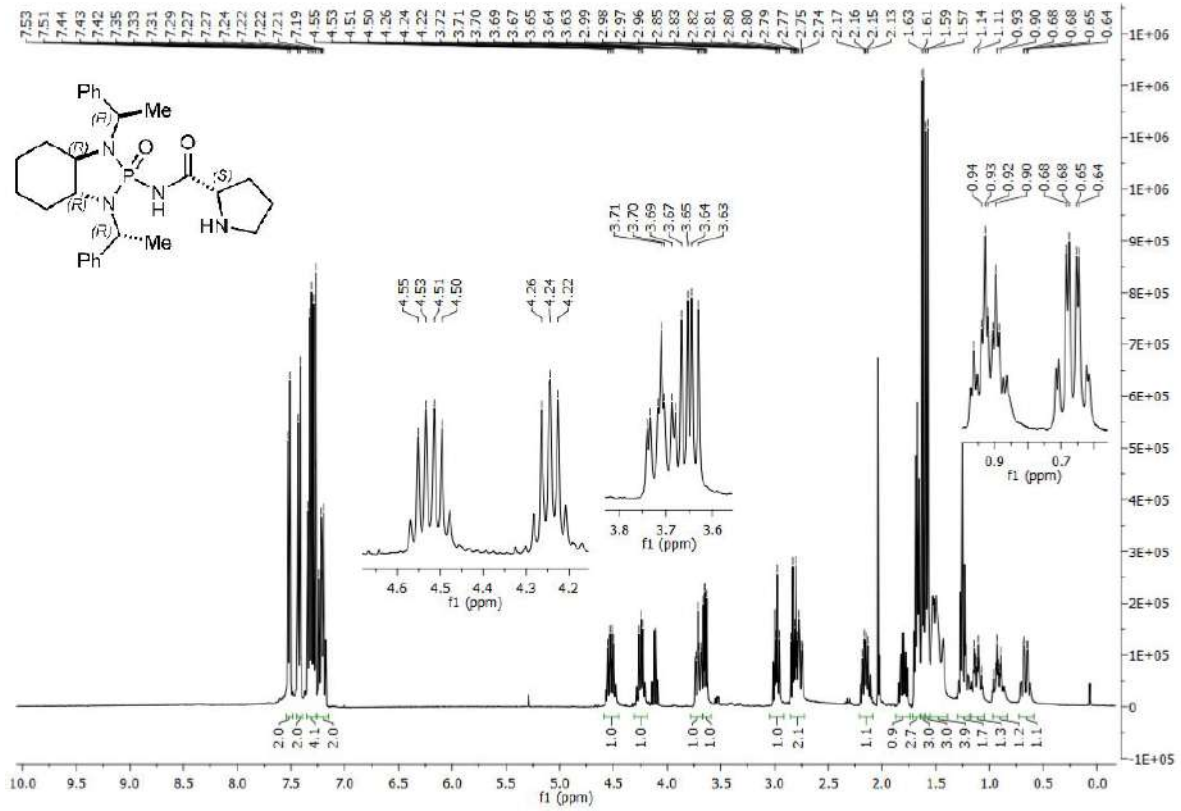


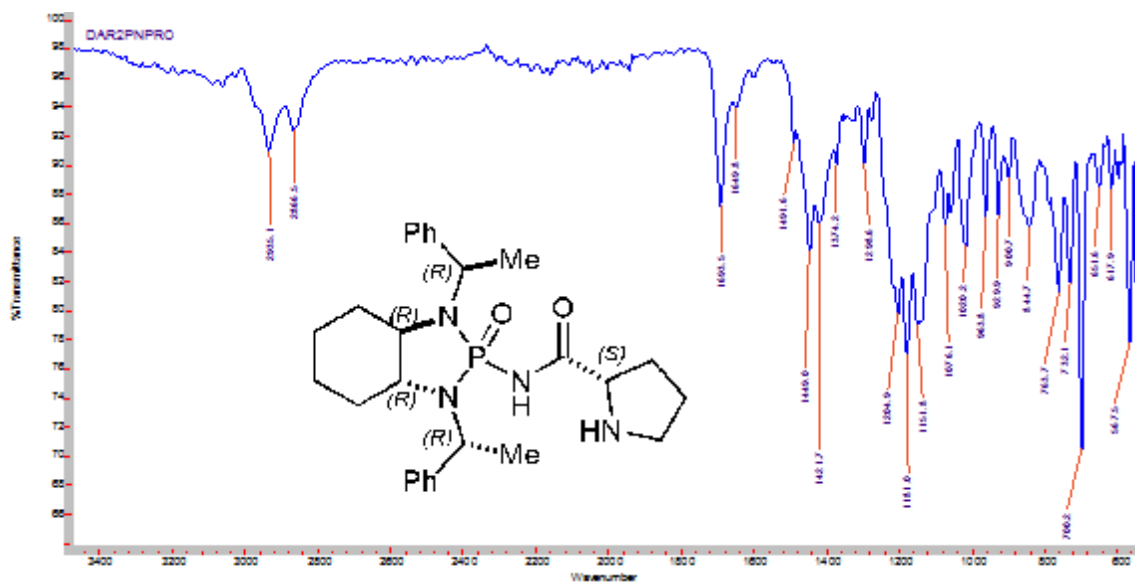


**(1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-5c**

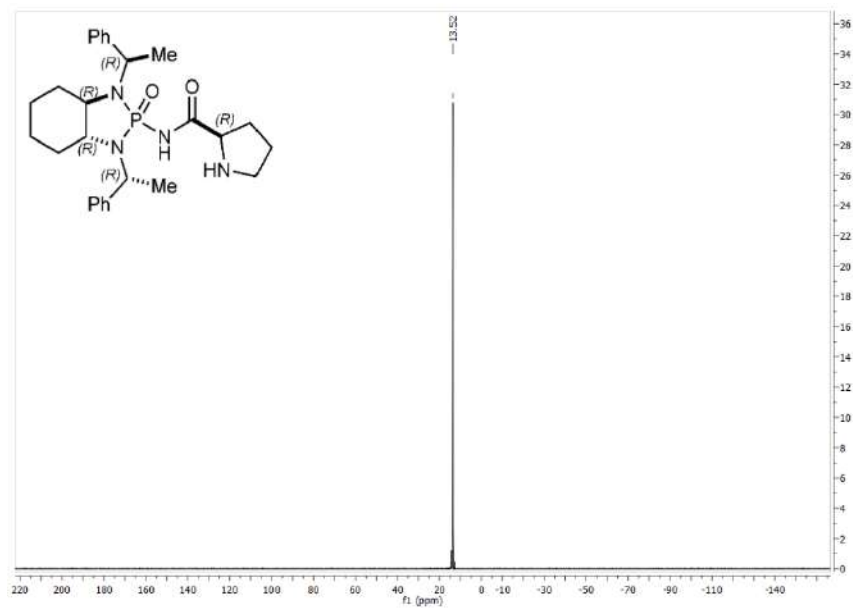


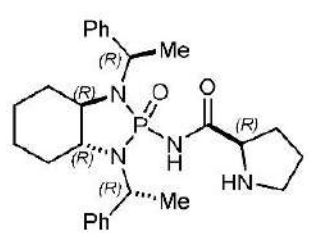
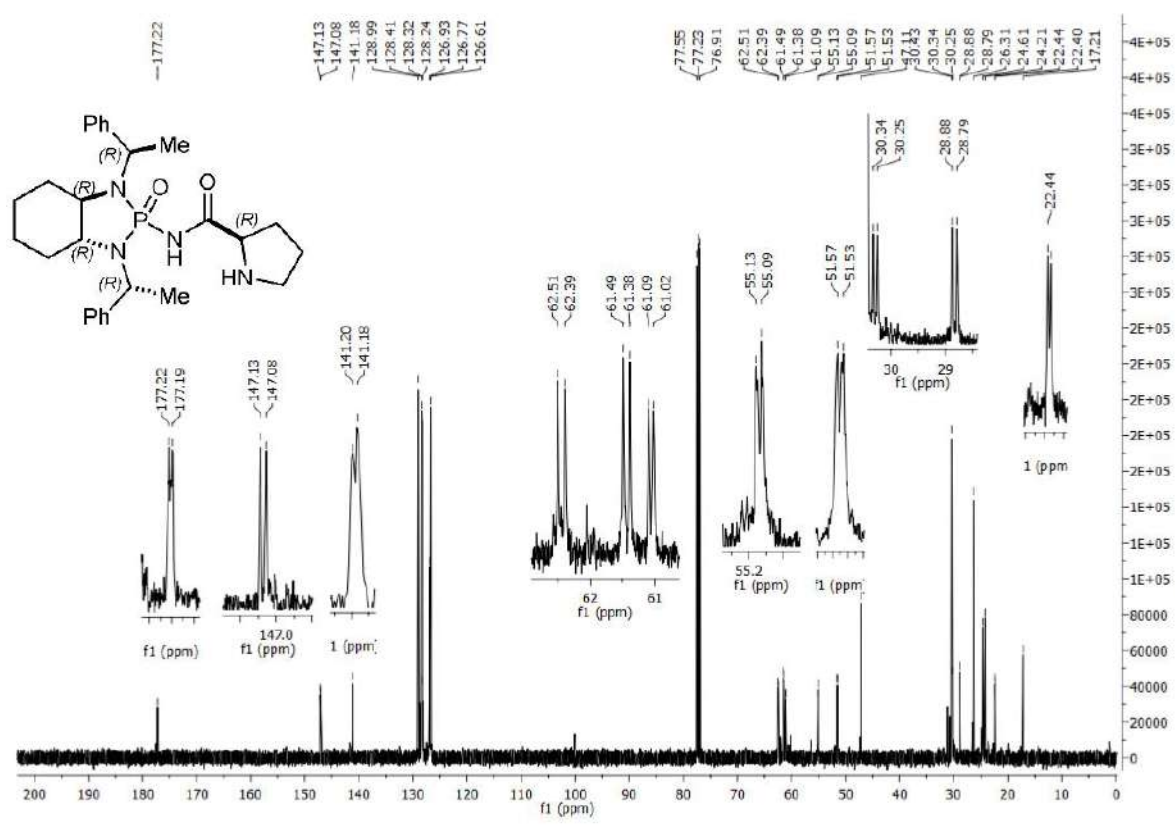
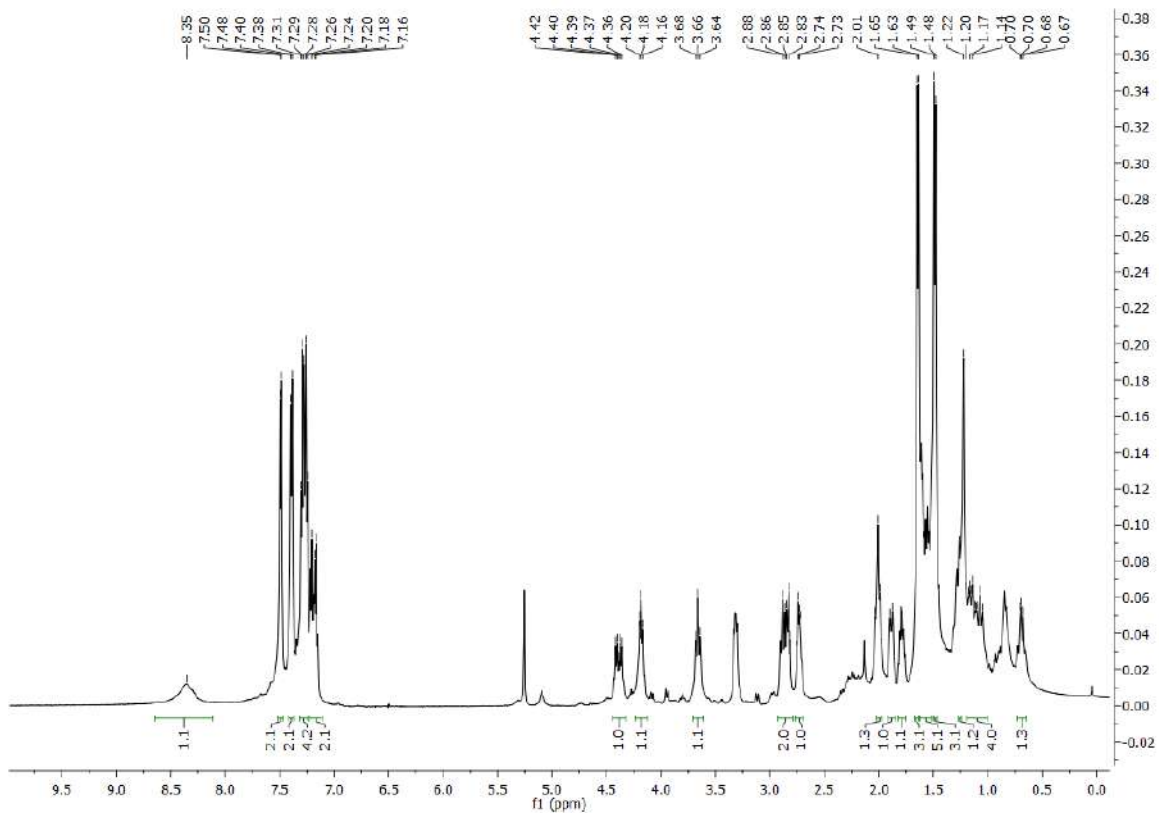


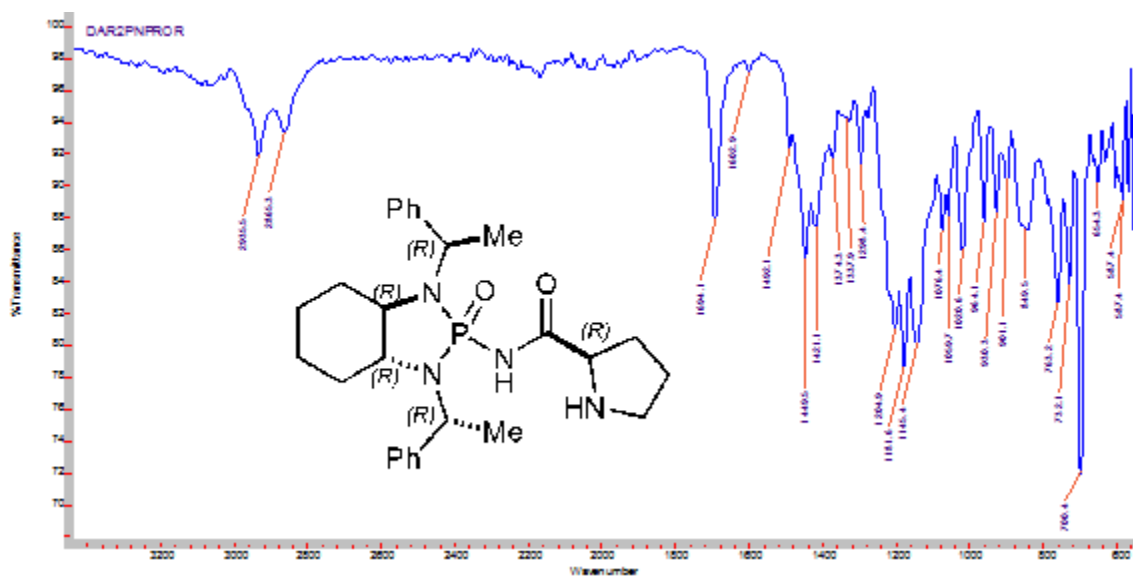




(1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*R*)-5d (Enantiómero (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*,2''*S*)-5e presenta el mismo espectro)



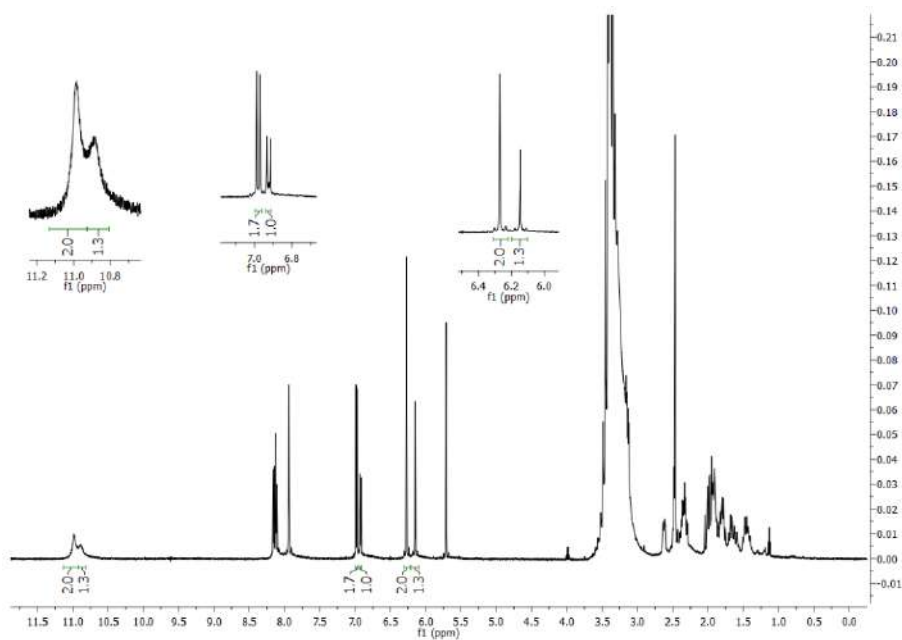




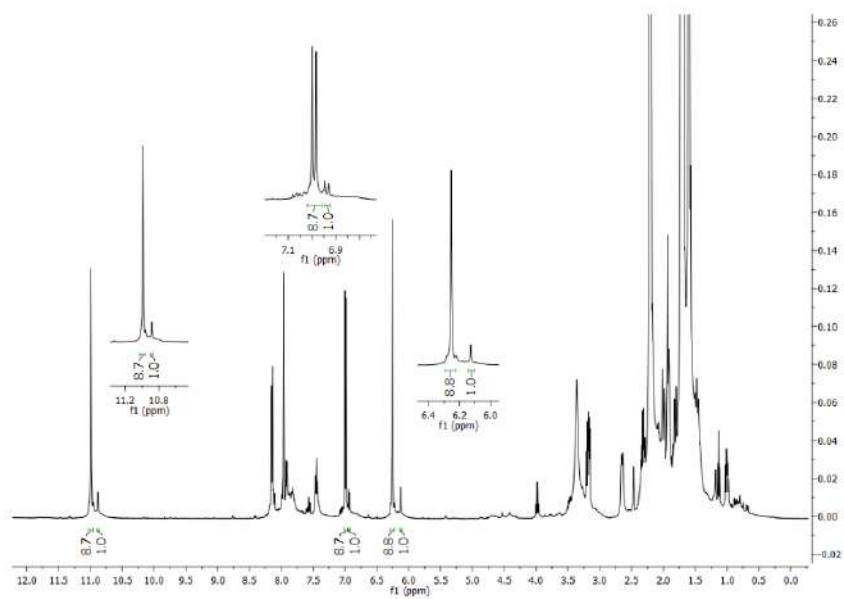
**1H-RMN para la determinación de rd en la adición aldólica de ciclohexanona a isatinas (capítulo 2).**

(*R*)-3-hidroxi-5-nitro-3-((*S*)-2-oxociclohexil)indolin-2-ona, (*3R,2'S*)-**18a**

Producto Racémico

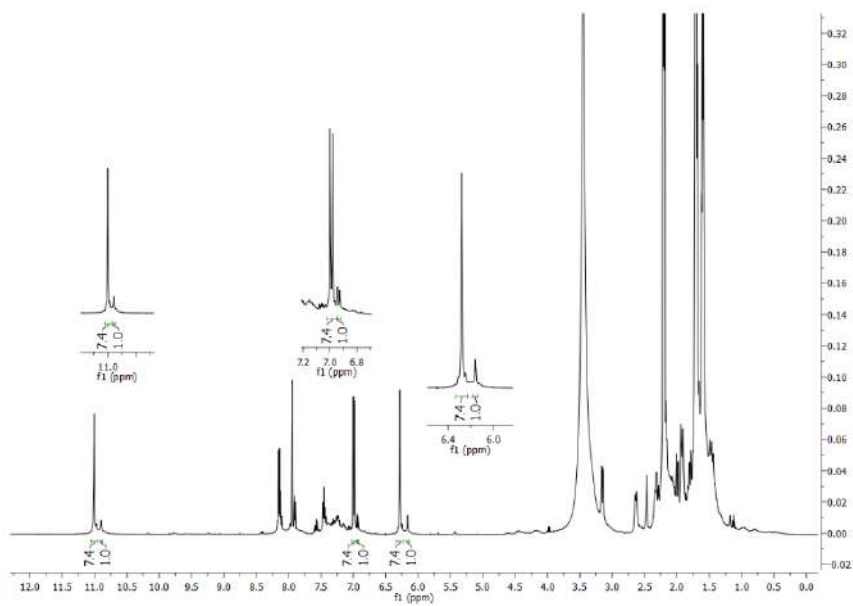


Producto Crudo (3*R*,2'*S*)-**18a**; (d.r. = 90:10)

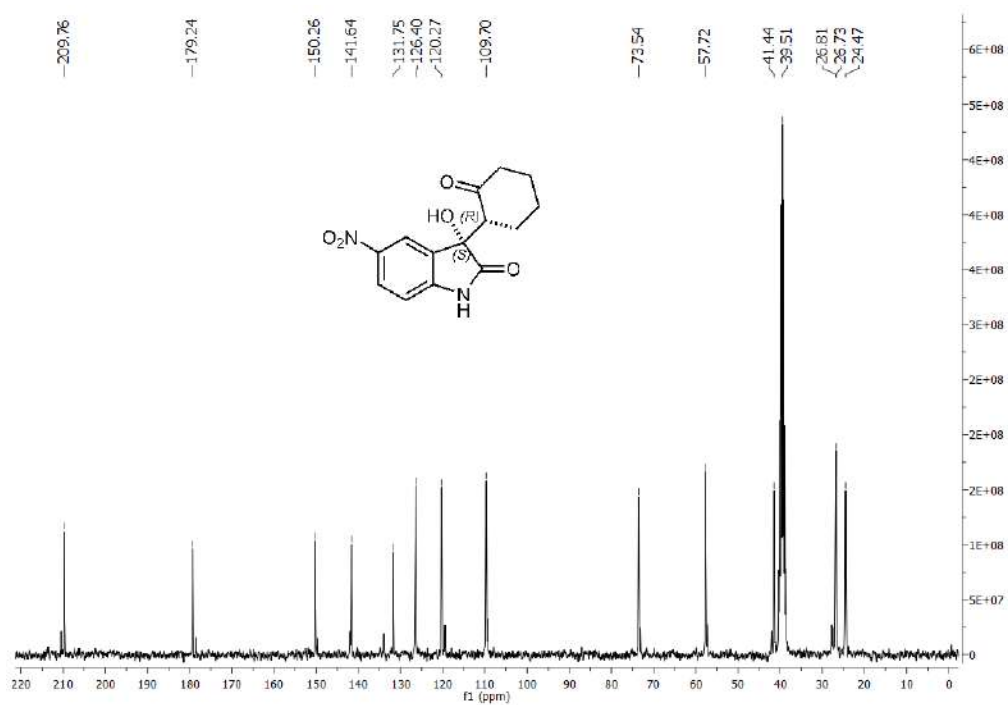
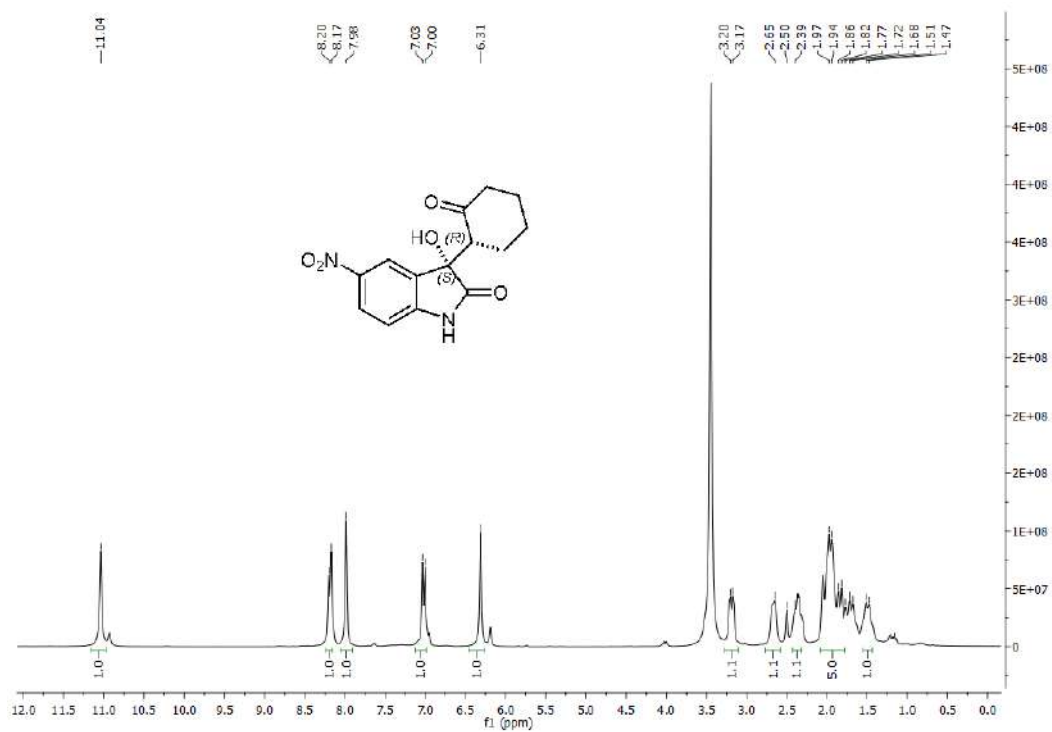


(*S*)-3-hidroxi-5-nitro-3-((*R*)-2-oxociclohexil)indolin-2-ona, (3*S*,2'*R*)-**18a** (*ent*-**18a**).

Producto crudo. (d.r. = 88:12).

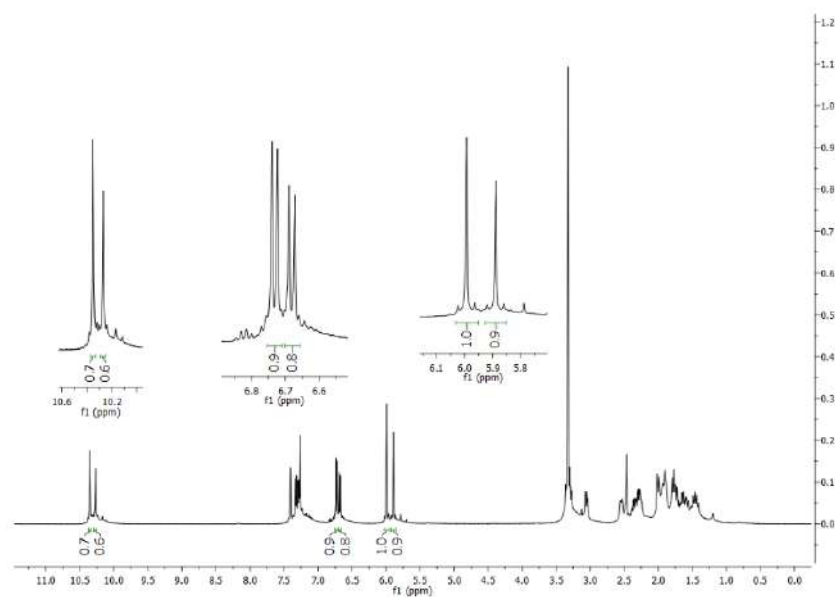


Producto Puro **18a**, (Mismo espectro ambos enantiomeros).

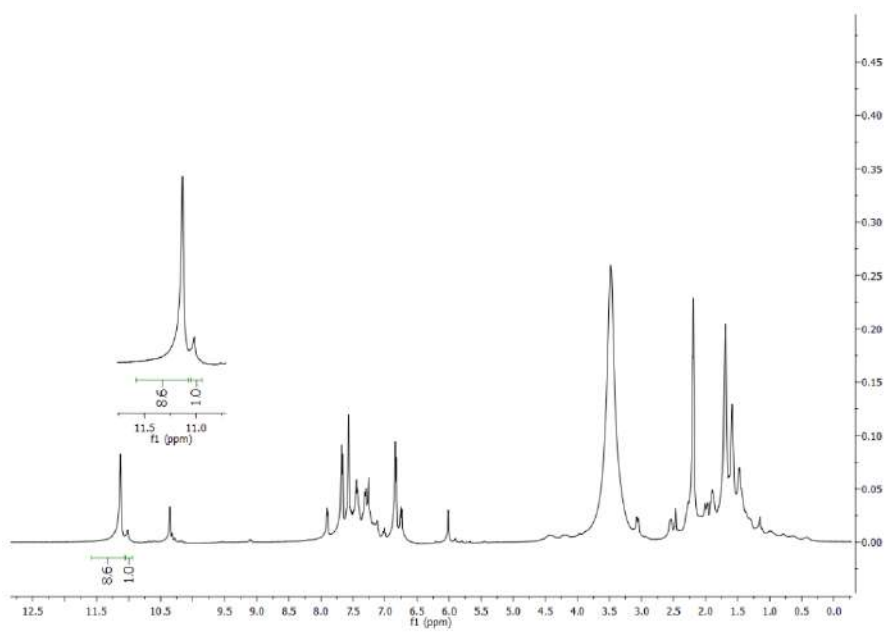


(*R*)-5-bromo-3-hidroxi-3-((*S*)-2-oxociclohexil)indolin-2-ona, (3*R*,2'*S*)-**18b**

Producto Racémico.

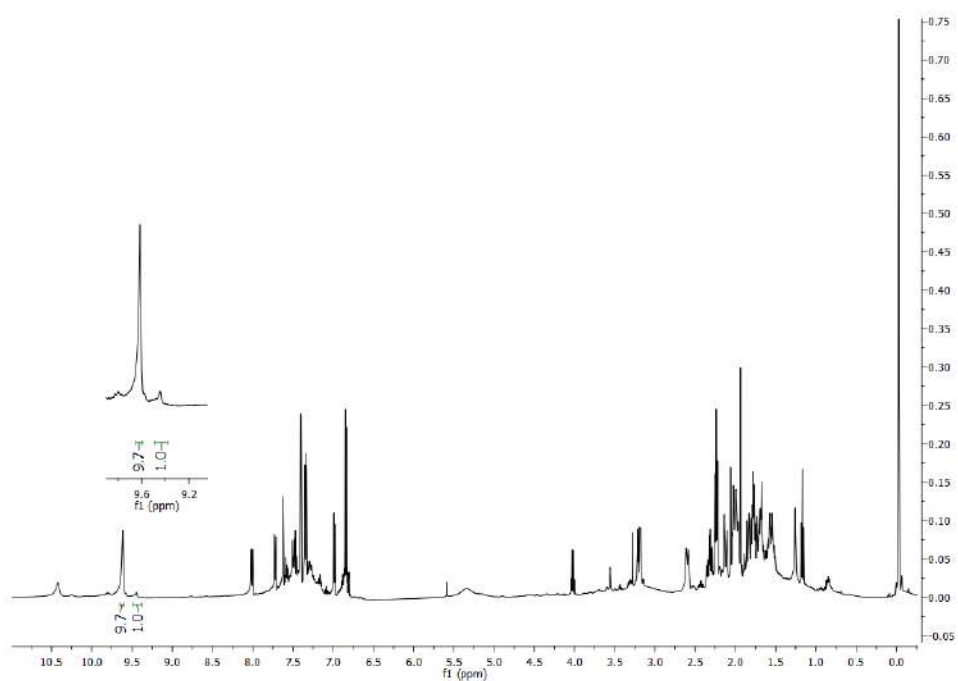


Producto crudo. (d.r. = 90:10); (3*R*,2'*S*)-**18b**

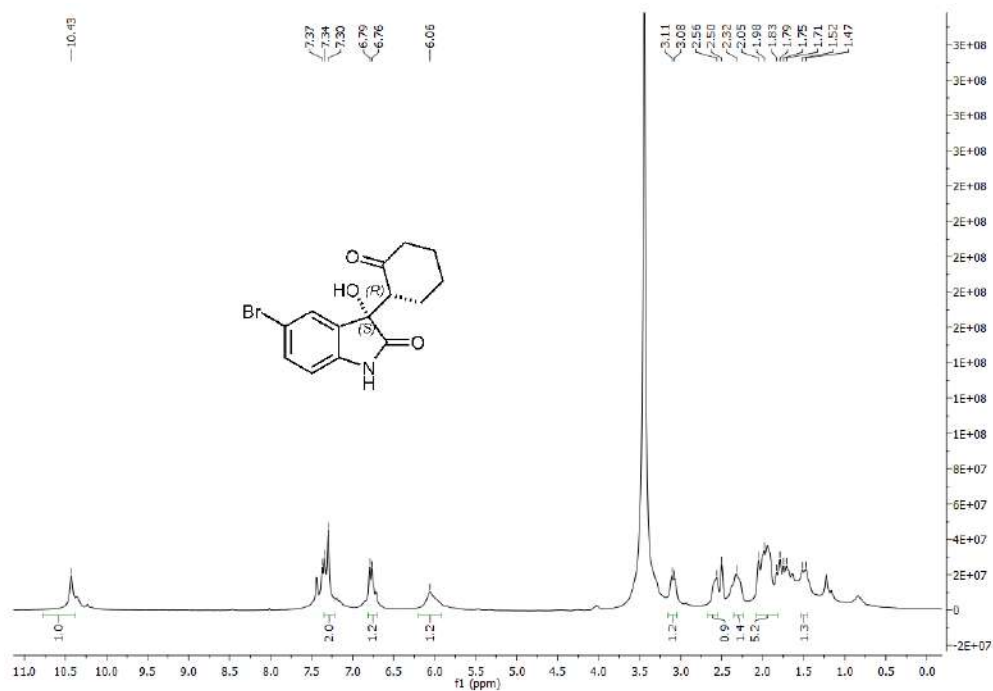


(S)-5-bromo-3-hidroxi-3-((R)-2-oxociclohexil)indolin-2-ona, (3S,2'R)-**18b** (*ent*-**18b**)

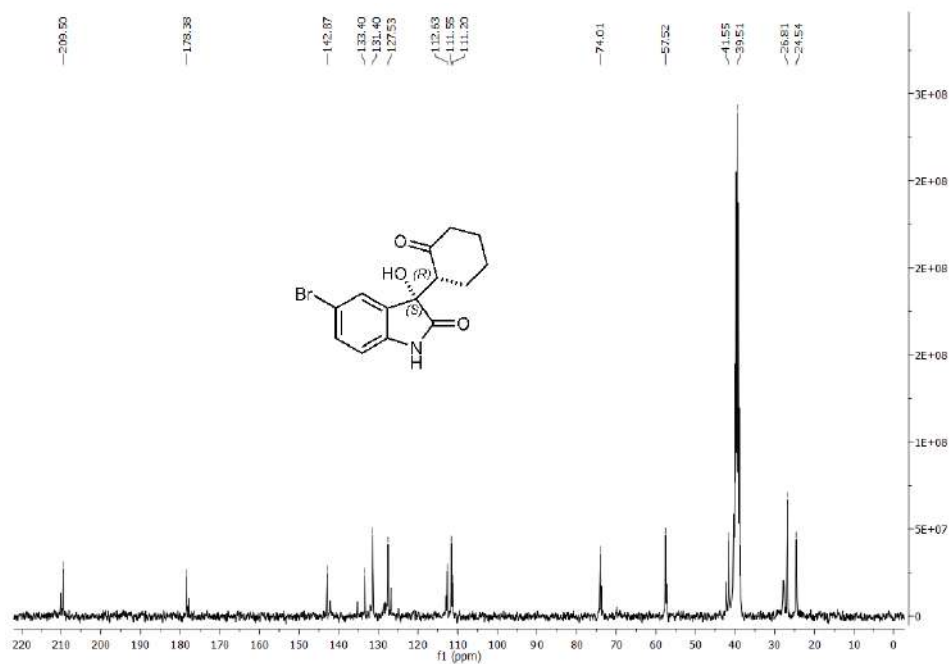
Producto Crudo. (d.r. = 90:10)



Producto puro para **18b**. (Mismo espectro ambos enantiómeros).

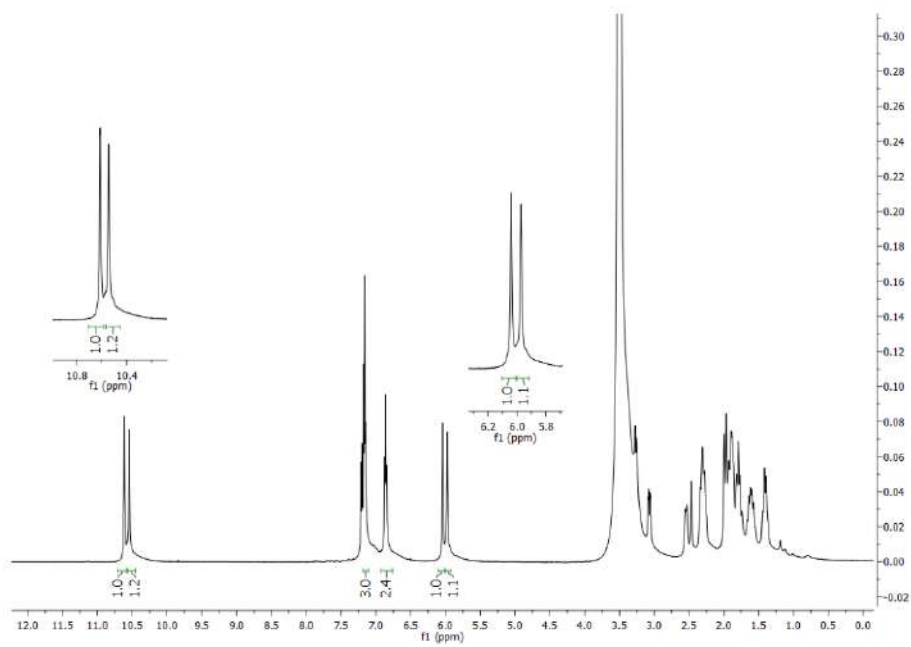




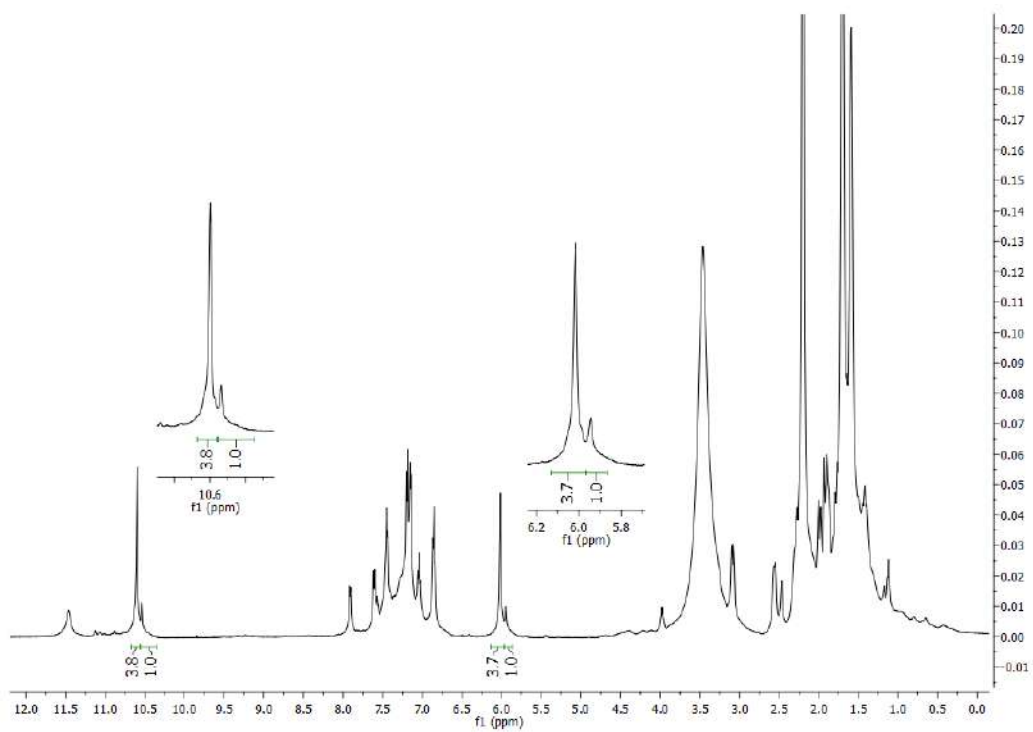


(R)-7-cloro-3-hidroxi-((S)-2-oxociclohexil)indolin-2-ona, (3R,2'S)-**18c**

Producto racémico.

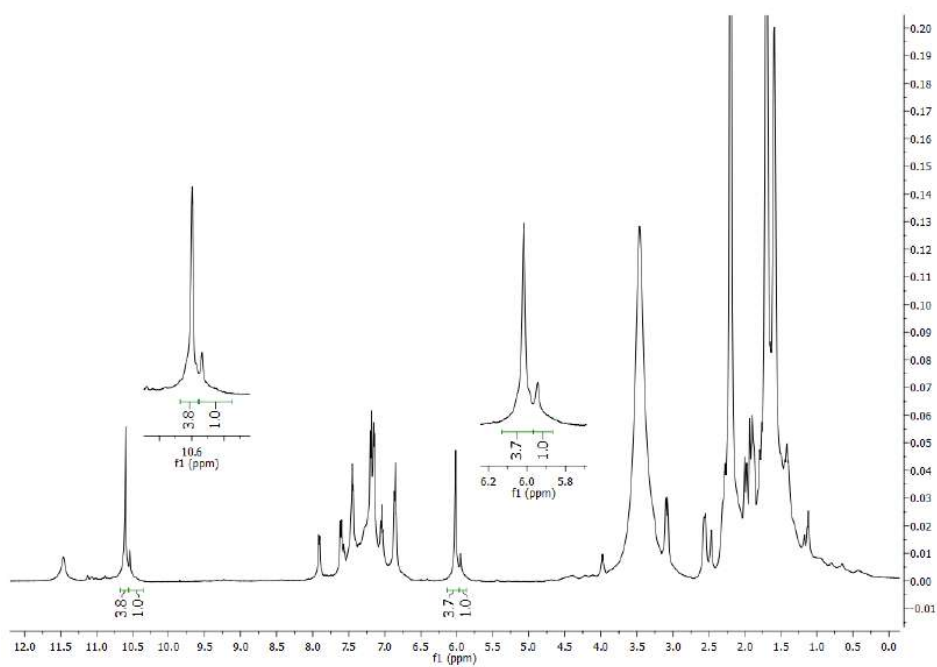


Producto Crudo. (3*R*,2'*S*)-**18c** (d.r. = 79:21)

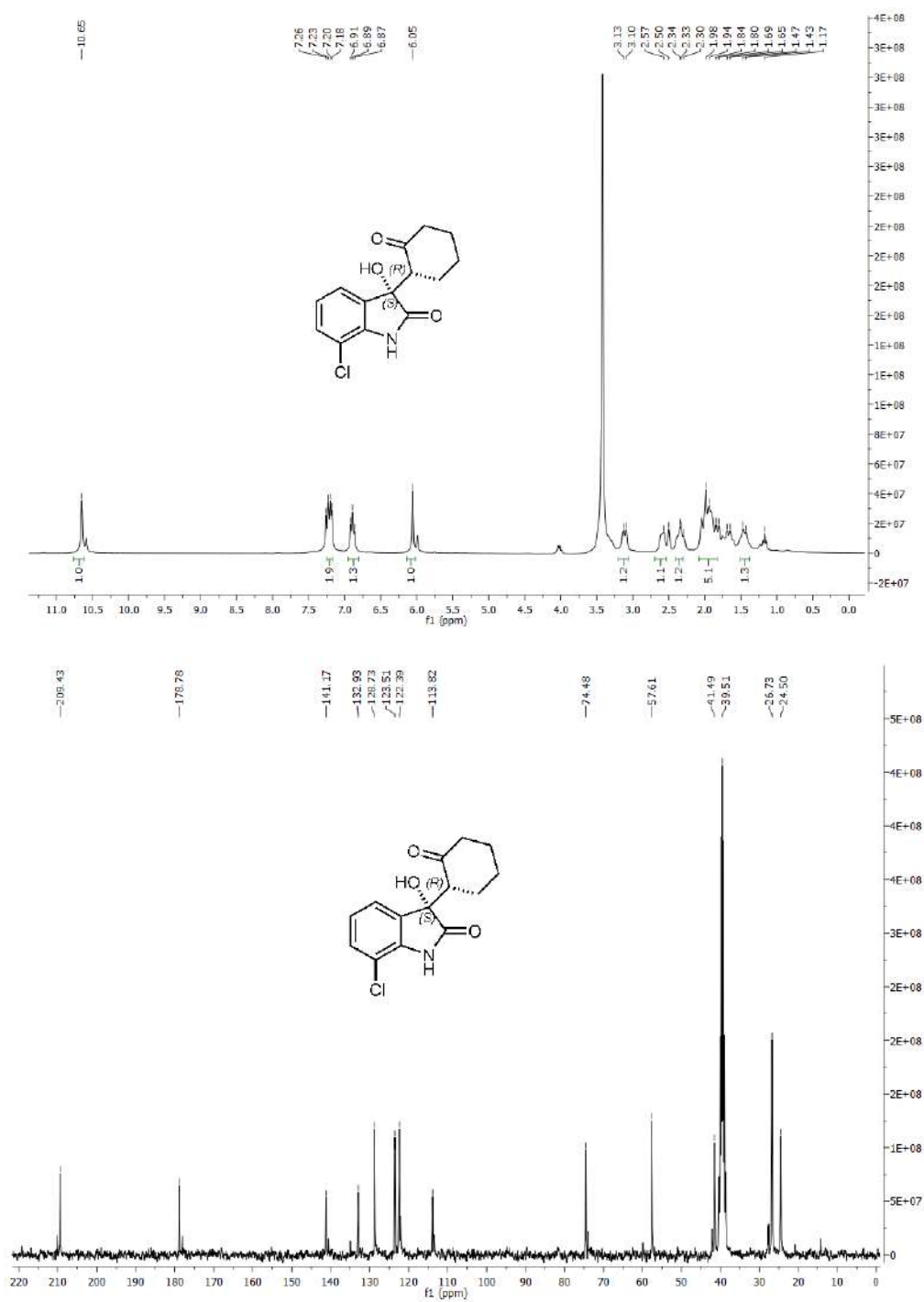


(*S*)-7-cloro-3-hidroxi-((*R*)-2-oxociclohexil)indolin-2-ona, (3*S*,2'*R*)-**18c** (*ent*-**18c**)

Producto Crudo. (d.r. = 79:21).

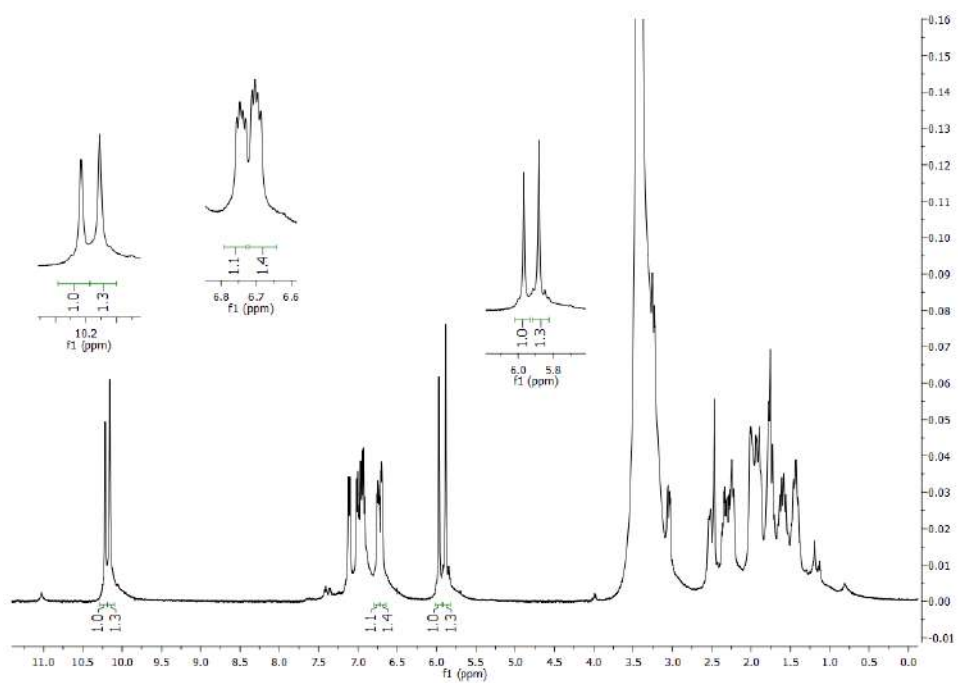


Producto Puro **18c** (mismo espectro ambos enantiómeros).

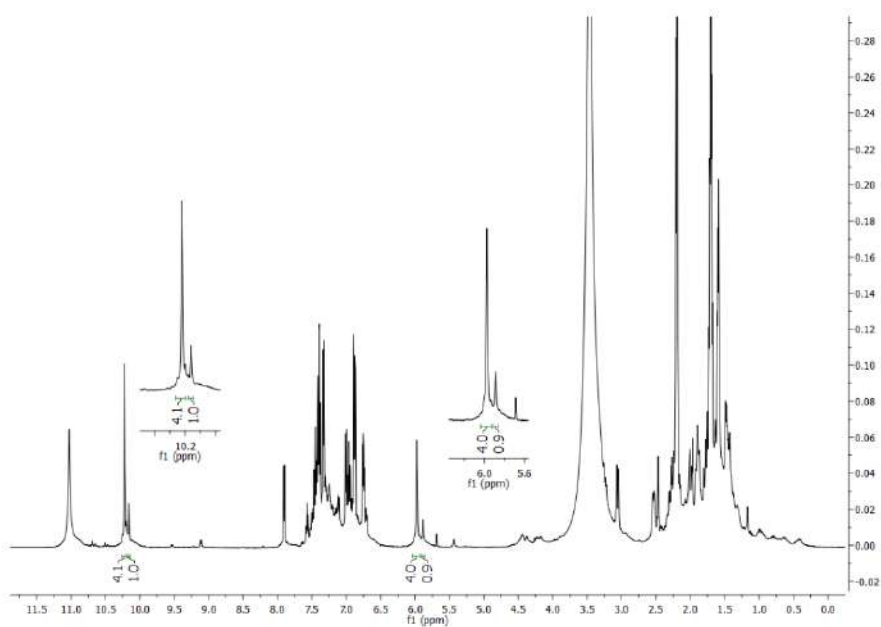


(*R*)-5-fluoro-hidroxi-3-((*S*)-2-oxociclohexil)indolin-2-ona, (3*R*,2'*S*)-**18d**.

Producto Racémico.

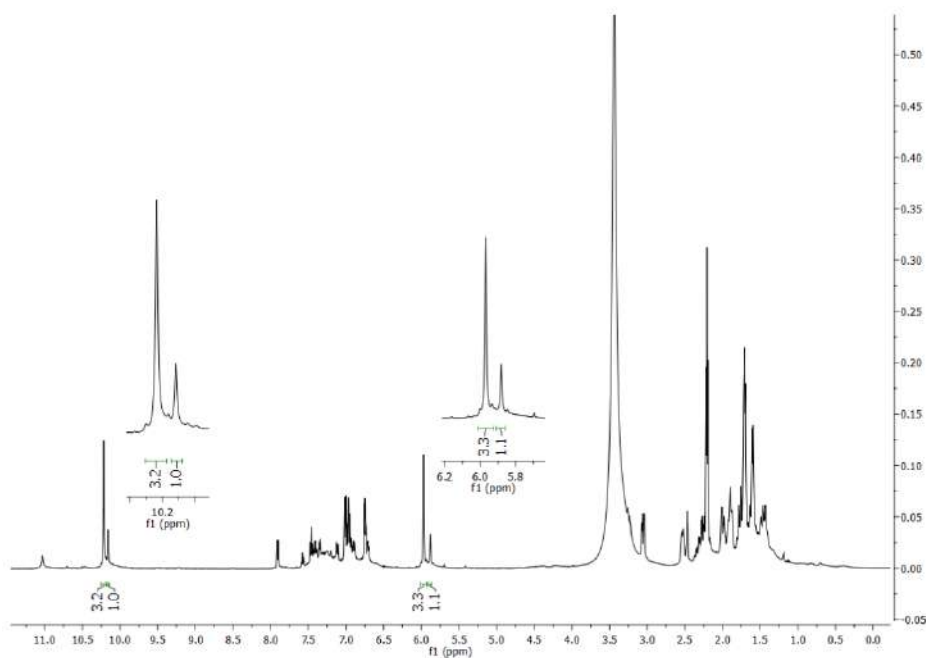


Producto crudo (3*R*,2'*S*)-**18d**. (d.r. = 80:20)

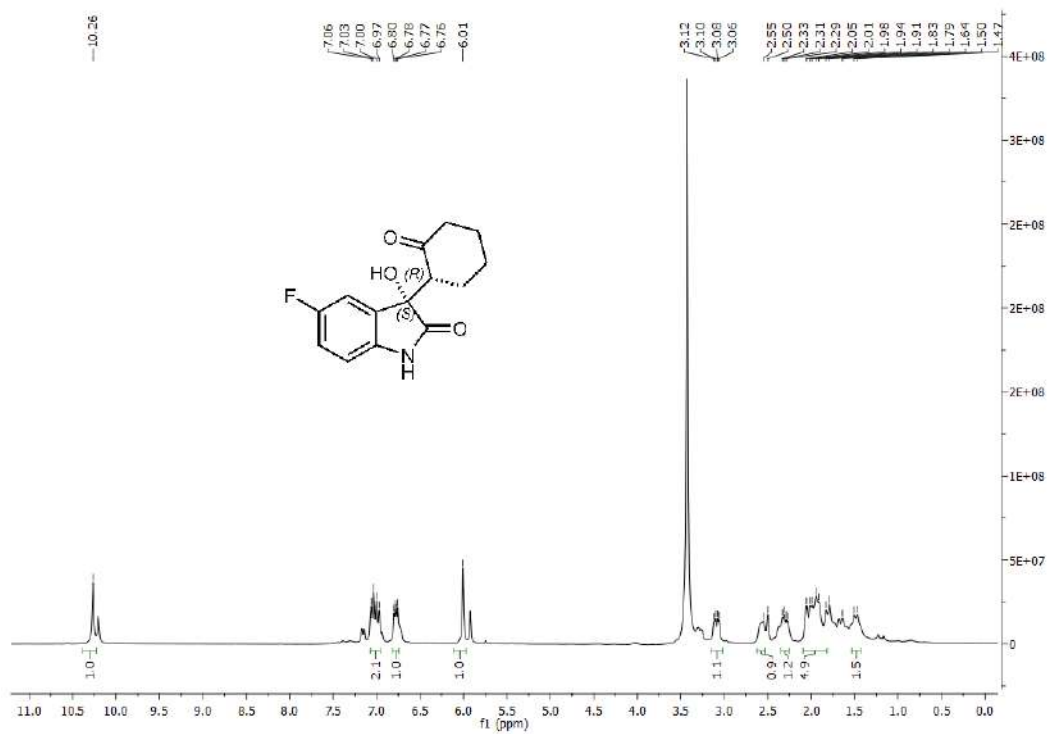


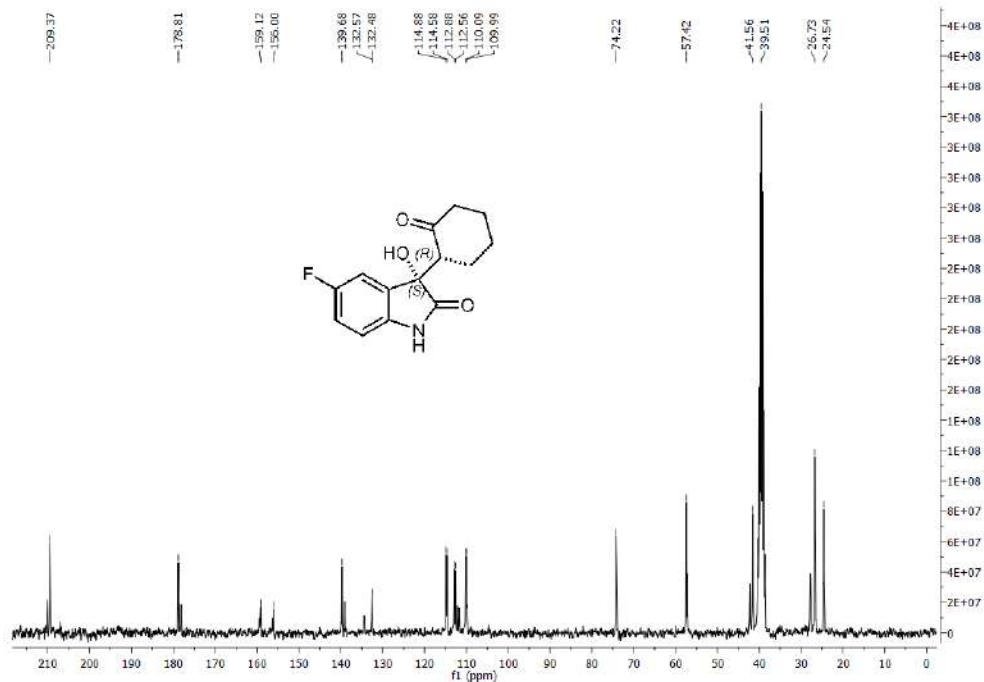
(S)-5-fluoro-hidroxi-3-((R)-2-oxociclohexil)indolin-2-ona, (3S,2'R)-**18d** (*ent*-**18d**)

Producto crudo. (d.r. = 76:24)



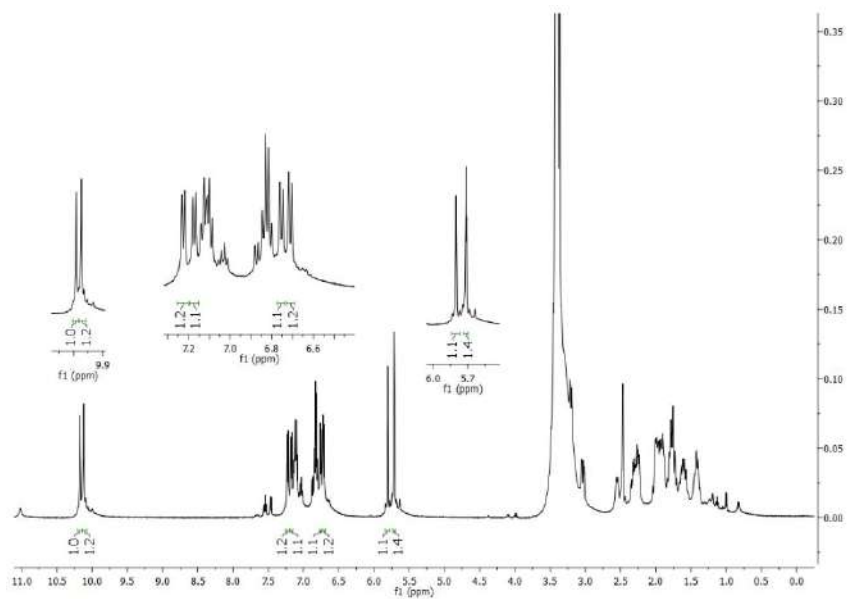
Producto Puro **18d** (mismo espectro ambos enantiómeros).



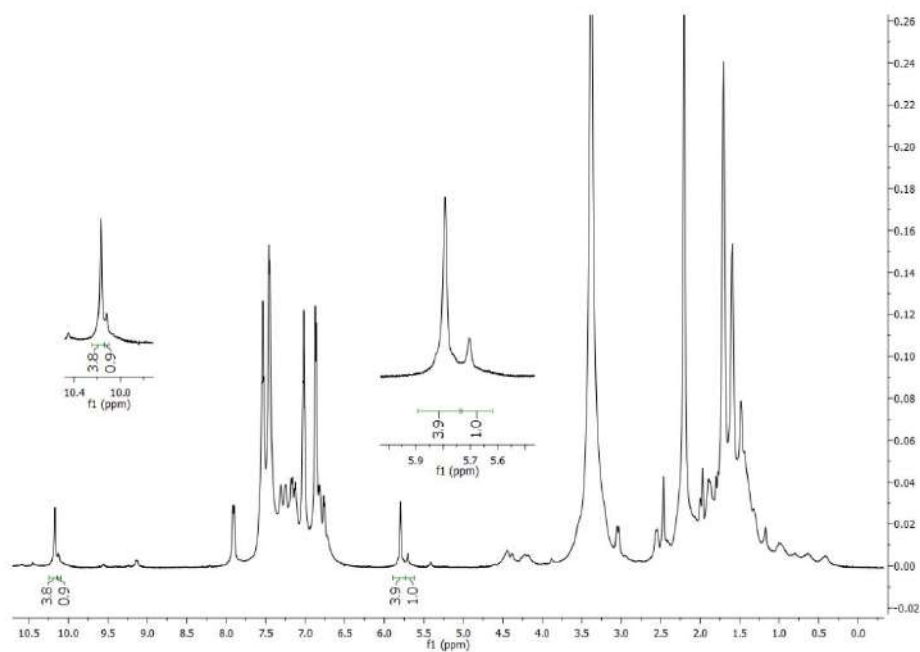


(R)-3-hidroxi-3-((S)-2-oxociclohexil)indolin-2-ona, (3R,2'S)-**18e**

Producto racémico.

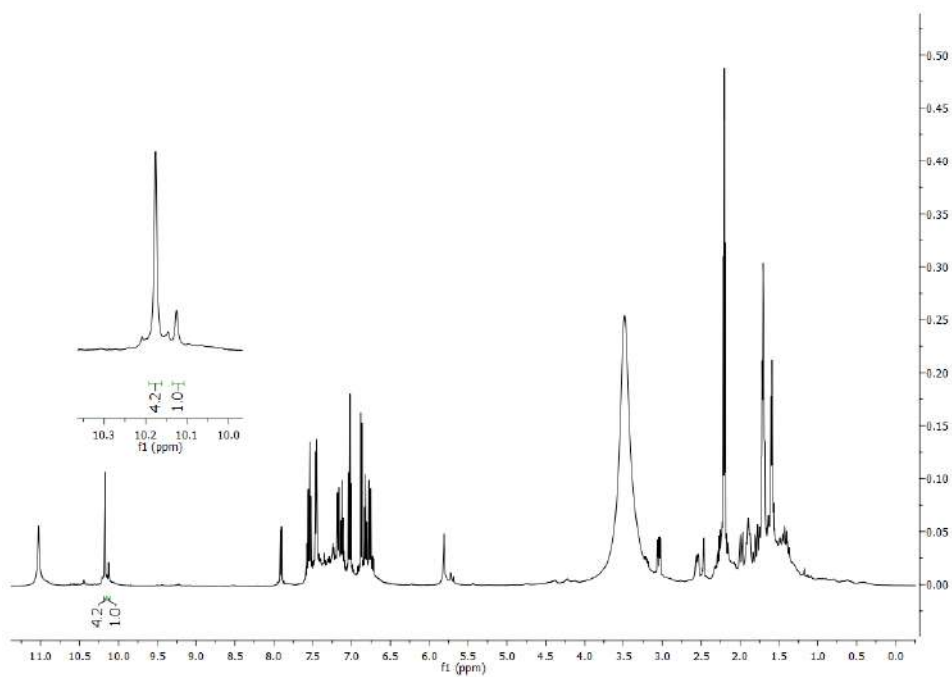


Producto crudo (3*R*,2'*S*)-**18e**. (d.r. = 80:20)

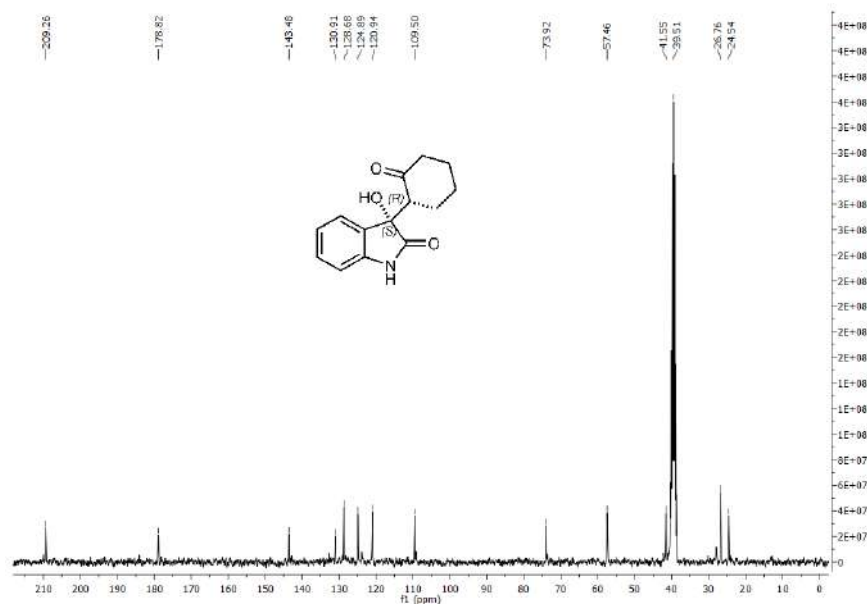
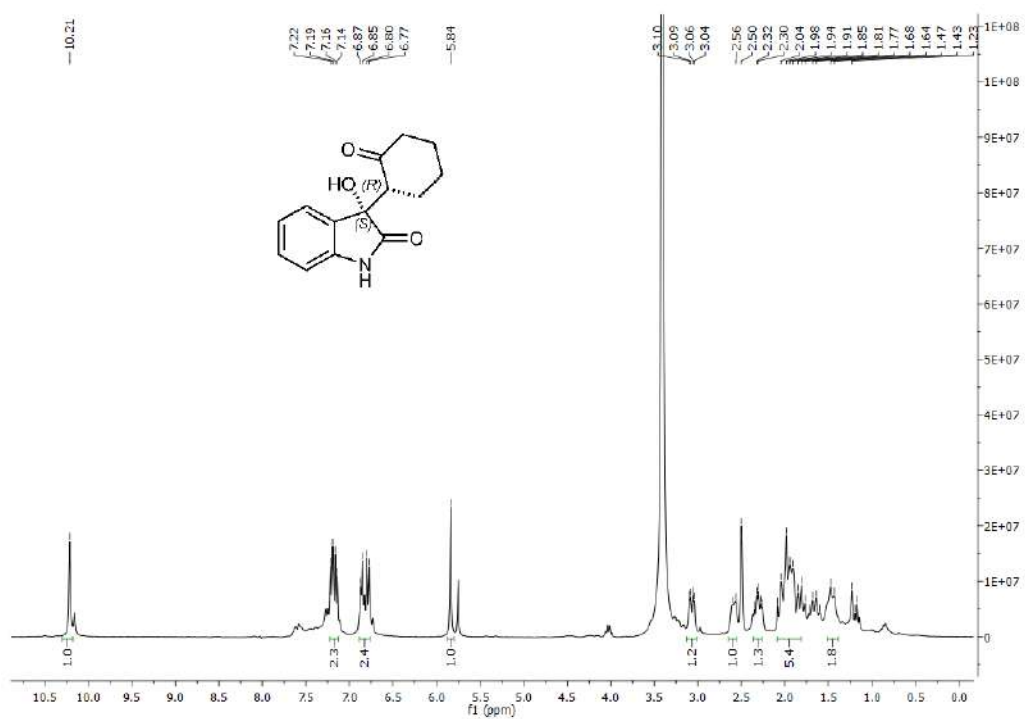


(*S*)-3-hidroxi-3-((*R*)-2-oxociclohexil)indolin-2-ona, (3*S*,2'*R*)-**18e** (*ent*-**18e**)

Producto crudo. (d.r. = 81:19)

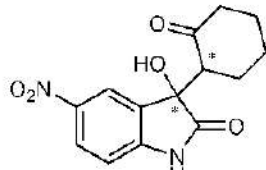


Producto puro **18e** (mismo espectro ambos enantiomeros).

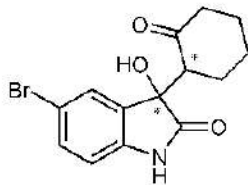
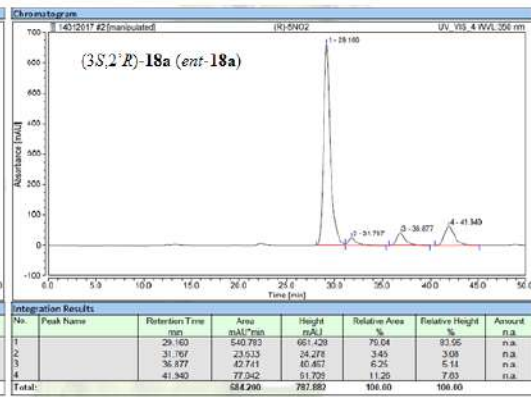
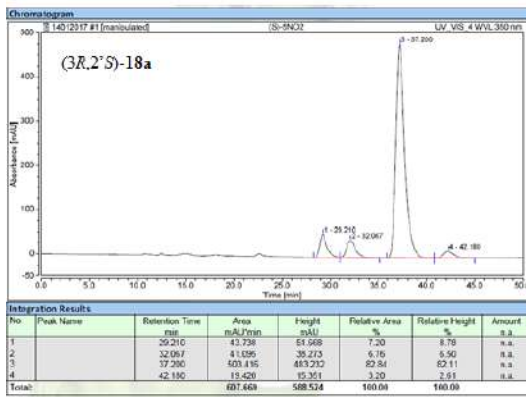
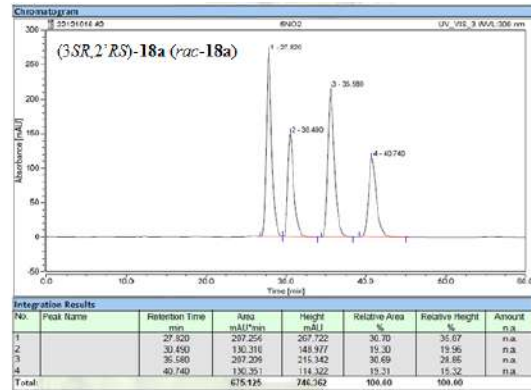




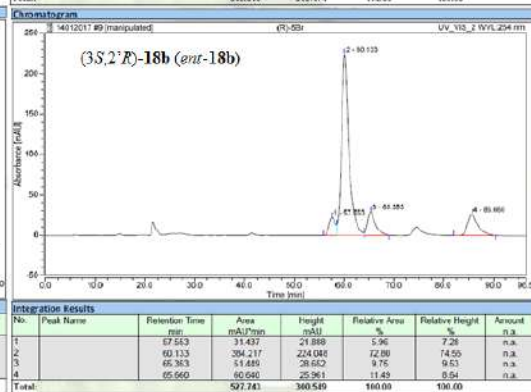
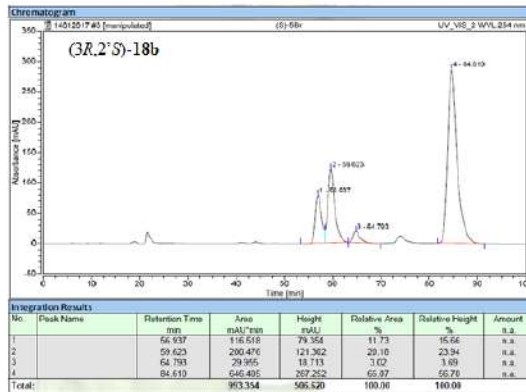
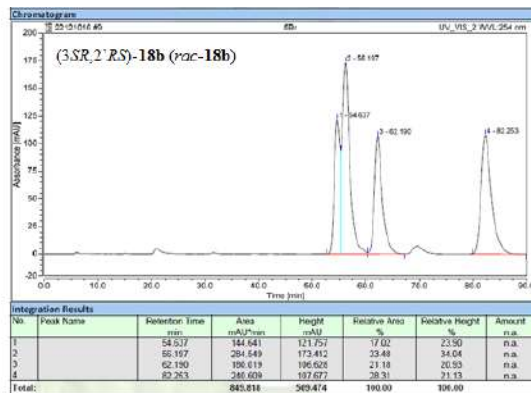
HPLC quiral para la determinación de la re en la adición aldólica de ciclohexanona a isatinas.

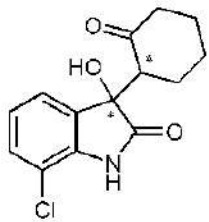


Chiralpack® AD-H  
Hex-IPA 8:2  
0.5 mL/min, 50 min  
210 nm

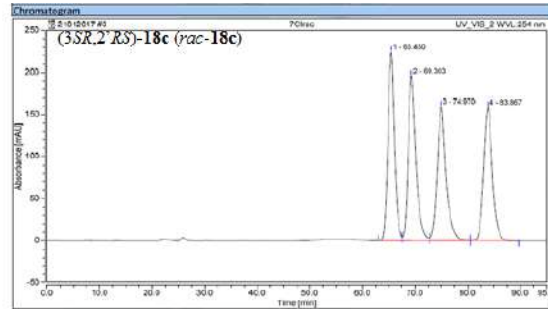


Chiralpack® AD-H  
Hex-IPA 9:1  
0.5 mL/min, 90 min  
210 nm

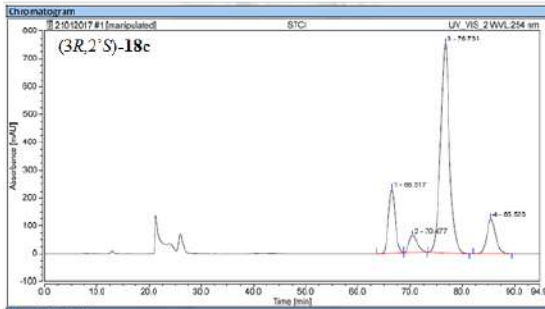




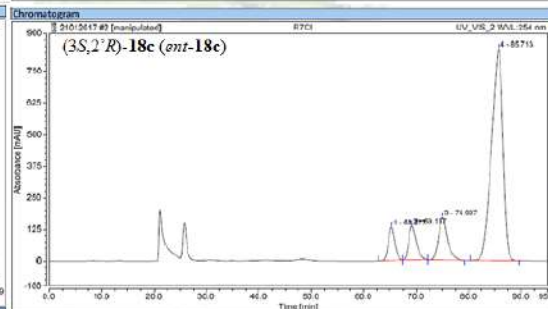
Chilarpack® AD-H  
Hex-IPA 9:1  
0.5 mL/min, 90 min  
210 nm



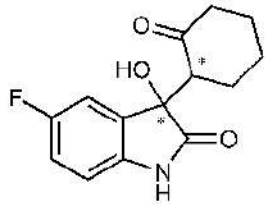
No.	Peak Name	Retention Time [min]	Area [mAU*min]	Height [mAU]	Relative Area [%]	Relative Height [%]	Amount [n.a.]
1		66.460	324.789	224.647	25.49	30.38	n.a.
2		69.303	332.961	186.421	25.13	26.56	n.a.
3		74.900	310.454	159.912	24.37	21.51	n.a.
4		81.897	305.974	158.688	24.61	21.45	n.a.
Total:			1273.676	739.567	100.00	100.00	



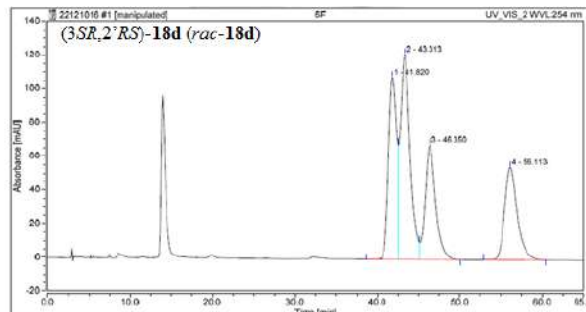
No.	Peak Name	Retention Time [min]	Area [mAU*min]	Height [mAU]	Relative Area [%]	Relative Height [%]	Amount [n.a.]
1		66.517	334.546	227.991	15.41	19.59	n.a.
2		70.477	109.388	59.895	5.04	5.15	n.a.
3		76.733	1485.978	751.660	68.58	64.62	n.a.
4		85.523	249.016	121.897	11.06	18.63	n.a.
Total:			2179.422	1163.143	100.00	100.00	



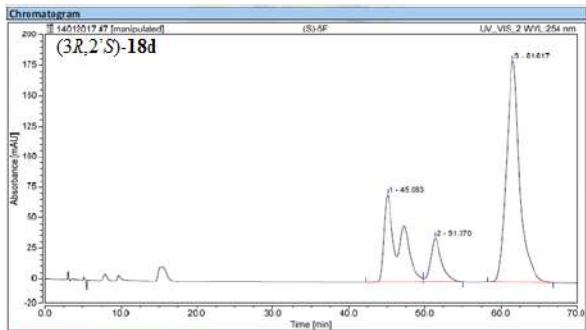
No.	Peak Name	Retention Time [min]	Area [mAU*min]	Height [mAU]	Relative Area [%]	Relative Height [%]	Amount [n.a.]
1		66.277	190.437	131.821	4.69	10.31	n.a.
2		69.167	227.914	104.862	9.00	10.61	n.a.
3		74.997	330.191	160.447	11.60	13.25	n.a.
4		88.713	2099.089	836.609	73.72	65.83	n.a.
Total:			2847.530	1270.339	100.00	100.00	



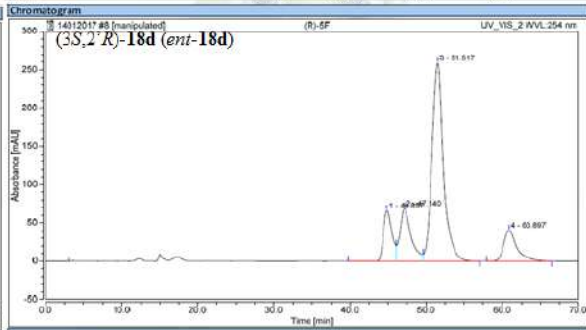
Chilarpack® AD-H  
Hex-IPA 93:7  
1.0 mL/min, 65 min  
210 nm



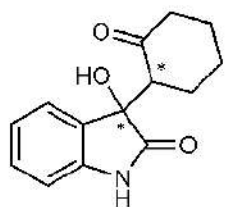
No.	Peak Name	Retention Time [min]	Area [mAU*min]	Height [mAU]	Relative Area [%]	Relative Height [%]	Amount [n.a.]
1		41.820	122.199	108.134	24.96	30.54	n.a.
2		43.313	168.341	121.785	34.38	34.50	n.a.
3		46.350	182.252	69.086	20.88	19.29	n.a.
4		56.113	96.838	54.961	19.78	15.57	n.a.
Total:			489.624	352.968	100.00	100.00	



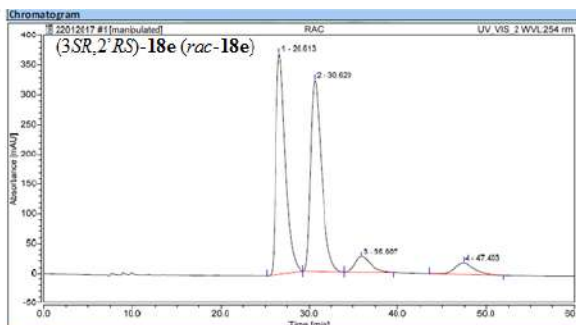
No.	Peak Name	Retention Time [min]	Area [mAU*min]	Height [mAU]	Relative Area [%]	Relative Height [%]	Amount [n.a.]
1		45.083	170.349	71.809	28.04	24.80	n.a.
2		51.370	62.514	35.884	10.29	12.39	n.a.
3		61.617	374.577	181.854	61.66	62.81	n.a.
Total:			607.441	289.546	100.00	100.00	



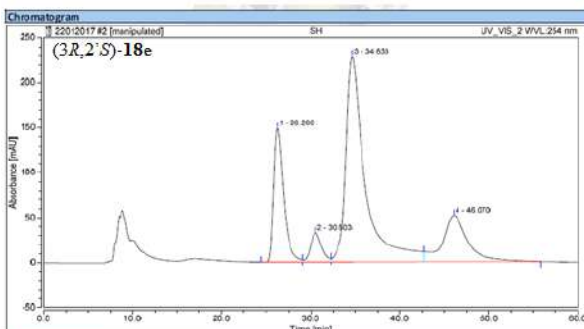
No.	Peak Name	Retention Time [min]	Area [mAU*min]	Height [mAU]	Relative Area [%]	Relative Height [%]	Amount [n.a.]
1		44.857	86.199	66.251	11.69	15.23	n.a.
2		47.140	119.291	68.123	16.18	16.89	n.a.
3		51.517	459.403	259.006	51.11	59.55	n.a.
4		60.897	81.179	49.522	11.01	9.32	n.a.
Total:			737.072	434.904	100.00	100.00	



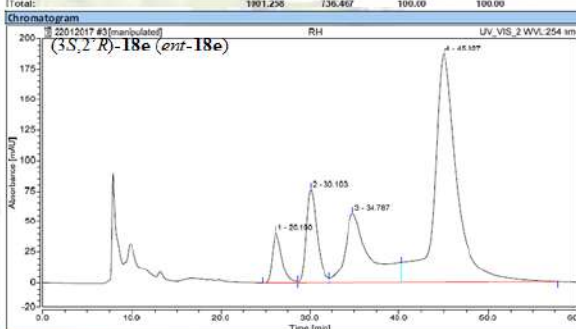
Chilarpack® OJ  
 Ilex-IPA 8:2  
 0.5 mL/min, 50 min  
 210 nm



No.	Peak Name	Retention Time [min]	Area [mAU*min]	Height [mAU]	Relative Area [%]	Relative Height [%]	Amount [n.a.]
1		26.613	453.426	370.969	45.29	50.37	n.a.
2		30.620	451.403	321.925	45.08	43.71	n.a.
3		35.907	50.690	25.493	5.06	3.46	n.a.
4		47.403	45.739	18.109	4.57	2.46	n.a.
Total:			1001.258	736.497	100.00	100.00	



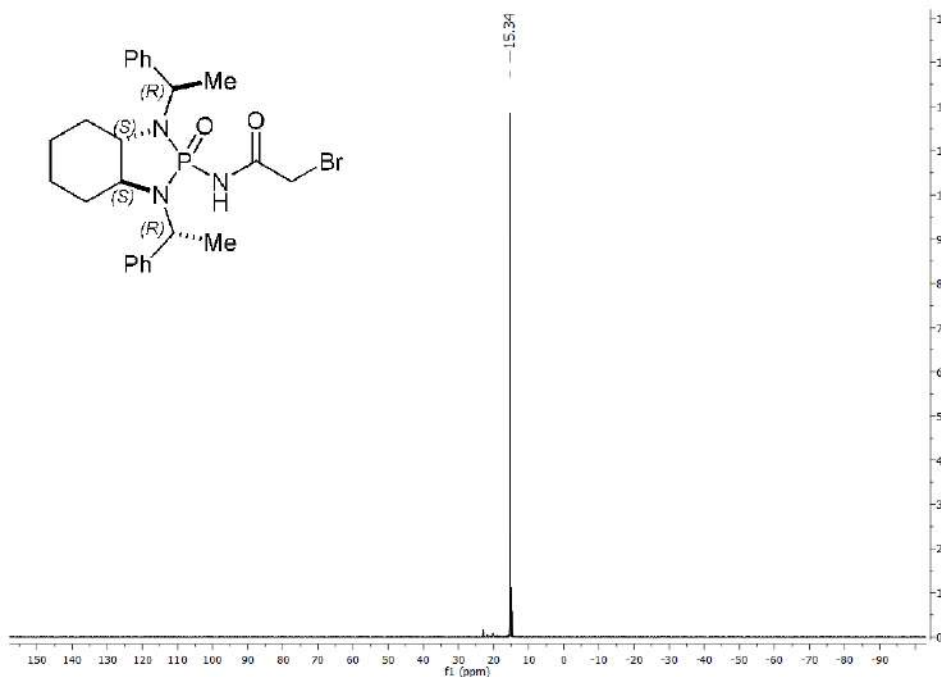
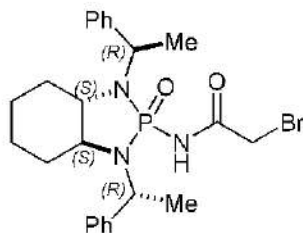
No.	Peak Name	Retention Time [min]	Area [mAU*min]	Height [mAU]	Relative Area [%]	Relative Height [%]	Amount [n.a.]
1		26.250	187.078	149.008	19.22	32.32	n.a.
2		30.563	47.373	32.499	4.87	7.05	n.a.
3		34.633	592.718	221.070	58.53	49.47	n.a.
4		46.070	168.276	51.475	17.39	11.16	n.a.
Total:			973.444	461.052	100.00	100.00	



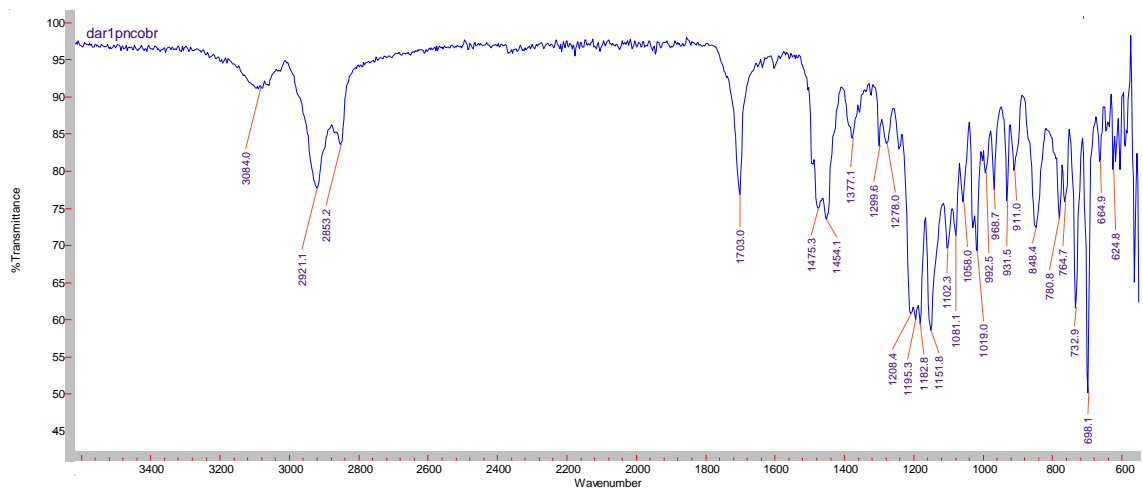
No.	Peak Name	Retention Time [min]	Area [mAU*min]	Height [mAU]	Relative Area [%]	Relative Height [%]	Amount [n.a.]
1		26.190	51.164	40.821	5.73	11.30	n.a.
2		30.103	104.314	76.488	11.75	21.17	n.a.
3		34.787	562.536	56.769	20.63	15.72	n.a.
4		45.027	187.282	187.282	61.89	51.82	n.a.
Total:			895.296	361.359	100.00	100.00	

### Espectroscopía Moléculas Capítulo 3

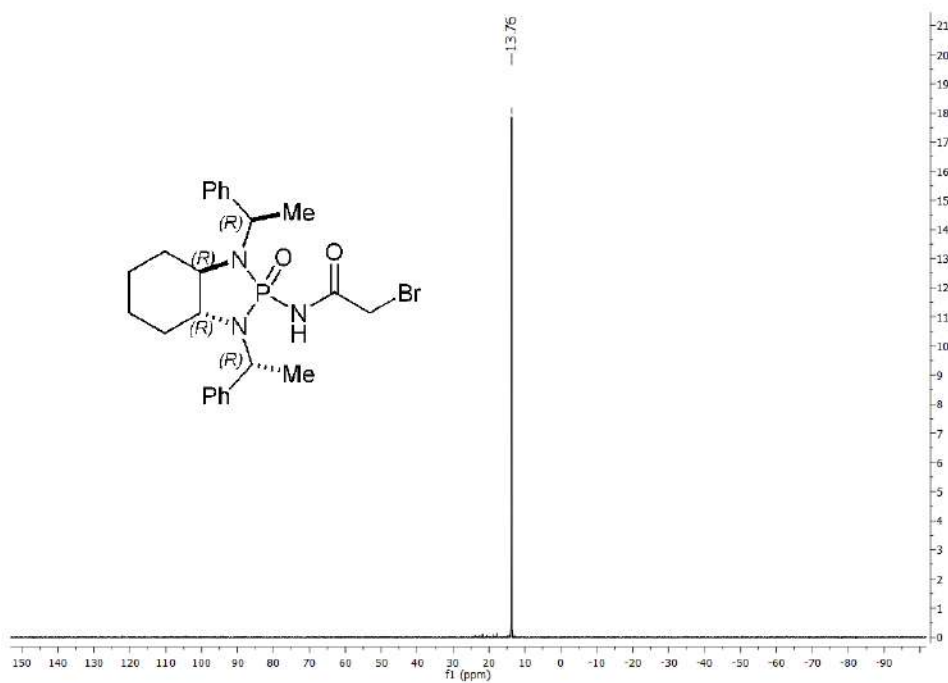
(3a*S*,7a*S*)-2-oxido-*N*-(2-bromoacetil)-octahidro-1,3-bis[(1*R*)-1-feniletil]-2*H*-1,3,2-benzodiazafosfol-2-amina, (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**21**

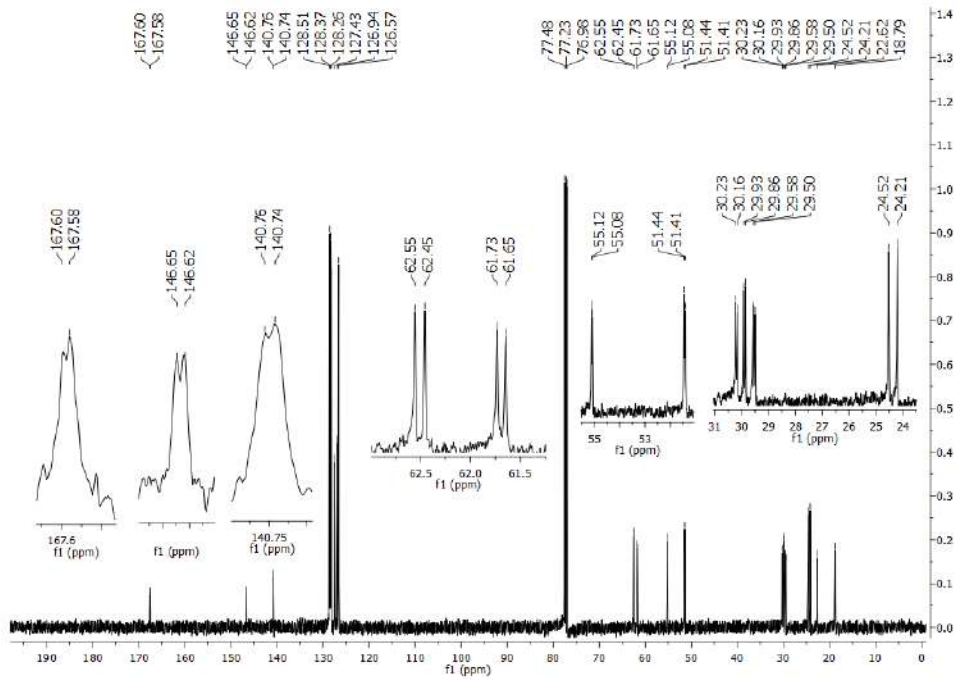
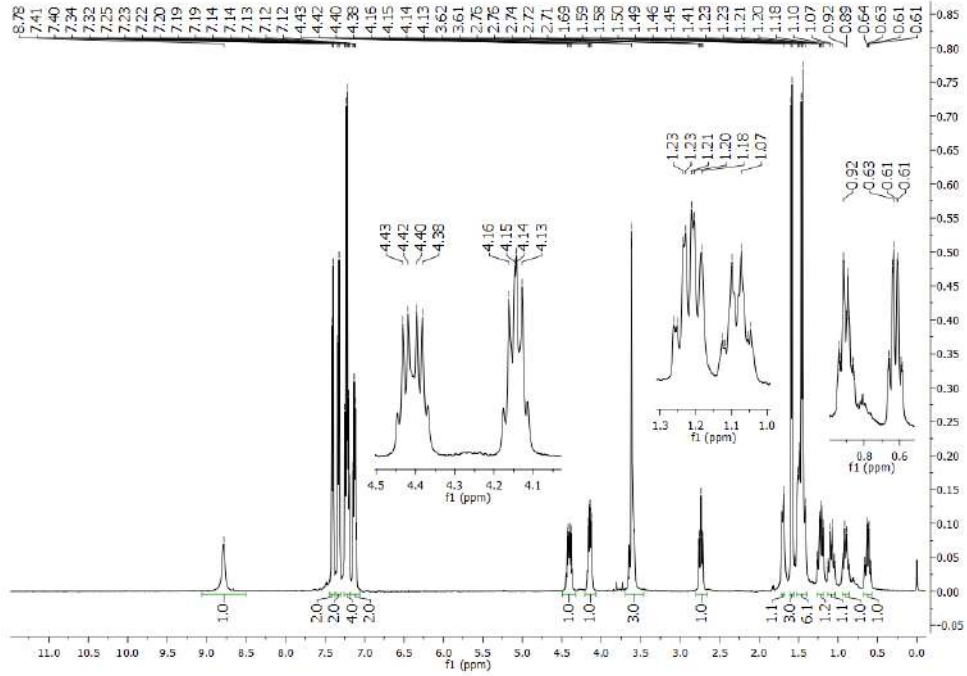


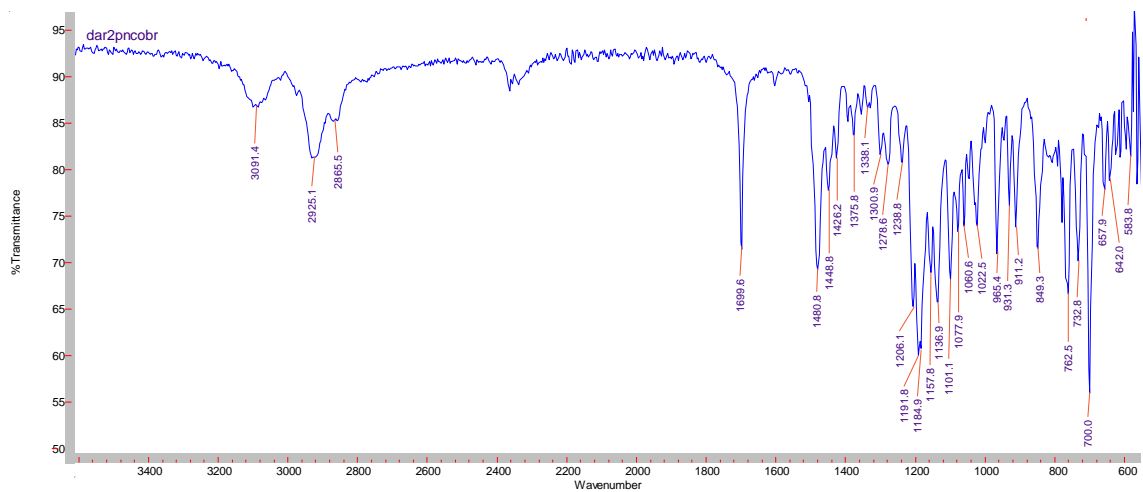




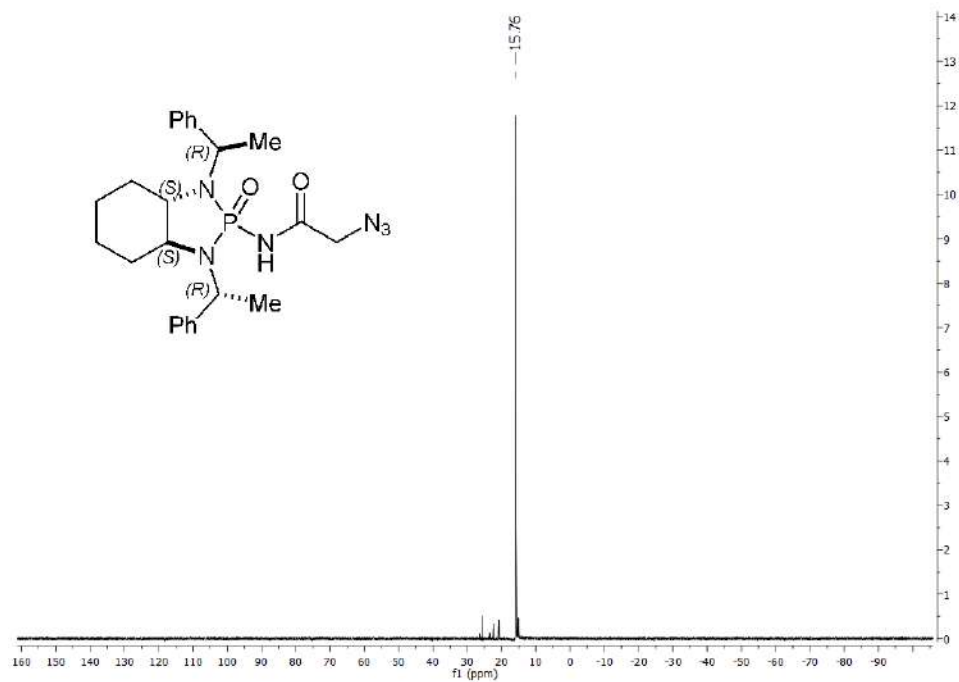
(3*aR*,7*aR*)-2-oxido-*N*-(2-bromoacetyl)-octahydro-1,3-bis[(1*R*)-1-phenylethyl]-2*H*-1,3,2-benzodiazafosfol-2-amina, (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**21**

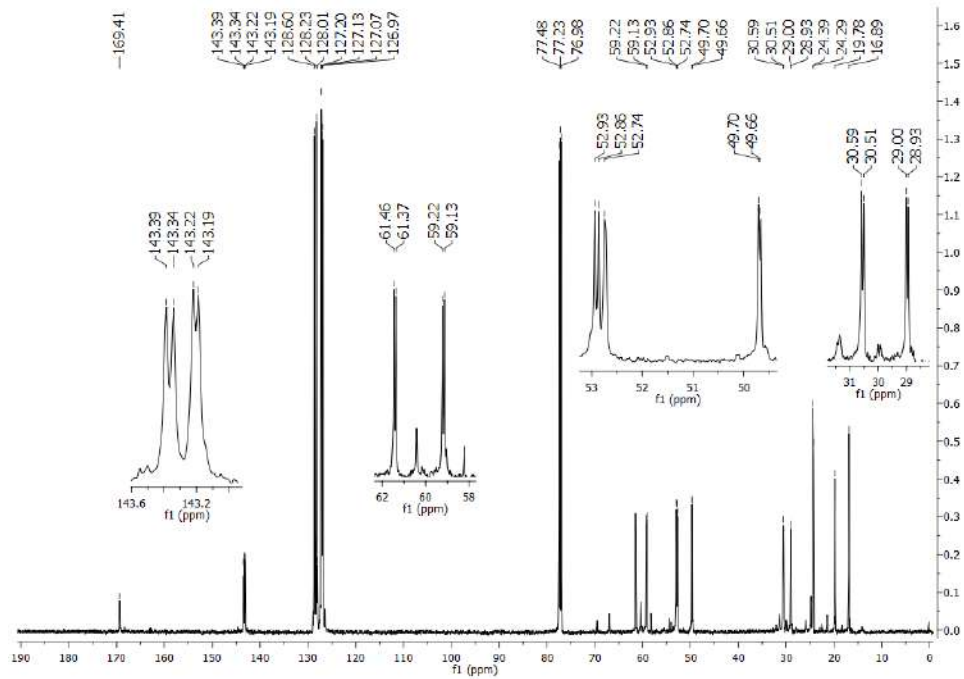
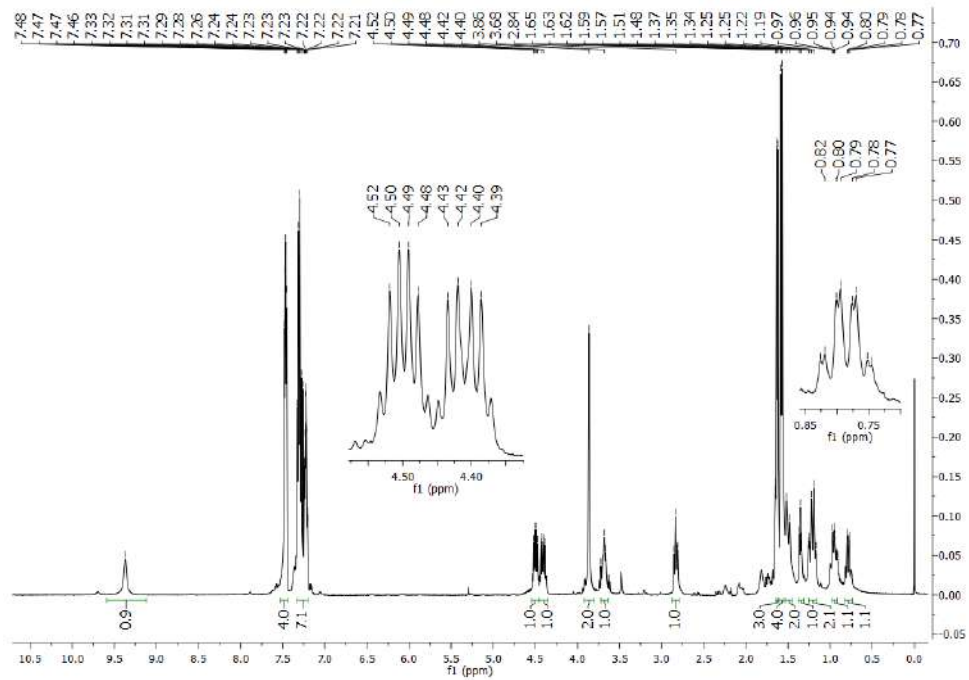




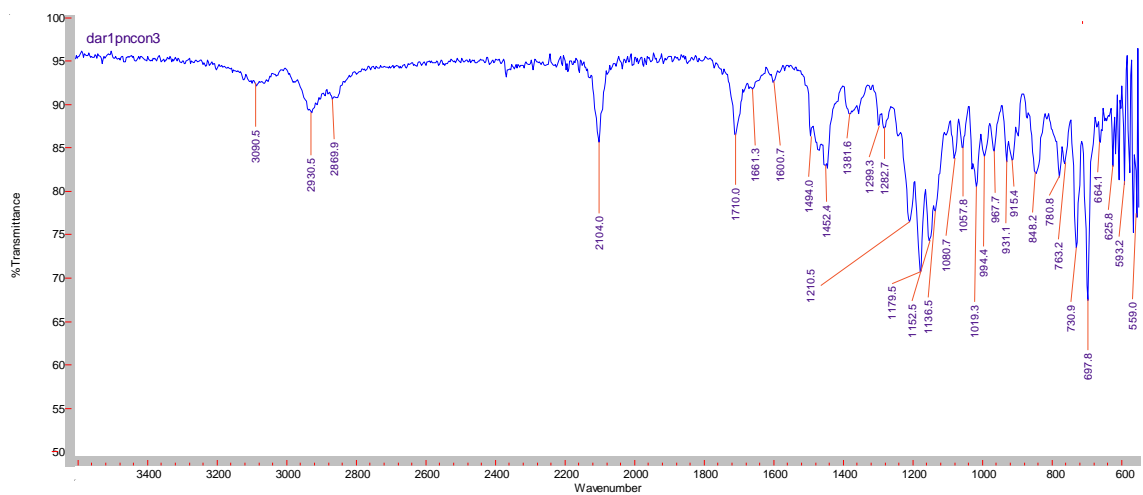


(3*aS*,7*aS*)-2-oxido-*N*-(2-azidoacetyl)-octahydro-1,3-bis[(1*R*)-1-phenylethyl]-2*H*-1,3,2-benzodiazaphosphol-2-  
amina, (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**22**

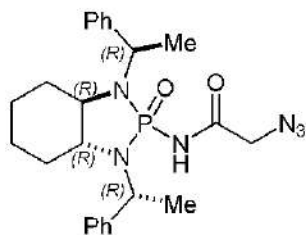
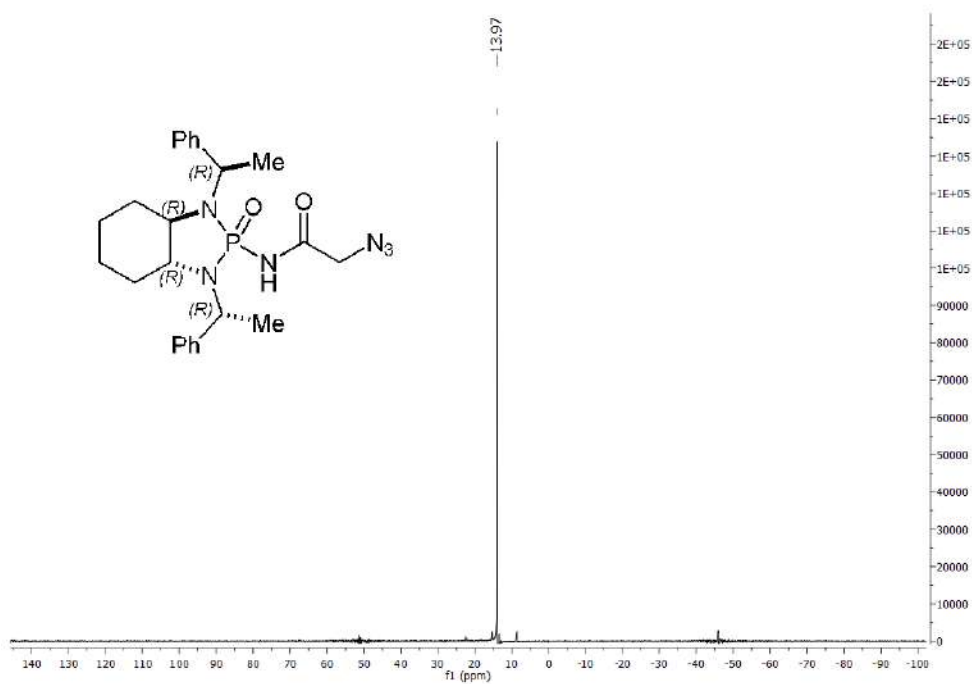


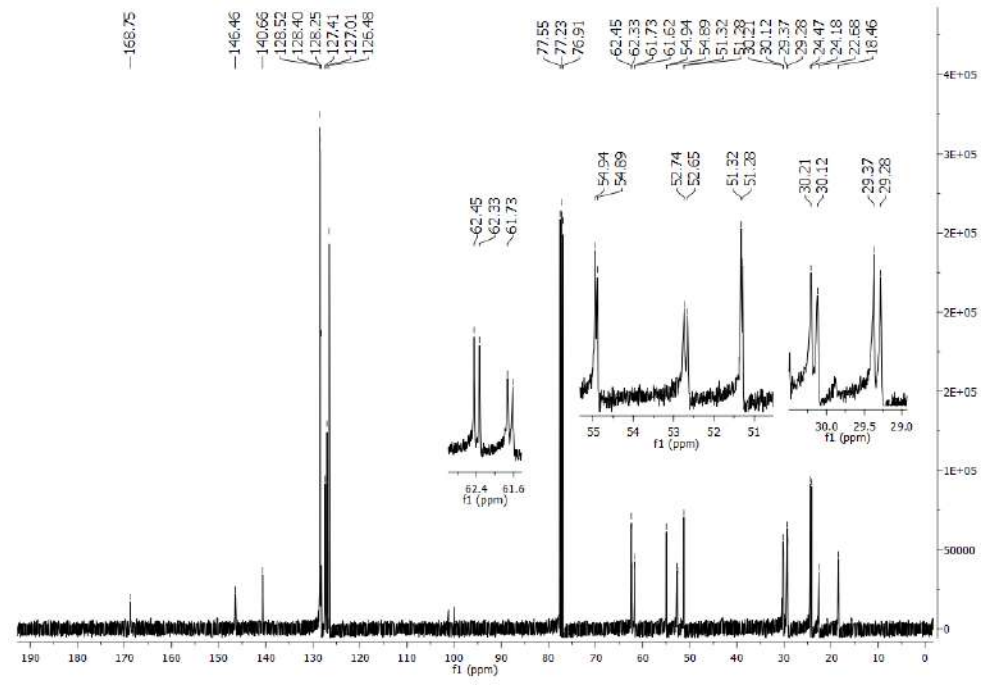
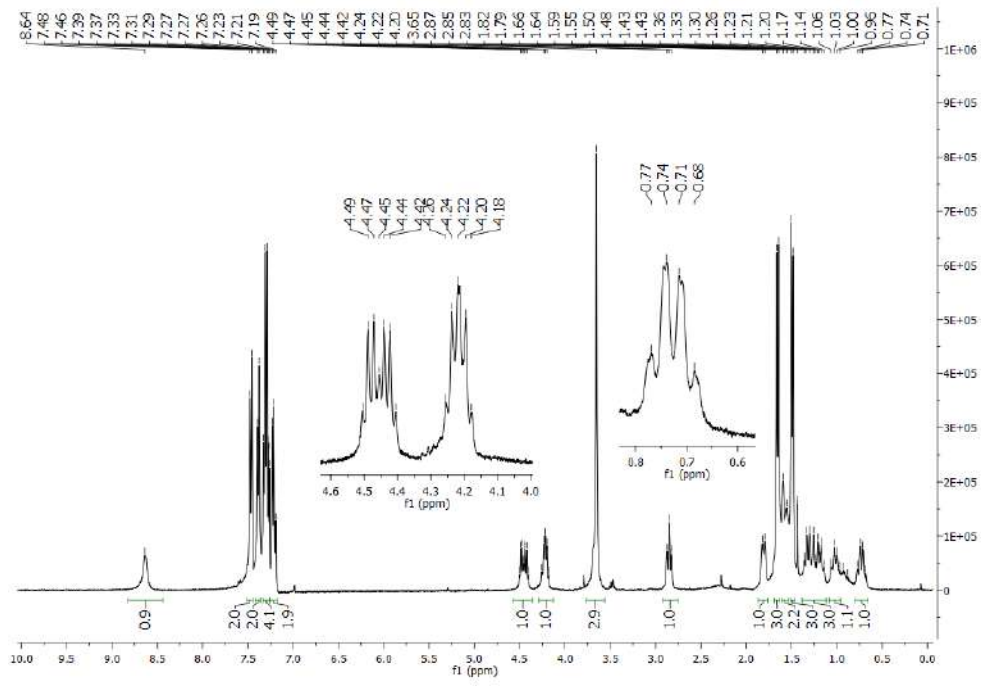


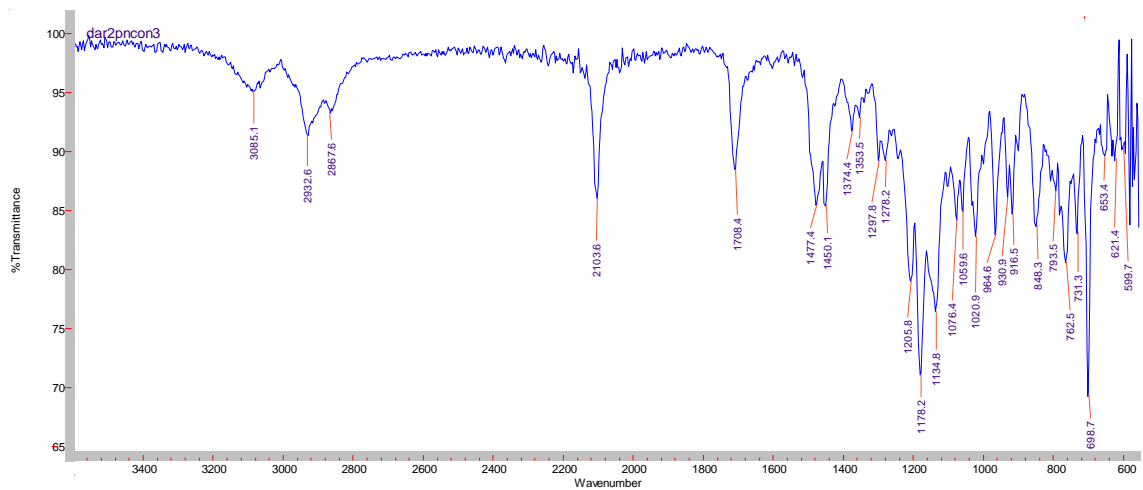




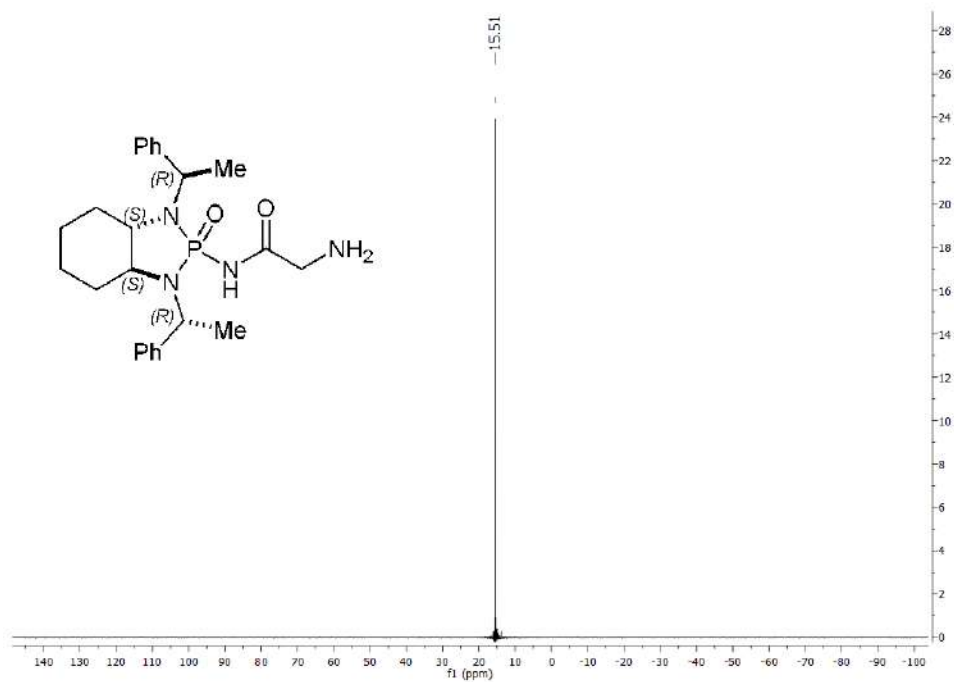
(3*aR*,7*aR*)-2-oxido-*N*-(2-azidoacetyl)-octaidro-1,3-bis[(1*R*)-1-feniletil]-2*H*-1,3,2-benzodiazafosfol-2-amina, (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**22**

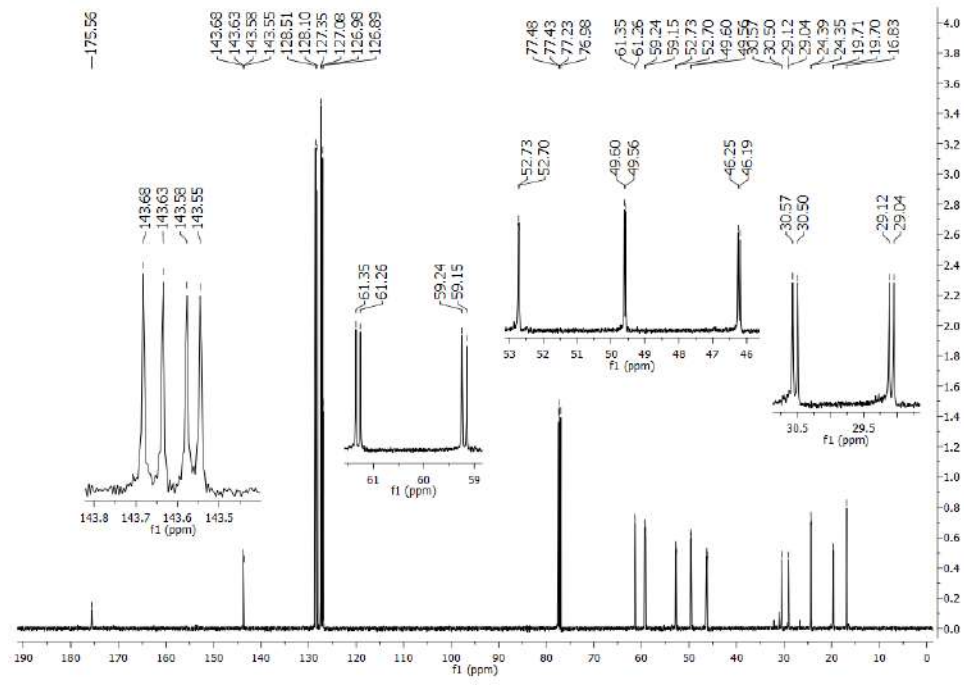
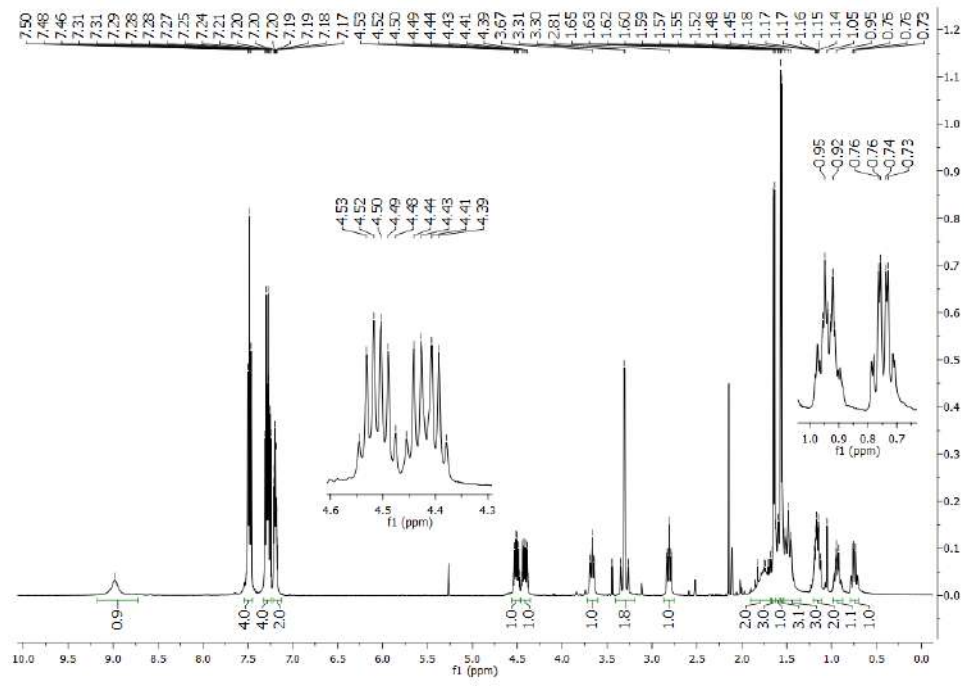


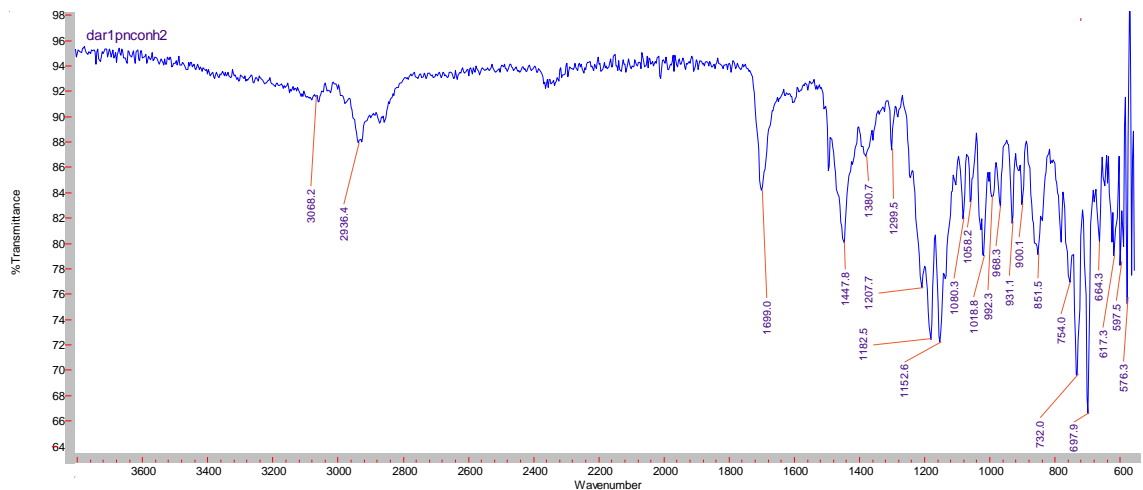




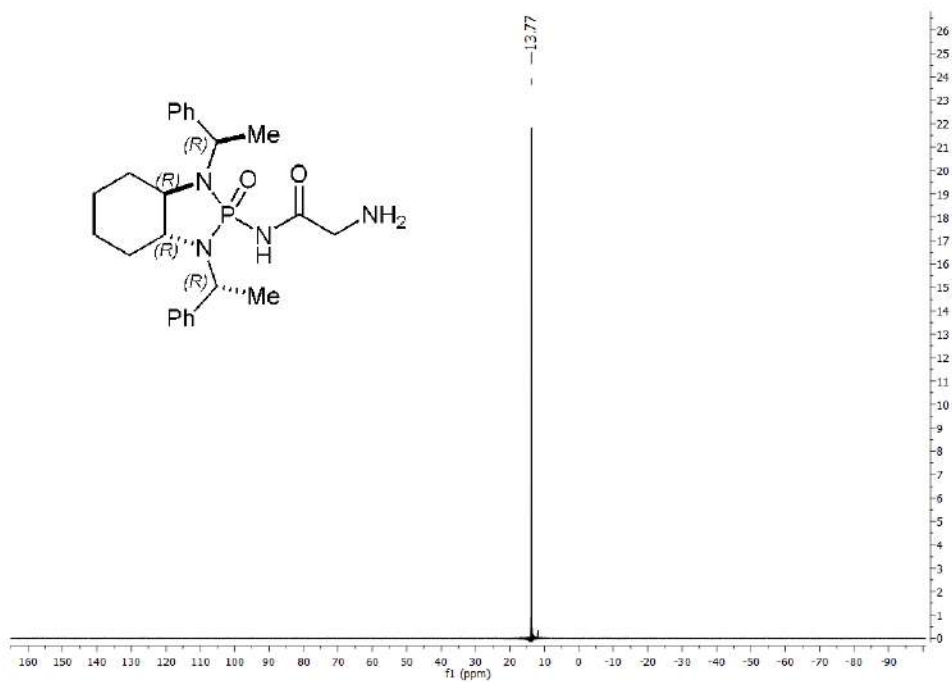
(3*aS*,7*aS*)-2-oxido-*N*-(2-aminoacetyl)-octahydro-1,3-bis[(1*R*)-1-phenylethyl]-2*H*-1,3,2-benzodiazafosfol-2-amine, (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**20**

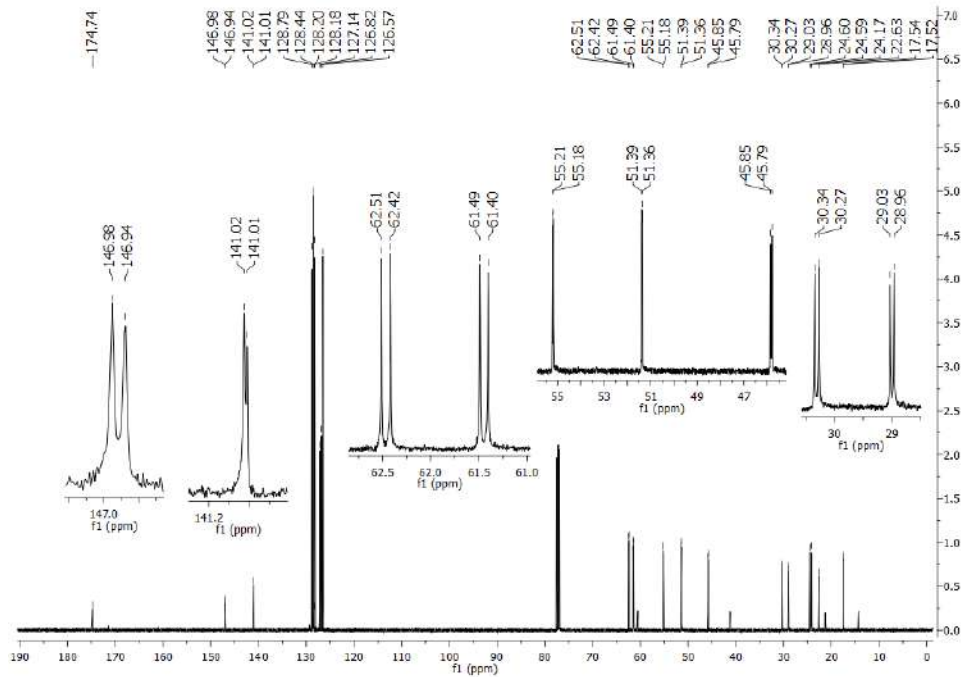
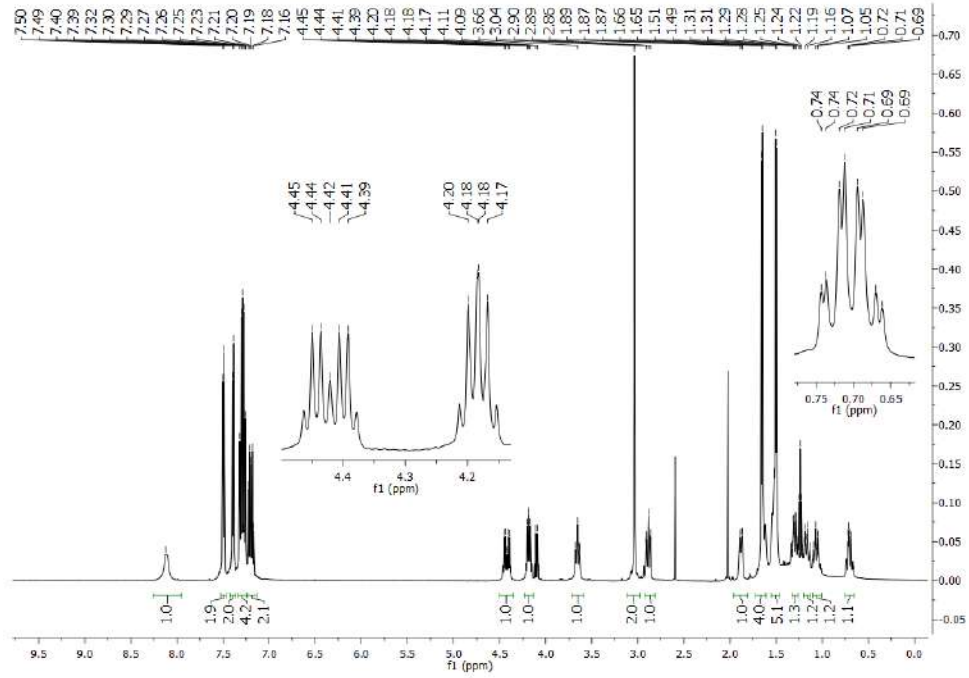


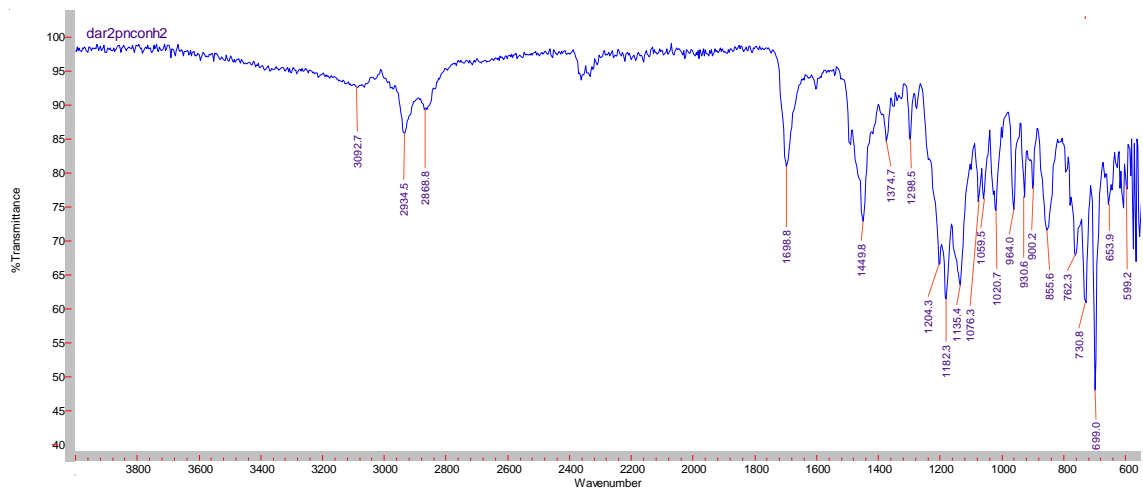




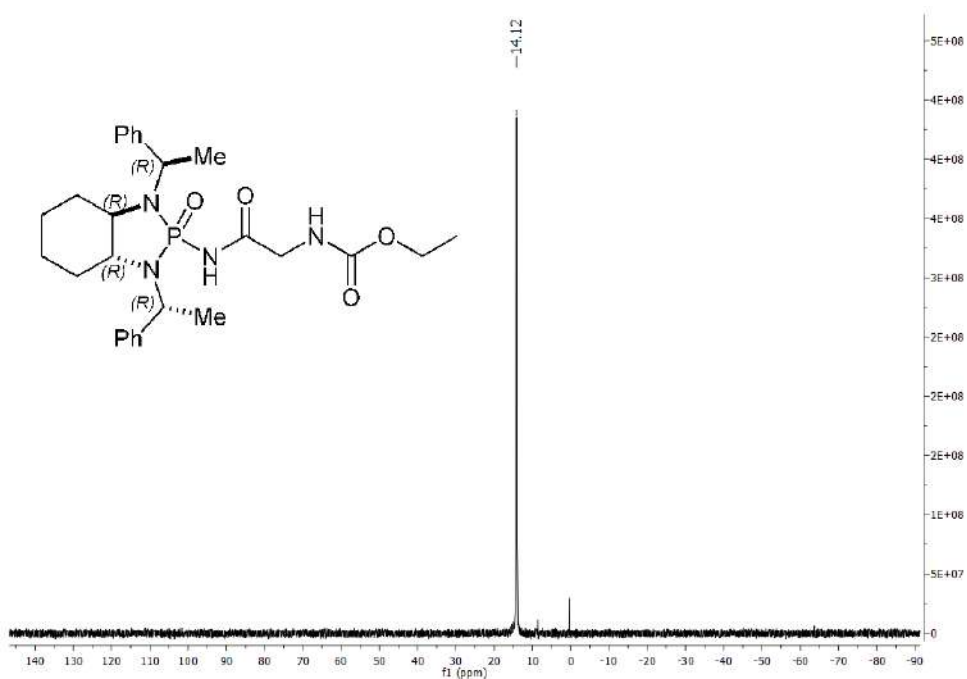
(3*aR*,7*aR*)-2-oxido-*N*-(2-aminoacetyl)-octaidro-1,3-bis[(1*R*)-1-feniletil]-2*H*-1,3,2-benzodiazafosfol-2-  
amina, (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**20**

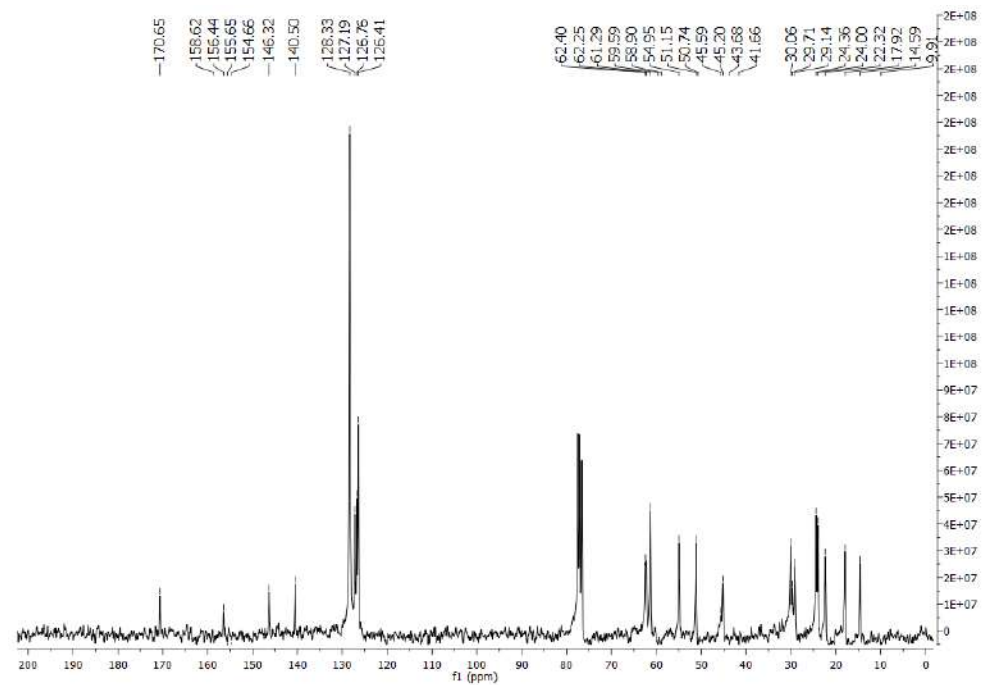
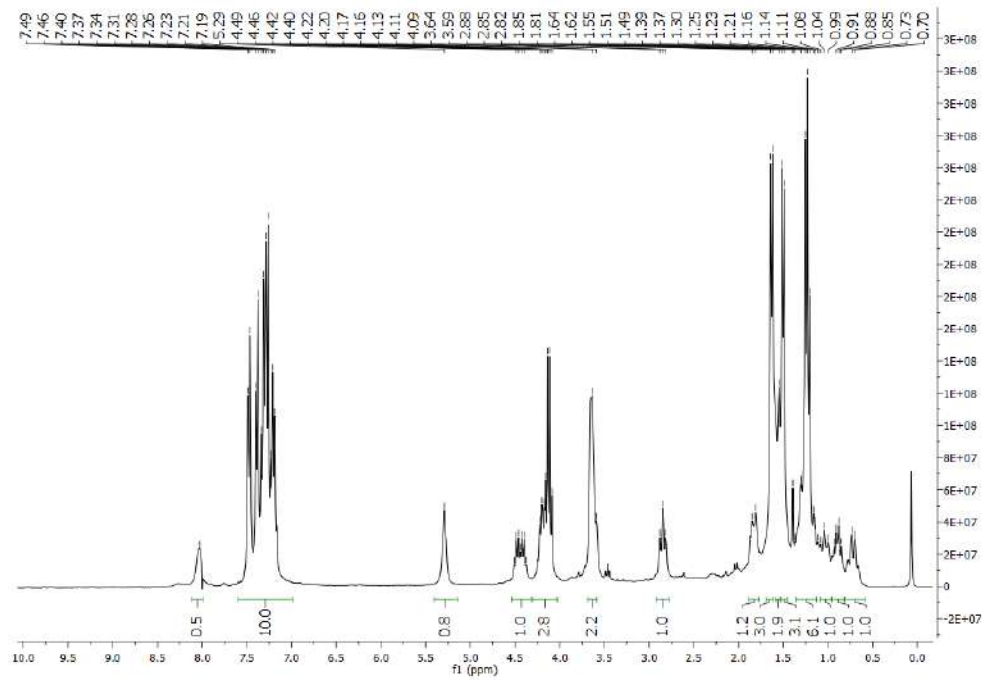






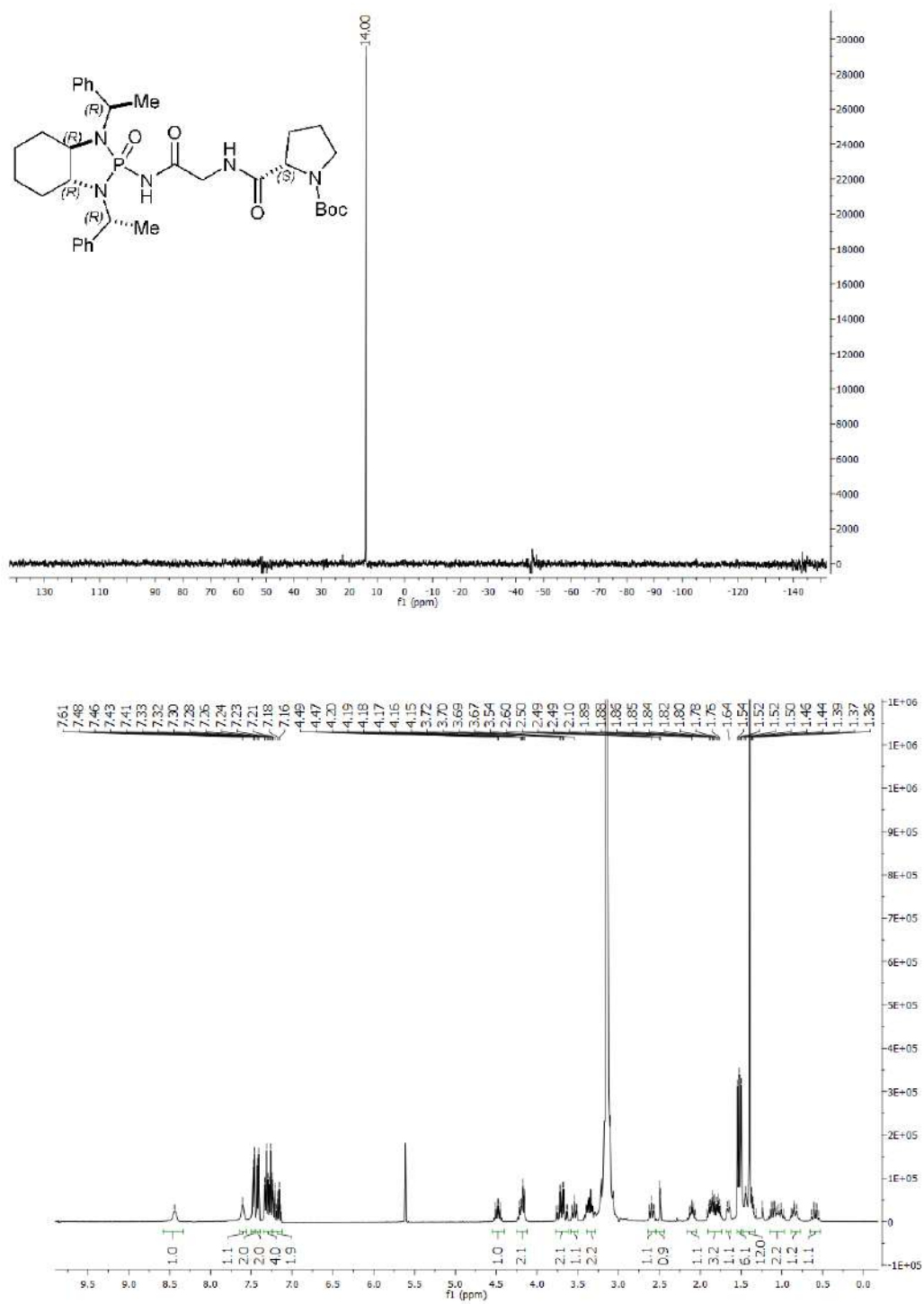
(3*aR*,7*aR*)-2-oxido-*N*-(2-amino-*N*-etoxicarbonilacetil)-octahidro-1,3-bis[(1*R*)-1-feniletil]-2*H*-1,3,2-benzodiazafosfol-2-amine, (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**23**

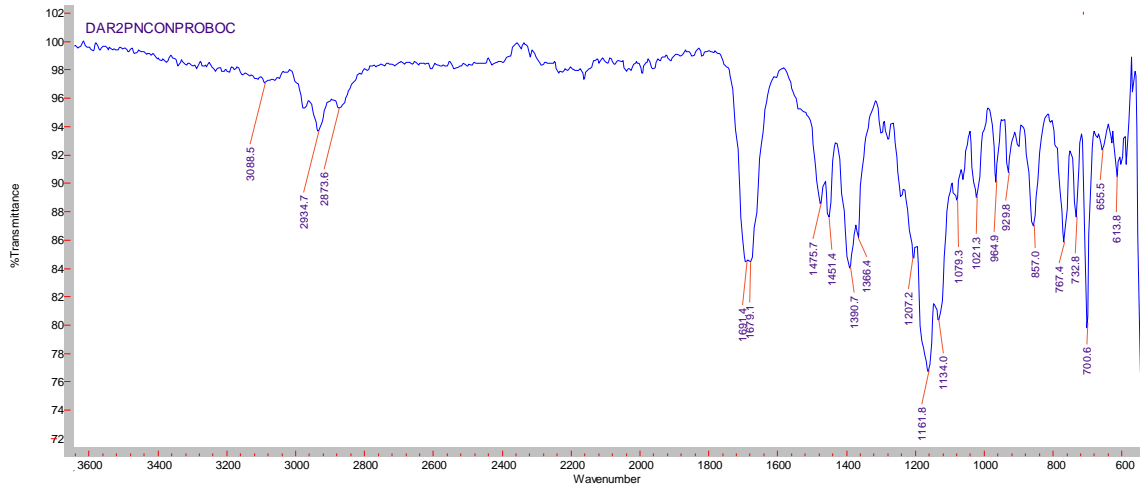
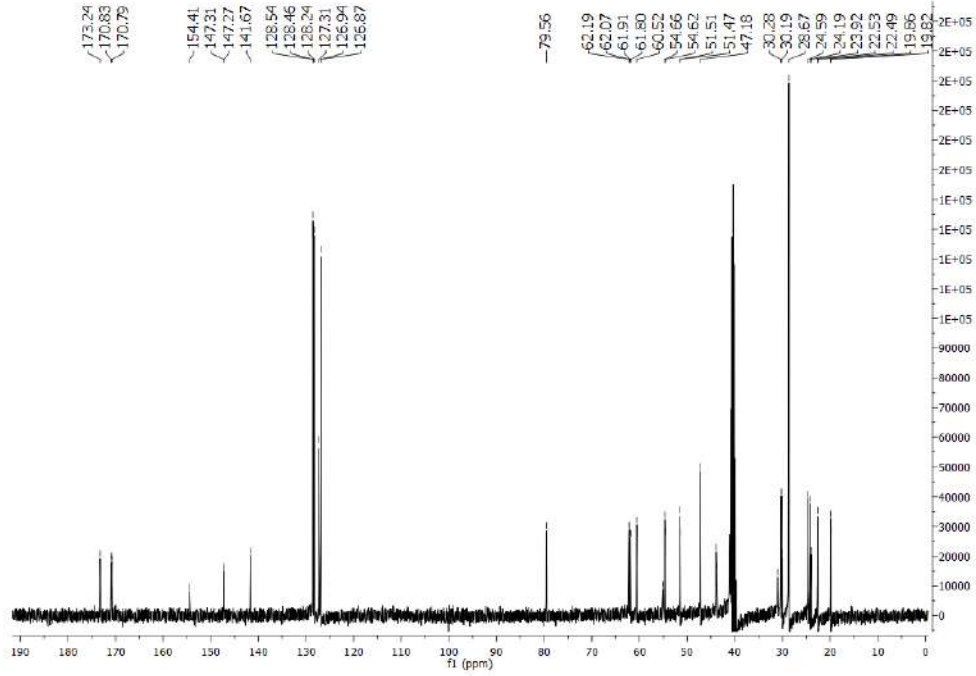




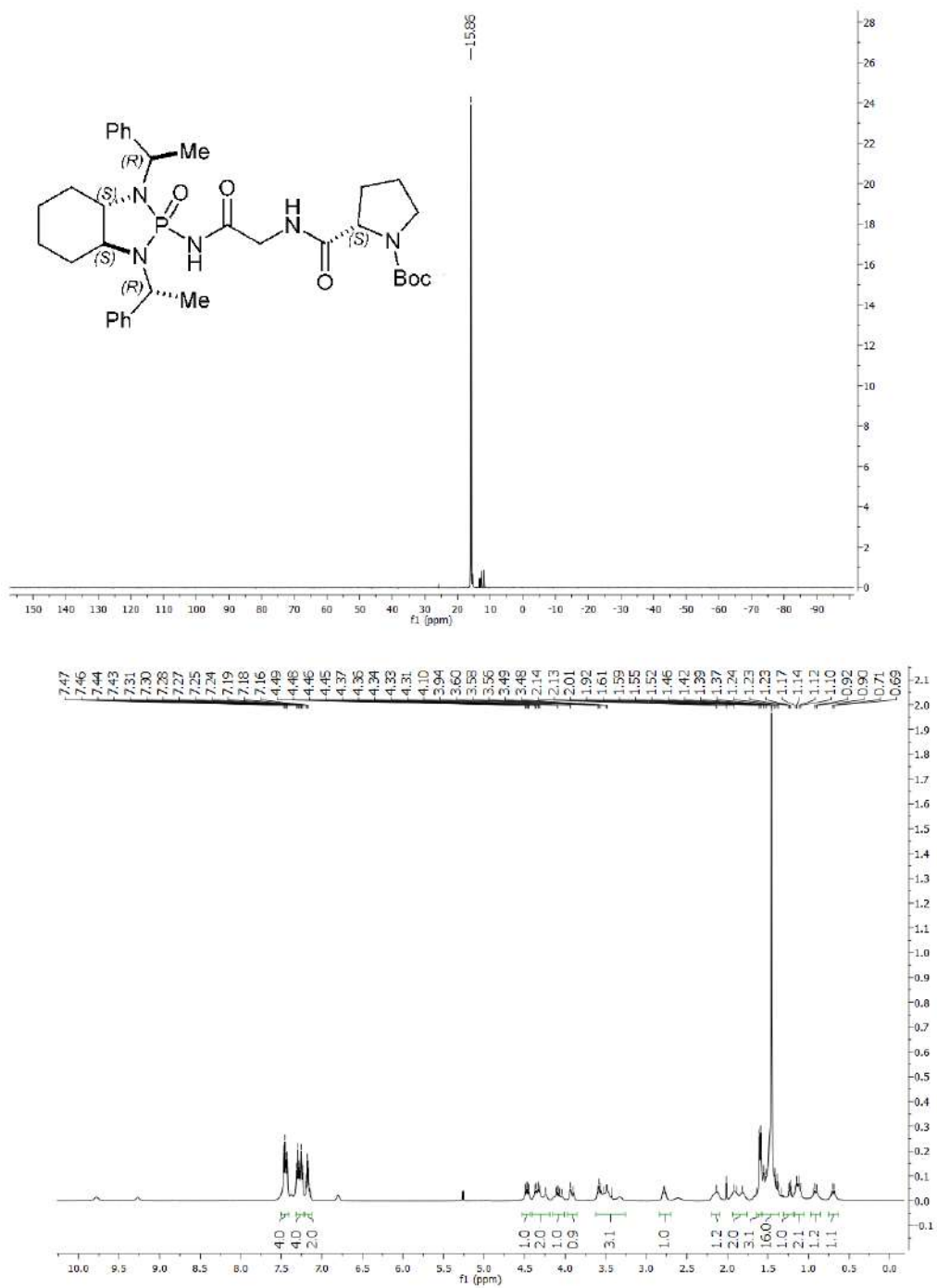


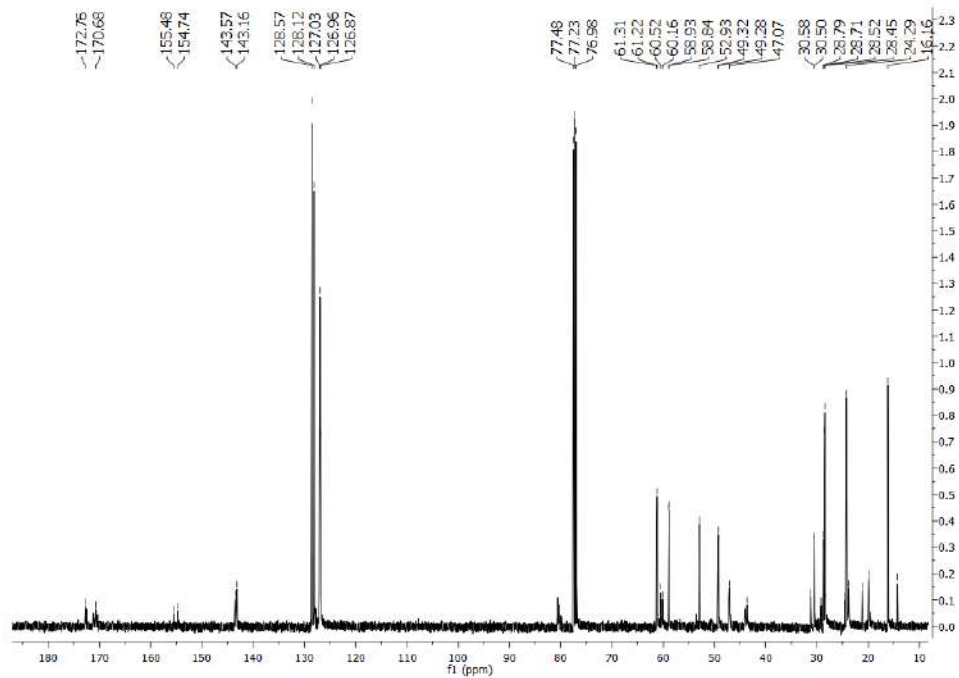
Precatalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-24a.



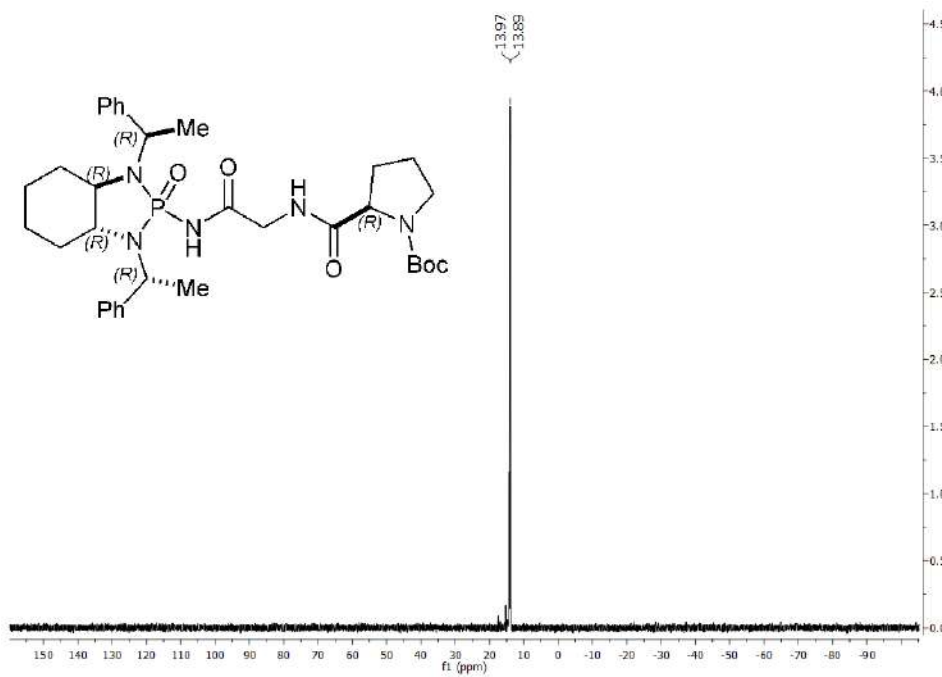


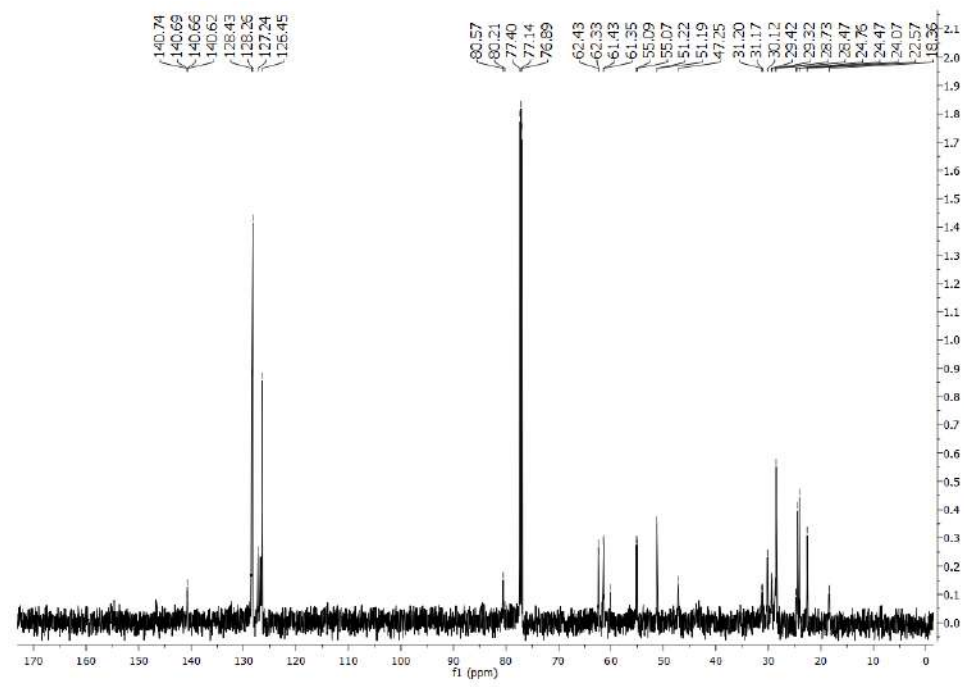
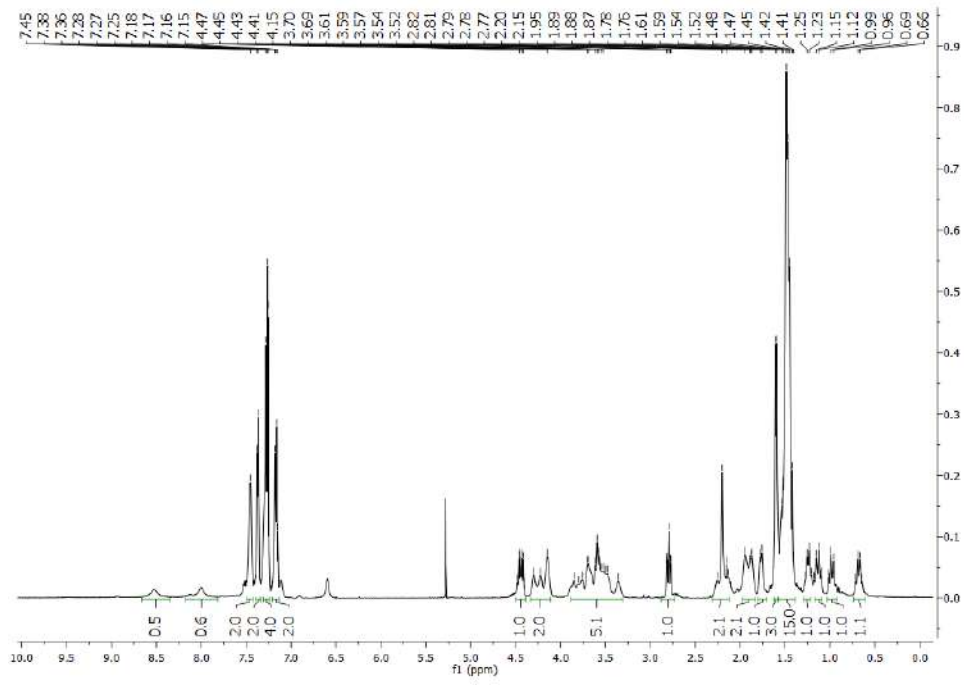
Precatalizador (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-24b.



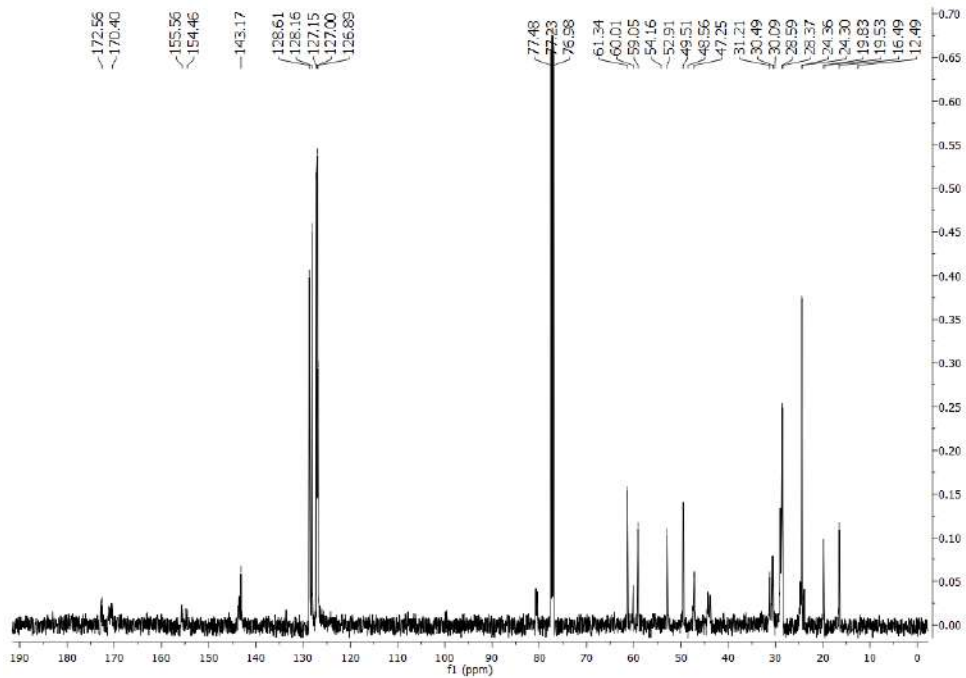


Precatalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*R*)-**24c**.

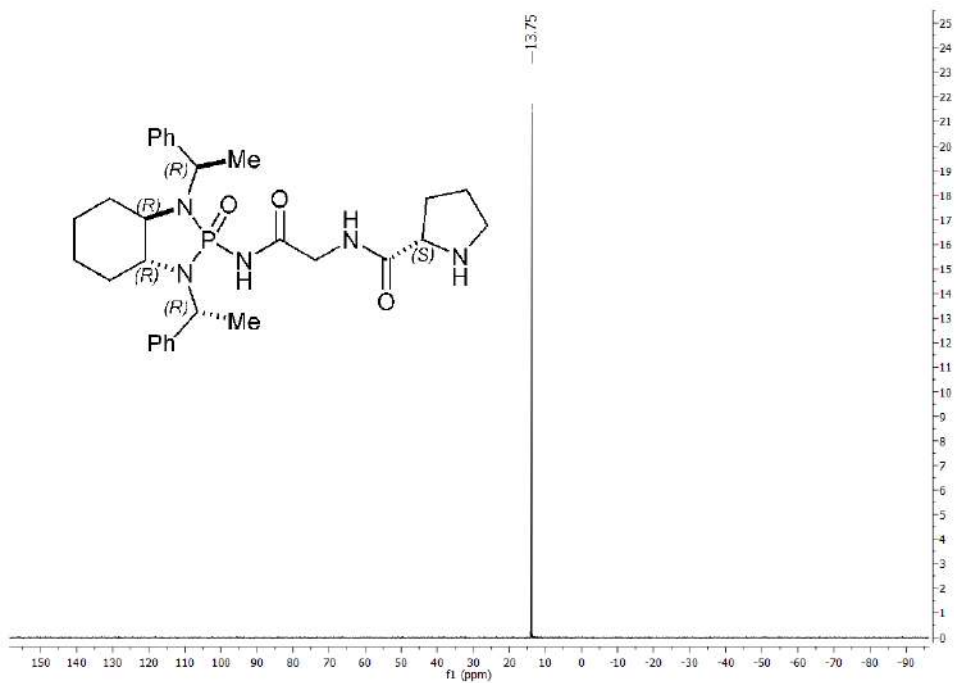






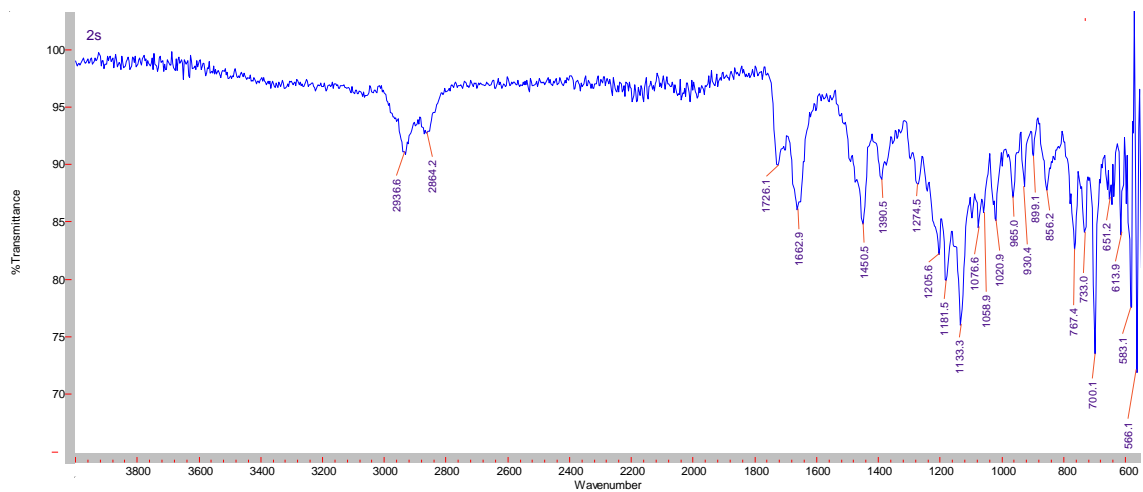


Catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-25a

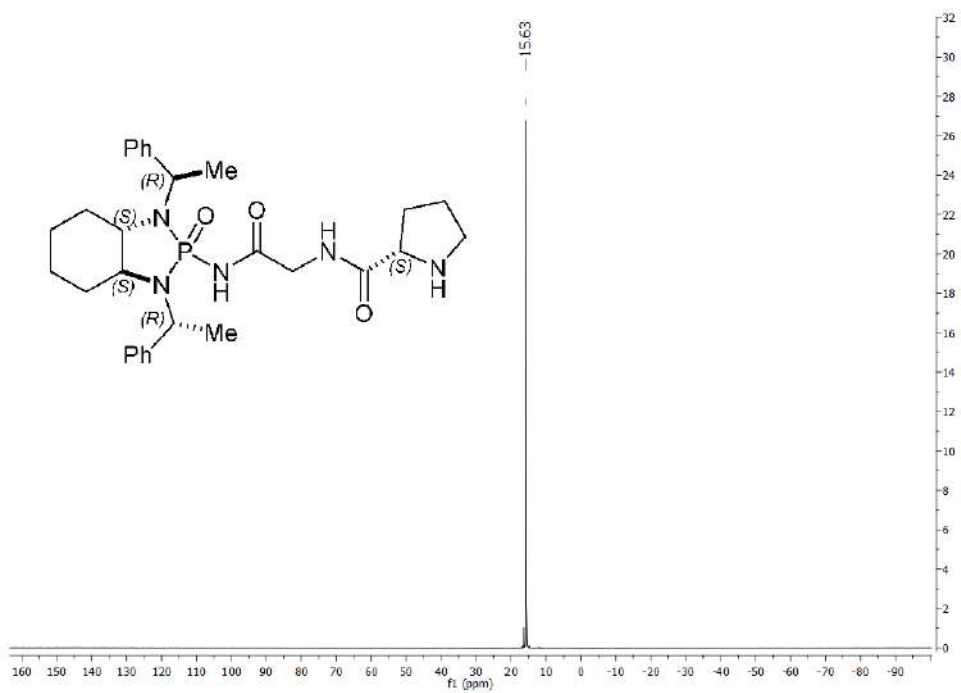


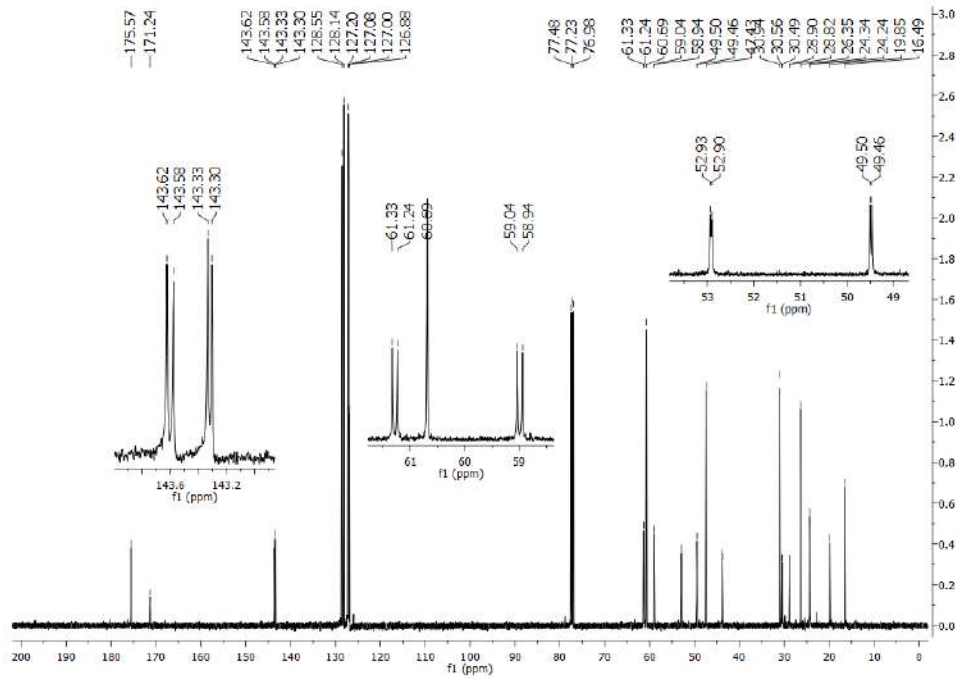
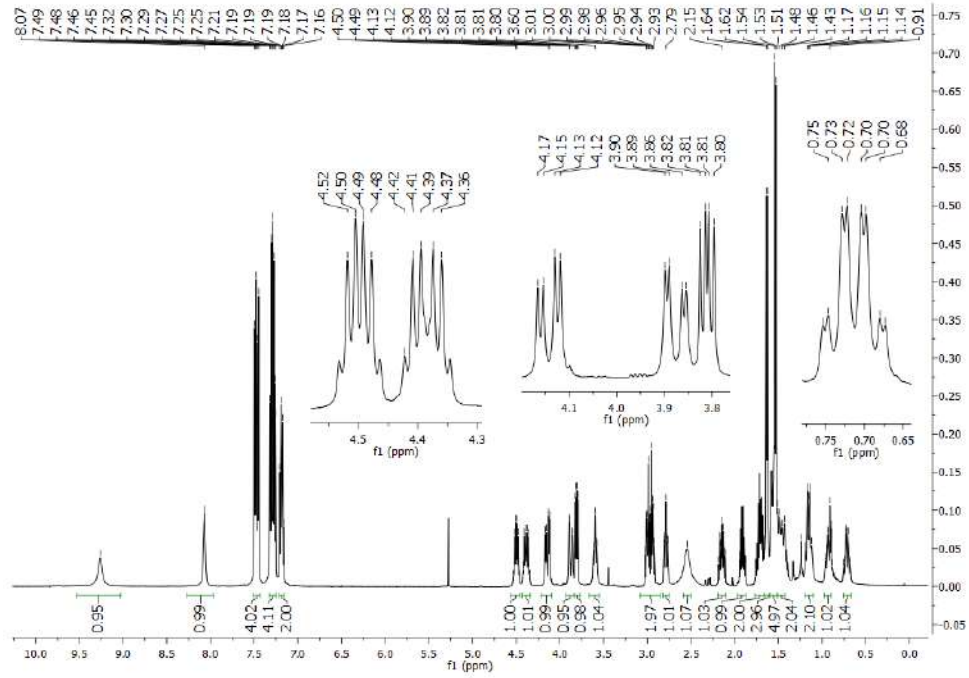


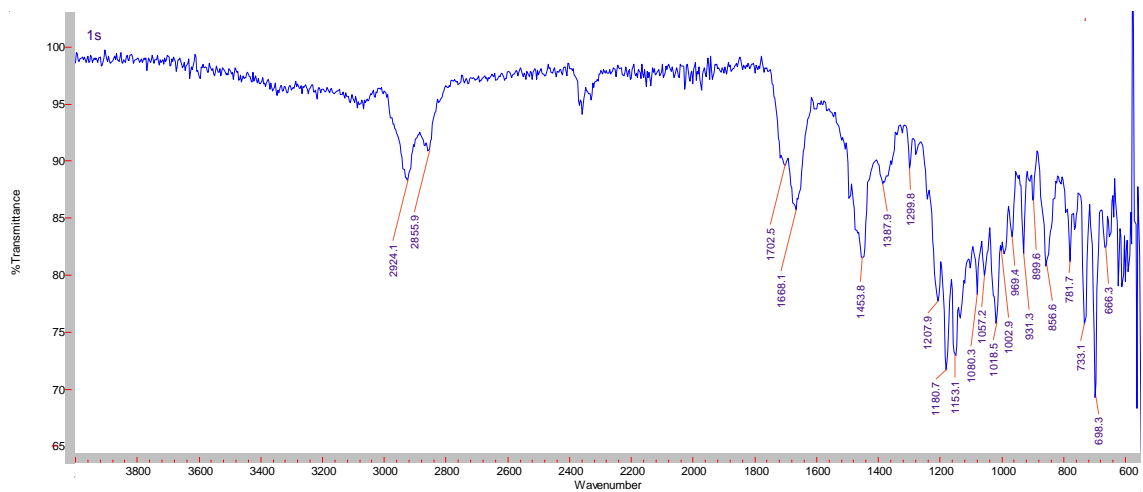




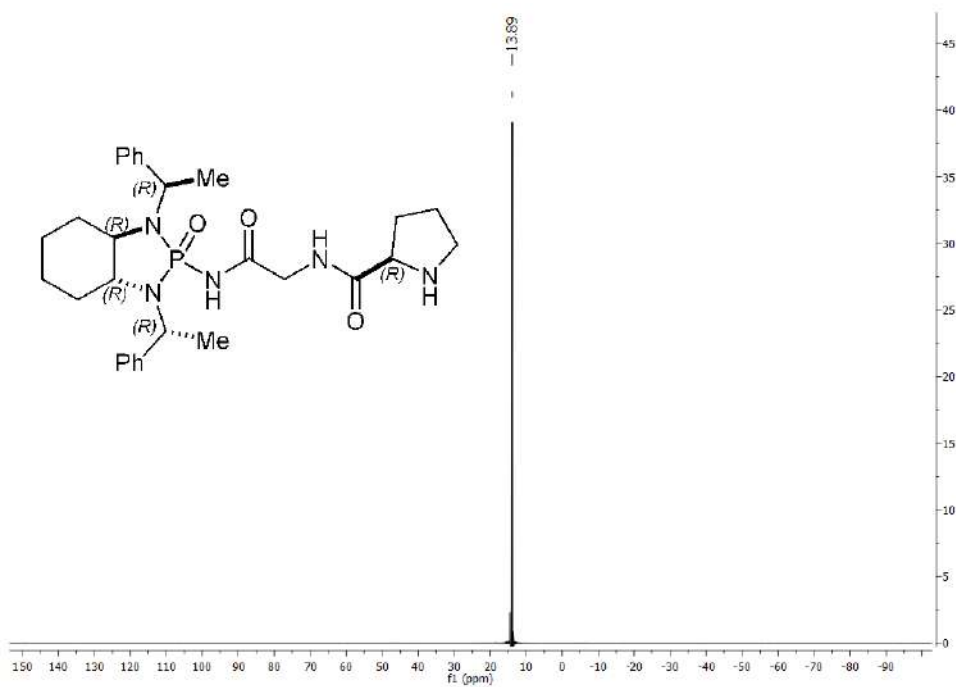
Catalizador (*1S,2S,1'R,2'R,2''S*)-**25b**.

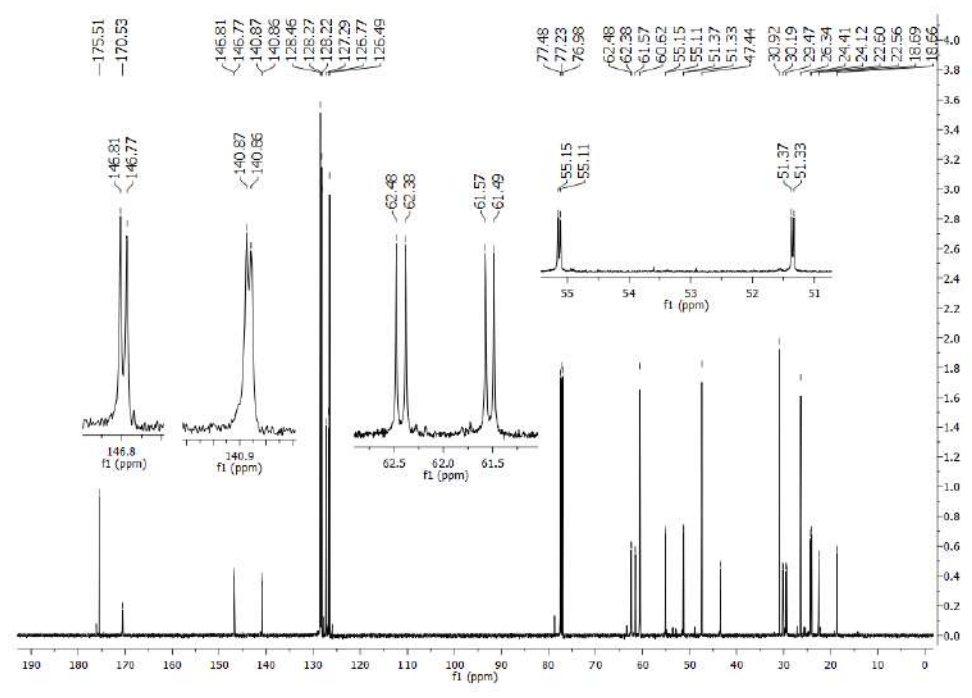
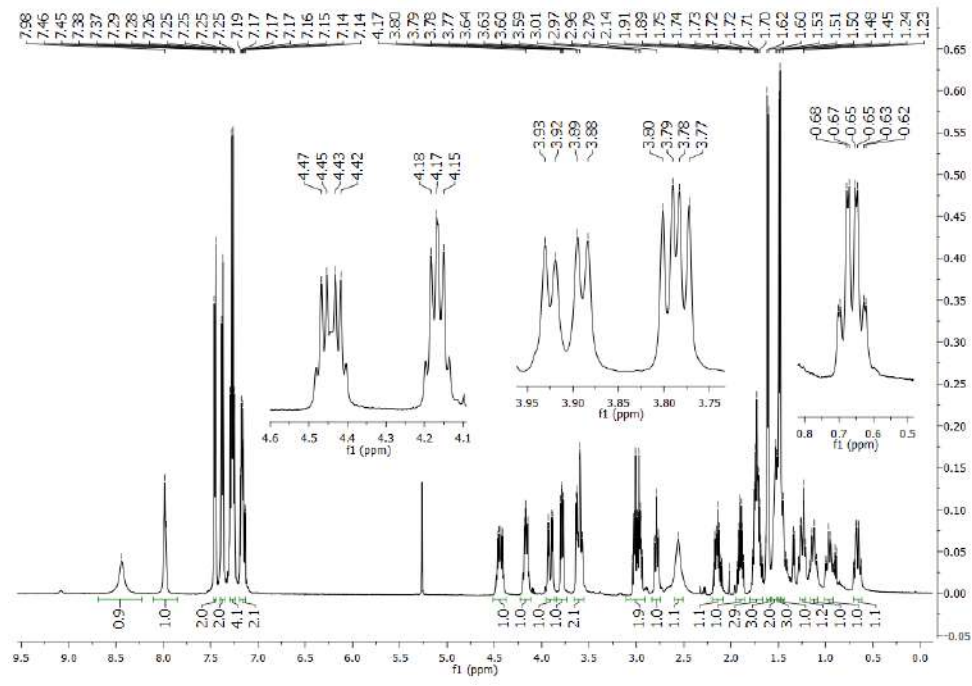


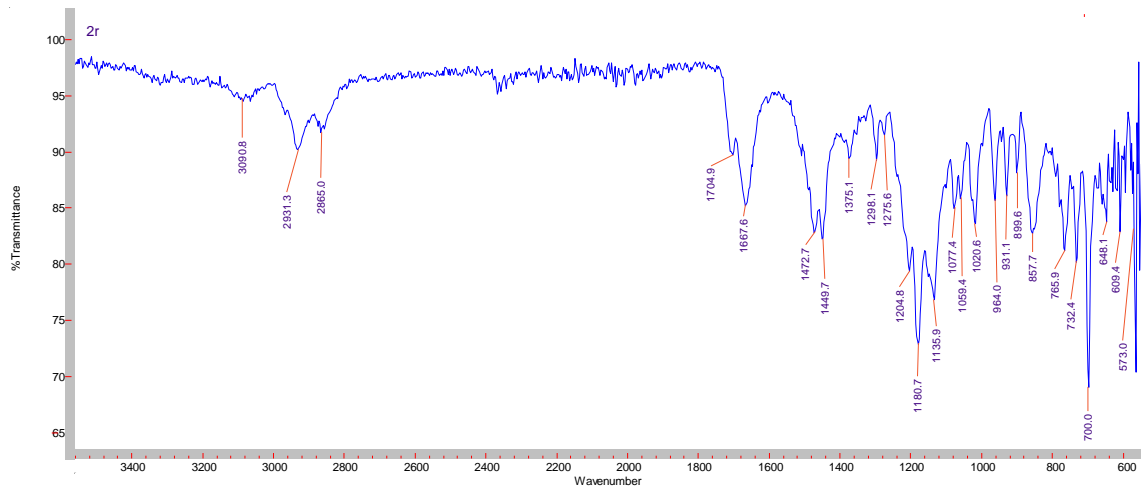




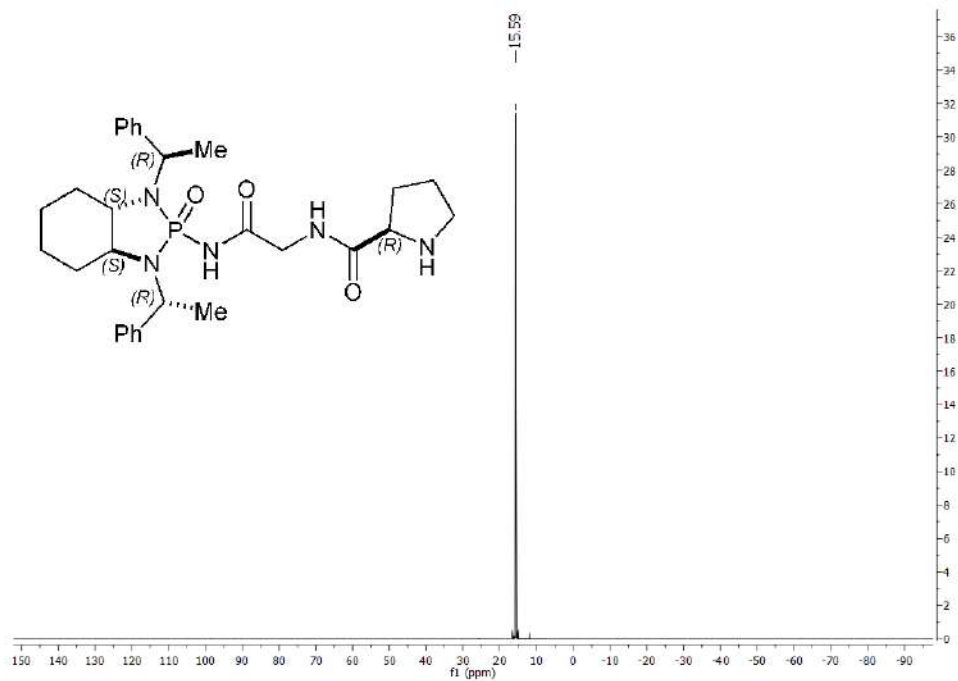
Cataliazdor (*1R,2R,1'R,2'R,2''R*)-**25c**.



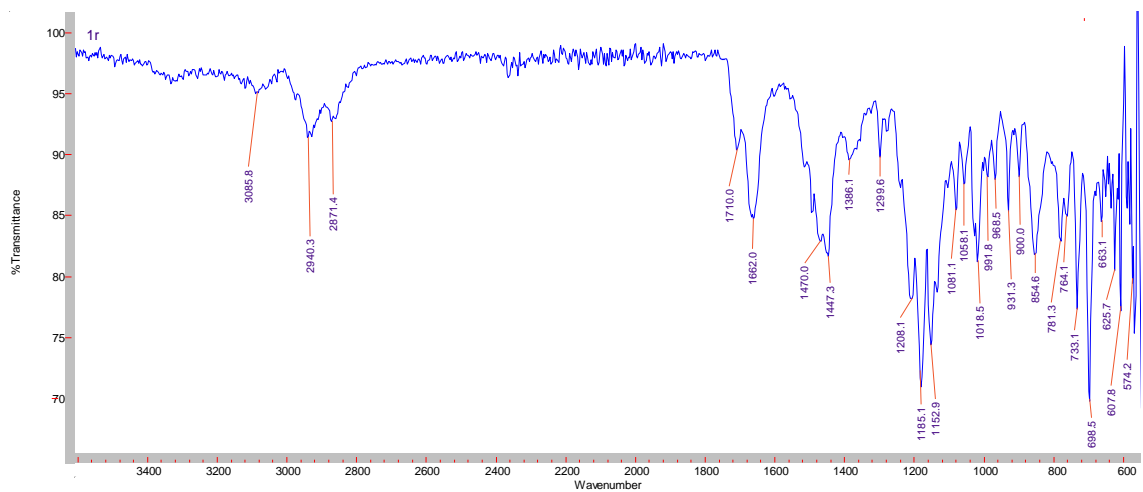




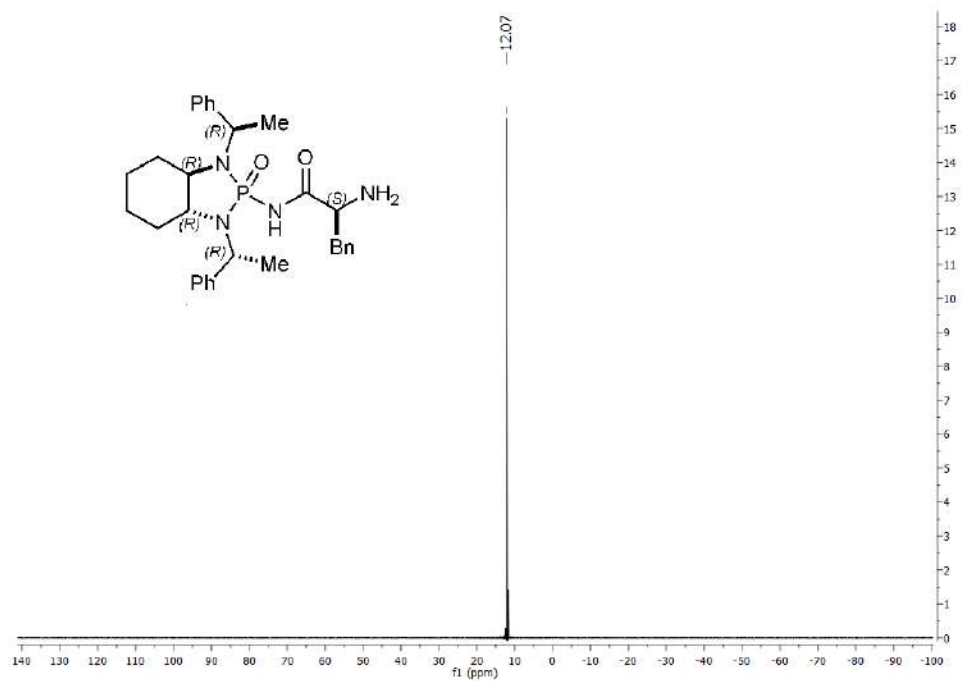
Catalizador (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*,2''*R*)-25d.

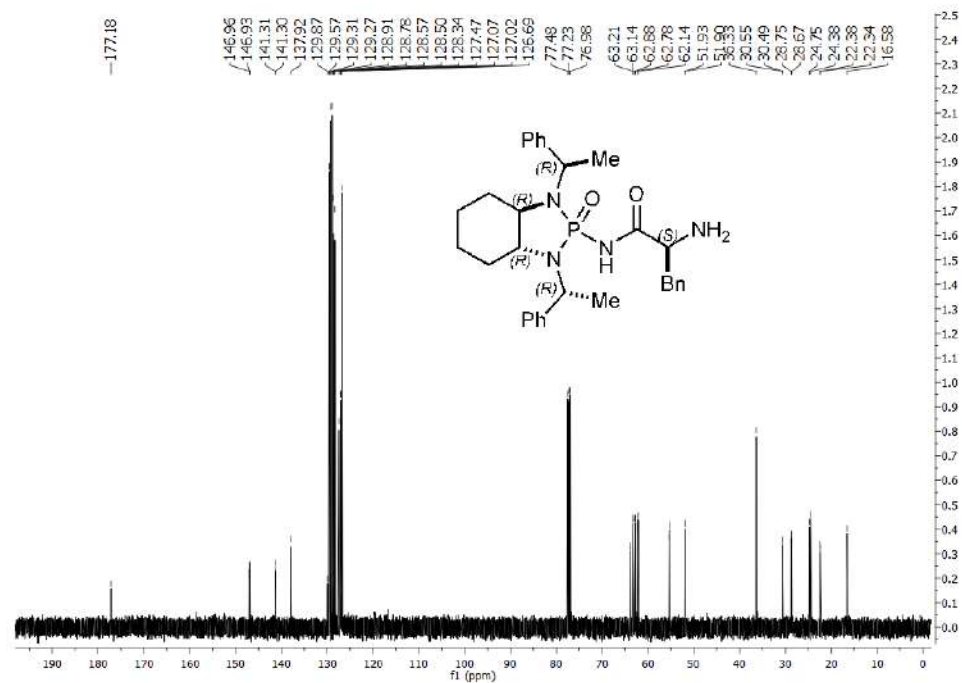
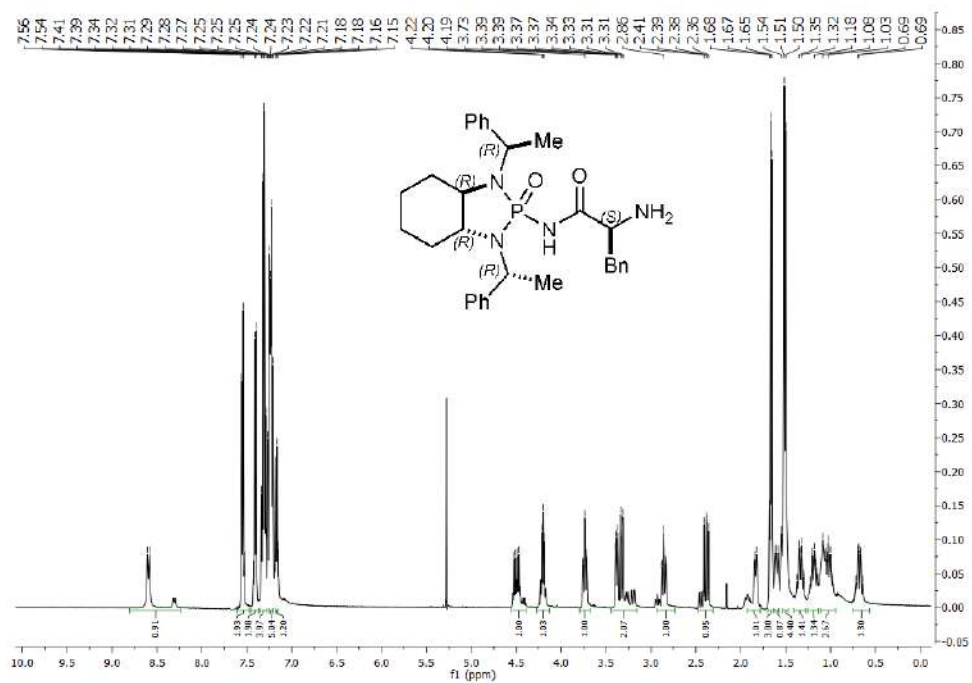




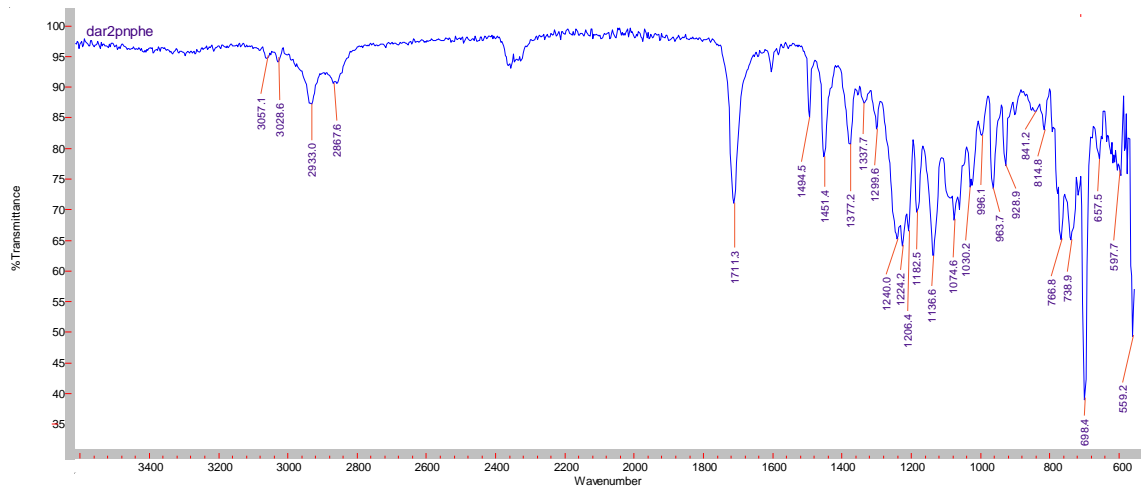


(1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-19.

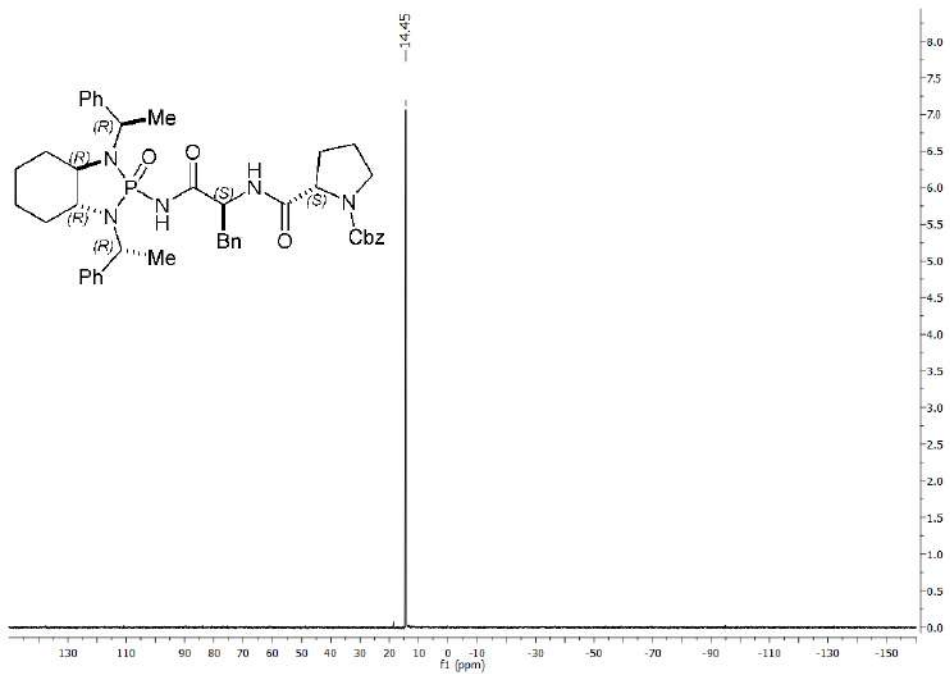


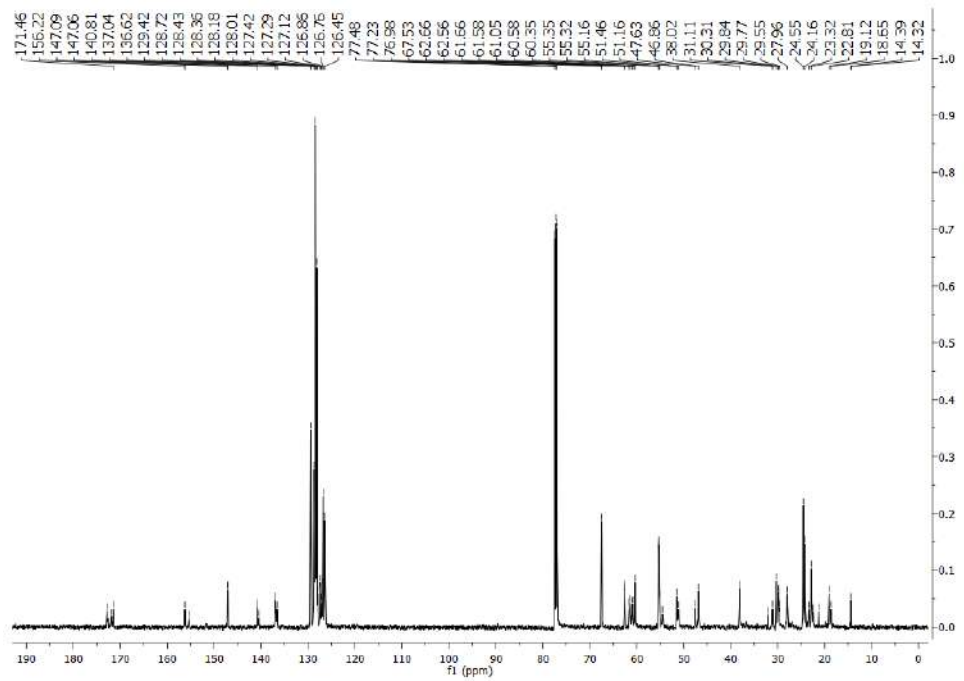
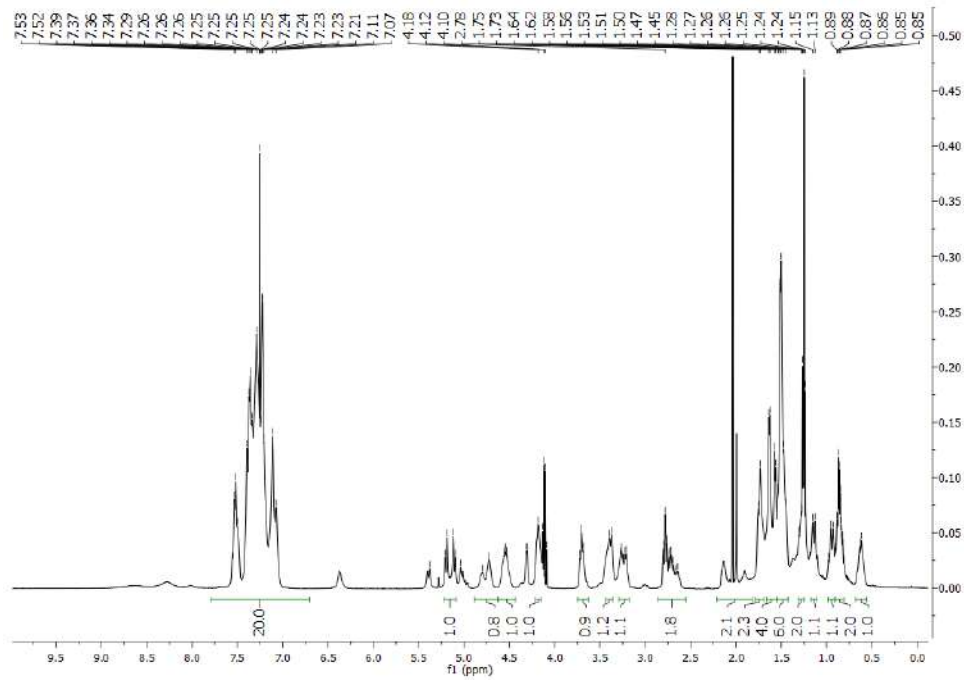




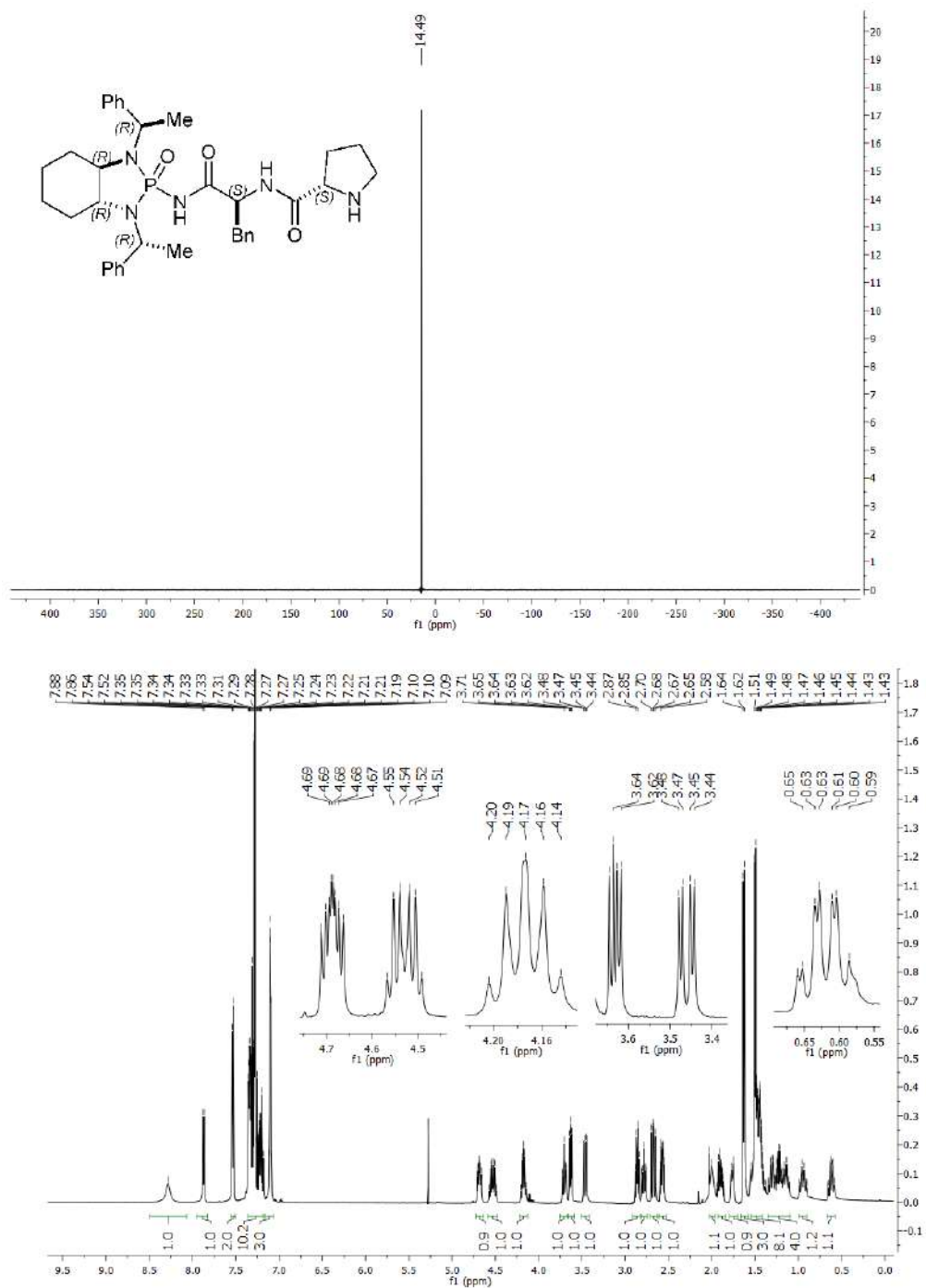


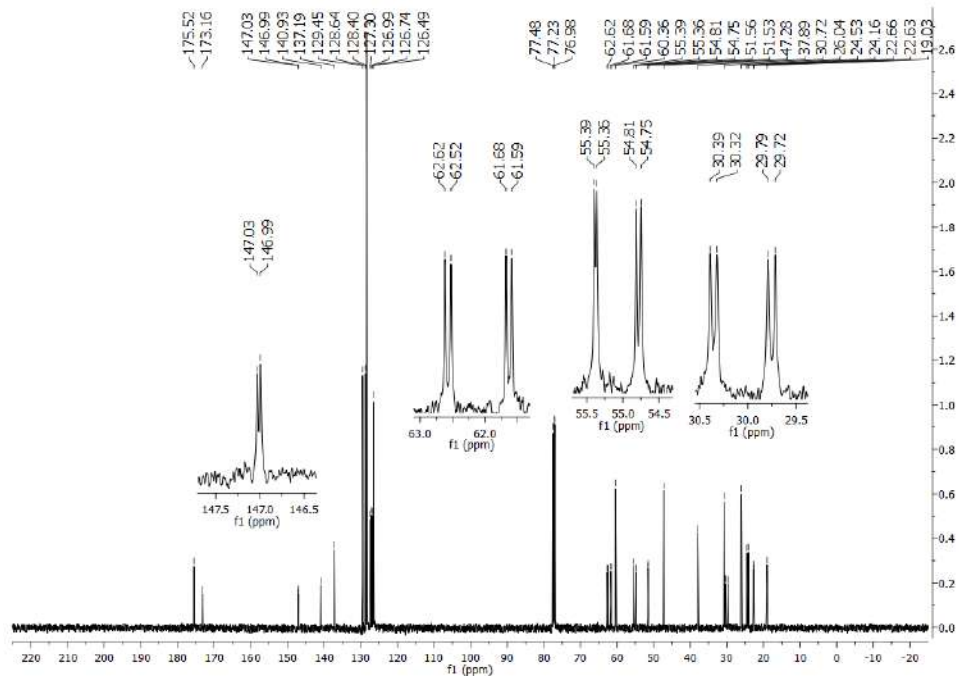
(1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*,2'''*S*)-26.





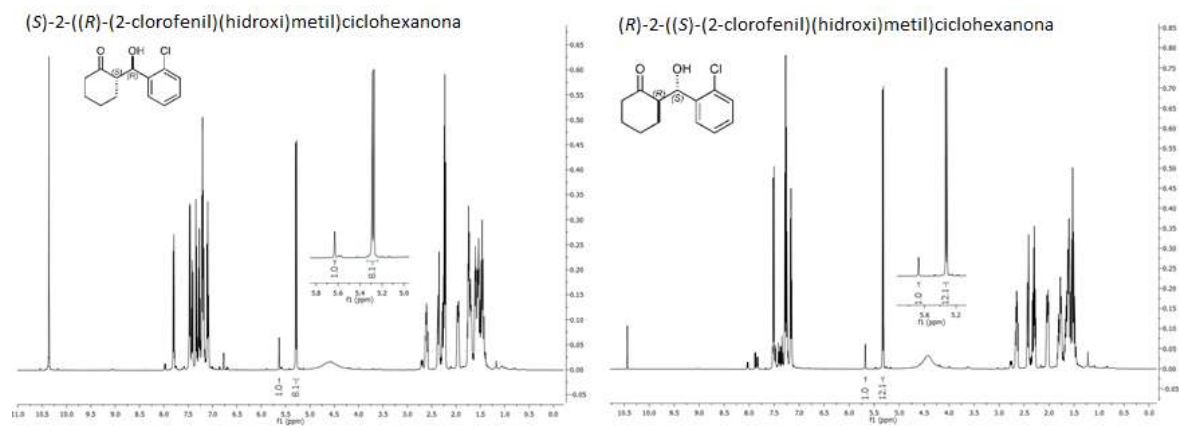
(1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*,2'''*S*)-27.



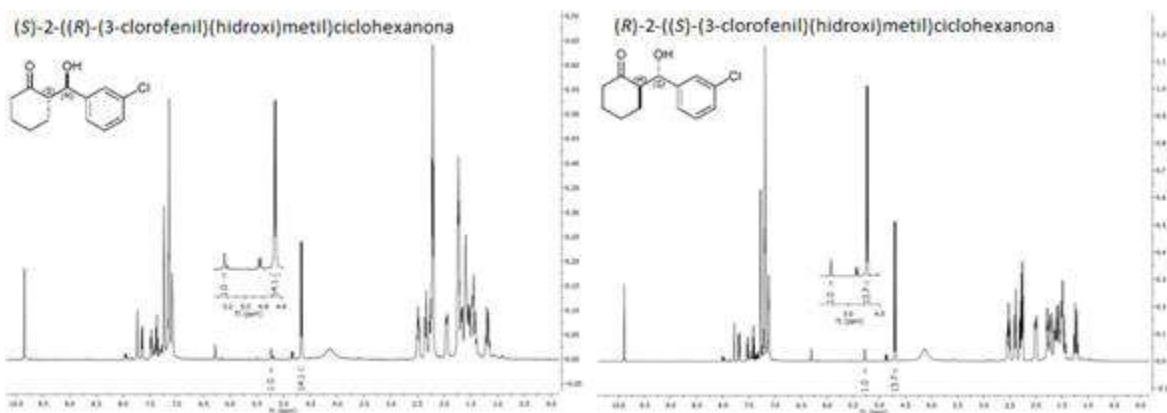


<sup>1</sup>H-RMN para la determinación de rd en la adición aldólica de ciclohexanona a arilcarbaldehídos (capítulo 3).

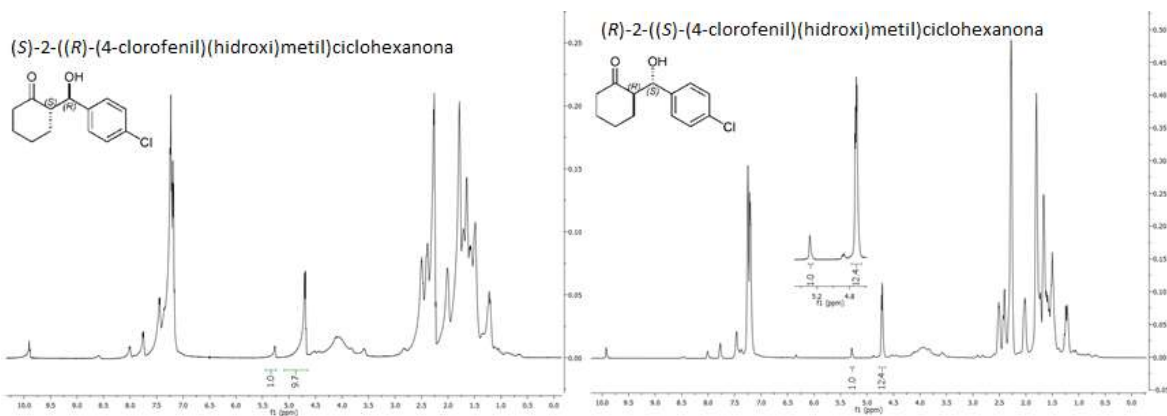
Producto 29a



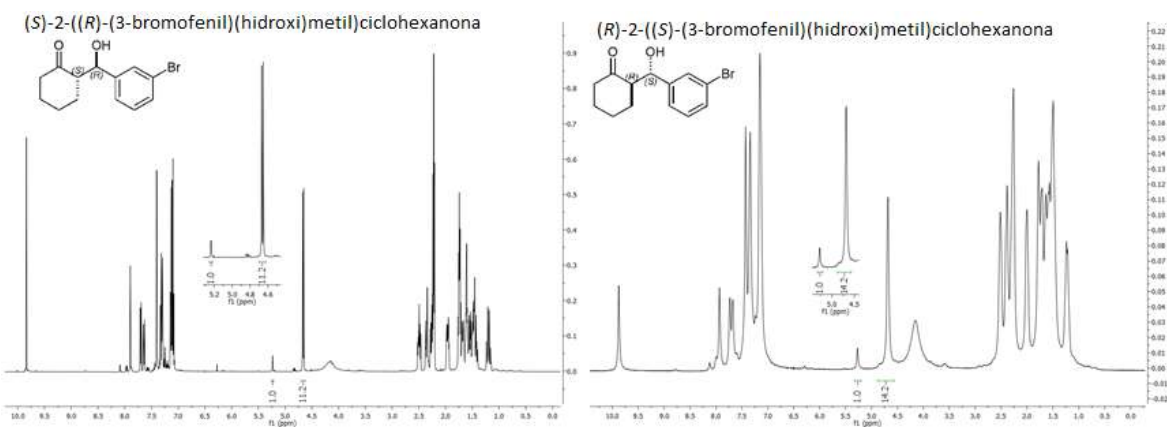
## Producto 29b



## Producto 29c



## Producto 29d

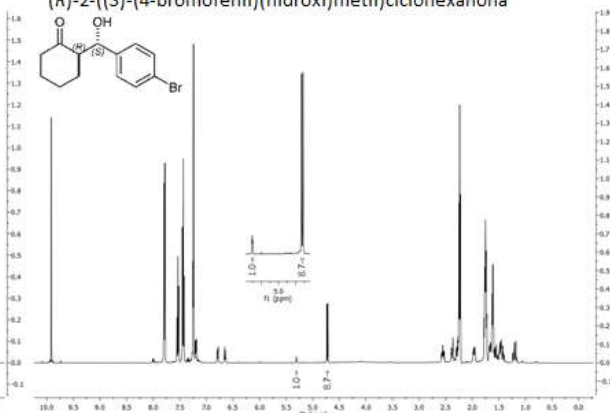


## Producto 29e

(S)-2-((R)-(4-bromofenil)(hidroxi)metil)ciclohexanona

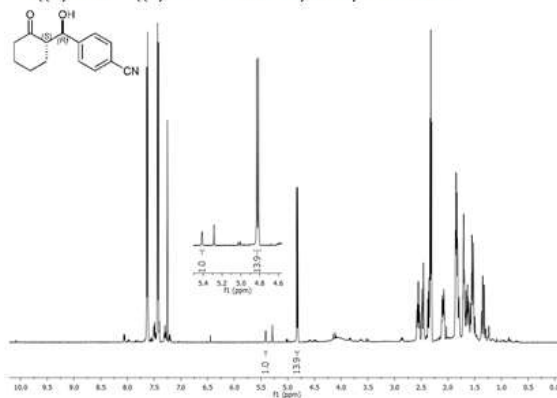


(R)-2-((S)-(4-bromofenil)(hidroxi)metil)ciclohexanona

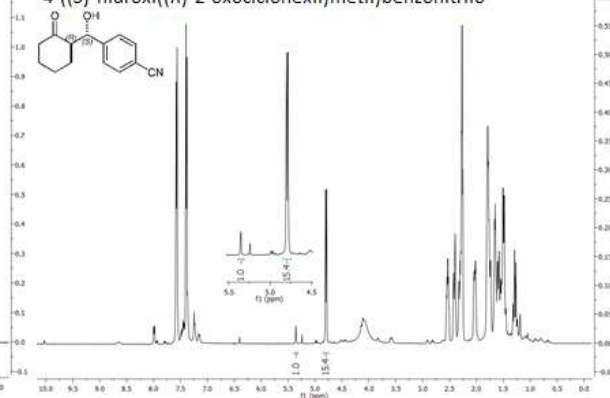


## Producto 29f

4-((R)-hidroxi((S)-2-oxociclohexil)metil)benzonitrilo

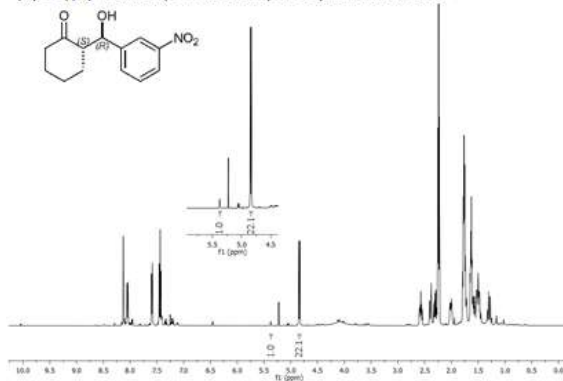


4-((S)-hidroxi((R)-2-oxociclohexil)metil)benzonitrilo

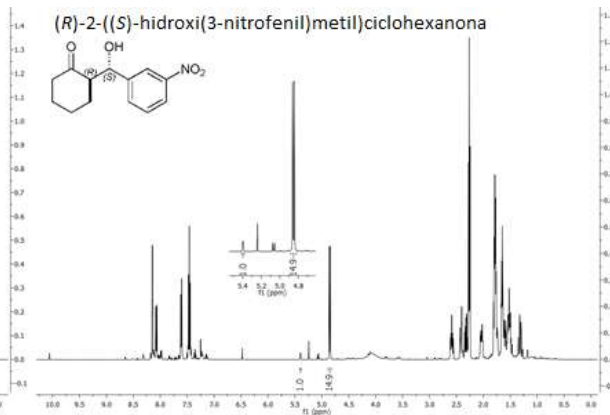


## Producto 29g

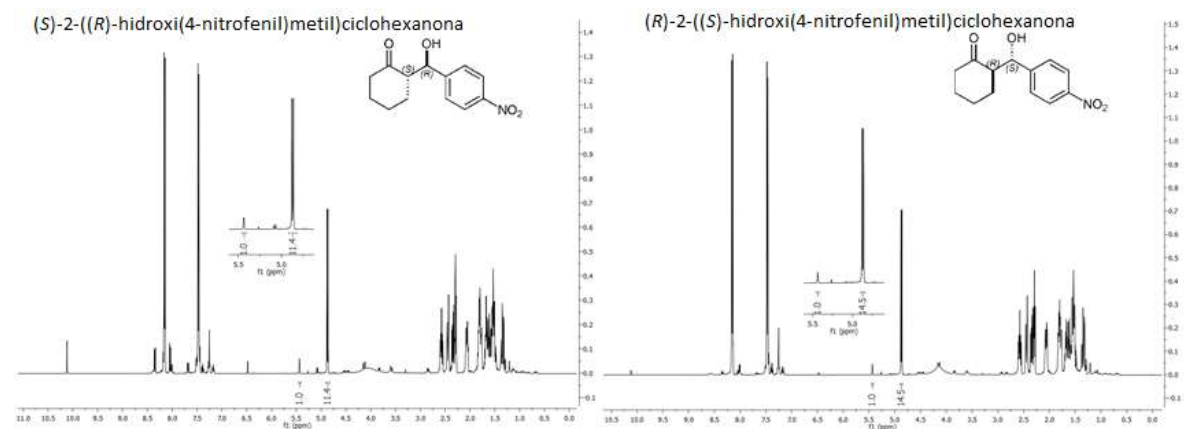
(S)-2-((R)-hidroxi(3-nitrofenil)metil)ciclohexanona



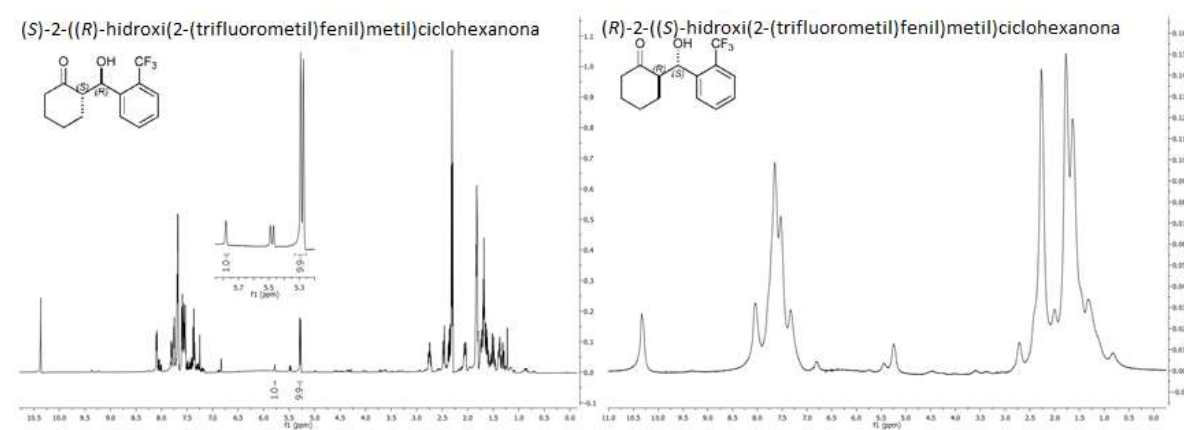
(R)-2-((S)-hidroxi(3-nitrofenil)metil)ciclohexanona



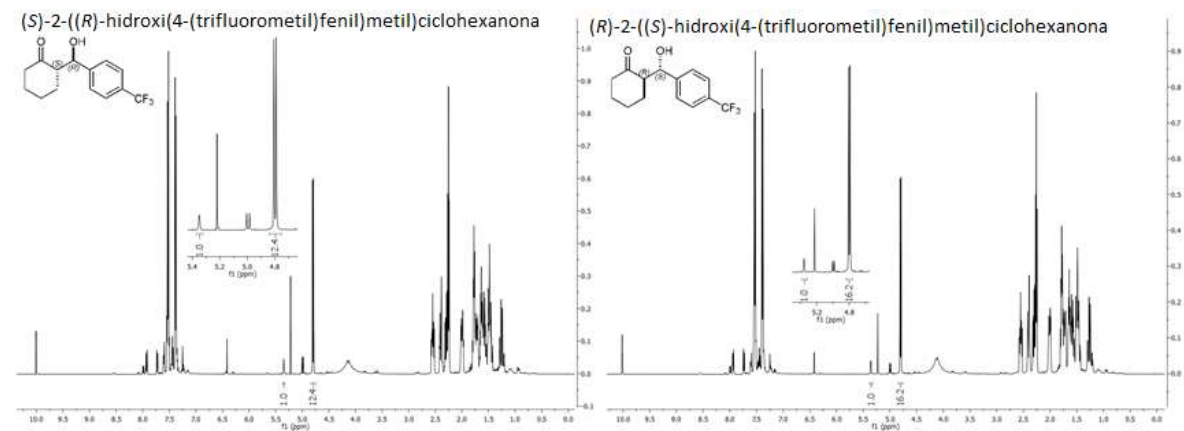
## Producto 29h



## Producto 29i

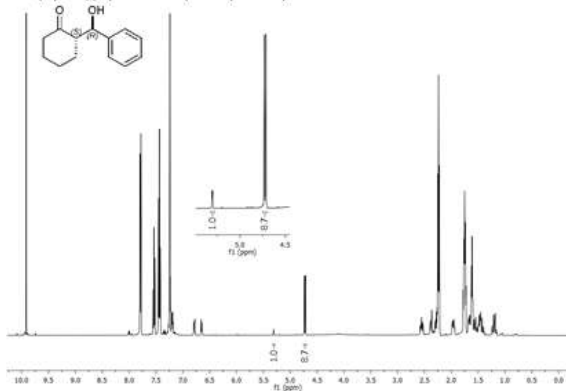


## Producto 29j

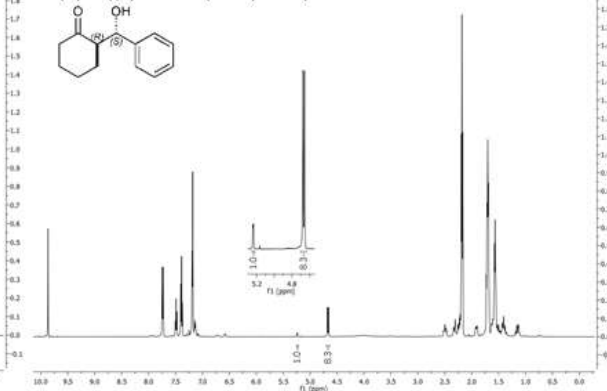


## Producto 29k

(S)-2-((R)-hidroxi(fenil)metil)ciclohexanona



(R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)ciclohexanona

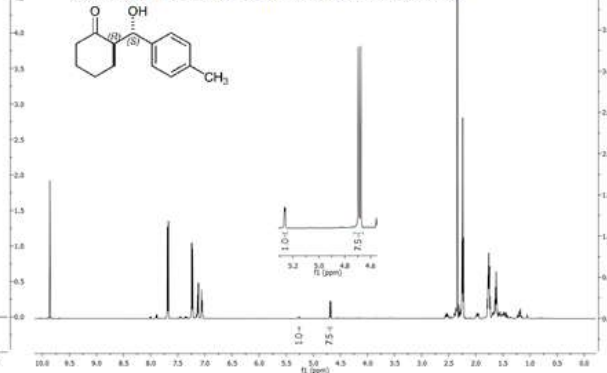


## Producto 29l

(S)-2-((R)-hidroxi(p-tolil)metil)ciclohexanona

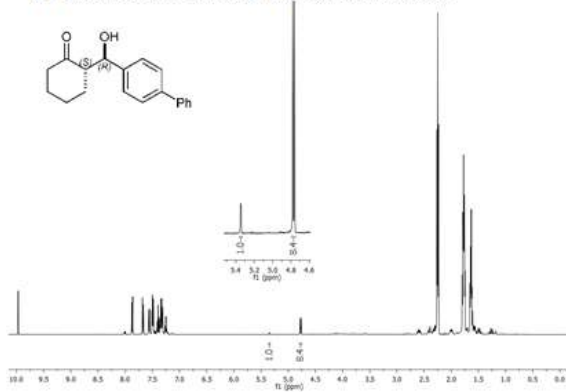


(R)-2-((S)-hidroxi(p-tolil)metil)ciclohexanona

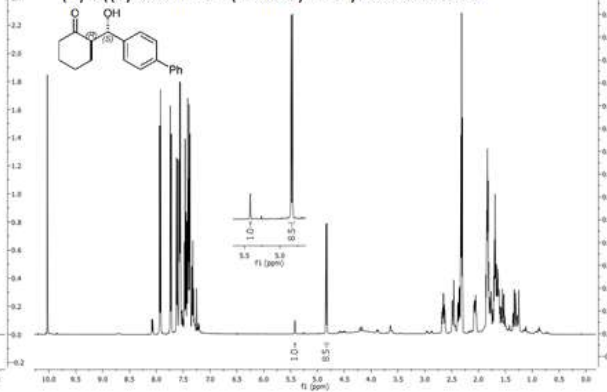


## Producto 29m

(S)-2((R)-bifenil-4-il(hidroxi)metil)ciclohexanona



(R)-2((S)-bifenil-4-il(hidroxi)metil)ciclohexanona

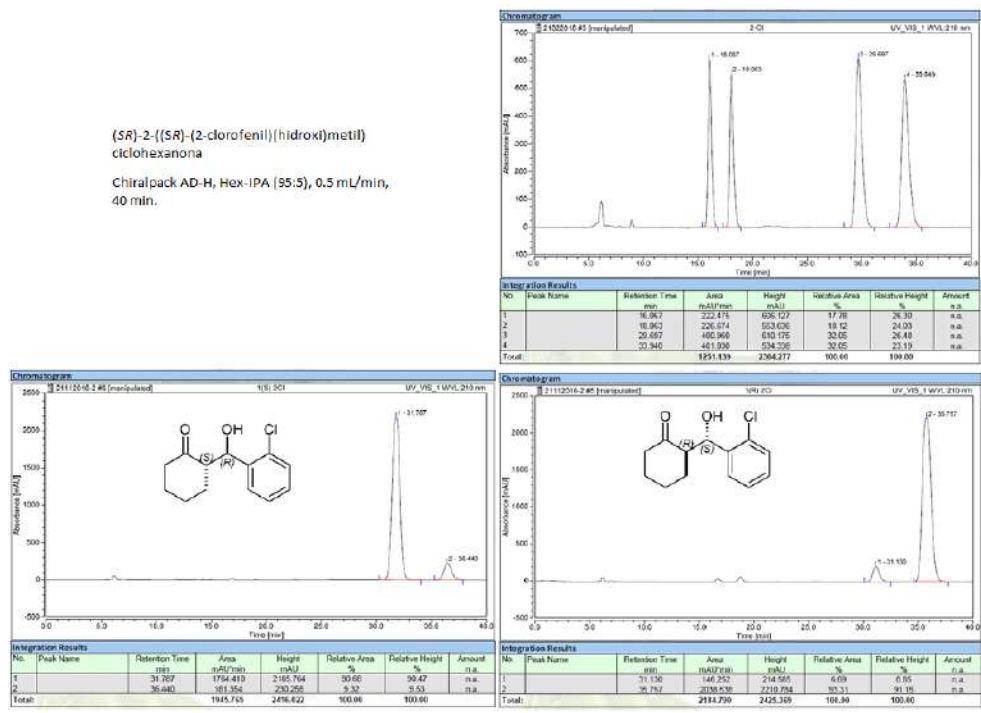




# Cromatogramas para la determinación de la relación enantiomérica de la reacción aldólica entre ciclohexanona y arilcarbaldehídos (Capítulo 3).

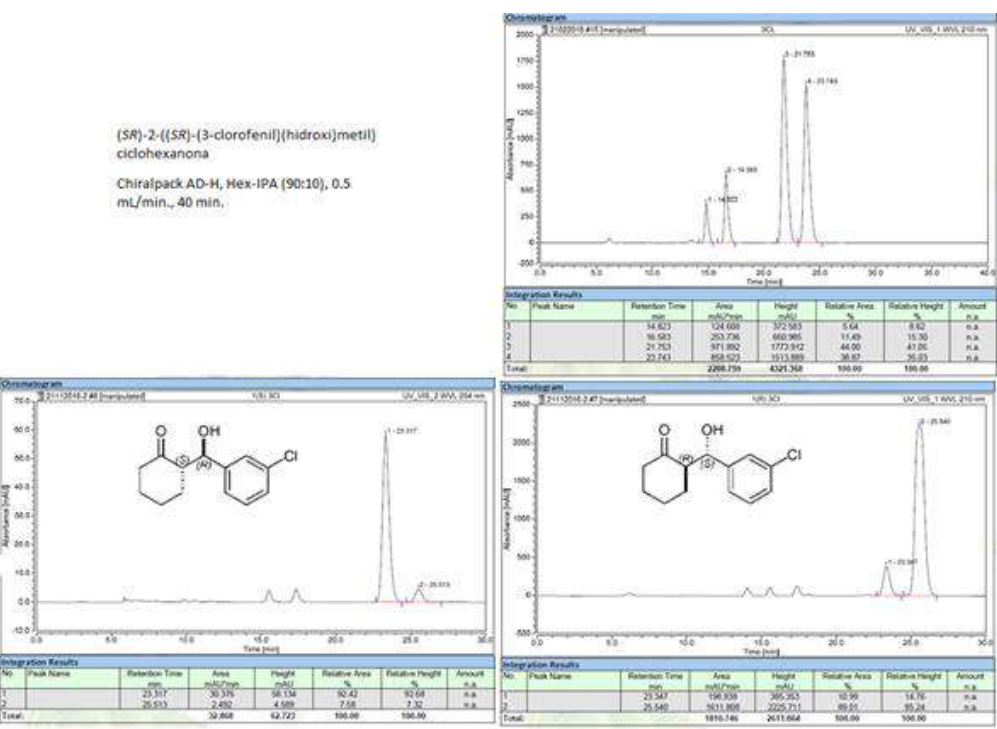
## Producto 29a

(*S*)-2-((*S*)-(2-clorofenil)(hidroximetil)ciclohexanona  
 Chiralpack AD-H, Hex-IPA [95:5], 0.5 mL/min,  
 40 min.



## Producto 29b

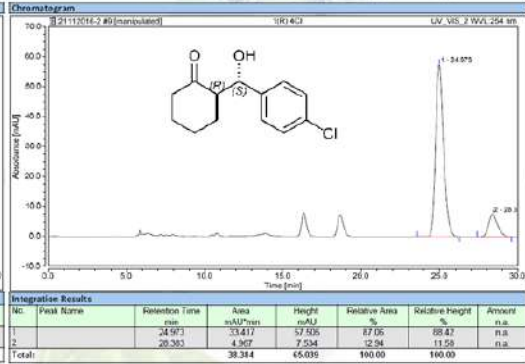
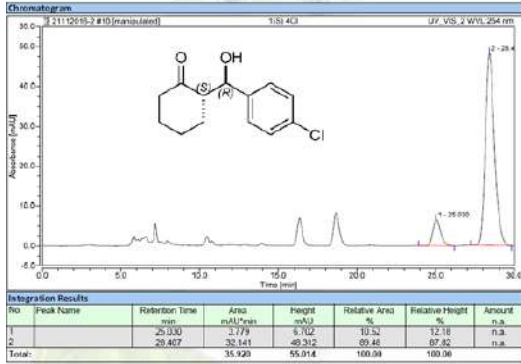
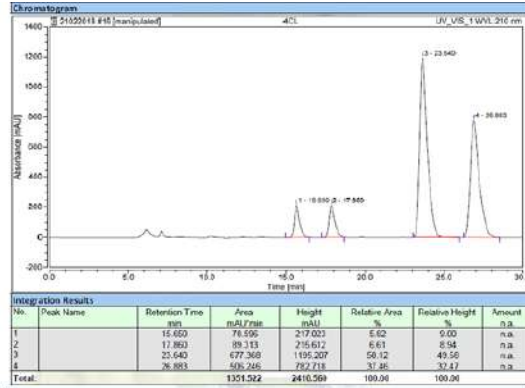
(*S*)-2-((*S*)-(3-clorofenil)(hidroximetil)ciclohexanona  
 Chiralpack AD-H, Hex-IPA [90:10], 0.5 mL/min., 40 min.



## Producto 29c

(*S*)-2-[(*S*)-(4-clorofenil)(hidroxi)metil] ciclohexanona

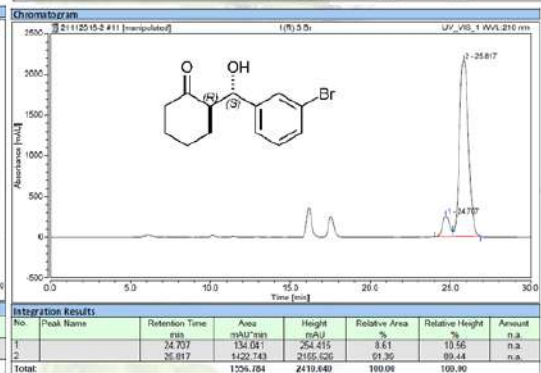
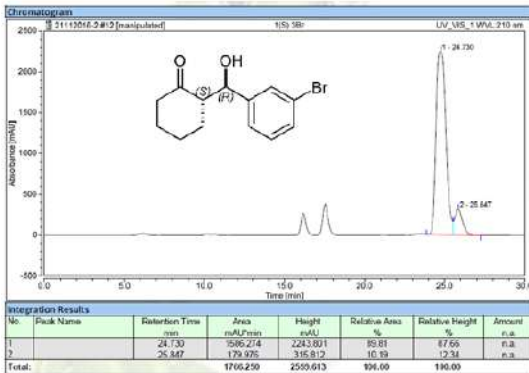
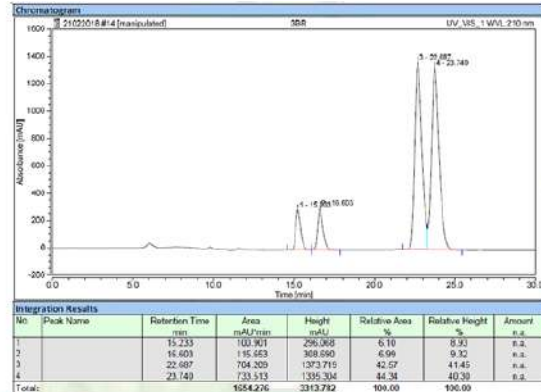
Chiralpack AD-H, Hex-IPA (90:10), 0.5 mL/min, 30 min.



## Producto 29d

(*S*)-2-[(*R*)-(3-bromofenil)(hidroxi)metil] ciclohexanona

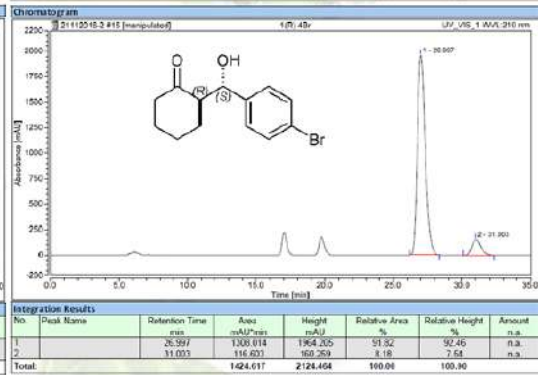
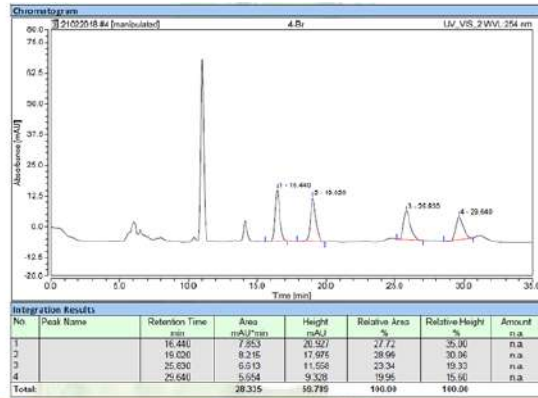
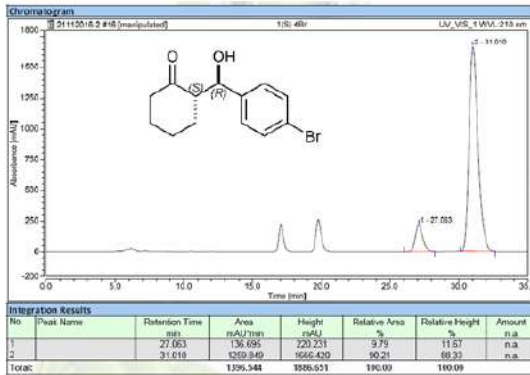
Chiralpack AD-H, Hex-IPA (90:10), 0.5 mL/min, 30 min.



## Producto 29e

(S)-2-((R)-(4-bromofenil)(hidroxi)metil)  
ciclohexanona

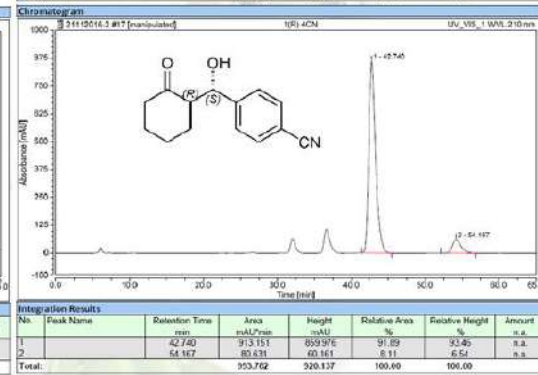
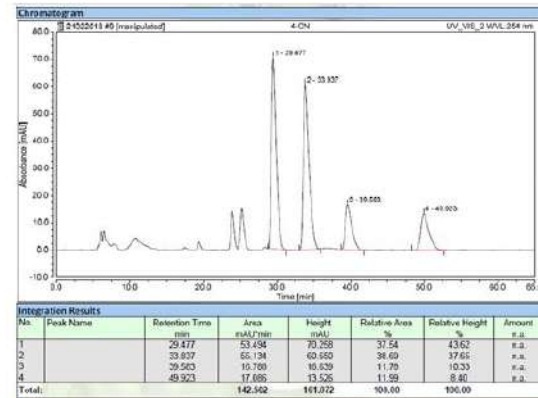
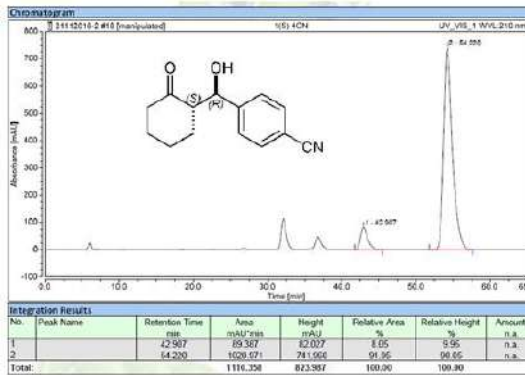
Chiralpack AD-H, Hex-IPA (90:10), 0.5 mL/min.,  
35 min.



## Producto 29f

4-((SR)-hidroxi((SR)-2-oxociclohexil)metil)  
benzonitrilo

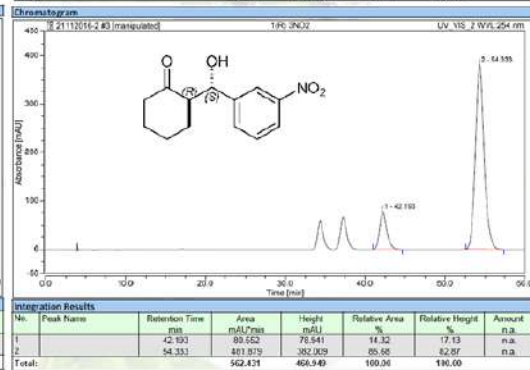
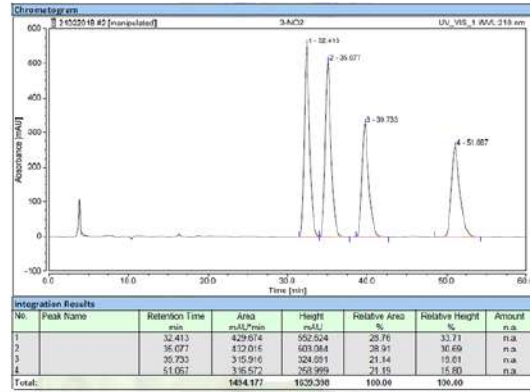
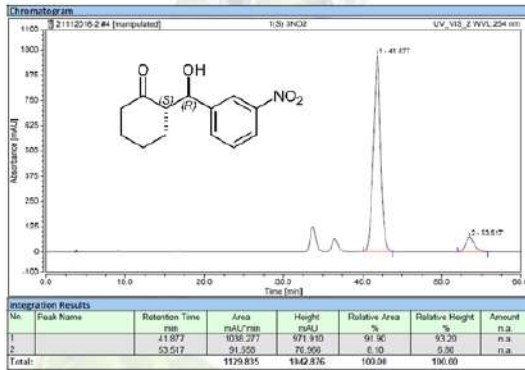
Chiralpack AD-H, Hex-IPA (90:10), 0.5 mL/min.,  
65 min.



## Producto 29g

(*SR*)-2-((*SR*)-hidroxi(3-nitrofenil)metil) ciclohexanona

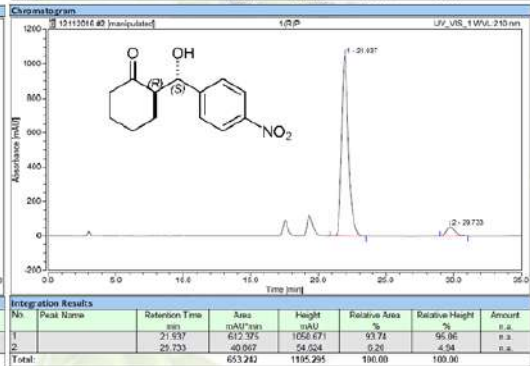
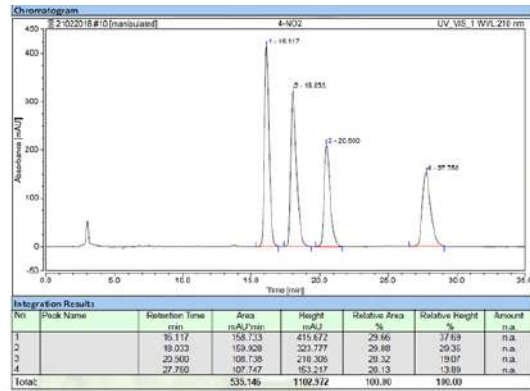
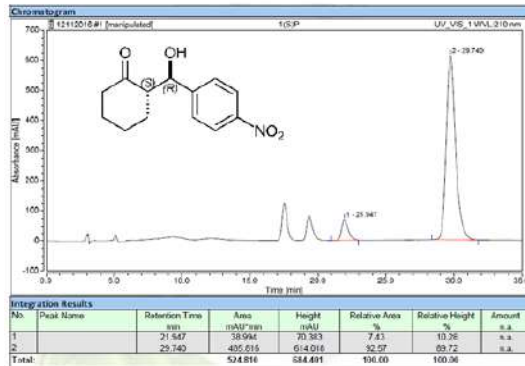
Chiralpack AD-H, Hex-IPA (95:5), 0.8 mL/min, 60 min.



## Producto 29h

(*SR*)-2-((*SR*)-hidroxi(4-nitrofenil)metil) ciclohexanona

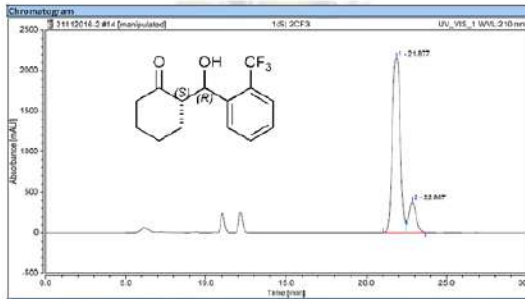
Chiralpack AD-H, Hex-IPA (90:10), 1.0 mL/min., 35 min.



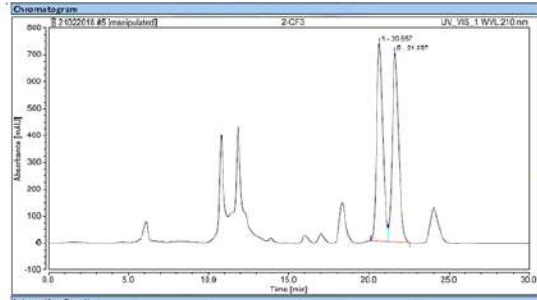
## Producto 29i

(SR)-2-((SR)-hidroxi(2-(trifluorometil)fenil)metil)ciclohexanona

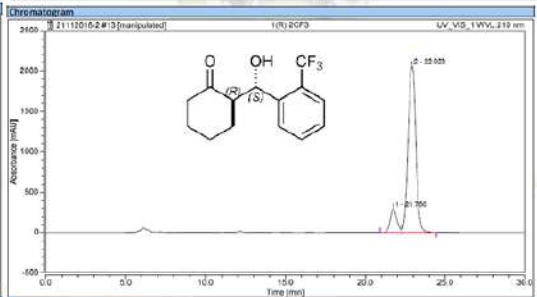
Columnnd Chiralpack AD-H, Hex-IPA (90:10), 0.5 mL/min, 30 min.



No.	Peak Name	Retention Time [min]	Area [mAU*min]	Height [mAU]	Relative Area [%]	Relative Height [%]	Amount [n.a.]
1		21.637	326.070	736.674	49.73	61.10	n.a.
2		22.987	191.341	376.948	13.33	14.51	n.a.
Total:			145.641	258.678	100.00	100.60	



No.	Peak Name	Retention Time [min]	Area [mAU*min]	Height [mAU]	Relative Area [%]	Relative Height [%]	Amount [n.a.]
1		20.617	326.070	736.674	49.73	61.10	n.a.
2		21.637	328.619	703.797	50.27	48.90	n.a.
Total:			653.689	1428.241	100.00	100.60	

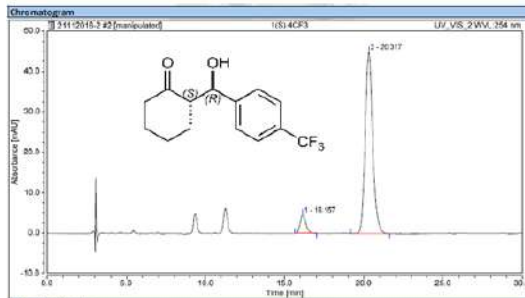


No.	Peak Name	Retention Time [min]	Area [mAU*min]	Height [mAU]	Relative Area [%]	Relative Height [%]	Amount [n.a.]
1		21.763	143.795	248.329	18.79	17.44	n.a.
2		27.923	1159.675	2062.227	89.21	87.62	n.a.
Total:			1299.973	2316.215	100.00	100.00	

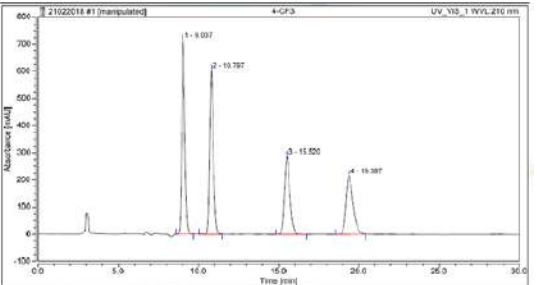
## Producto 29j

(SR)-2-((SR)-hidroxi(4-(trifluorometil)fenil)metil)ciclohexanona

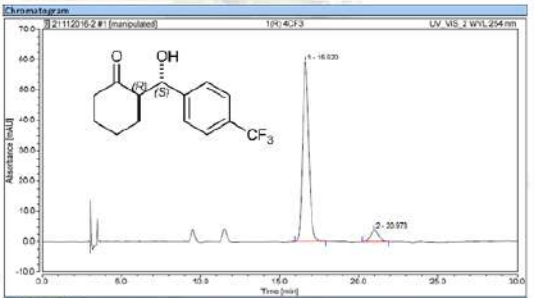
Chiralpack AD-H, Hex-IPA (95:5), 1.0 mL/min, 30 min.



No.	Peak Name	Retention Time [min]	Area [mAU*min]	Height [mAU]	Relative Area [%]	Relative Height [%]	Amount [n.a.]
1		18.157	1.521	4.669	7.26	9.40	n.a.
2		20.317	26.567	45.025	92.74	90.50	n.a.
Total:			28.479	49.694	100.00	100.00	



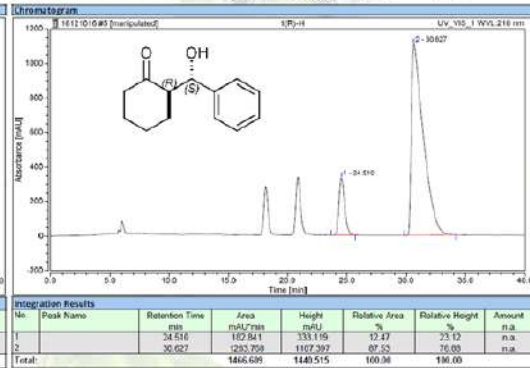
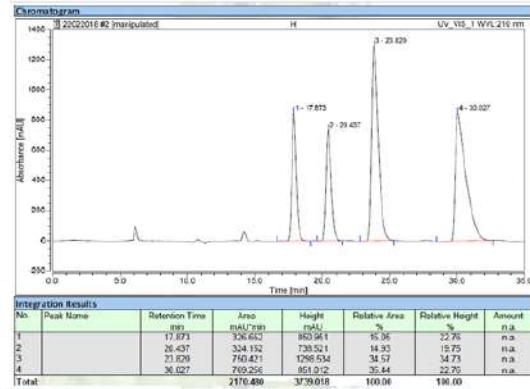
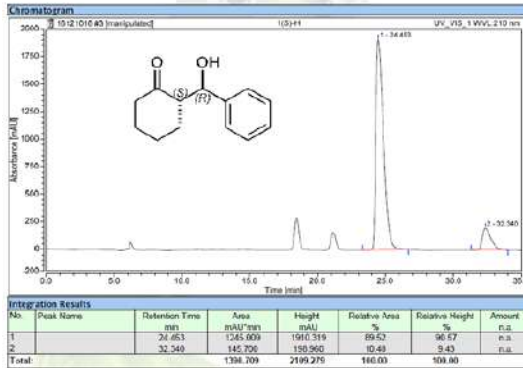
No.	Peak Name	Retention Time [min]	Area [mAU*min]	Height [mAU]	Relative Area [%]	Relative Height [%]	Amount [n.a.]
1		9.031	157.994	716.096	29.46	32.19	n.a.
2		10.707	157.523	605.693	29.44	33.14	n.a.
3		15.520	110.397	288.490	20.56	15.79	n.a.
4		19.387	110.033	216.663	20.52	11.87	n.a.
Total:			536.346	1927.136	100.00	100.00	



No.	Peak Name	Retention Time [min]	Area [mAU*min]	Height [mAU]	Relative Area [%]	Relative Height [%]	Amount [n.a.]
1		19.020	26.574	69.159	92.33	53.93	n.a.
2		20.971	2.907	3.871	7.67	6.07	n.a.
Total:			29.781	83.023	100.00	100.00	

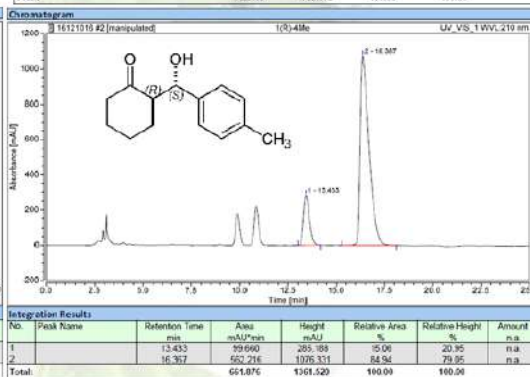
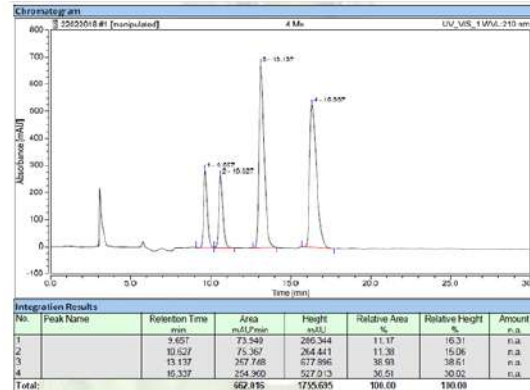
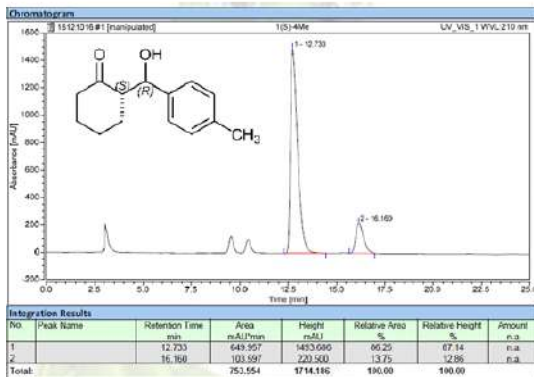
## Producto 29k

(*S*)-2-((*S*)-hidroxi(fenil)metil)  
ciclohexanona  
Chiralpack OD-H, Hex-IPA (95:5), 0.5 mL/min,  
35 min.



## Producto 29l

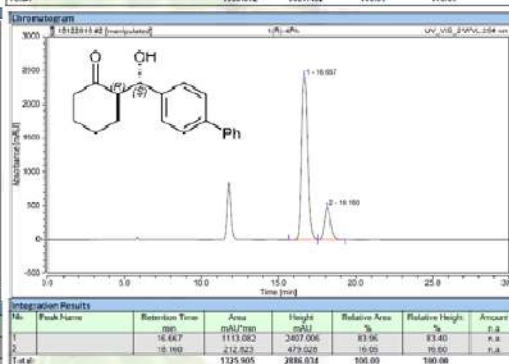
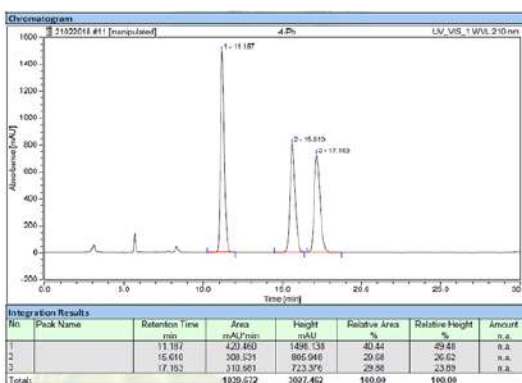
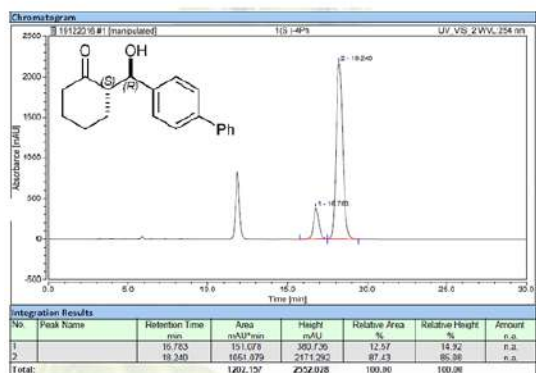
(*S*)-2-((*S*)-hidroxi(*p*-tolil)metil)  
ciclohexanona  
Chiralpack OD-H, Hex-IPA (97:3), 1.0 mL/min.,  
25 min.



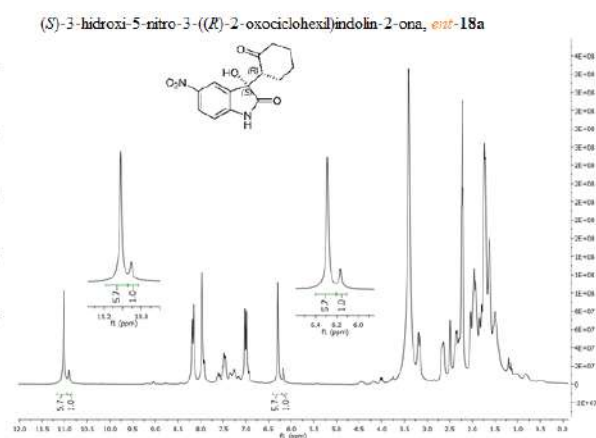
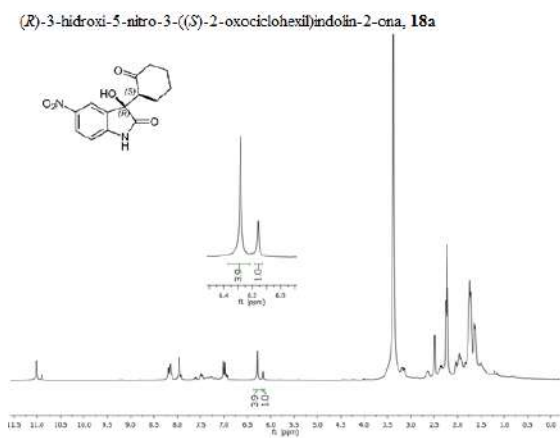
## Producto 29m

(*S*)-2-((*S*)-bifenil-4-Il(hidroxi)metil)  
ciclohexanona

Chiralpack AD-H, Hex-IPA (90:10), 1.0  
mL/min., 30 min.



Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  para la determinación de las relaciones diastereoméricas de la reacción aldólica de ciclohexanona con isatinas (Capítulo 3).



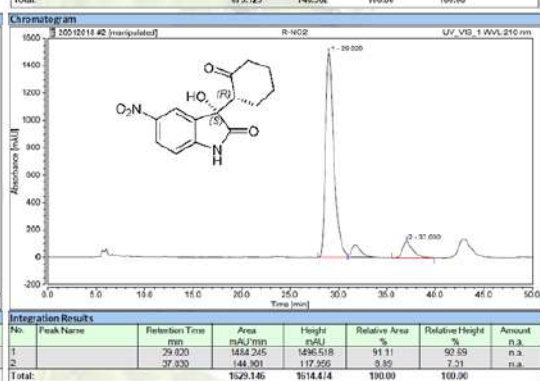
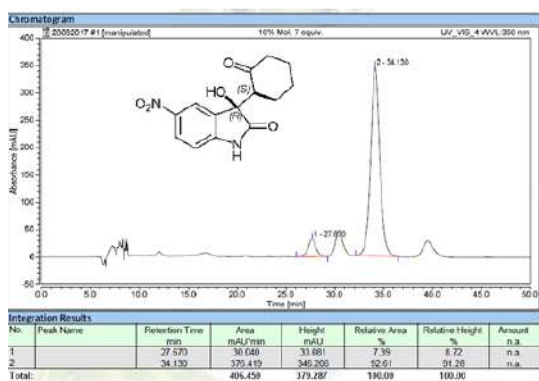
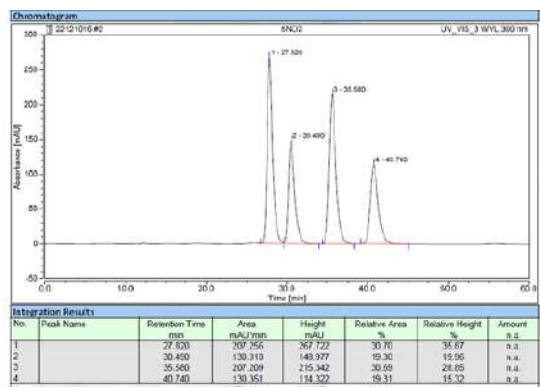




# Cromatogramas para la determinación de la relación enantiomérica de la reacción aldólica entre ciclohexanona e isatinas (Capítulo 3).

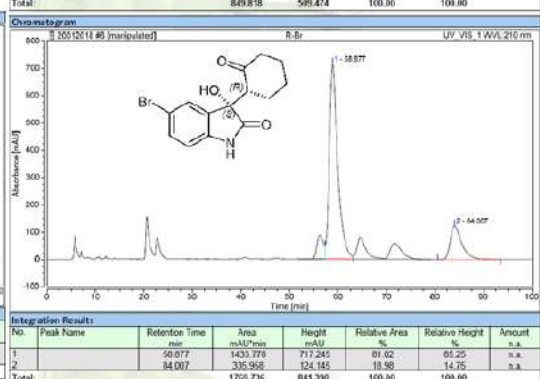
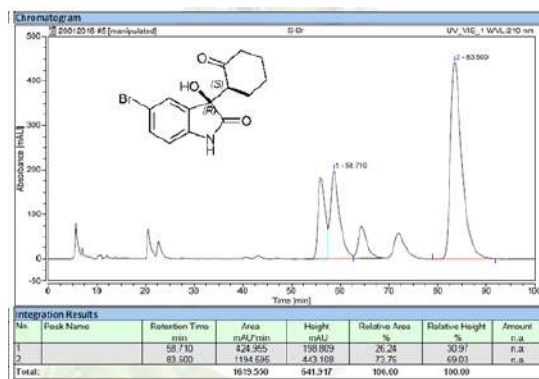
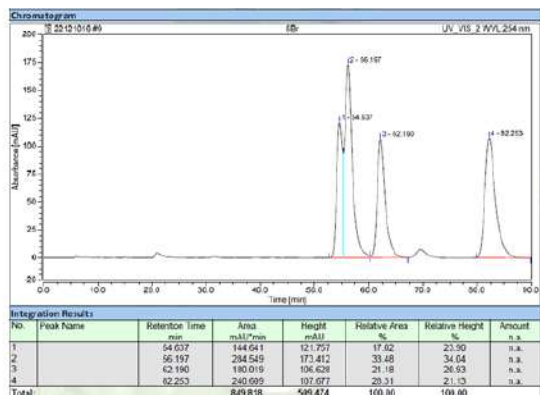
(*S,R*)-3-hidroxi-5-nitro-3-((*R,S*)-2-oxociclohexil)indolin-2-ona

Chiralpak® AD-H (80:20), 0.5 mL/min., 60 min.



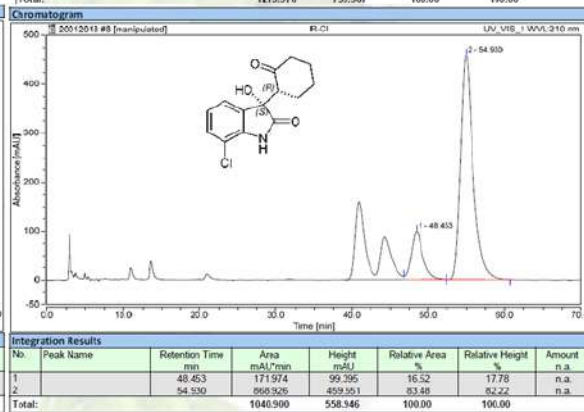
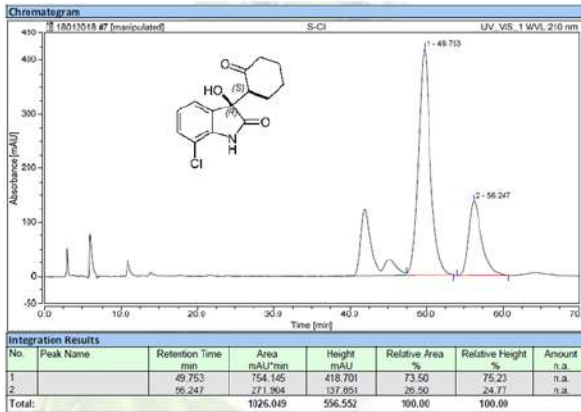
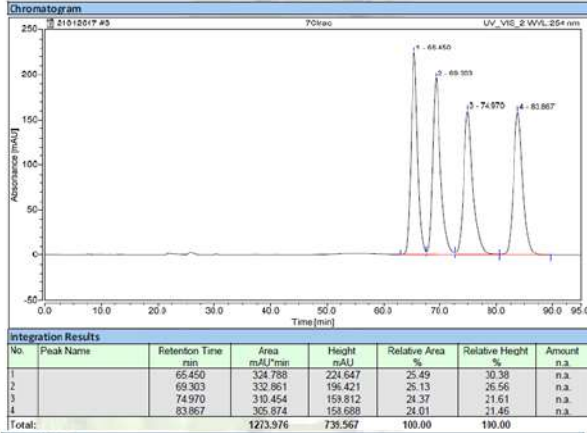
(*S,R*)-5-bromo-3-hidroxi-3-((*R,S*)-2-oxociclohexil)indolin-2-ona

Chiralpak® AD-H (90:10), 0.5 mL/min., 90 min.



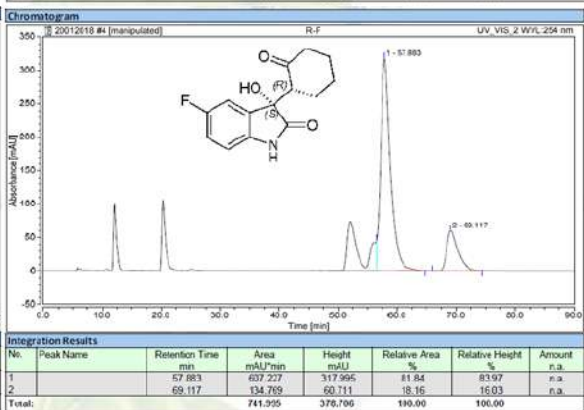
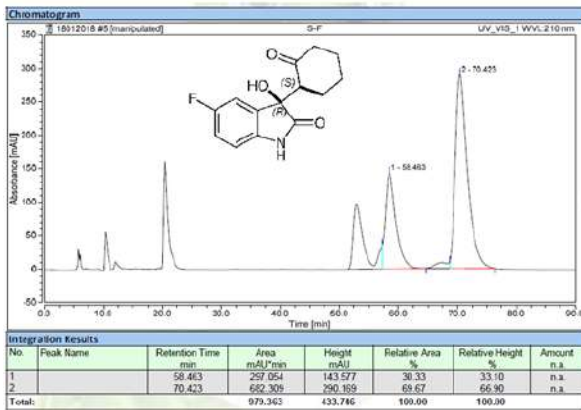
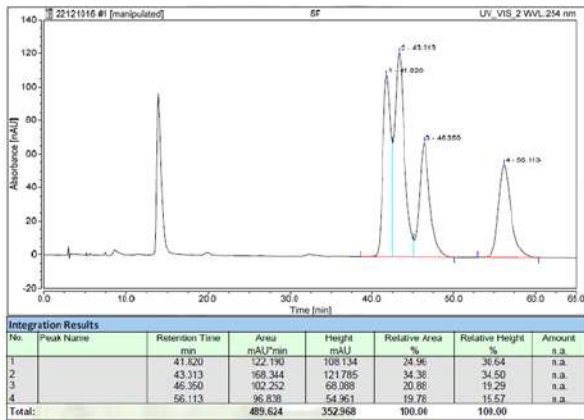
(*S*)-7-chloro-3-hydroxi-((*R*)-2-oxociclohexil) indolin-2-ona

Chiralpak® AD-H (93:7), 1.0 mL/min.,  
95 min.



(*S*)-5-fluoro-3-hidroxi-3-((*R*)-2-oxociclohexil) indolin-2-ona

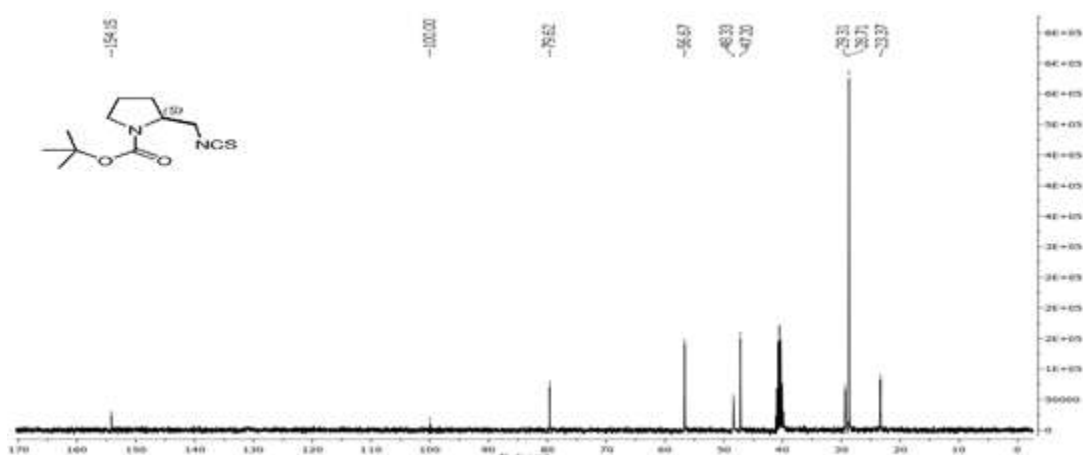
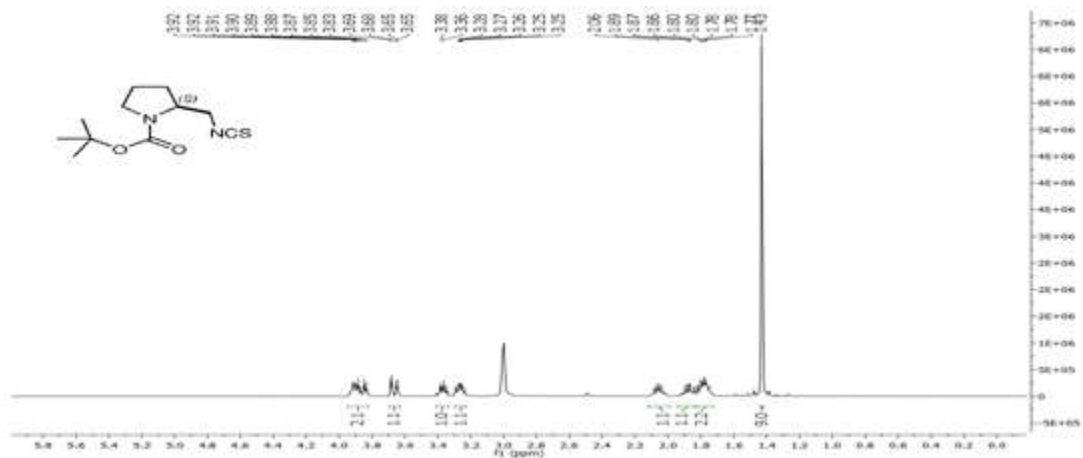
Chiralpak® AD-H (90:10), 0.5 mL/min.,  
65 min.



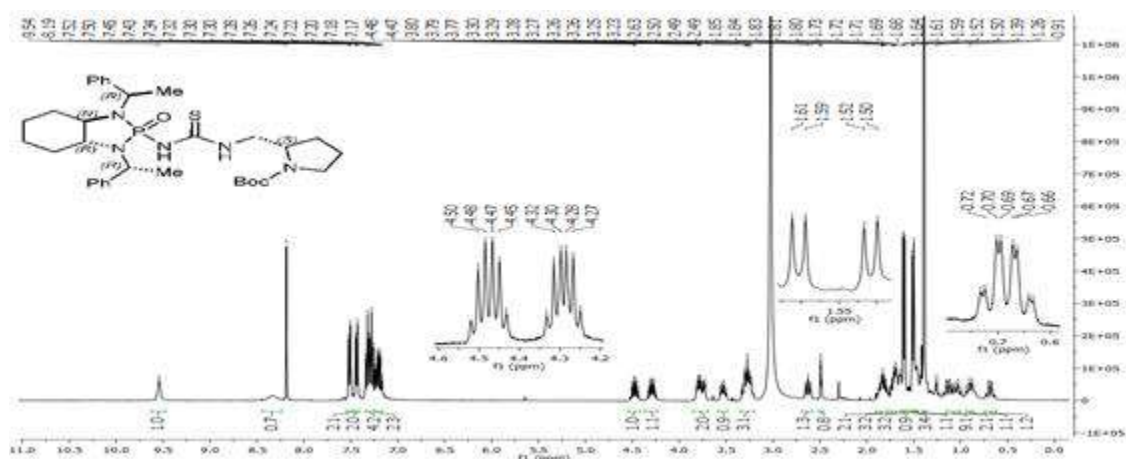
## Espectroscopía Moléculas Capítulo 4

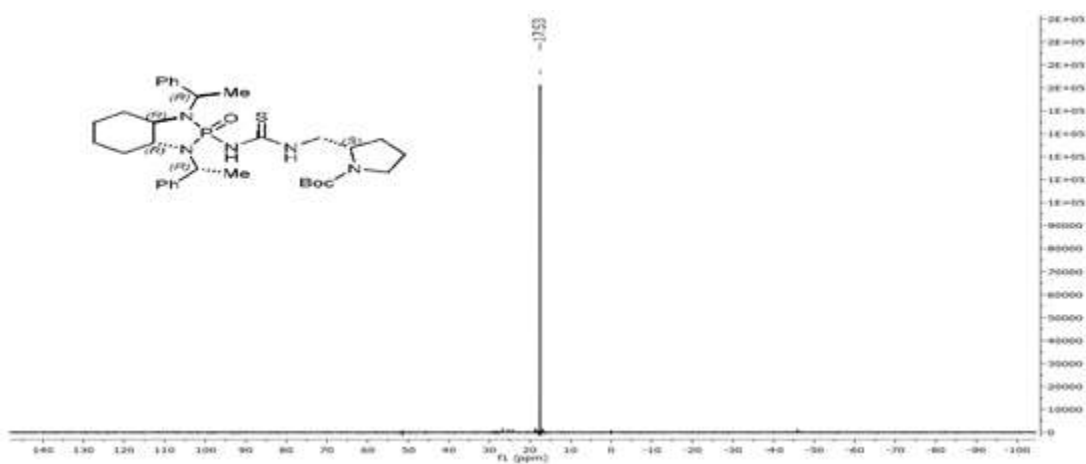
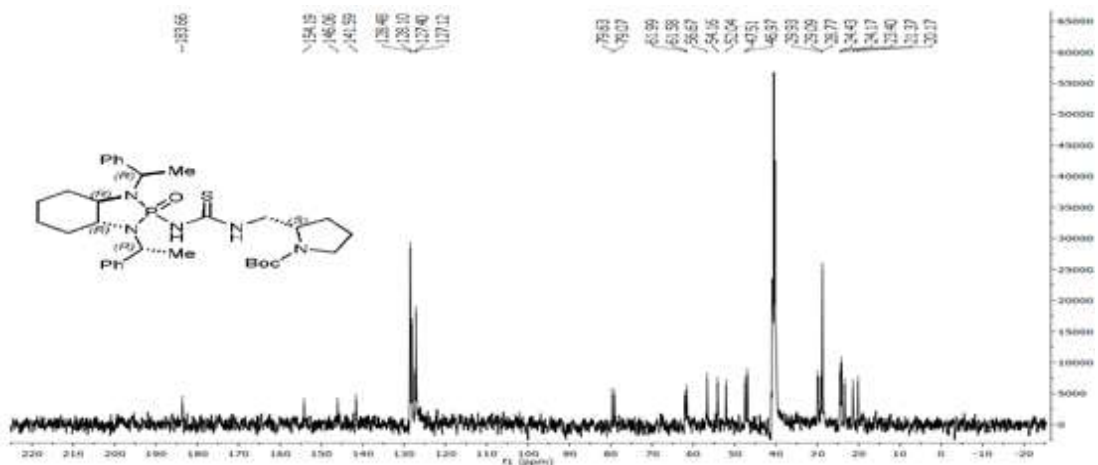
(S)-35, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, t.a..

- 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100° C.

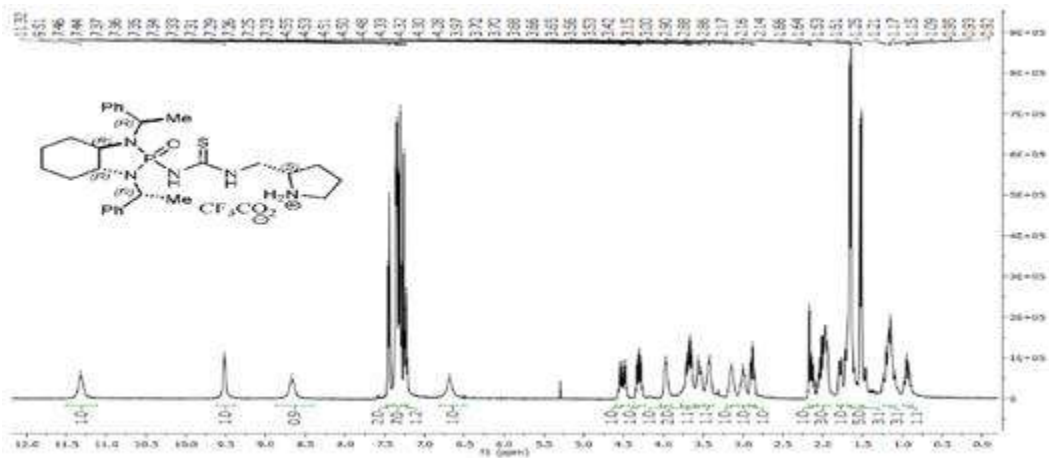


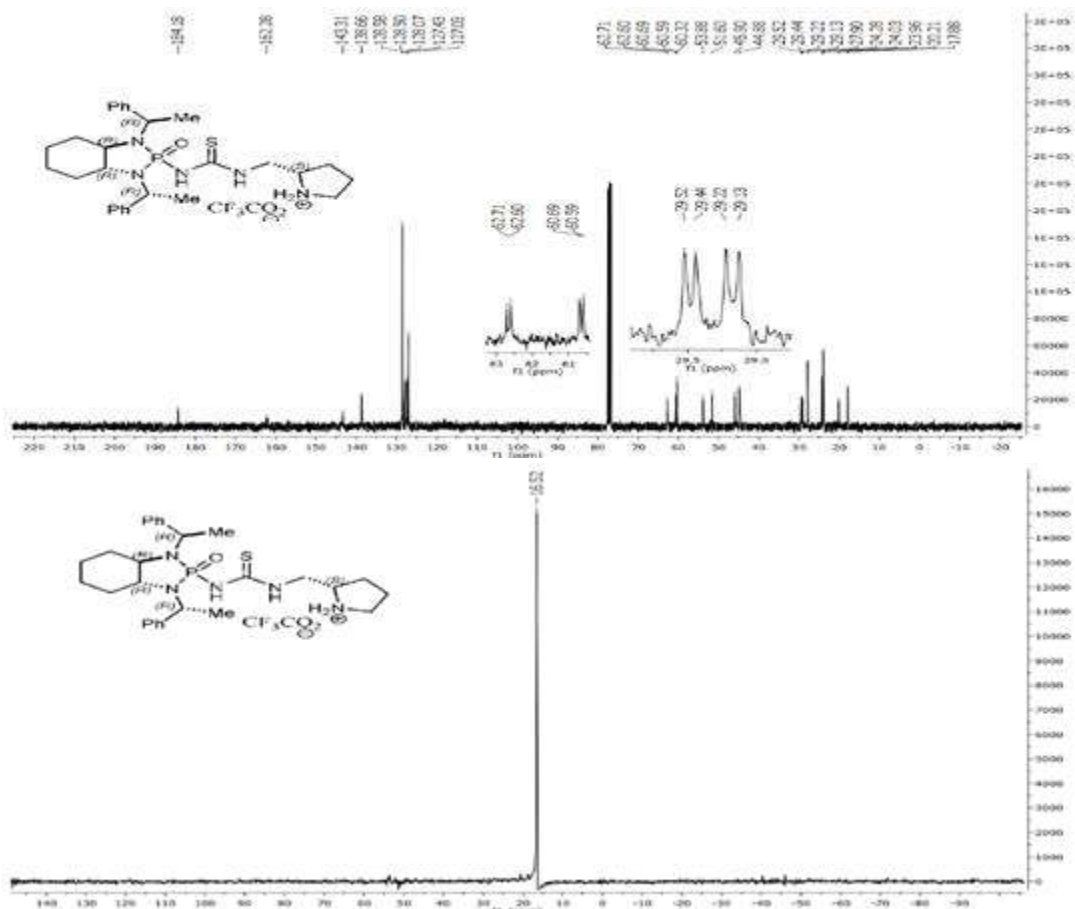
Catalizador Protegido (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-36, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100° C.



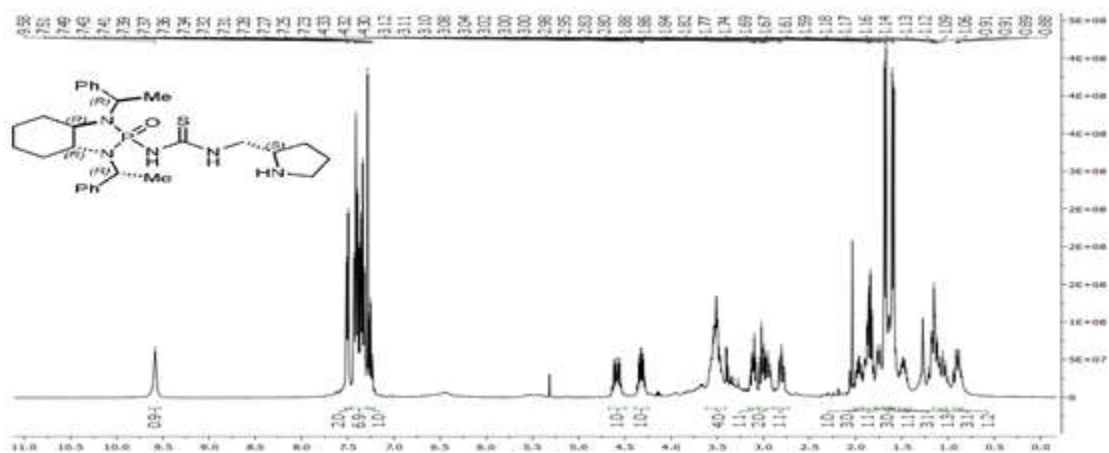


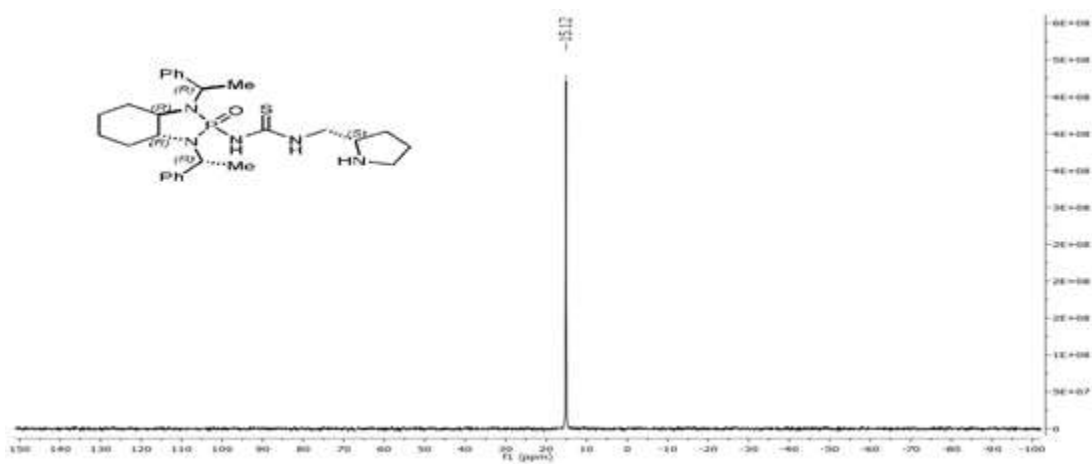
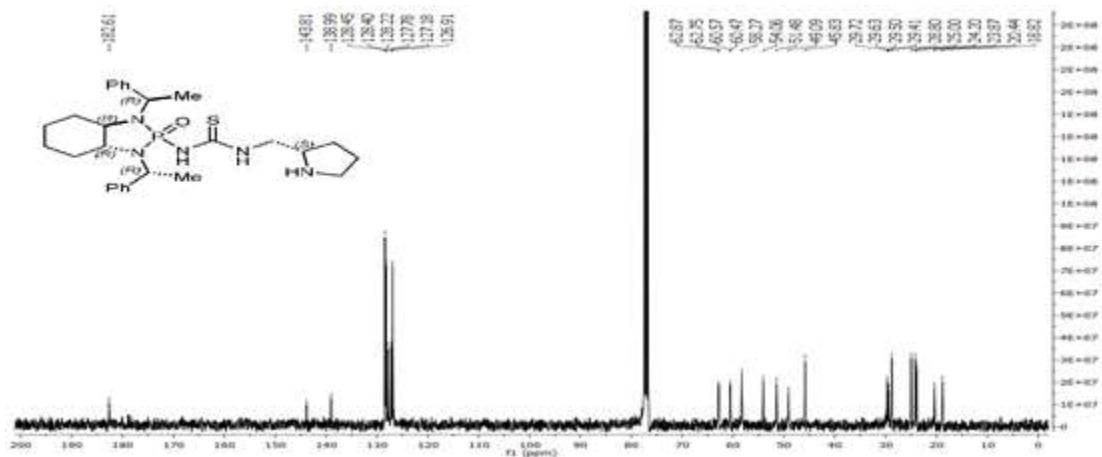
Sal TFA de *N*-{(3*aR*,7*aR*)-octahidro-1,3-bis[(1*R*)-1-feniletil]-1*H*-1,3,2-benzodiazafosfil-2-oxido}-*N'*-[(2*S*)-2-pirrolidinimetil]tiurea. 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, t.a.



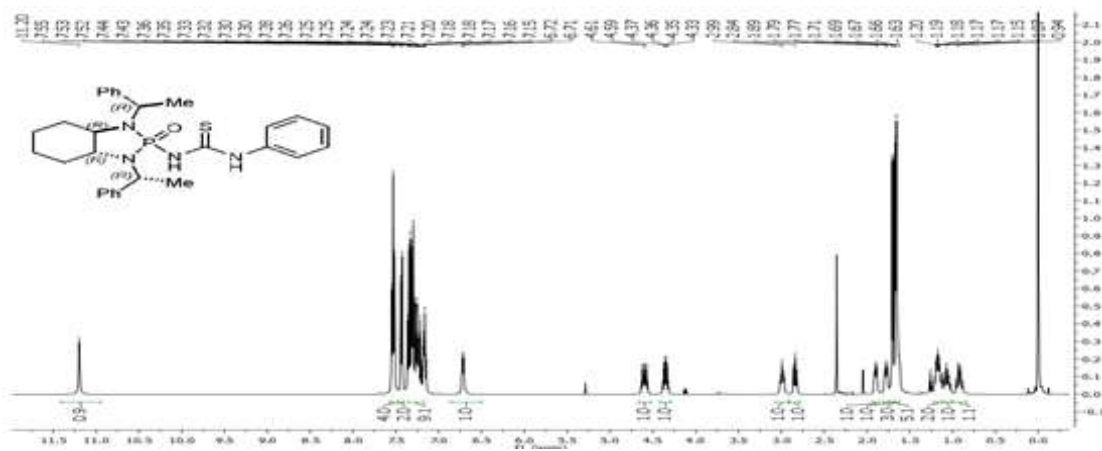


*N*-{[(3*aR*,7*aR*)-octahydro-1,3-*bis*[(1*R*)-1-phenylethyl]-1*H*-1,3,2-benzodiazafosfil-2-oxido]-*N'*-[(2*S*)-2-pyrrolidinylmethyl]tiourea (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-**37**. 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, t.a.





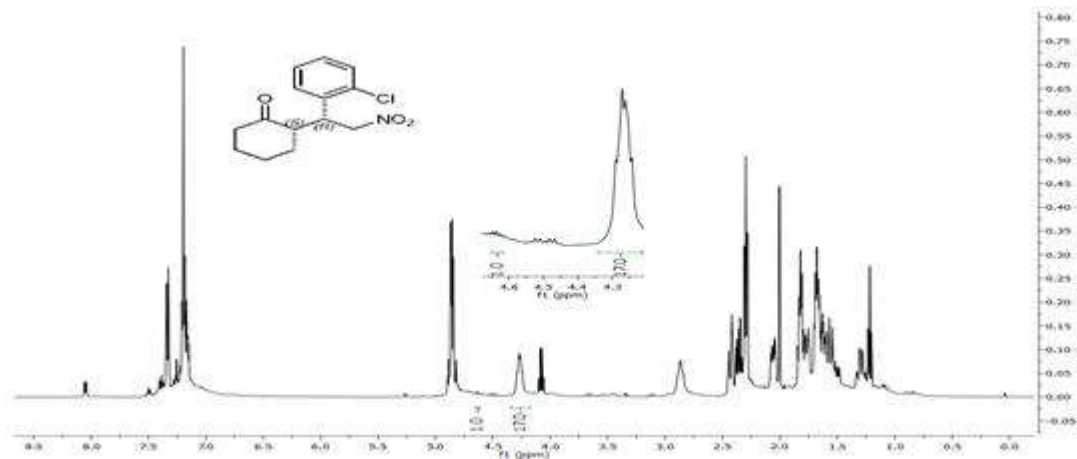
*N*-{[(3*a*,7*a*)*o*-octahydro-1,3-bis[(1*R*)-1-phenylethyl]-1*H*-1,3,2-benzodiazafosfil-2-oxido]-*N'*-phenylthiourea (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**38**. 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, t.a.



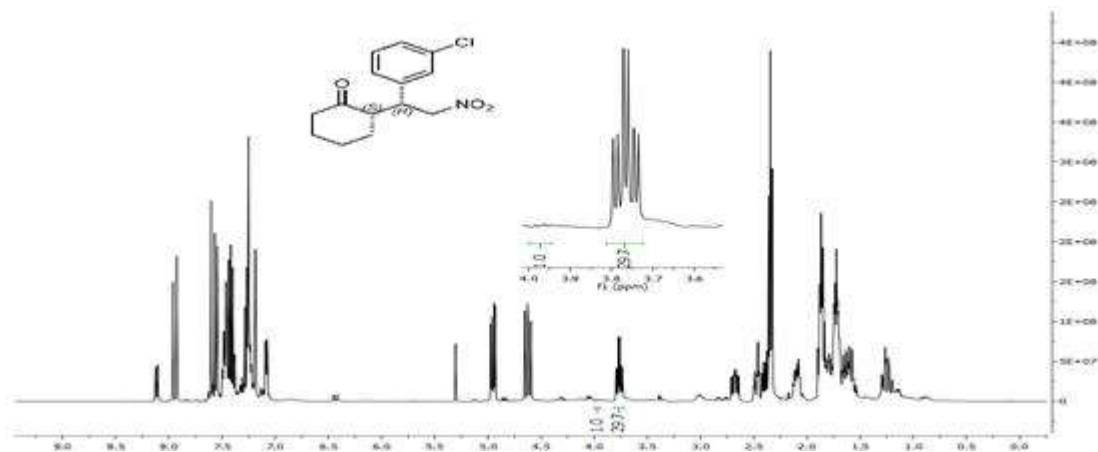


**$^1\text{H-NMR}$  del crudo de los aductos Michael (ciclohexanona + nitroestirenos) para la determinación de rd**

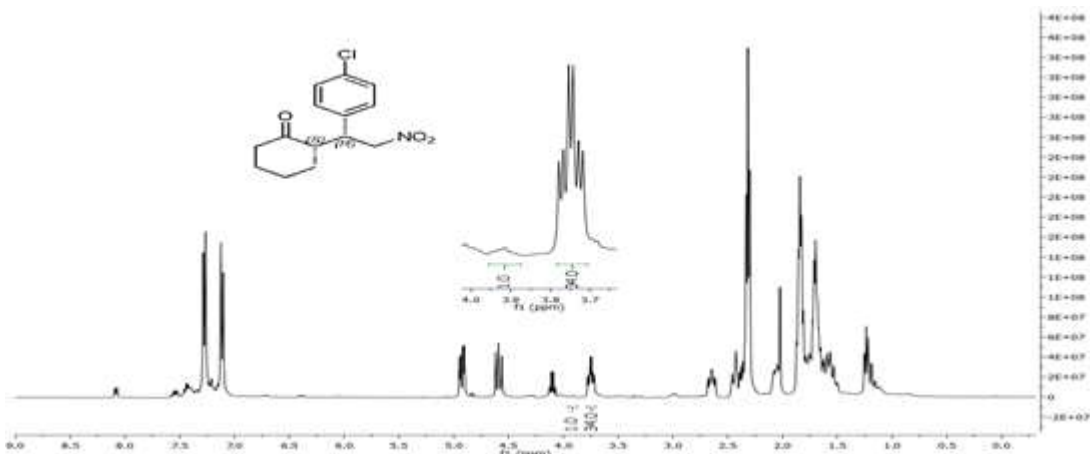
**(*S*)-2-((*R*)-1-(2-clorofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40a****



**(*S*)-2-((*R*)-1-(3-clorofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40b****

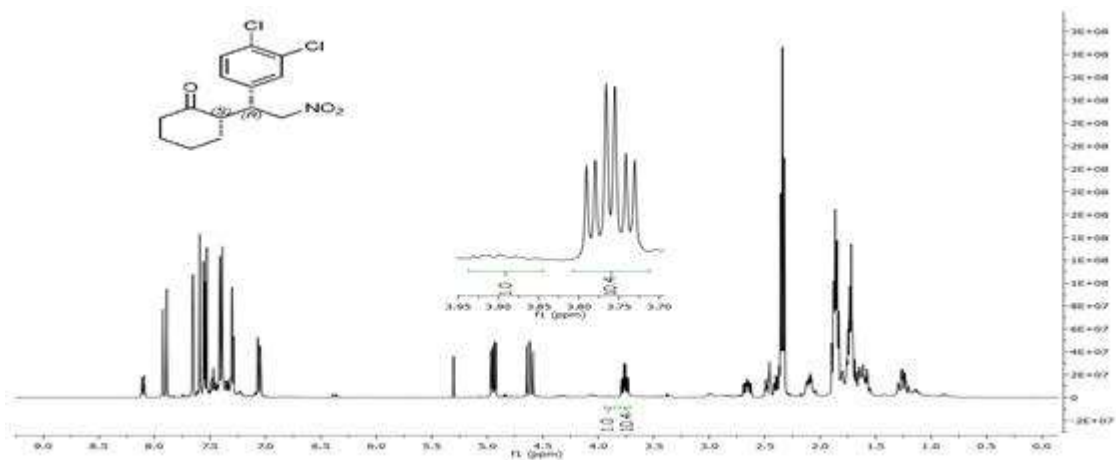


**(*S*)-2-((*R*)-1-(4-clorofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40c****

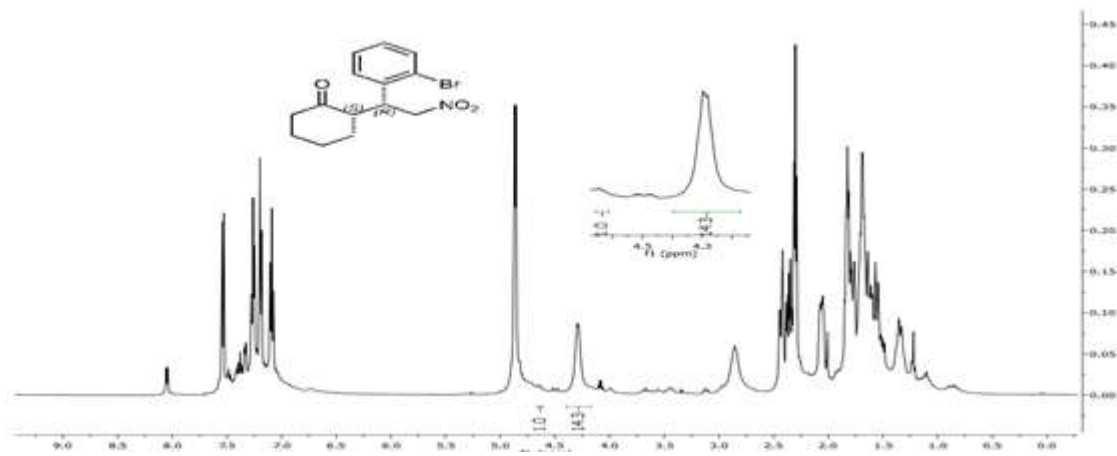




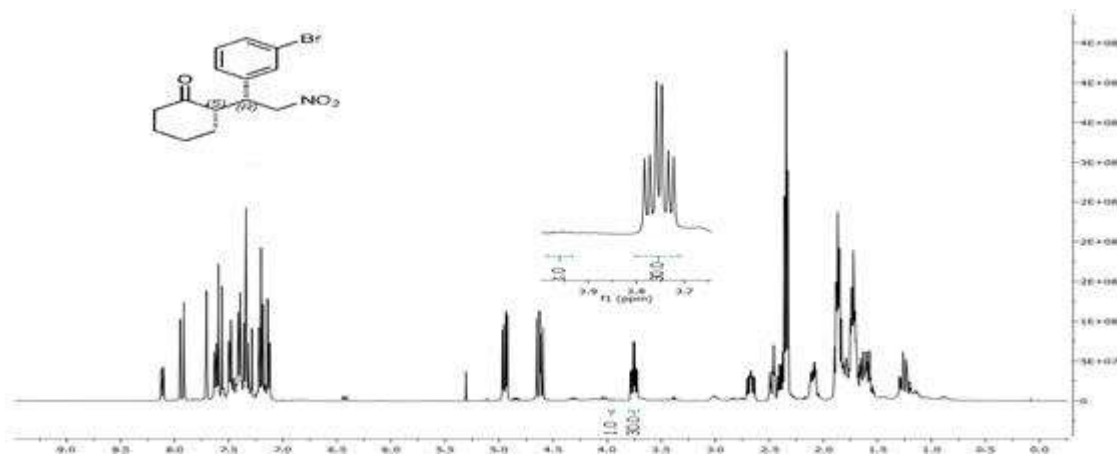
(S)-2-((R)-1-(3,4-diclorofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40d**



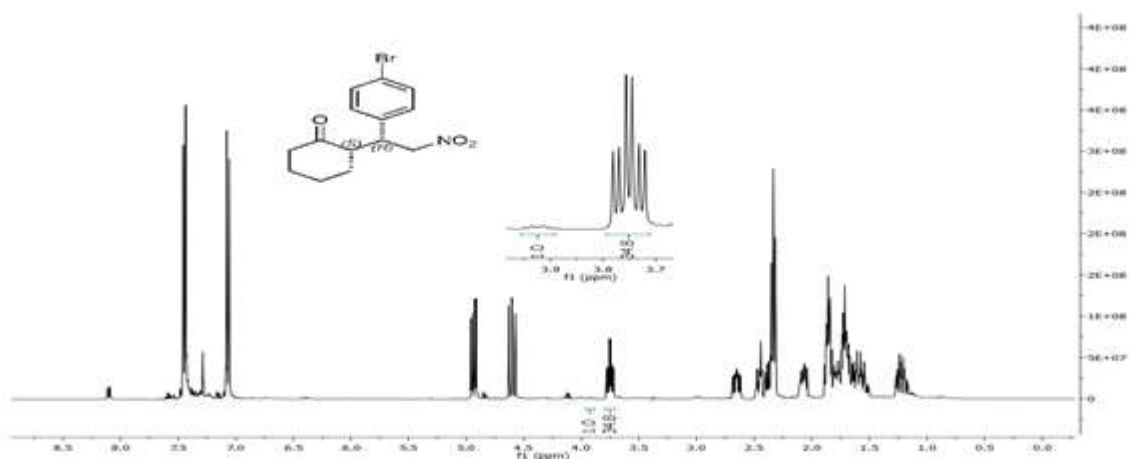
(S)-2-((R)-1-(2-bromofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40e**



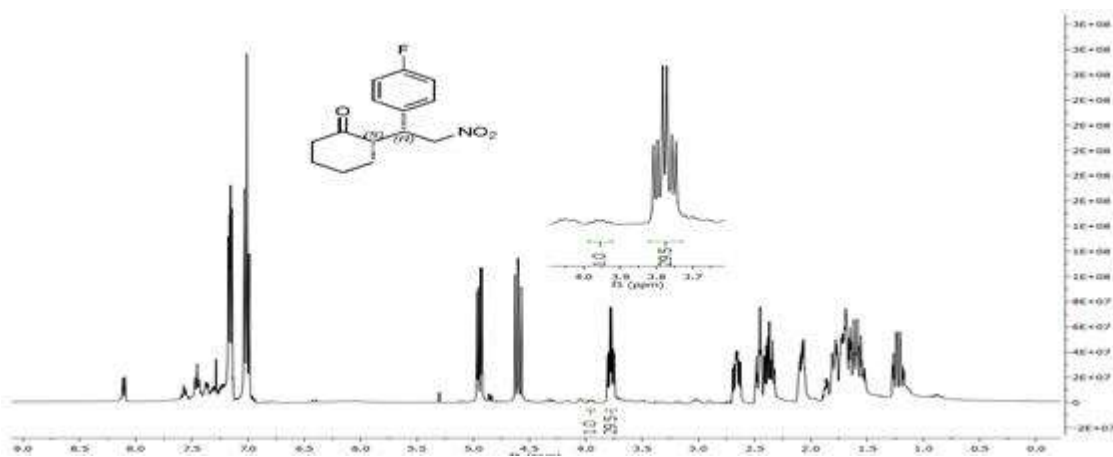
(S)-2-((R)-1-(3-bromofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40f**



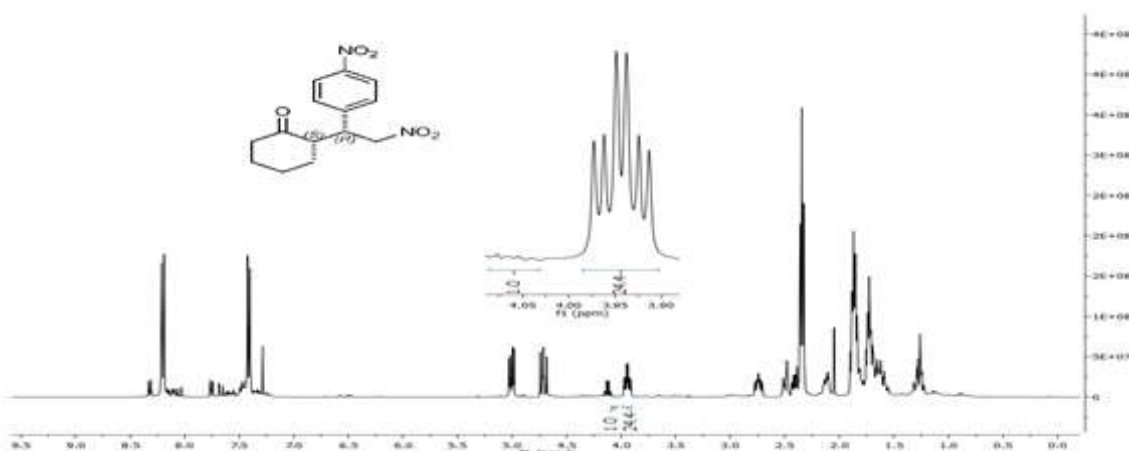
(S)-2-((R)-1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40g**



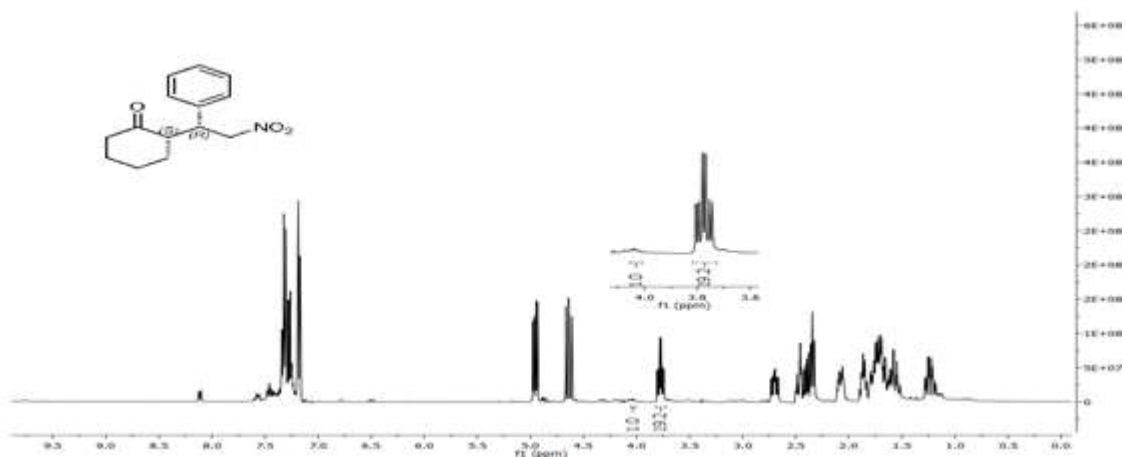
(S)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40h**



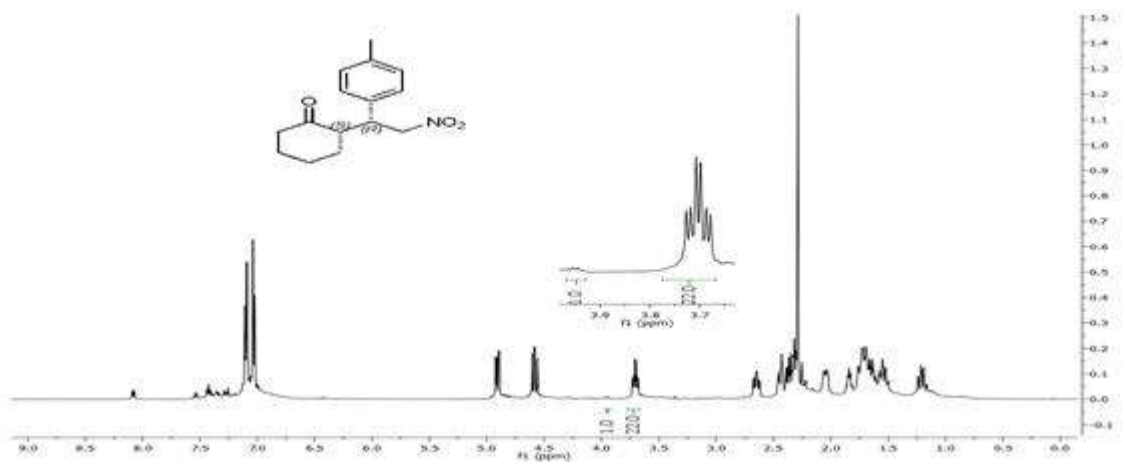
(S)-2-((R)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etil)ciclohexanona **40i**



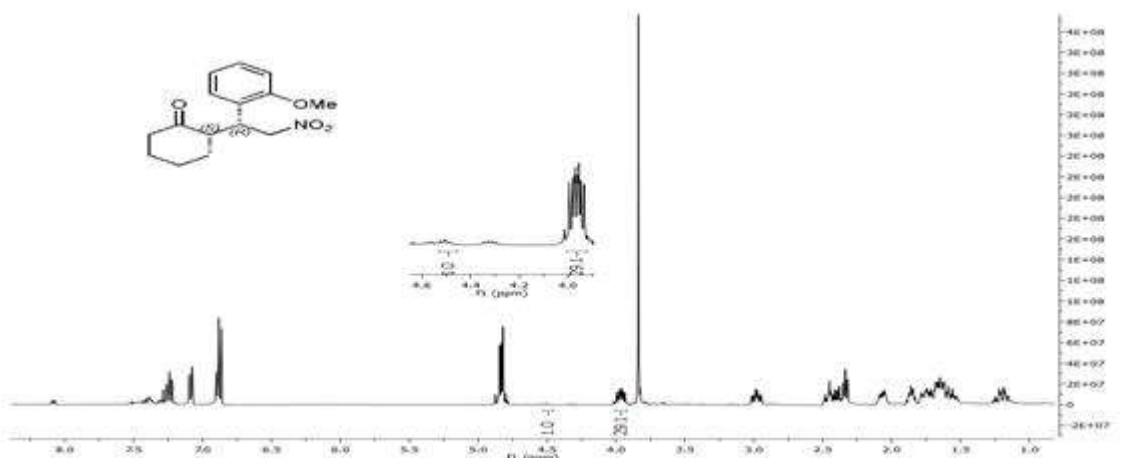
(S)-2-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)ciclohexanona **40j**



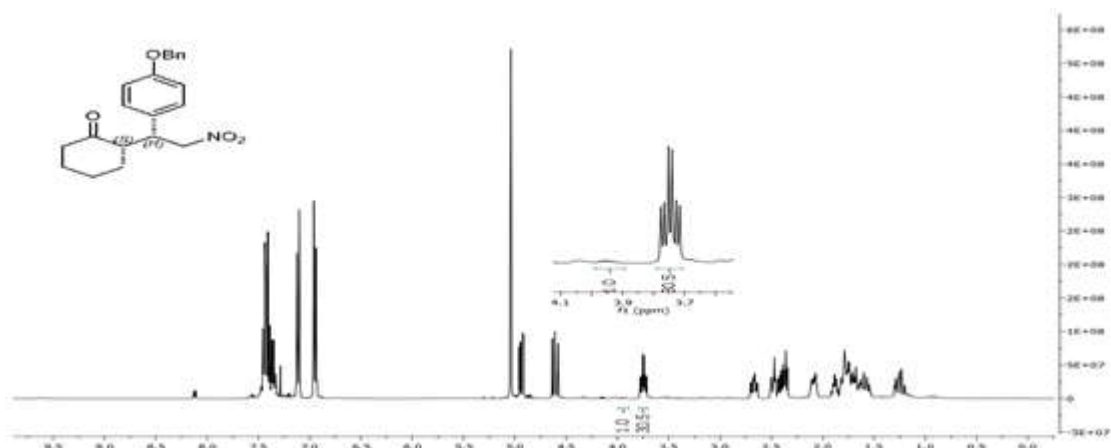
(S)-2-((R)-2-nitro-1-p-tolylethyl)ciclohexanona **40k**



(S)-2-((R)-1-(2-metoxifenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40l**

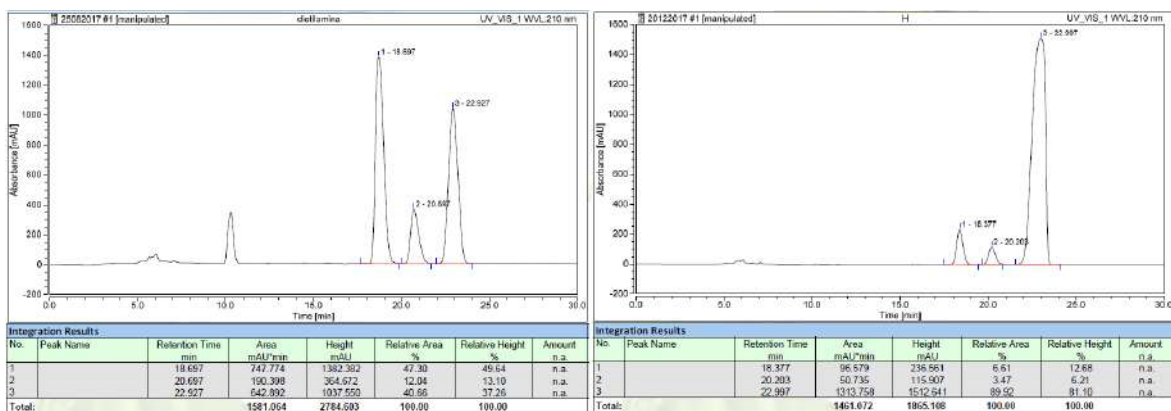


(S)-2-((R)-1-(4-(benziloxi)fenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40m**

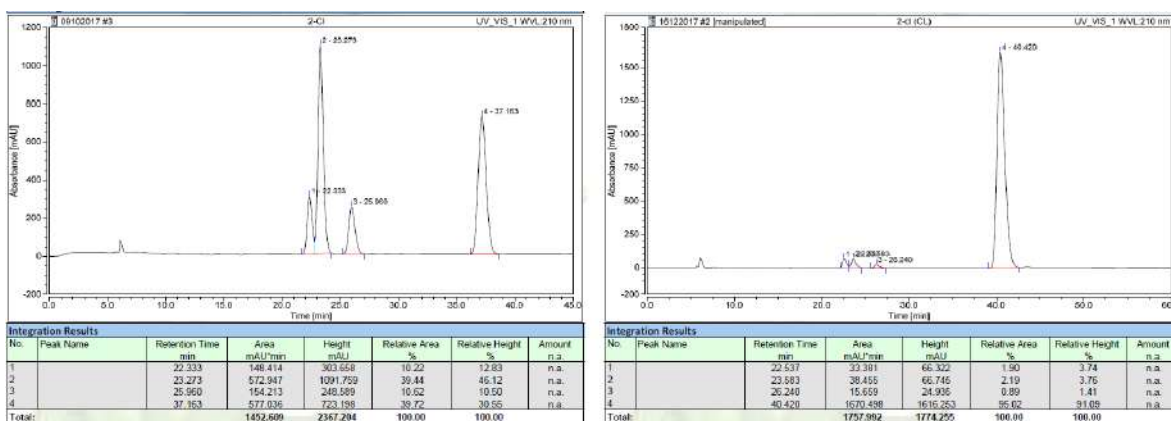


Cromatogramas de HPLC para la determinación de la re en la adición de Michael de ciclohexanona a  $\beta$ -nitroestirenos

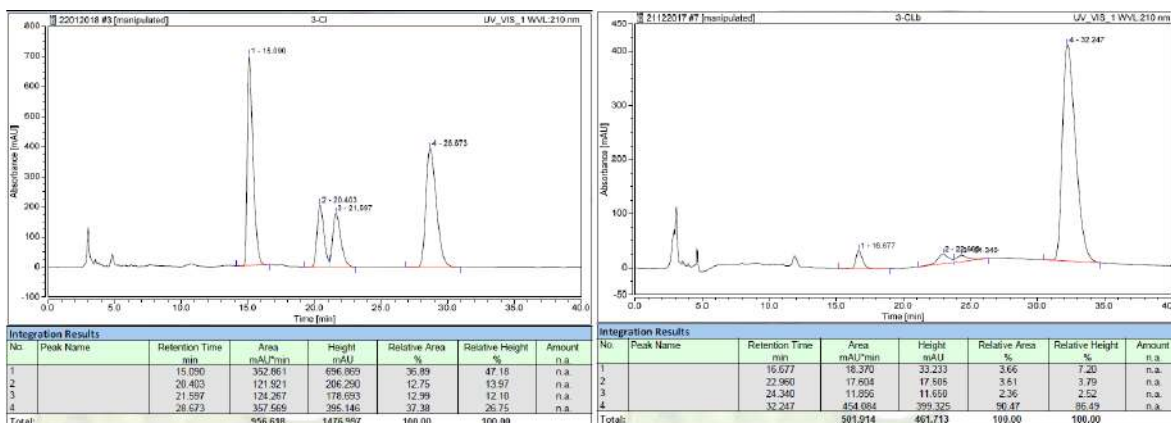
(S)-2-((R)-2-nitro-1-feniletil)ciclohexanona **40a** (AD-H 90:10 Hex-IPA, 0.5 mL/min).



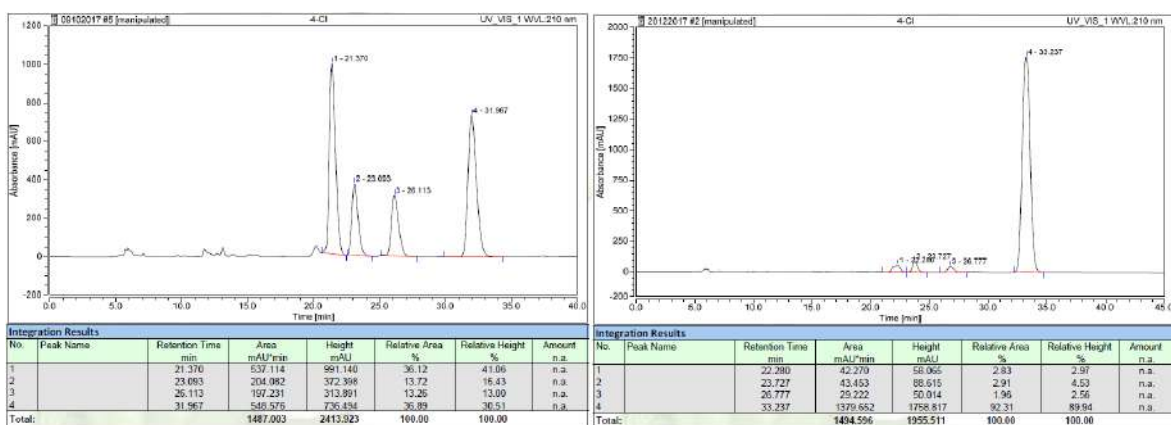
(S)-2-((R)-1-(2-clorofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40b** (AD-H 95:5 Hex-IPA, 0.5 mL/min).



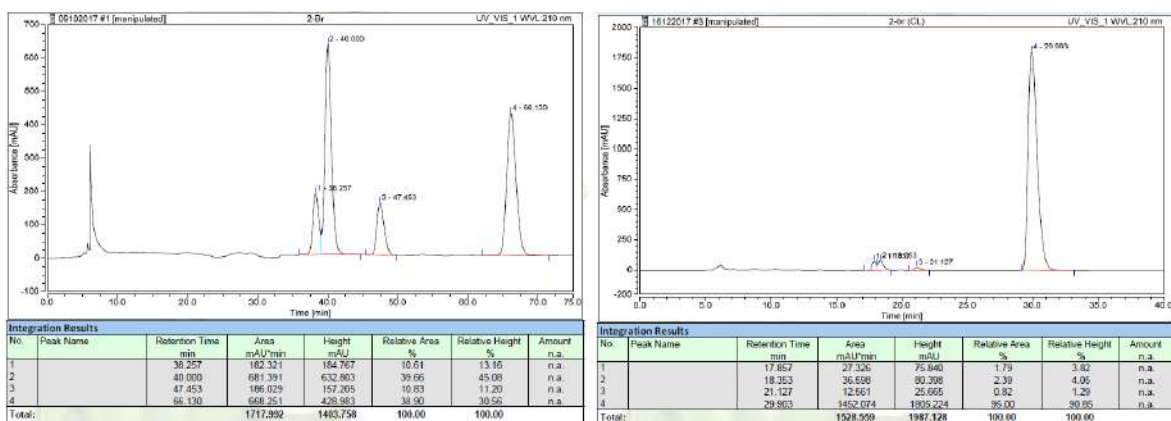
(S)-2-((R)-1-(3-clorophenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40c** (AS-H 90:10 Hex-IPA, 1.0 mL/min).



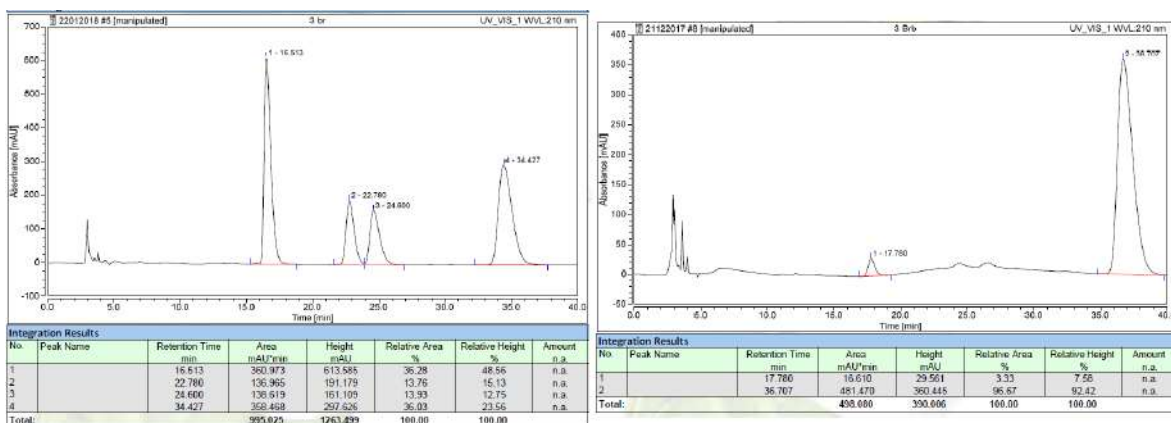
(S)-2-((R)-1-(4-clorofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40d** (AD-H 90:10 Hex-IPA, 0.5 mL/min).



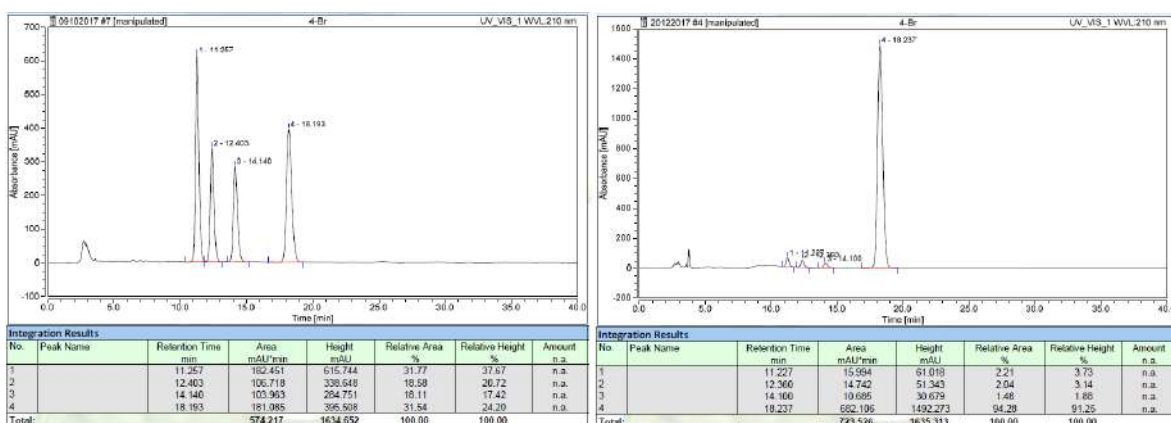
(S)-2-((R)-1-(2-bromofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40e** (AD-H 90:10 Hex-IPA, 0.5 mL/min).



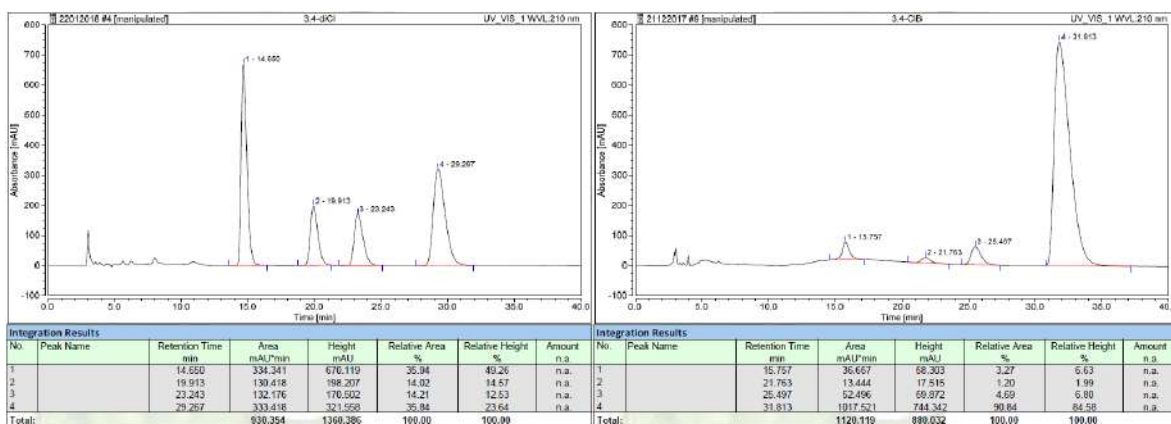
(S)-2-((R)-1-(3-bromofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40f** (AS-H 90:10 Hex-IPA, 1.0 mL/min).



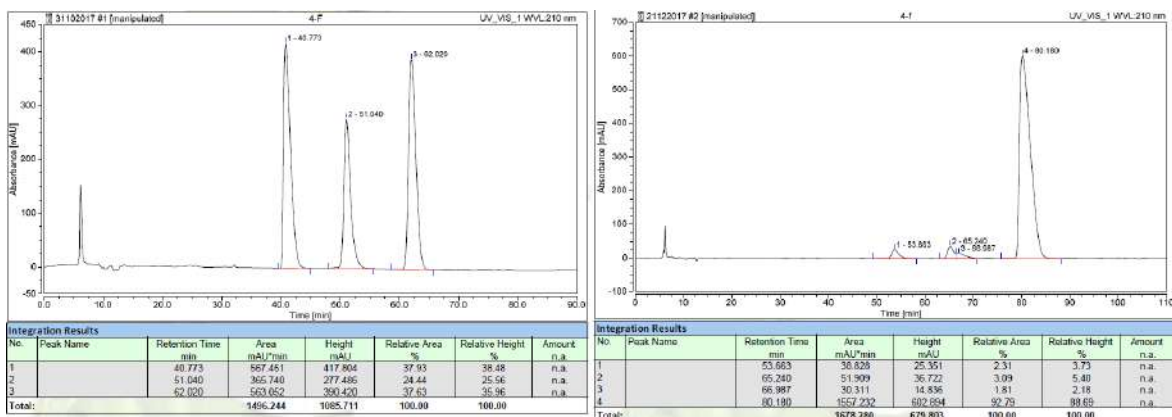
(S)-2-((R)-1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40g** (AD-H 90:10 Hex-IPA, 1.0 mL/min).



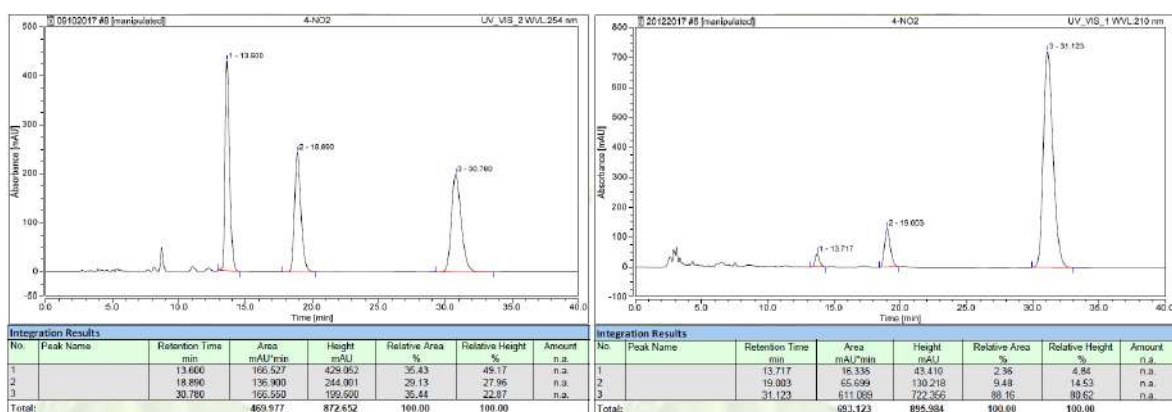
(S)-2-((R)-1-(3,4-diclorofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40h** (AS-H 90:10 Hex-IPA, 1.0 mL/min).



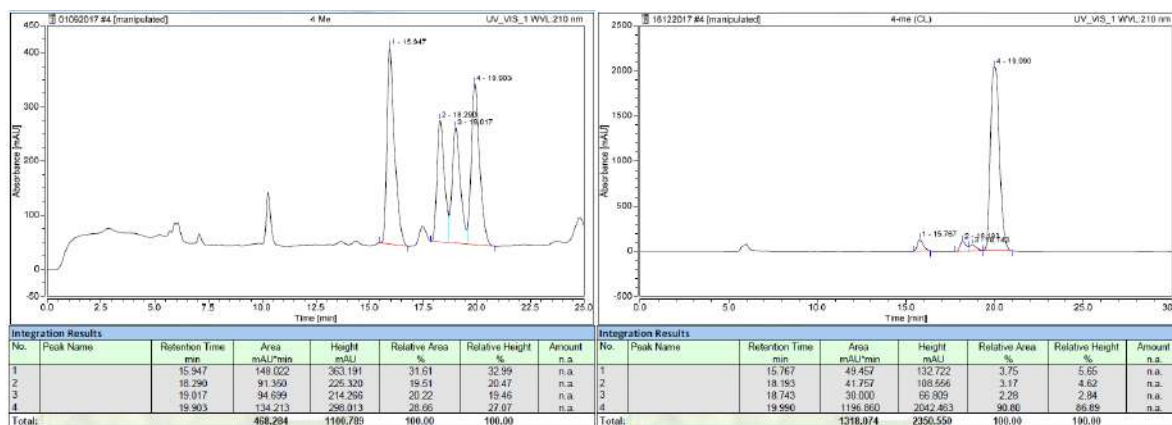
(S)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40i** (AS-H 95:5 Hex-IPA, 0.5 mL/min).



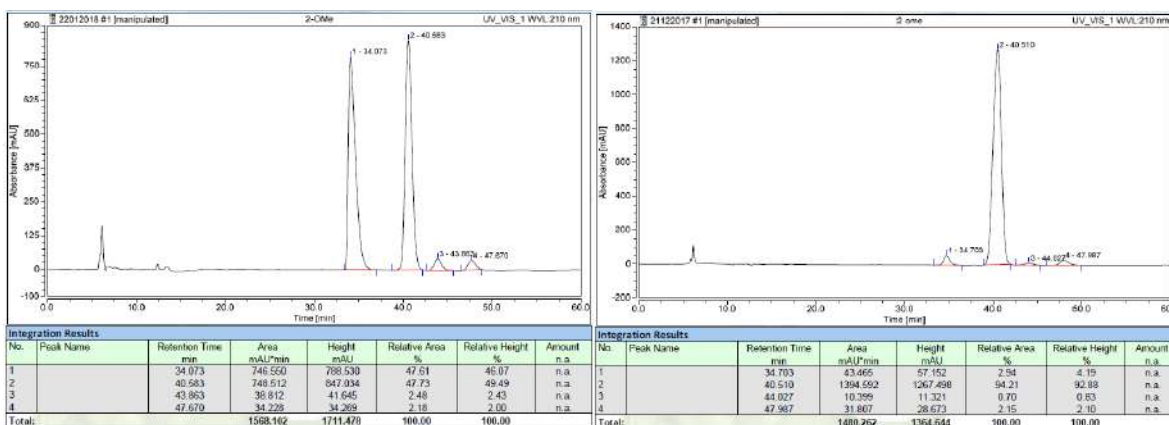
(S)-2-((R)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etil)ciclohexanona **40j** (AD-H 80:20 Hex-IPA, 1.0 mL/min).



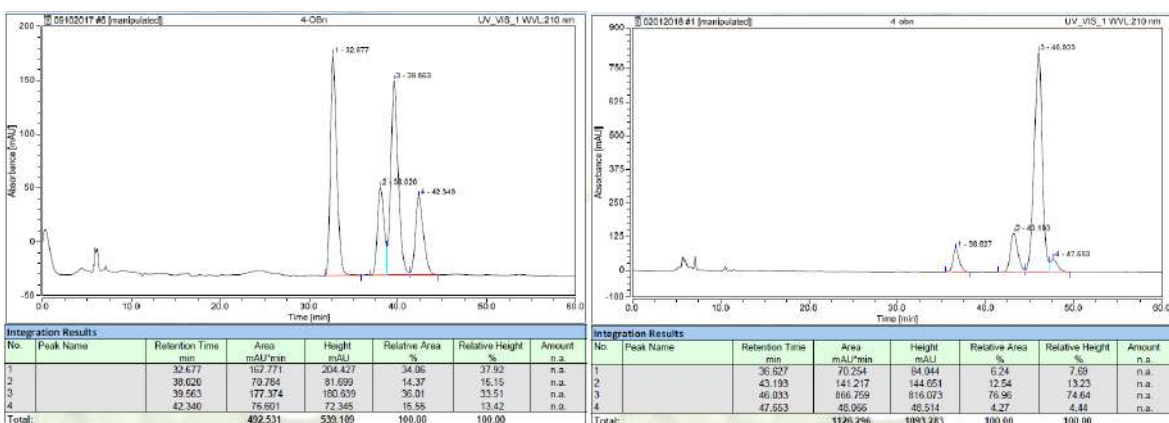
(S)-2-((R)-2-nitro-1-p-toliletil)ciclohexanona **40k** (AD-H 90:10 Hex-IPA, 0.5 mL/min).



(S)-2-((R)-1-(2-metoxifenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40i** (AS-H 95:5 Hex-IPA, 0.5 mL/min).



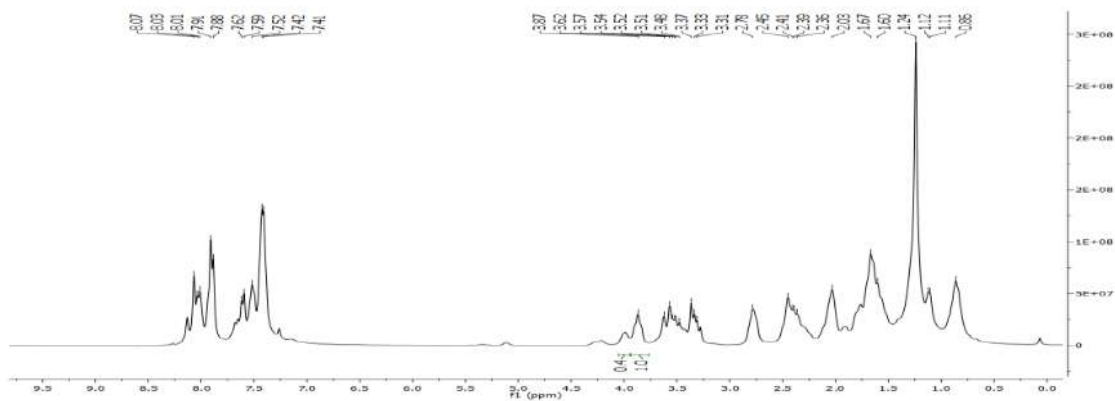
(S)-2-((R)-1-(4-(benziloxifenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40m** (AD-H 90:10 Hex-IPA, 0.5 mL/min).



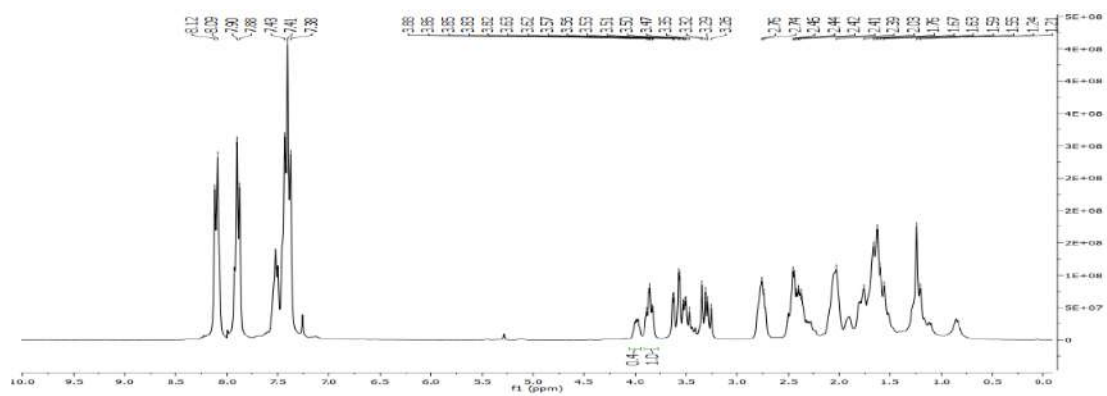


### 3.4 $^1\text{H-NMR}$ del crudo de reacción en la adición de Michael a chalconas para la determinación de la rd

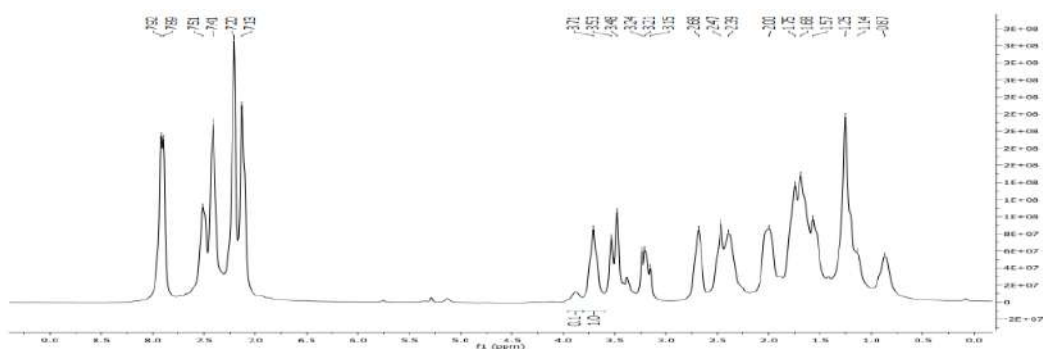
(S)-2-((R)-1-(3-nitrofenil)-3-oxo-3-fenilpropil)ciclohexanona **42a**.



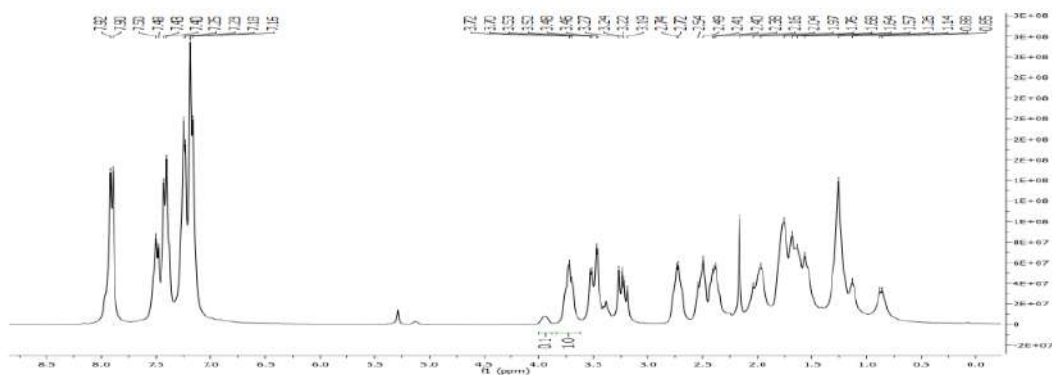
(S)-2-((R)-1-(4-nitrofenil)-3-oxo-3-fenilpropil)ciclohexanona **42b**.



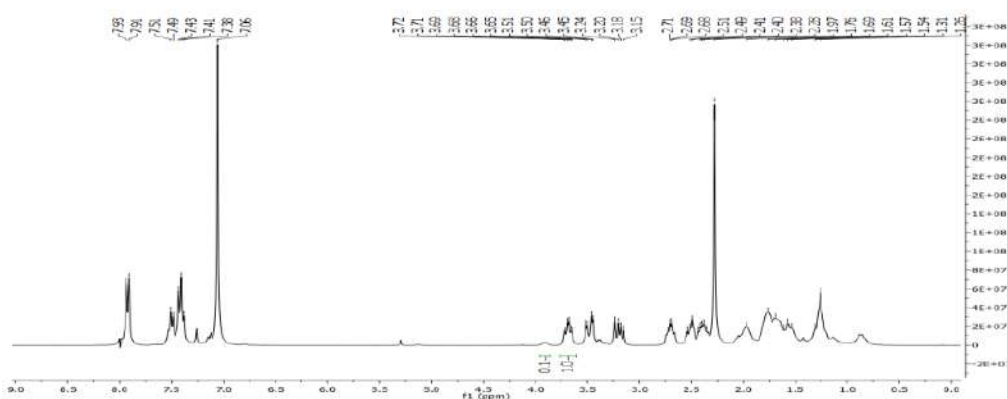
(S)-2-((R)-1-(4-clorofenil)-3-oxo-3-fenilpropil)ciclohexanona **42c**.



(S)-2-((R)-3-oxo-1,3-difenilpropil)ciclohexanona **42d**.



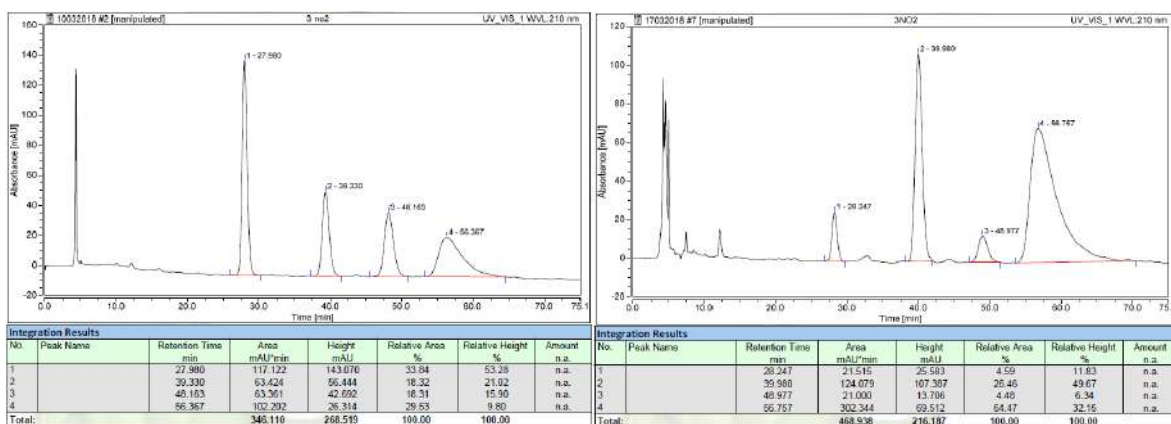
(S)-2-((R)-3-oxo-3-fenil-1-p-tolilpropil)ciclohexanona **42e**.



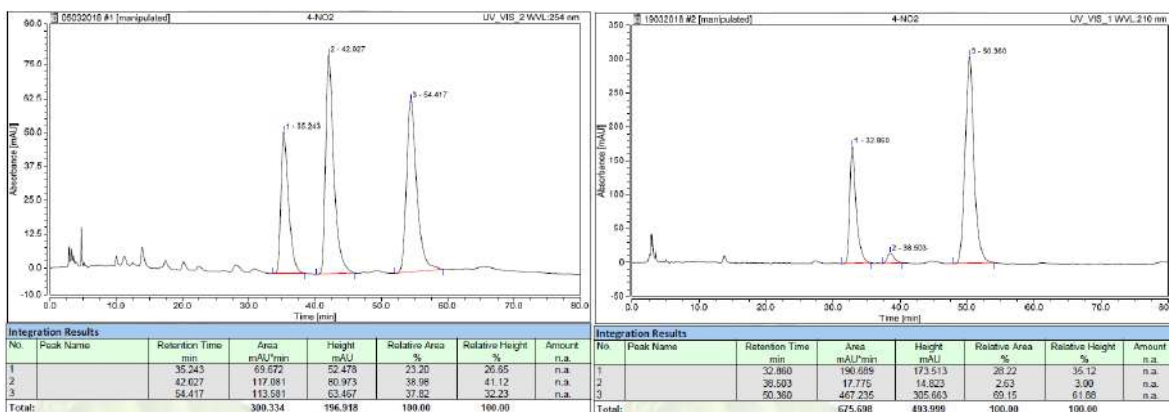
(S)-2-((R)-1-(4-metoxifenil)-3-oxo-3-fenilpropil)ciclohexanona **42f** (determinado por HPLC quiral debido a la ausencia de señales integrables para su comparación).

**Cromatogramas de HPLC para la determinación de la re de la adición de Michael de ciclohexanona a chalconas**

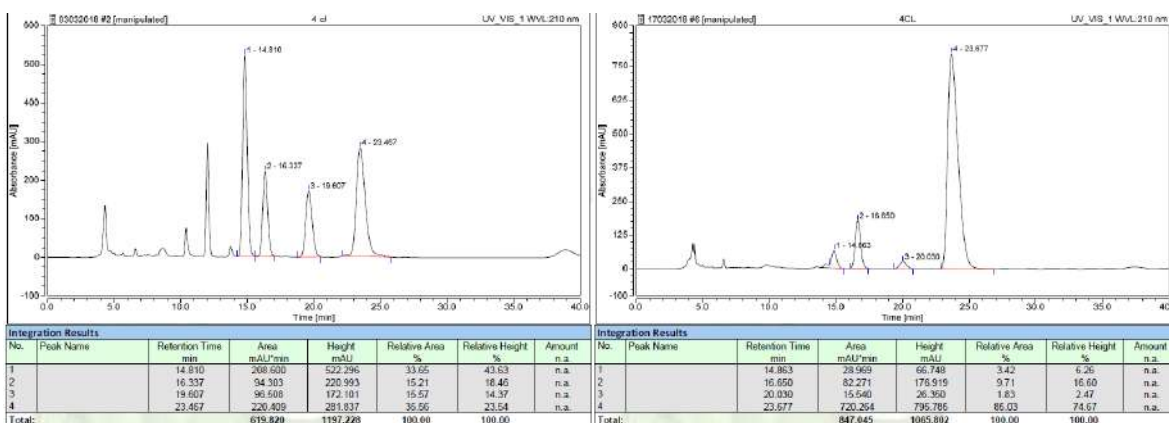
(S)-2-((R)-1-(3-nitrofenil)-3-oxo-3-fenilpropil)ciclohexanona **42a** (AS-H 90:10 Hex-IPA, 0.7 mL/min).



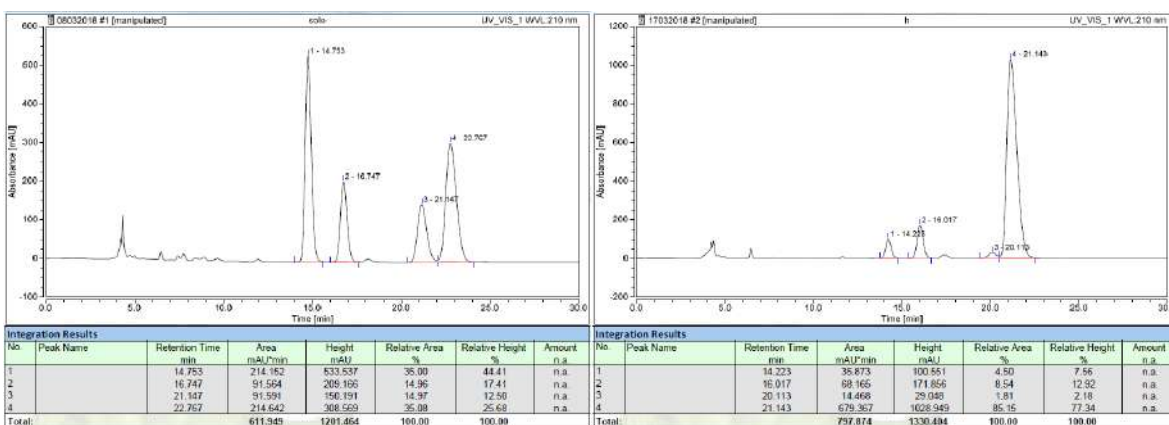
(S)-2-((R)-1-(4-nitrofenil)-3-oxo-3-fenilpropil)ciclohexanona **42b** (AD-H 90:10 Hex-IPA, 1.0 mL/min).



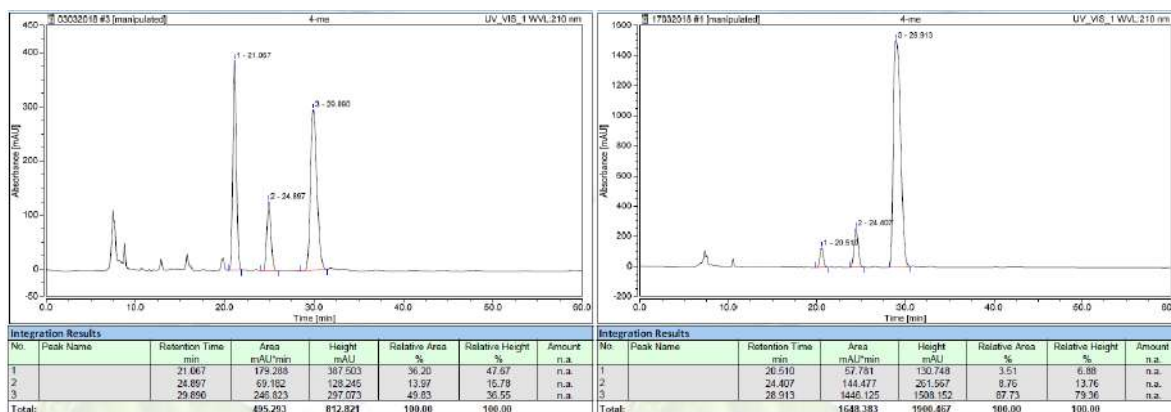
(S)-2-((R)-1-(4-clorofenil)-3-oxo-3-fenilpropil)ciclohexanona **42c** (AS-H 90:10 Hex-IPA, 0.7 mL/min).



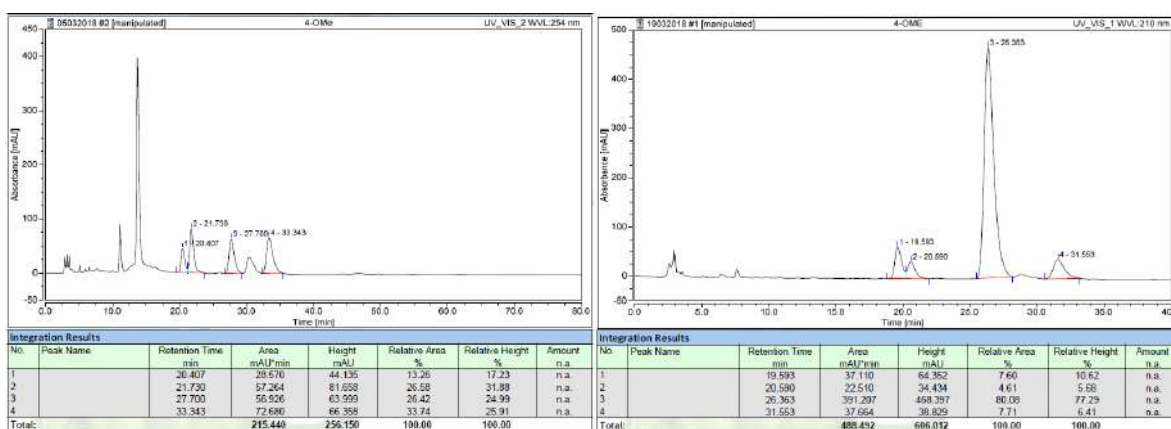
(S)-2-((R)-3-oxo-1,3-difenilpropil)ciclohexanona **42d** (AS-H 90:10 Hex-IPA, 0.7 mL/min).



(S)-2-((R)-3-oxo-3-fenil-1-p-tolilpropil)ciclohexanona **42e** (AS-H 90:10 Hex-IPA, 0.4 mL/min).

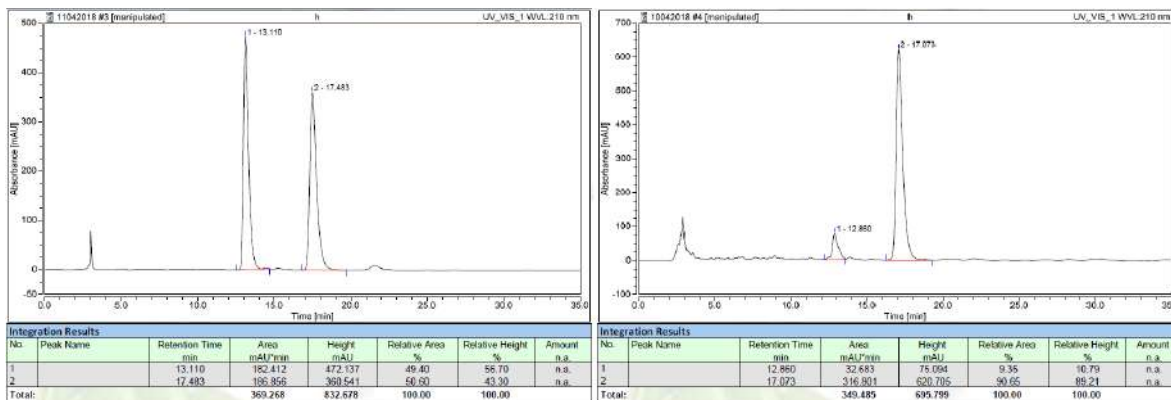


(S)-2-((R)-1-(4-metoxifenil)-3-oxo-3-fenilpropil)ciclohexanona **42f** (AD-H 90:10 Hex-IPA, 1.0 mL/min).

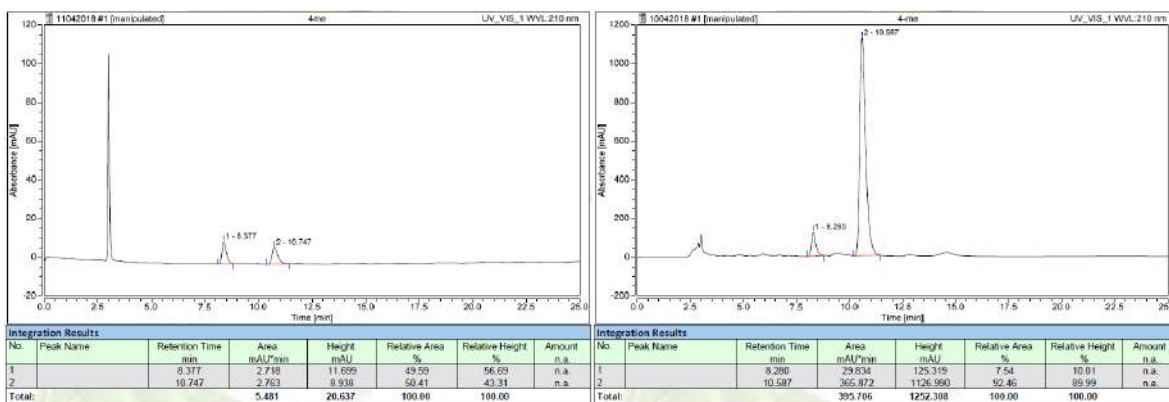


Cromatogramas de HPLC para la determinación de la re en la adición de Michael de acetofenona a nitroestirenos.

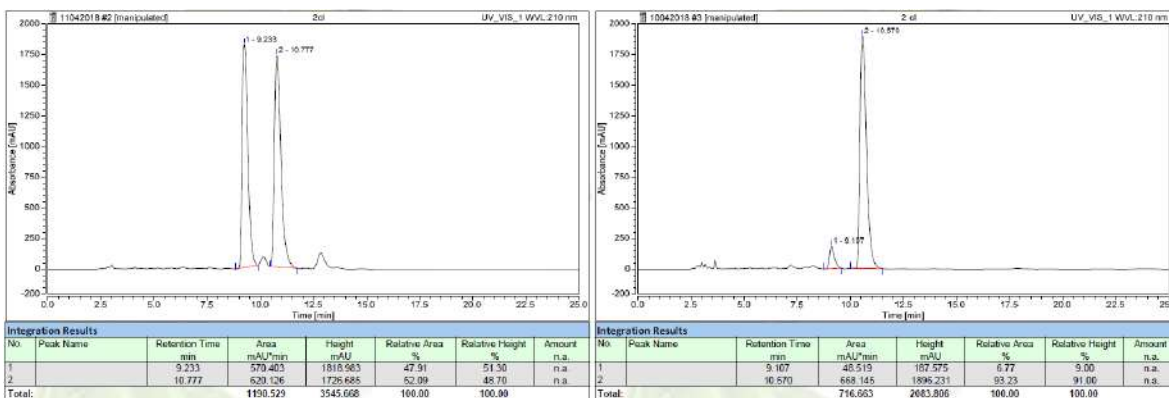
(R)-4-nitro-1,3-difenilbutan-1-ona **44a** (AD-H 90:10 Hex-IPA, 1.0 mL/min).



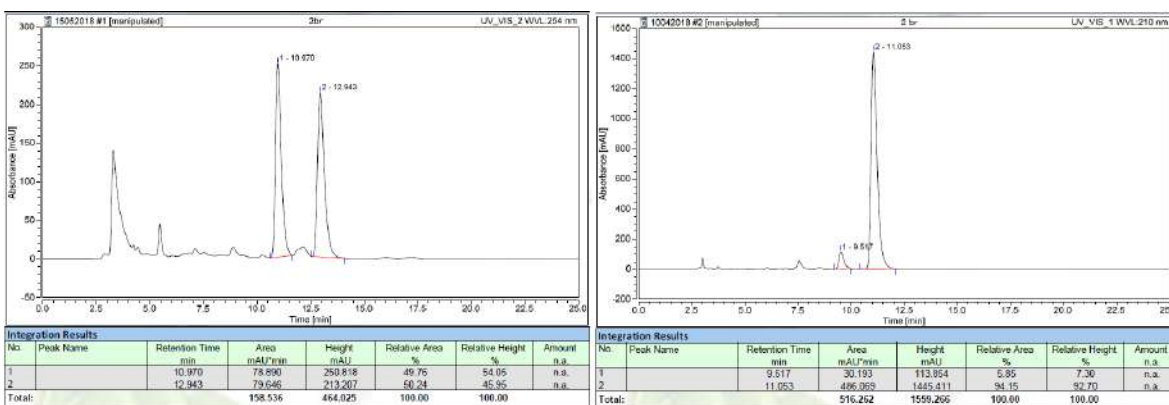
(R)-4-nitro-1-phenyl-3-p-tolilbutan-1-ona **44b** (AD-H 80:20 Hex-IPA, 1.0 mL/min).



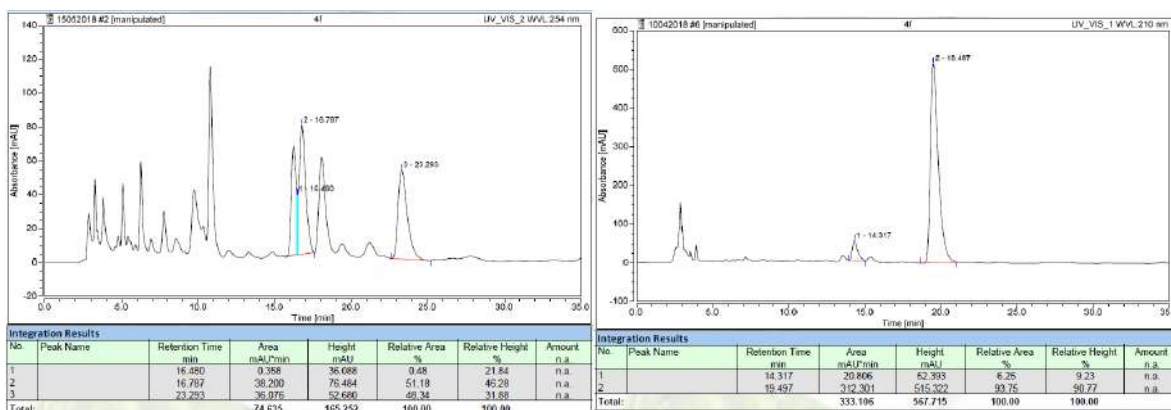
(R)-3-(2-chlorofenil)-4-nitro-1-phenilbutan-1-ona **44c** (AD-H 85:15 Hex-IPA, 1.0 mL/min).



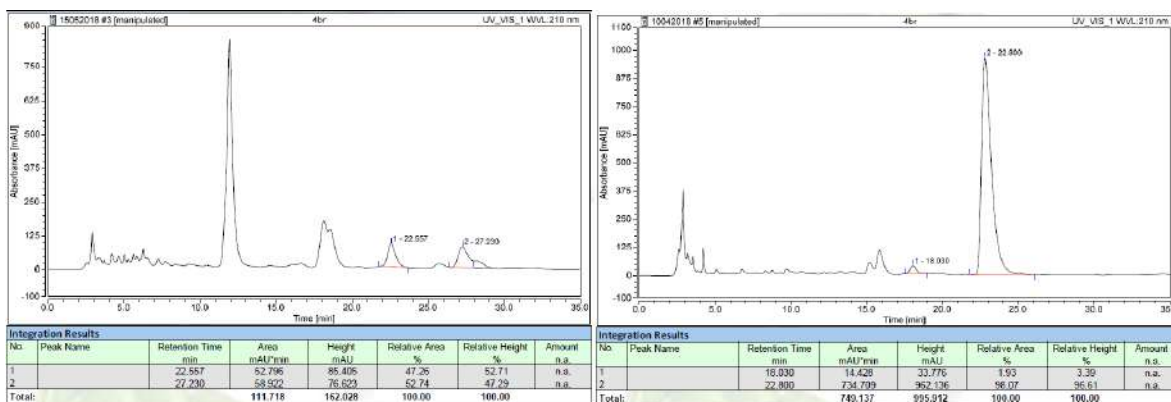
(R)-3-(2-bromofenil)-4-nitro-1-phenolbutan-1-ona **44d** (AD-H 85:15 Hex-IPA, 1.0 mL/min).



(R)-3-(4-fluorofenil)-4-nitro-1-fenilbutan-1-ona **44e** (AD-H 90:10 Hex-IPA, 1.0 mL/min).

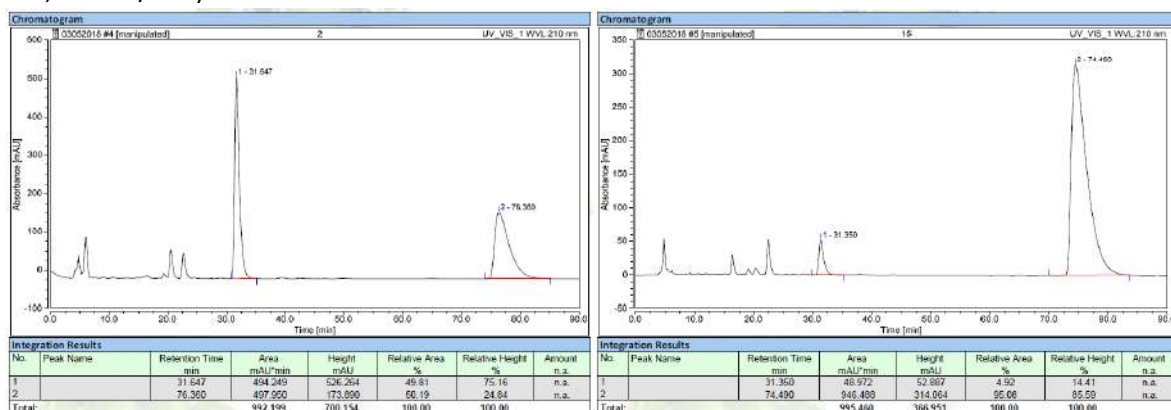


(R)-3-(4-bromofenil)-4-nitro-1-fenilbutan-1-ona **44f** (AD-H 90:10 Hex-IPA, 1.0 mL/min).

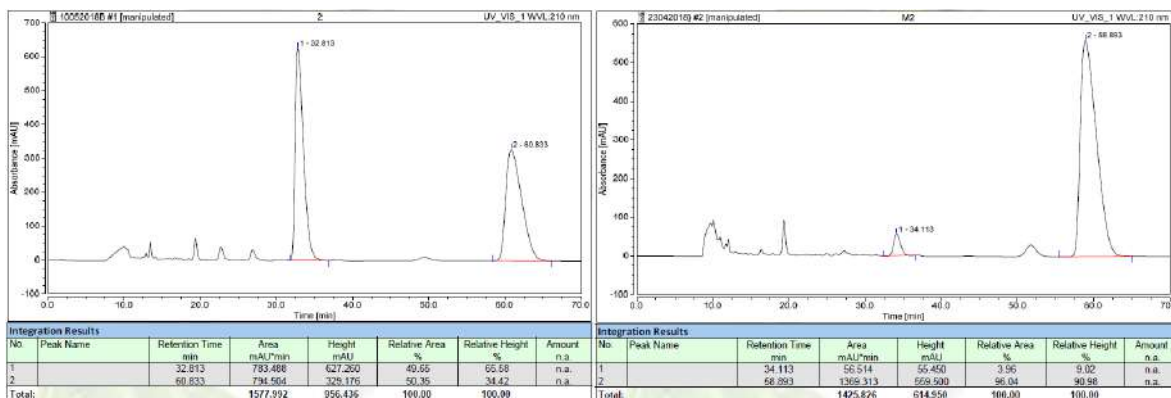


Cromatogramas de HPLC para la determinación de la re en la ciclación formal (3+3).

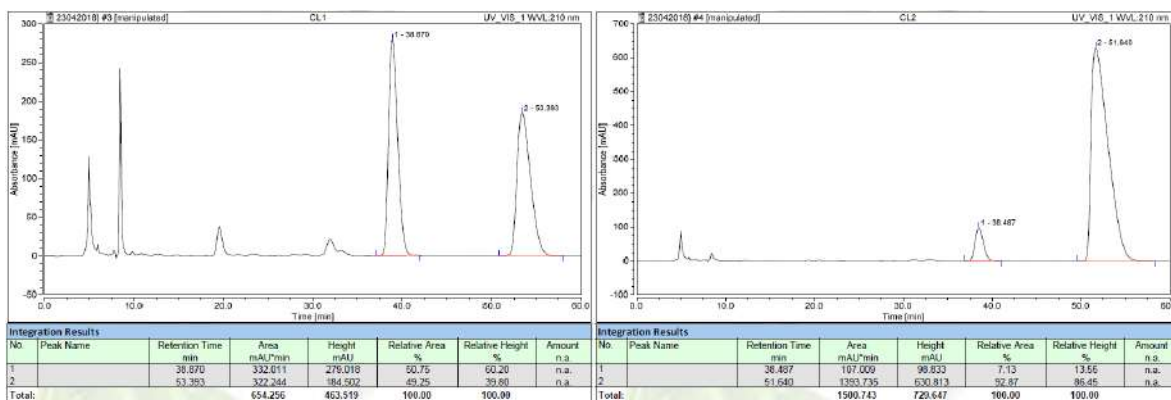
(1R,2S,4R,5S)-metil 2-hidroxi-9-oxo-4-fenilbicyclo[3.3.1]nonano-2-carboxilato **46a** (AD-H 90:10 Hex-IPA, 0.6 mL/min).



(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-metil 2-hidroxi-9-oxo-4-p-tolilbicio[3.3.1]nonano-2-carboxylato **46b** (AS-H 50:50 Hex-IPA, 0.3 mL/min).

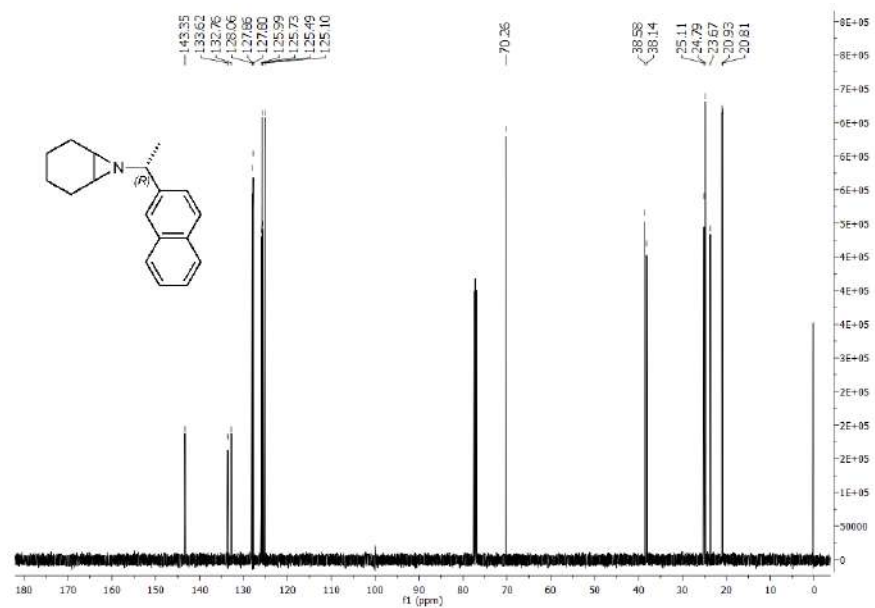
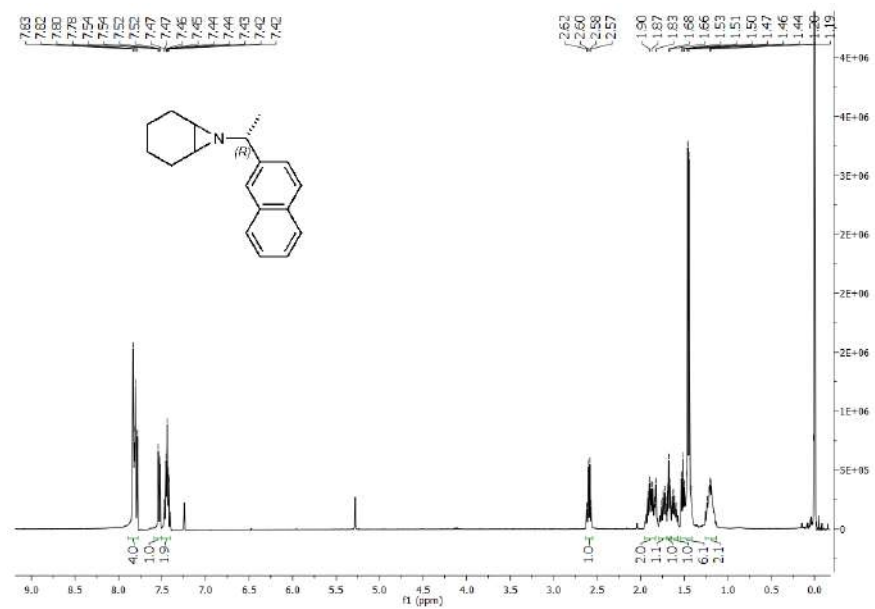


(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-metil 4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-9-oxobicio[3.3.1]nonano-2-carboxylato **46c** (AS-H 90:10 Hex-IPA, 0.6 mL/min).

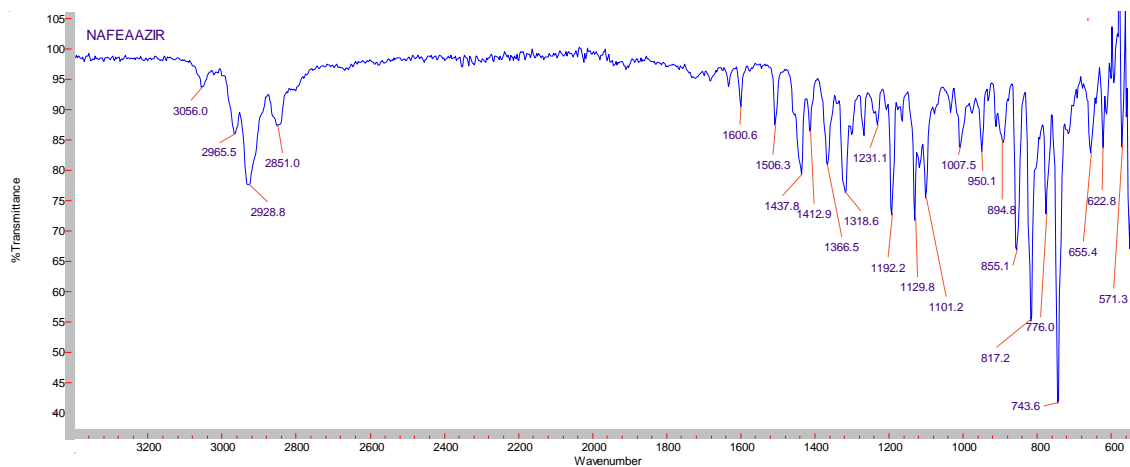


# Espectroscopía Moléculas Capítulo 5

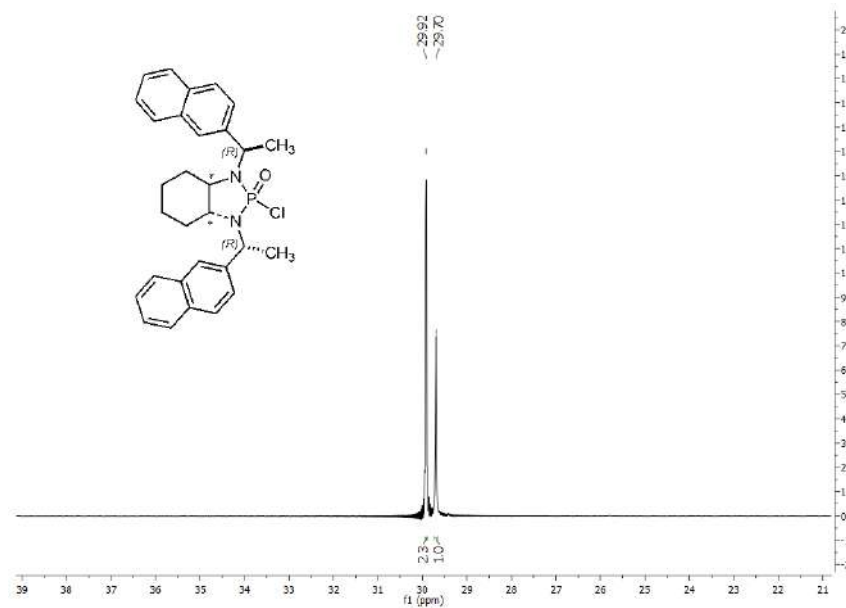
7-[(*R*)-1-(2-naftil)etil]-7-azabicyclo[4.1.0]heptano (*R*)-49

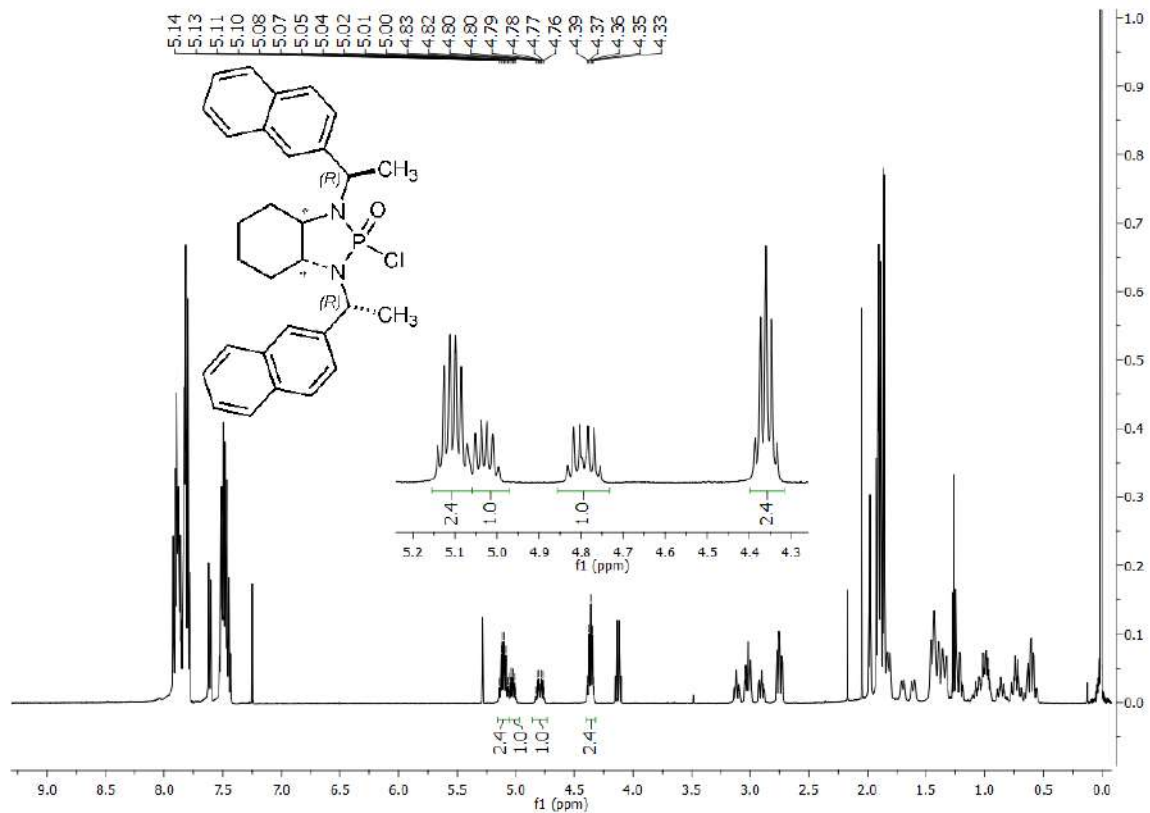




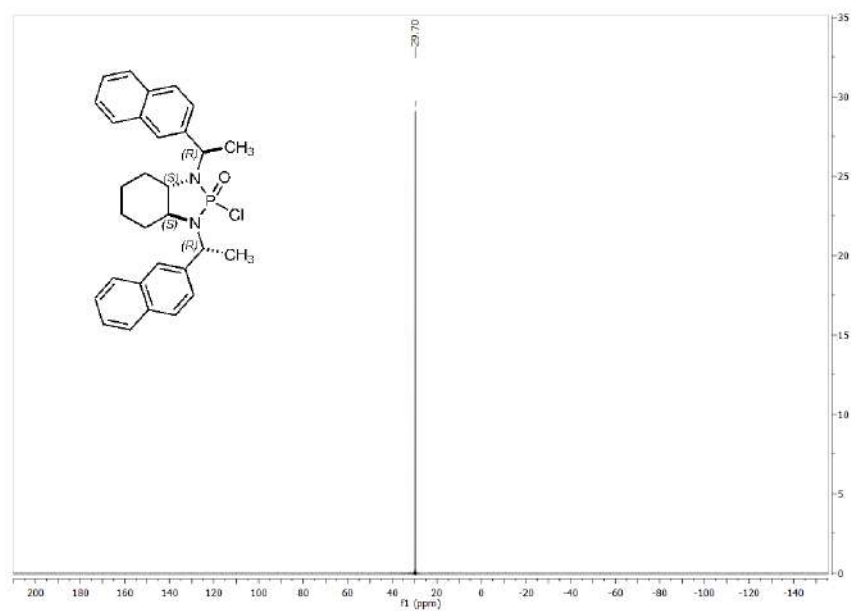


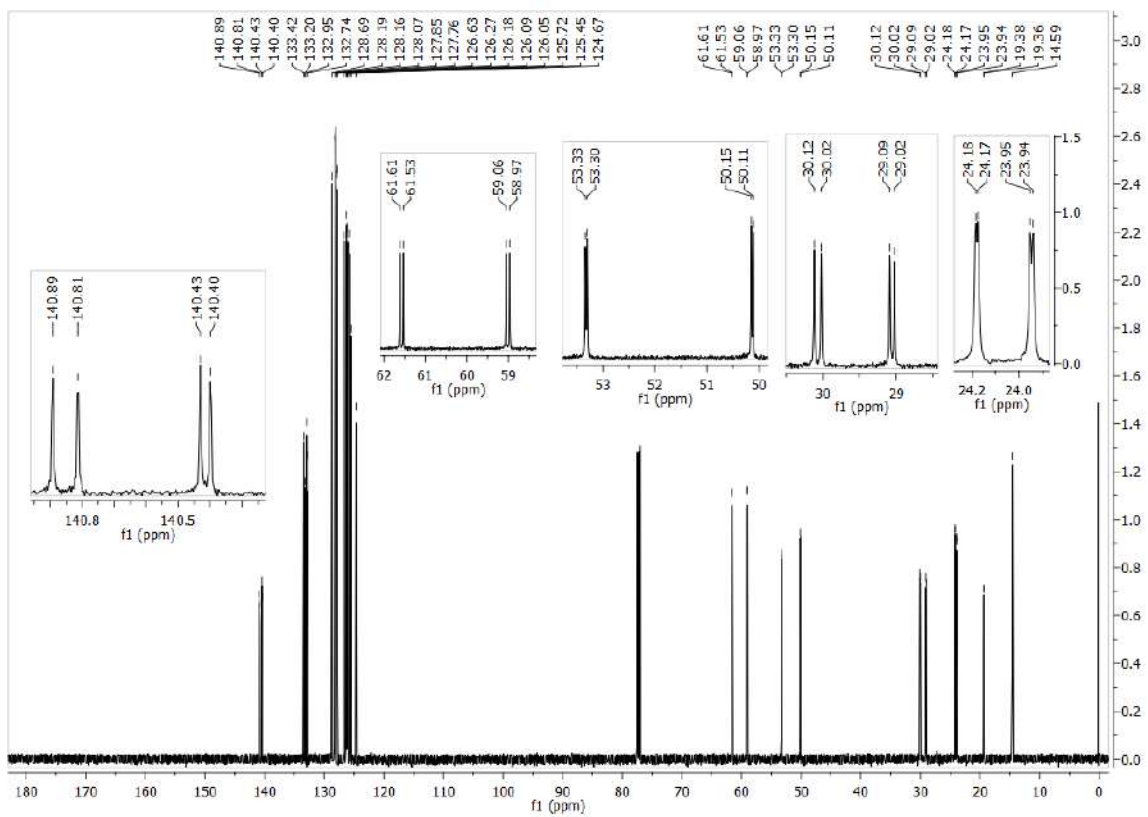
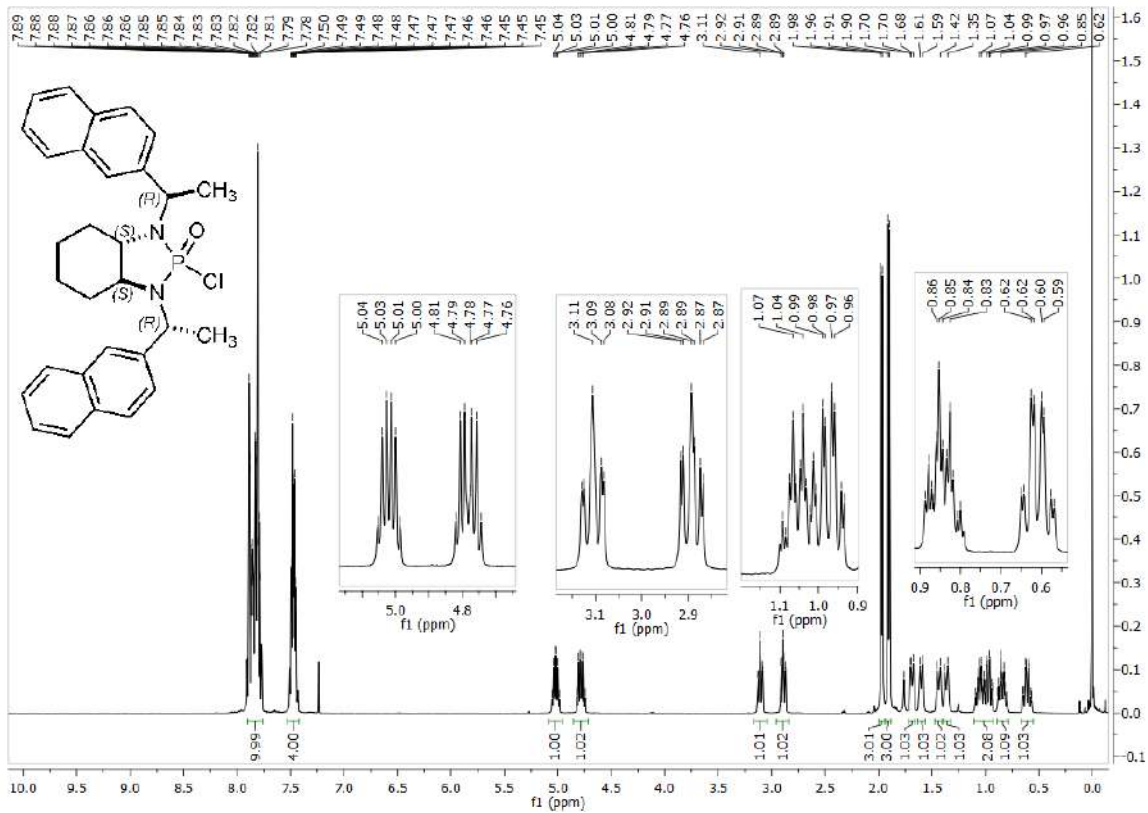
Mezcla diastereomérica de (3*aRS*,7*aRS*)-2-Oxido-2-clorooctahidro-1,3-bis[(1*R*)-1-(2-naftil)etil]-1*H*-1,3,2-benzodiazafosfol, (1*RS*,2*RS*,1'*R*,2'*R*)-51

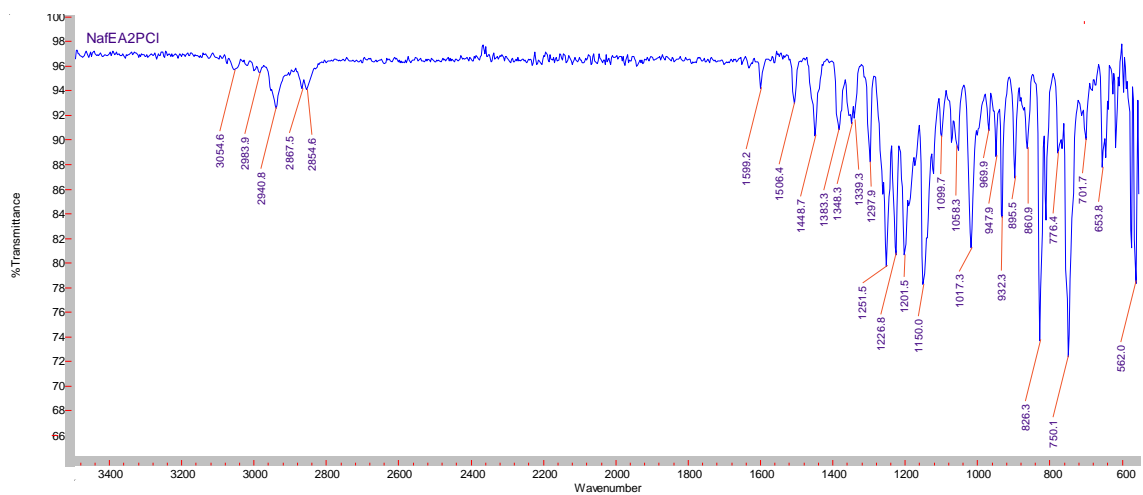




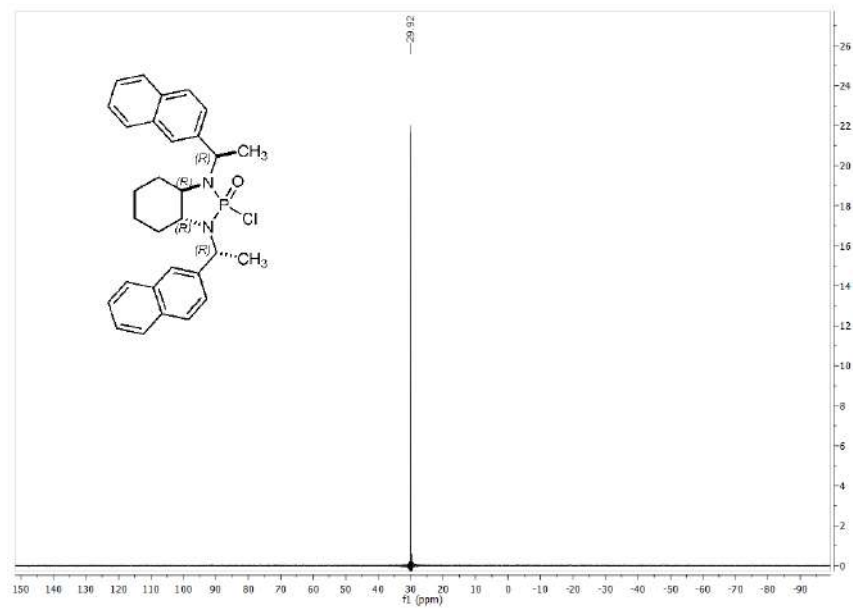
(3a*S*,7a*S*)-2-Oxido-2-clorooctahidro-1,3-bis[(1*R*)-1-(2-naftil)etil]-1*H*-1,3,2-benzodiazafosfol, (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**51** (diastreómero minoritario)

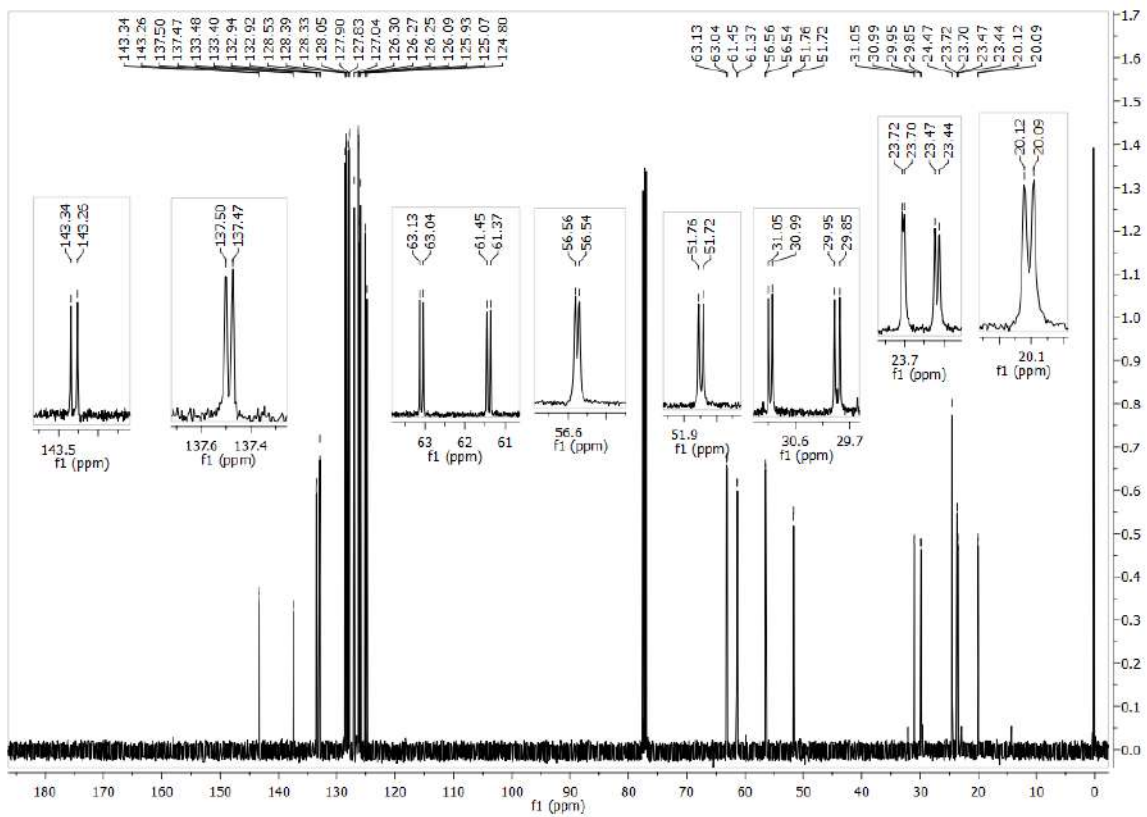
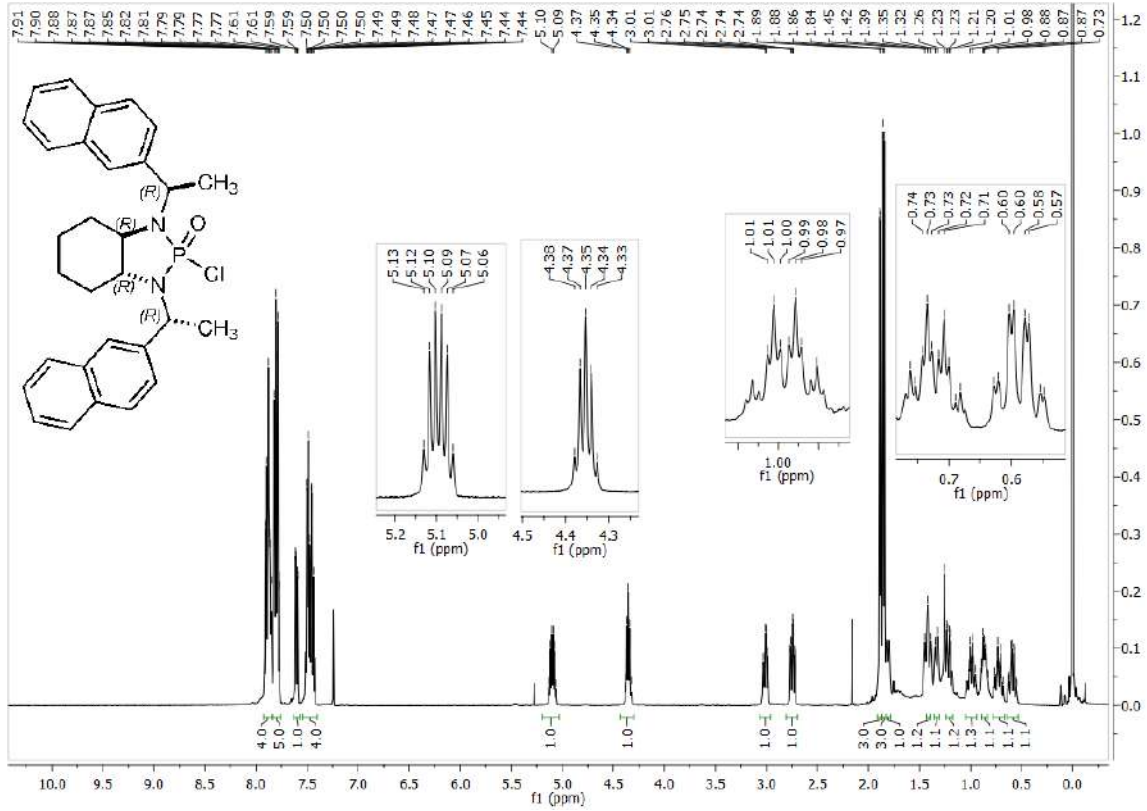


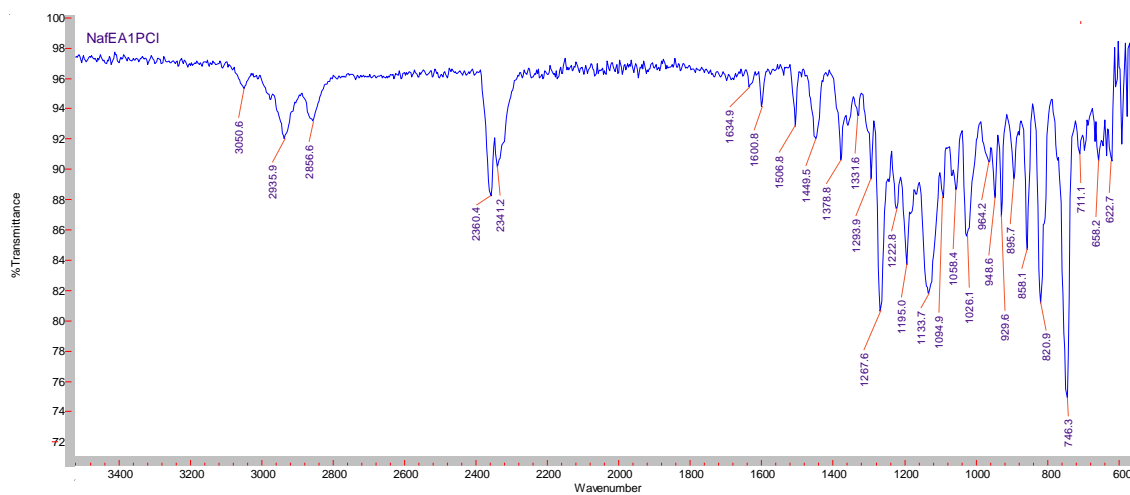




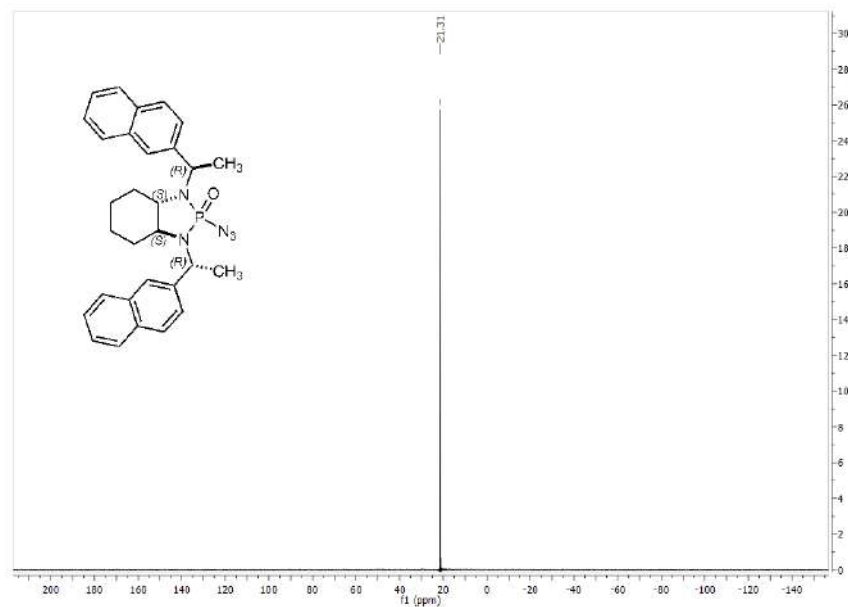
(3*aR*,7*aR*)-2-Oxido-2-clorooctahidro-1,3-bis[(1*R*)-1-(2-naftil)etil]-1*H*-1,3,2-benzodiazafosfol, (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**51** (diastereómero mayoritario)

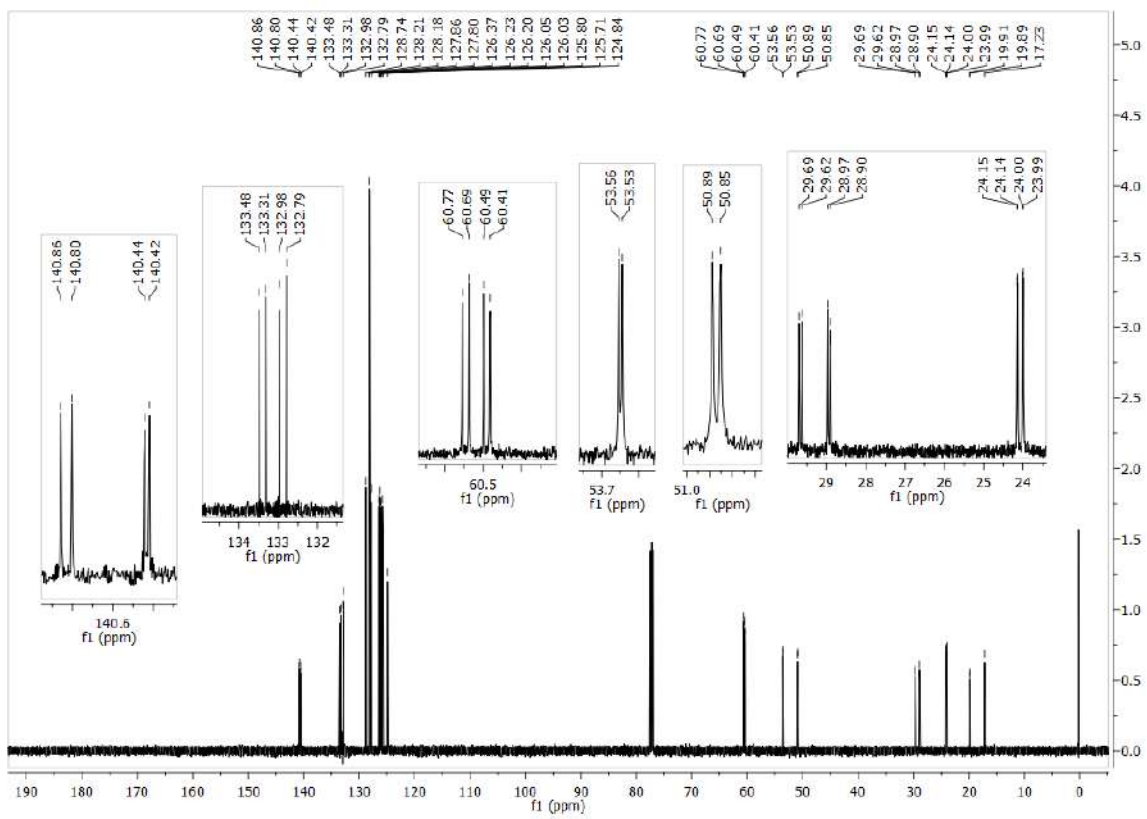
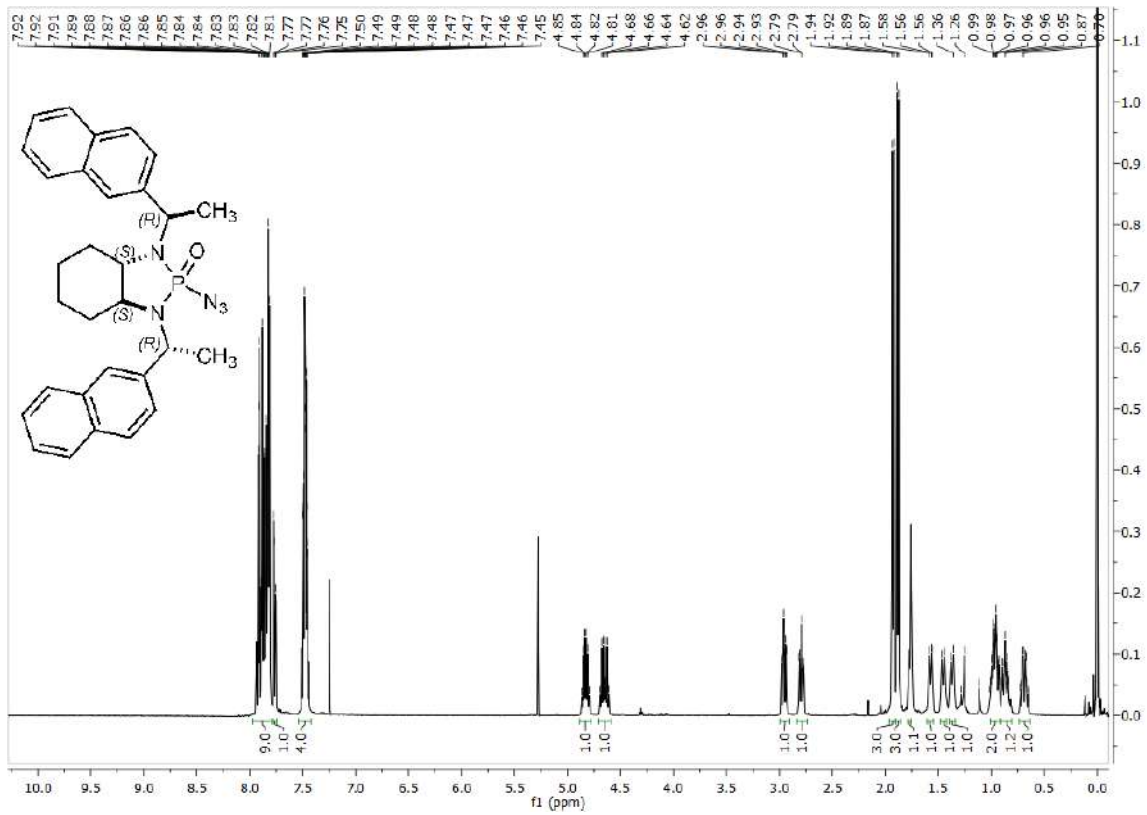


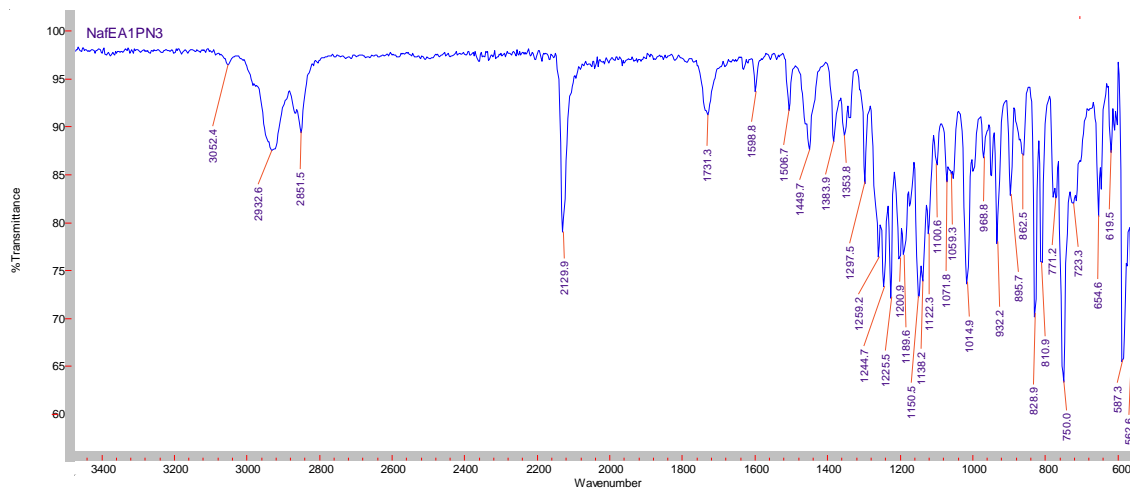




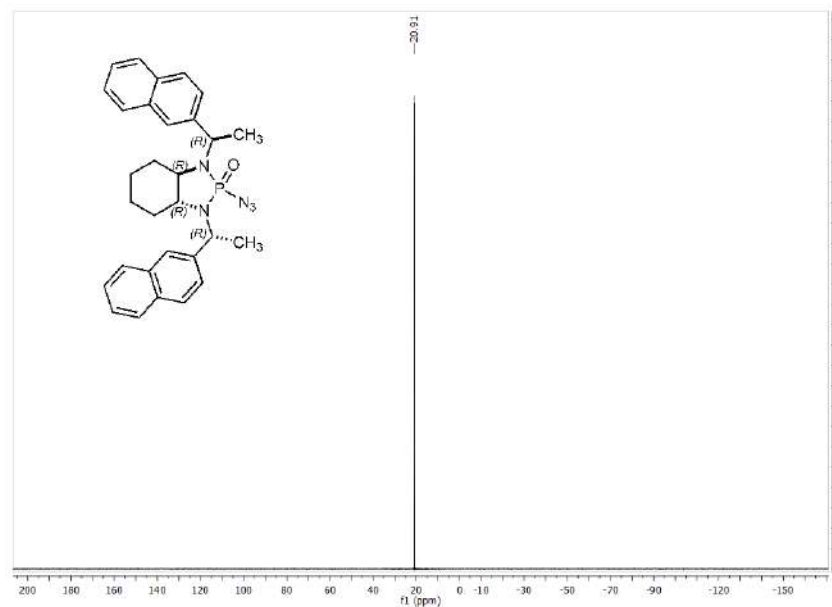
(3*aS*,7*aS*)-2-Oxido-2-azidoctahidro-1,3-bis[(1*R*)-1-(2-naftil)etil]-1*H*-1,3,2-benzodiazafosfol, (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**52** (diastreómero minoritario)



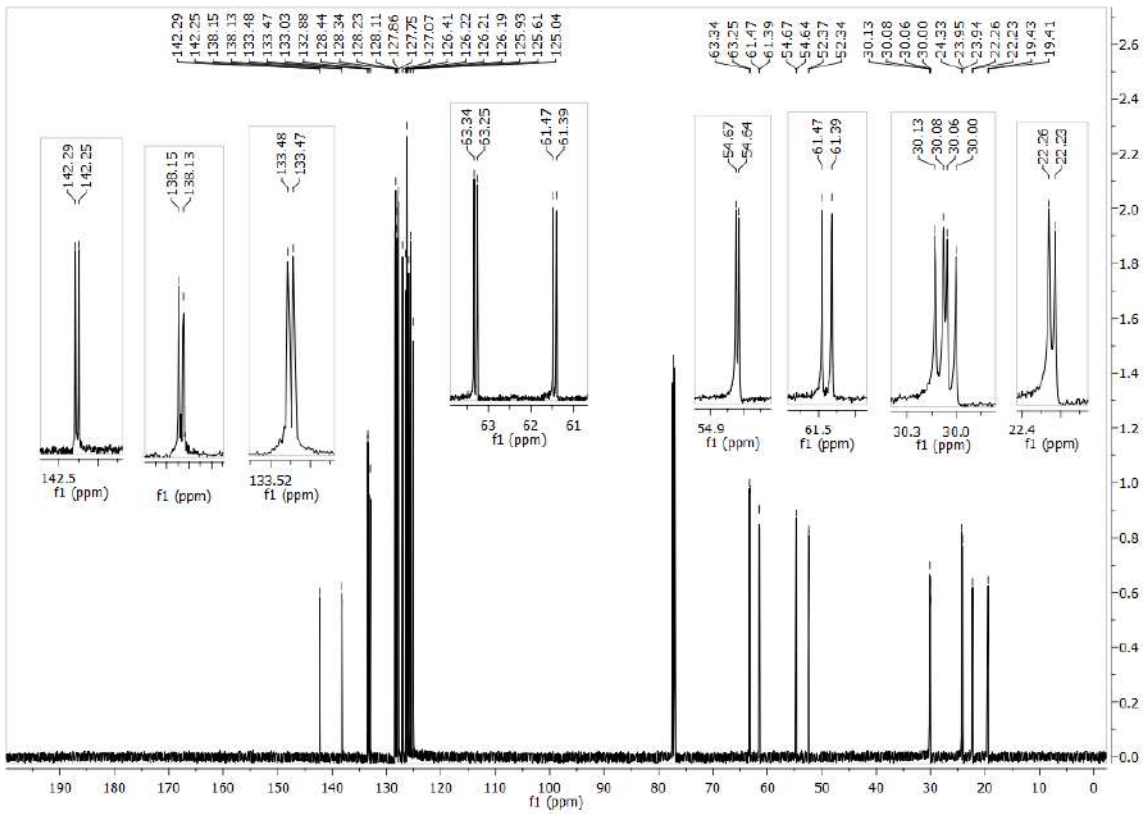
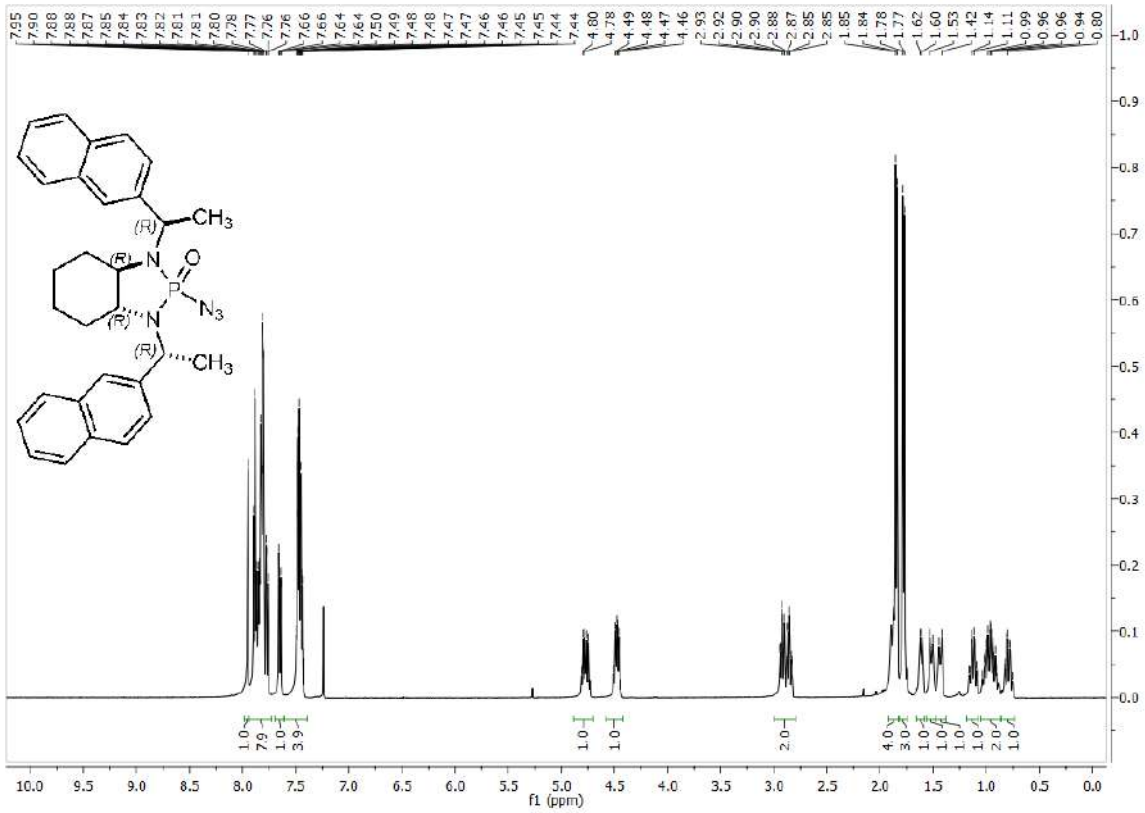


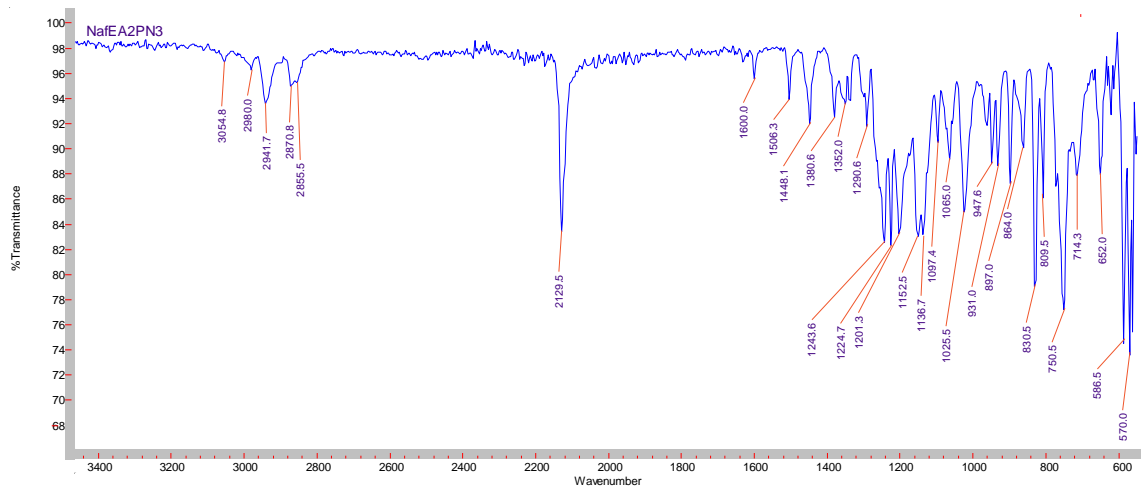


(3*aR*,7*aR*)-2-Oxido-2-clorooctahidro-1,3-bis[(1*R*)-1-(2-naftil)etil]-1*H*-1,3,2-benzodiazafosfol, (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**52** (diastreómero minoritario)

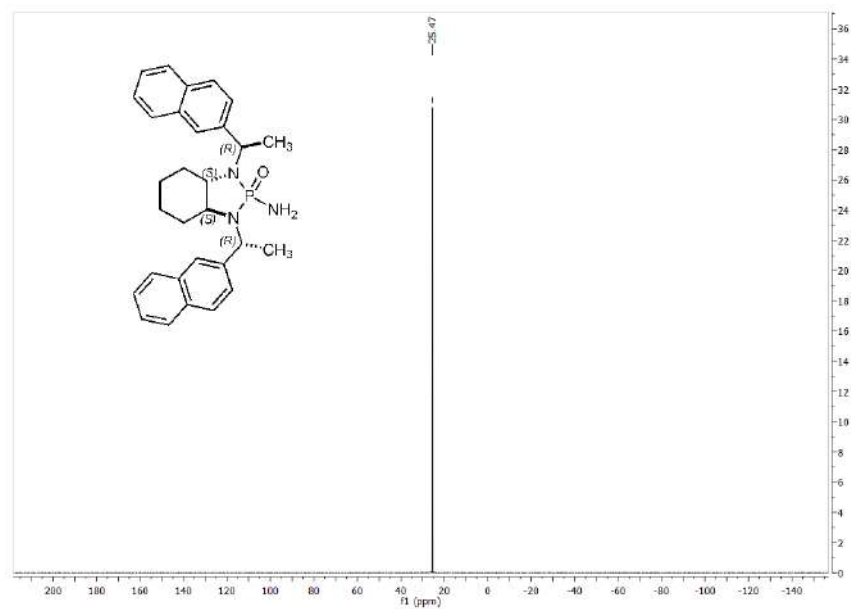


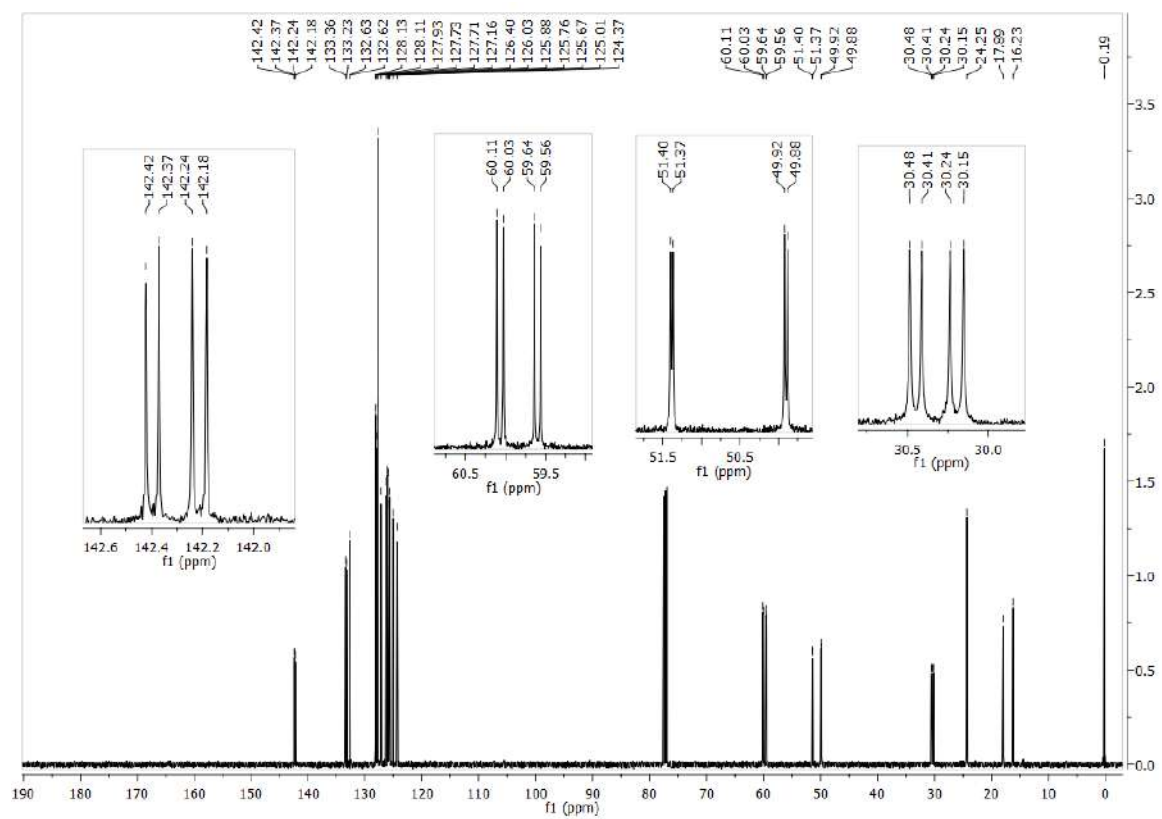
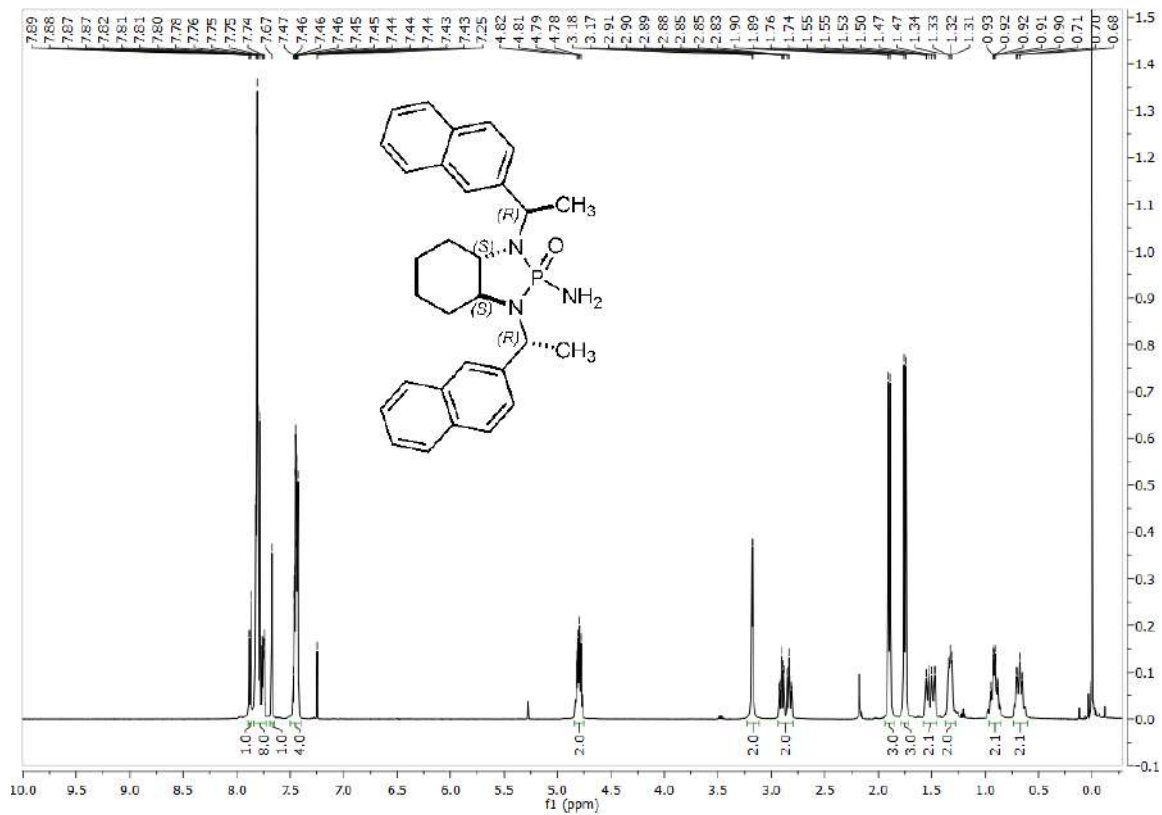


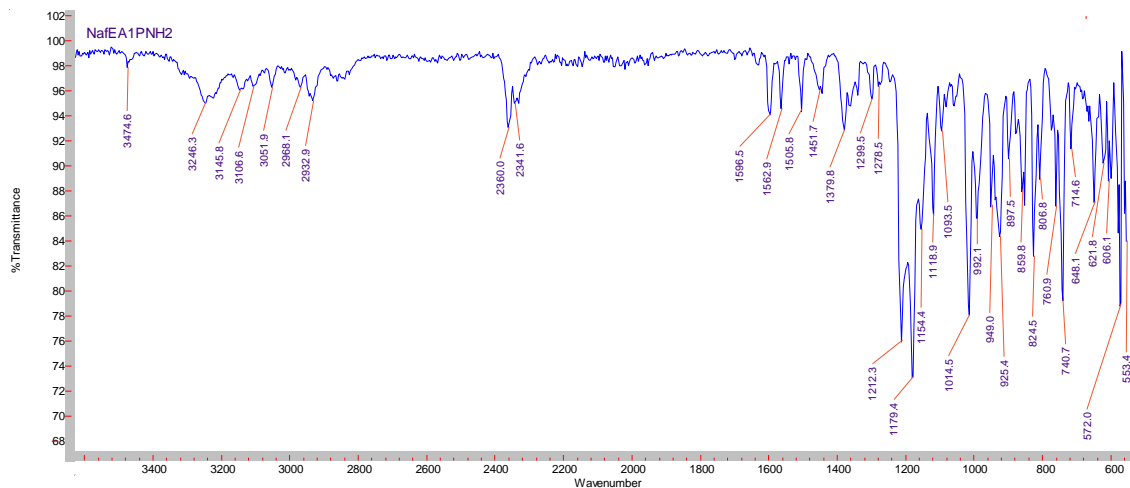




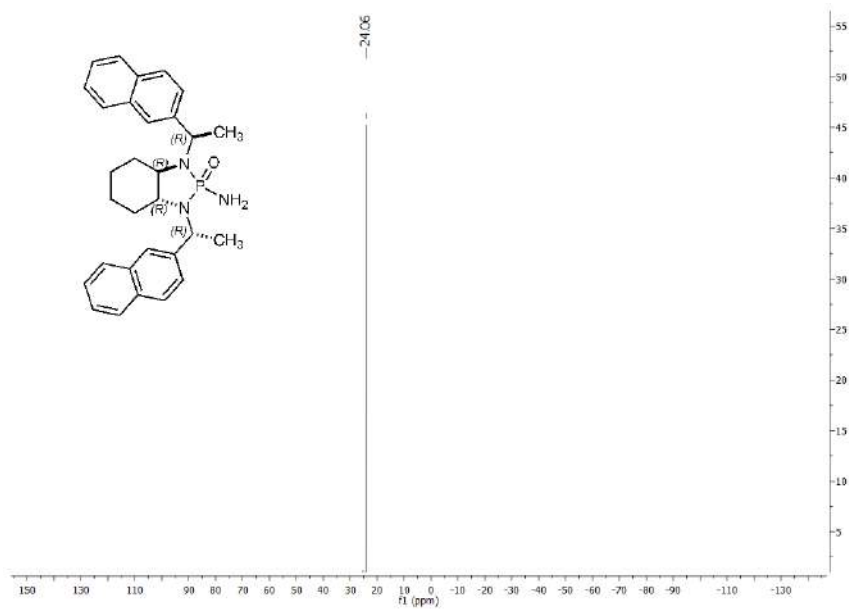
(3*aS*,7*aS*)-2-Oxido-2-aminoctahidro-1,3-bis[(1*R*)-1-(2-naftil)etil]-1*H*-1,3,2-benzodiazafosfol, (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-**53** (diastereómero minoritario)

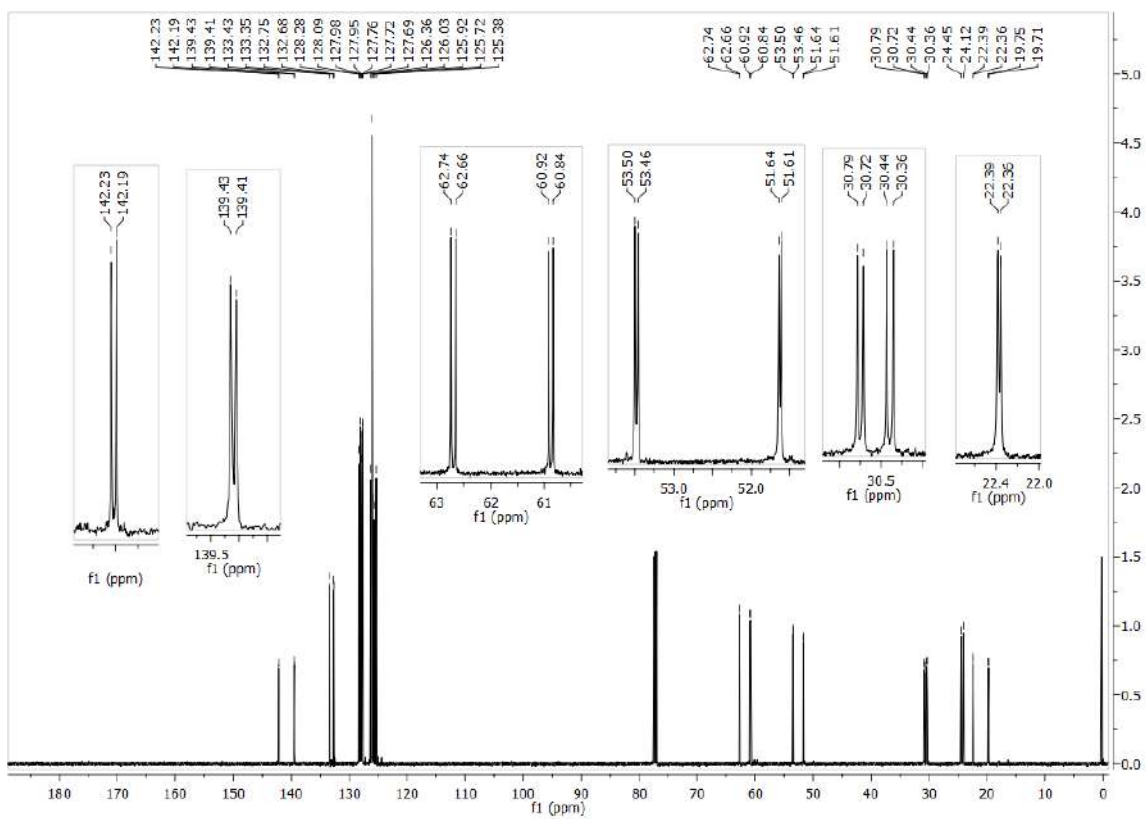
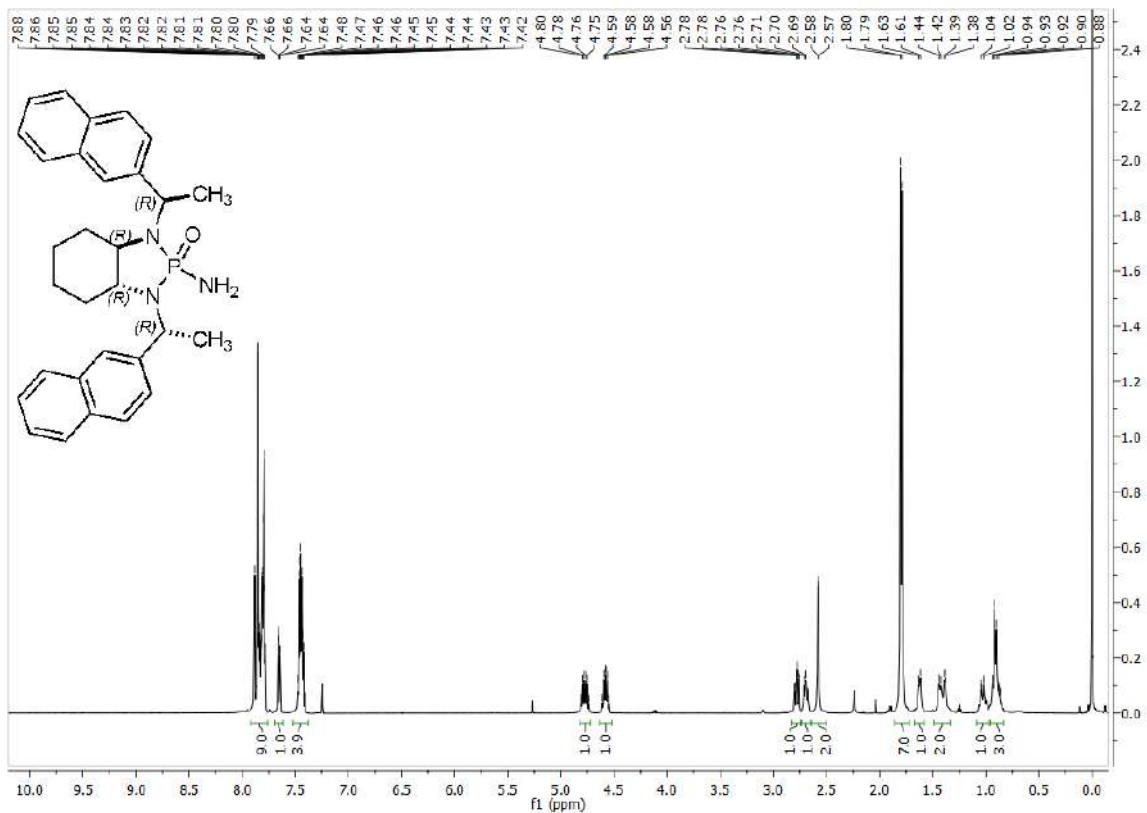


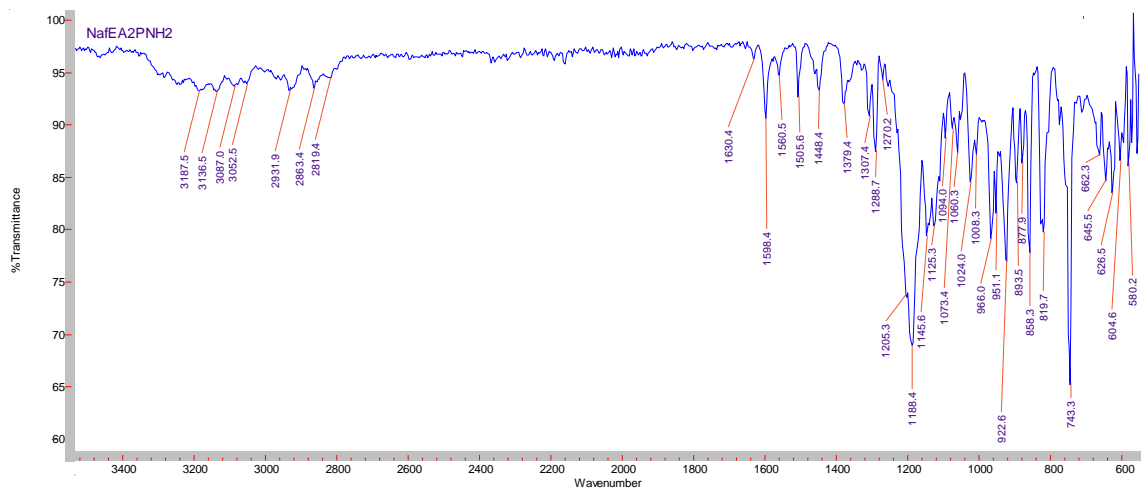




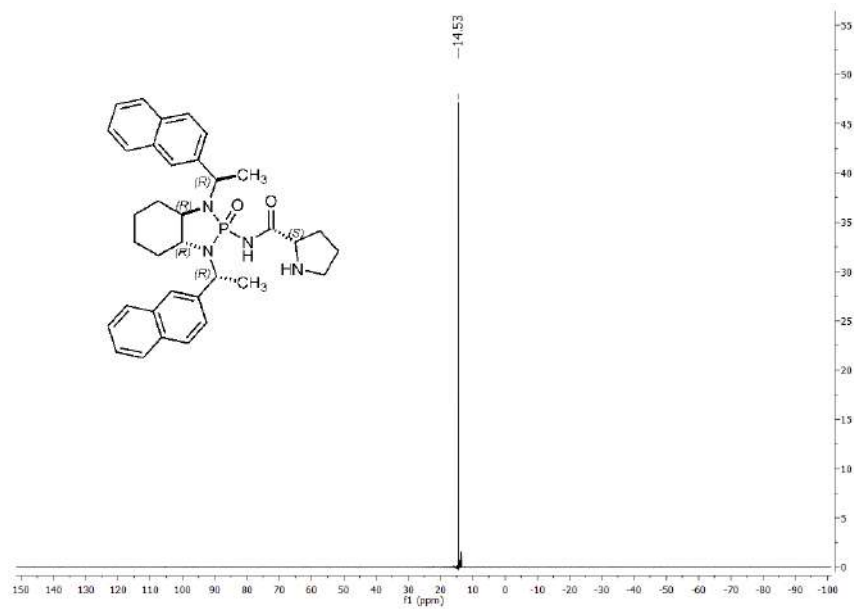
(3*aR*,7*aR*)-2-Oxido-2-aminoctahidro-1,3-bis[(1*R*)-1-(2-naftil)etil]-1*H*-1,3,2-benzodiazaphosphol, (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-**53** (diastereómero mayoritario)

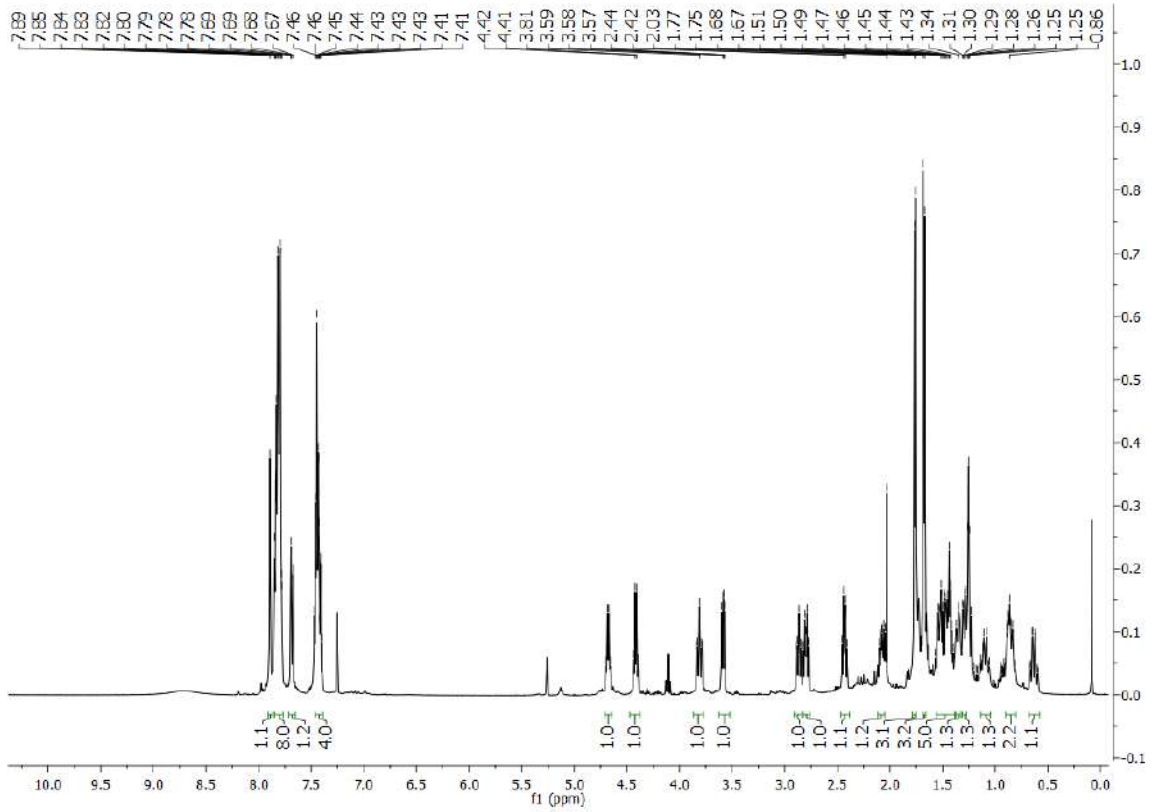
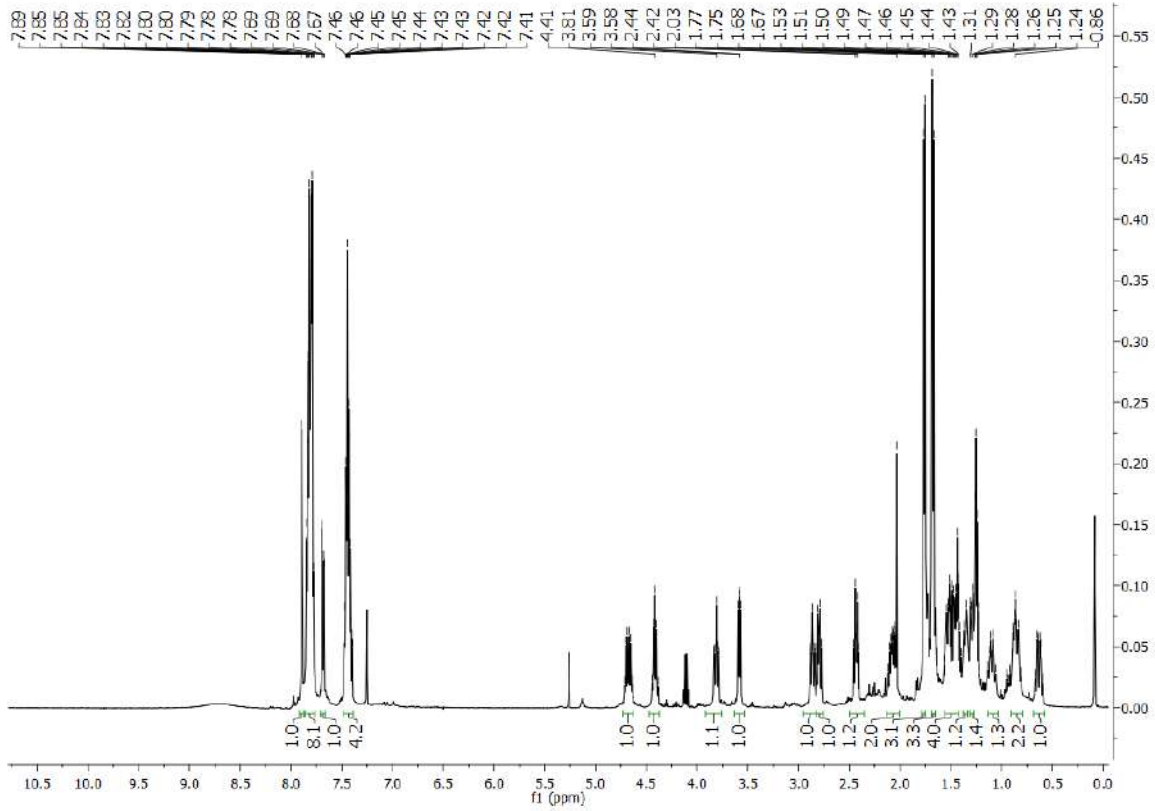


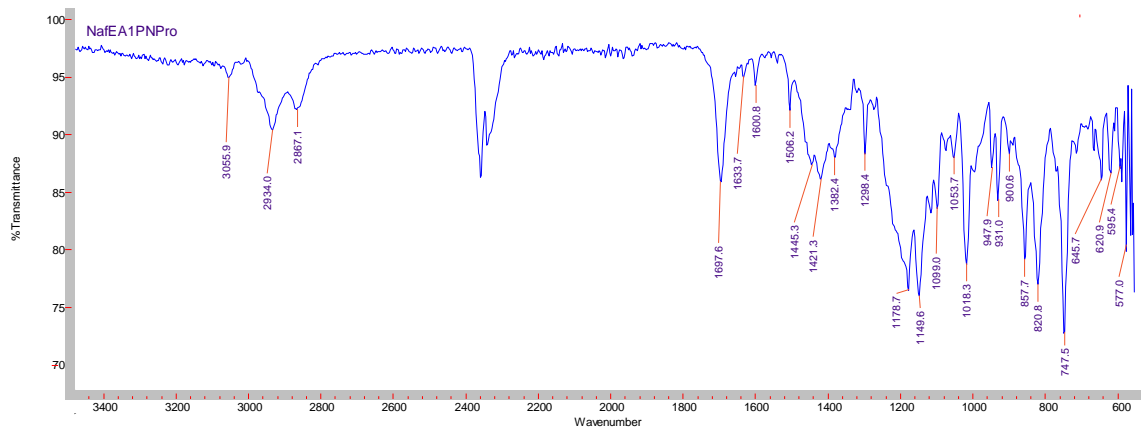
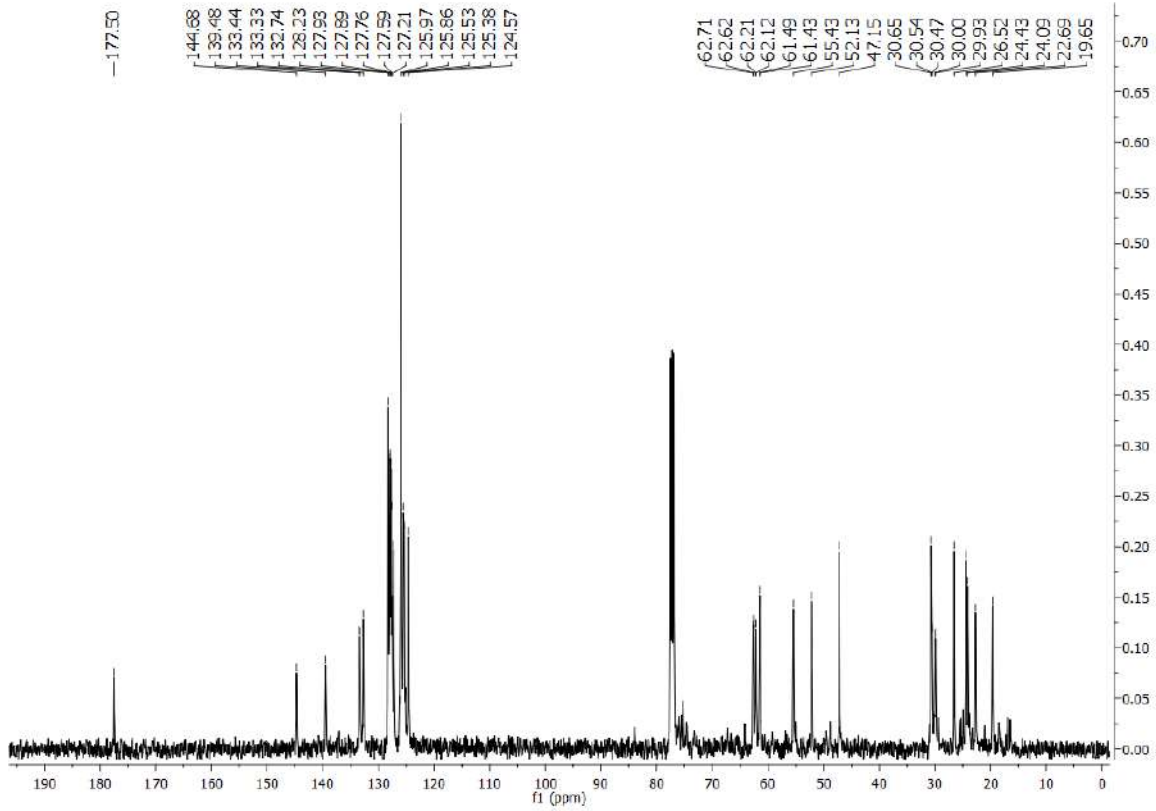




### Catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-54

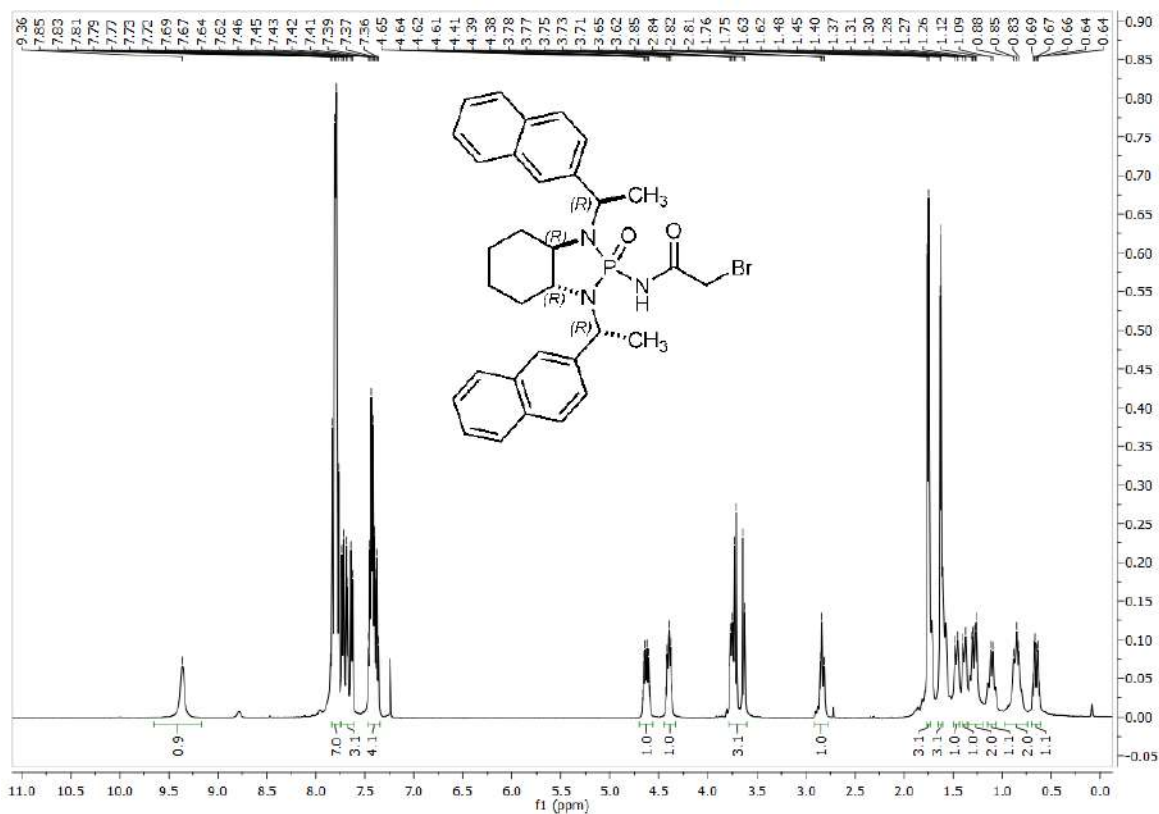
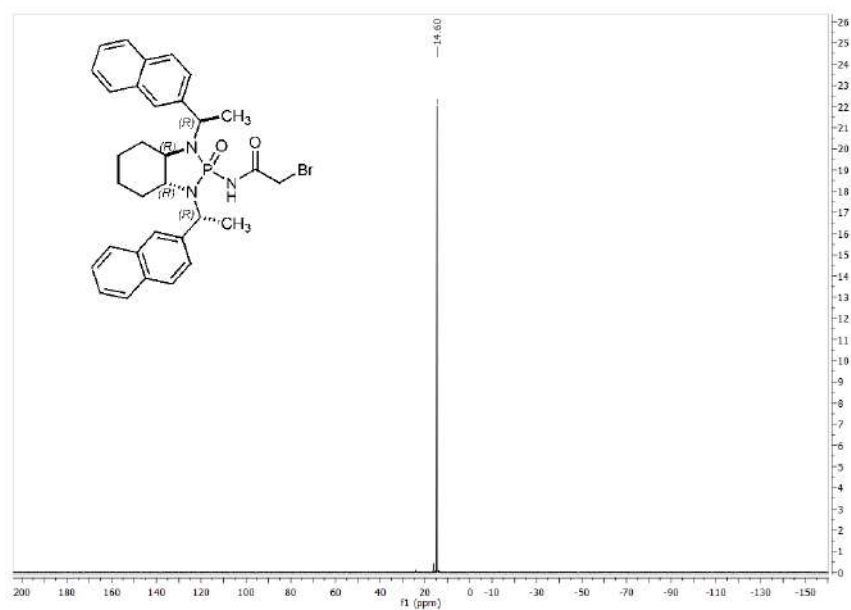


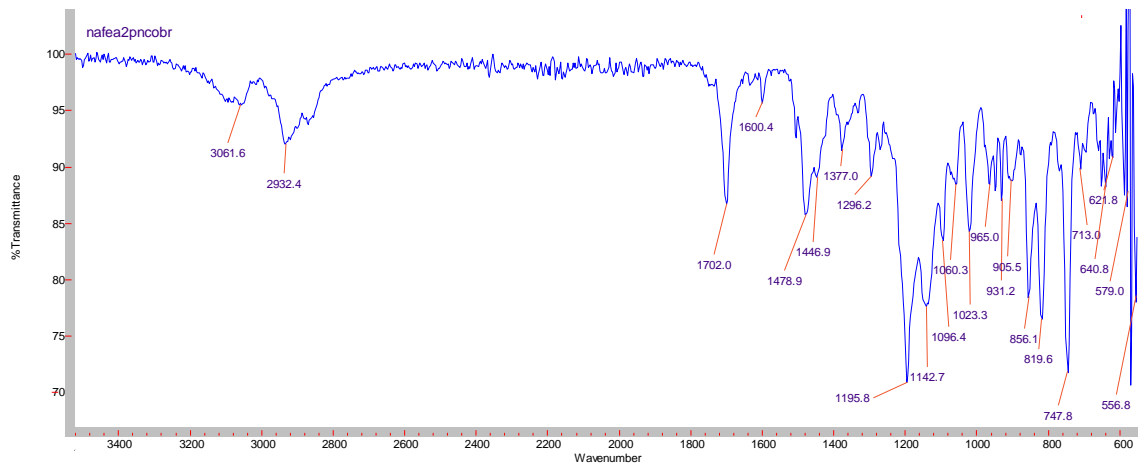
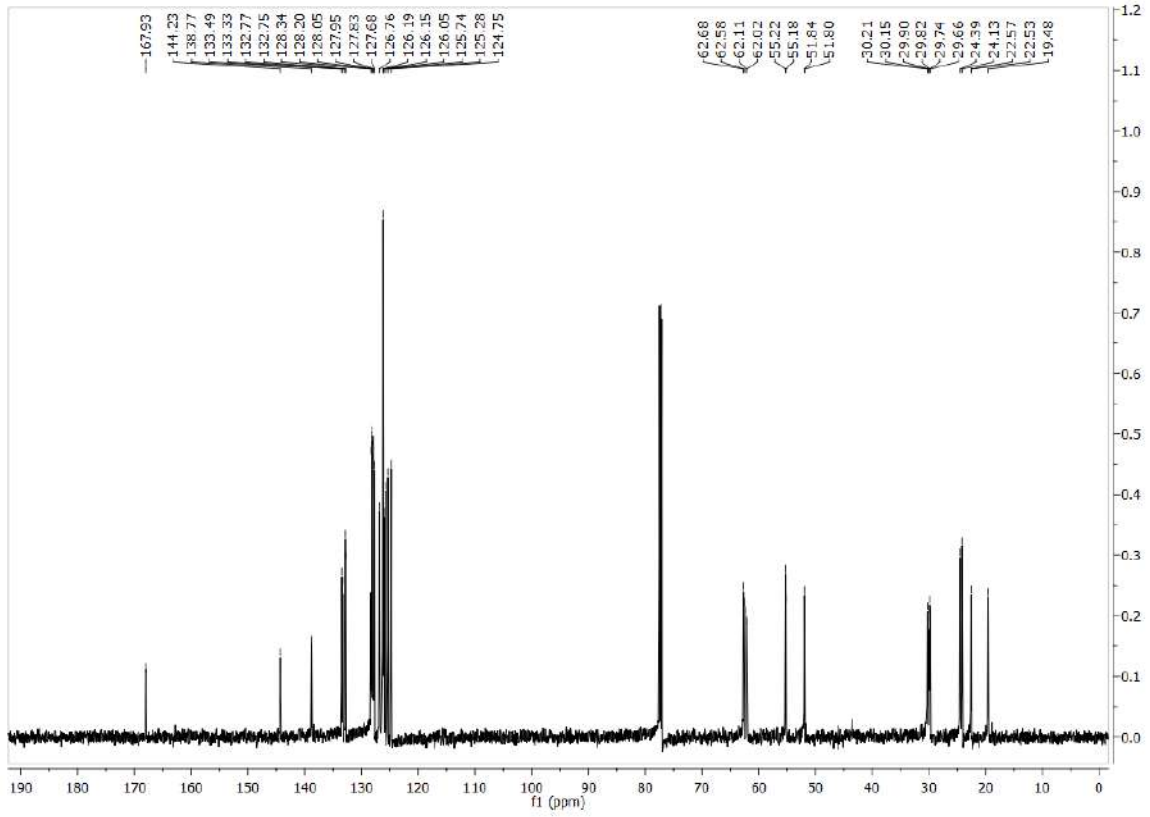




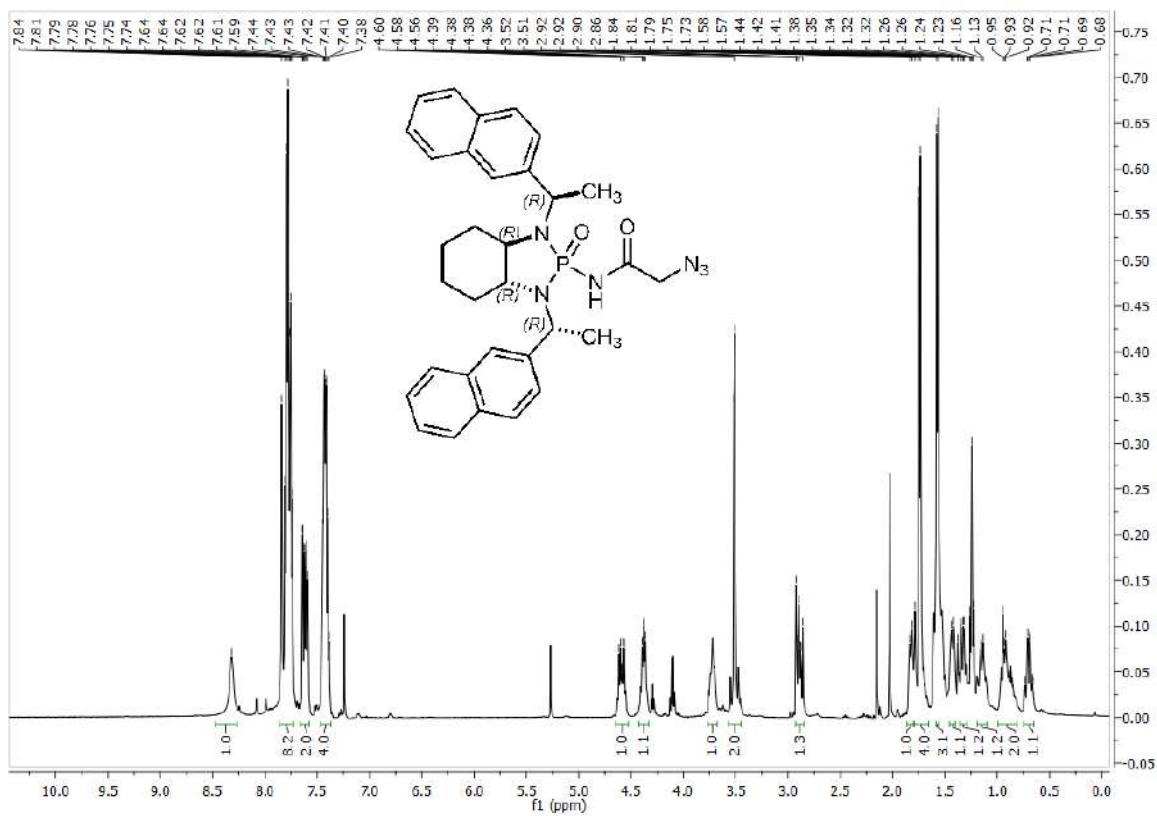
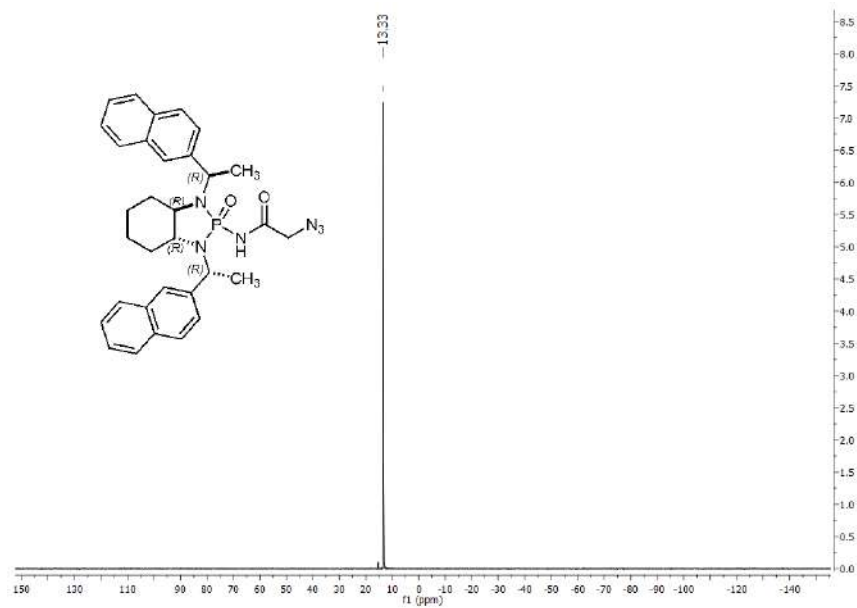


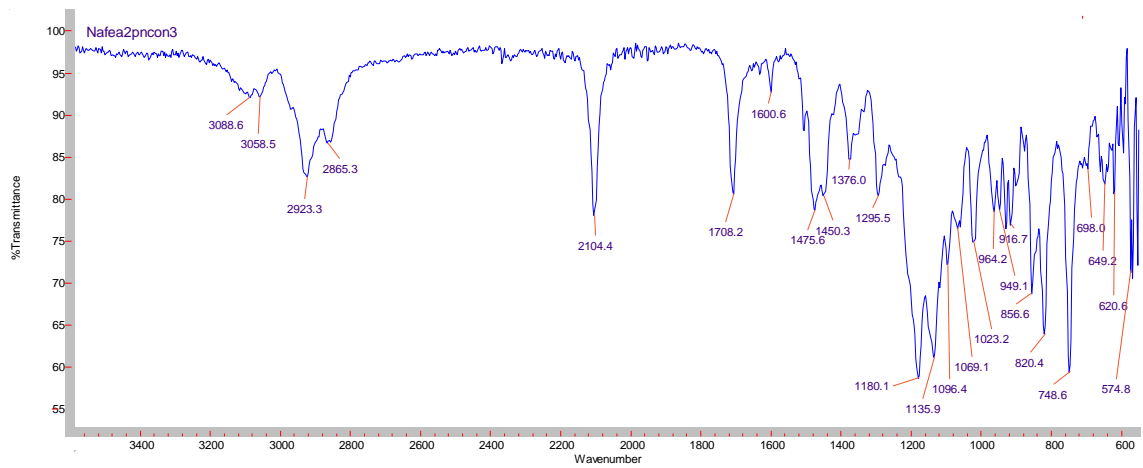
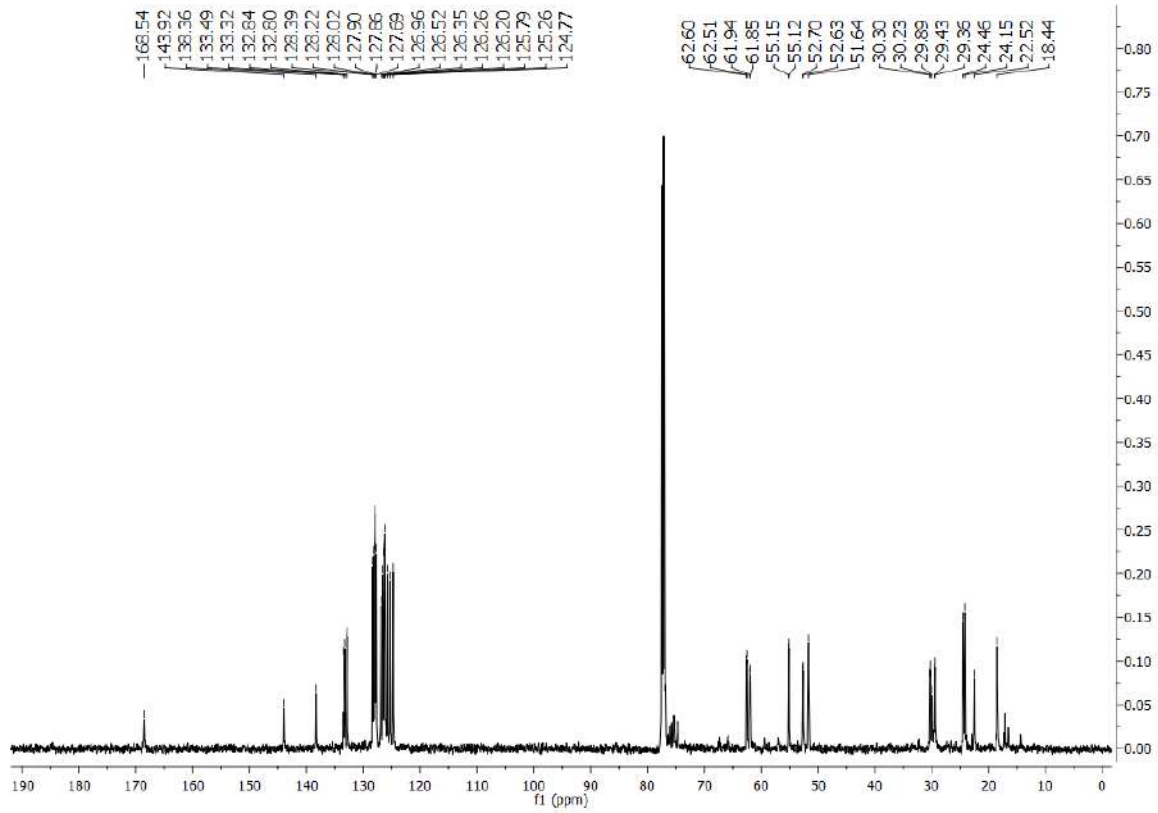
(3*aR*,7*aR*)-2-oxido-*N*-(2-bromoacetyl)-octahydro-1,3-bis[(1*R*)-1-(2-naftil)etil]-2*H*-1,3,2-benzodiazafosfol-2-amina, (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*)-55



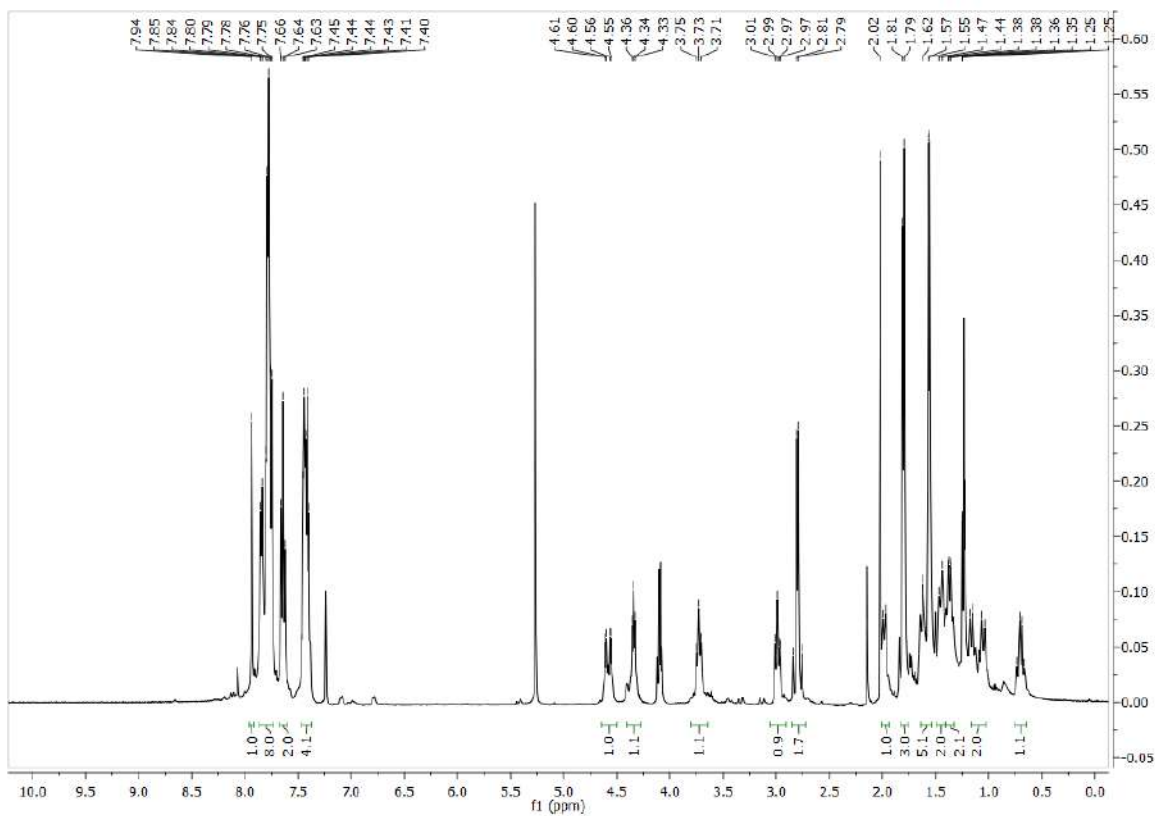
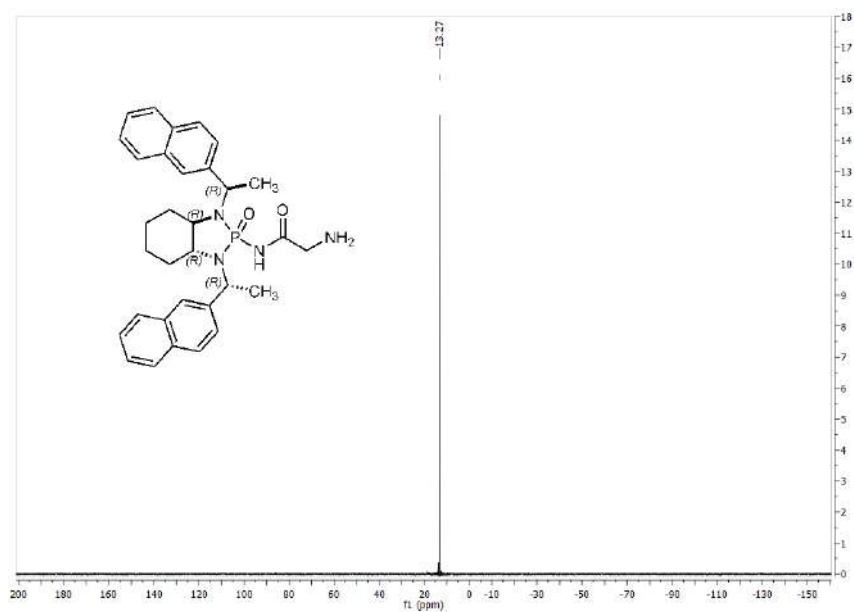


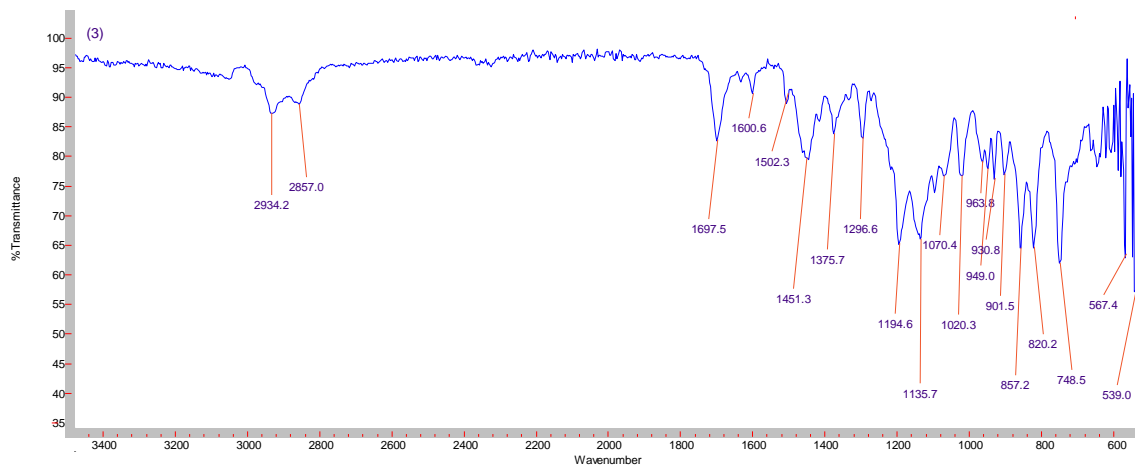
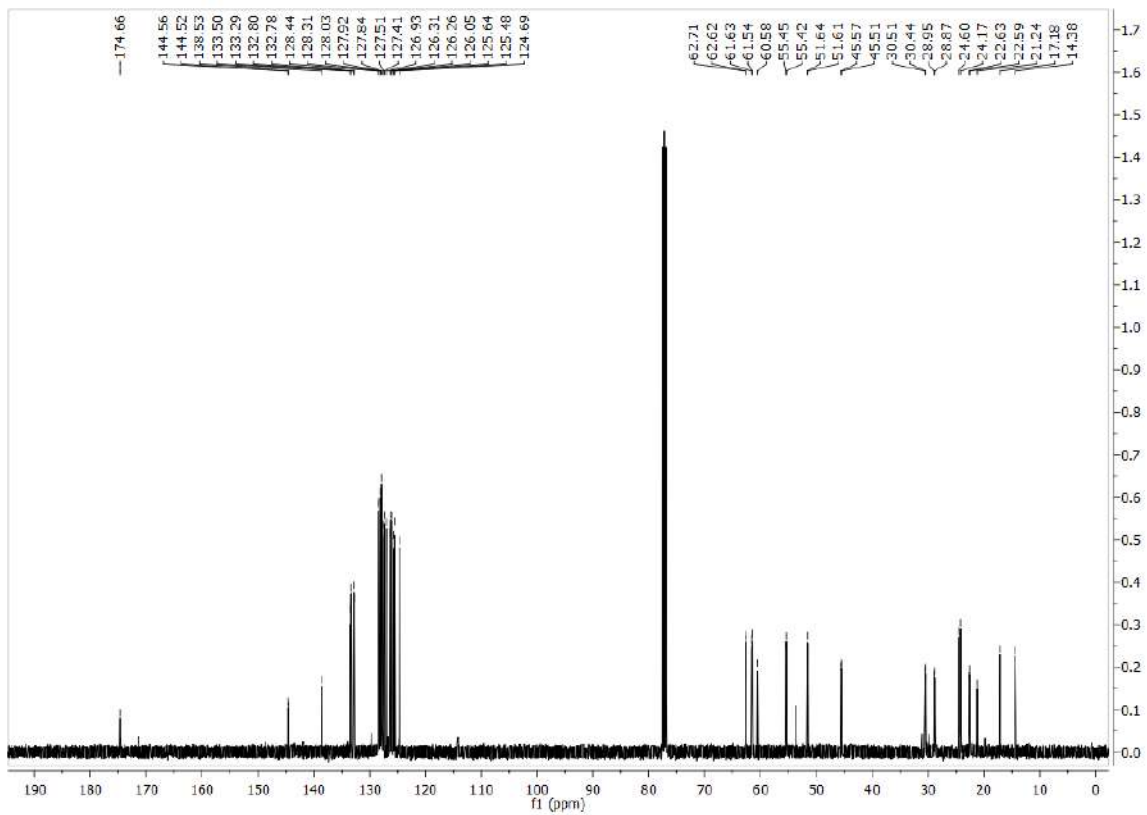
(3*aR*,7*aR*)-2-oxido-*N*-(2-azidoacetil)-octahidro-1,3-bis[(1*R*)-1-(2-naftil)etil]-2*H*-1,3,2-benzodiazafosfol-2-amina, (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-56



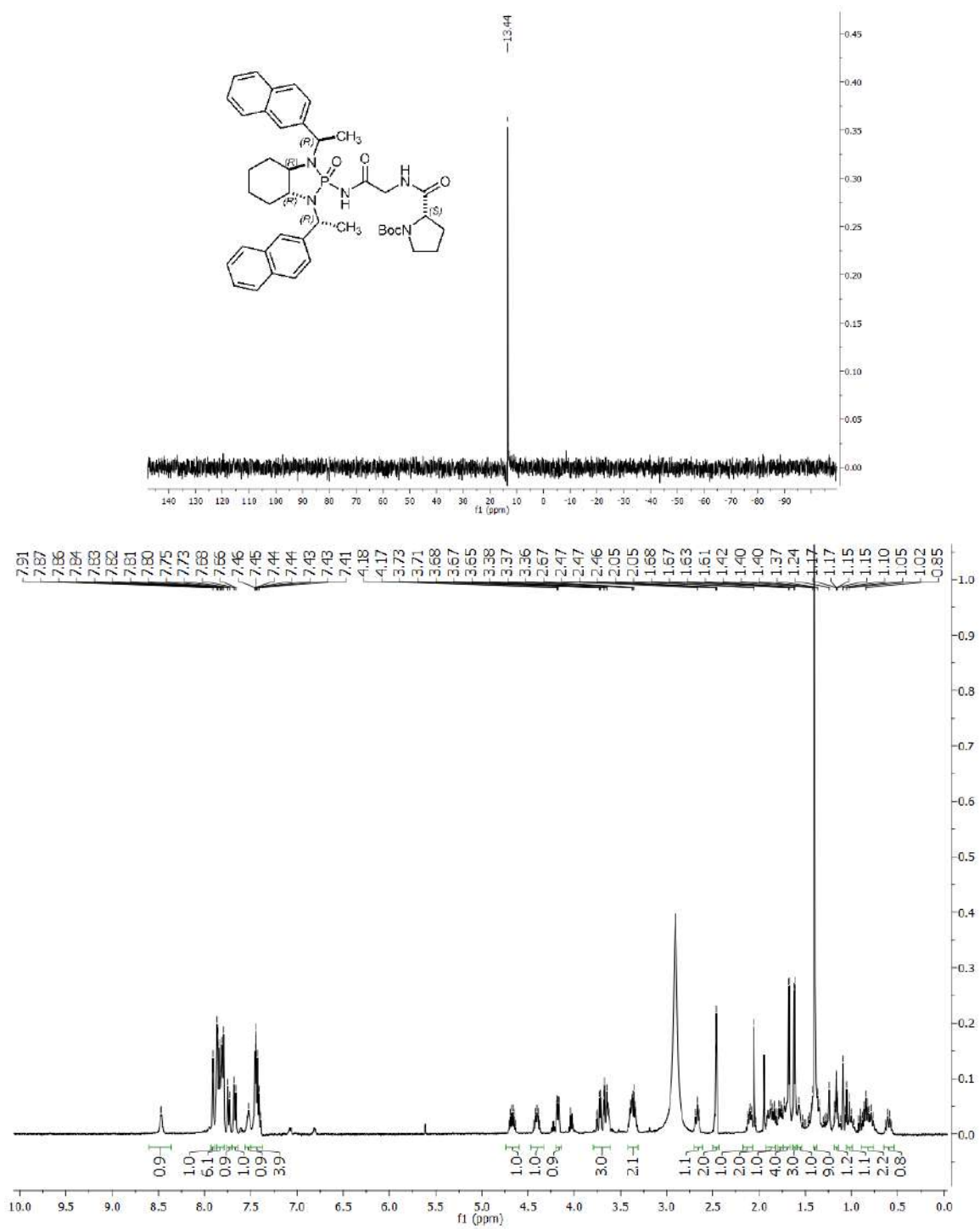


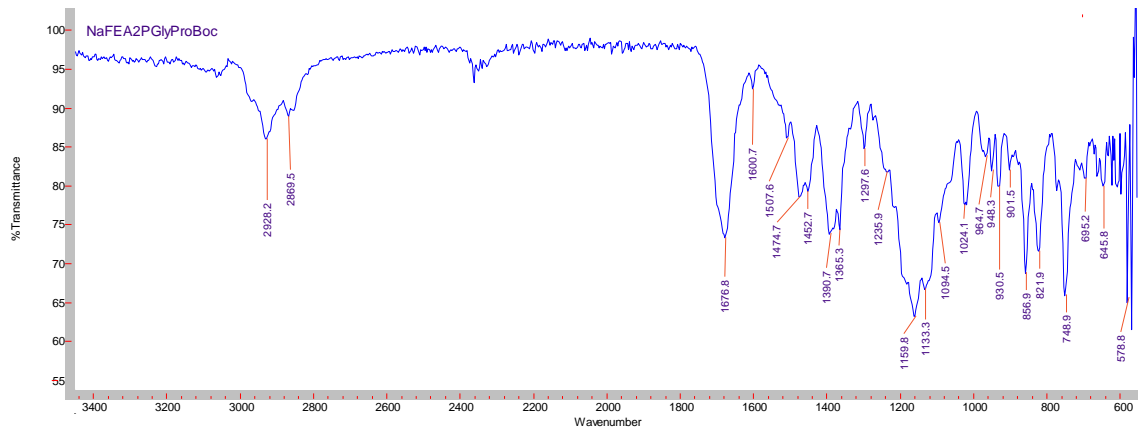
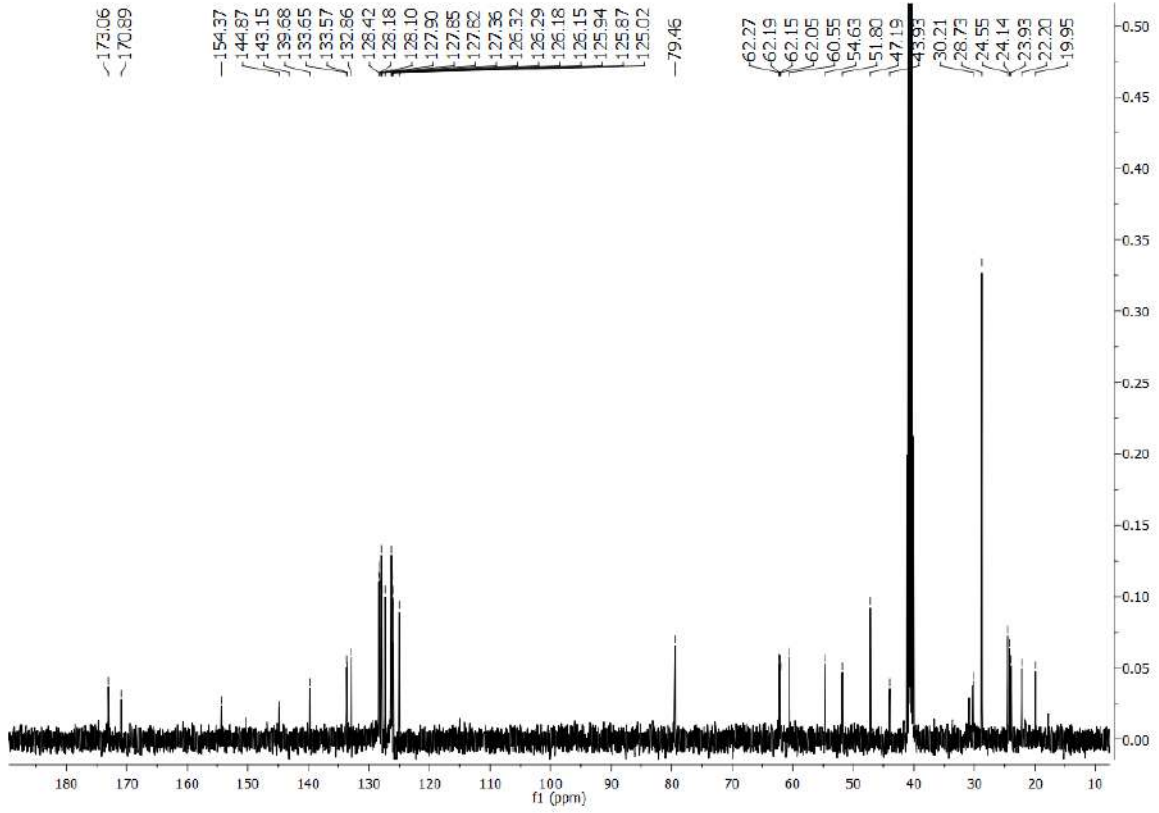
(3*aR*,7*aR*)-2-oxido-*N*-(2-aminoacetyl)-octahydro-1,3-bis[(1*R*)-1-(2-naftil)etil]-2*H*-1,3,2-benzodiazafosfol-2-amine, (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*)-57





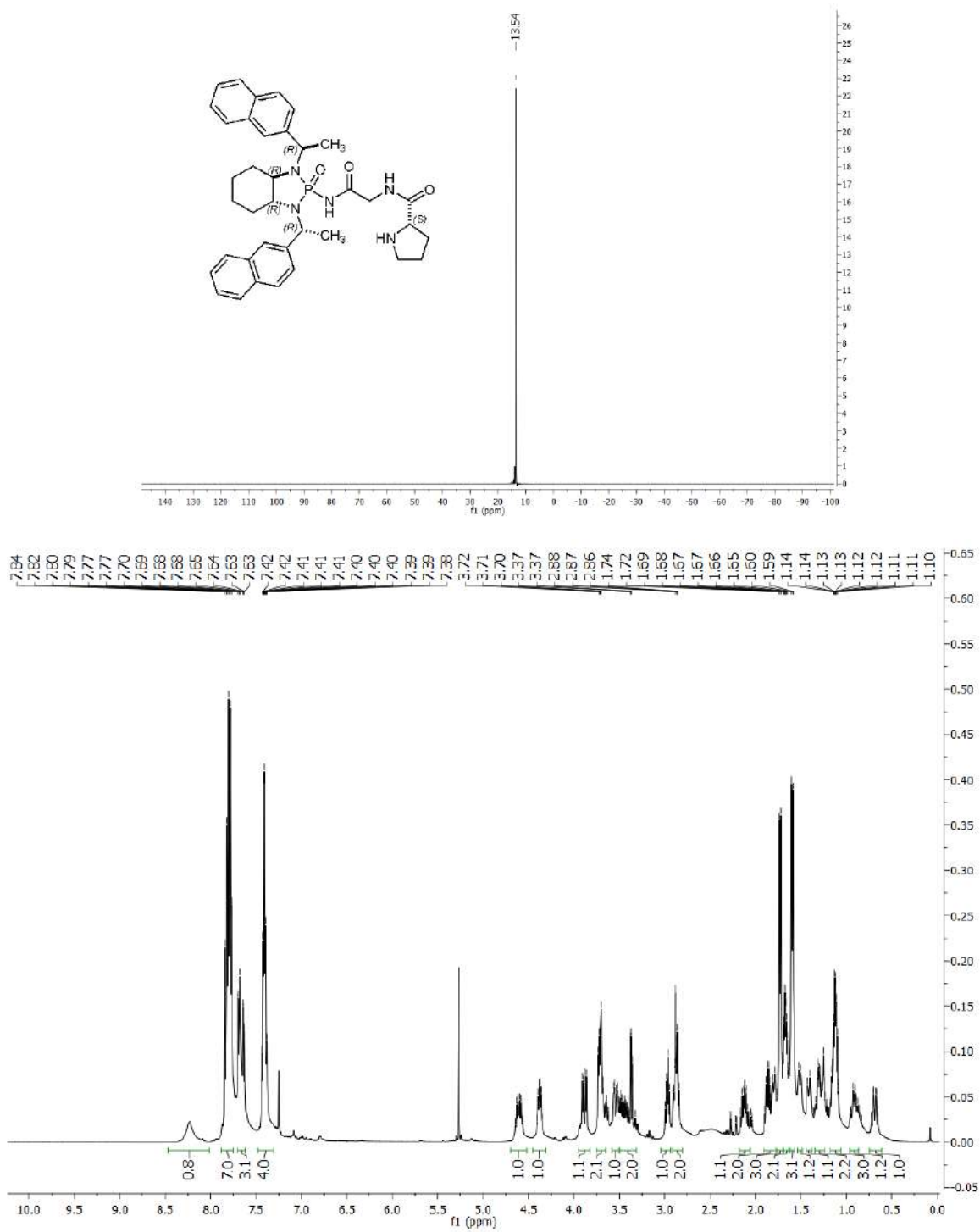
Pre-catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-58

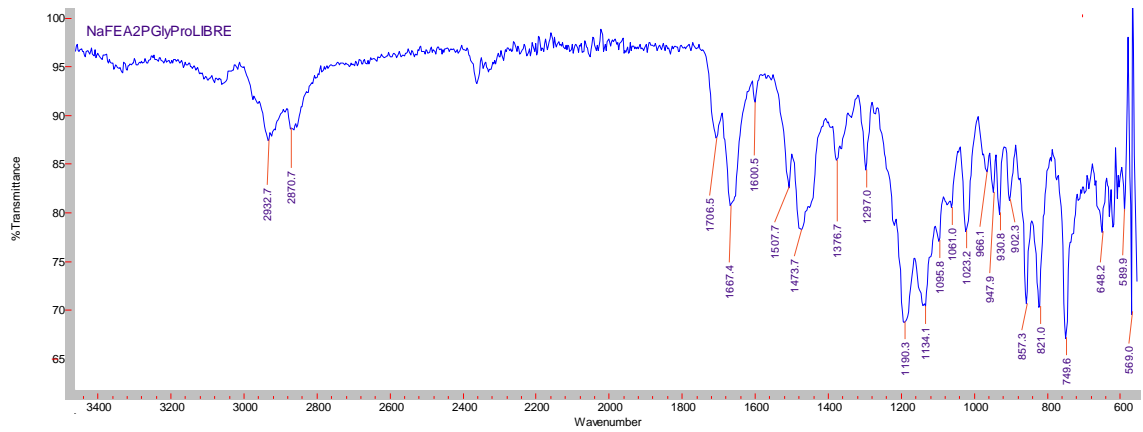
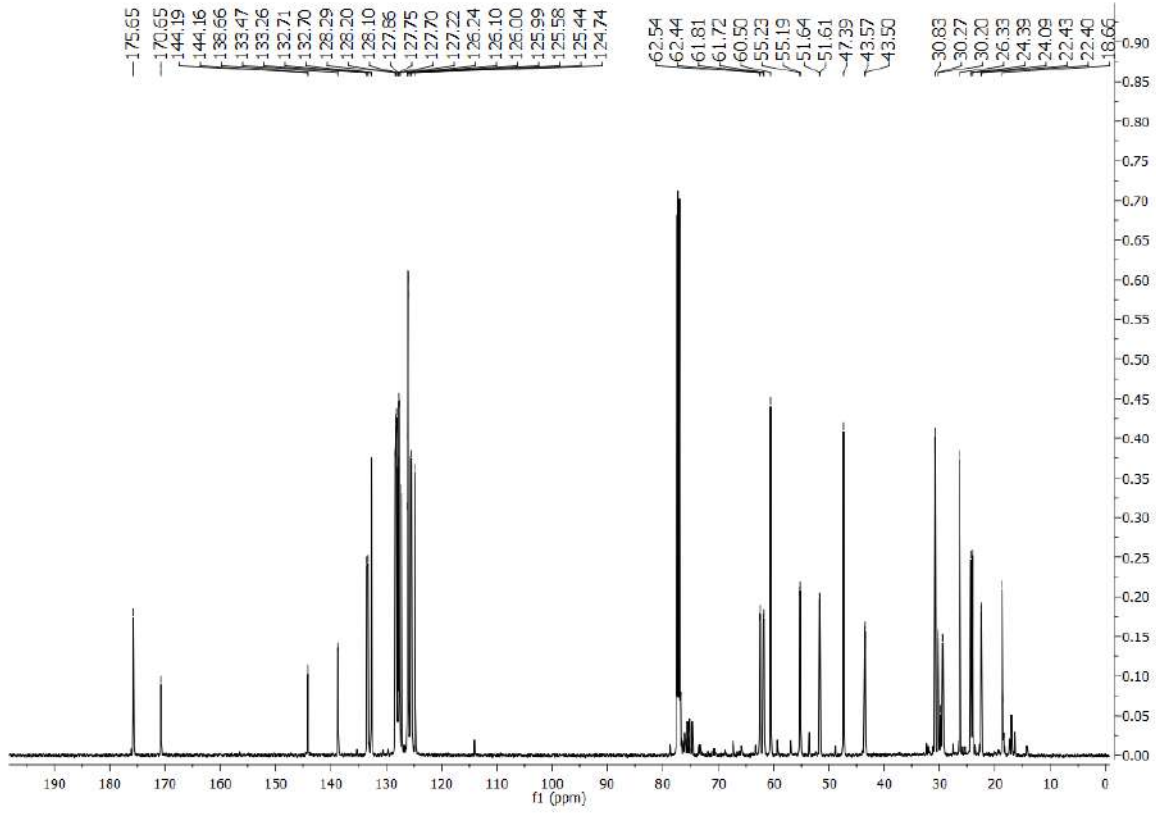




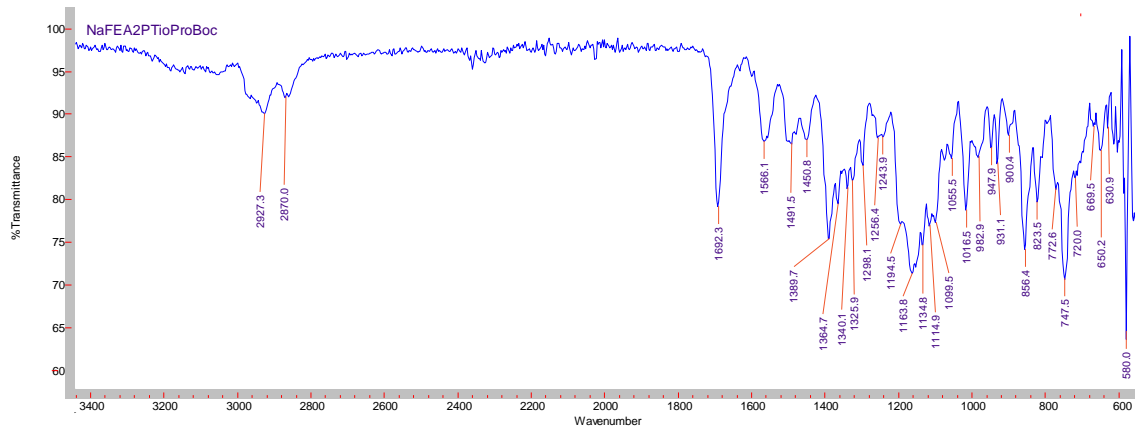
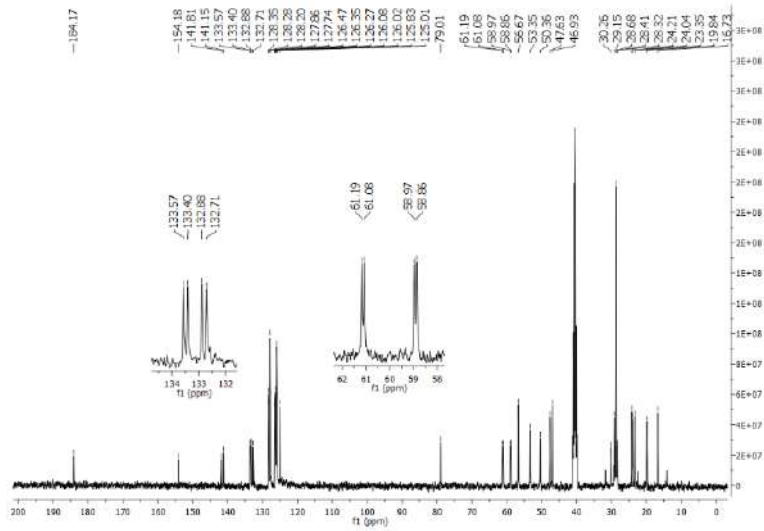


Catalizador (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-59

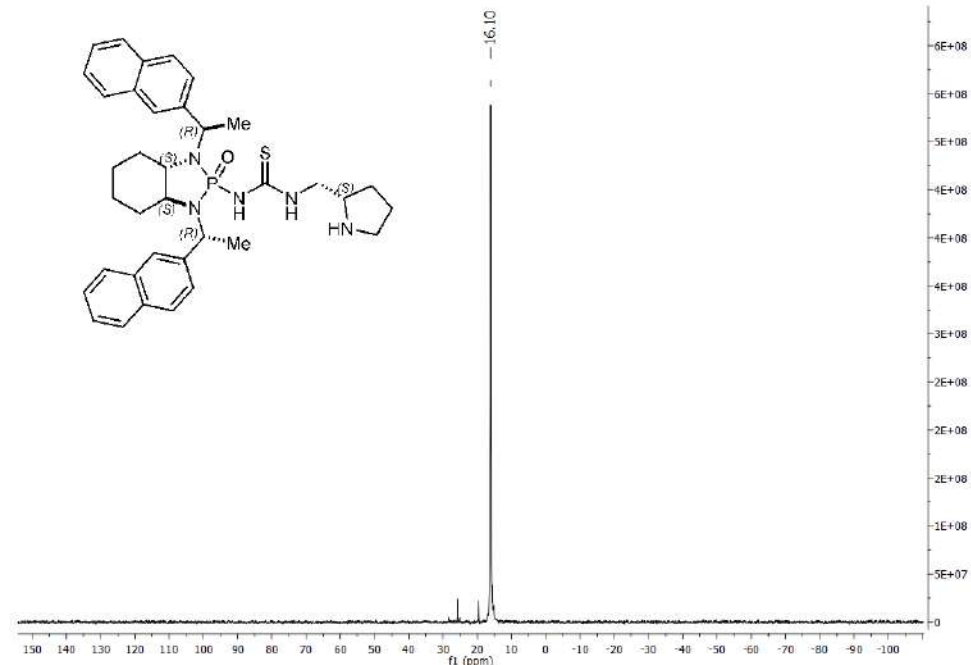




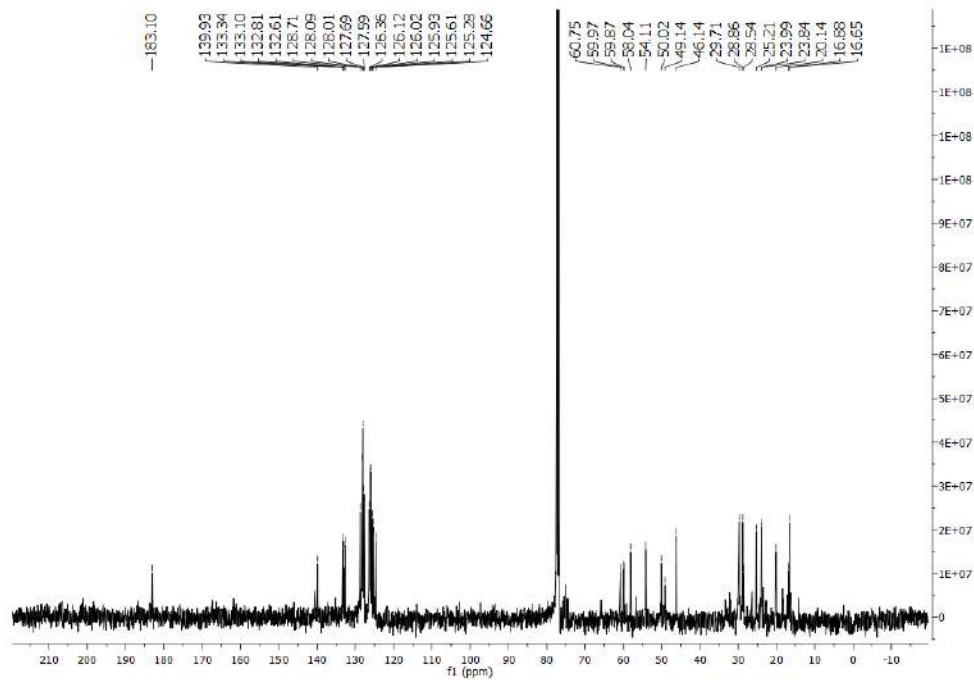
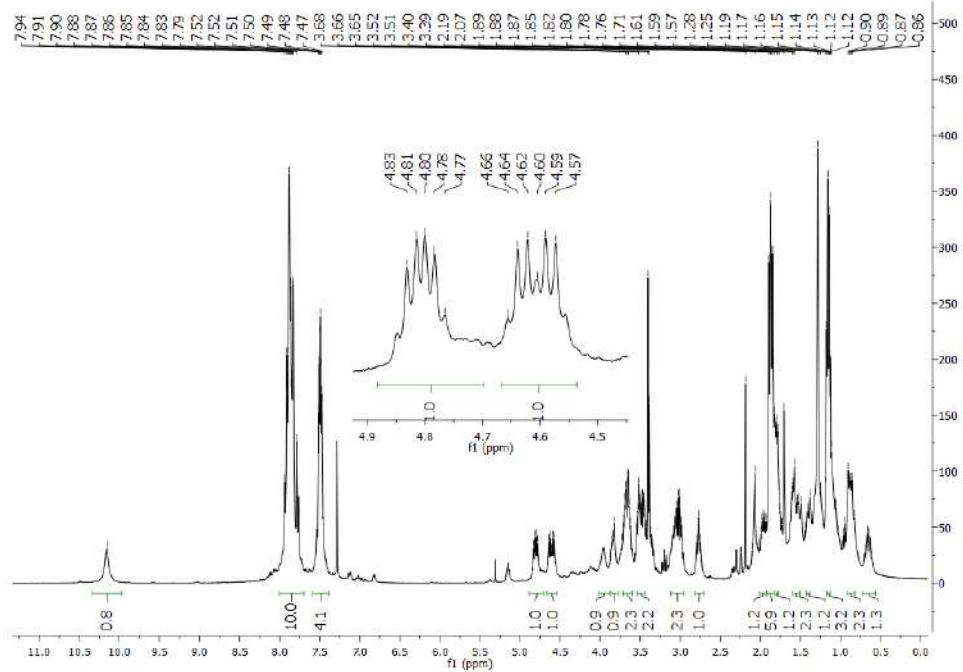




Catalizador (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-61

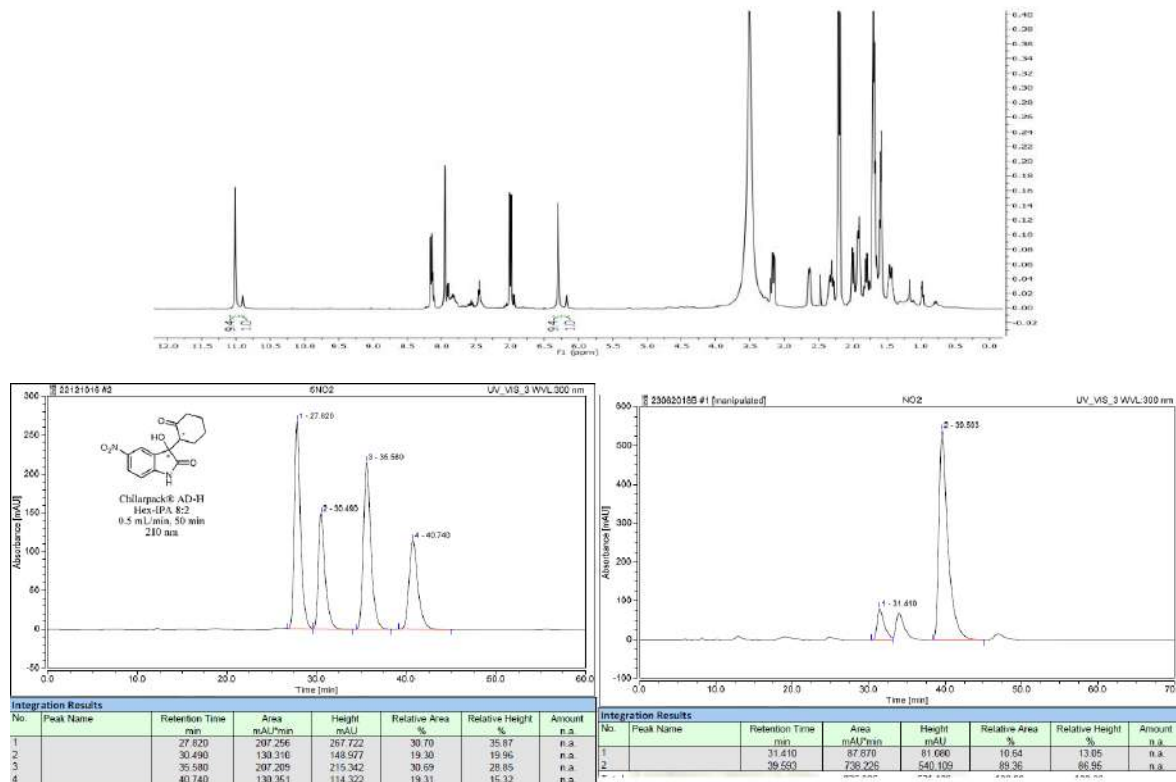


A150

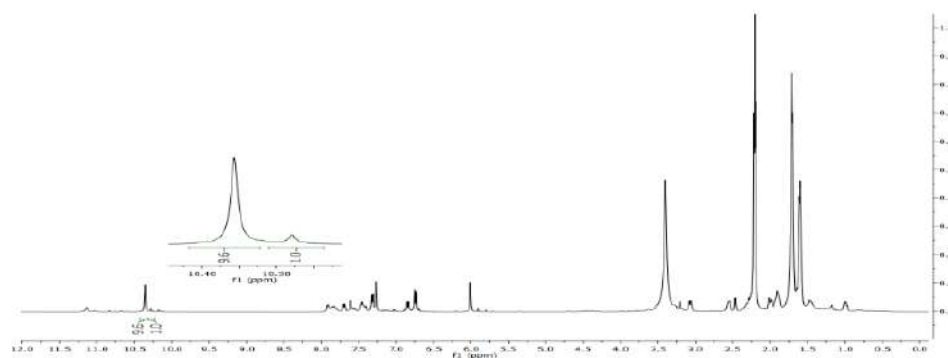


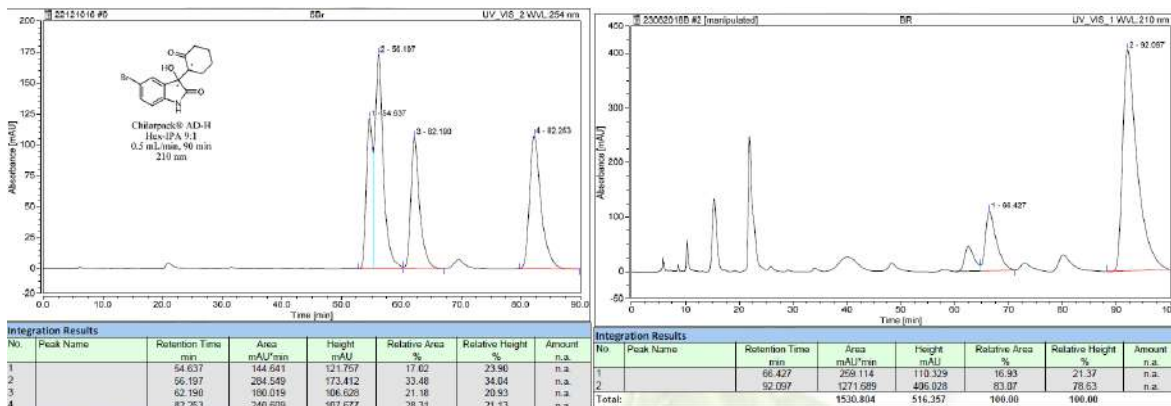
**Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y cromatogramas de HPLC quiral para la determinación de la rd y re en la adición aldólica de ciclohexanona a isatin catalizada con (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-54.**

(*R*)-3-hidroxi-5-nitro-3-((*S*)-2-oxociclohexil)indolin-2-ona, (3*R*,2'*S*)-18a

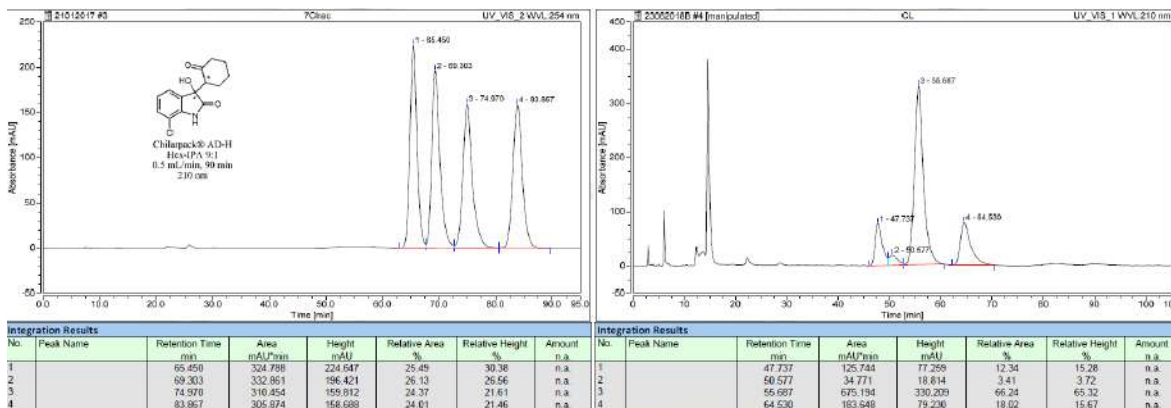
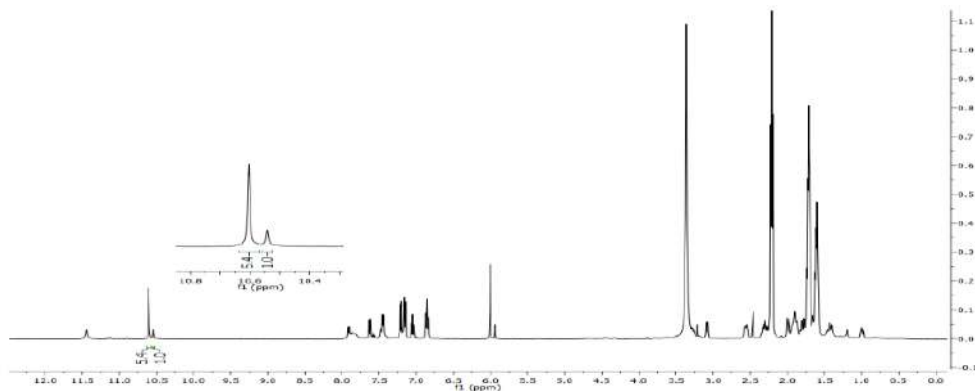


(*R*)-5-bromo-3-hidroxi-3-((*S*)-2-oxociclohexil)indolin-2-ona, (3*R*,2'*S*)-18b



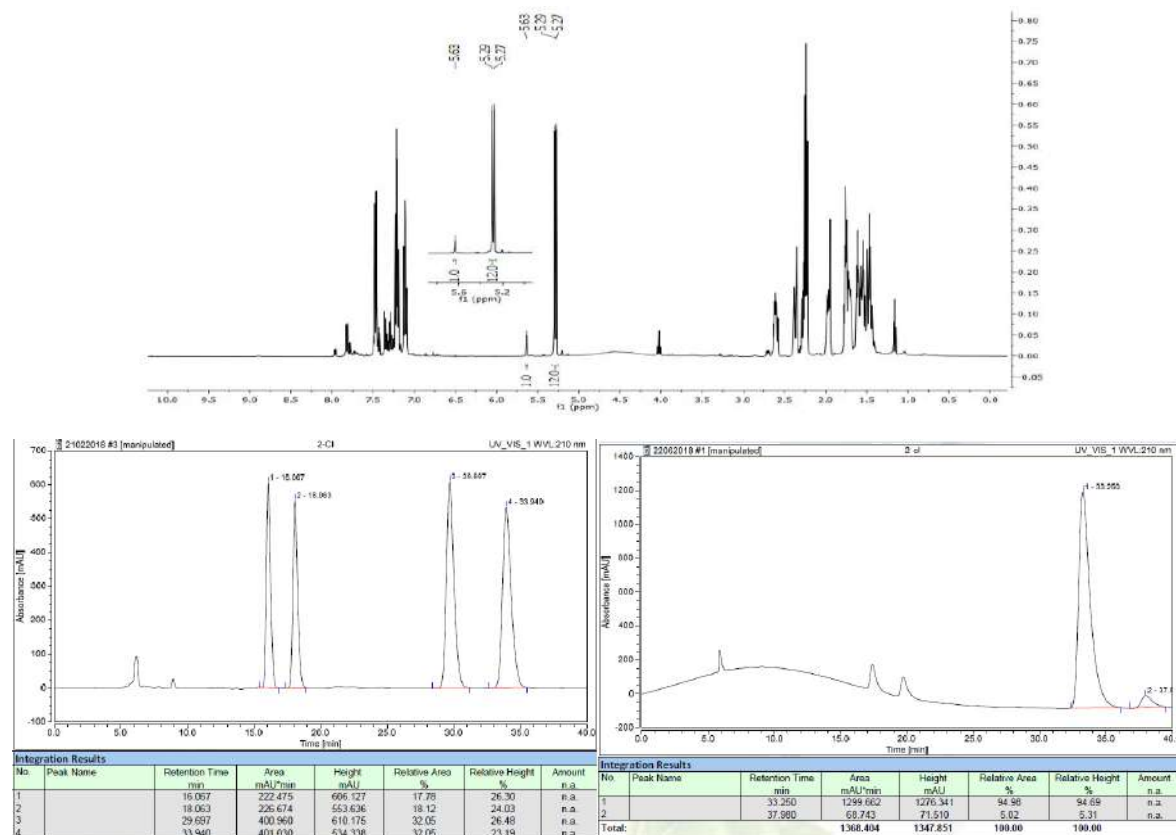


(R)-7-cloro-3-hidroxi-((S)-2-oxociclohexil)indolin-2-ona, (3R,2'S)-18c

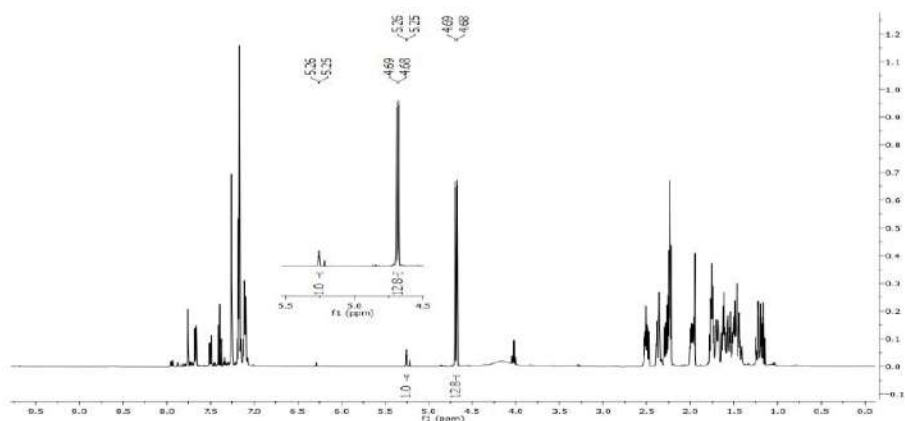


**Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y cromatogramas de HPLC quiral para la determinación de la *rd* y *re* en la adición aldólica de ciclohexanona a arilcarbaldehídos catalizada con (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-59.**

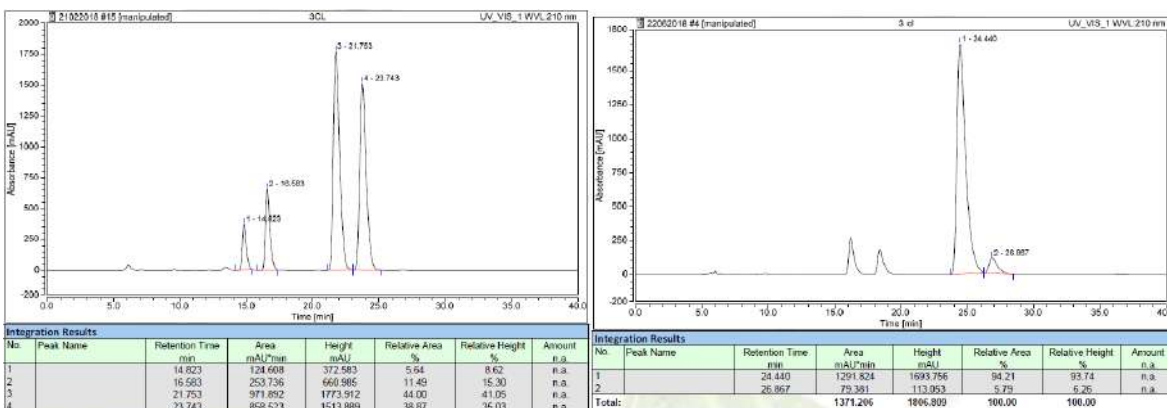
**(S)-2-[(*R*)-(2-clorofenil)(hidroxi)metil]ciclohexanona **29a****



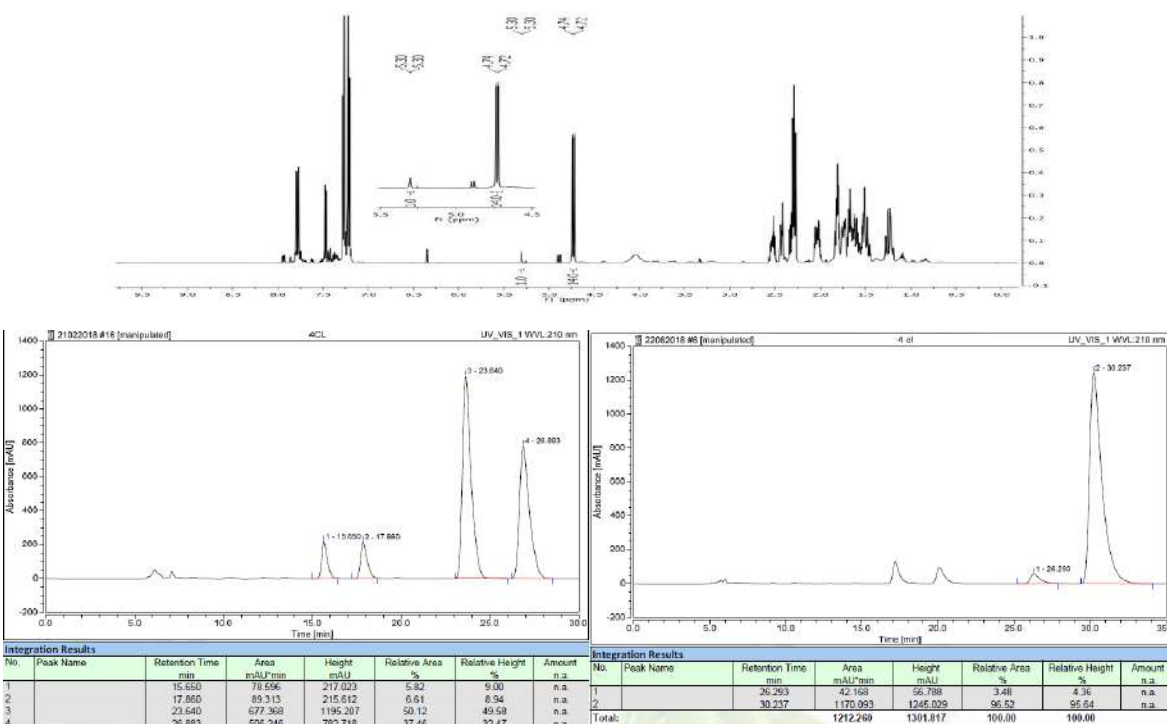
**(S)-2-[(*R*)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]ciclohexanona **29b****



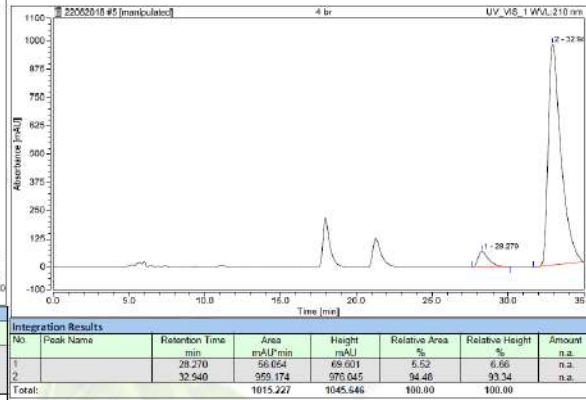
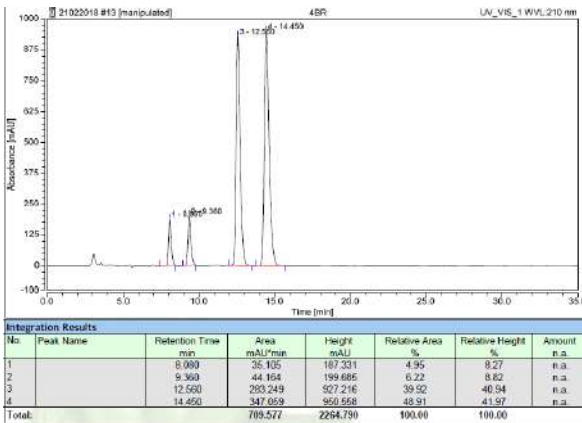




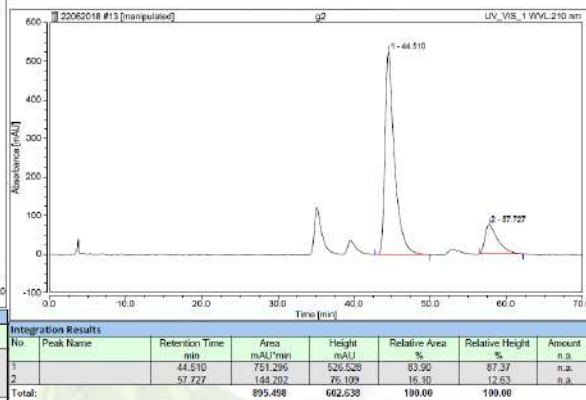
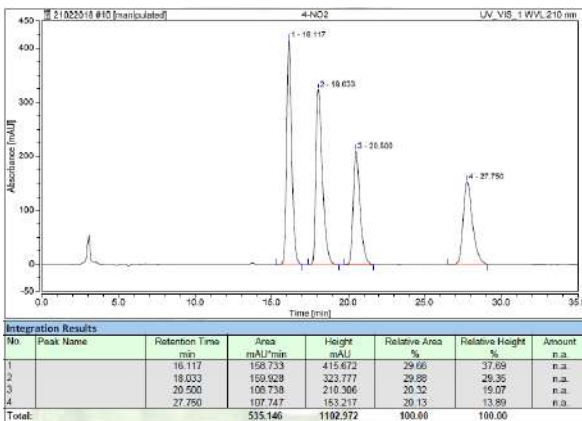
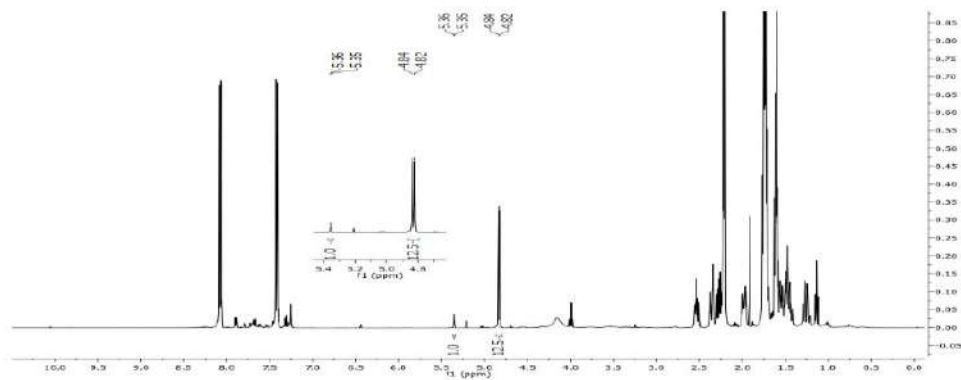
(S)-2-[(R)-(4-clorofenil)(hidroxi)metil]ciclohexanona **29c**



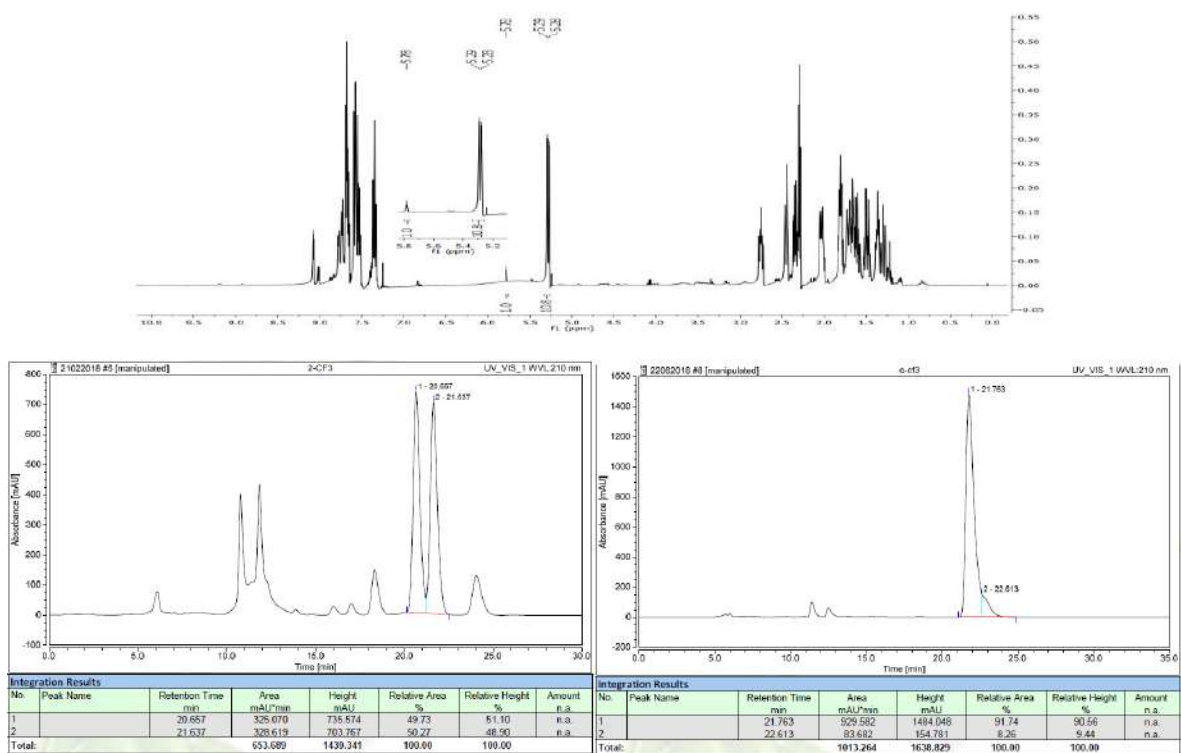
(S)-2-[(R)-(4-bromofenil)(hidroxi)metil]ciclohexanona **29d**



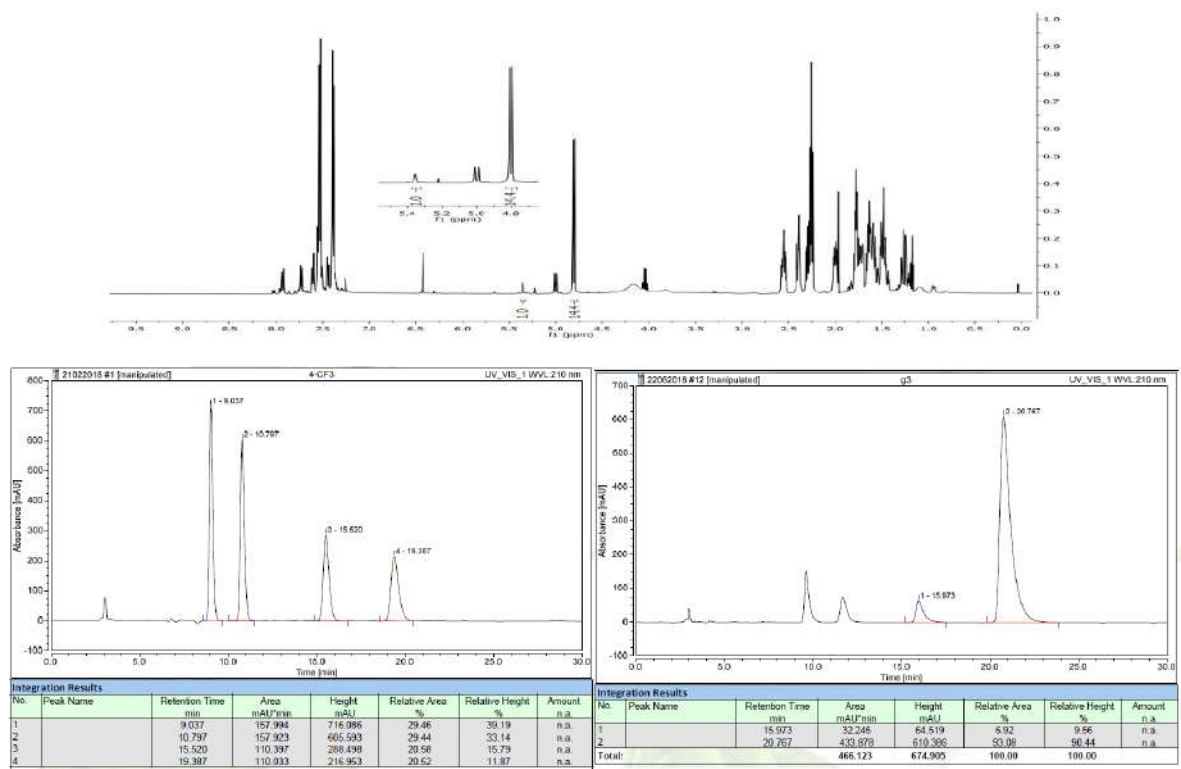
(S)-2-[(R)-hidroxi(4-nitrofenil)metil]ciclohexanona **29g**



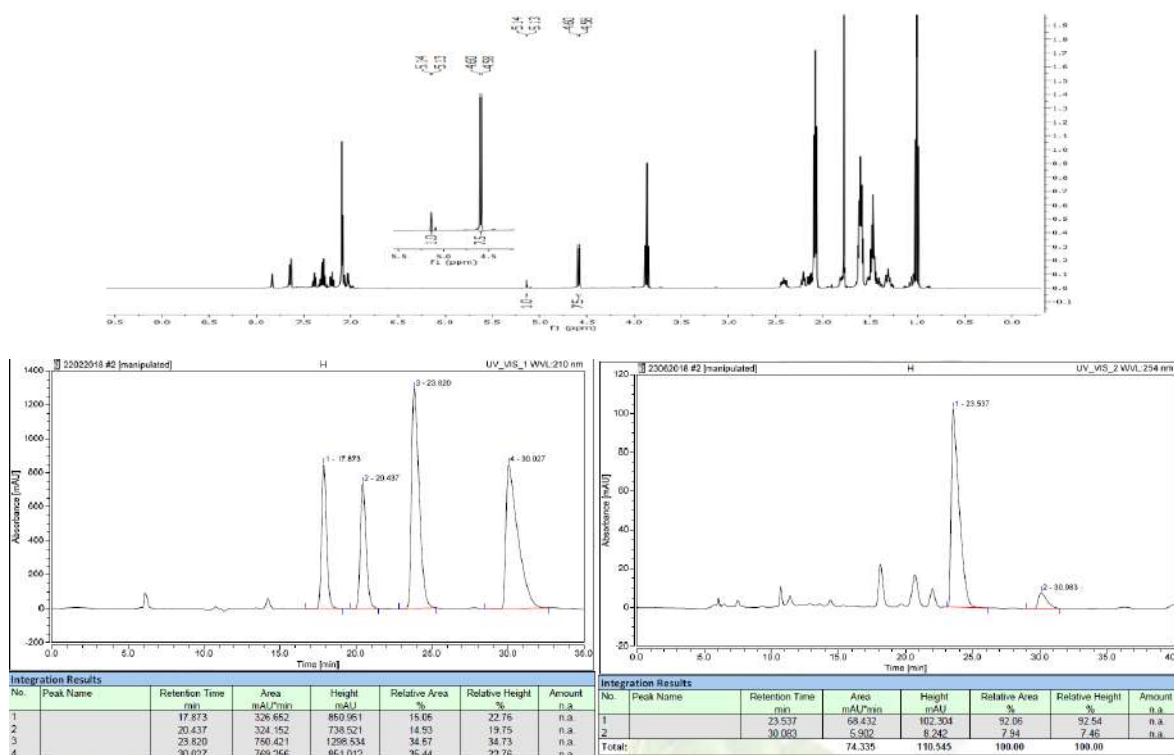
(S)-2-[(R)-hidroxi(2-trifluorometil)(fenil)metil]ciclohexanona **29i**



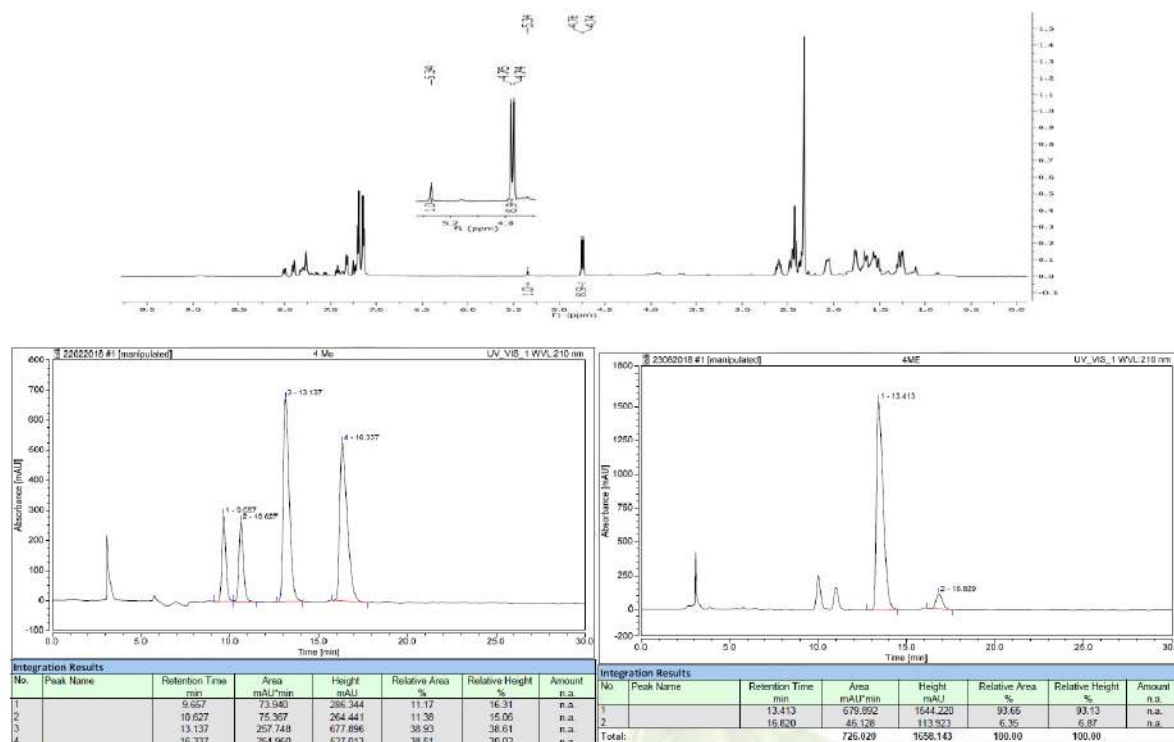
(S)-2-[(R)-hidroxi(4-trifluorometil)(fenil)metil]ciclohexanona **29j**



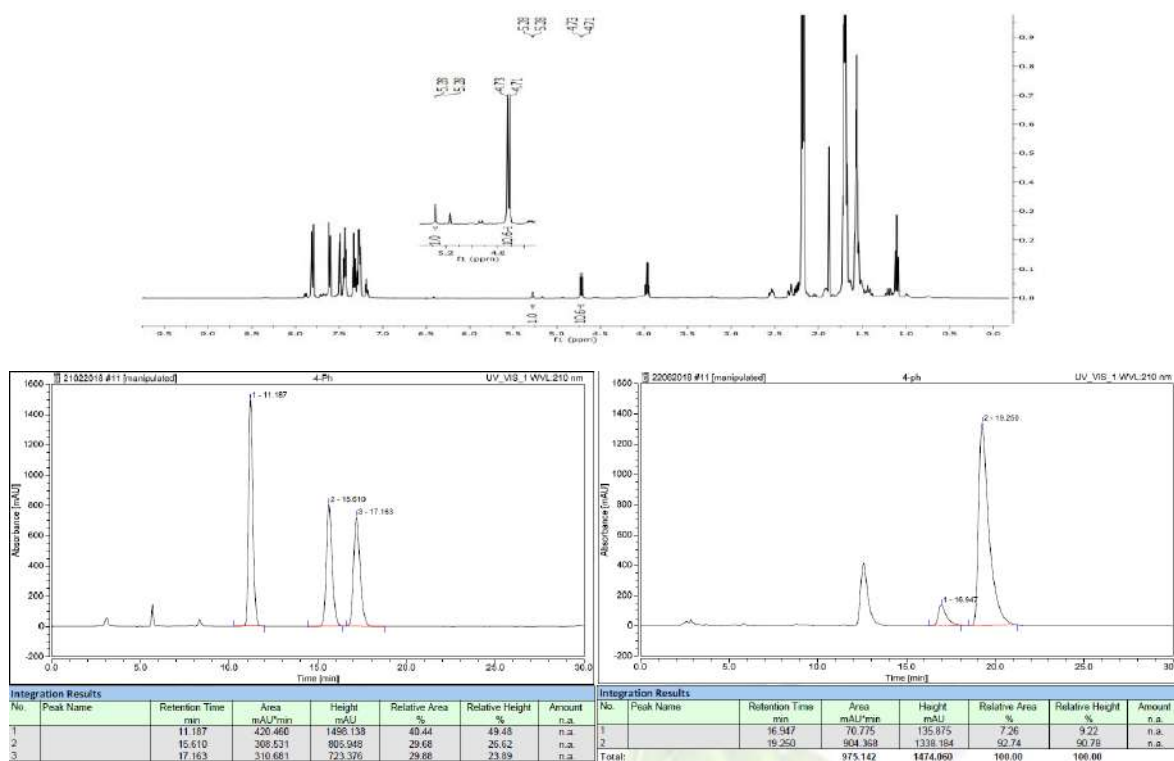
(S)-2-[(R)-hidroxi(fenil)metil]ciclohexanona **29k**



(S)-2-[(R)-hidroxi(p-tolil)metil]ciclohexanona **29l**

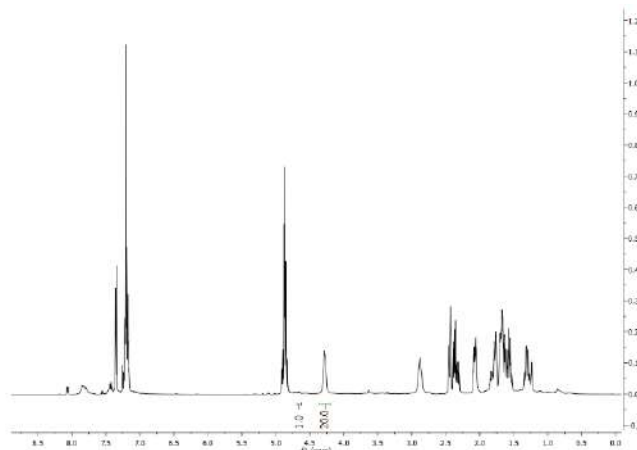


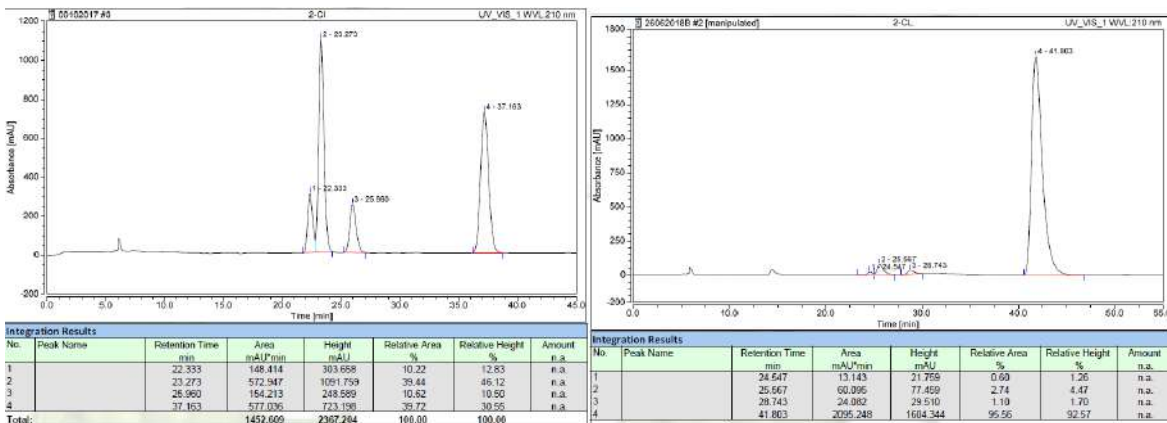
(S)-2-[(R)-bifenil-4-il(hidroxi)metil]ciclohexanona **29m**



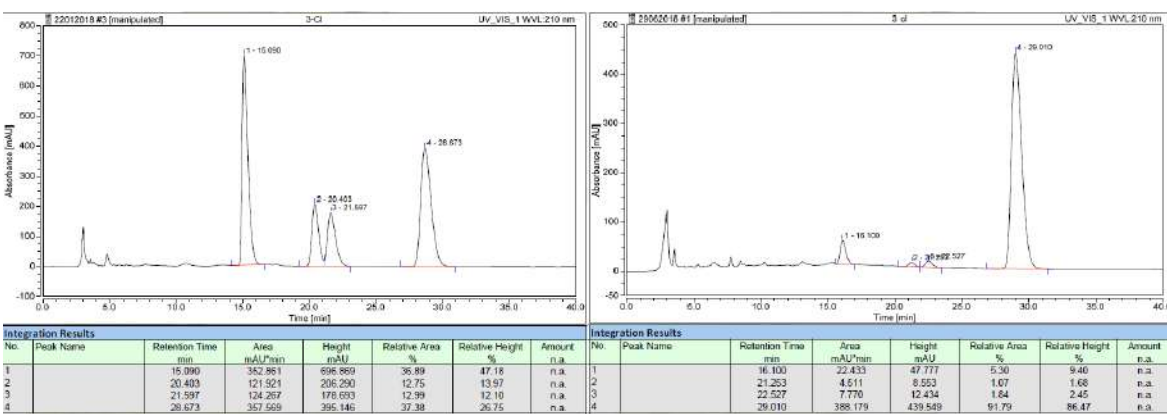
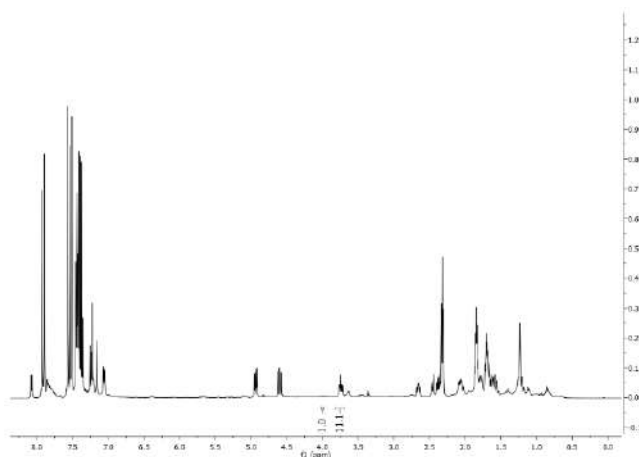
HPLC quiral para la determinación de la re en la adición de Michael de ciclohexanona a *trans*- $\beta$ -nitroestirenos catalizada con (1*S*,2*S*,1'*R*,2'*R*,2''*S*)-61.

(S)-2-((R)-1-(2-clorofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40a** (AD-H 95:5 Hex-IPA, 0.5 mL/min).

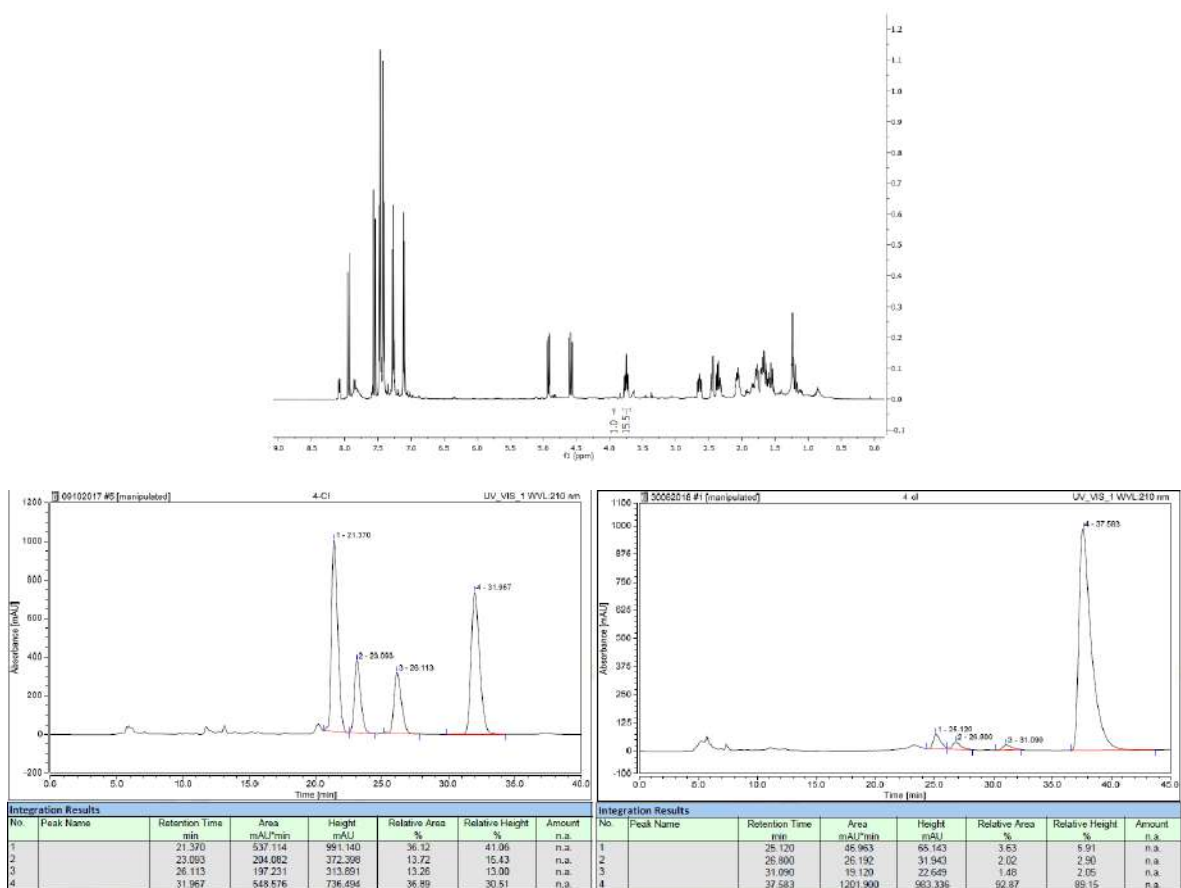




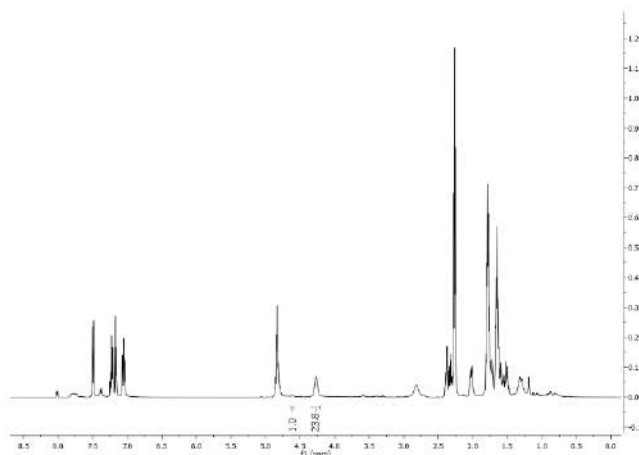
(S)-2-((R)-1-(3-chlorophenyl)-2-nitroethyl)cyclohexanone **40b** (AS-H 90:10 Hex-IPA, 1.0 mL/min).

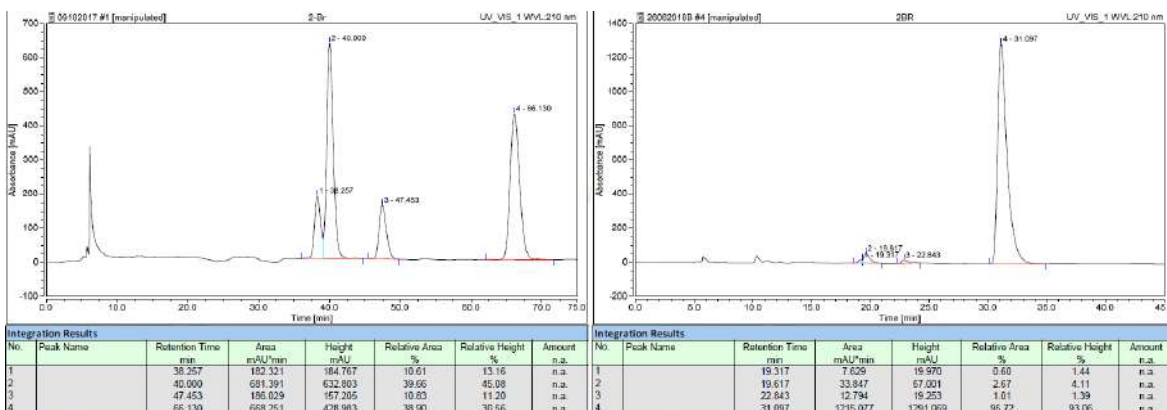


(S)-2-((R)-1-(4-clorofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40c** (AD-H 90:10 Hex-IPA, 0.5 mL/min).

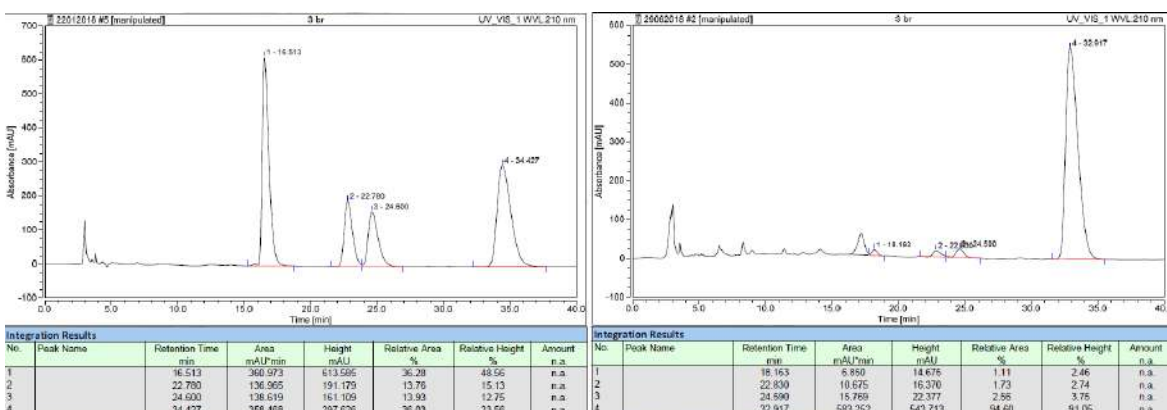
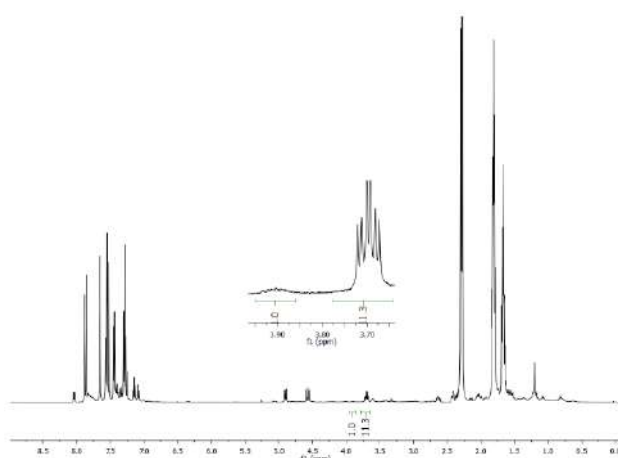


(S)-2-((R)-1-(2-bromofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40e** (AD-H 90:10 Hex-IPA, 0.5 mL/min).



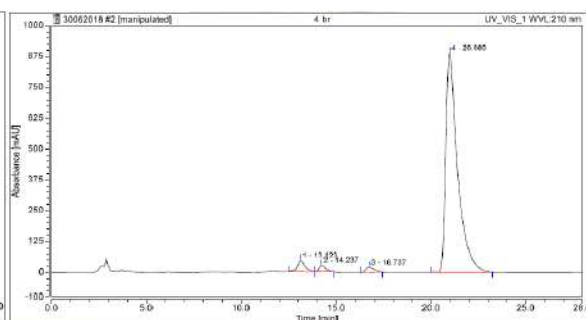
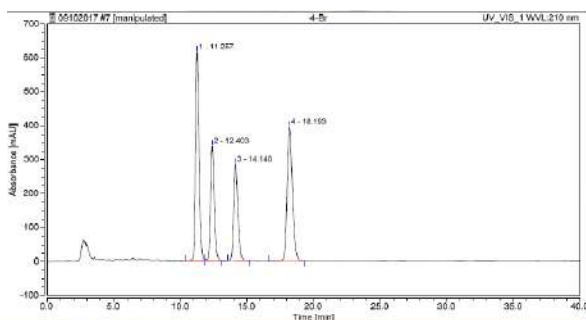
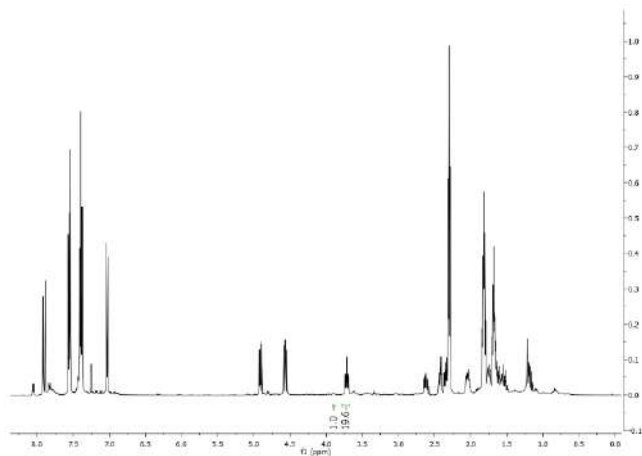


(S)-2-((R)-1-(3-bromofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40f** (AS-H 90:10 Hex-IPA, 1.0 mL/min).





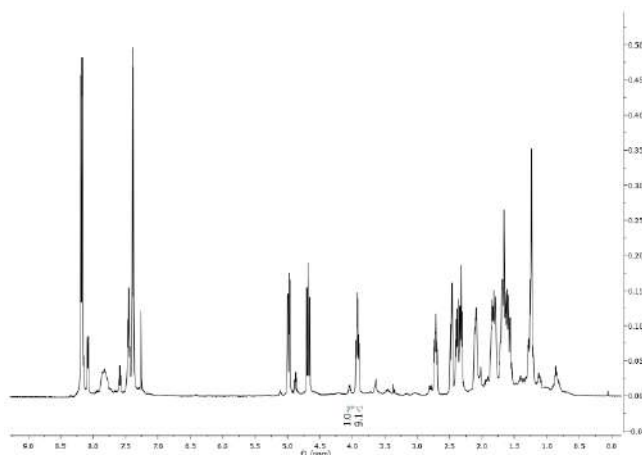
(S)-2-((R)-1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona **40g** (AD-H 90:10 Hex-IPA, 1.0 mL/min).

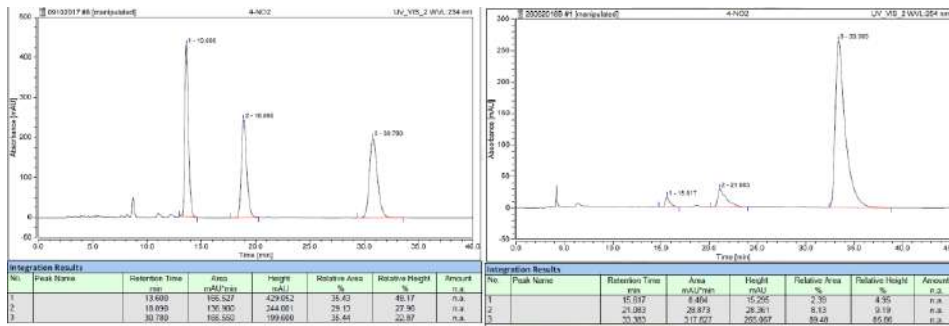


Integration Results						
No.	Peak Name	Retention Time [min]	Area [mAU*min]	Height [mAU]	Relative Area [%]	Relative Height [%]
1		11.057	182.451	515.744	31.77	37.67
2		12.403	106.718	338.648	18.58	20.72
3		14.140	103.963	284.751	18.11	17.42
4		18.193	181.085	395.508	31.54	24.20

Integration Results						
No.	Peak Name	Retention Time [min]	Area [mAU*min]	Height [mAU]	Relative Area [%]	Relative Height [%]
1		13.123	20.984	85.100	3.07	4.70
2		14.227	9.809	25.494	1.44	2.68
3		16.737	10.957	21.296	1.61	2.17
4		20.980	641.140	888.099	93.88	96.53

(S)-2-((R)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etil)ciclohexanona **40i** (AD-H 80:20 Hex-IPA, 1.0 mL/min).





(S)-2-((R)-2-nitro-1-p-tolyletil)ciclohexanona **40k** (AD-H 90:10 Hex-IPA, 0.5 mL/min).

