



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

Posgrado en Ciencias Químicas

CAMPUS GUANAJUATO

*Aplicación de la aminocatálisis en la síntesis estereoselectiva
de compuestos cíclicos altamente funcionalizados a través
del modo de activación trienamina*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

Q. JESSICA ROSARIO GUTIERREZ CANO

DIRECTOR DE TESIS

Dr. David Cruz Cruz

CO-DIRECTOR DE TESIS

Dra. Clarisa Villegas Gómez

GUANAJUATO, GTO., 29 DE MARZO DEL 2019.



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Guanajuato, Guanajuato., 29 de marzo del 2019.

Hacemos constar que este trabajo de investigación titulado ***“Aplicación de la aminocatálisis en la síntesis estereoselectiva de compuestos cíclicos altamente funcionalizados a través del modo de activación trienamino”*** que presenta la ***Q. Jessica Rosario Gutiérrez Cano***, para obtener el grado de Maestra en Ciencias Químicas, es una idea original, desarrollada dentro de los lineamientos generales dictaminados por nuestra máxima casa de estudios y ha sido realizado bajo nuestra dirección en la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato.

DIRECTOR DE TESIS

Dr. David Cruz Cruz

CO-DIRECTOR DE TESIS

Dra. Clarisa Villegas Gómez



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

CONSTANCIA DE APROBACIÓN

JURADO

Dr. Jorge Albino López Jiménez

Departamento de Química

DCNE, UG

Dr. Eduardo Peña Cabrera

Departamento de Química

DCNE, UG

Dr. José Luis Olivares Romero

Red de Estudios Moleculares Avanzados

Instituto de Ecología A.C. (INECOL)

Dr. Crispin Silvano Cristóbal Gasga

Departamento de Química

DCNE, UG

Pasamos muchas horas al día en el Laboratorio. Para nosotros es un espacio casi sagrado, una cripta de tanteos y revelaciones. Siempre hay lucha. Lucha por descifrar, por encontrar soluciones. No es fácil. Pero este trabajo no lo hacemos de manera angustiada. No tenemos prisa. Lo nuestro es una búsqueda hacia lo interior, lo invisible... hacia aquello que está bajo la epidermis de las cosas. Trabajamos con la esperanza de ver y dar a ver. Limitarse a reproducir lo que percibimos con los ojos no tendría sentido porque con el tiempo, mirando hacia el interior, surge una mirada más profunda que capta otra realidad. Nuestro trabajo como científicos aumenta nuestra creatividad. Vemos a la ciencia como fuente de inspiración.

El éxito es siempre una visión exterior. En el laboratorio lo normal es el fracaso. Pero eso no se ve. Es como si el éxito cosechado fuese el resultado de una interminable montonera de fracasos desechados...

*La Búsqueda de lo Invisible (adaptación)
Pérez Ochoa, A. & Bromage T.*

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Guanajuato especialmente al Posgrado en Ciencias Químicas de la División de Ciencias Naturales y Exactas.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT, por la beca otorgada con número CVU/Becario 781164/604871.

Mi más profundo agradecimiento a mi asesor el Dr. David Cruz Cruz por haberme aceptado para formar parte de su grupo de investigación, por darme el proyecto con ese “plus” que buscaba para realizar mi tesis de Maestría. Así también quisiera agradecerle por la confianza que me brindó para desarrollar este trabajo, para proponer, para equivocarme, por resolver toda duda que surgiera, escuchar mis inquietudes y atender las necesidades del proyecto.

A mi co-asesora, la Dra. Clarisa Villegas Gómez, por el tiempo e interés que me dedicó, el apoyo y las facilidades que me brindó para continuar desarrollando mi proyecto de tesis.

Un atento agradecimiento a mi comité tutorial conformado por los profesores, Dr. David Cruz, Dra. Clarisa Villegas y Dr. Miguel Ángel Vázquez, por el seguimiento que le dieron a mis avances de tesis, su asesoría, observaciones y sugerencias en cada una de las reuniones que tuvimos.

Al laboratorio Nacional de Caracterización de Propiedades Físicoquímicas de Estructura Molecular LACAPFEM por la oportunidad de realizar la caracterización de los compuestos obtenidos en sus instalaciones.

Al Dr. José Luis Olivares Romero por facilitarnos las pruebas por HPLC para la obtención de los excesos enantioméricos de nuestros compuestos.

Al grupo de investigación del Dr. Eduardo Peña por todas las atenciones que amablemente han tenido con nuestro grupo dentro del laboratorio.

Agradezco a los profesores que conformaron mi jurado, Dr. Jorge Albino López Jiménez, Dr. Eduardo Peña Cabrera, Dr. José Luis Olivares Romero y Dr. Crispin Silvano Cristóbal Gasca por las observaciones y sugerencias para este trabajo.

A mis seres más queridos e imprescindibles en la vida, mis padres y hermanos, por apoyarme en la forma que han sabido y podido hacerlo.

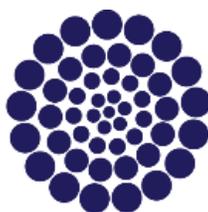
También agradezco a mis amigos que han estado presentes a lo largo de este recorrido, brindándome su apoyo, por estar al pendiente de mí y escucharme cuando la ocasión se presenta, especialmente a Clau, quien ha seguido de cerca esta experiencia y ha sabido aconsejarme cuando las situaciones se ponían difíciles.

A mis amigos compañeros del Posgrado en Química, especialmente a Isela y Laura por haber compartido conmigo la experiencia de estudiar una maestría.

Agradezco a mis compañeros del grupo de investigación de Organocatálisis y Productos Naturales por el apoyo que cada uno me brindó durante mi estancia en el laboratorio, pero sobre todo por los buenos momentos que pasamos conviviendo dentro y fuera del Lab.



Universidad
de Guanajuato



CONACYT

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

prodep
TIPO SUPERIOR



Derivado del presente proyecto y de los conocimientos adquiridos en el área de investigación, se escribió el siguiente artículo:

Gutiérrez Cano, J.; López, J.; Vázquez, M. A.; Cruz Cruz, D.; Villegas Gómez, C*. Trienamines for the Organocatalytic Synthesis of Alkaloid Frameworks. *Current Organic Chemistry*. **2019**. ENVIADO

ÍNDICE GENERAL

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	1
RESUMEN	2
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 AMINOCATÁLISIS: Modo de activación enamina	6
1.2 AMINOCATÁLISIS: Modo de activación ión iminio	8
1.3 FUNCIONALIZACIÓN REMOTA.....	10
1.4 MODO DE ACTIVACIÓN TRIENAMINA EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN [4+2]	12
1.5 APLICACIÓN DEL MODO DE ACTIVACIÓN TRIENAMINA EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN [4+2]	14
1.6 CONCEPTUALIZACIÓN DE ApDOS: Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras Privilegiadas mediante Aminocatálisis	17
2 JUSTIFICACIÓN	20
3. OBJETIVO GENERAL	21
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
4. METODOLOGÍA.....	22
4.1 SÍNTESIS DE MATERIALES DE PARTIDA.....	23
4.1.1 Síntesis de 2,4-dienales derivados de Indol 3a-3d	23
4.1.2 Síntesis de 2,4-hexadienales sustituidos 4a-4b	24
4.1.3 Síntesis de dienófilos: Cianofenilacrilato de etilo.....	25
4.1.4 Síntesis de dienófilos: <i>N</i> -acilimididas	25
4.1.5 Síntesis de organocatalizadores: Diaril prolinol silil éter.....	26
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	27
5.1 REACCIÓN DE CICLOADICIÓN [4+2] ORGANOCATALÍTICA DE ENALES Y CIANOFENILACRILATO DE ETILO	27
5.1.1 Estudio de la optimización de condiciones de reacción	27
5.1.2 Estudio de la pureza enantiomérica de 7a	31
5.2 ALCANCE DE LA REACCIÓN Y LIMITACIONES.....	31
5.3 DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL Y MODELO ESTEREOQUÍMICO.....	33
5.4 TRANSFORMACIONES SINTÉTICAS AL CICLOADUCTO 7e	41
5.5 REACCIÓN DE HETEROCICLOADICIÓN [4+2] ASIMÉTRICA DE 2,4-DIENALES Y <i>N</i> -ACILIMIDAS	43

6. CONCLUSIONES	44
7. PERSPECTIVAS	45
8. SECCIÓN EXPERIMENTAL	46
8.1 SÍNTESIS DE ALDEHÍDOS	47
8.1.1 Síntesis del <i>tert</i> -butil 3-formil-2-metil-1H-indol-1-carboxilato 1a	47
8.1.2 Síntesis de 1,2-dimetil-1H-indol-3-carbaldehído 1b	47
8.1.3 Síntesis de 1,2,7-trimetil-1H-indole-3-carbaldehído 1c	48
8.1.4 Síntesis del <i>tert</i> -butyl (E)-3-(2-cianovinil)-2-metil-1H-indol-1-carboxilato 2a	48
8.1.5 Síntesis del (E)-3-(1,2-dimetil-1H-indol-3-il)acrilonitrilo 2b	49
8.1.6 Síntesis del (E)-3-(1,2,7-trimetil-1H-indol-3-il)acrilonitrilo 2c	49
8.1.7 Síntesis del <i>tert</i> -butil (E)-2-metil-3-(3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-indol-1 carboxilato 3a	50
8.1.8 Síntesis del (E)-3-(1,2-dimetil-1H-indol-3-il)acrilaldehído 3b	50
8.1.9 Síntesis del (E)-3-(1,2,7-trimetil-1H-indol-3-il)acrilaldehído 3c	51
8.1.10 Síntesis del (E)-3-(2-metil-1H-indol-3-il)acrilaldehído 3e	51
8.1.11 Síntesis del (E)-3-(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)acrilaldehído 3d	52
8.1.12 Síntesis del (E)-5-metilhexa-2,4-dienal 4a	52
8.1.13 Síntesis del (E)-4,5-dimethylhexa-2,4-dienal 4b	53
8.2 PREPARACIÓN DE CATALIZADORES QUIRALES	53
8.2.1 Síntesis del (<i>S</i>)- α , α -difenil-2-pirrolidin-metanol-trimetilsilil-éter 6c	53
8.3 SÍNTESIS DE DIENÓFILOS.....	54
8.3.1 Preparación del etil (<i>Z</i>)-2-ciano-3-fenilacrilato 5	54
8.3.2 Síntesis de <i>N</i> -aciliminas 10a-10b	54
8.3.2.1 Síntesis del <i>N</i> -((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)(fenil)metil)benzamida 8a	54
8.3.2.2 Síntesis del <i>N</i> -((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzamida 8b	55
8.3.2.3 Síntesis del <i>N</i> -(metoxi(fenil)metil)benzamida 9a	55
8.3.2.4 Síntesis del <i>N</i> -((4-fluorofenil)(metoxi)metil)benzamida 9b	56
8.3.2.5 Síntesis del (<i>Z</i>)- <i>N</i> -benciliden benzamida 10a	56
8.3.2.6 Síntesis del (<i>Z</i>)- <i>N</i> -(4-fluorobenciliden) benzamida 10b	57
8.4 Síntesis del <i>N</i> -(2-benzyl-1-(4-fluorophenyl)-3-oxopropyl)benzamide 11	57
8.5 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS CICLOADUCTOS 7a-7g	58
8.5.1 Síntesis del 9-(<i>tert</i> -butil) 3-etil 3-ciano-4-(2-oxoetil)-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-3,9-dicarboxilato 7a	59
8.5.2 Síntesis del etil 3-ciano-9-metil-4-(2-oxoetil)-2-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato 7b	59
8.5.3 Síntesis del etil 3-ciano-8,9-dimetil-4-(2-oxoetil)-2-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato 7c	60
8.5.4 Síntesis del etil 9-bencil-3-ciano-4-(2-oxoetil)-2-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato 7d	61
8.5.5 Síntesis del etil 2-ciano-3-(2-oxoetil)-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato 7e ..	62

8.5.6	Síntesis del etil 2-ciano-5-metil-3-(2-oxoetil)-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxylate 7f	62
8.5.7	Síntesis del etil 2-ciano-4,5-dimetil-3-(2-oxoetil)-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato 7g	63
8.6	TRANSFORMACIONES	64
8.6.1	Síntesis del etil (<i>E</i>)-2-ciano-3-(4-metoxi-4-oxobut-2-en-1-il)-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato 12a	64
8.6.2	Síntesis del etil (<i>E</i>)-3-ciano-2-(4-metoxi-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fenil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxylato 12b	64
8.6.3	Síntesis del etil 2-ciano-3-(2-hidroxietil)-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato 15a	65
8.6.4	Síntesis del etil 3-(1-bromo-2-oxoetil)-2-ciano-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato 13	66
9.	ANEXO	67
9.1	Espectros de RMN de ¹ H y ¹³ C	68
9.2	Cromatogramas	127

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

Ac	Acetil	HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
Ar	Arilo	<i>i</i>-PrOH	Alcohol isopropílico
AB	Ácido benzoico	<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Bn	Bencilo	λ	Longitud de onda
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	LUMO	Orbital molecular desocupado de más baja energía
BuLi	<i>n</i> -Butilitio	<i>m</i>-CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
°C	Grados Celsius	MeCN	Acetonitrilo
¹³C	Carbono-13	MeOH	Metanol
calc	Calculado	Me	Metilo
cat.	Catalizador	Mel	Ioduro de metilo
CCF	Cromatografía en capa fina	m	Multiplete
CDCl₃	Cloroformo deuterado	mg	Miligramos
Conv.	Conversión	mL	Mililitros
d	Doblete	mmol	Milimol
dd	Doblete de dobletes	MS	Malla molecular
δ	Desplazamiento químico	NaOAc	Acetato de sodio
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano	NaOMe	Metóxido de sodio
DCM	Diclorometano	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio	nd	No determinado/No detectado
DMAP	4-dimetilaminopiridina	nm	Nanómetros
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	Nu	Nucleófilo
DMSO-d₆	Dimetilsulfóxido deuterado	<i>o</i>-AFB	Ácido <i>orto</i> -fluorobenzoico
DPTU	<i>N,N'</i> -difeniltiourea	cm⁻¹	Número de onda
dr	Proporción diastereomérica	<i>p</i>-ANB	Ácido <i>para</i> -nitrobenzoico
E	Electrófilo	<i>Pf</i>	Punto de fusión
EDG	Grupo electro donador	Ph	Fenilo
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico	PhMe	Tolueno
<i>ent</i>	Enantiómero	PM	Peso Molecular
<i>epi</i>	Epímero	ppm	Partes por millón
Equiv	Equivalentes	q	Cuadruplete
Et	Etil	rac	Racémico
Et₂O	Éter etílico	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
EtOAc	Acetato de etilo	s	Singulete
EtOH	Etanol	τ	Tiempo
EWG	Grupo electro atractor	T	Temperatura
FMO	Orbital Molecular Frontera	t	Triplete
g	Gramos	t.a.	Temperatura ambiente
Hz	Hertz	TFA	Ácido trifluoroacético
¹H	Protón	THF	Tetrahidrofurano
h	Horas	TMS	Tetrametilsilano
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución	TES	Trietilsilano

RESUMEN

En la presente disertación se describe la aplicación de la organocatálisis asimétrica en reacciones de cicloadición [4+2] a través del modo de activación trienamina.

Dicho intermediario trienamina, se generó a través de la condensación de un aminocatalizador quiral con 2,4-dienales, adquiriendo el carácter de un dieno, el cual mediante una reacción del tipo Diels-Alder con diferentes dienófilos, dio como resultado la síntesis de cicloaductos con cierto grado de estereocontrol.

Por lo anterior, en el presente proyecto se expone una metodología de síntesis para la obtención de una pequeña familia de derivados tetrahidrocarbazólicos y de tipo ciclohexeno funcionalizados a través de la estrategia de aminocatálisis asimétrica.

El empleo de aminas secundarias quirales como catalizadores permitió observar una ostensible estereoselectividad en la reacción. Sin embargo, la reactividad de los 2,4-dienales evaluados nos permitió identificar algunas limitaciones en nuestra metodología.

Del mismo modo, se investigó la posibilidad de funcionalizar los productos de cicloadición enantioméricamente enriquecidos, a través de una serie de transformaciones químicas con la finalidad de obtener estructuras moleculares de interés sintético, abriendo paso a su posible aplicación como bloques de construcción.

ABSTRACT

In the present dissertation, the application of organocatalytic [4 + 2] cycloaddition reactions through trienamine activation mode is described.

The trienamine intermediate was generated by condensation of a chiral aminocatalyst with 2,4-dienals, acquiring the character of a diene, which by Diels-Alder reaction with different dienophiles, gave the synthesis of cycloadducts with a certain degree of stereo control.

Therefore, in this project we present a synthetic methodology for obtaining a small family of functionalized tetrahydrocarbazole and cyclohexene derivatives through the asymmetric aminocatalysis strategy.

The use of chiral secondary amines as catalysts allowed to observe an evident stereoselectivity in the reaction. However, the reactivity of the 2,4-dienals evaluated allowed us to identify some limitations of our methodology.

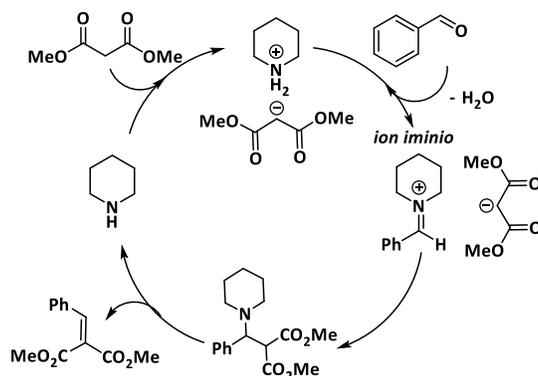
In the same way, we also investigated functionalization possibilities of our enantioenriched cycloaddition products through a several chemical transformations in order to furnish molecular structures with synthetic interest, opening the way to their possible application as building blocks.

1. INTRODUCCIÓN

El término *organocatálisis* se refiere al empleo de pequeñas moléculas orgánicas que no contienen átomos metálicos y que en cantidad subestequiométrica pueden acelerar transformaciones químicas.¹ Estos procesos pueden conducir a compuestos enantioselectivamente enriquecidos por acción de un organocatalizador quiral siendo una forma elegante y económicamente más atractiva de introducir quiralidad en una molécula.²

En este sentido, la organocatálisis es un campo de investigación de interés, ya que ofrece ventajas potenciales sobre otras metodologías de síntesis asimétrica, como prescindir del uso de metales de transición, uso de condiciones suaves, alta compatibilidad, procedimientos experimentales sencillos y tolerancia a diferentes condiciones de reacción, así como acceso a una gran cantidad de catalizadores, de bajo costo, no tóxicos y que no son sensibles a la humedad y al oxígeno del ambiente.^{1a} Cabe señalar, que la baja toxicidad es de gran interés para la industria farmacéutica.

La primera reacción que utilizó la capacidad de pequeñas moléculas orgánicas para catalizar transformaciones químicas se remonta a los trabajos de Emil Knoevenagel,³ quien descubrió que las aminas primarias y secundarias, así como sus sales, catalizan la condensación aldólica de β -cetoésteres o malonatos con aldehídos o cetonas (Esquema 1).⁴



Esquema 1. Reacción de condensación aldólica de Knoevenagel (1896).

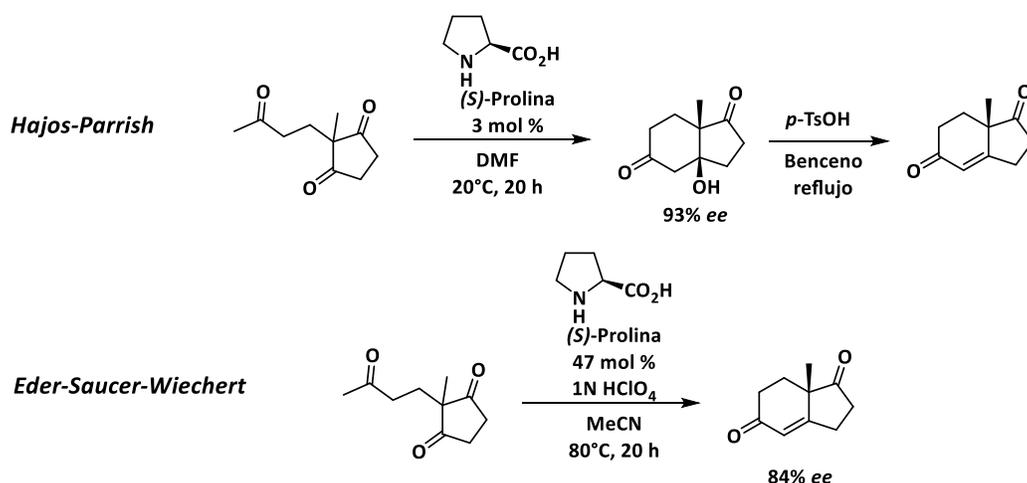
¹ a) MacMillan, D. W. *Nature.*, **2008**, *455*, 304-308. b) Jensen, K. L., Dickmeiss, G., Jiang, H., Albrecht, Ł., & Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.*, **2012**, *45*, 248-264. c) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5138-5175. d) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189. e) Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 632-649.

² Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748.

³ Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 172.

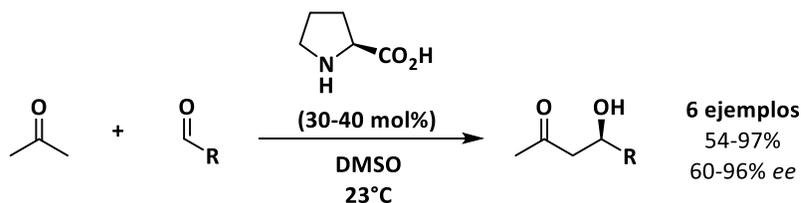
⁴ List, B. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2010**, *49*, 1730 – 1734.

Posteriormente, no fue hasta inicios de la década de 1970 cuando se llevó a cabo el descubrimiento de la primera reacción aldólica asimétrica catalizada por aminas, la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert⁵, una reacción intramolecular catalizada convenientemente por un aminoácido quiral (específicamente una amina secundaria) abundantemente disponible, la prolina (Esquema 2).⁶ De esta manera se dio origen a la *aminocatálisis asimétrica*.



Esquema 2. Reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

La aplicación de aminas secundarias para la activación de compuestos carbonílicos no fue utilizada en años subsecuentes, sino hasta que List y Barbas⁷ en el año 2000, reinventaron a la aminocatálisis en sus estudios realizados en reacciones aldólicas intermoleculares (Esquema 3), del tipo Mannich y Michael catalizadas por L-prolina.⁸



Esquema 3. Reacción aldólica intermolecular asimétrica propuesta por List.

⁵ a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615-1621. b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem.* **1971**, *10*, 496-497.

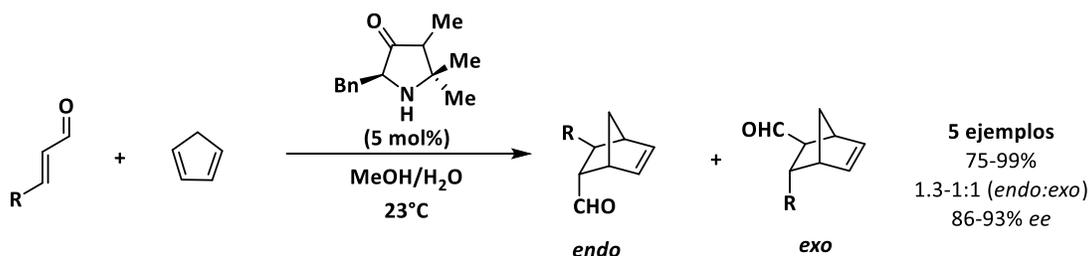
⁶ List, B. *Tetrahedron*, **2002**, *28*, 5573-5590.

⁷ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

⁸ List, B. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2010**, *49*, 1730 - 1734.

En ese mismo año, MacMillan y colaboradores⁹, desarrollaron un estudio sobre la condensación de aminas secundarias con aldehídos α,β -insaturados y su aplicación como dienófilos en reacciones del tipo Diels-Alder con diferentes dienos.

Los autores describieron la reacción de aldehídos α,β -insaturados como el cinamaldehído con dienos tales como el ciclopentadieno catalizada por imidazolidinonas quirales, lo que supuso otro hito en el área de la aminocatálisis (Esquema 4). A pesar de que se obtuvieron bajas diastereoselectividades con estos sustratos, se logró alto grado de enantiocontrol.



Esquema 4. Reacción de Diels-Alder de aldehídos α,β -insaturados con ciclopentadieno catalizada por imidazolidinonas.

Los trabajos de List y MacMillan, que constituyen los ejemplos paradigmáticos de la *catálisis vía enamina* y la *catálisis vía ion iminio* respectivamente, desencadenaron una labor investigadora inusitada en reacciones catalizadas con aminas, principalmente secundarias.

1.1 AMINOCATÁLISIS: Modo de activación enamina

Los aldehídos son compuestos electrofílicos que existen en equilibrio con su respectivos enoles nucleofílicos. El equilibrio está a favor del aldehído bajo condiciones neutras, sin embargo, al controlar el equilibrio, se puede cambiar la reactividad del aldehído, de ser electrofílico en el carbonilo, para ser nucleofílico en la posición α . Una manera de cambiar el equilibrio hacia un compuesto similar al enol es mediante la *activación vía enamina*.¹⁰

En el modo de activación enamina las características tanto del equilibrio tautomérico como de la energía del HOMO (orbital molecular ocupado de mayor energía) cambian. Mientras que en la tautomería ceto-enol, el equilibrio se desplaza predominantemente hacia la forma ceto, la condensación del aldehído con una amina secundaria desplaza este equilibrio hacia la enamina.

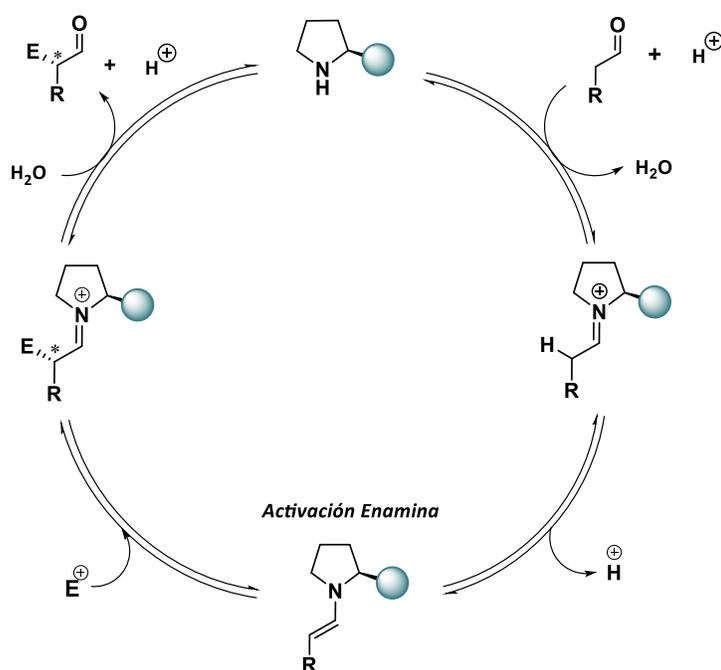
⁹ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4243-4244.

¹⁰ Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5471-5569.

Además, debido a que el par de electrones de un átomo de nitrógeno son de mayor energía que los de un átomo de oxígeno, la energía HOMO de la enamina aumenta en comparación con la del enol, volviendo a la enamina aún más reactiva.¹¹

En el Esquema 5, se muestra a detalle el ciclo catalítico de la activación vía enamina. El ión iminio que se forma después de la condensación de una amina quiral con el aldehído, eleva la acidez de los protones α y la desprotonación da lugar a la enamina. Esta especie puede atacar a un electrófilo, cuya aproximación está gobernada por el sustituyente voluminoso del catalizador quiral. Posteriormente, la hidrólisis del ion iminio resultante libera al producto y al catalizador, que puede entrar en un nuevo ciclo catalítico.¹²

A menudo la reacción se favorece mediante la adición de un co-catalizador ácido o básico que, presumiblemente, ayuda a la condensación inicial.



Esquema 5: Ciclo catalítico para la α -funcionalización de aldehídos a través del modo de activación enamina.

¹¹ Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 632–649.

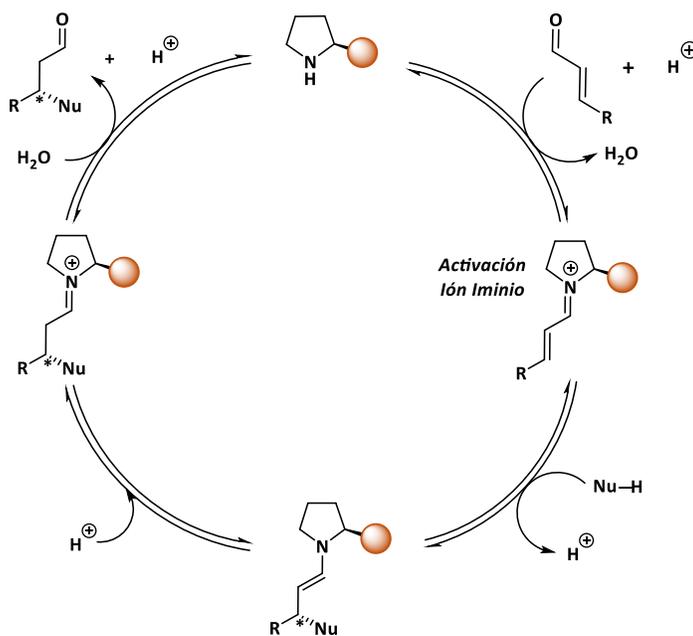
¹² Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 2178–2189.

1.2 AMINOCATÁLISIS: Modo de activación ión iminio

La catálisis vía ion iminio¹³, se basa en la generación de una especie ión iminio por condensación de un aldehído o cetona α,β -insaturada con una amina. Cuando la amina involucrada es primaria el equilibrio se desplaza hacia la formación de las correspondientes iminas, también llamadas bases de Schiff.¹⁴ Por el contrario, con aminas secundarias el proceso se detiene en la etapa del ion iminio, que puede ser aislado como sal de un ácido fuerte.

Las sales de iminio son más electrofílicas que los correspondientes aldehídos o cetonas, por esta razón, la formación reversible de la sal de iminio activa el componente carbonilo vía disminución de la energía del LUMO (orbital molecular desocupado de más baja energía). De esta manera la especie activada puede experimentar más fácilmente un ataque nucleofílico.¹³

Como se describe en el esquema 6, una vez formado el ion iminio este puede ser atacado por un nucleófilo en la posición β al carbonilo. La enamina formada transitoriamente se puede isomerizar al ión iminio que por hidrólisis conduce al compuesto carbonílico β -funcionalizado, liberando el catalizador que puede comenzar otro ciclo.¹⁵



Esquema 6: Ciclo catalítico para la β -funcionalización de aldehídos α,β -insaturados a través del modo de activación ión iminio.

¹³ Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5416-5470.

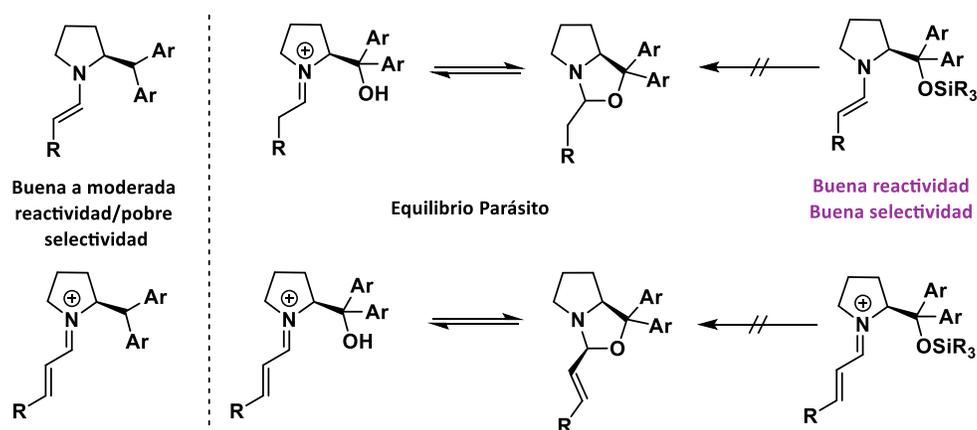
¹⁴ Schiff, H. *Liebigs Ann.* **1864**, *131*, 118-119.

¹⁵ Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 632-649.

Del mismo modo, como en la catálisis vía enamina, el uso de aditivos ácidos que actúan como co-catalizadores es común en este tipo de activación, haciendo la catálisis más efectiva.

Un aspecto importante para destacar tanto en la catálisis vía enamina como en la vía ión iminio es la estructura del catalizador. Los aminocatalizadores también han evolucionado con el propósito de mejorar su eficiencia, además de solventar problemas como la reactividad y el estereocontrol debido al blindaje estérico de la amina quiral (Esquema 7). Entre los catalizadores que han sido más utilizados en este campo se encuentra la L-Prolina, las imidazolidinonas de MacMillan⁹ y los α,α -diarilprolinol silil éteres de Hayashi-Jørgensen¹⁶.

Particularmente, los diarilprolinolsilil éteres pertenecen a la clase de catalizadores, que introducen enantioselectividad por impedimento estérico de una cara del intermediario generado tras la condensación de la amina secundaria quiral con aldehídos, favoreciendo de este modo la aproximación de sustratos desde la cara opuesta (Esquema 8-9).¹⁷



Esquema 7. Diseño de los diarilprolinolsilileteres a partir de catalizadores relacionados: Ventajas y desventajas del uso de estos aminocatalizadores en los modos de activación clásicos.

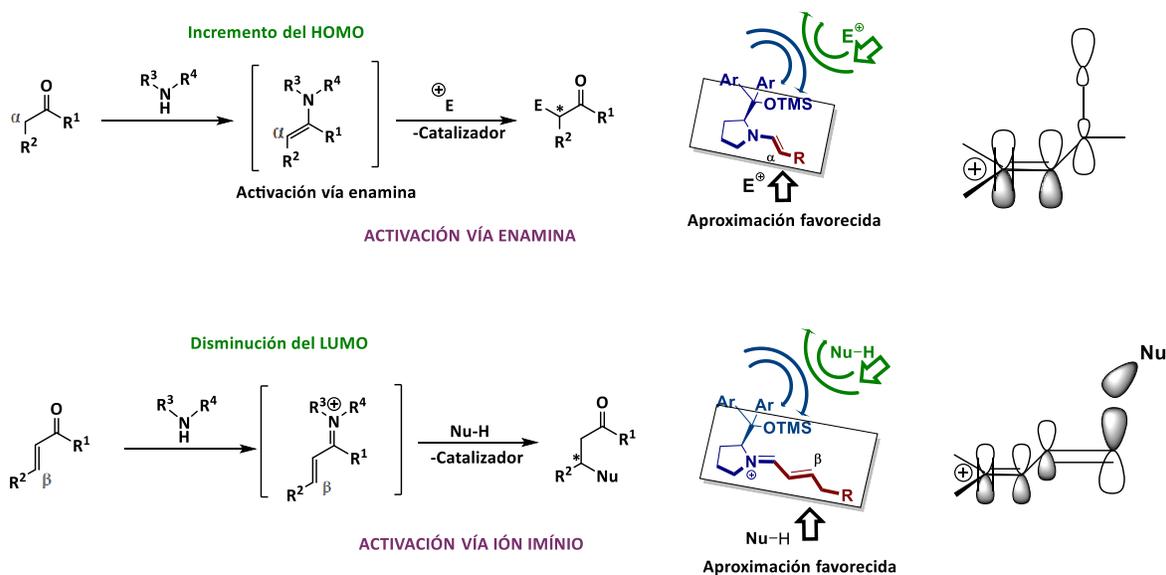
¹⁶ a) Palomo, C.; Mielgo, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7876-7880. b) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4212-4215. c) Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.*, **2012**, *45*, 248-264.

¹⁷ Donslund, B. S.; Kiilerich-Johansen, T.; Poulsen, P. H.; Halskov, K. S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 13860-13874.

1.3 FUNCIONALIZACIÓN REMOTA

Gracias al desarrollo de las estrategias de activación LUMO (ion iminio) y HOMO (enamina) (Esquema 8), una gran variedad de metodologías para la funcionalización enantioselectiva de compuestos carbonílicos en las posiciones α y β se han desarrollado con éxito.

Además, estas dos estrategias de activación clásicas se han ampliado, lo que ha llevado a la organocatálisis a una nueva dirección en los nuevos modos de activación denominados *dienamina*,¹⁸ *trienamina*,¹⁹ *trienamina cruzada*,²⁰ *tetraenamina*²¹ y *ion iminio vinílogo*²² a través de la extensión de sistemas π -conjugados en compuestos carbonílicos.



Esquema 8. Modos de activación clásicos de la aminocatálisis. También se observa el modo de estereoinducción por parte del catalizador Hayashi-Jørgensen y el modelo FMO.

Dichas estrategias han permitido la funcionalización de compuestos carbonílicos a centros de reacción remotos, gracias a la transferencia de asimetría desde el catalizador, localizados hasta cinco y siete enlaces de distancia (Esquema 9).

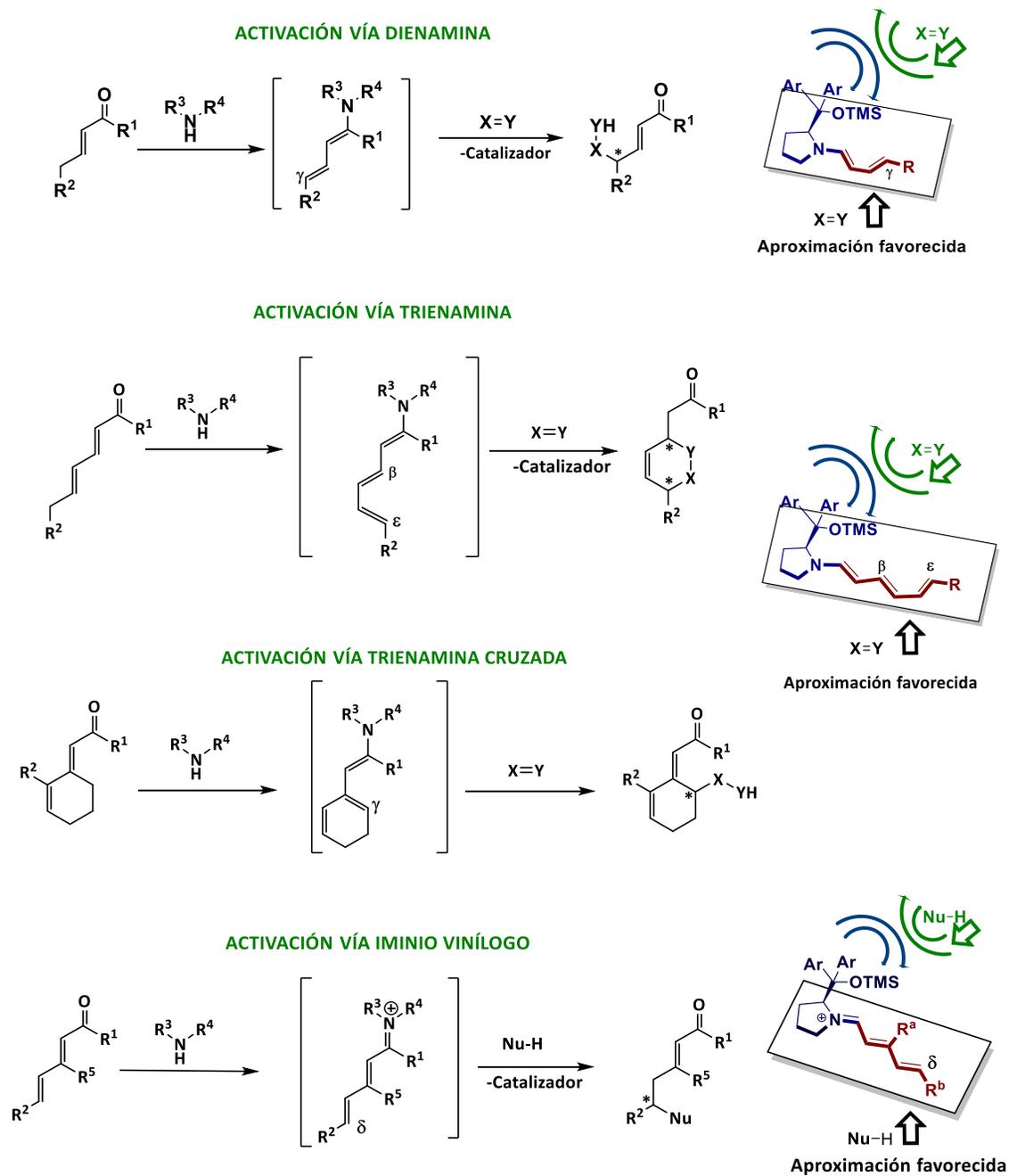
¹⁸ Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Diner, P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 12973-12980.

¹⁹ Jia, Z. J.; Jiang, H.; Li, J. L.; Gschwend, B.; Li, Q. Z.; Yin, X.; Grouleff, J.; Chen, Y. C.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 5053-5061.

²⁰ Halskov, K. S.; Johansen, T. K.; Davis, R. L.; Steurer, M.; Jensen, F.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 12943-12946.

²¹ Stiller, J.; Poulsen, P. H.; Cruz, D. C.; Dourado, J.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A. *Chem. Sci.*, **2014**, *5*, 2052-2056.

²² Dell'Amico, L.; Albrecht, Ł.; Naicker, T.; Poulsen, P. H.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 8063-8070.



Esquema 9. Evolución de la aminocatálisis a partir de los modos de activación clásicos. También se muestra el modo de estereoinducción por parte del catalizador de Hayashi-Jørgensen.

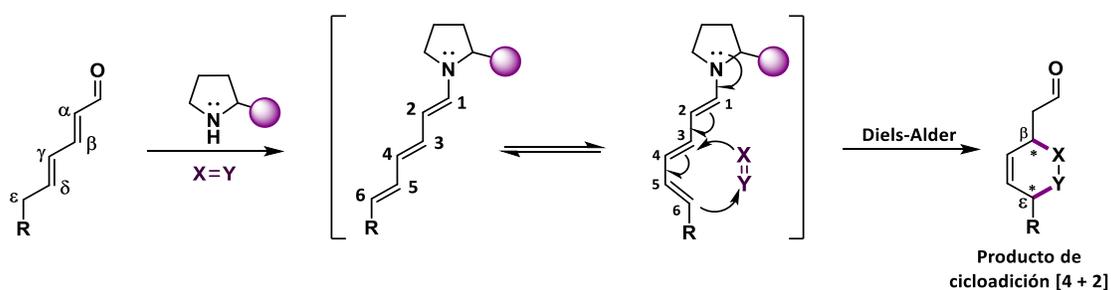
1.4 MODO DE ACTIVACIÓN TRIENAMINA EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN [4+2]

Las reacciones de cicloadición se encuentran entre las herramientas más importantes para la construcción de moléculas cíclicas y policíclicas en síntesis orgánica ya que estas reacciones son vitales para acceder a productos naturales y compuestos biológicamente activos.

Las cicloadiciones [4+2] proporcionan un método fundamental para construir carbo y heterociclos de seis miembros. Combinado con la estrategia de la *organocatálisis*, estas reacciones pueden conducir a la formación de carbociclos y heterociclos con alta quimio-, regio- y estereoselectividad, generando hasta cuatro nuevos estereocentros en un solo paso.²³ Es por ello que el desarrollo de reacciones asimétricas de Diels-Alder ha recibido una atención considerable, y se ha realizado una extensa investigación en el campo.

Fue en el 2011 cuando Jørgensen y colaboradores descubrieron un nuevo modo de activación por incremento del HOMO a través de la generación de la especie activa *trienamina*.²⁴ Gracias a su trabajo pudieron demostrar la capacidad que presentan los catalizadores del tipo diarilprolinolsilil éteres, de controlar la estereoselectividad en centros reactivos incluso más lejos que en cualquier modo de activación hasta ese momento conocido en organocatálisis.

El intermediario trienamina formado por condensación de un aminocatalizador con 2,4-dienales es capaz de reaccionar con una gran variedad de dienófilos a través de reacciones de cicloadición de Diels-Alder para la síntesis de derivados de ciclohexeno multifuncionales (Esquema 10).²⁵



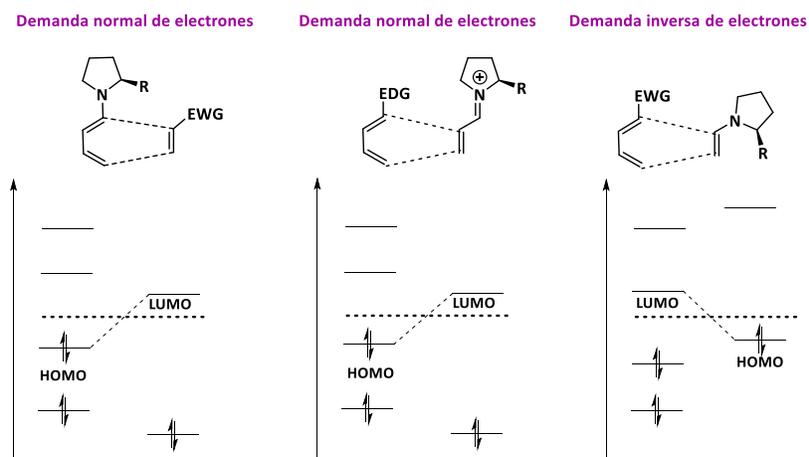
Esquema 10. Modo de activación trienamina en reacciones tipo Diels-Alder.

²³ Klier, L.; Tur, F.; Poulsen, P. H.; Jørgensen, K.A. *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 1080-1102.

²⁴ Jia, Z. J.; Jiang, H.; Chen, Y. C.; Li, J. L.; Gschwend, B.; Li, Q. Z.; Yin, X.; Grouleff, J.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 5053-5061.

²⁵ Xiong, X. F.; Jing, Q. Z.; Gu, J.; Dong, L.; Liu, T. Y.; Chen, Y. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4401-4404.

La reacción de Diels-Alder se puede clasificar por las propiedades electrónicas de los reactivos. En una reacción Diels-Alder de demanda normal de electrones, un dieno rico en electrones reacciona con un dienófilo deficiente en electrones (interacción HOMO dieno -LUMO dienófilo), mientras que en una reacción Diels-Alder de demanda inversa de electrones, dienos deficientes en electrones reaccionan con dienófilos ricos en electrones (interacción HOMO dienófilo -LUMO dieno). En el Esquema 11 se presenta una versión enantioselectiva del modelo en reacciones Diels-Alder de demanda normal e inversa de electrones, catalizadas por diarilprolinolsilil éteres.



Esquema 11. Modelo de orbitales moleculares frontera de reacciones Diels-Alder con demanda normal y demanda inversa de electrones.

Las reacciones Diels-Alder con demanda normal de electrones enantioselectivas se pueden llevar a cabo activando un aldehído a través del incremento del HOMO por la formación del intermedio dienamina, trienamina y tetraenamina o por disminución del LUMO del dienófilo a través de intermedios ión iminio. La reacción Diels-Alder de demanda inversa de electrones enantioselectiva se logra normalmente por incremento del HOMO del dienófilo de las enaminas o dienaminas generadas in situ (Esquema 11).²³

La diastereoselectividad de las reacciones Diels-Alder está determinada principalmente por las interacciones secundarias de los orbitales entre el dienófilo y el dieno²⁶, aunque el organocatalizador proporciona también, una influencia limitada. Un dienófilo puede acercarse al dieno ya sea en un modo *endo* o *exo*, sin embargo, la selectividad *endo* que generalmente proporciona los productos cinéticos es más común que la selectividad *exo*.

²⁶ Wannere, C. S.; Paul, A.; Herges, R.; Houk, K. N.; Schaeffer III, H. F.; Von Ragué Schleyer, P. *J. Comput. Chem.*, **2007**, *28*, 344-361.

1.5 APLICACIÓN DEL MODO DE ACTIVACIÓN TRIENAMINA EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN [4+2]

A continuación, se presentan ejemplos selectos de la aplicación de trienaminas en reacciones de cicloadición tipo Diels-Alder organocatalizadas por diarilprolinolsilil éteres (Esquema 12).

En el primer reporte del modo de activación trienamina, Jørgensen y colaboradores informaron la reacción entre 2,4-hexadienales y oxindoles olefínicos, observando buenos rendimientos y altas estereoselectividades en los espirociclohexenos obtenidos.¹⁹

Por su parte Chen y colaboradores en el 2011, evaluaron la reacción de cicloadición entre 2,4-hexadienales con diversos sustituyentes donadores de electrones en las posiciones γ , δ , ϵ y diferentes nitroolefinas. Los cicloaductos deseados fueron obtenidos con buenos rendimientos y altas estereoselectividades.²⁷

Del mismo modo, en el 2013, Ye y colaboradores estudiaron la aplicación de la reacción asimétrica de Diels-Alder entre 2,4-dienales y derivados de rodamina y tiohidantoína, con el propósito de abrir una nueva perspectiva en la síntesis de estructuras privilegiadas en la síntesis de fármacos y productos naturales con importantes usos terapéuticos o actividades biológicas relevantes.²⁸

La cicloadición Hetero-Diels-Alder representa una de las estrategias de mayor importancia para el ensamblaje de estructuras heterocíclicas de seis miembros. En este sentido, la catálisis mediante el modo de activación trienamina se aplicó con éxito en la reacción de 2,4-dienales con ditioésteres como heterodienófilos, proporcionando estructuras de tipo dihidrotiopiranos con buenos rendimientos y con excesos enantioméricos de buenos a excelentes.²⁹

Las reacciones de cicloadición [4+2] organocatalíticas con trienaminas también pueden proporcionar una ruta fácil a diversas estructuras policíclicas. Una estrategia consiste en utilizar el hecho de que los cicloaductos formados de las reacciones mediadas por trienamina resultan ser ciclohexenilacetalaldehídos, que pueden sufrir más reacciones de ciclación. Por lo tanto, la incorporación de dienófilos con funcionalidades nucleofílicas pueden experimentar reacciones de cierre de anillo con el aldehído para acceder de forma simple a compuestos policíclicos estructuralmente diversos.³⁰ Como ejemplo de esta aplicación, Jørgensen y colaboradores

²⁷ Jia, Z. J.; Zhou, Q.; Zhou, Q. Q.; Chen, P. Q.; Chen, Y. C. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 8638-8641.

²⁸ Zhu, K.; Huang, H.; Wu, W.; Wei, Y.; Ye, J. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 2157-2159.

²⁹ Jiang, J.; Cruz, D. C.; Li, Y.; Lauridsen, V. H.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 5200-5207.

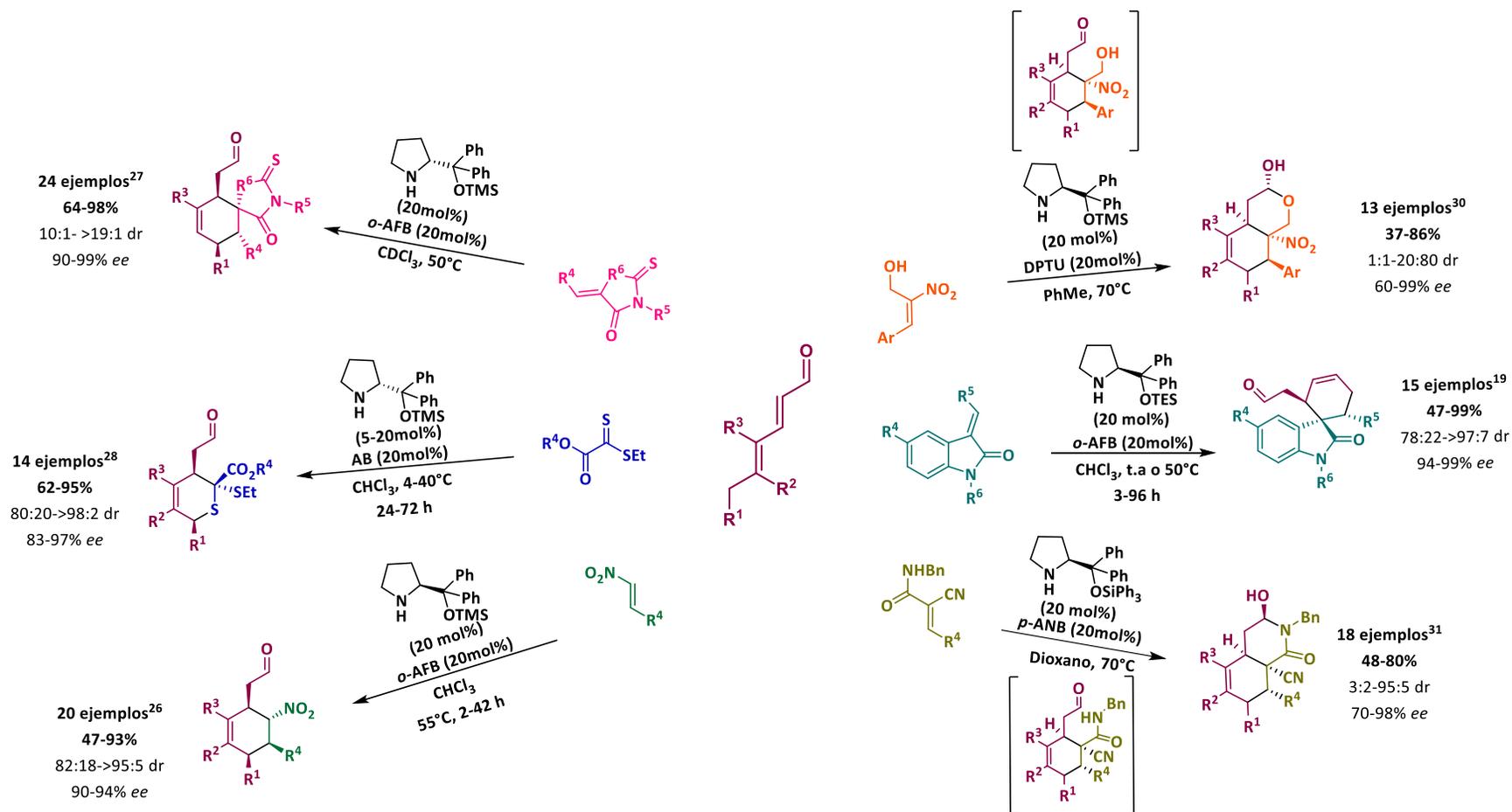
³⁰ Pawar, T. J.; Jiang, H.; Vázquez, M. A.; Villegas Gómez, C.; Cruz Cruz, D. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 1835-1851.

realizaron en el 2014, la síntesis de hidroisocromenos altamente enantioenriquecidos a través de reacciones tipo Diels Alder de alcoholes nitroalílicos con una variedad de 2,4-dienales.³¹

En ese mismo año, Jørgensen reportó la síntesis de hidroisoquinolinas a partir de los cicloadductos de cianoacrilamida que experimentaron una reacción de cierre de anillo por ataque nucleofílico del nitrógeno de la amida al aldehído.³²

³¹ Cruz, D. C.; Mose, R.; Gómez, C. V.; Torbensen, S. V.; Larsen, M. S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 11331 – 11335.

³² Gómez, C. V.; Cruz, D. C., Mose, R.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 6035-6038.



Esquema 12. Ejemplos selectos del modo de activación trienamínica en 2,4-dienales lineales aplicado en reacciones de cicloadición Diels-Alder organocatalizadas por diarilprolinol silil éteres.

1.6 CONCEPTUALIZACIÓN DE ApDOS:

Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras Privilegiadas mediante Aminocatálisis

Los estudios anteriormente mencionados representan una pequeña parte de todos los esfuerzos que los expertos en el área han realizado para la construcción estereocontrolada de estructuras moleculares privilegiadas (pequeñas moléculas base de arquitecturas naturales y sintéticas capaces de ejercer algún tipo de actividad biológica). Cabe mencionar que, aunque solo se exponen algunos avances de un modo de activación en particular, esto demuestra que, a través de un solo modo de activación, es relativamente sencillo utilizarlo como plataforma para el diseño de una amplia gama de nuevas reacciones enantioselectivas.

Como evidencia de esta afirmación, el número relativamente pequeño de modos de activación en organocatálisis ha demostrado su aplicabilidad a una gran variedad de transformaciones químicas que llevan a un considerable número de manuscritos publicados desde el año 2000. Lo anterior pone de manifiesto el concepto que Cruz y colaboradores introdujeron en el 2018 como *ApDOS*.³⁰

Tradicionalmente, el desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos, compuestos con fines terapéuticos, así como compuestos con posible actividad, se han preparado mediante el concepto clásico conocido actualmente como Síntesis Dirigida hacia un Objetivo (por sus siglas en inglés “Target Oriented Synthesis” **TOS**)³³. Dicho concepto parte del propósito de sintetizar moléculas específicas, estructuralmente complejas, a partir de moléculas sencillas mediante la planificación de un análisis retrosintético. A pesar de que esta estrategia ha tenido gran éxito para la preparación de compuestos bioactivos, actualmente la identificación de especies moleculares altamente específicas continúa siendo un gran desafío. En ese sentido, recientemente ha surgido el concepto Síntesis Dirigida a la Diversidad (por sus siglas en inglés “Diversity-Oriented Synthesis” **DOS**), esta metodología describe la generación de bibliotecas de pequeñas moléculas con alto grado de diversidad estructural, funcional y estereoquímica, a través de la síntesis corta, deliberada, simultánea y eficiente de más de un compuesto objetivo mediante un proceso divergente. Por medio de esta técnica se han generado bibliotecas de compuestos con un amplio rango de

³³ Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis* Wiley, New York, **1989**.

propiedades físicas y biológicas, incluyendo fármacos, candidatos a fármacos, productos alimenticios, productos de uso agroquímico o bien, precursores para estructuras más complejas.³⁴

El concepto fundamental **DOS** establece que la preparación de bibliotecas de pequeñas moléculas con amplia diversidad estructural debe racionalizarse a través de un análisis sintético directo, que incluya puntos específicos de expansión de la diversidad, donde sustratos en común sean utilizados en diferentes reacciones para la generación de distintos esqueletos atómicos.³⁵

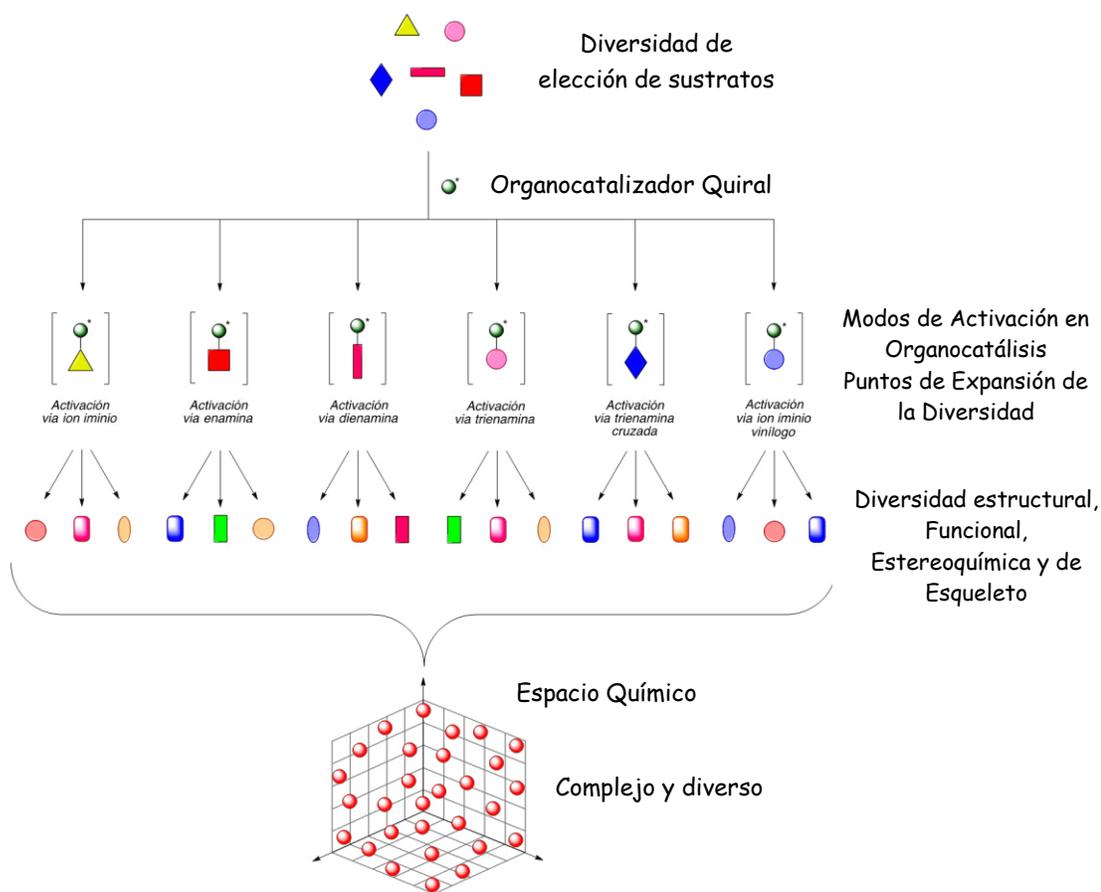
Particularmente, una biblioteca de compuestos generada mediante el concepto **DOS**, debe incorporar fundamentalmente cuatro tipos de diversidad: a) diversidad estructural a través de un esqueleto base en común, b) diversidad en los grupos funcionales presentes, c) diversidad estereoquímica y d) diversidad de esqueleto. En este sentido, la organocatálisis ha demostrado ser una importante llave de acceso a la diversidad, donde estructuras moleculares que van desde las más simples hasta las más complejas, han sido sintetizadas de manera eficiente.

El nuevo concepto Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras Privilegiadas mediante Aminocatálisis (**ApDOS**) se define como *la síntesis estereocontrolada, deliberada y simultánea de más de un compuesto, a través de la participación de un modo de activación aminocatalítico en común*.³⁰ A diferencia de la Síntesis Dirigida a la Diversidad convencional, donde los puntos de expansión de la diversidad son sustratos en común, en este nuevo planteamiento, dichos puntos de expansión corresponden a modos de activación en aminocatálisis, intermediarios reactivos que resultan de la interacción del correspondiente catalizador quiral con una unidad reactiva dentro de una estructura molecular, los cuales son capaces de participar en una variedad de reacciones.

Una de las ventajas que ofrece **ApDOS** es que, mediante un modo de activación en particular, es posible generar una gran variedad de estructuras. Así mismo, el acceso a un modo de activación deseado es posible a través de una diversidad de productos. Como resultado, un sinnúmero de compuestos con una amplia diversidad pueden ser obtenidos. Por otro lado, la manera en la cual se induce la estereoselectividad permite la obtención de compuestos con estereoquímica definida a través de la elección de un catalizador en particular.

³⁴ Schreiber, S. L. *Science*, **2000**, *287*, 1964-1969.

³⁵ a) Nielsen, T. H.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 48-56. b) Spring, D. R. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 3867-3870. c) Galloway, W. R. D. J.; Isidro-Llobet, A.; Spring, D. R. *Nat. Commun.*, **2010**, 1-13.



Esquema 13. Conceptualización Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras Privilegiadas mediante Aminocatálisis (ApDOS).

2. JUSTIFICACIÓN

Los últimos años han sido testigos de un gran avance en nuevos métodos sintéticos basados en la catálisis con moléculas orgánicas libres de metales, así como en catalizadores capaces de dirigir la enantioselectividad de una transformación química que permita acceder a interesantes estructuras moleculares. Sin embargo, tras los nuevos descubrimientos, en cuanto al perfeccionamiento de protocolos de síntesis, queda mucho por explorar.

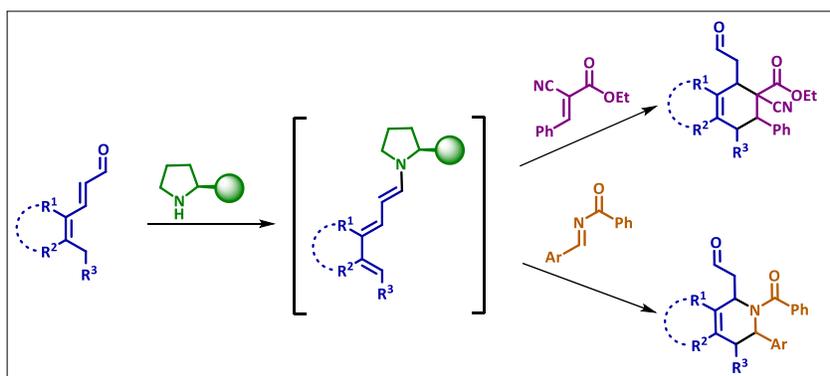
En consecuencia, la síntesis de moléculas con un alto grado de estereocontrol, a partir de metodologías de síntesis versátiles, robustas y rentables han demostrado ser un desafío sintético que merece atención.

Con el fin de ampliar aún más el potencial sintético de la aminocatálisis, buscamos desarrollar nuevas estrategias sintéticas que permitan explorar nuevos sustratos, así como expandir el conocimiento hacia la mejora de los métodos de síntesis ya reportados.

Aplicación de la aminocatálisis en la síntesis estereoselectiva de compuestos cíclicos altamente funcionalizados a través del modo de activación trienamino

3. OBJETIVO GENERAL

Debido al gran avance científico que ha provocado la aminocatálisis asimétrica en el campo de la síntesis orgánica, es que se considera el uso de esta estrategia como herramienta clave para la obtención de compuestos con alto grado de stereocontrol. Por lo tanto, se plantea su aplicación hacia la síntesis de compuestos cíclicos con diversidad estructural.



3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

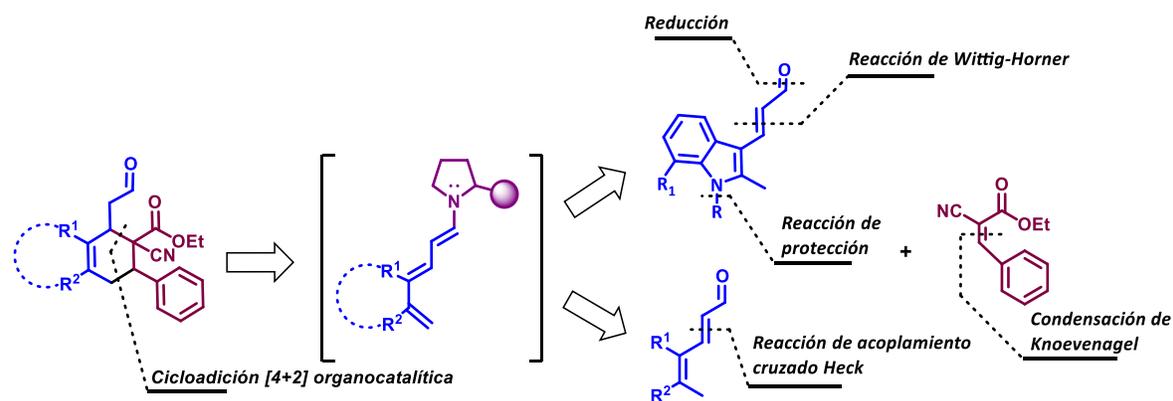
- ↪ Sintetizar los materiales de partida
- ↪ Llevar a cabo la síntesis organocatalítica de derivados de ciclohexeno vía modo de activación trienamino.
- ↪ Realizar diversos procedimientos sintéticos para funcionalizar de manera eficiente los cicloaductos sintetizados y así acceder a una pequeña familia de compuestos con diversidad estructural.
- ↪ Llevar a cabo pruebas de actividad biológica sobre los cicloaductos obtenidos.

4. METODOLOGÍA

Con base en los estudios previos donde utilizan a la activación aminocatalítica asimétrica de 2,4-dienales lineales,^{9, 36} visualizamos una nueva reacción, en la que el intermediario trienamino, generado a través de la condensación de una amina secundaria quiral con aldehídos derivados de indol, adquiriera el comportamiento de un dieno a través de la dearomatización del sistema, el cual pudiera reaccionar como con un dienófilo deficiente en electrones como el cianofenilacrilato de etilo en una reacción de cicloadición [4+2], esto con la finalidad de generar un cicloaducto multifuncional.

Esta misma metodología se aplicó además a 2,4-dienales lineales, donde cabe señalar, no existen reportes previos.

Los cicloaductos sintetizados resultaron en una variedad de derivados ciclohexenil y tetrahidrocarbazolil acetaldehídos funcionalizados (Esquema 14).



Esquema 14. Análisis retrosintético de ciclohexenil y tetrahidrocarbazolil acetaldehídos funcionalizados.

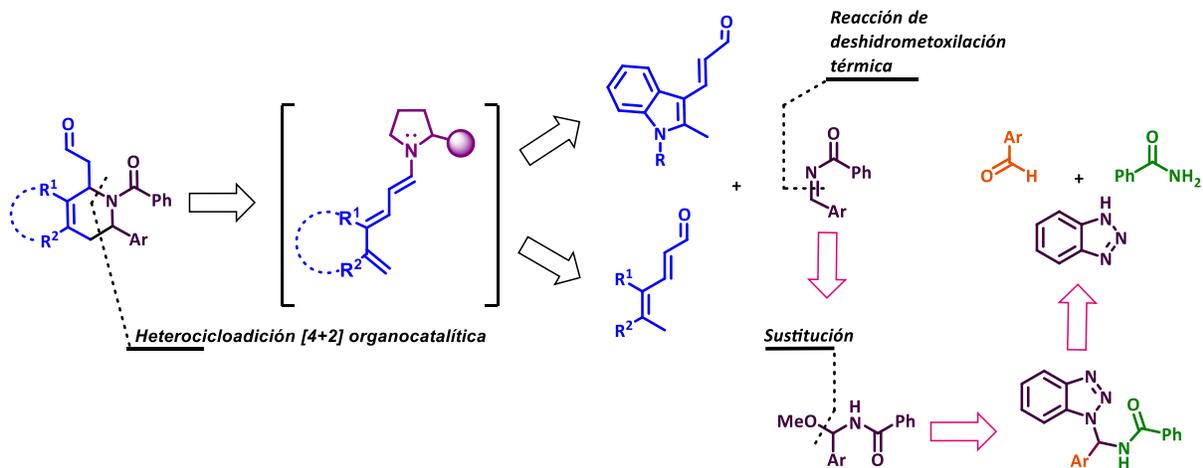
Con el propósito de expandir el estudio de la activación trienamino hacia la síntesis de heterociclos funcionalizados, se propuso llevar a cabo una reacción tipo hetero-Diels-Alder.

Los heterociclos que contienen nitrógeno son estructuras abundantes en una gran variedad de productos naturales y compuestos biológicamente activos.³⁷

³⁶ Liu, Y.; Nappi, M.; Arceo, E.; Vera, S.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 15212–15218.

³⁷ Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*; Wiley-VCH: Weinheim, 2003.

Debido a lo relevantes que pueden llegar a ser los heterociclos de nitrógeno de seis miembros, visualizamos, que sustratos como las *N*-aciliminas podían ser reactivas como dienófilos en la reacción de cicloadición [4+2] organocatalítica con trienaminas (Esquema 15).



Esquema 15. Análisis retrosintético de tetrahidropiridinilacetaldehídos.

4.1 SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

4.1.1 Síntesis de aldehídos derivados de indol **3a-3d**

En el esquema 16, se ilustra la estrategia sintética desarrollada para la obtención de los aldehídos **3a-d**. Inicialmente, se realizó la reacción de protección de los derivados del 2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído, empleando el di-*tert*-butil dicarbonato y el yodometano, mediante el uso de una base apropiada y disolvente acorde a la naturaleza del compuesto. Los aldehídos protegidos (Gp=Boc **1a**, Gp= Me **1b-c**), se obtuvieron con rendimientos del 85, 83 y 74 % respectivamente.

Posteriormente se llevó a cabo una reacción Horner-Wadsworth-Emmons³⁸ de los derivados metilindolcarbaldehído protegidos utilizando el dietilcianometilfosfonato. De esta manera se sintetizaron los nitrilos **2a-c** con rendimientos del 71, 57 y 54%.

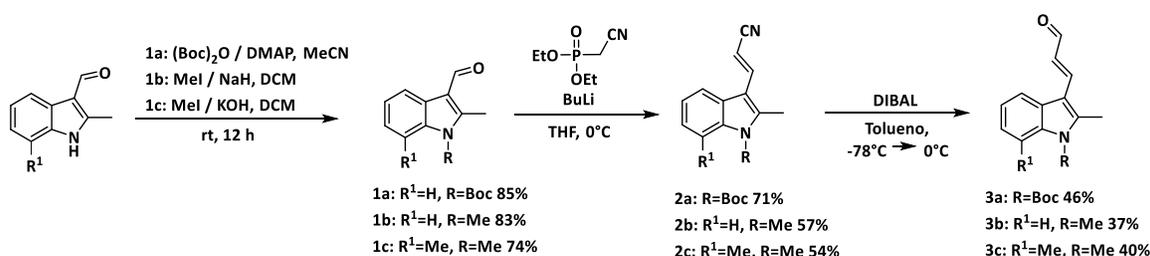
Finalmente se efectuó una reacción de reducción con DIBAL sobre el grupo ciano para obtener los correspondientes aldehídos **3a-c** con rendimientos del 46, 37 y 40 % respectivamente (Esquema 16a).

³⁸ a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.*, **1959**, 92, 2499-2505. b) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733-1738.

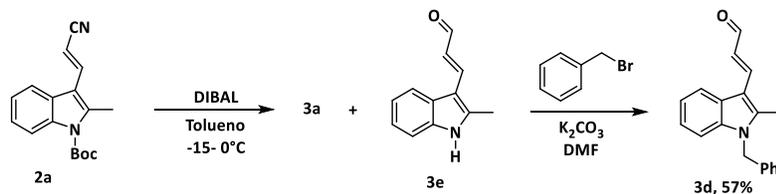
Se tomó ventaja del hecho de que al llevar a cabo la reacción de reducción de **2a** con DIBAL a una temperatura de -15 a 0 °C, se obtenía una mezcla del aldehído protegido **3a** y el desprotegido **3e**, por lo que se aprovechó este resultado, para aislar el compuesto **3e** y trabajar sobre él para la síntesis de **3d**.

A partir de **3e**, se realizó una reacción de protección con bromuro de bencilo, K₂CO₃ como base en DMF. El aldehído **3d** se obtuvo con un rendimiento del 57% (Esquema 16b).

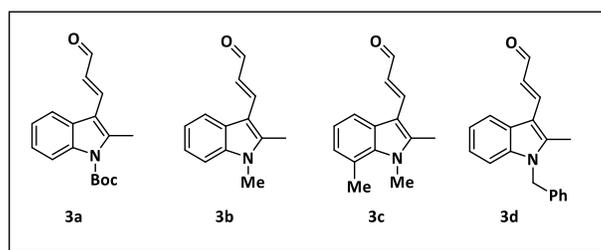
En el esquema 16c se ilustran los cuatro aldehídos derivados de indol que se sintetizaron para posteriormente realizar las respectivas transformaciones químicas.



Esquema 16a. Ruta sintética para la preparación de los 2,4-dienales derivados de indol **3a-c**



Esquema 16b. Ruta sintética para la preparación del 2,4-dienal derivado de indol **3d**



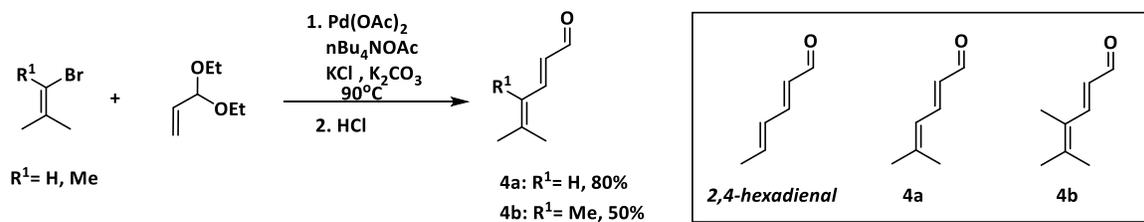
Esquema 16c. 2,4-dienales derivados de indol **3a-d** sintetizados

Esquema 16. Ruta sintética para la preparación de 2,4-dienales derivados de indol **3a-d**.

4.1.2 Síntesis de 2,4-hexadienales sustituidos **4a-4b**

La síntesis de los 2,4-dienales se llevó a cabo por nuestro grupo de investigación, mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Heck catalizado por Pd(II) de los haluros de vinilo

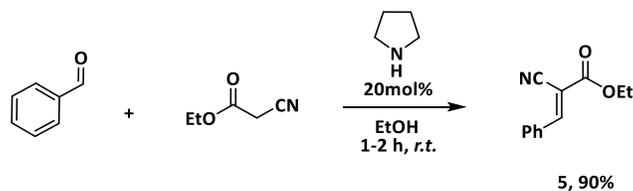
correspondientes y el 3,3-dietoxi-1-propeno. La hidrólisis del producto permitió acceder a los 2,4-hexadienales sustituidos **4a-b** con rendimientos del 80 y 50% respectivamente (Esquema 17).



Esquema 17. Ruta sintética para la preparación de 2,4-hexadienales sustituidos **4a-b**.

4.1.3 Síntesis de dienófilos: Cianofenilacrilato de etilo

Una condensación de Knoevenagel entre el benzaldehído y el cianoacetato de etilo catalizada por pirrolidina, permitió acceder al dienófilo de interés. El cianofenilacrilato **5** se obtuvo con un 90% de rendimiento (Esquema 18).

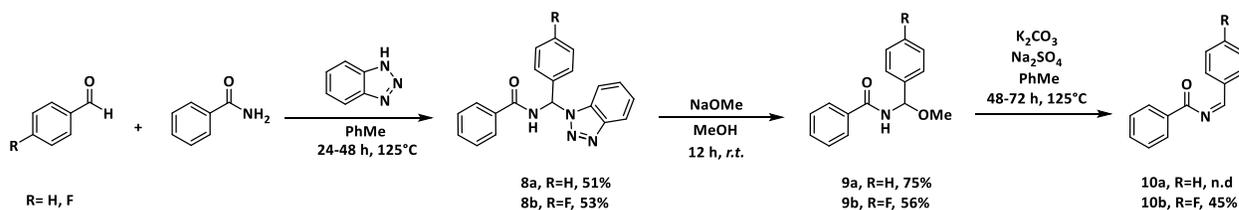


Esquema 18. Reacción general para la síntesis del cianofenilacrilato **5**.

4.1.4 Síntesis de dienófilos: *N*-acilimidaz

La síntesis de *N*-acilimidaz se realizó a través de tres pasos de reacción tal como se muestra en el Esquema 19. La reacción entre el benzaldehído, la benzamida y el benzotriazol generó los correspondientes derivados benzotriazol **8a-b** con 51 y 53% de rendimiento respectivamente.

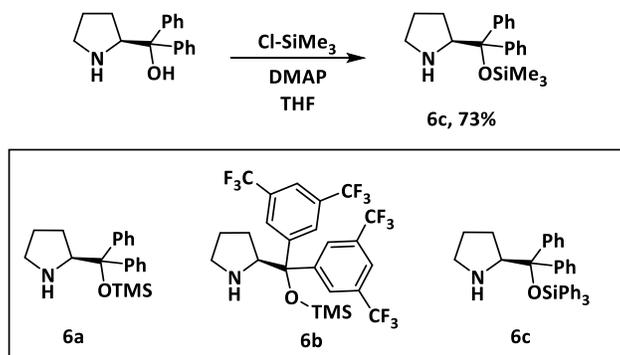
Posteriormente la reacción de **8a-b** con NaOMe en MeOH, permitió acceder a las amidaz **9a-b** con rendimientos del 75 y 56% de rendimiento. Finalmente, una reacción de deshidrometoxilación térmica condujo a la formación de las correspondientes *N*-acilimidaz **10a-b**, esta última con un rendimiento del 45%.



Esquema 19. Ruta sintética para la preparación de las *N*-acilimidaz **10-b**.

4.1.5 Síntesis de organocatalizadores: Diaril prolinolsilil éter

El aminocatalizador diarilprolinolsilil éter **6c** se sintetizó a partir de la reacción de protección del (*S*)- α,α -difenil-2-pirrolidinmetanol, utilizando cloruro de trimetilsililo, en presencia de DMAP como base. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 73% (Esquema 20). Los catalizadores **6a** y **6b** se encuentran disponibles comercialmente por lo que no fue necesaria su preparación.



Esquema 20. Reacción general para la síntesis del catalizador **6c**.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1 REACCIÓN DE CICLOADICIÓN [4+2] ORGANOCATALÍTICA DE ENALES Y CIANOFENILACRILATO DE ETILO

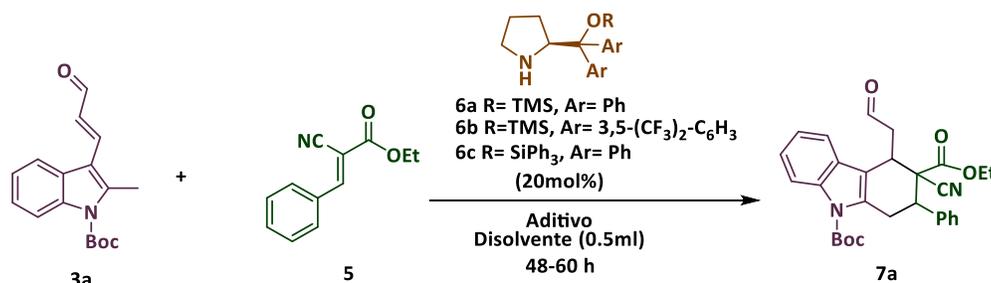
5.1.1 Estudio de la optimización de condiciones de reacción

Una vez preparados los materiales de partida, se realizó el estudio de la reacción de cicloadición [4+2] entre el aldehído derivado de indol **3a** y el cianofenilacrilato de etilo **5**, con la finalidad de encontrar las mejores condiciones de reacción que pudieran favorecer la obtención del cicloadducto **7a** con alto grado de estereocontrol, es decir, la formación de un estereoisómero preferentemente sobre los ocho posibles.

Las condiciones de reacción evaluadas fueron elegidas con base en reportes previos.

Para este estudio se propuso el uso de diarilprolinolsilil éteres **6a-c** como catalizadores. Se sugirió el uso de aditivos de naturaleza química ácida y básica con la finalidad de favorecer la condensación de la amina secundaria con el aldehído y posteriormente la correspondiente hidrólisis, durante el ciclo catalítico.

Se evaluaron disolventes apróticos polares y no polares y se consideraron diferentes temperaturas de reacción (Tabla 1).



Esquema 21. Reacción general de síntesis para **7a**.

Tabla 1. Optimización de condiciones de la reacción de cicloadición [4+2] organocatalítica de **3a** y el dienófilo **5** para la obtención del cicloaducto **7a**.

Entrada	Temperatura [°C]/ Tiempo [h]	Relación Estequiométrica 3a/5	Cat.	Disolvente	Aditivo [20mol%]	Conversión ^a [%]	Rendimiento [%]	dr ^a [%]
1	t.a. (48 h)	1.2:1.0	6a	CHCl ₃	--	0	nd	nd
2	t.a. (48 h)	1.2:1.0	6a	THF	--	0	nd	nd
3	t.a. (48 h)	1.2:1.0	6a	MeCN	--	0	nd	nd
4	t.a. (48 h)	1.2:1.0	6a	CHCl ₃	AB	29	nd	80:20
5	t.a. (48 h)	1.2:1.0	6a	THF	AB	0	nd	nd
6	t.a. (48 h)	1.2:1.0	6a	MeCN	AB	nd	nd	nd
7	50 (60 h)	1.2:1.0	6a	CHCl ₃	--	42	nd	70:30
8	50 (60 h)	1.2:1.0	6a	THF	--	0	nd	nd
9	50 (60 h)	1.2:1.0	6a	MeCN	--	16	nd	68:32
10	50 (60 h)	1.2:1.0	6a	CHCl ₃	AB	66	nd	70:30
11	50 (60 h)	1.2:1.0	6a	THF	AB	0	nd	nd
12	50 (60 h)	1.2:1.0	6a	MeCN	AB	nd	nd	nd
13	50 (60 h)	1.2:1.0	6a	CHCl ₃	<i>p</i> -ANB	40	nd	70:30
14	50 (60 h)	1.2:1.0	6a	THF	<i>p</i> -ANB	57	nd	83:17
15	50 (60 h)	1.2:1.0	6a	MeCN	<i>p</i> -ANB	24	nd	53:47
16	70 (60 h)	1.2:1.0	6a	Dioxano	--	84	63	81:19
17	70 (60 h)	1.2:1.0	6a	Dioxano	AB	77	nd	75:25
18	70 (60h)	1.2:1.0	6a	Dioxano	<i>p</i> -ANB	73	nd	76:24
19	70 (60 h)	1.2:1.0	6a	PhMe	--	74	51	86:14
20	70 (60 h)	1.2:1.0	6a	PhMe	AB	73	nd	83:17
21	70 (60 h)	1.2:1.0	6a	PhMe	<i>p</i> -ANB	42	nd	83:17
22	70 (60 h)	1.2:1.0	6a	PhMe	NaOAc	88	45	85:15
23	70 (60 h)	1.2:1.0	6a	PhMe	DPTU	43	nd	56:44
24	70 (60 h)	1.2:1.0	6a	PhMe	DABCO	100	45	70:30
25	70 (60 h)	1.0:1.2	6a	PhMe	--	53	nd	82:18
26	70 (60 h)	1.0:1.2	6a	PhMe	AB	61	nd	81:19
27	70 (60h)	1:0:1.2	6a	PhMe	NaOAc	100	44	87:13
28	70 (60 h)	1.0:2.0	6a	PhMe	NaOAc	100	59	85:15
29	70 (60 h)	1.0:2.5	6a	PhMe	NaOAc	100	79	86:14
30	70 (60 h)	1.5:1.0	6a	PhMe	NaOAc	95	74	87:13
31	70 (60 h)	2.0:1.0	6a	PhMe	NaOAc	100	84	88:12
32	70 (60 h)	2.0:1.0	6a	PhMe	--	100	47	74:26
33	70 (60 h)	2.0:1.0	6b	PhMe	NaOAc	9	nd	nd
34	70 (60h)	2.0:1.0	6b	PhMe	--	24	nd	nd
35	70 (60 h)	2.0:1.0	6c	PhMe	NaOAc	13	nd	nd
36	70 (60 h)	2.0:1.0	6c	PhMe	--	100	89	91:9

^a Determinado por espectroscopía de RMN de ¹H de la mezcla del crudo de reacción. AB= ácido benzoico, *p*-ANB= ácido *p*-nitrobenzoico, DABCO= 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, DPTU= *N,N'*-difeniltiourea. Dioxano= 1,4-Dioxano

Inicialmente se realizó la reacción de cicloadición [4+2] organocatalítica de **3a** y **5** en una relación estequiométrica de 1.2:1 respectivamente. La reacción se llevó a cabo temperatura ambiente, utilizando cloroformo, tetrahidrofurano y acetonitrilo como disolventes, evaluando el catalizador de Hayashi-Jørgensen³⁹ **6a** en una carga catalítica de 20 mol% y sin el uso de aditivo (Entradas 1-3). Después de 48 h de reacción, no se observó conversión al producto deseado, por lo que se agregó un aditivo ácido (ácido benzoico), también en una carga catalítica de 20 mol% (Entradas 4-6). Después de 60 h de reacción, se observó una conversión, aunque poco significativa, cuando se utilizó cloroformo.

Con base en lo anterior, se decidió aumentar la temperatura a 50 °C, evaluando los mismos disolventes y el catalizador sin empleo de aditivo (Entradas 7-9). Luego de 60 h de reacción, se encontraron porcentajes de conversión al cicloadducto de interés del 42% y proporciones diastereoméricas de hasta 70:30 utilizando cloroformo (Entrada 7). Posteriormente se evaluó esta misma temperatura, pero empleando ácido benzoico como aditivo (Entradas 10-12), observando un aumento en el porcentaje de conversión a 66% nuevamente utilizando cloroformo como disolvente (Entrada 10).

El ácido *p*-nitro benzoico se evaluó como aditivo en las entradas 13-15 bajo la misma temperatura. Una conversión del 57% al producto deseado en una proporción diastereomérica de 83:17 se observó para la entrada 14, utilizando tetrahidrofurano como disolvente.

Con la finalidad de aumentar el porcentaje de conversión y, por ende, observar un mayor rendimiento de la reacción, la transformación se estudió a una mayor temperatura. Para ello se propuso el uso de 1,4-dioxano y tolueno como disolventes a una temperatura de 70 °C.

Primero se evaluó la reacción utilizando 1,4-dioxano, sin empleo de aditivo, y posteriormente utilizando ácido benzoico y ácido *p*-nitrobenzoico a 70 °C (Entradas 16-18). El mejor porcentaje de conversión al cicloadducto de interés **7a** fue observado en el experimento que prescindía del uso de aditivo (Entrada 16). La proporción diastereomérica que se alcanzó fue del 81:19; después de la purificación de la reacción se obtuvo un 63% de rendimiento.

Posteriormente, la reacción se evaluó con tolueno como disolvente a 70 °C, sin el uso de aditivo y a continuación empleando ácido benzoico y ácido *p*-nitrobenzoico (Entradas 19-21). Un rendimiento del 51% se observó para la entrada 19, en la que se omitió el uso de aditivo. Considerando que la proporción diastereomérica observada era mayor en este experimento (86:14)

³⁹ Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4212.

en comparación con la entrada 16 donde se utilizaba 1,4-dioxano, se decidió continuar el estudio con tolueno como disolvente a la misma temperatura.

En las entradas 22-24 se evaluaron aditivos de naturaleza química diferente a los experimentos previos, el acetato de sodio (NaOAc), la *N,N'*-difeniltiourea (DPTU) y el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO). A partir de estos experimentos, se observó un incremento en los porcentajes de conversión al producto de interés, ya sea adicionando NaOAc (88% de conv., 45% de rendimiento) o DABCO (100% de conv., 45% de rendimiento). Sin embargo, la mejor proporción diastereomérica obtenida (85:15) fue utilizando NaOAc como aditivo (Entrada 22).

A continuación, se propuso variar la relación estequiométrica del aldehído **3a** con respecto al cianofenilacrilato de etilo **5** que se había estado evaluando hasta el momento.

En las entradas 25-27 la relación se invirtió a 1 equivalente de **3a** por 1.2 equivalentes de **5**, llevando a cabo un experimento sin aditivo, otro con ácido benzoico y uno más con acetato de sodio. La conversión completa al producto se observó en el experimento en el que se utilizó NaOAc como aditivo, sin embargo, se obtuvo un rendimiento moderado del 44% (Entrada 27).

Este resultado motivó a seguir evaluando al acetato de sodio como aditivo y a seguir buscando un nuevo ajuste en la relación estequiométrica de los materiales de partida **3a** y **5** (Entradas 28-31).

Un incremento en el rendimiento de la reacción se encontró ajustando las equivalentes de los materiales de partida a 2 equivalentes de **3a** por 1 equivalente del cianofenilacrilato **5** (Entrada 31). El rendimiento obtenido fue del 84% con una proporción diastereomérica 88:12, siendo estas las mejores condiciones observadas hasta ese momento (reacción a 70 °C, utilizando el catalizador **6a**, NaOAc como aditivo en tolueno como disolvente).

Finalmente, con el objetivo de incrementar el dr y por consiguiente, observar buenos porcentajes de exceso enantiomérico; se estudió la reacción de cicloadición utilizando dos catalizadores más, ambos **6b** y **6c** derivados diaril prolinol estéricamente más exigentes que el catalizador **6a** (Entradas 33-36). Para el catalizador **6b**, se realizó un experimento empleando las mejores condiciones de reacción, observando un porcentaje de conversión considerablemente bajo (Entrada 33). En un segundo experimento con **6b**, sin adicionar NaOAc, se obtuvo también una conversión poco significativa (Entrada 34).

Posteriormente, se evaluó el catalizador **6c**, sin embargo, a pesar de haber utilizado las mejores condiciones obtenidas en la entrada 31, no se observó una buena conversión al cicloducto de interés (Entrada 35). En un segundo experimento con el catalizador **6c**, se privó del uso de aditivo,

encontrando de esta manera, la mejor proporción diastereomérica observada en todo el estudio y el mejor rendimiento de la reacción de cicloadición (91:9 dr, 89% de rendimiento, Entrada 36).

5.1.2 Estudio de la pureza enantiomérica de 7a

Con la finalidad de evaluar la pureza enantiomérica obtenida utilizando los catalizadores quirales **6a** y **6c**, se determinó el porcentaje de exceso enantiomérico (*ee*) del compuesto **7a**.

En la tabla 2, se ilustran los resultados obtenidos. El catalizador **6c** estéricamente más exigente condujo a un 98% *ee*, mientras que el cat. **6a**, a un 88% *ee*.

Tabla 2. Porcentaje de exceso enantiomérico observado para el producto de cicloadición **7a** utilizando el cat. **6a** y el cat. **6c**.

Entrada	Temperatura [°C]/ Tiempo [h]	Relación Estequiométrica 3a/5	Cat.	Disolvente	Aditivo [20mol%]	Rendimiento [%]	dr ^a [%]	ee ^b [%]
31	70 (60 h)	2.0:1.0	6a	PhMe	NaOAc	84	88:12	88
36	70 (60 h)	2.0:1.0	6c	PhMe	--	89	91:9	98

^a Determinado por espectroscopía de RMN de ¹H de la mezcla del crudo de reacción. ^b Determinado por Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) utilizando una columna quiral Chiralcel OD-H.

5.2 ALCANCE DE LA REACCIÓN Y LIMITACIONES

Una vez establecidas las condiciones óptimas de la reacción organocatalítica, otros aldehídos se evaluaron con el fin de conocer el alcance y las limitaciones de la reacción de cicloadición [4+2] organocatalítica vía activación trienamina.

Se consideró variar el grupo protector en los aldehídos derivados de indol (GP= Boc, Me y Bn). Un ejemplo más resultó de un aldehído con un sustituyente metilo en la posición C(7) del indol. Por su parte, 2,4-hexadienales con sustituyentes metilo en las posiciones C(4) y C(5) se consideraron para este estudio, generando tres ejemplos adicionales.

Se obtuvieron cicloaductos derivados de tetrahydrocarbazol **7a-d**, con rendimientos buenos del 79-90%. Los porcentajes de proporción diastereomérica obtenida fueron de moderados a buenos, de 62:38-92:8.

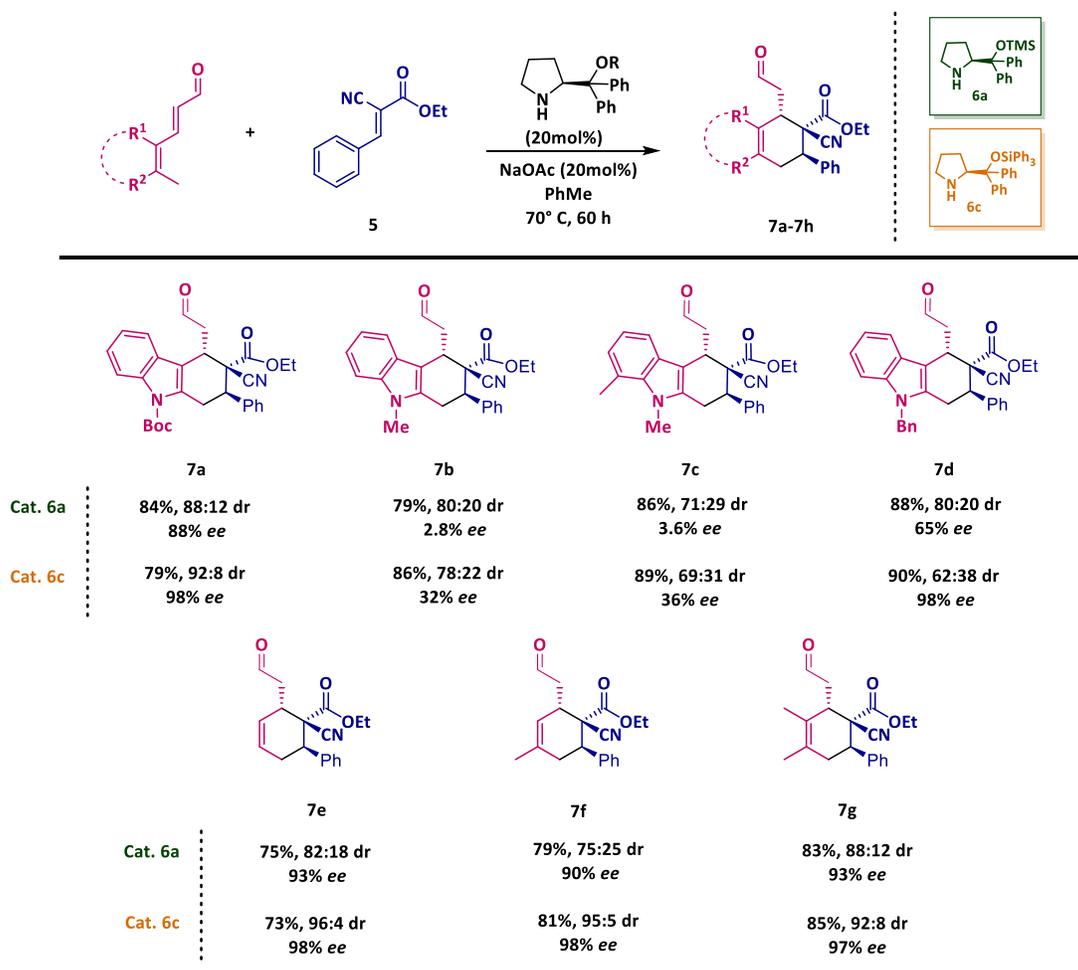
Por su parte, se determinó el exceso enantiomérico para los cuatro cicloaductos de tetrahydrocarbazol sintetizados, considerando el uso del cat. **6a** y el cat. **6c** independientemente.

La influencia del catalizador fue evidente, ya que los cicloaductos que se generaron a partir del cat. **6c**, estéricamente más impedidos, presentaron mejores *ee*'s en comparación con sus respectivos homólogos, obtenidos usando el cat. **6a** (Esquema 24). Sin embargo, pese a esto, una

limitación encontrada en el estudio fue la influencia del grupo protector en los derivados de indol en los *ee*'s observados para los correspondientes productos de cicloadición. Se encontró que el exceso enantiomérico se relacionaba con el efecto estérico del GP. Los cicloaductos con GP= Me (**7b**: 32% *ee* y **7c**: 36% *ee*) presentaron los *ee* más bajos en comparación con GP= Bn y GP= Boc (**7a** y **7d**: 98% *ee*).

Por otra parte, los cicloaductos derivados de ciclohexeno **7e-g**, sintetizados a partir de 2,4-hexadienales sustituidos, observaron rendimientos buenos del 73-85%. Las proporciones diastereoméricas obtenidas fueron de buenas a excelentes, 75:25-96:4.

Particularmente, los excesos enantioméricos observados para **7e-g** también se vieron influenciados por el uso del catalizador. Excelentes excesos enantioméricos (**7e-f**: 98% *ee*, **7g**: 97% *ee*) se obtuvieron para los tres productos de cicloadición utilizando el cat. **6c**. Sin embargo, los *ee* encontrados para los cicloaductos ciclohexeno, usando el cat. **6a**, también se consideraron buenos (**7f**: 90% *ee*, **7e** y **7g**: 93% *ee*) (Esquema 24).



Esquema 24. Derivados tetrahydrocarbazolil y ciclohexenil acetaldehídos **7a-g** sintetizados.

5.3 DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL Y MODELO ESTEREOQUÍMICO

Inicialmente se llevaron a cabo análisis espectroscópicos de RMN para obtener información sobre los cicloaductos **7a** y **7e** como modelos representativos de todos los productos de cicloadición sintetizados.

A continuación, se muestra el espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **7e**, donde se ilustra la asignación de los hidrógenos de la molécula con las señales correspondientes.

Se observa un singlete con un desplazamiento $\delta = 9.66$ ppm correspondiente al protón **H₁** del aldehído. Los protones del metilo **H₉** del grupo éster se identifican como un triplete a un desplazamiento $\delta = 0.99$ ppm, mientras que las del metileno **H₈** como un multiplete a $\delta = 3.94$ - 3.87 ppm. Por su parte las señales de los centros estereogénicos **H₃** y **H₇** se presentan como un multiplete $\delta = 3.62$ - 3.57 ppm para el primer caso y un doble de dobletes $\delta = 3.25$ ppm para **H₇** respectivamente. Las señales de **H₄** y **H₅** correspondientes a los protones del doble enlace del ciclohexeno se presentan como multipletes a $\delta = 5.98$ - 5.94 y $\delta = 5.75$ - 5.71 ppm. Los protones **H₂** se observaron como doble de dobletes a $\delta = 3.14$ y 2.58 ppm. Por su parte, las señales de los protones **H₆** se presentan como un doble de doble de cuadrupletes a $\delta = 2.68$ y como un doble de tripletes a $\delta = 2.45$ ppm. Finalmente, los protones aromáticos se observan como multipletes a $\delta = 7.46$ - 7.43 y 7.33 - 7.25 ppm (Figura 1).

Todas las asignaciones fueron corroboradas por experimentos de espectroscopía de RMN en una dimensión (1D ^{13}C y DEPT 135) así como en dos dimensiones: espectroscopía de correlación homonuclear (2D COSY) así como espectroscopía de correlación heteronuclear (2D HSQC y HMBC).

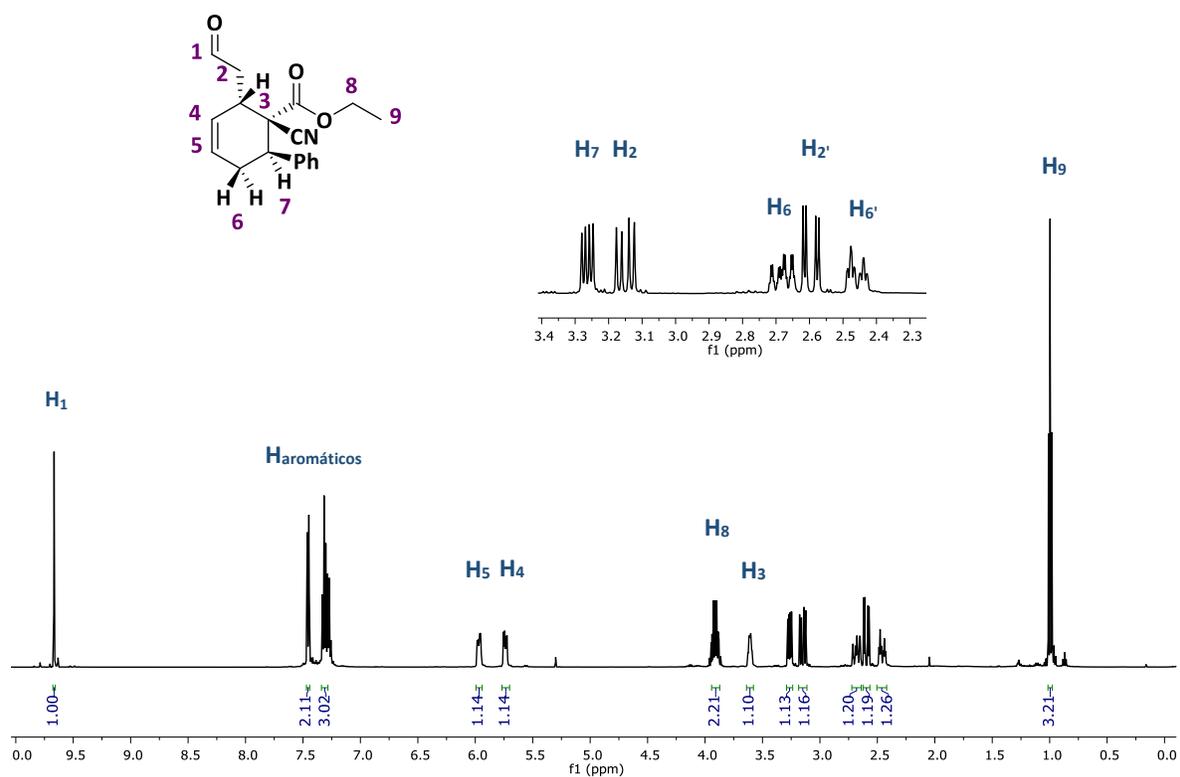
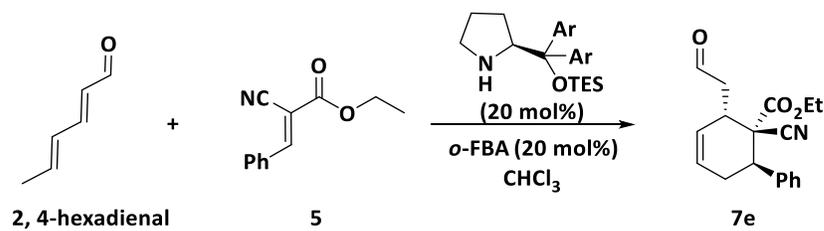


Figura 1. Espectro de resonancia magnético nuclear de ^1H para **7e**.

Si bien la configuración absoluta de los cicloaductos obtenidos no se ha logrado determinar de manera inequívoca mediante análisis por difracción de rayos-X, actualmente se ha asignado de manera preliminar con base en el estudio realizado por Jørgensen y colaboradores, en el cual se obtuvo el compuesto **7e**, a través de la reacción entre el 2,4-hexadienal y el cianofenilacrilato de etilo **5** en presencia de un catalizador de tipo diaril prolinolsilil éter (Esquema 25).¹⁹ En este estudio, se considera una aproximación favorable *endo* con respecto al grupo éster del dienófilo, mientras que la selectividad facial está gobernada por el grupo voluminoso del catalizador que impide el acercamiento por una de las caras del intermediario trienamino.



Esquema 25. Reacción de cicloadición Diels-Alder organocatalítica reportada por Jørgensen.

Bajo este análisis, la configuración absoluta de los cicloaductos obtenidos en el presente trabajo se ha establecido de forma análoga a los reportadas por Jørgensen. Por otro lado, la configuración absoluta propuesta puede ser confirmada de forma parcial a través de la configuración relativa. En este sentido, se realizó un estudio de RMN de correlación homonuclear a través del espacio NOESY, con la finalidad de determinar la relación espacial que existe entre los sustituyentes de los centros estereogénicos del cicloaducto **7e**.

Como se muestra en el espectro de RMN NOESY, se observan correlaciones entre los protones **H₄-H₃**, **H₅-H₆**, **H₅-H_{6'}**, **H₄-H_{2'}**, **H_{aromáticos}-H₆**, **H_{aromáticos}-H₇**, **H₈-H₉**. Particularmente, la correlación de **H₃-H_{aromáticos}**, confirmaría la configuración de **7a** en la que **H₃** y el sustituyente fenilo se encuentran en la misma disposición. Mientras tanto, las correlaciones que no se observan y que corroborarían también la configuración propuesta para cada centro estereogénico son la señal **H₃-H₈**, que indica que **H₃** y el grupo éster no presentan la misma disposición y **H₃-H₇** que demuestra que el sustituyente fenilo y el sustituyente aldehído, tampoco se encuentran del mismo lado (Figura 2).

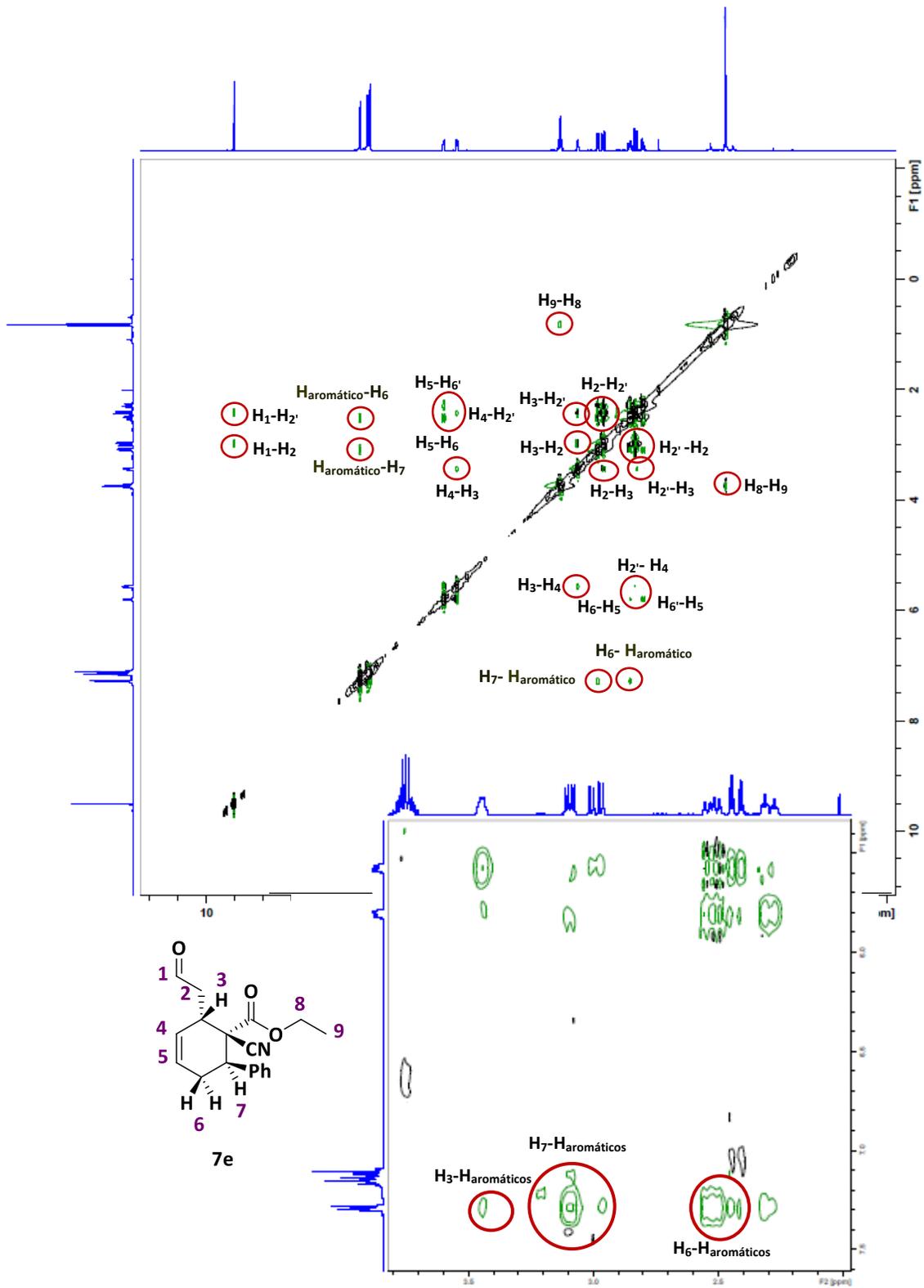


Figura 2. Espectro de RMN 2D NOESY en CDCl₃ para **7e**.

Por otro lado, también se muestra el espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **7a**, donde se ilustra la asignación de los hidrógenos con las señales correspondientes.

Un singlete se observa a $\delta = 9.73$ ppm correspondiente al protón H_a del aldehído. Por su parte, los hidrógenos del grupo éster se presentan como un multiplete a $\delta = 3.94\text{-}3.89$ ppm que integra para dos protones pertenecientes al metileno H_d y un triplete para H_e a un $\delta = 1.01$ ppm correspondiente al metilo. Los centros estereogénicos H_c y H_f se identifican como un doblete a $\delta = 4.58$ para el primer caso y dentro del multiplete que va $\delta = 3.60\text{-}3.46$ ppm para H_f respectivamente. Los protones H_g se identifican por un doblete a $\delta = 3.66$ ppm y dentro de un multiplete que va $\delta = 3.60\text{-}3.46$ ppm. Dentro de esta misma señal se observa la de un protón H_b mientras que el otro se presenta como un doblete a $\delta = 2.84$ ppm. Dentro del multiplete que va de $\delta = 7.38\text{-}7.28$ ppm se encuentran las señales para cada uno de los protones aromáticos del fenilo y los protones del indol se distinguen como un doblete para H_l a $\delta = 8.13$ ppm y un doblete para H_j y H_i a un desplazamiento $\delta = 7.55$ ppm. Finalmente, la señal de los protones del *tert*-butilo del grupo Boc, corresponde a un singlete a $\delta = 1.65$ ppm (Figura 3).

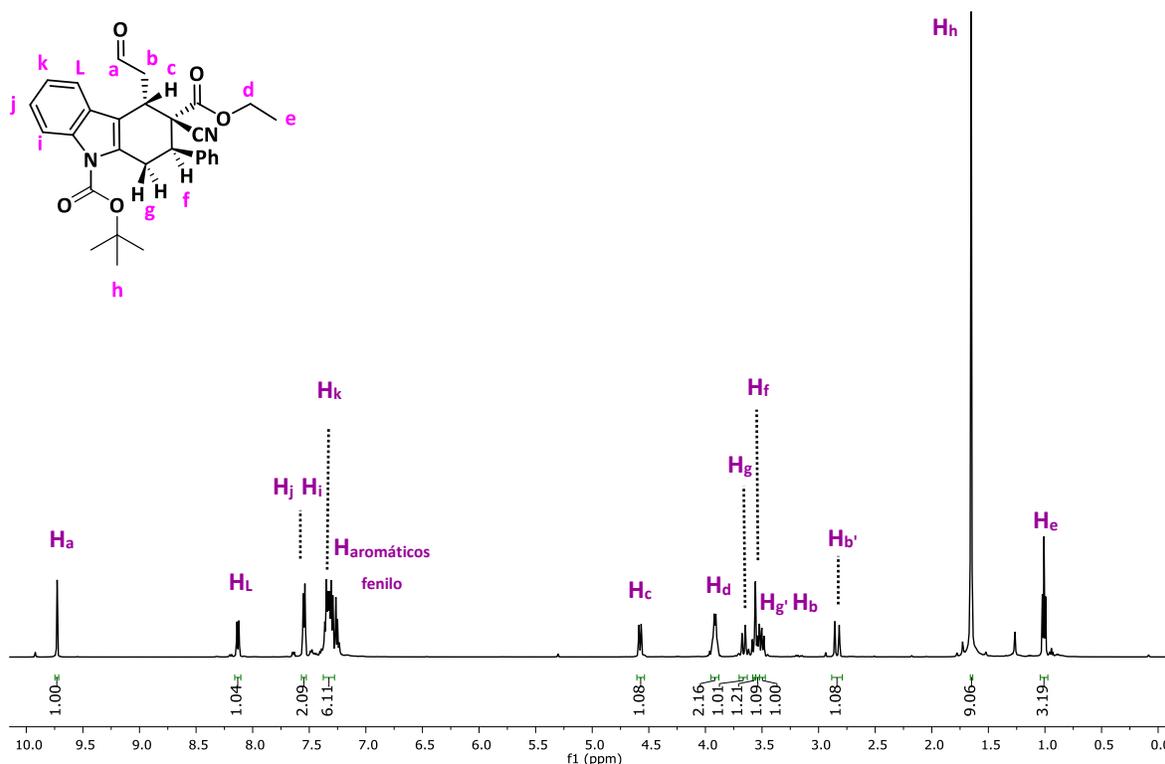


Figura 3. Espectro de resonancia magnético nuclear de ^1H para **7a**.

Todas las asignaciones fueron corroboradas por experimentos de espectroscopía de RMN en una dimensión (1D ^{13}C y DEPT 135) así como en dos dimensiones: espectroscopía de correlación homonuclear (2D COSY) así como espectroscopía de correlación heteronuclear (2D HSQC y HMBC).

De la misma manera que para **7e** y de forma análoga a lo establecido en el trabajo de Jørgensen, podemos asignar y corroborar la configuración absoluta de **7a** con base en el estudio de RMN NOESY.

Como se muestra en la Figura 4, se observan correlaciones entre los protones H_c – $\text{H}_{\text{aromáticos}}$, que probaría que H_c y el sustituyente fenilo se encuentran en la misma disposición. En este mismo sentido, las señales cruzadas H_c - H_f no se observan.

Otra de las correlaciones que no se observa y que corroborarían también la configuración propuesta es H_c - H_d , lo que indica que el H_c y el grupo éster no se encuentran del mismo lado.

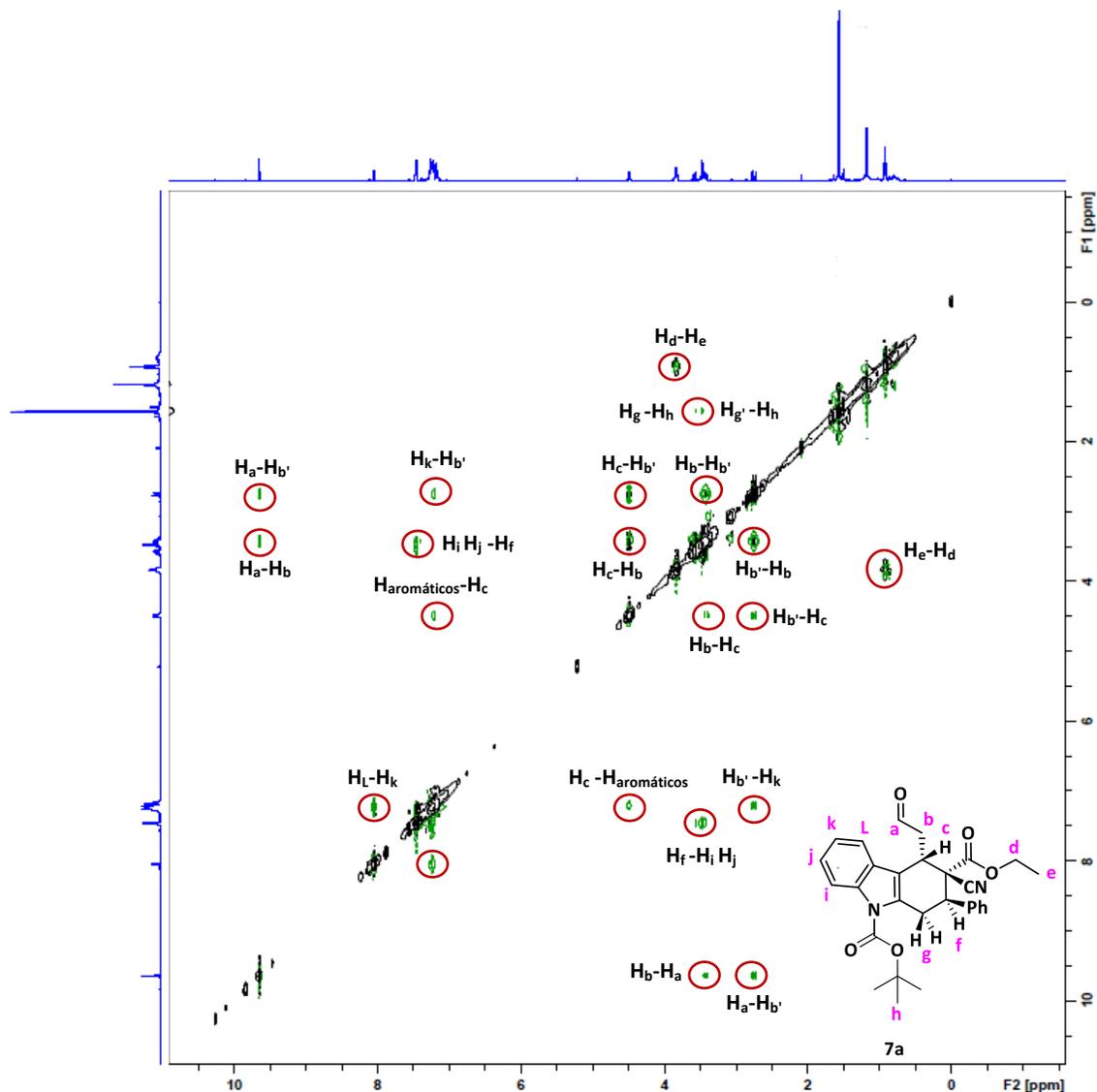


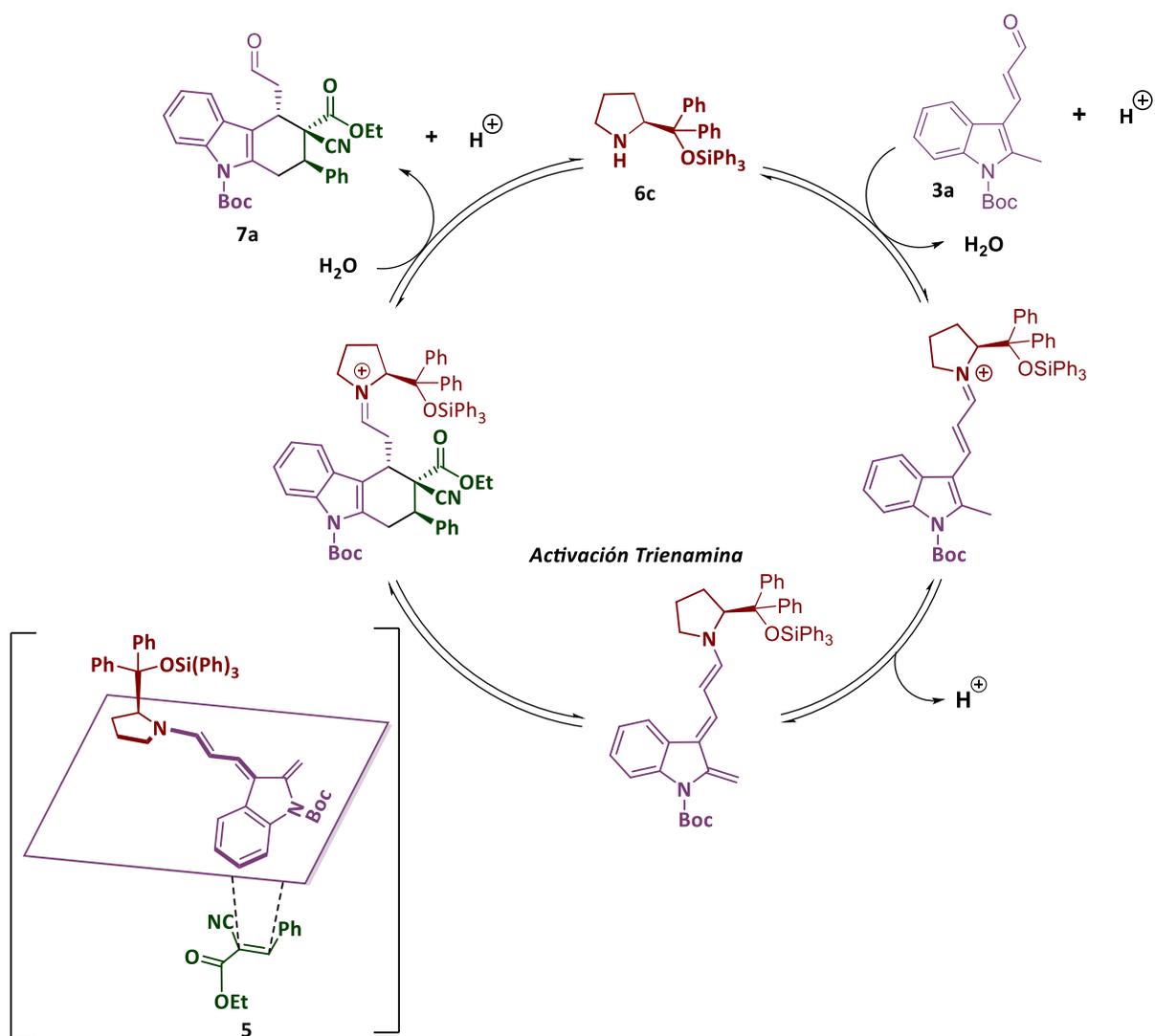
Figura 4. Espectro de RMN 2D NOESY en CDCl_3 para **7a**.

Finalmente, se presenta a continuación el ciclo catalítico para la reacción de cicloadición [4+2] del aldehído **3a** y el cianofenilacrilato de etilo **5** (Esquema 26).

El ciclo catalítico sigue el modelo de activación por incremento del HOMO del modo clásico enamina con extensión del sistema π -conjugado.

La condensación del aldehído **3a** con el cat. **6c** forma a la especie intermedia trienamina. La reacción de cicloadición [4+2] se da entre el *o*-quinodimetano y el cianofenilacrilato **5** a través de la aproximación *endo* con respecto al grupo éster del dienófilo y por la cara opuesta al grupo voluminoso del catalizador.

La posterior hidrólisis de la especie iminio libera al cat. **6c** y da lugar al cicloaducto **7a**.



Esquema 26. Ciclo catalítico para la síntesis de **7a** a través del modo de activación trienamina.

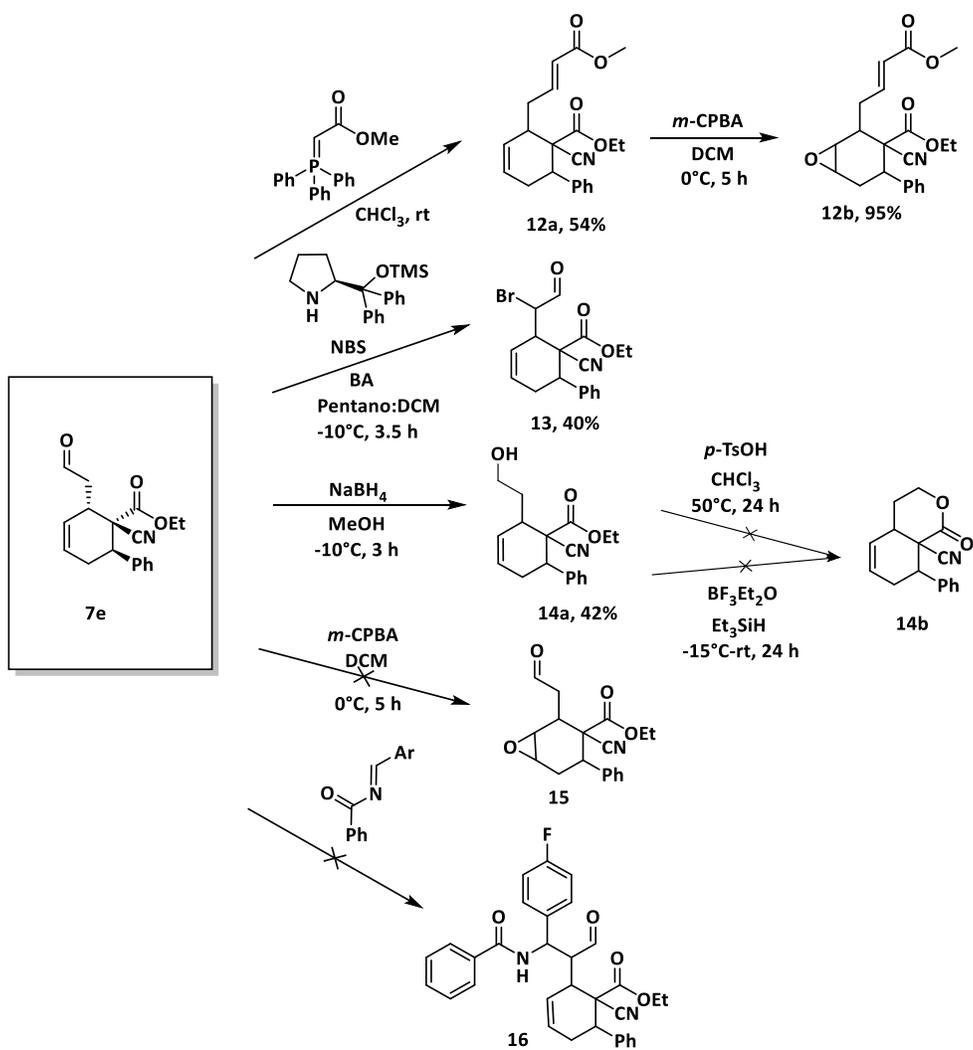
5.4 TRANSFORMACIONES SINTÉTICAS AL CICLOADUCTO 7e

Una serie de transformaciones sintéticas se llevaron a cabo sobre el producto de cicloadición **7e** como modelo representativo de los cicloaductos sintetizados, con la finalidad de demostrar su aplicación sintética como bloques de construcción (Esquema 27).

Una reacción de olefinación de Wittig sobre **7e**, dio como resultado el correspondiente éster **12a** con un 54% de rendimiento. Una transformación adicional al cicloaducto **12a** se llevó a cabo utilizando el *m*-CPBA en DCM para la formación del respectivo epóxido **12b** con un rendimiento observado del 50%.

La oxidación sobre el doble enlace del ciclohexeno a un epóxido también se intentó directamente sobre el cicloaducto **7e**. Sin embargo, la formación del epóxido **15** no se observó. La funcionalización en α al carbonilo del grupo funcional aldehído en **7e**, también se propuso para este estudio. La α -bromación del aldehído se realizó con éxito utilizando NBS en una mezcla de Pentano/DCM como disolventes y utilizando el cat. **6a** respectivamente. El producto bromado **13** observó un rendimiento del 40%.

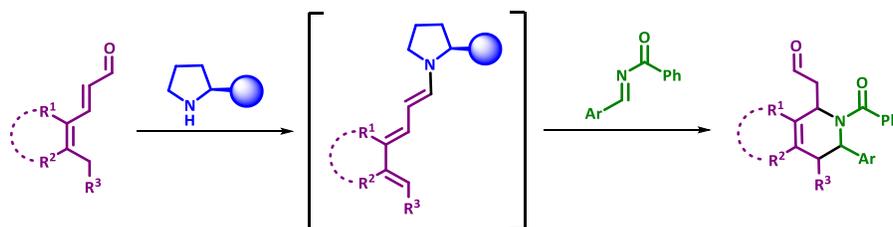
La reacción de reducción del grupo funcional aldehído en **7e** se llevó a cabo utilizando NaBH_4 . El correspondiente alcohol **14a** se generó con un 42% de rendimiento. Una reacción de transesterificación sobre **14a** se planteó con la finalidad de obtener la correspondiente lactona **14b**. No obstante, ninguna de las dos rutas de síntesis propuestas nos permitió acceder a **14b**. Una reacción de adición por activación vía enamina se planteó sobre **7e** utilizando la *N*-acilimina **10b**. Desafortunadamente, la *N*-acilimina particularmente sufre otra transformación durante el proceso, por lo que el producto deseado **16** no se observó.



Esquema 27. Transformaciones sintéticas llevadas a cabo sobre el cicloadducto 7e.

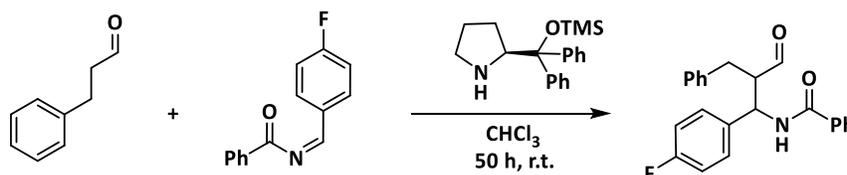
5.5 REACCIÓN DE HETEROCICLOADICIÓN [4+2] ASIMÉTRICA DE ALDEHÍDOS Y *N*-ACILIMIDAS

Sustratos como las *N*-acilimidias fueron evaluadas como dienófilos en reacciones de cicloadición con dienos vía activación trienamina con la finalidad de obtener núcleos tetrahidropiridina funcionalizados (Esquema 28).



Esquema 28. Procedimiento general para la síntesis de tetrahidropiridinas funcionalizadas.

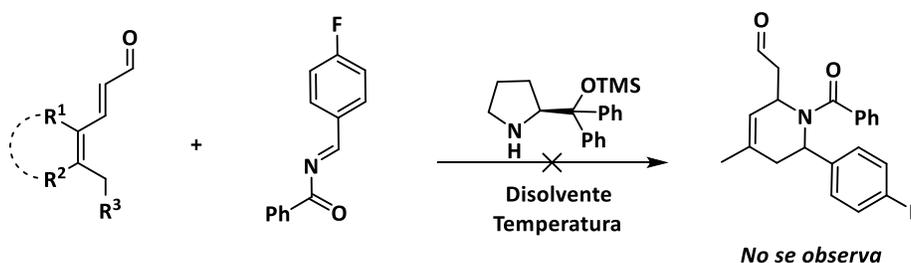
Un estudio previo de las *N*-acilimidias permitió corroborar su naturaleza electrofílica en el carbono unido al nitrógeno por el doble enlace, al ser capaces de sufrir una reacción de adición vía activación enamina con el hidrocinaldehído (Esquema 29a).



Esquema 29a. Reacción de adición vía activación enamina del hidrocinaldehído y **10b**.

Las *N*-acilimidias **10a-b** se evaluaron en una reacción con los aldehídos **7a**, **7e** y **7f** con el propósito de observar la formación de los derivados tetrahidropiridina. Sin embargo, el producto deseado no se observó en ninguno de los casos bajo diferentes condiciones de reacción (CHCl_3 ó THF como disolventes a temperatura ambiente ó $50\text{ }^\circ\text{C}$, tolueno a una temperatura de 50 ó $70\text{ }^\circ\text{C}$).

El aislamiento integro de los aldehídos de partida después de la reacción sugiere que posiblemente, la acilimidina sufre otra transformación durante el proceso (Esquema 29b).



Esquema 29b. Reacción General de heterocicloadición [4+2] de 2,4-dienales y *N*-acilimidias.

6. CONCLUSIONES

En conclusión, hemos desarrollado una metodología sintética basada en la estrategia del modo de activación trienamínica, para la obtención de derivados ciclohexeno y tetrahidrocarbazol funcionalizados con diastereoselectividades que van de buenas a excelentes y con excesos enantioméricos que van de moderados a buenos y excelentes.

El estudio realizado, no sólo permitió observar el papel crucial que tuvo el aminocatalizador quiral estéricamente exigente a favor de una alta enantioselectividad de la reacción de cicloadición [4+2], sino además la influencia que tuvo la estructura molecular del sustrato aldehído para el mismo fin.

Del mismo modo, el organocatalizador quiral influyó de manera favorable en la diastereoselectividad de la reacción, por ello podemos concluir que el catalizador aseguró un control estereoquímico efectivo en la reacción de cicloadición.

Los cicloaductos enantioenriquecidos, fueron a bien, funcionalizados a través de una serie de metodologías que permitieron acceder a varios compuestos, lo cual abre un panorama de aplicación de dichas estructuras como bloques de construcción de moléculas más complejas.

El plan sintético descrito en este trabajo podría llegar a ser útil para el desarrollo de metodologías en organocatálisis, encaminadas a la síntesis de estructuras moleculares cíclicas interesantes con alto grado de enantiocontrol.

7. PERSPECTIVAS

- ↳ Estudio de la configuración absoluta de los productos de cicloadición [4+2] organocatalítica a través de Difracción de Rayos X.
- ↳ Estudio del alcance de la reacción utilizando una variedad de derivados del cianofenilacrilato de etilo y del aldehído derivado de indol con distintos patrones de sustitución.
- ↳ Tomando en cuenta que algunos cicloaductos obtenidos poseen núcleos tetrahydrocarbazol, se contempla realizar pruebas biológicas en busca de alguna actividad relevante.

8. SECCIÓN EXPERIMENTAL

En este apartado se proporcionan detalles de la síntesis y los datos de caracterización analítica y espectroscópica de los diversos compuestos obtenidos.

Los disolventes utilizados como medio de reacción (CHCl_3 , THF, MeCN, 1,4-dioxano, PhMe, EtOH MeOH, DMF, DCM, Et_2O , Éter de petróleo, Pentano) a menos que se indique lo contrario, se utilizaron en grado analítico y los reactivos disponibles comercialmente, sin purificación adicional. La cromatografía de capa fina se desarrolló en placas de gel de sílice sobre soporte de aluminio (Merk Kiesegel 60 F₂₅₄). La purificación de las reacciones se llevó a cabo sobre columnas cromatográficas empleando gel de sílice como fase estacionaria (60 malla 230-400) así como en placas cromatográficas para CCF preparativa soporte de vidrio y 1 mm de grosor.

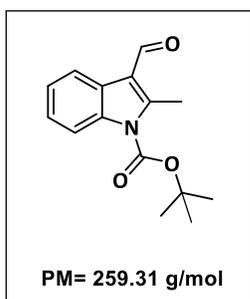
Los espectros de RMN de ^1H fueron obtenidos en un espectrómetro Bruker Ascend™ (500 MHz para ^1H y 126 MHz para ^{13}C) y Bruker Ascend™ (400 MHz y 100 MHz para ^{13}C) en CDCl_3 . Los desplazamientos químicos (δ) de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C están referenciados con respecto a la señal residual del CHCl_3 , 7.26 ppm en ^1H y 77.16 ppm en ^{13}C respectivamente. Los datos de los espectros se reportan en el siguiente orden: Desplazamiento químico en ppm (δ), multiplicidad, la constante de acoplamiento en Hz (J) e integración. Las multiplicidades se reportan como *s* (singulete), *d* (doblete), *dd* (doble de dobletes), *ddd* (doble de doble de dobletes), *t* (triplete), *dt* (doble de triplete), *ddq* (doble de dobles de cuadrupletes, *q* (cuadruplete) o *m* (multiplete).

La proporción diastereomérica (*dr*) de los productos fue determinada por ^1H RMN (500 MHz). El exceso enantiomérico (*ee*) fue determinado por cromatografía líquida de alta resolución (High Performance Liquid Chromatograph HPLC) con fase estacionaria quiral, y un sistema de disolventes *i*-PrOH/hexano como eluyente. Las trazas de HPLC de los compuestos enantioméricamente enriquecidos sintetizados se compararon con las correspondientes muestras racémicas.

Los puntos de fusión fueron obtenidos en un aparato automatizado EZ-Melt y se reportan en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$).

8.1 SÍNTESIS DE ALDEHÍDOS

8.1.1 Síntesis del *tert*-butil 3-formil-2-metil-1H-indol-1-carboxilato 1a⁴⁰



A una solución de 2-metil-1H-indol-3-carbaldehído (6 g, 37.73 mmol) en MeCN (150 mL) se adicionó DMAP (0.46 g, 3.77 mmol) seguido de dierbutil dicarbonato (10.8 mL, 45.28 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h.

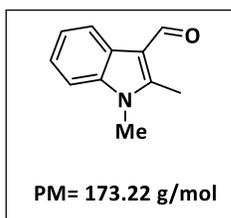
El crudo de reacción se concentró y posteriormente se redisolvió en DCM (20 mL). Se trató con una solución de NaHCO₃ (3x20 mL) y se realizó una extracción con DCM (3x20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄.

El solvente se removió a sequedad seguido de una recristalización utilizando metanol dando el producto deseado (8.3 g, 85%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. *Pf* (°C) = 110°C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.34 (s, 1H), 8.33-8.29 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.72 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 186.09, 149.99, 149.02, 135.69, 126.23, 125.12, 124.58, 121.14, 118.53, 115.20, 85.80, 28.31, 13.98 ppm.

8.1.2 Síntesis de 1,2-dimetil-1H-indol-3-carbaldehído 1b^{41,42}



A una solución de 2-metil-1H-indol-3-carbaldehído (2 g, 12.56 mmol) en DCM (2 mL) bajo atmosfera de N₂ se adicionó NaH (60% dispersión en aceite mineral, 1.05 g, 25.12 mmol) en DCM y se agitó por 20 min a temperatura ambiente. Posteriormente se agregó MeI (2.3 mL, 37.68 mmol). La reacción se monitoreó por CCF hasta el completo consumo del aldehído. Se realizó extracción del crudo de reacción con DCM/H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (30% EtOAc/hexanos). El producto deseado se obtuvo como un sólido de color ligeramente café (1.8 g, 83%). *Pf* (°C) = 129-131°C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.19 (s, 1H), 8.28-8.25 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.71 (s, 3H) ppm.

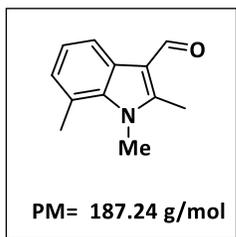
⁴⁰ Dhayalan, V.; Clement, J. A.; Jagan, R.; Mohanakrishnan, A. K. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 4, 531-546.

⁴¹ Raghu, M.; Grover, J.; Ramasastry, S. S. V. *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 18316-18321.

⁴² Jaisankar, P.; Srinivasan, P. C. *Synthesis.*, **2006**, 14, 2413-2417.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 184.20, 147.72, 137.10, 125.84, 123.21, 122.91, 120.98, 114.36, 109.30, 29.75, 10.70 ppm.

8.1.3 Síntesis de 1,2,7-trimetil-1H-indole-3-carbaldehído **1c**⁴³



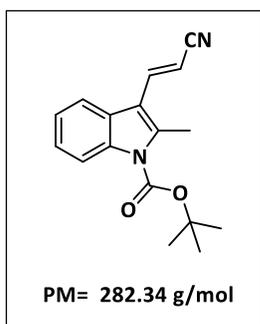
A una solución de 2,7-dimetil-1H-indol-3-carbaldehído (0.22 g, 1.07 mmol) en DCM (70 mL) se adicionó KOH en polvo (0.12 g, 2.14 mmol) y se agitó vigorosamente por 0.5 h a temperatura ambiente. Posteriormente se agregó MeI (0.26 mL, 4.28 mmol). La reacción se monitoreó por CCF hasta consumirse todo el aldehído. Se realizó extracción del crudo de reacción con

DCM/ H_2O . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (60% EtOAc /hexanos). El producto deseado se obtuvo como un sólido de color amarillo-café (0.15 g, 74%). P_f ($^\circ\text{C}$) = 145-147 $^\circ\text{C}$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.16 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 49H), 2.76 (s, 3H), 2.65 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 184.36, 148.04, 135.93, 126.58, 126.58, 122.90, 120.99, 118.95, 114.25, 32.96, 20.49, 10.92 ppm.

8.1.4 Síntesis del tert-butyl (*E*)-3-(2-cianovinil)-2-metil-1H-indol-1-carboxilato **2a**⁴⁴



A una solución de dietilcianometil fosfonato (3.58 g, 20.2 mmol) en THF anhidro (30 mL) a 0°C , se añadió gota a gota *n*-Butillitio (18.6 mmol, 2.5M en hexanos) y la mezcla de reacción se agitó por 1 h a la misma temperatura.

Se preparó una solución de aldehído **1a** (15.5 mmol) en THF anhidro (20 mL). A esta se adicionó gota a gota la solución del reactivo de Wittig vía cánula. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C por 5

h. Posteriormente, la reacción se concentró y el residuo se recristalizó utilizando DCM/hexanos para obtener el nitrilo como un sólido color beige (3.1 g, 71%). P_f ($^\circ\text{C}$) = 117-123 $^\circ\text{C}$

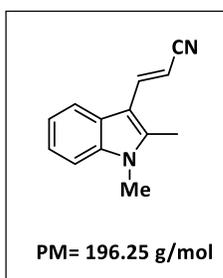
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.18-8.12 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.59 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.92 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.70 (s, 9H).

⁴³ Canoira, L.; Rodríguez, J. G.; Subirats, J. B.; Escario, J. A.; Jimenez, I.; Martínez-Fernandez, A. R. *Eur. J. Med. Chem.*, **1989**, *24*, 39-42.

⁴⁴ Liu, Y.; Nappi, M.; Arceo, E.; Vera, S.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 15212-15218.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 150.07, 142.45, 141.22, 136.39, 126.42, 124.79, 123.97, 119.49, 119.08, 115.90, 114.44, 94.78, 85.37, 28.33, 14.47 ppm.

8.1.5 Síntesis del (*E*)-3-(1,2-dimetil-1H-indol-3-il)acrilonitrilo **2b**^{45, 46}



A una solución de dietilcianometil fosfonato (3.7 g, 20.83 mmol) in THF anhidro (20 mL) a 0 °C, se añadió BuLi (20.8 mmol, 2.5M en hexanos) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó por 1 h a la misma temperatura.

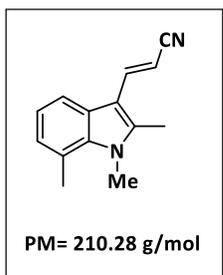
Se preparó una solución de aldehído **1b** (1.8 g, 10.4 mmol) en THF anhidro (30 mL). A esta se adicionó gota a gota la solución del reactivo de Wittig vía cánula. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 5 h.

Posteriormente, la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (30% EtOAc /hexanos). El nitrilo se obtuvo como un sólido de color amarillo (1.17 g, 57%). *Pf* (°C) = 119°C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.26-7.14 (m, 3H), 5.62 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 143.18, 141.72, 137.67, 125.15, 122.68, 121.90, 120.90, 119.62, 109.74, 109.10, 88.25, 30.06, 10.73.

8.1.6 Síntesis del (*E*)-3-(1,2,7-trimetil-1H-indol-3-il)acrilonitrilo **2c**⁴⁶



A una solución de dietilcianometil fosfonato (0.18 g, 1.03 mmol) in THF anhidro (10 mL) a 0 °C, se añadió BuLi (0.95 mmol, 2.5M en hexanos) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó por 1 h a la misma temperatura.

Se preparó una solución de aldehído **1c** (0.15 g, 0.79 mmol) en THF anhidro (20 mL). A esta se adicionó gota a gota la solución del reactivo de Wittig vía cánula. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 6 h.

Posteriormente, la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (30% EtOAc /hexanos). El nitrilo se obtuvo como un sólido de color amarillo-naranja (0.09 g, 54%). *Pf* (°C) = 186-188 °C

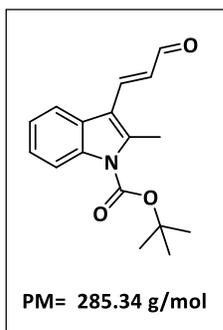
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.46 (s, 3H) ppm.

⁴⁵ Wu, K.; Wu, P.; Wang, L.; Chen, J.; Sun, C.; Yu, Z. *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 3871 – 3880.

⁴⁶ Liu, Y.; Nappi, M.; Arceo, E.; Vera, S.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 15212-15218.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 143.25, 142.04, 136.51, 126.09, 126.06, 121.84, 121.49, 120.97, 117.58, 109.10, 88.45, 33.34, 20.69, 11.08 ppm.

8.1.7 Síntesis del tert-butil (*E*)-2-metil-3-(3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-indol-1-carboxilato **3a**⁴⁶



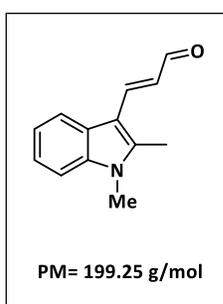
Una solución del nitrilo **2a** (2.8 g, 10 mmol) en tolueno anhidro (60 mL) se llevó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionó una solución de DIBAL en hexano (1M, 12 mL) gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 5 h. Posteriormente se adicionó metanol (4 mL) a la misma temperatura. La mezcla de reacción fue llevada a temperatura ambiente y después se adicionó HCl 1M (20 mL) y se agitó por 2 min. Se agregó 40 mL EtOAc y se separó la fase orgánica.

El producto crudo se extrajo con de EtOAc (3x20 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (20% EtOAc/hexanos) para obtener **3a** como un sólido de color amarillo (1.2 g, 46%). P_f ($^\circ\text{C}$) = $85\text{--}87\text{ }^\circ\text{C}$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 15.9, 7.6 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.71 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 194.40, 150.13, 144.60, 142.29, 136.46, 128.01, 126.79, 124.75, 123.99, 119.70, 115.74, 114.89, 85.36, 28.34, 14.55 ppm.

8.1.8 Síntesis del (*E*)-3-(1,2-dimetil-1H-indol-3-il)acrilaldehído **3b**⁴⁶



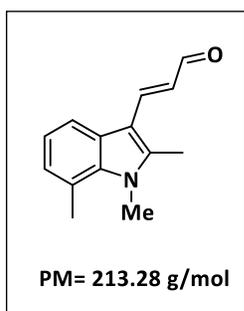
Una solución del nitrilo **2b** (1.17 g, 5.96 mmol) en tolueno anhidro (30 mL) se llevó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionó una solución de DIBAL en hexano (1M, 7.1 mL) gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 6 h. Posteriormente se adicionó metanol (2.5 mL) a la misma temperatura. La mezcla de reacción fue llevada a temperatura ambiente y después se adicionó HCl 1M (12 mL) y se agitó por 2 min. Se adicionó 20 mL EtOAc y se separó la fase orgánica.

El producto crudo se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (30% EtOAc/hexanos) para obtener el **3b** (sólido de color amarillo-naranja (0.44 g, 37%). P_f ($^\circ\text{C}$) = $158\text{ }^\circ\text{C}$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 6.77 (dd, J = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.56 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 194.35, 146.14, 143.13, 137.90, 125.63, 123.45, 122.84, 122.14, 120.27, 109.80, 109.68, 30.21, 10.99 ppm.

8.1.9 Síntesis del (*E*)-3-(1,2,7-trimetil-1H-indol-3-il)acrilaldehído **3c**⁴⁶



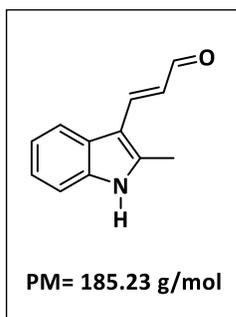
Una solución del nitrilo **2c** (0.18 g, 0.86 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) se llevó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionó una solución de DIBAL en hexano (1M, 1 mL) gota a gota por 10 min. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 6 h. Posteriormente se adicionó metanol (1 mL) a la misma temperatura. La mezcla de reacción fue llevada a temperatura ambiente y después se adicionó HCl 1M (2 mL) y se agitó por 2 min. Se adicionó 20 mL EtOAc y se separó la fase orgánica.

El producto crudo se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (35% EtOAc /hexanos) para obtener **3c** como un sólido de color naranja-amarillo (74 mg, 40%). P_f ($^\circ\text{C}$) = 178-183 $^\circ\text{C}$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 15.5, 7.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 194.54, 146.35, 143.52, 136.71, 126.53, 126.27, 123.49, 122.06, 121.40, 118.24, 109.75, 33.52, 20.73, 11.33 ppm.

8.1.10 Síntesis del (*E*)-3-(2-metil-1H-indol-3-il)acrilaldehído **3e**

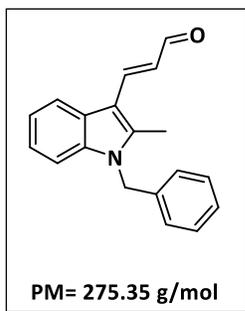


Siguiendo la metodología de síntesis para **3a**, fue posible obtener además el correspondiente aldehído **3e** desprotegido, llevando a cabo la reacción de **0** a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. El compuesto se obtiene en forma de un sólido color naranja-amarillo. P_f ($^\circ\text{C}$) = 153-157 $^\circ\text{C}$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.70 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 15.7, 7.8 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 194.58, 146.33, 141.71, 135.94, 126.25, 123.84, 123.16, 122.17, 120.12, 111.26, 110.38, 12.68 ppm.

8.1.11 Síntesis del (*E*)-3-(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)acrilaldehído **3d**



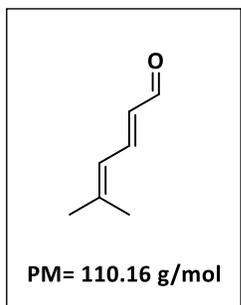
A una solución del aldehído **3e** (0.19 g, 1.18 mmol) en DMF (10 mL), se adicionó K_2CO_3 (0.49 g, 3.54 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 10 min y posteriormente se añadió bromuro de bencilo (0.3 g, 1.77 mmol), permaneciendo la reacción en agitación por 12 h. Al término de la reacción, se agregó agua y el crudo de la reacción se extrajo con Et_2O (3x30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (30% EtOAc/Hexanos)

para obtener **3d** como un sólido de color naranja (0.18 g, 57%). Pf ($^{\circ}C$) = 141-144 $^{\circ}C$

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 5H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.00 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 194.36, 146.13, 143.02, 137.72, 136.16, 129.18, 127.96, 126.01, 125.77, 123.88, 123.13, 122.30, 120.37, 110.33, 110.16, 47.12, 11.01 ppm.

8.1.12 Síntesis del (*E*)-5-metilhexa-2,4-dienal **4a**⁴⁷



A una solución del bromo-2-metil-1-propeno (2.2 g, 16 mmol) en DMF (70 mL) bajo atmósfera de nitrógeno con agitación, se adicionó el dietilacetal de la acroleína (6.5 g, 49 mmol), nBu_4NOAc (33 mmol, 10 g), KCl (1.2 g, 16 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (0.5 mmol, 112 mg).

La mezcla de reacción se calentó a 90 $^{\circ}C$ con agitación durante 1.5 h. Posteriormente, el crudo de reacción se llevó a temperatura ambiente y se llevó a cabo una hidrólisis con HCl 2N. Se efectuó una extracción con

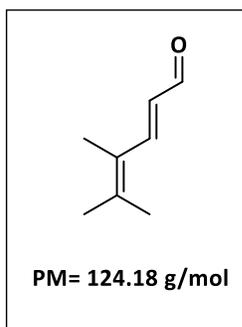
Et_2O/H_2O . La fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a vacío y el residuo del crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (10% Et_2O /pentano), obteniéndose el producto como un aceite de color amarillo (1.4 g, 80%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 15.1, 11.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 15.0, 8.0 Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.93 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 194.38, 149.69, 148.87, 129.77, 124.38, 27.00, 19.27 ppm.

⁴⁷ Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 777-780.

8.1.13 Síntesis del (*E*)-4,5-dimethylhexa-2,4-dienal 4b⁴⁸



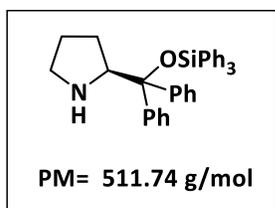
A una solución del 2-bromo-3-metil-2-buteno (1.5 g, 10 mmol) en DMF (50 mL) bajo atmósfera de nitrógeno en agitación, se adicionó el dietilacetal de la acroleína (2 g, 15 mmol), *n*Bu₄NOAc (6 g, 20 mmol), KCl (0.37 g, 5 mmol) y Pd(OAc)₂ (67 g, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C con agitación durante 1.5 h. Posteriormente, el crudo de reacción se llevó a temperatura ambiente y se llevó a cabo una hidrólisis con HCl 2*N*. Se efectuó una extracción con Et₂O/H₂O. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío y el residuo del crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (10% Et₂O/H₂O), obteniéndose el producto como un aceite de verde-amarillo (0.6 g, 50%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 15.3, 7.8 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.83 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.6, 151.6, 144.6, 127.0, 126.8, 22.9, 21.1, 14.2 ppm.

8.2 PREPARACIÓN DE CATALIZADORES QUIRALES

8.2.1 Síntesis del (*S*)-α, α-difenil-2-pirrolidin-metanol-trimetilsilil-éter 6c⁴⁹



A una solución de (*S*)-α, α-difenilprolinol (0.5 g, 1.97 mmol) en THF anhidro se adicionó sucesivamente cloruro de trimetilsilano (3.45 mmol, 1.0 g) y DMAP (3.94 mmol, 0.48 g).

La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 20 h. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se adicionó H₂O (1 mL). El disolvente se evaporó y se realizó extracción DCM/H₂O (3x30 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (5% EtOH/DCM). El producto se consiguió como un aceite ligeramente café que después de recristalizar con EtOAc se observa como un sólido de color blanco (1.4 g, 70%). *Pf* (°C) = 147–150°C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.63 (m, 1H), 7.45-7.28 (m, 14H), 7.25-7.07 (m, 10H), 3.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 1H) ppm.

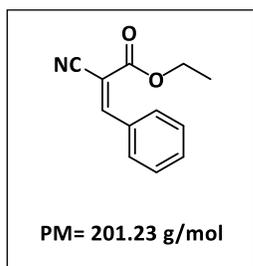
⁴⁸ Li, Y.; López-Delgado, F. J.; Jørgensen, D. K. B.; Nielsen, R. P.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 15689-15691.

⁴⁹ Gómez-Bengoá, E.; Landa, A.; Lizarraga, A.; Mielgo, A.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 353-357.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 136.40, 135.62, 135.14, 130.24, 129.48, 129.23, 128.06, 127.84, 127.67, 127.61, 127.25, 126.88, 85.13, 65.35, 47.10, 28.14, 25.18 ppm.

8.3 SÍNTESIS DE DIENÓFILOS

8.3.1 Preparación del etil (*Z*)-2-ciano-3-fenilacrilato **5**^{50,51}



A una solución de cianoacetato de etilo (0.5 g, 4.42 mmol) en EtOH (8 mL) se añadió pirrolidina (20 mmol%) seguido de benzaldehído (0.47 g, 4.42 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 4 h. Posteriormente el disolvente fue removido y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (10% EtOAc/Hexanos). El producto se obtuvo como un sólido cristalino de color blanco (0.8 g, 90%). *Pf* ($^{\circ}\text{C}$) =

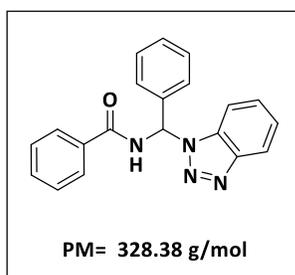
50 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.54 (dt, J = 27.8, 7.4 Hz, 3H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 162.65, 155.21, 133.45, 131.63, 131.23, 129.43, 115.64, 103.19, 62.90, 14.31 ppm.

8.3.2 Síntesis de *N*-aciliminas **10a-10b**

8.3.2.1 Síntesis del *N*-((1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-*il*)(fenil)metil)benzamida **8a**⁵²



Una solución de benzaldehído (1.0 g, 9.4 mmol), benzotriazol (1.1 g, 9.4 mmol) y benzamida (1.1 g, 9.4 mmol) en tolueno anhidro (50 mL), se calentó a reflujo por 42-72 h con destilación azeotrópica de agua (utilizando una trampa de destilación Dean-Stark). Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trató con Et_2O (100 mL). El sólido resultante se separó por filtración. El producto se obtuvo como un sólido color beige (1.6 g, 51%). *Pf* ($^{\circ}\text{C}$) = 164-166 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99-7.93 (m, 3H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 3H), 7.43-7.40 (m, 5H) ppm.

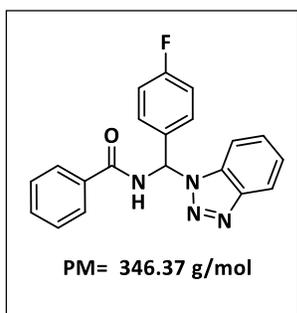
⁵⁰ Gómez, C. V.; Cruz, D. C.; Mose, R.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 6035-6038.

⁵¹ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Visali, B.; Narsaiah, A. V.; Nagaiah, K. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 546-551.

⁵² Gizecki, P.; Dhal, R.; Poulard, C.; Gosselin, P.; Dujardin, G. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4338-4344.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 167.03, 145.40, 136.28, 132.95, 132.13, 128.89, 128.73, 128.39, 128.04, 127.67, 127.55, 127.06, 124.30, 119.40, 111.28, 66.23 ppm.

8.3.2.2 Síntesis del *N*-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzamida **8b**⁵²

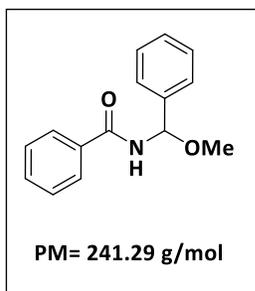


Una solución de 4-fluorobenzaldehído (6 g, 24.2 mmol), benzotriazol (2.9 g, 24.2 mmol) y benzamida (2.9 g, 24.2 mmol) en tolueno anhidro (50 mL), se calentó a reflujo por 42-72 h con destilación azeotrópica de agua (utilizando una trampa de destilación Dean-Stark). Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trató con Et₂O (100 mL). El sólido resultante se separa por filtración. El producto se obtuvo como un sólido de color blanco (4.5 g, 53%). *Pf*

(°C) =163-164 °C

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95-7.93 (m, 3H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 4H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.27 (t, J = 8.9 Hz, 2H).

8.3.2.3 Síntesis del *N*-(metoxi(fenil)metil)benzamida **9a**^{52, 53}



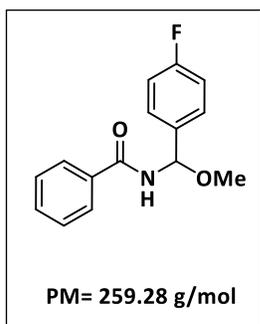
El derivado de benzotriazol **8a** (1.0 g, 3.0 mmol) se adicionó a una solución de NaOMe (3.7 mmol) en MeOH (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. Posteriormente la mezcla de reacción se agregó H₂O (20 mL) y el precipitado resultante se separó por filtración. El crudo de reacción se disolvió en DCM y se realizó una extracción. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10% EtOAc/Hexanos). El producto se obtuvo como un sólido de color blanco (0.73 g, 75%), *Pf* (°C) = 95-97 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.57 – 7.32 (m, 8H), 6.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.48, 139.43, 133.83, 132.14, 128.80, 128.71, 128.70, 127.48, 127.24, 126.04, 81.97, 56.34 ppm.

⁵³ Aggarwal, V. K.; Vasse, J. L. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3987–3990.

8.3.2.4 Síntesis del *N*-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)benzamida **9b**⁵²

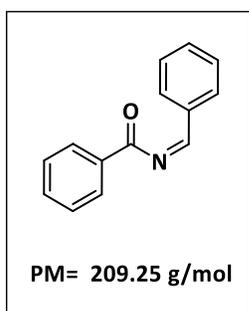


El derivado de benzotriazol **8b** (2.5 g, 7.2 mmol) se adicionó a una solución de NaOMe (8.6 mmol) en MeOH (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. Posteriormente a la mezcla de reacción se agregó H₂O (50 mL) y el precipitado resultante se separó por filtración. El crudo de reacción se disolvió en DCM y se realizó una extracción. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10% EtOAc/Hexanos). El producto se obtuvo como un sólido de color blanco (1 g, 56%), *Pf* (°C) = 106-108 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 162.3 (d, ¹*J*_{C-F} 247.2 Hz), 134.8 (d, ⁴*J*_{C-F} 3.0 Hz), 133.2, 131.8, 128.3, 127.4 (d, ³*J*_{C-F} 8.4 Hz), 126.8, 115.1 (d, ²*J*_{C-F} 22.1 Hz), 81.0, 55.8 ppm.

8.3.2.5 Síntesis del (*Z*)-*N*-benciliden benzamida **10a**^{54,55}



En un matraz bola seco se colocó el derivado de benzamida **9a** (0.5 g, 2.3 mmol), se adicionó K₂CO₃ (0.25 g, 1.9 mmol) y Na₂SO₄ (0.3 g, 2.2 mmol) previamente secos en horno. Posteriormente se adicionó tolueno anhidro (5-10 mL) y la mezcla de reacción se llevó a agitación calentando a reflujo por 26 h. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celita y se concentró a vacío. El residuo se trató con Hexanos hasta que se observó la formación de un sólido de color blanco que se separó por

filtración.

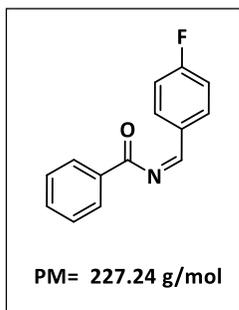
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.56 – 7.45 (m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 181.0, 164.6, 134.6, 133.6, 133.4, 133.3, 130.2, 130.0, 129.0, 128.5 ppm.

⁵⁴ Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Liang, Y.; Perman, J. A.; Antilla, J. C. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2609–2611.

⁵⁵ Sheng, J.; Chang, H.; Qian, Y.; Ma, M.; Hu, W. *Tetrahedron Lett.*, **2018**, 59, 2141-2144.

8.3.2.6 Síntesis del (Z)-N-(4-fluorobenciliden) benzamida **10b**⁵²

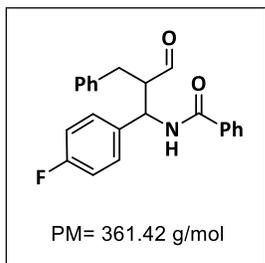


En un matraz bola seco se colocó el derivado de benzamida **9b** (0.6 g, 2.6 mmol), se adicionó K_2CO_3 (0.29 g, 2.2 mmol) y Na_2SO_4 (0.31 g, 2.2 mmol) previamente secos en horno. Posteriormente se adicionó tolueno anhidro (5-10 mL) y la mezcla de reacción se llevó a agitación calentando a reflujo por 26 h. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celita y se concentró a vacío. El residuo se trató con Hexanos hasta que se observó la formación de un sólido de color beige que se separó por filtración. Pf ($^{\circ}C$) = 82-84 $^{\circ}C$.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.00 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 180.7, 165.8 (d, $^1J_{C-F}$ = 255.6 Hz), 163.2, 133.5, 133.2, 132.2 (d, $^3J_{C-F}$ = 9.2 Hz), 130.9 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.0 Hz), 130.1, 128.5, 116.3 (d, $^2J_{C-F}$ = 22.1 Hz) ppm.

8.4 Síntesis del N-(2-benzyl-1-(4-fluorophenyl)-3-oxopropyl)benzamide **11**⁵⁶



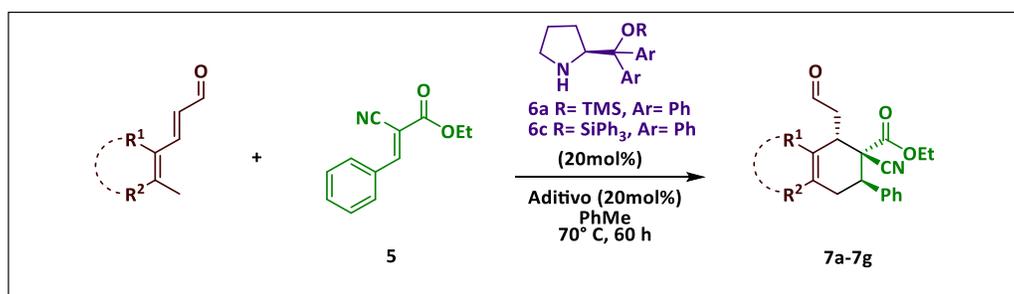
A una solución del hidrocinnamaldehído (0.15 mmol, 20 mg) en cloroformo (0.5 mL), se adicionó el cat. **6a** (20 mol%) y se mantuvo en agitación por 10 min a 50 $^{\circ}C$. Posteriormente se agregó la acilimina **10b** (0.16 mmol, 42 mg) y la reacción se mantuvo en agitación y calentando por 24 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna (40% EtOAc/Hexanos). El producto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros 70:30 dr, como un sólido viscoso de color ámbar con un 44% de rendimiento.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 (dd, J = 2.4, 1.0 Hz, 1H), 9.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H'), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 2H'), 7.56-7.47 (m, 4H'), 7.46-7.39 (m, 4H), 7.33-7.23 (m, 4H), 7.33-7.23 (m, 4H'), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 2H'), 7.06-6.98 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 2H'), 5.57 (dd, J = 8.5, 6.3 Hz, 1H'), 5.50 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 1H'), 3.09 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H'), 2.91 (dd, J = 14.4, 5.8 Hz, 1H'), 2.81 (dd, J = 14.1, 7.0 Hz, 1H) ppm.

⁵⁶ Dziedzic, P.; Schyman, P.; Kullberg, M.; Cordova, A. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 4044 – 4048.

8.5 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS CICLOADUCTOS 7a-7g

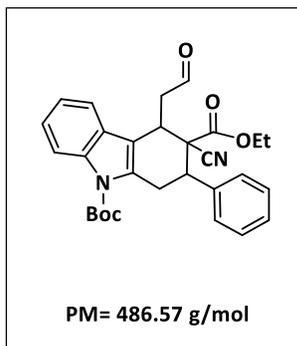
Reacción de cicloadición [4+2] organocatalítica de 2,4-dienales y cianofenilacrilato



En un vial equipado con un agitador se preparó una solución del catalizador **6a** ó **6c** (20 mol%) en tolueno (0.5-1 mL). Posteriormente se adicionó el correspondiente aldehído (2 equiv), se llevó a calentamiento a 70 °C y se mantuvo en agitación por 10-20 min. Posteriormente se agregó el dienófilo (1 equiv) y a menos que se indique lo contrario, el aditivo NaOAc (20 mol%). La mezcla de reacción se agitó por 60 h luego se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (95% Et₂O/PhMe) para **7a-7d** y por cromatografía en columna (10% EtOAc/Hexanos) para **7e-7g** respectivamente.

Síntesis de racematos: Los racematos se prepararon con base al procedimiento general de la reacción de cicloadición [4+2] anteriormente descrita, utilizando una mezcla 1:1 de los catalizadores (*S*)-**6a** y (*R*)-**6a** o una mezcla 1:1 de (*S*)-**6c** y (*R*)-**6c** según corresponda, para la síntesis de los cicloaductos **7a-7g**.

8.5.1 Síntesis del 9-(*tert*-butil) 3-etil 3-ciano-4-(2-oxoetil)-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-3,9-dicarboxilato 7a



El producto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros 88:12 dr siguiendo la metodología general para la reacción de cicloadición [4+2] organocatalítica. Se utilizó el catalizador **6a** (0.009 mmol), el aldehído **3a** (0.087 mmol, 25 mg), el cianofenilacrilato **5** (0.044 mmol, 8.8 mg), NaOAc (0.009 mmol) como aditivo en PhMe (0.5 mL). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC empleando una columna quiral Chiralcel OD-H (90:10 Hexano/*i*-PrOH), flujo: 1 mL/min, λ = 210 nm:

τ_{mayor} = 8.72 min, τ_{menor} = 6.99 min.

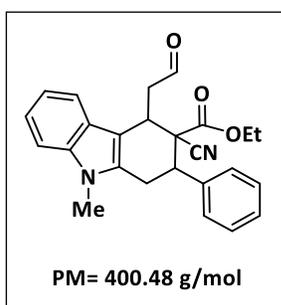
El producto deseado se observó como un sólido en forma de espuma de color amarillo con un rendimiento del 84% y 86% *ee*.

El producto también se logró con un dr de 92:8, empleando la metodología general de síntesis anteriormente descrita, el catalizador **6c**, sin el uso de aditivo. Se observó un 79% de rendimiento y 98% *ee* (λ = 210 nm: τ_{mayor} = 9.00 min, τ_{menor} = 7.26 min).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.38-7.28 (m, 6H), 4.58 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.66 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.60-3.46 (m, 3H), 2.84 (d, *J* = 19.5 Hz, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 198.69, 167.25, 150.35, 138.57, 136.34, 134.31, 128.78, 128.76, 128.23, 127.31, 124.67, 123.16, 118.49, 117.25, 116.15, 115.37, 84.53, 63.06, 51.26, 45.82, 42.59, 34.48, 31.93, 28.35, 13.62.

8.5.2 Síntesis del etil 3-ciano-9-metil-4-(2-oxoetil)-2-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato 7b



El producto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros 80:20 dr empleando la metodología general para la reacción de cicloadición [4+2] organocatalítica. Se utilizó el catalizador **6a** (0.015 mmol), el 2,4-dienal **3b** (0.15 mmol, 30 mg), el cianofenilacrilato **5** (0.07 mmol, 15 mg), el NaOAc (0.015 mmol) como aditivo en PhMe (0.8 mL). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC empleando una columna quiral Chiralcel AD-H (90:10 Hexano/*i*-PrOH), flujo: 1 mL/min, λ = 210 nm:

τ_{mayor} =40.55 min, τ_{menor} = 26.53 min.

El producto deseado se observó como un sólido en forma de espuma de color amarillo con un rendimiento del 79% y 2.7% *ee*.

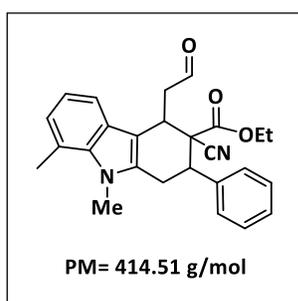
El producto también se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros 78:22 dr empleando la metodología general de síntesis anteriormente descrita, el catalizador **6c**, sin el uso de aditivo. El producto se obtuvo con un 86% de rendimiento y 32% *ee* ($\lambda = 210$ nm: $\tau_{\text{mayor}} = 40.72$ min, $\tau_{\text{menor}} = 26.59$ min).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.42-7.29 (m, 6H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 4.57 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 199.79, 167.68, 138.19, 137.67, 134.33, 128.92, 128.62, 128.58, 125.16, 121.65, 119.72, 118.54, 117.25, 109.49, 106.63, 62.95, 57.74, 47.56, 46.45, 36.69, 29.49, 27.57, 13.63 ppm.

8.5.3 Síntesis del etil 3-ciano-8,9-dimetil-4-(2-oxoetil)-2-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato

7c



El producto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros 74:26 dr empleando la metodología general para la reacción de cicloadición [4+2] organocatalítica. Se utilizó el catalizador **6a** (0.012 mmol), el 2,4-dienal **3c** (0.12 mmol, 25 mg), el cianofenilacrilato **5** (0.06 mmol, 12 mg), el NaOAc (0.012 mmol) como aditivo en PhMe (1 mL). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC empleando una columna quiral

Chiralcel AD-H (90:10 Hexano/*i*-PrOH), flujo: 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm: $\tau_{\text{mayor}} = 34.59$ min, $\tau_{\text{menor}} = 25.93$ min.

El producto deseado se observó como un sólido en forma de espuma de color amarillo con un rendimiento del 86% y 3.6% *ee*.

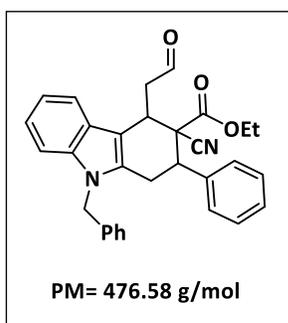
El producto también se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros 69:31 dr empleando la metodología general de síntesis anteriormente descrita, el catalizador **6c**, sin el uso de aditivo. Para este caso, el producto se obtuvo con un 89% de rendimiento y 36% *ee* ($\lambda = 210$ nm: $\tau_{\text{mayor}} = 34.44$ min, $\tau_{\text{menor}} = 25.92$ min).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 4.55 (dd, $J = 6.4, 3.5$ Hz, 1H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (dd, $J =$

12.6, 3.5 Hz, 1H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 16.5, 4.6$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 199.84, 167.74, 138.26, 136.56, 134.80, 128.90, 128.82, 128.74, 128.59, 125.97, 124.83, 121.49, 119.78, 116.56, 106.80, 62.94, 57.79, 47.58, 46.43, 36.47, 32.73, 27.90, 20.54, 13.64 ppm.

8.5.4 Síntesis del etil 9-bencil-3-ciano-4-(2-oxoetil)-2-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato 7d



El producto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros 80:20 dr empleando la metodología general para la reacción de cicloadición [4+2] organocatalítica. Se utilizó el catalizador **6a** (0.009 mmol), el aldehído **3d** (0.09 mmol, 25 mg), el cianofenilacrilato **5** (0.04 mmol, 9 mg), el NaOAc (0.009 mmol) como aditivo en PhMe (0.5 mL). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC empleando una columna quiral Chiralcel OD-H (90:10 Hexano/*i*PrOH), flujo: 1 mL/min, $T = 35^\circ\text{C}$, $\lambda = 210$ nm: $\tau_{\text{mayor}} = 18.37$

min, $\tau_{\text{menor}} = 12.58$ min.

El producto deseado se observó como un sólido de color ámbar en forma de espuma con un rendimiento del 88% y 65% *ee*.

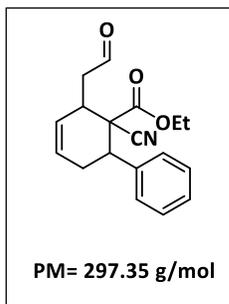
El producto también se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros 62:38 dr empleando la metodología general de síntesis anteriormente descrita, el catalizador **6c**, sin el uso de aditivo.

Para este caso, el producto se obtuvo con un 90% de rendimiento y 98% *ee* ($\lambda = 210$ nm: $\tau_{\text{mayor}} = 18.24$ min, $\tau_{\text{menor}} = 15.01$ min).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 7.46-7.09 (m, 12H), 6.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.65-4.61 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.65 (dd, $J = 12.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.56 (ddd, $J = 19.2, 4.4, 1.2$ Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.15 (ddd, $J = 19.2, 6.5, 1.1$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 16.5, 4.4$ Hz, 1H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 199.71, 167.66, 138.04, 137.50, 137.09, 134.29, 129.08, 128.87, 128.59, 128.56, 127.68, 125.94, 125.39, 121.97, 120.03, 118.68, 117.12, 110.05, 107.37, 62.96, 57.89, 47.47, 46.62, 46.43, 36.64, 27.44, 13.64 ppm.

8.5.5 Síntesis del etil 2-ciano-3-(2-oxoetil)-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato 7e



El producto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros 82:18 dr empleando la metodología general para la reacción de cicloadición [4+2] organocatalítica.

Se utilizó el catalizador **6a** (0.26 mmol), el 2,4-hexadienal (2.60 mmol, 0.25 g), el cianofenilacrilato **5** (1.30 mmol, 0.26 g), el NaOAc (0.26 mmol) como aditivo en PhMe (5 mL). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC

empleando una columna quiral Chiralcel OD-H (90:10 Hexano/*i*-PrOH), flujo: 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm: $\tau_{\text{mayor}} = 14.92$ min, $\tau_{\text{menor}} = 11.87$ min.

El producto deseado se observó como un aceite viscoso de color café-rojizo con un rendimiento del 75% y 93% *ee*.

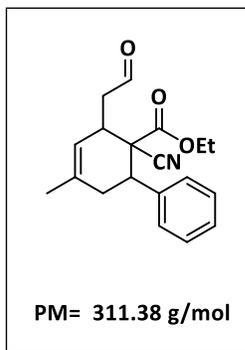
El producto también se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros 96:4 dr empleando la metodología general de síntesis anteriormente descrita; el 2,4-hexadienal (0.26 mmol, 25 mg), el cianofenilacrilato **5** (0.13 mmol, 26 mg), el catalizador **6c** (0.026 mmol) sin el uso de aditivo.

El producto se obtuvo con un 73% de rendimiento y 98% *ee* ($\tau_{\text{mayor}} = 14.96$ min, $\tau_{\text{menor}} = 11.92$ min).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.66 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 5.98-5.94 (m, 1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.25 (dd, *J* = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 18.8, 8.0 Hz, 1H), 2.68 (ddq, *J* = 18.6, 11.4, 2.3 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 18.8, 4.7 Hz, 1H), 2.45 (dt, *J* = 18.8, 4.8 Hz, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 198.62, 167.26, 139.27, 128.65, 128.63, 127.98, 127.80, 126.46, 62.81, 51.32, 45.73, 41.22, 37.25, 31.21, 13.65 ppm.

8.5.6 Síntesis del etil 2-ciano-5-metil-3-(2-oxoetil)-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxylate 7f



El producto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros 75:25 dr empleando la metodología general para la reacción de cicloadición [4+2] organocatalítica. Se utilizó el catalizador **6a** (0.045 mmol), el 2,4-hexadienal **4a** (0.45 mmol, 50 mg), el cianofenilacrilato **5** (0.23 mmol, 46 mg), el NaOAc (0.045 mmol) como aditivo en PhMe (0.5 mL). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC empleando una columna quiral Chiralcel OD-H (95:5 Hexano/*i*-PrOH), flujo: 0.5 mL/min, T= 40°C, $\lambda = 210$ nm: $\tau_{\text{mayor}} = 22.59$ min,

$\tau_{\text{menor}} = 21.44$ min.

El producto deseado se observó como un aceite viscoso de color amarillo translúcido con un rendimiento del 79 % y 90% *ee*.

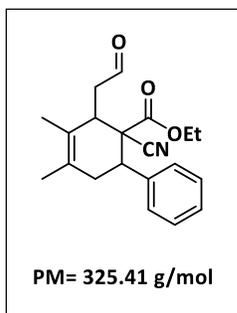
El producto también se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros 95:5 dr empleando la metodología general de síntesis anteriormente descrita, el catalizador **6c**, sin el uso de aditivo.

Para este caso, el producto se obtuvo con un 81% de rendimiento y 98% *ee* ($\lambda = 210$ nm: $\tau_{\text{mayor}} = 22.60$ min, $\tau_{\text{menor}} = 21.61$ min).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.34-7.23 (m, 3H), 5.43 (s, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.56 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 11.3, 5.4$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 18.7, 7.8$ Hz, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.31 (dd, $J = 18.4, 5.6$ Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 198.93, 167.40, 139.31, 135.45, 128.58, 127.89, 120.74, 118.86, 62.73, 51.23, 45.99, 41.47, 37.41, 35.94, 23.15, 13.62 ppm.

8.5.7 Síntesis del etil 2-ciano-4,5-dimetil-3-(2-oxoetil)-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato **7g**



El producto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros 88:12 dr siguiendo la metodología general para la reacción de cicloadición [4+2] organocatalítica. Se utilizó el catalizador **6a** (0.032 mmol), el 2,4-hexadienal **4b** (0.32 mmol, 40 mg), el cianofenilacrilato **5** (0.16 mmol, 32 mg), el NaOAc (0.032 mmol) como aditivo en PhMe (0.8 mL). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC empleando una columna quiral Chiralcel OD-H (95:5 Hexano/*i*-PrOH), flujo: 0.5 mL/min, $T = 40^\circ\text{C}$, $\lambda = 210$ nm: $\tau_{\text{mayor}} = 19.26$ min,

$\tau_{\text{menor}} = 16.27$ min.

El producto deseado se observó como un aceite viscoso de color amarillo translúcido con un rendimiento del 83% y 93% *ee*.

El producto también se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros 92:8 dr empleando la metodología general de síntesis anteriormente descrita, el catalizador **6c**, sin el uso de aditivo.

Para este caso, el producto se obtuvo con un 85% de rendimiento y 97% *ee* ($\lambda = 210$ nm: $\tau_{\text{mayor}} = 19.29$ min, $\tau_{\text{menor}} = 16.29$ min).

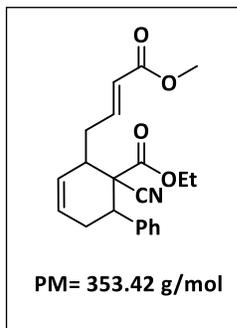
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.67 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.46 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.31-3.19 (m, 2H), 2.61 (dd, $J = 18.1, 12.3$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 19.4$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 18.1, 5.8$ Hz, 1H), 1.71 (s, 6H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 199.23, 167.56, 139.35, 128.58, 128.51, 128.39, 127.82, 124.38, 118.94, 62.75, 51.88, 44.34, 42.38, 41.19, 37.67, 19.12, 18.09, 13.59 ppm.

8.6 TRANSFORMACIONES

Reacción de olefinación de Wittig

8.6.1 Síntesis del etil (*E*)-2-ciano-3-(4-metoxi-4-oxobut-2-en-1-il)-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato **12a**⁵⁷



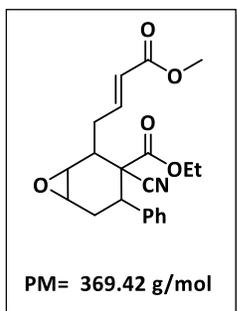
A una solución del cicloadducto **7e** (0.10 mmol, 30 mg) en CHCl_3 (0.5 mL), se adicionó el acetato de metiltrifenilfosforanilideno (0.12 mmol, 50 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (10% EtOAc/Hexanos). El producto se obtuvo como un aceite de color ligeramente amarillo translúcido con un 54% de rendimiento.

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 6.90 (ddd, $J = 15.1, 8.1, 6.6$ Hz, 1H), 6.01-5.96 (m, 1H), 5.90 (dt, $J = 15.6, 1.5$ Hz, 1H), 5.76 (ddd, $J = 10.2, 4.7, 2.3$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.35 (dd, $J = 10.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.62 (ddq, $J = 17.9, 10.7, 2.4$ Hz, 1H), 2.51-2.40 (m, 3H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.55, 166.45, 144.91, 140.12, 128.61, 128.59, 128.09, 127.80, 125.75, 123.84, 118.96, 62.68, 51.92, 51.74, 42.67, 40.51, 34.99, 31.62, 13.85 ppm.

Reacción de epoxidación

8.6.2 Síntesis del etil (*E*)-3-ciano-2-(4-metoxi-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fenil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato **12b**⁵⁸



Una solución de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (0.10 mmol, 18 mg) en DCM (0.3 mL) se adicionó a 0 °C a una solución en agitación del cicloadducto **12a** (0.05 mmol, 18 mg) en DCM (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó por 5 h a 0 °C posteriormente se llevó a temperatura ambiente. Se añadió agua y se realizó una extracción con DCM. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a vacío y el residuo del crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (10% EtOAc/Hexanos), obteniéndose el producto como un aceite de color ligeramente amarillo translúcido con un 95% de rendimiento.

⁵⁷ Zu, L.; Zhang, S.; Xie, H.; Wang, W. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1627-1630.

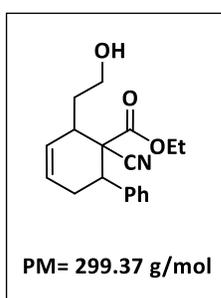
⁵⁸ Cruz Cruz, D.; Mose, R.; Villegas Gómez, C.; Torbensen, S. V.; Larsen, M. S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 11331 – 11335.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (dd, *J* = 15.1, 7.7 Hz, 3H), 7.00 (dt, *J* = 15.1, 7.4 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.36 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.52-2.44 (m, 2H), 2.27 (dt, *J* = 12.9, 5.8 Hz, 1H), 1.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.57, 165.55, 144.31, 139.34, 128.76, 128.35, 127.93, 124.52, 119.12, 62.81, 54.74, 51.87, 51.77, 51.59, 41.30, 37.05, 31.30, 30.84, 13.76 ppm.

Reacción de reducción del aldehído

8.6.3 Síntesis del etil 2-ciano-3-(2-hidroxietyl)-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato 15a⁵⁹



Una solución del cicloaducto **7e** (0.08 mmol, 25 mg) en MeOH (0.5 mL) se llevó a -10°C. Se adicionó NaBH₄ (0.12 mmol, 4.8 mg) y la reacción se mantuvo en agitación a la misma temperatura por 3 h. Posteriormente se añadió una solución saturada de NaCl al crudo de reacción y se realizó extracción con DCM (3x5 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto se obtuvo sin purificación alguna en forma de un aceite de

color ligeramente amarillo translúcido con 42% de rendimiento.

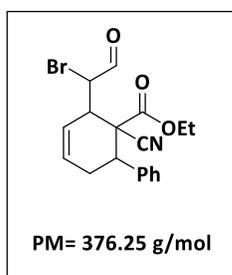
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.47 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 5.96 (dddd, *J* = 10.3, 4.1, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 5.89 (ddt, *J* = 10.2, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.80 (dt, *J* = 11.3, 5.8 Hz, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.35 (dd, *J* = 10.9, 5.8 Hz, 1H), 3.05 (dt, *J* = 9.5, 4.4 Hz, 1H), 2.61 (ddq, *J* = 18.9, 11.0, 2.3 Hz, 1H), 2.47 (dt, *J* = 19.1, 5.0 Hz, 1H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.80, 140.62, 128.58, 128.56, 127.66, 127.65, 126.16, 119.44, 62.55, 60.22, 52.06, 40.63, 40.34, 35.05, 32.07, 13.90 ppm.

⁵⁹ Jiang, H.; Cruz, D. C.; Li, Y.; Lauridsen, V. H.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 5200-5207.

Funcionalización en α al carbonilo: α -bromación del aldehído **7e**

8.6.4 Síntesis del etil 3-(1-bromo-2-oxoetil)-2-ciano-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato **13**⁶⁰



Se preparó una solución del cicloaducto **7e** (25 mg, 0.084 mmol) en DCM/Pentano (1:3, 0.8 mL) y se llevó a -10 °C en agitación. Se adicionó el catalizador **6a** (0.017 mmol), ácido benzoico (0.017 mmol) y posteriormente se agregó *N*-bromosuccinimida (30 mg, 0.168 mmol). La reacción se agitó a la misma temperatura hasta consumirse totalmente el cicloaducto de partida y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (30% EtOAc/Hexanos). El producto se obtuvo como un aceite de color café rojizo translúcido con un 40% de rendimiento.

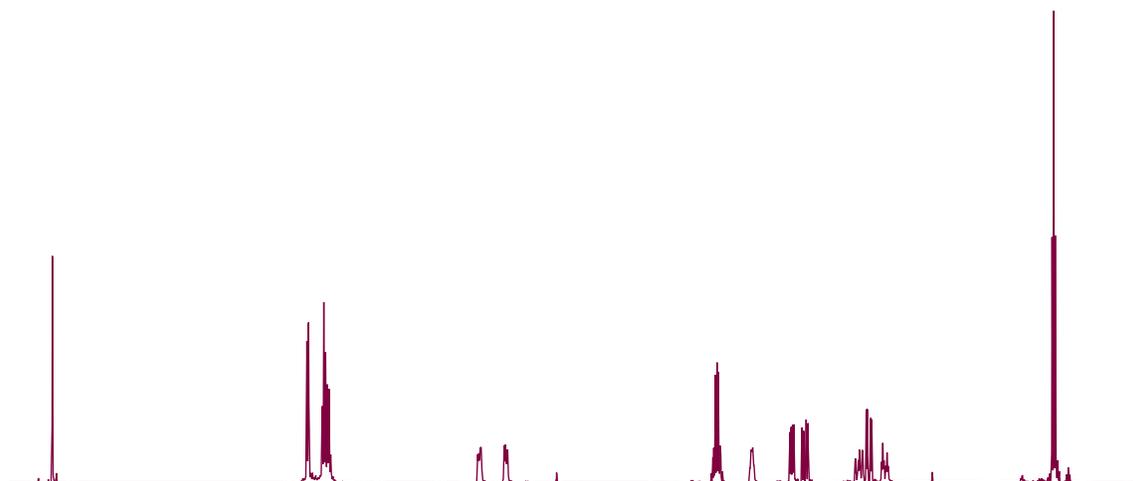
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 6.14 (ddt, J = 10.3, 4.4, 2.0 Hz, 1H), 5.89 (ddt, J = 10.0, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 2.74 (ddq, J = 18.7, 11.5, 2.4 Hz, 1H), 2.55 (dt, J = 19.0, 5.7 Hz, 1H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

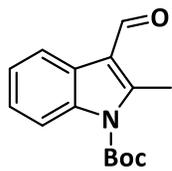
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 188.49, 167.73, 138.45, 129.96, 128.83, 128.72, 128.31, 124.82, 117.90, 63.30, 54.99, 51.92, 42.05, 40.18, 31.01, 13.53 ppm.

⁶⁰ Bertelsen, S.; Halland, N.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Braunton, A.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **2005**, *38*, 4821-4823.

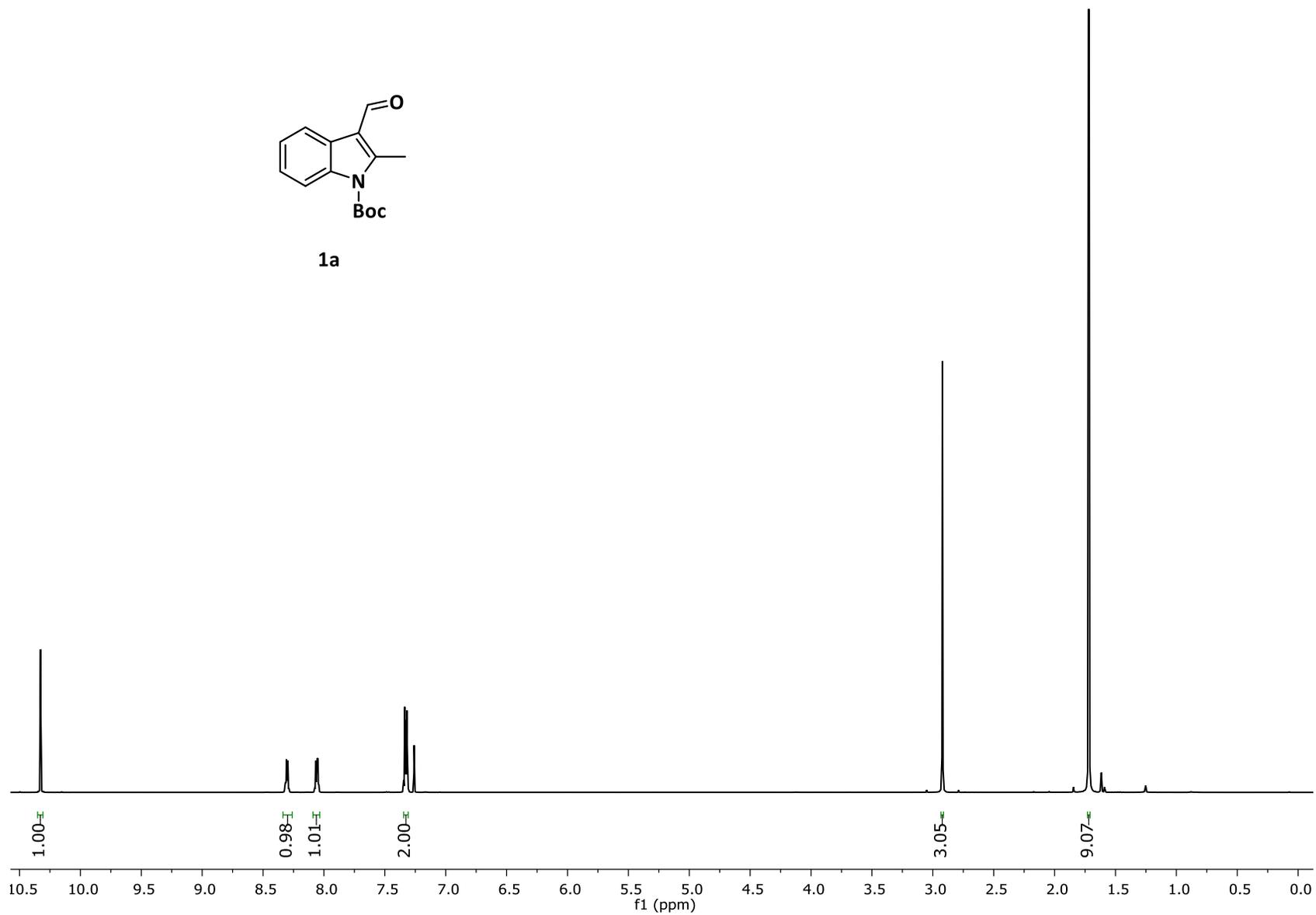
ANEXO

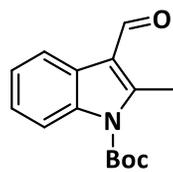
Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C



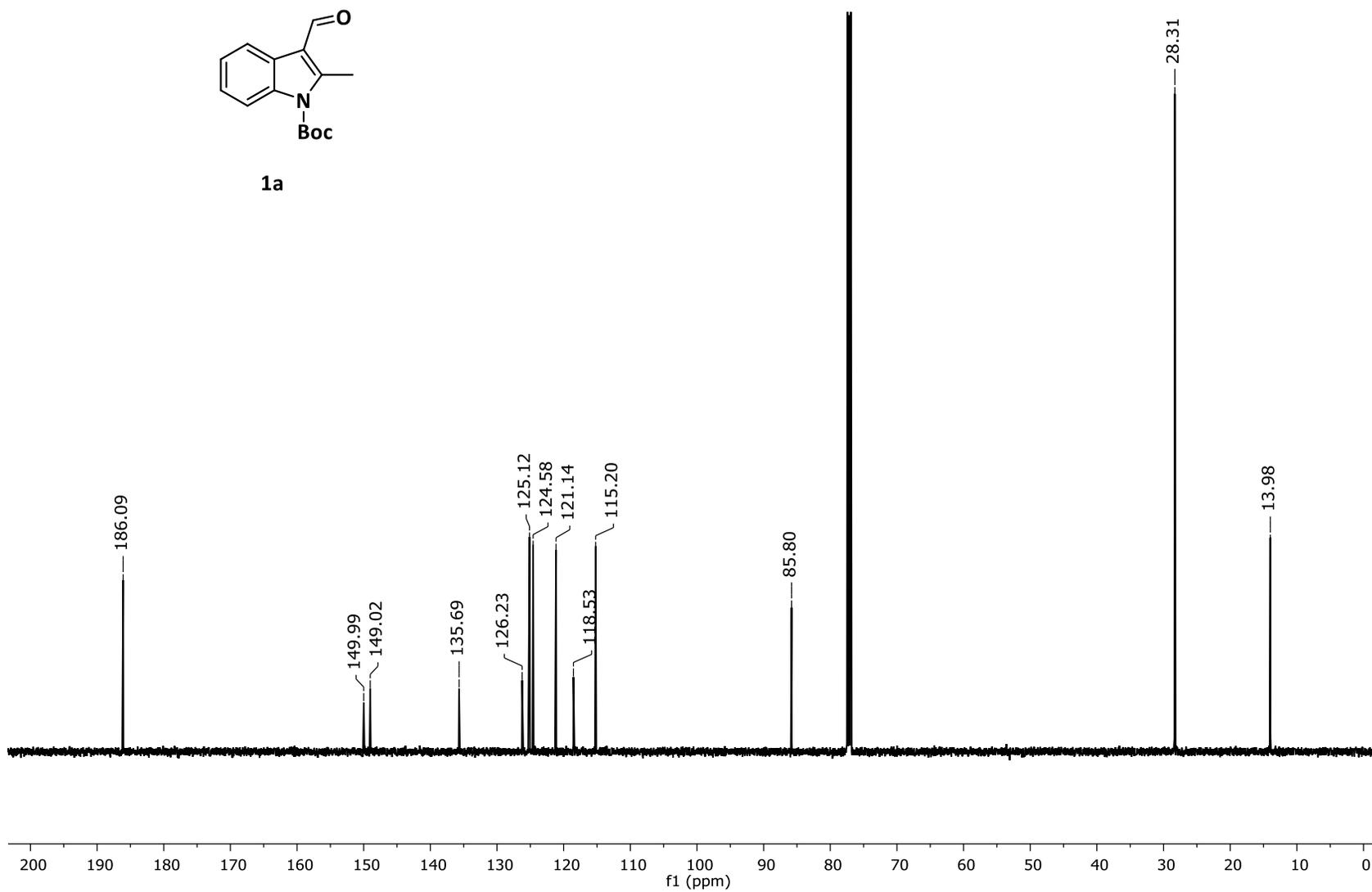


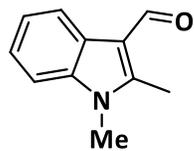
1a



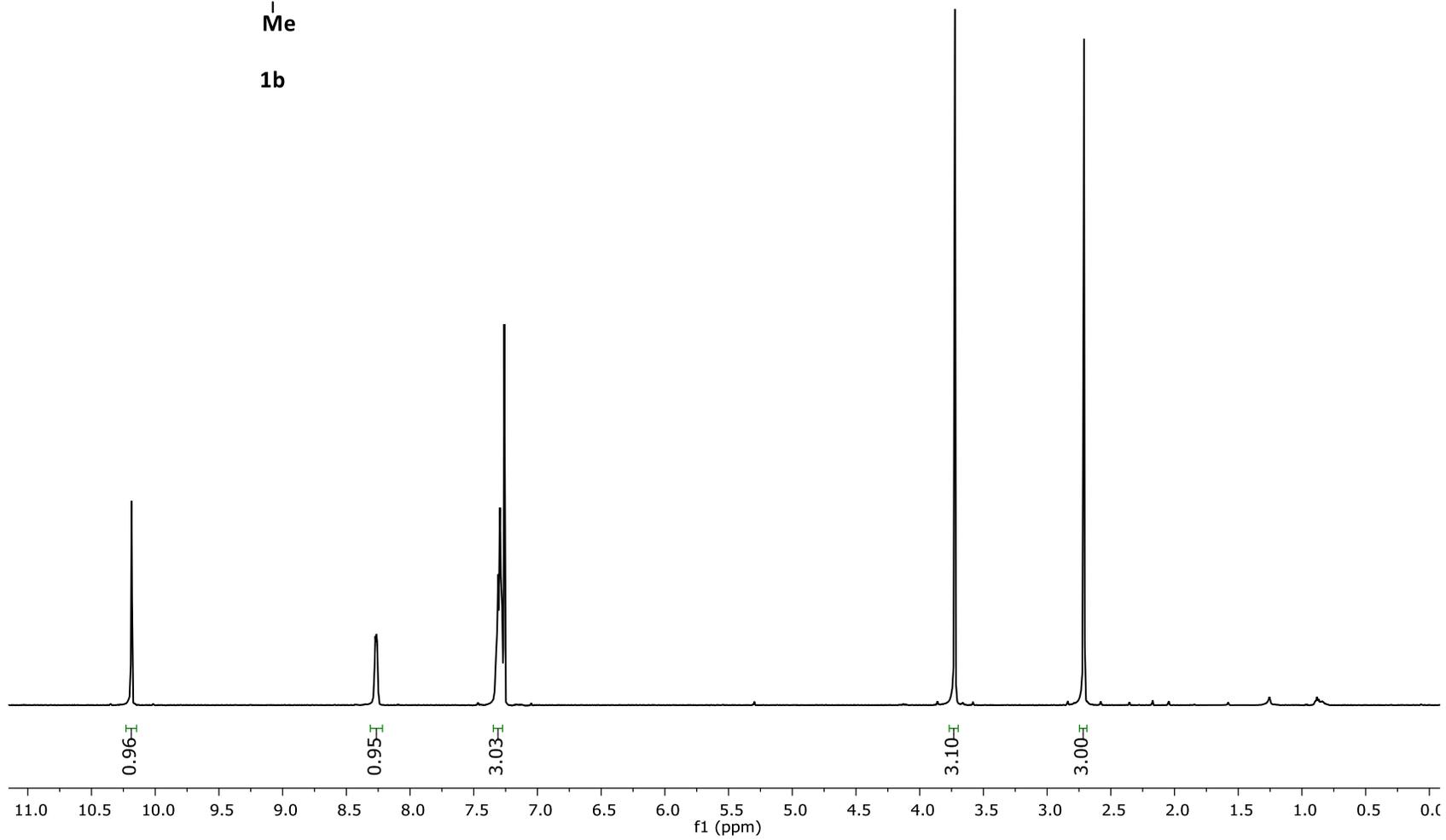


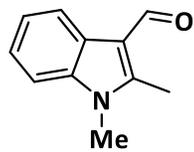
1a



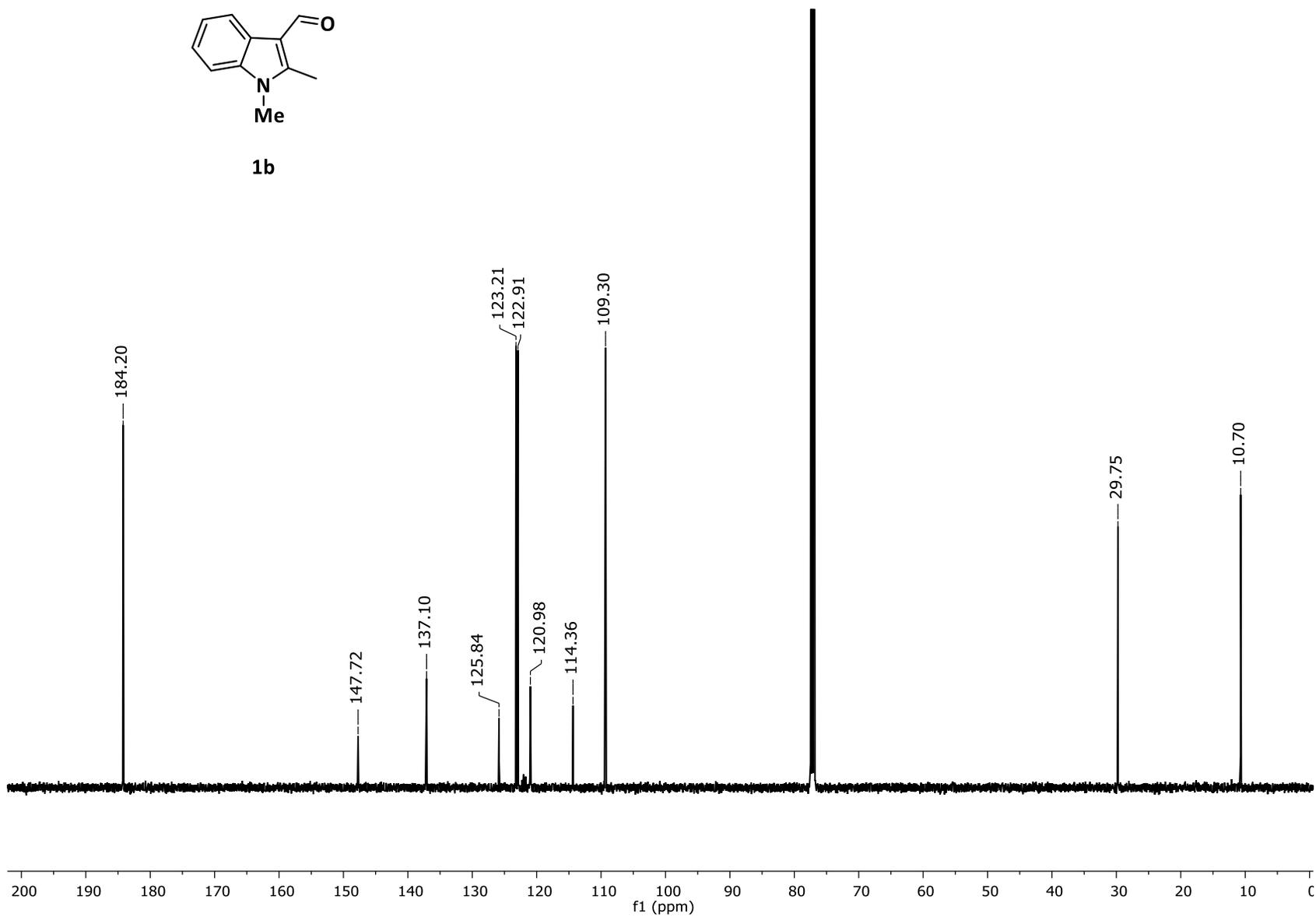


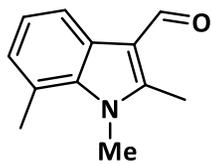
1b



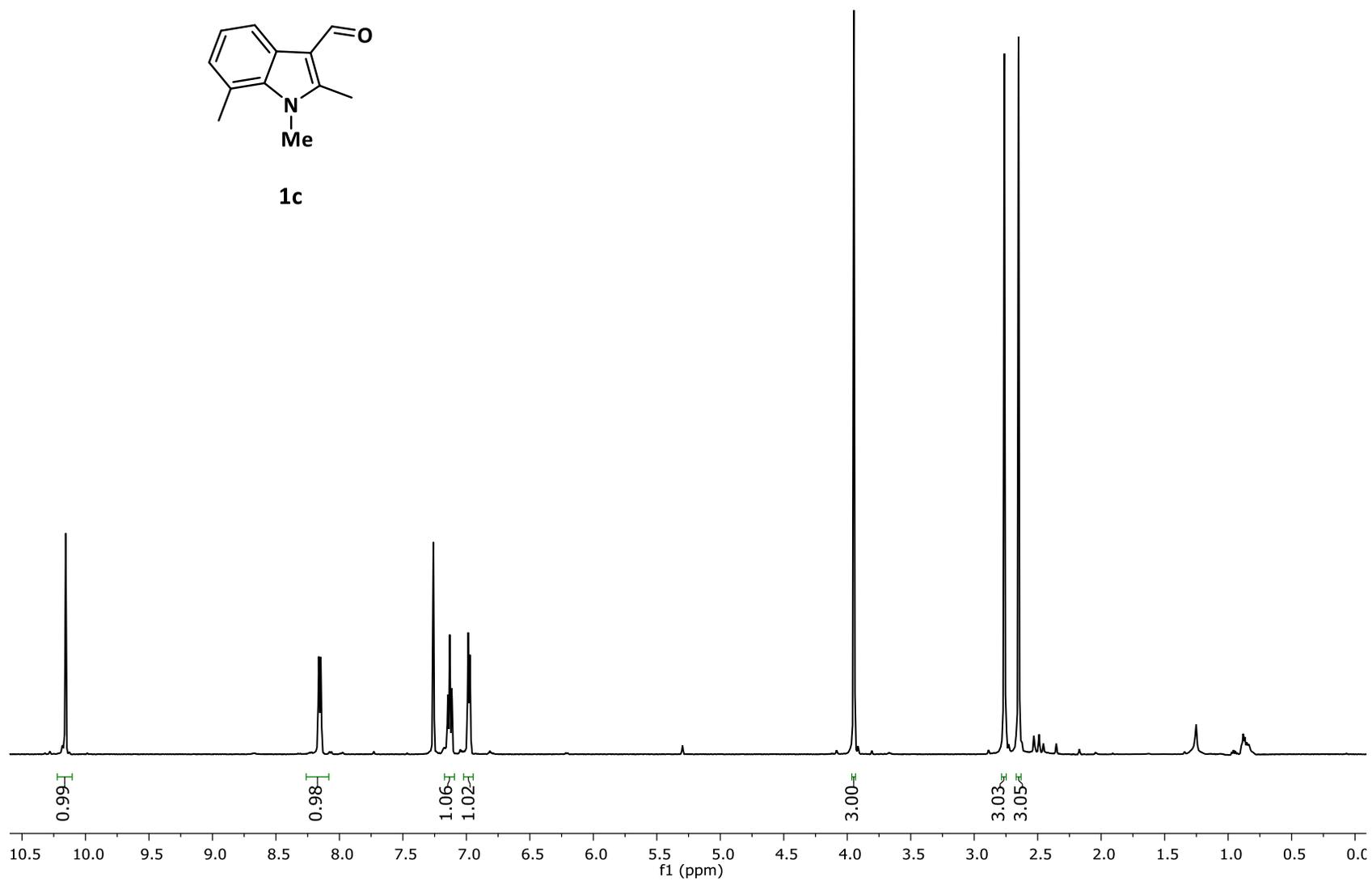


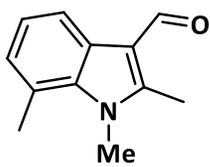
1b



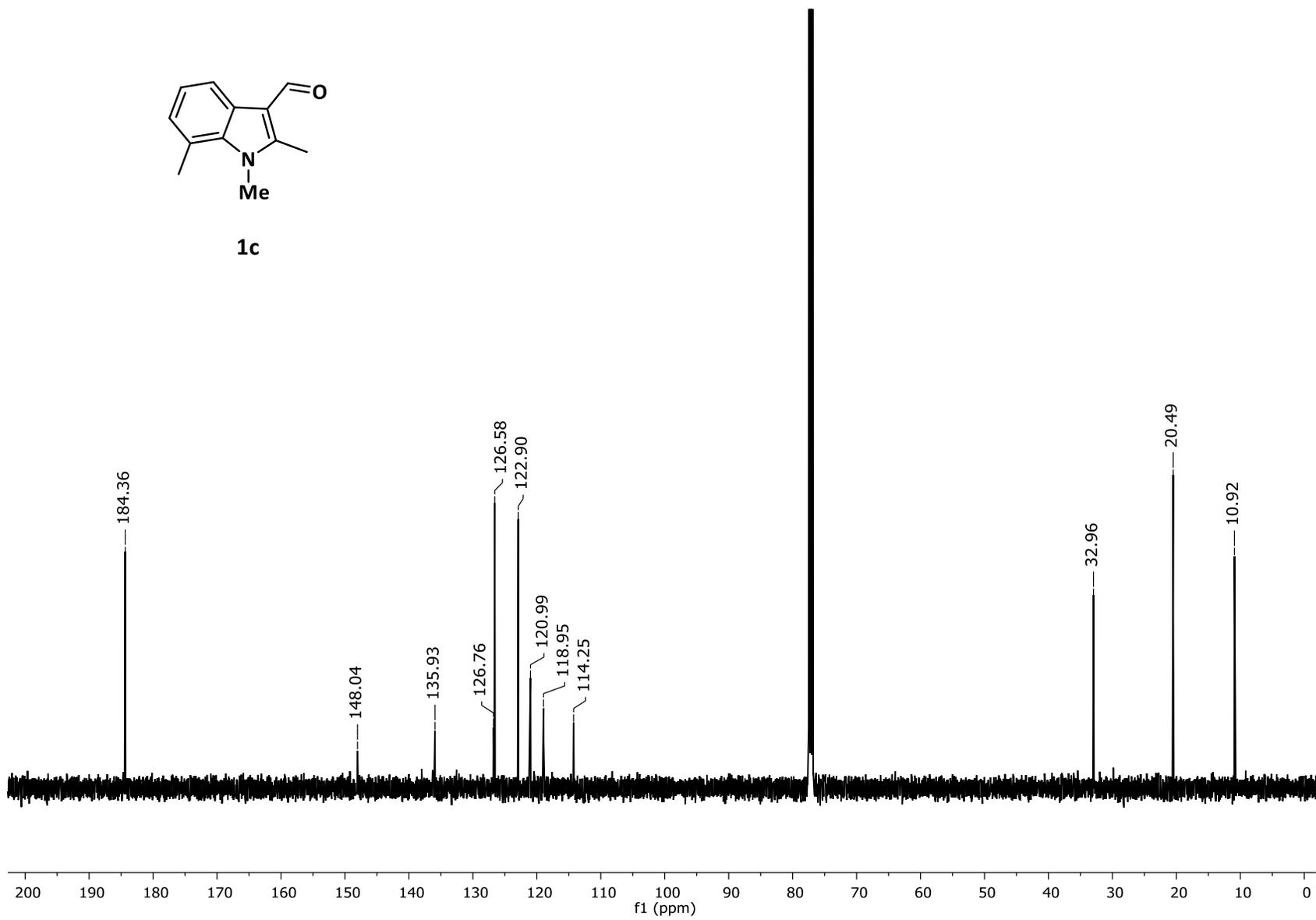


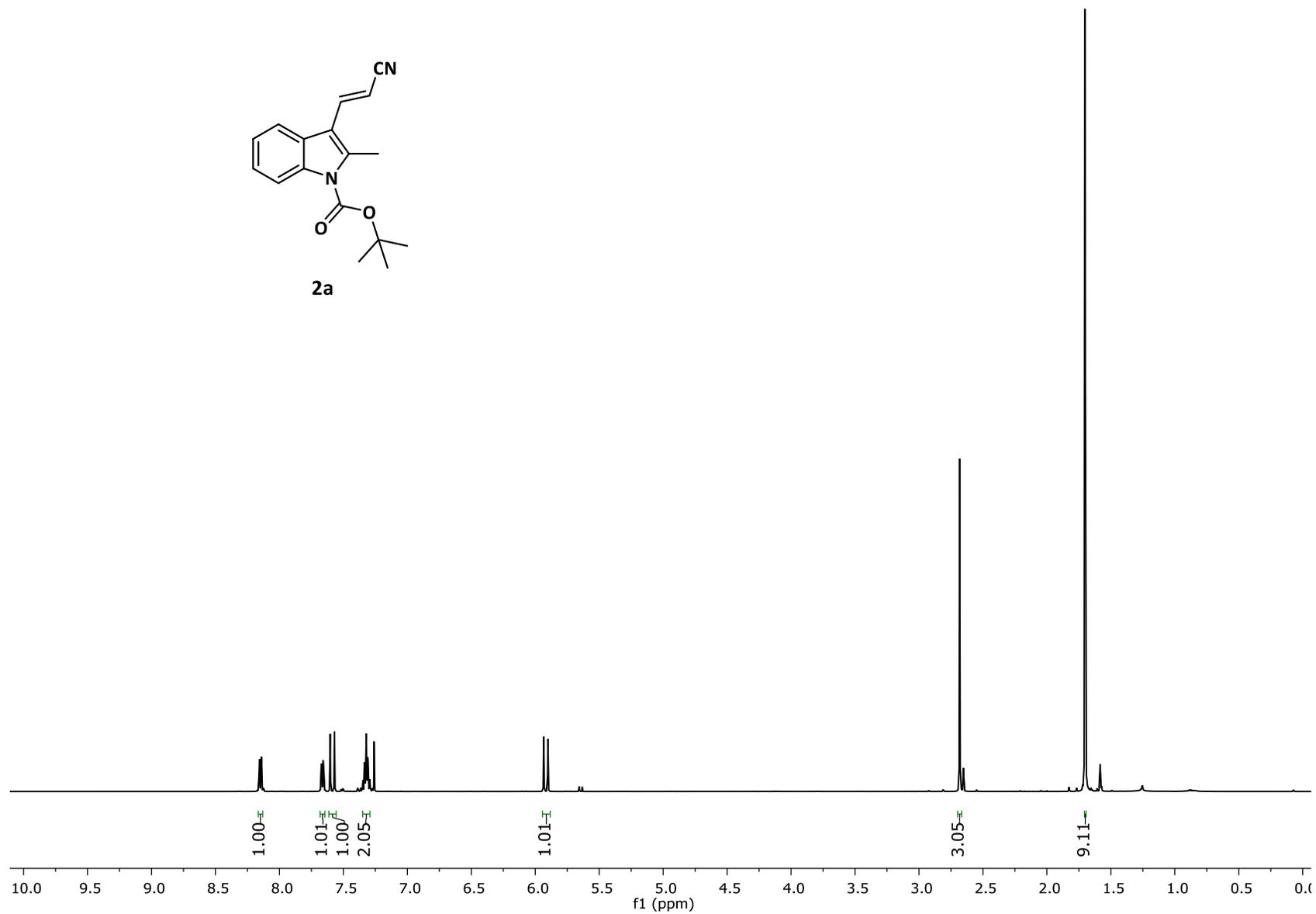
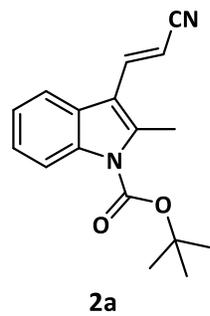
1c

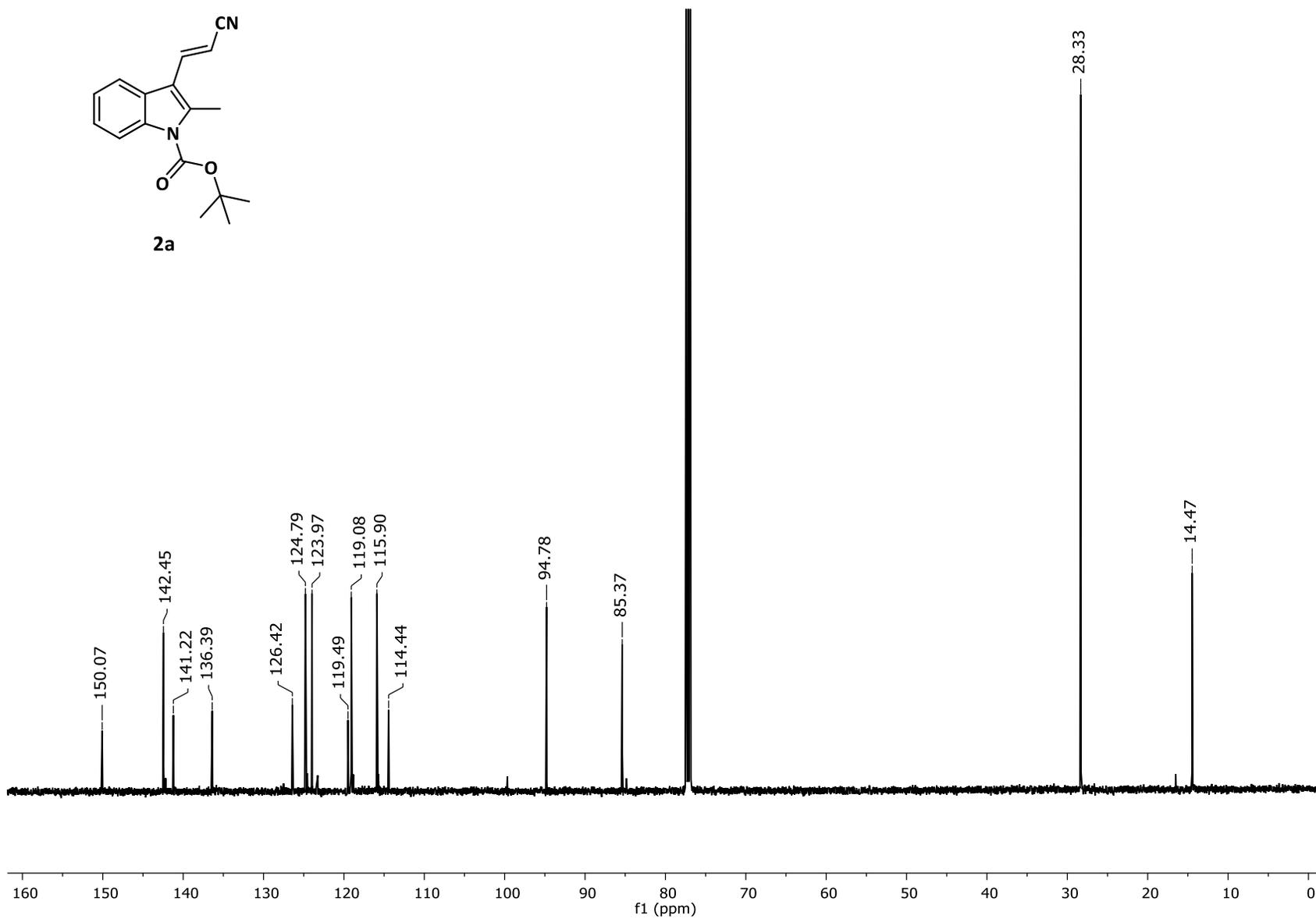
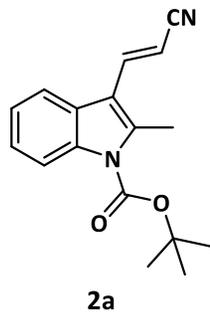


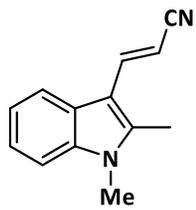


1c

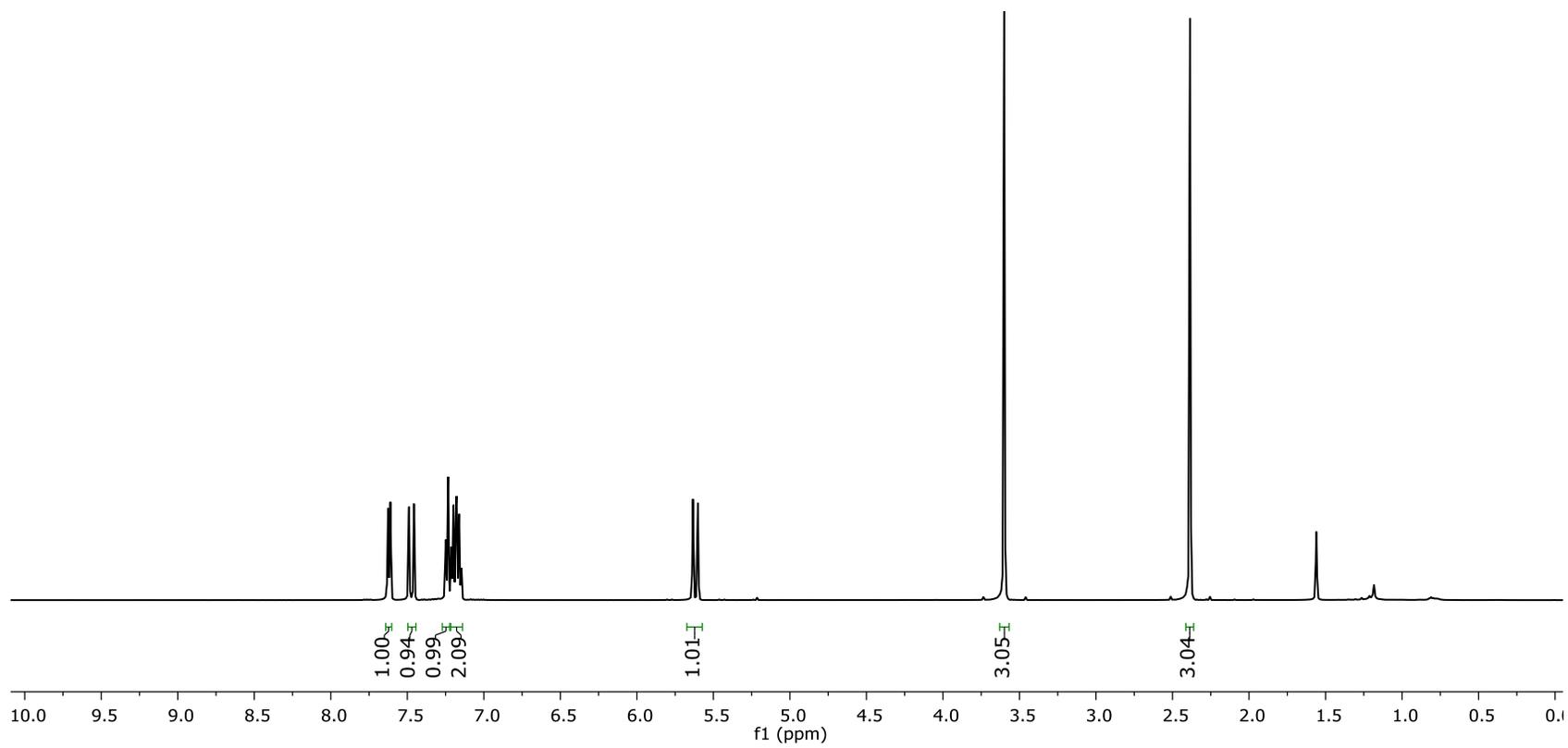


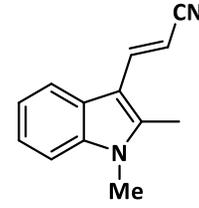




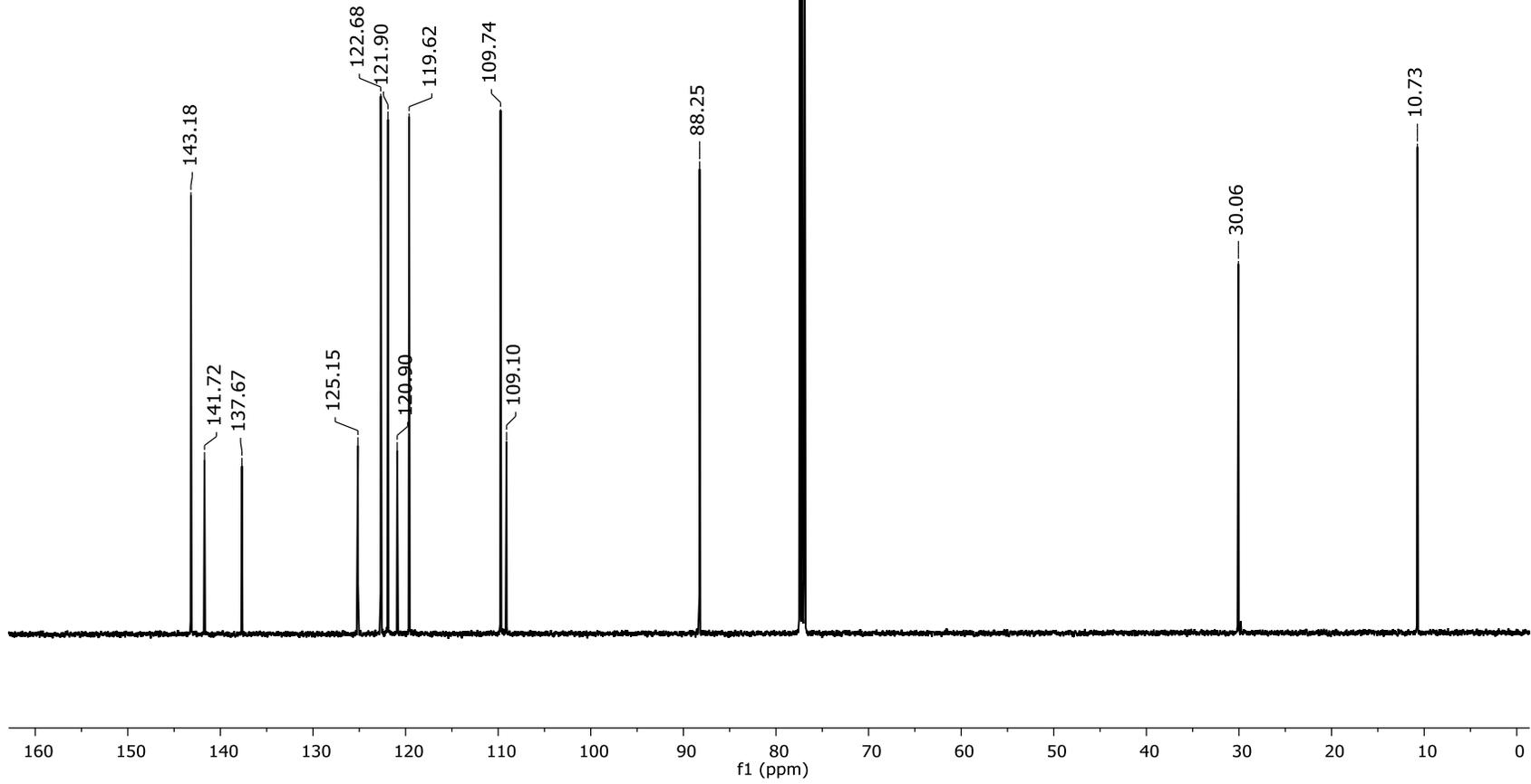


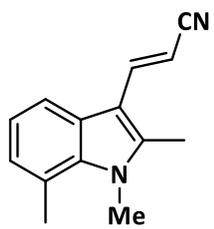
2b



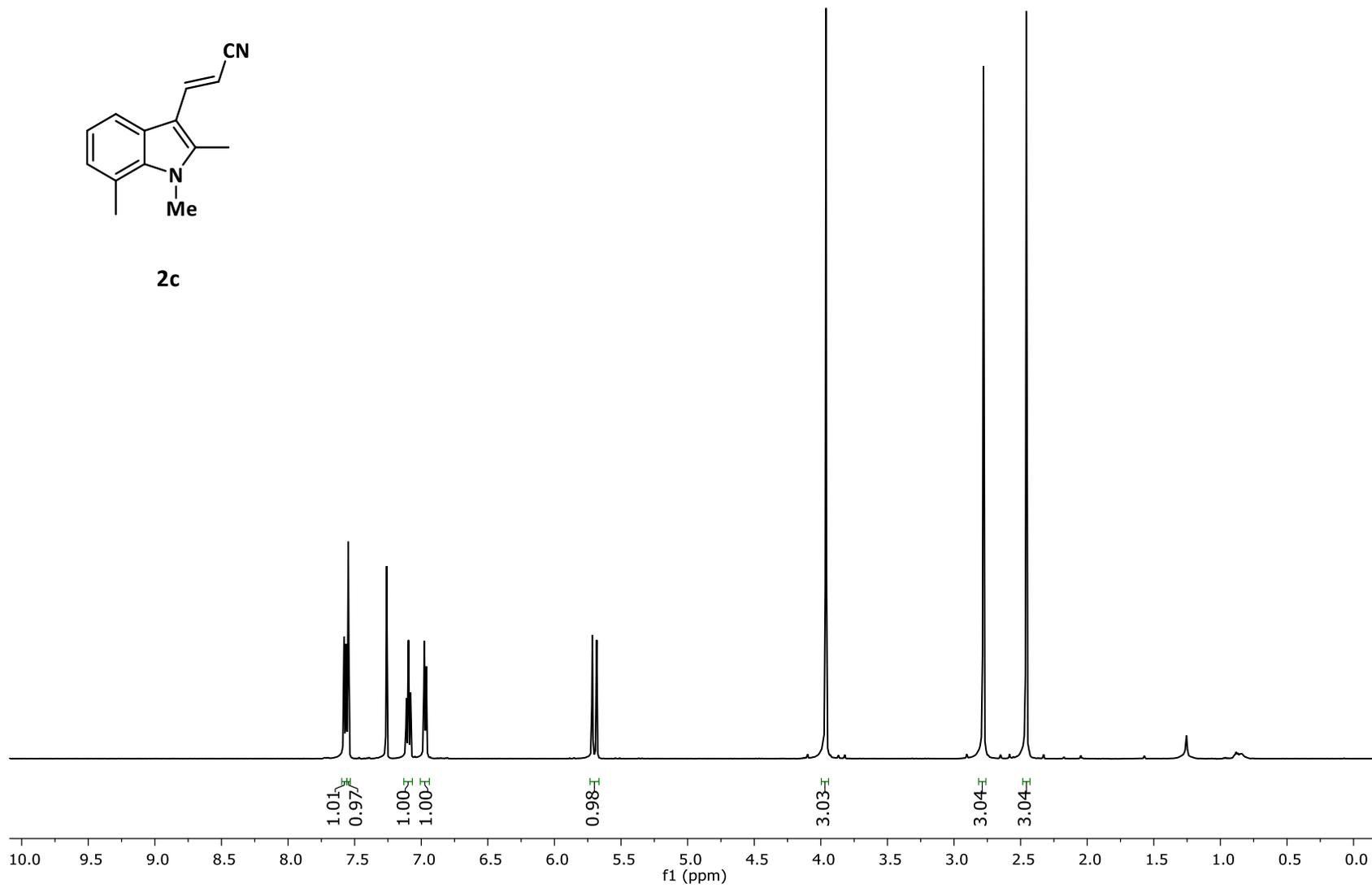


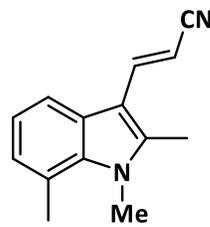
2b



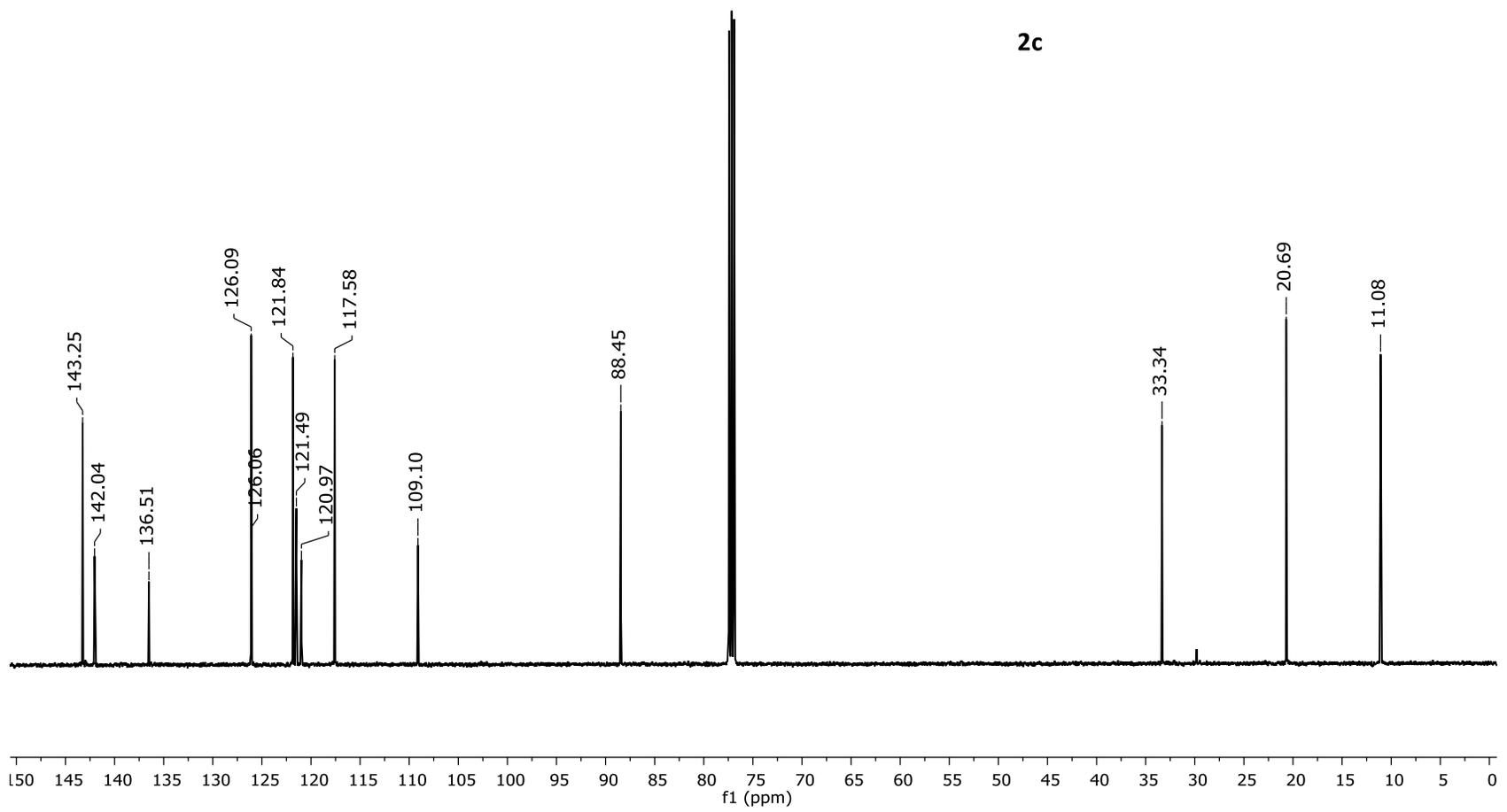


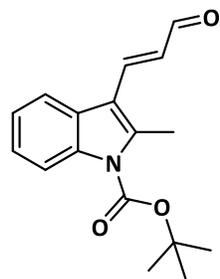
2c



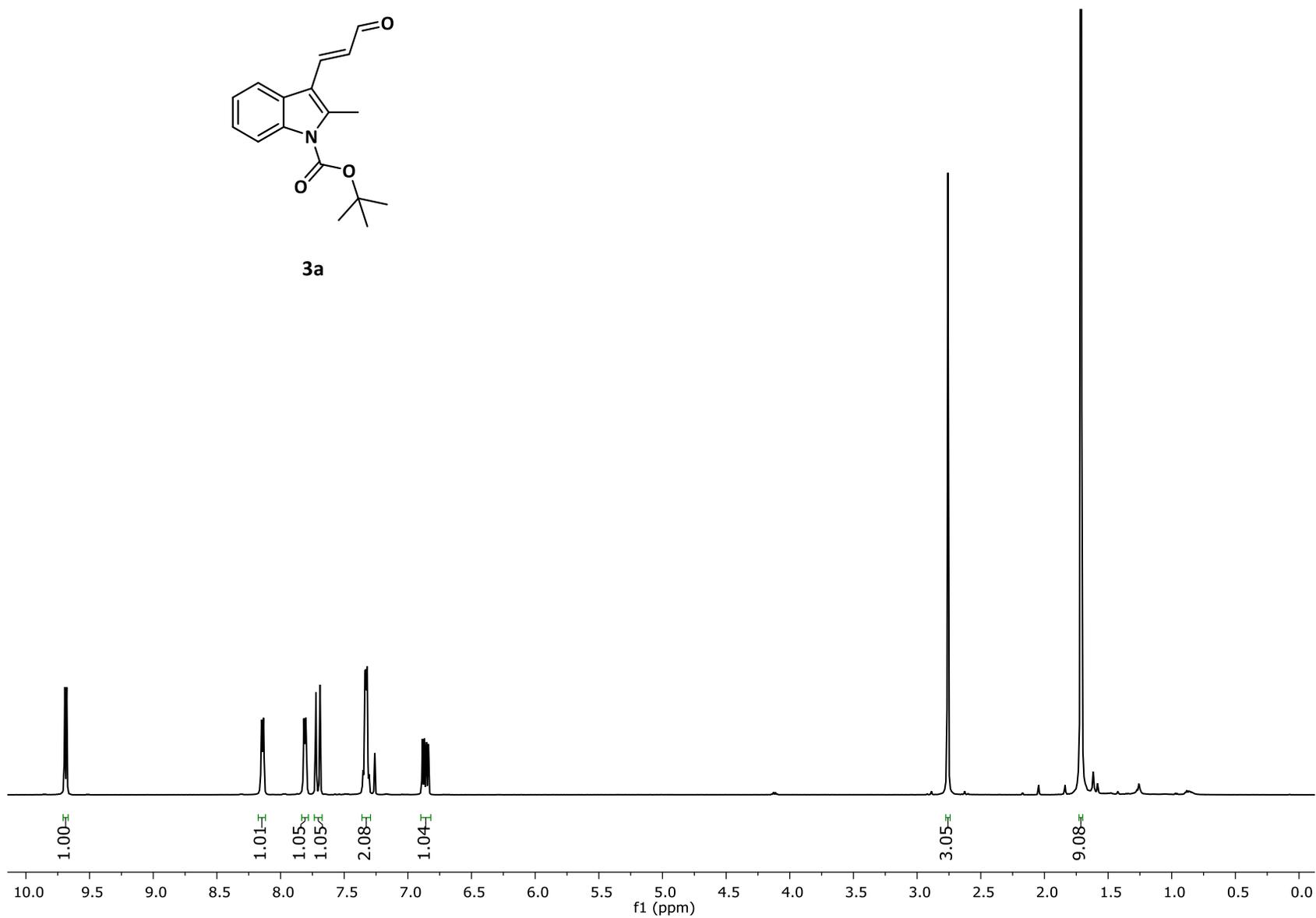


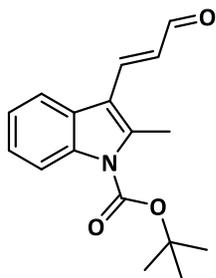
2c



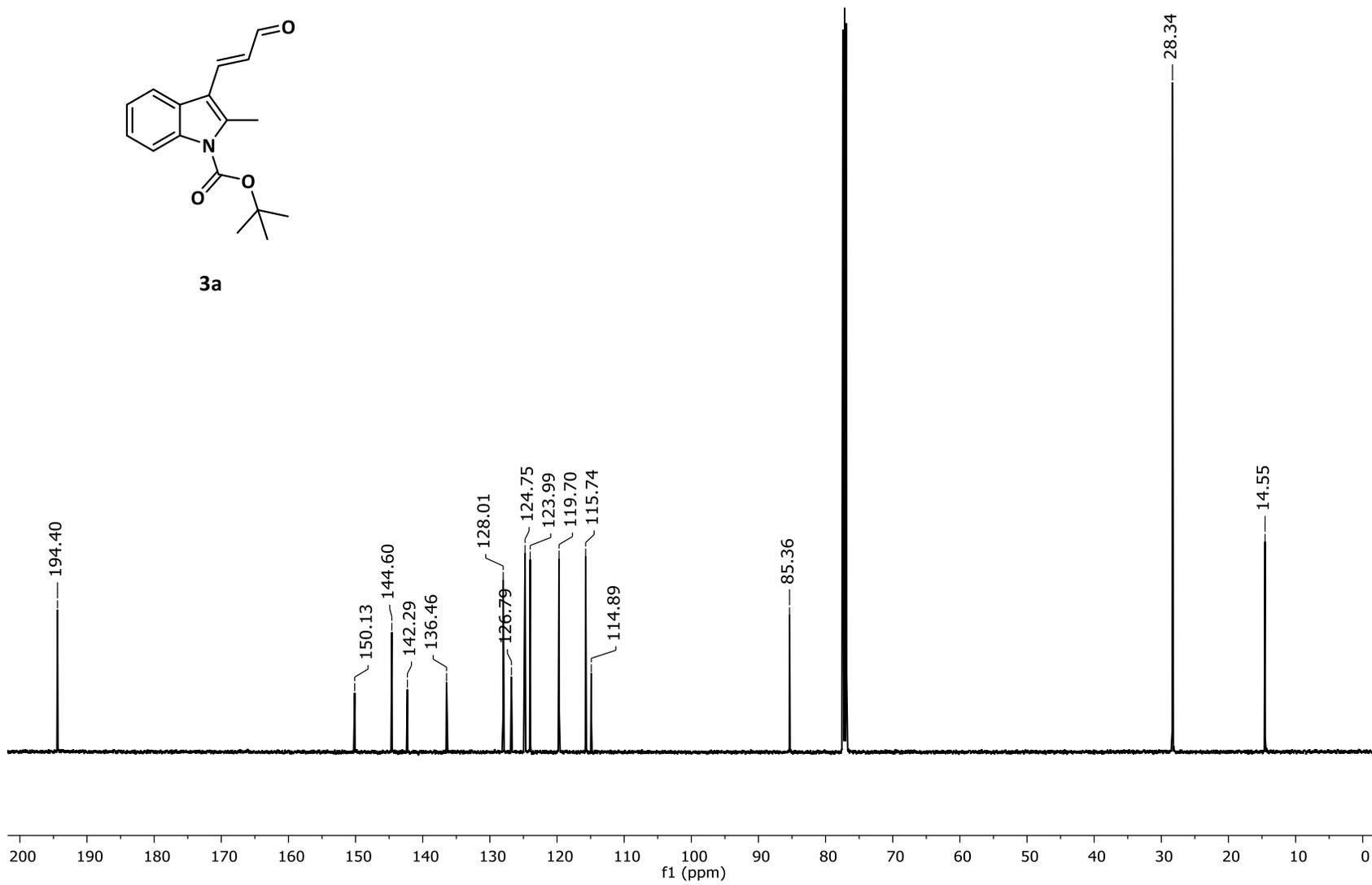


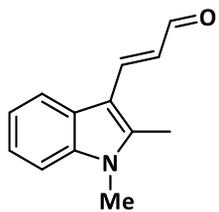
3a



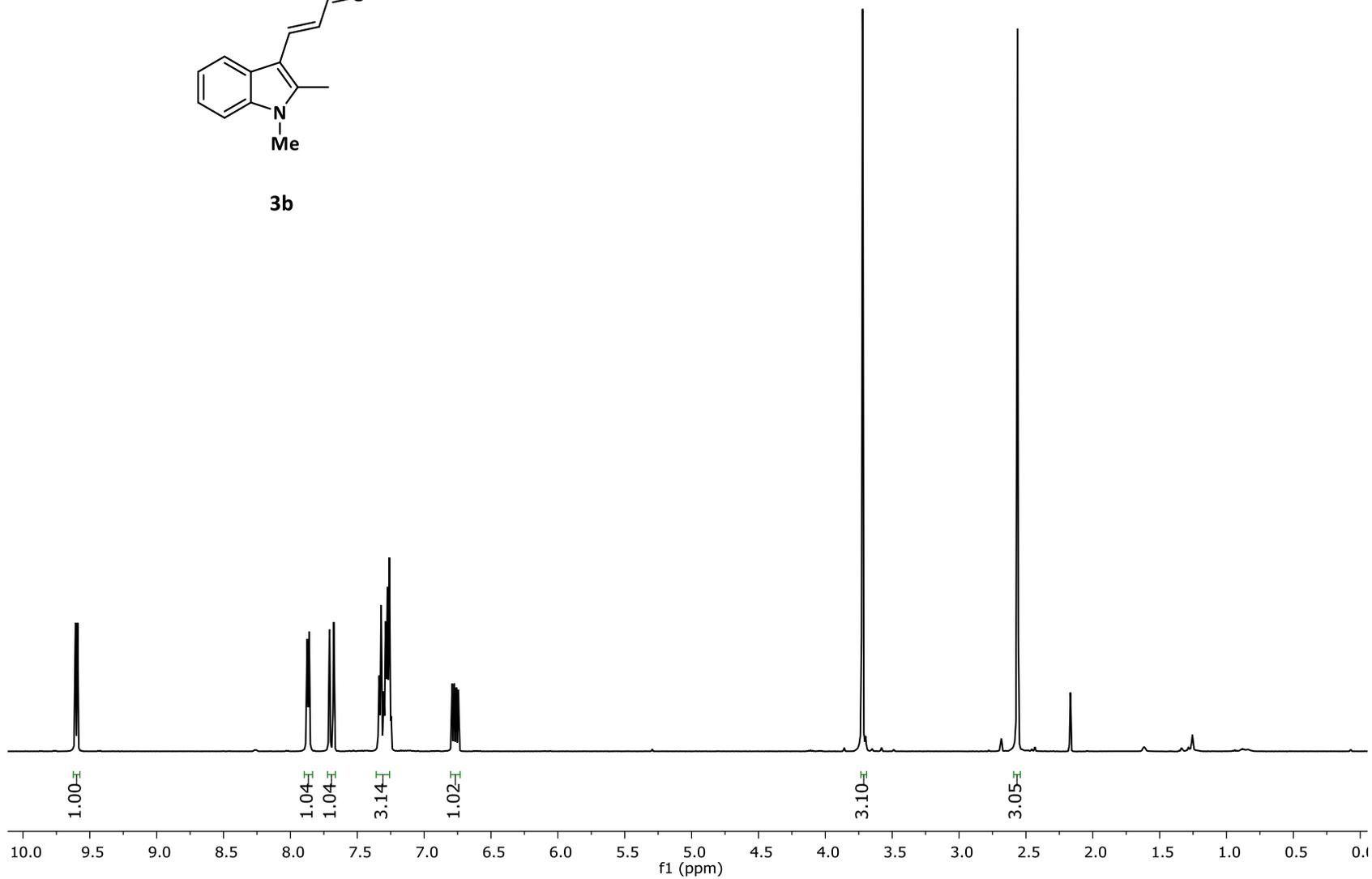


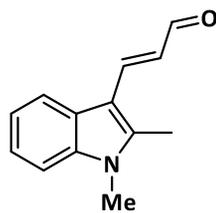
3a



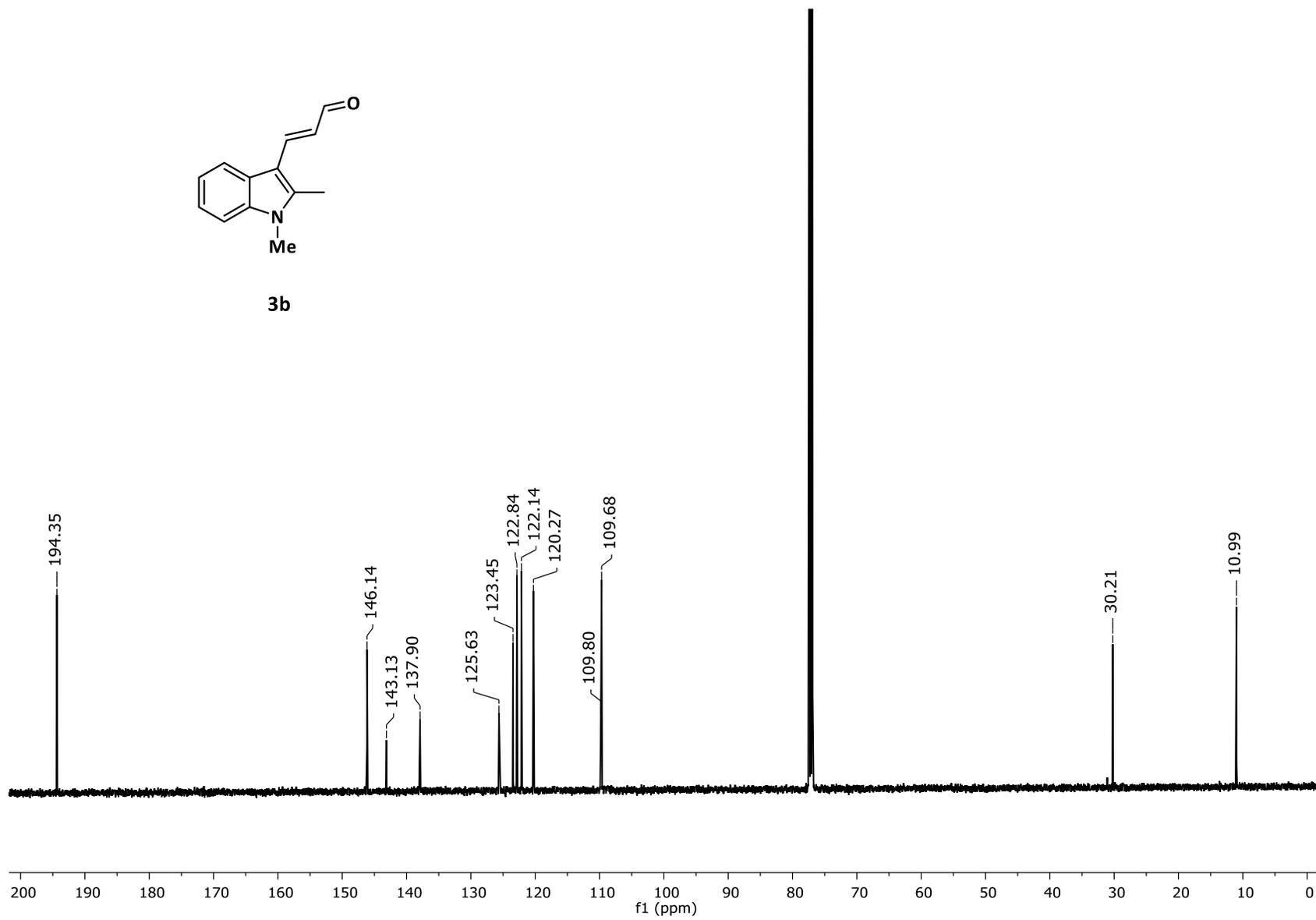


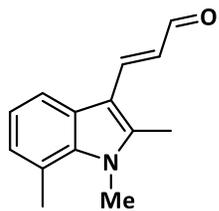
3b



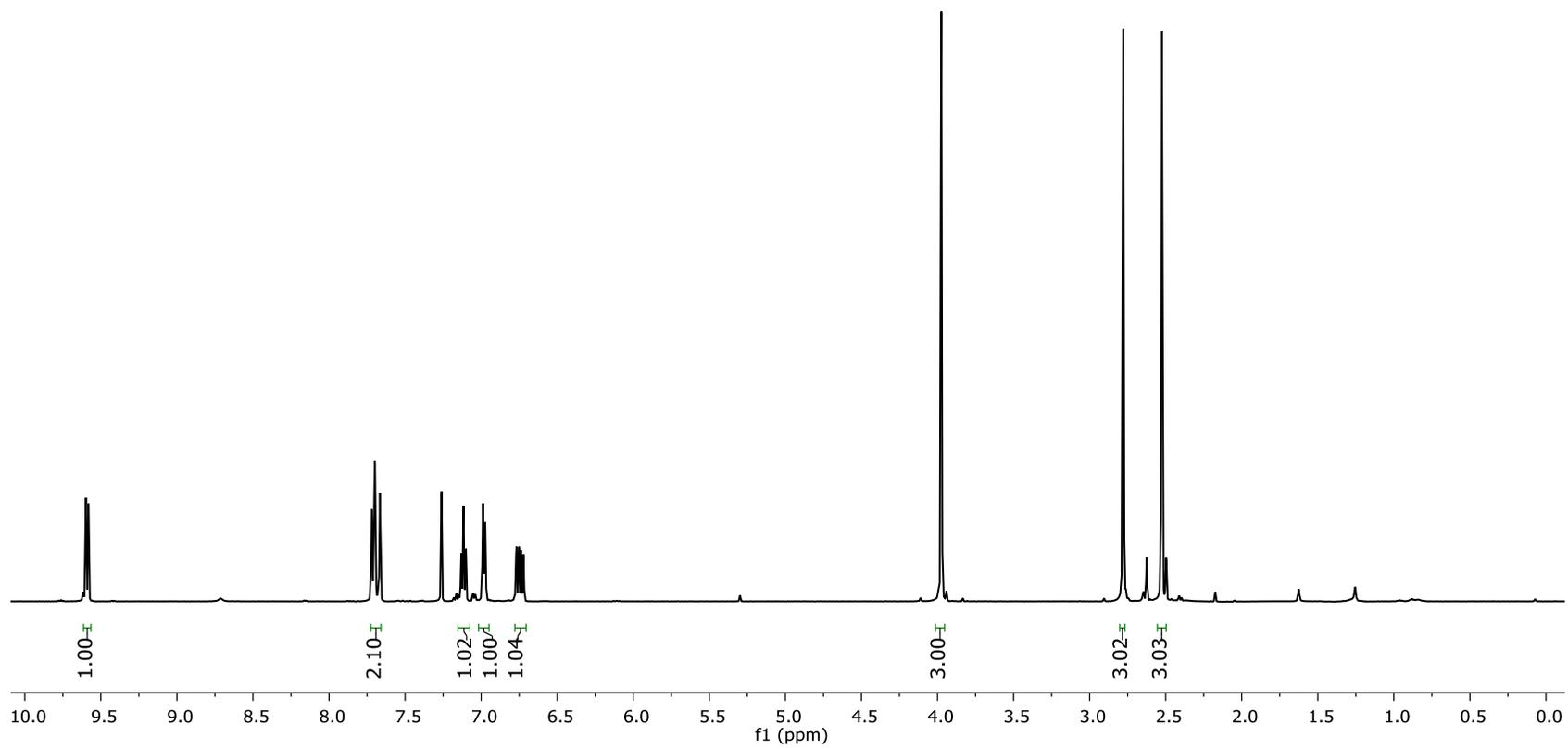


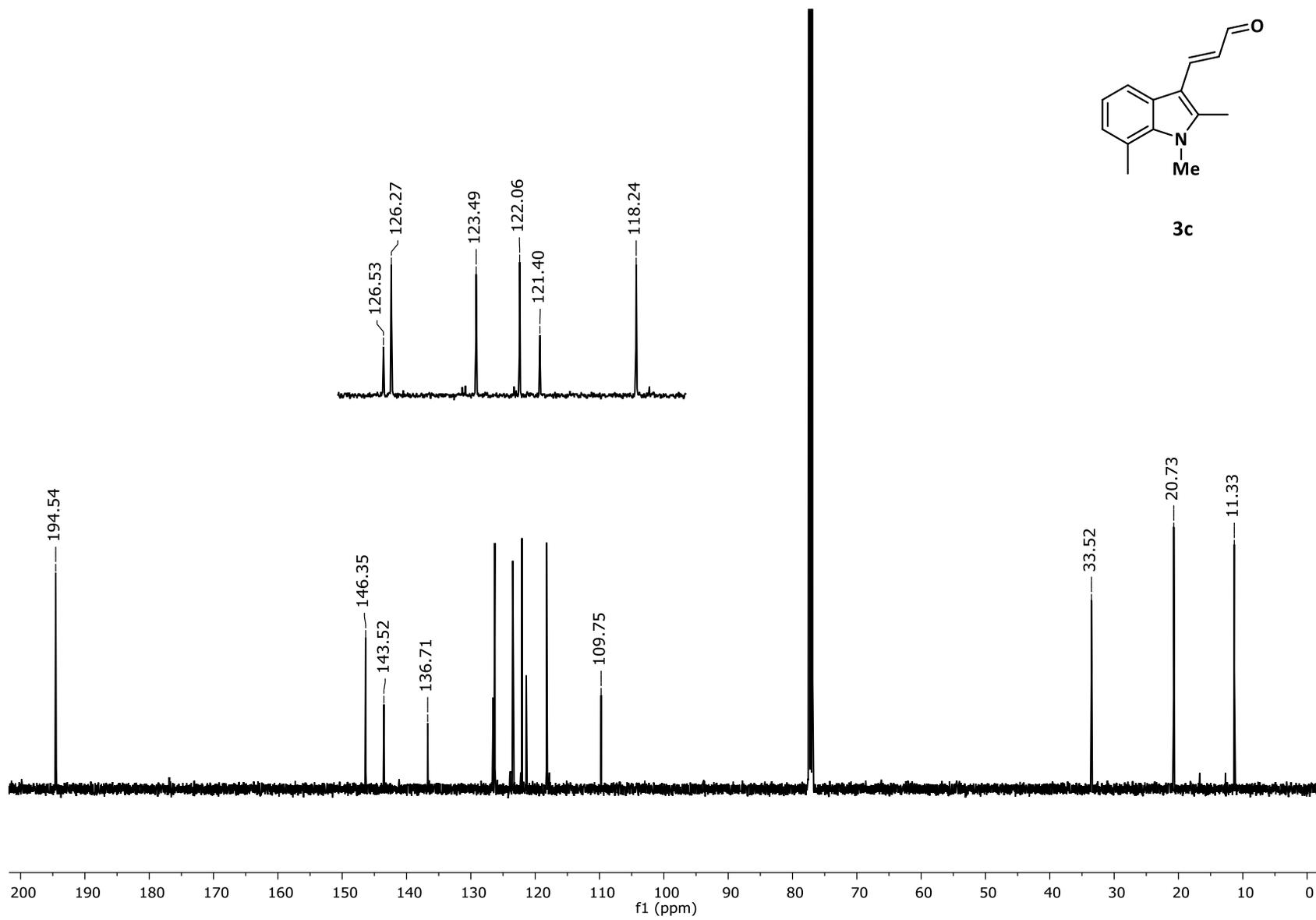
3b

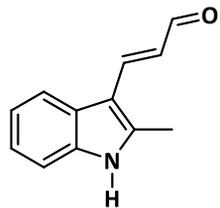




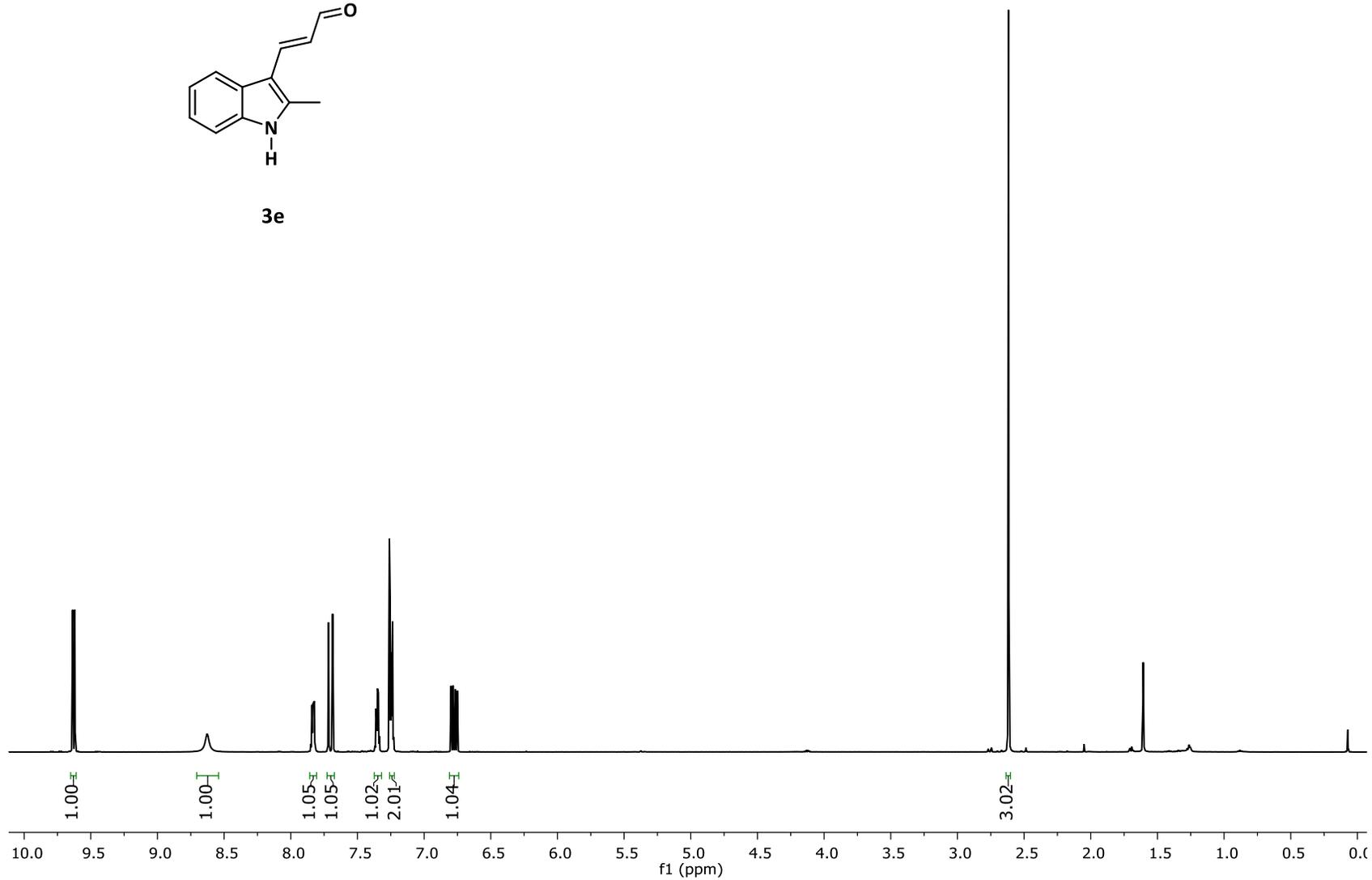
3c

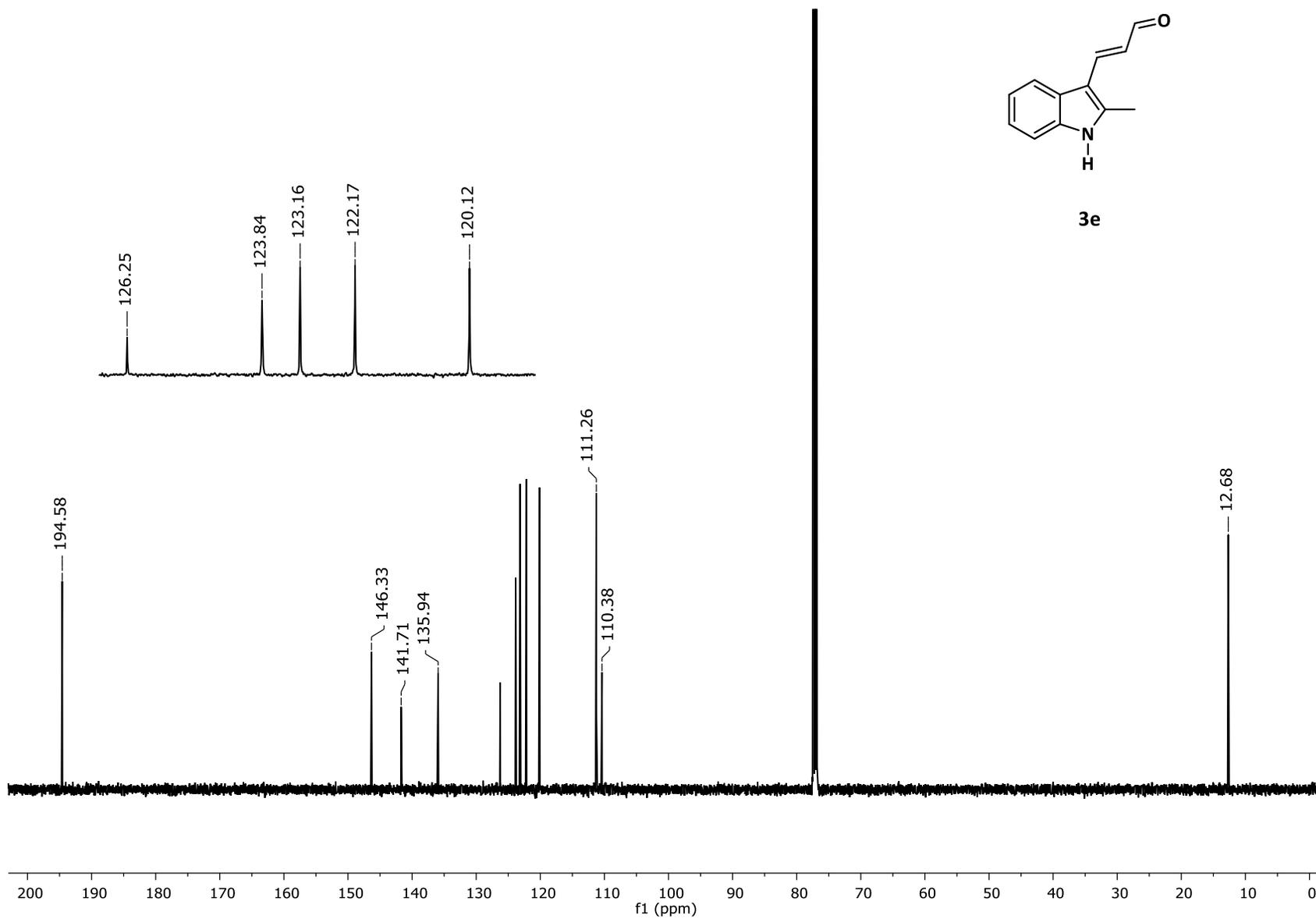


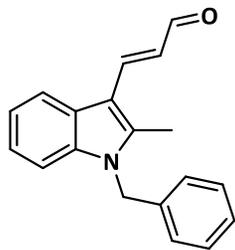




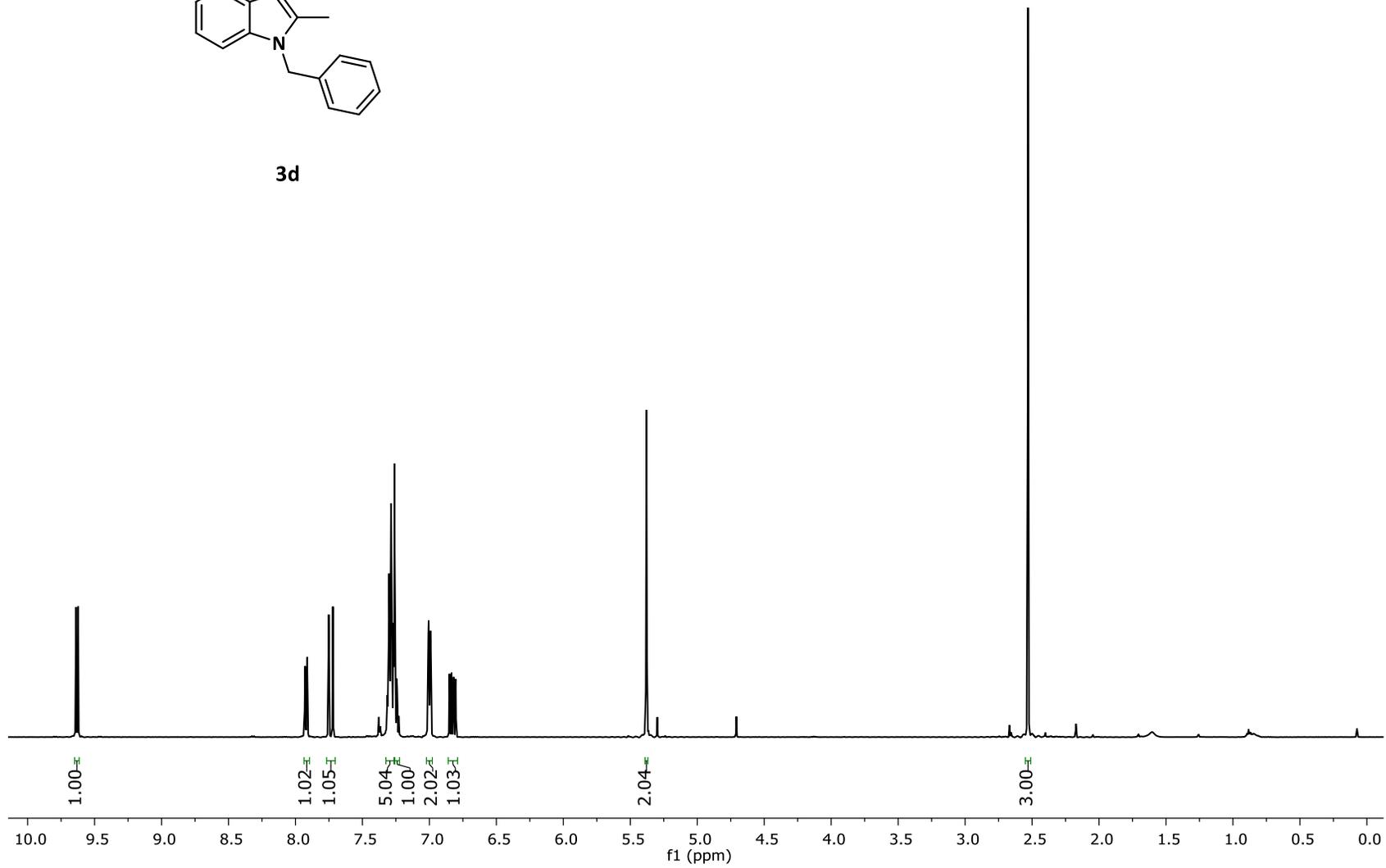
3e

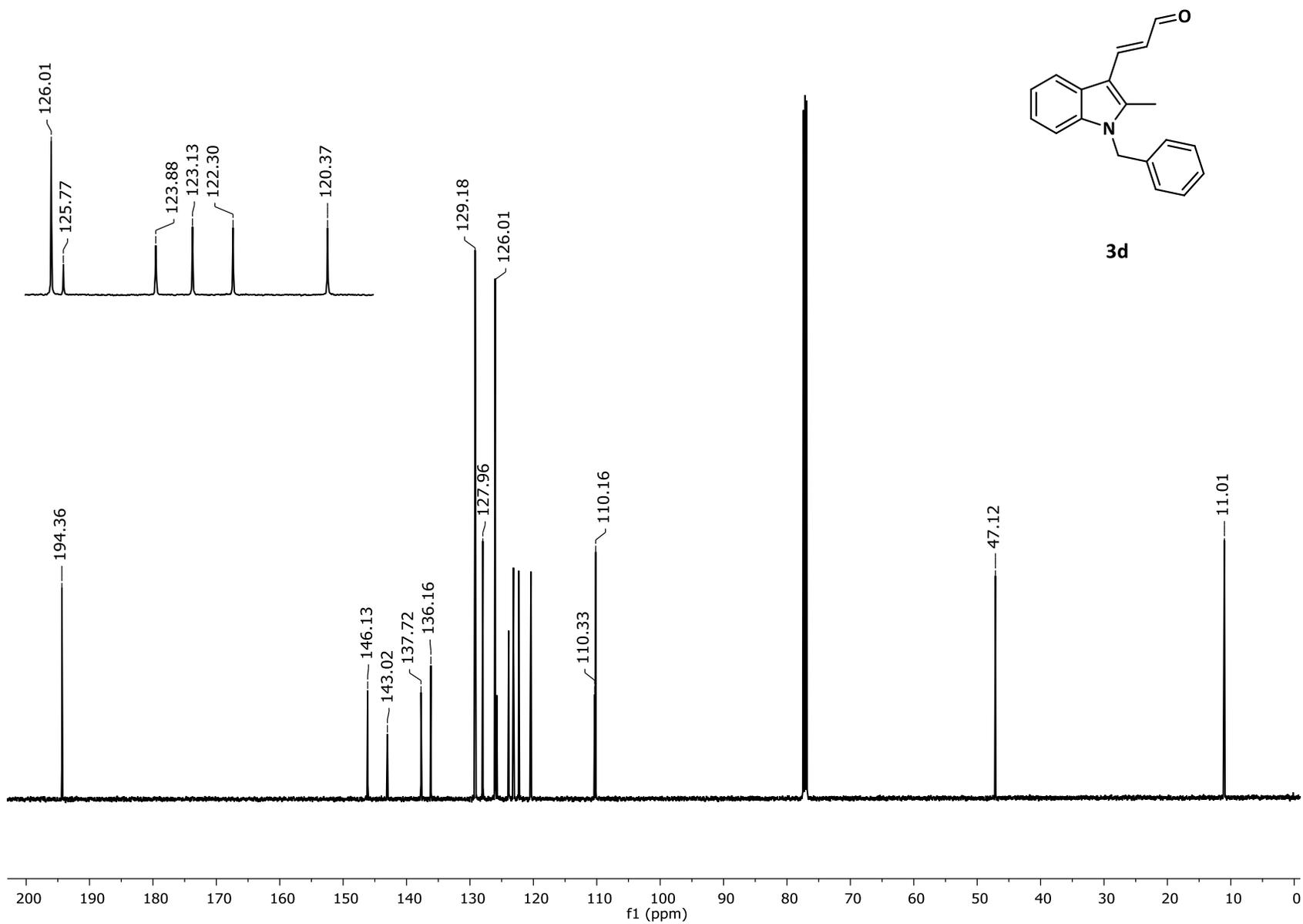


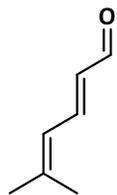




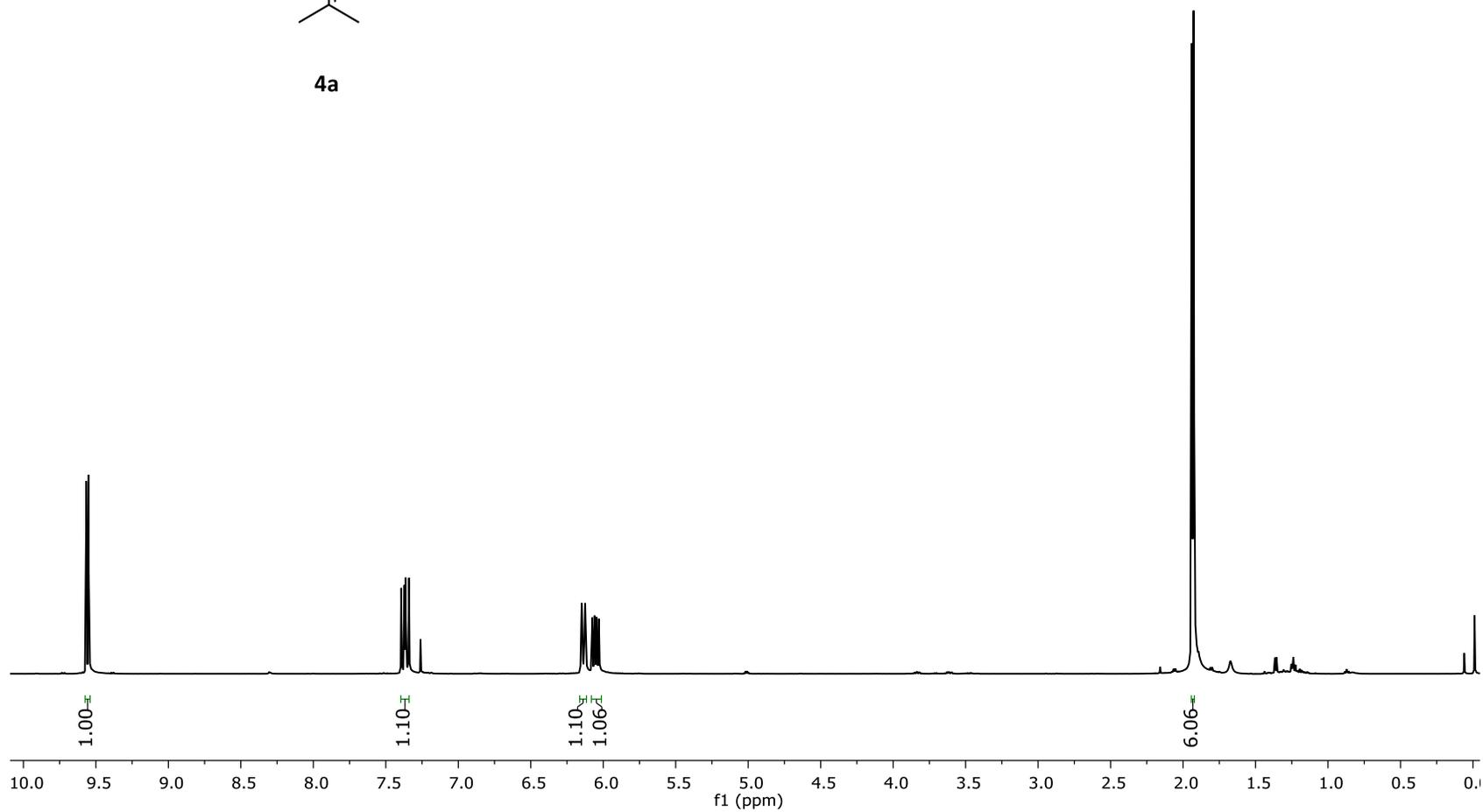
3d

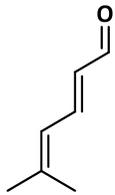




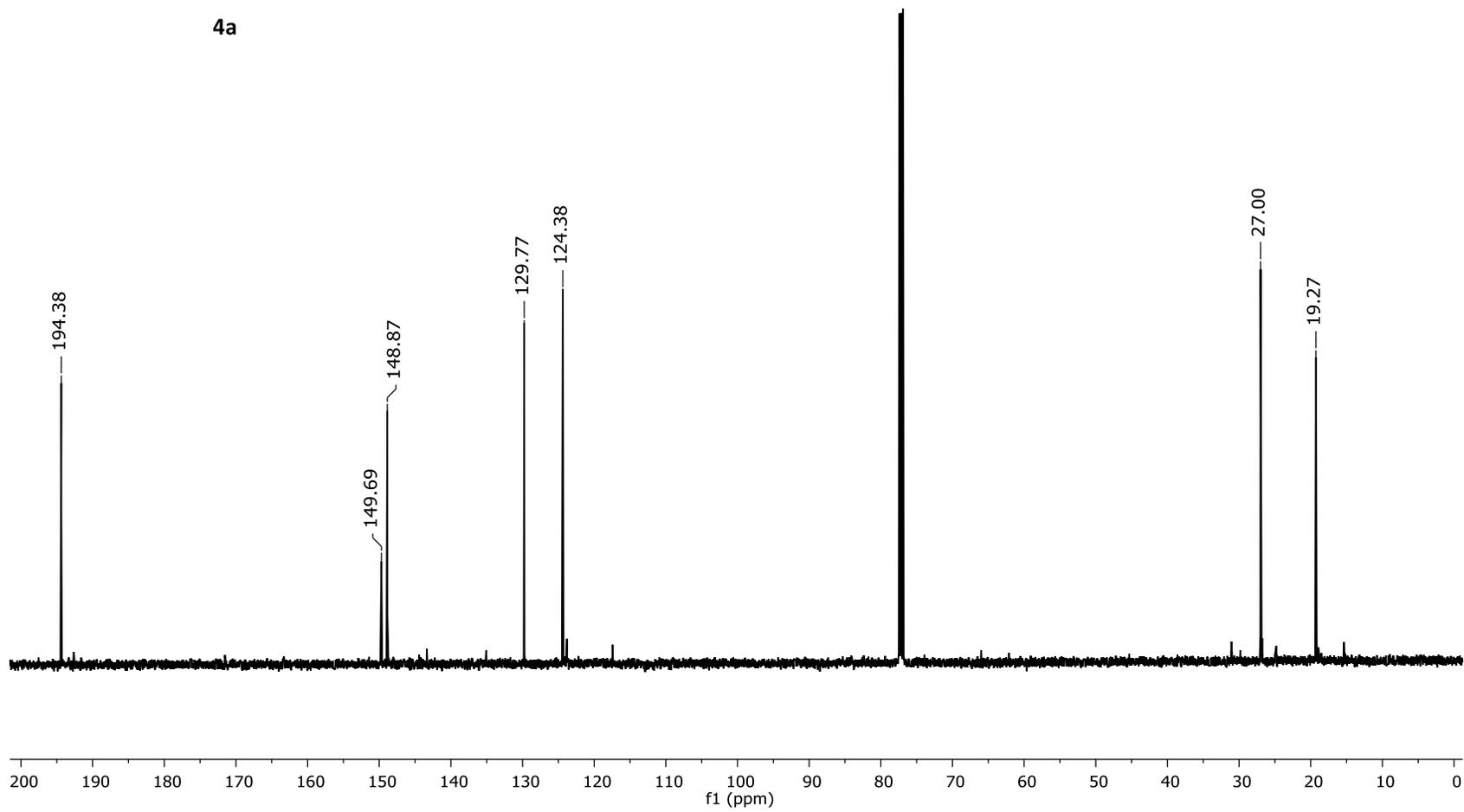


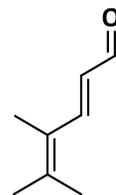
4a



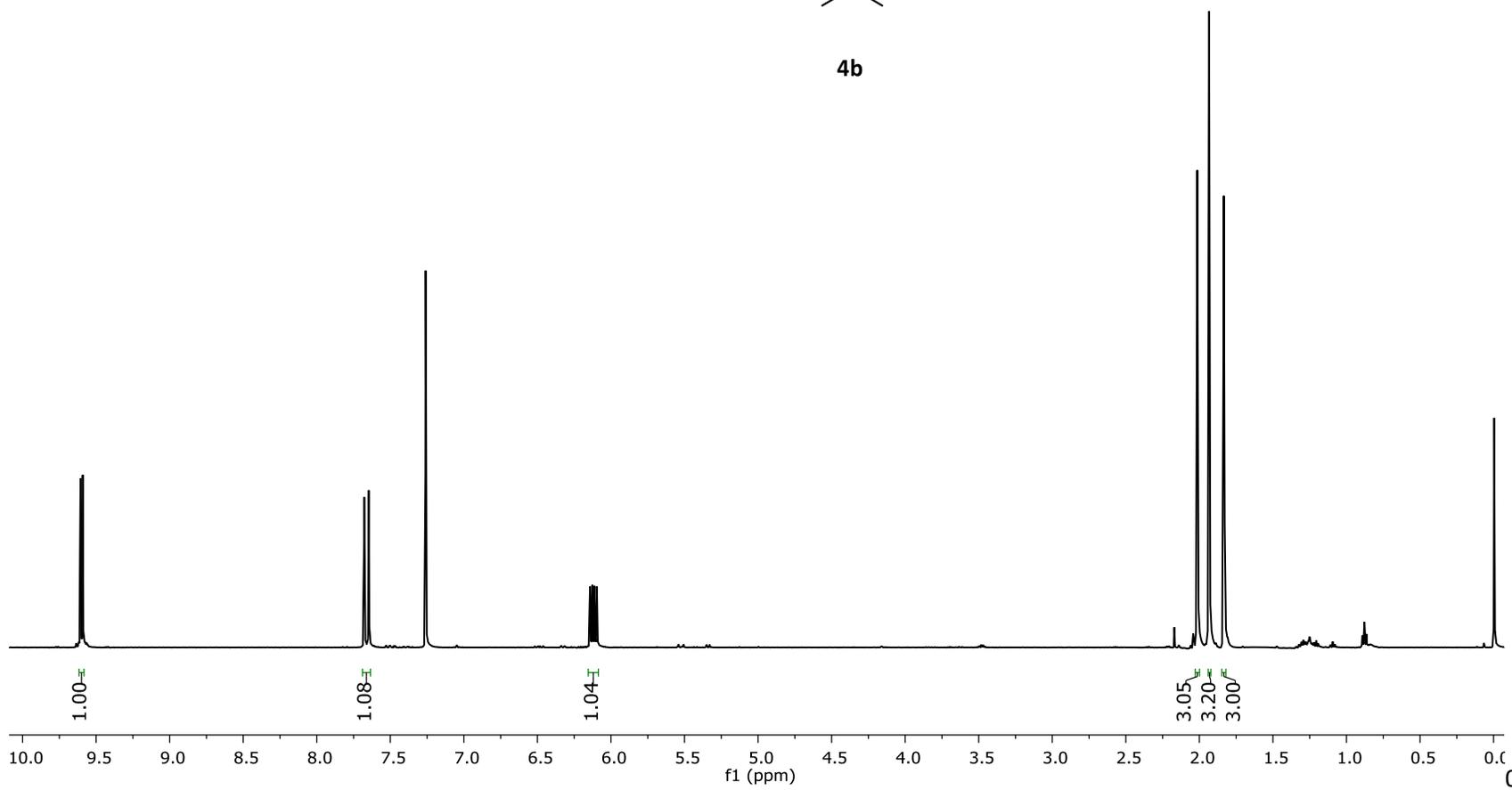


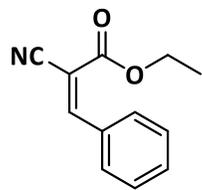
4a



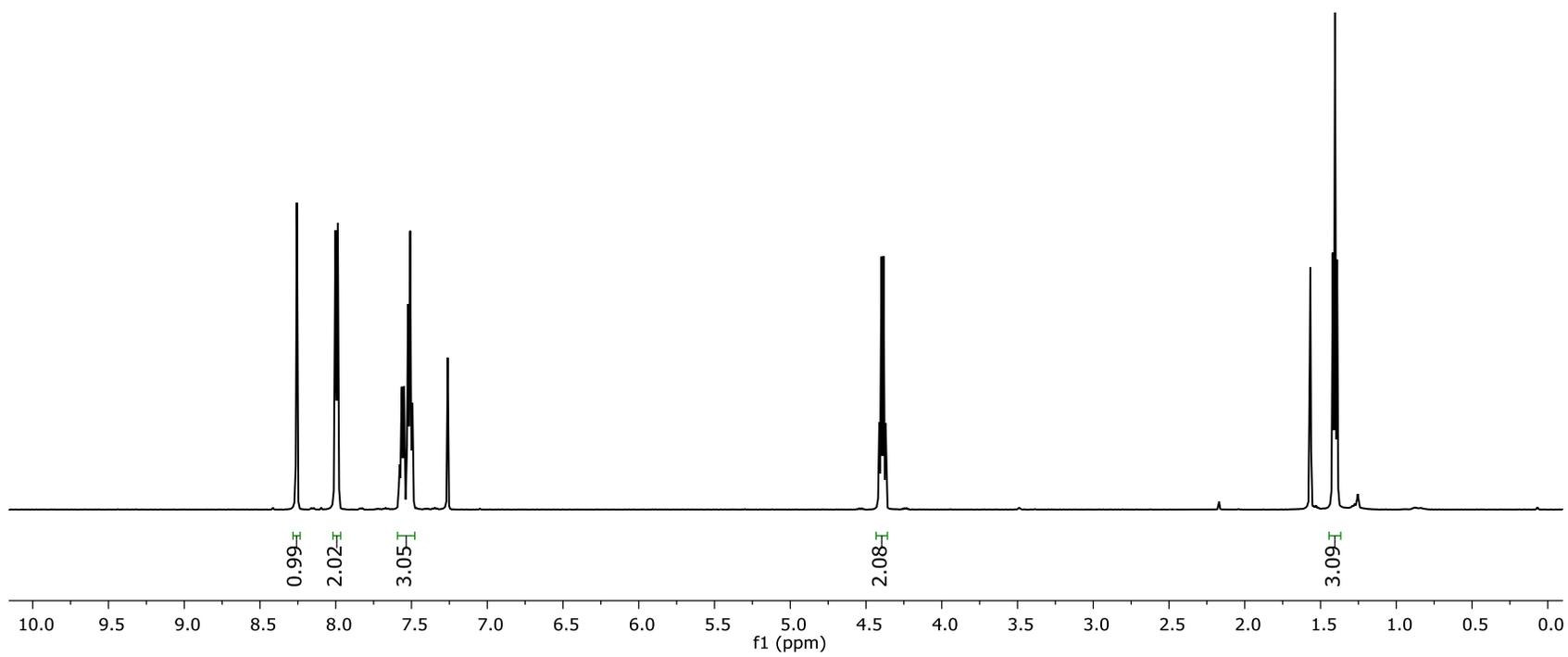


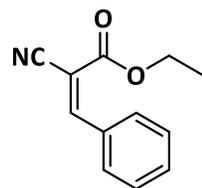
4b



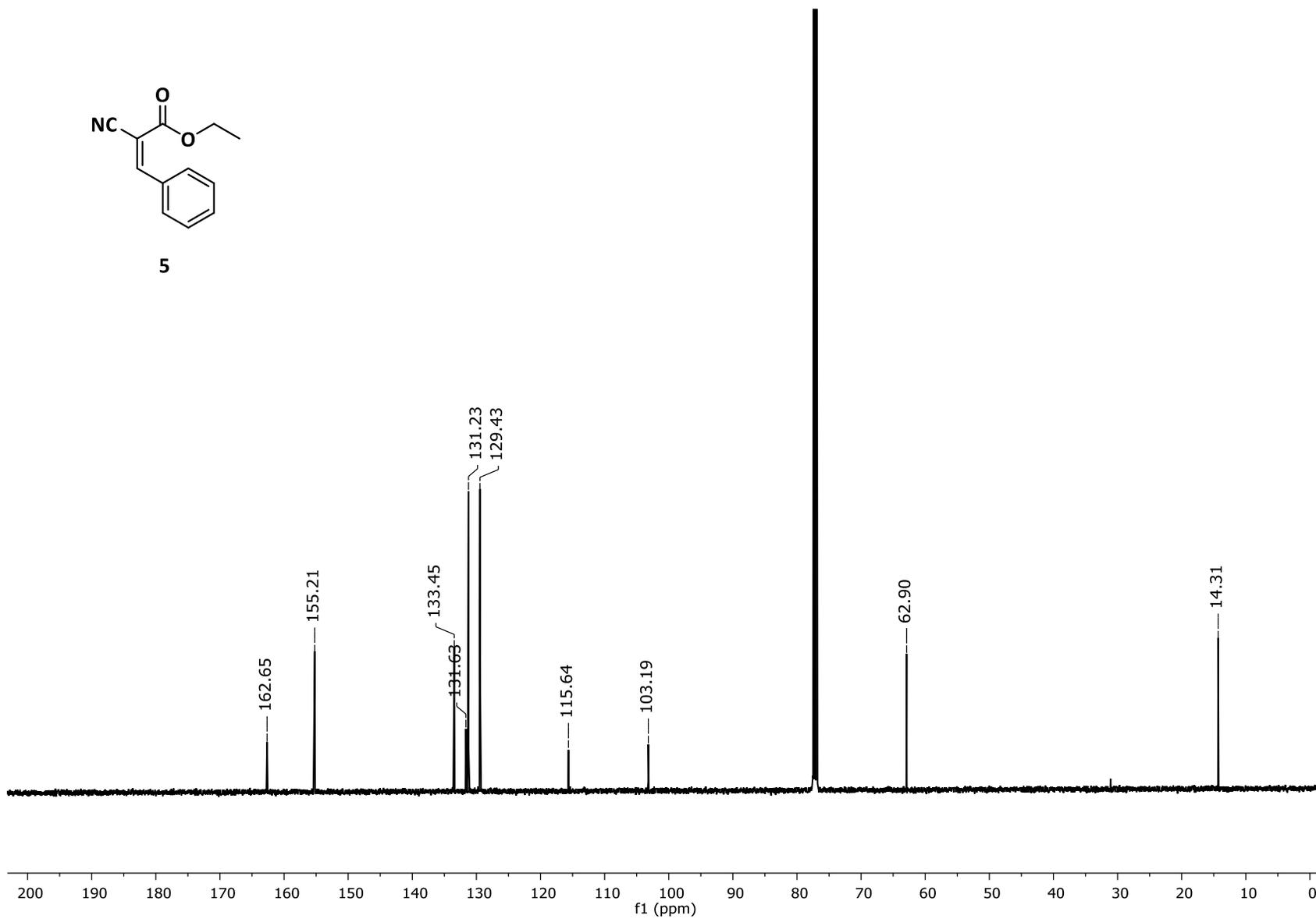


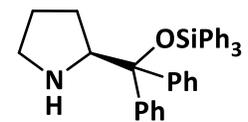
5



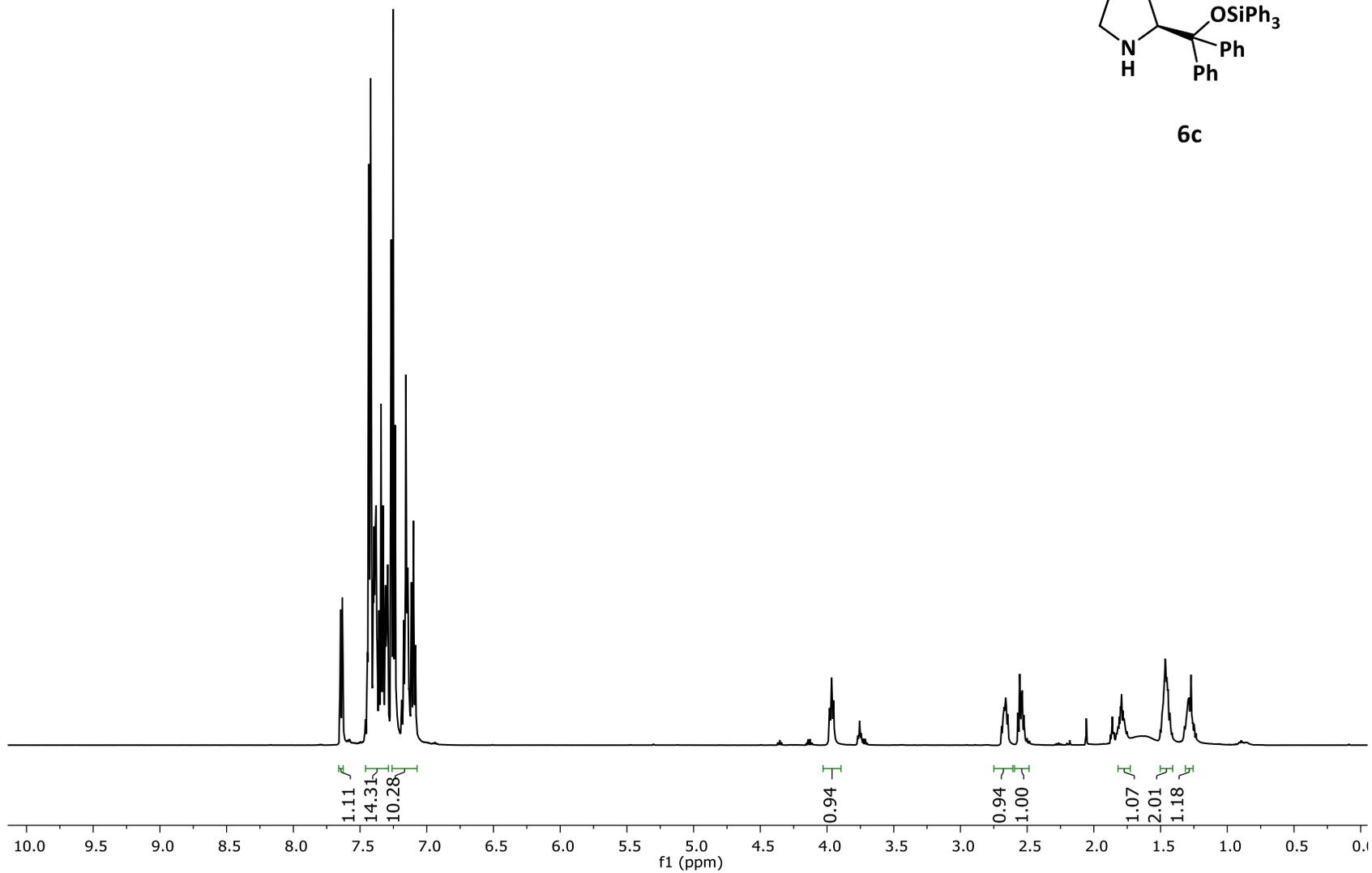


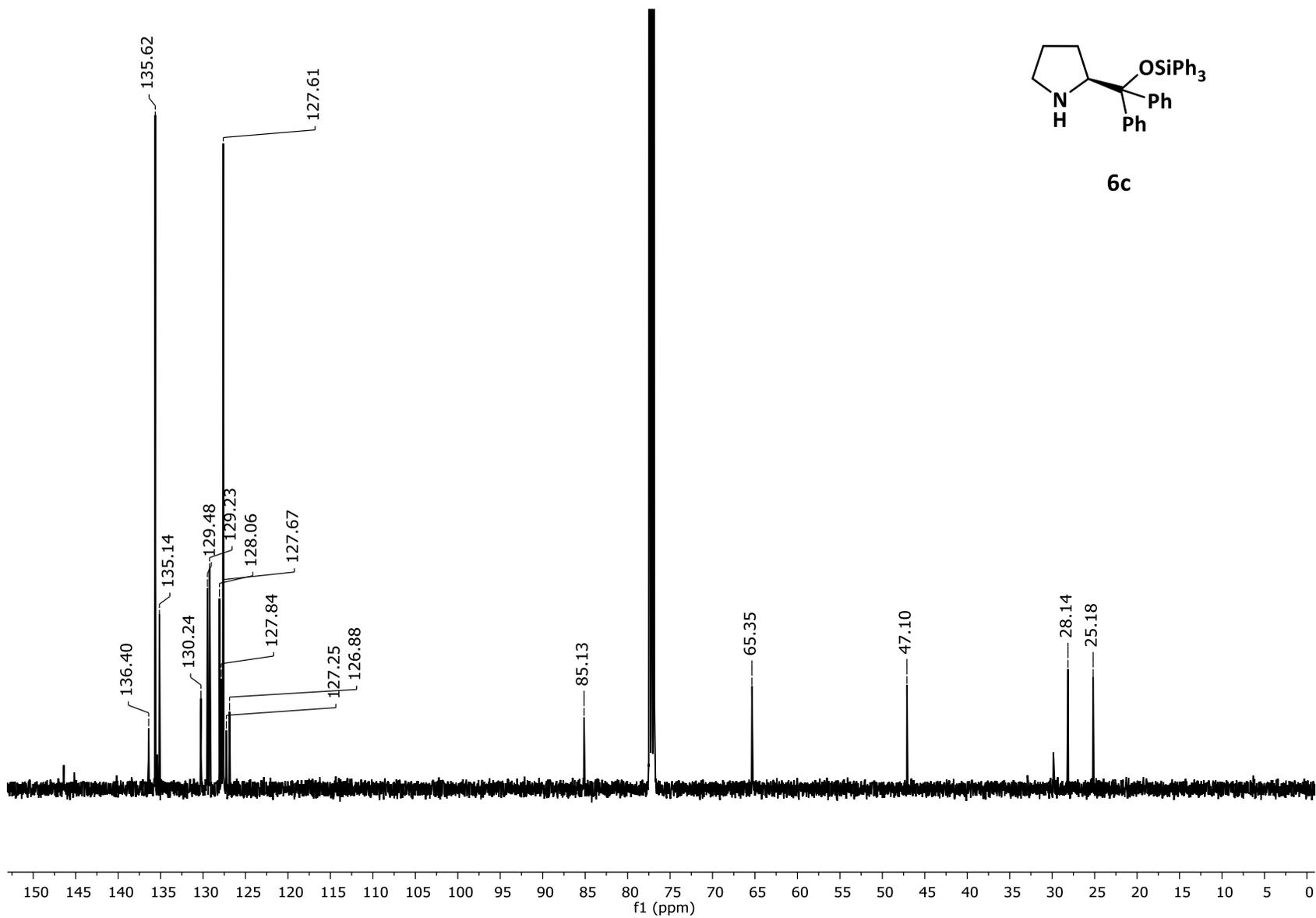
5

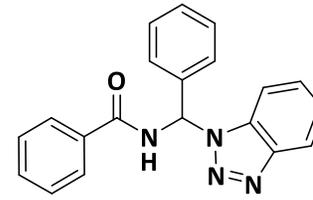




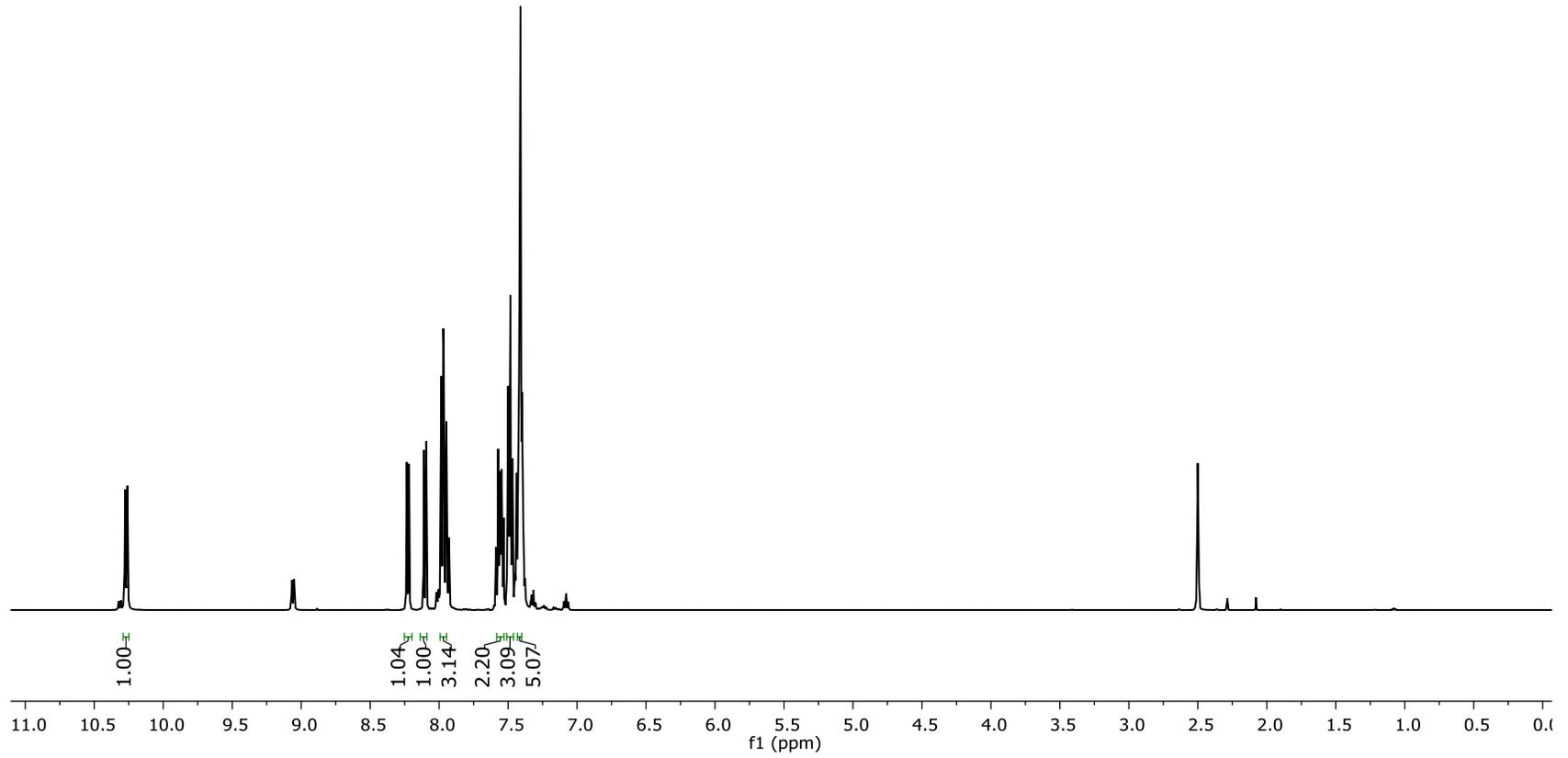
6c

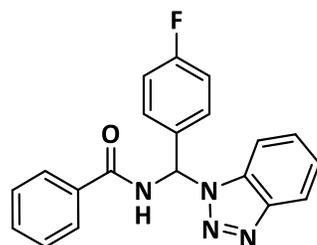




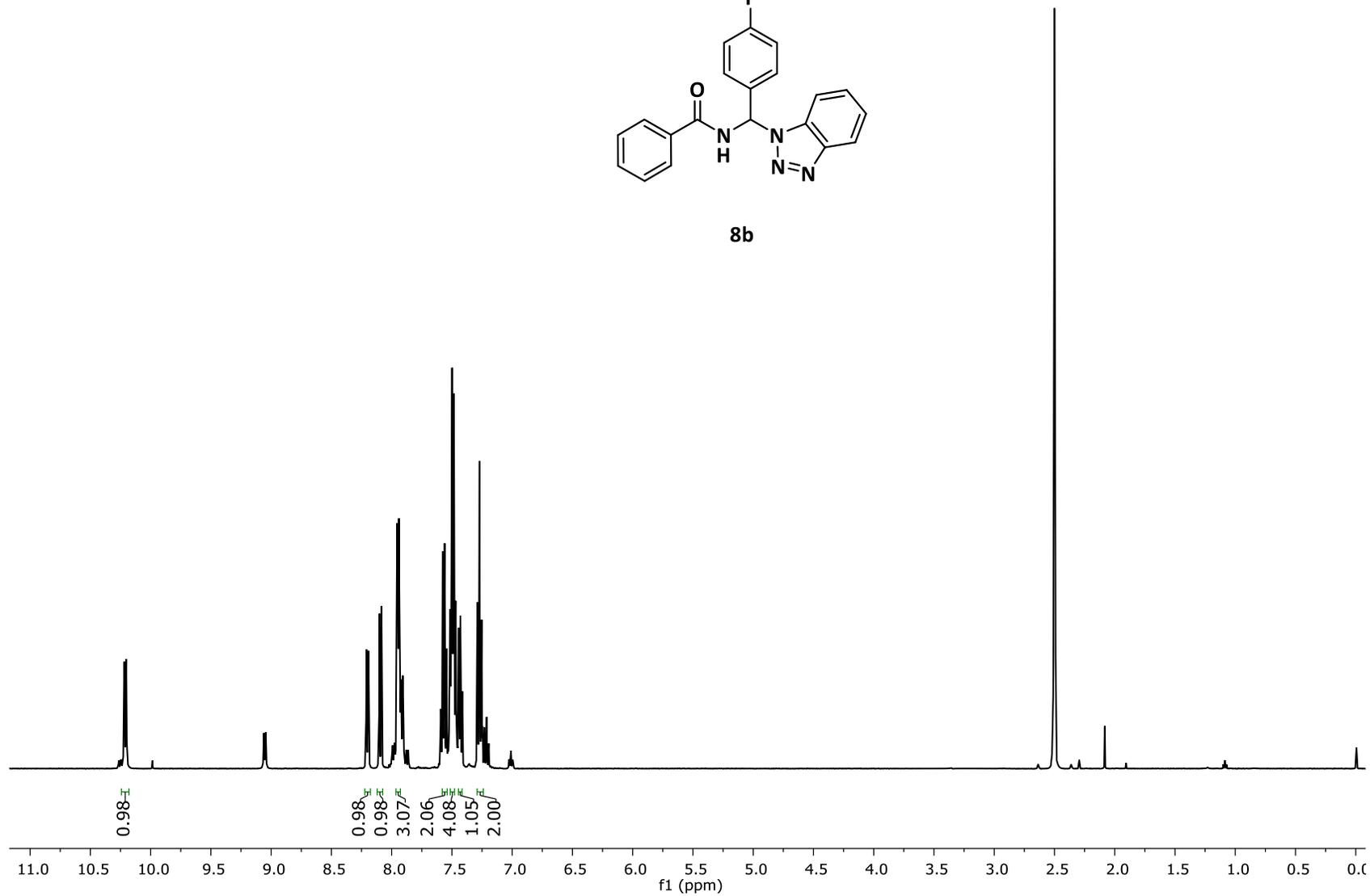


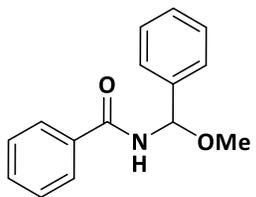
8a



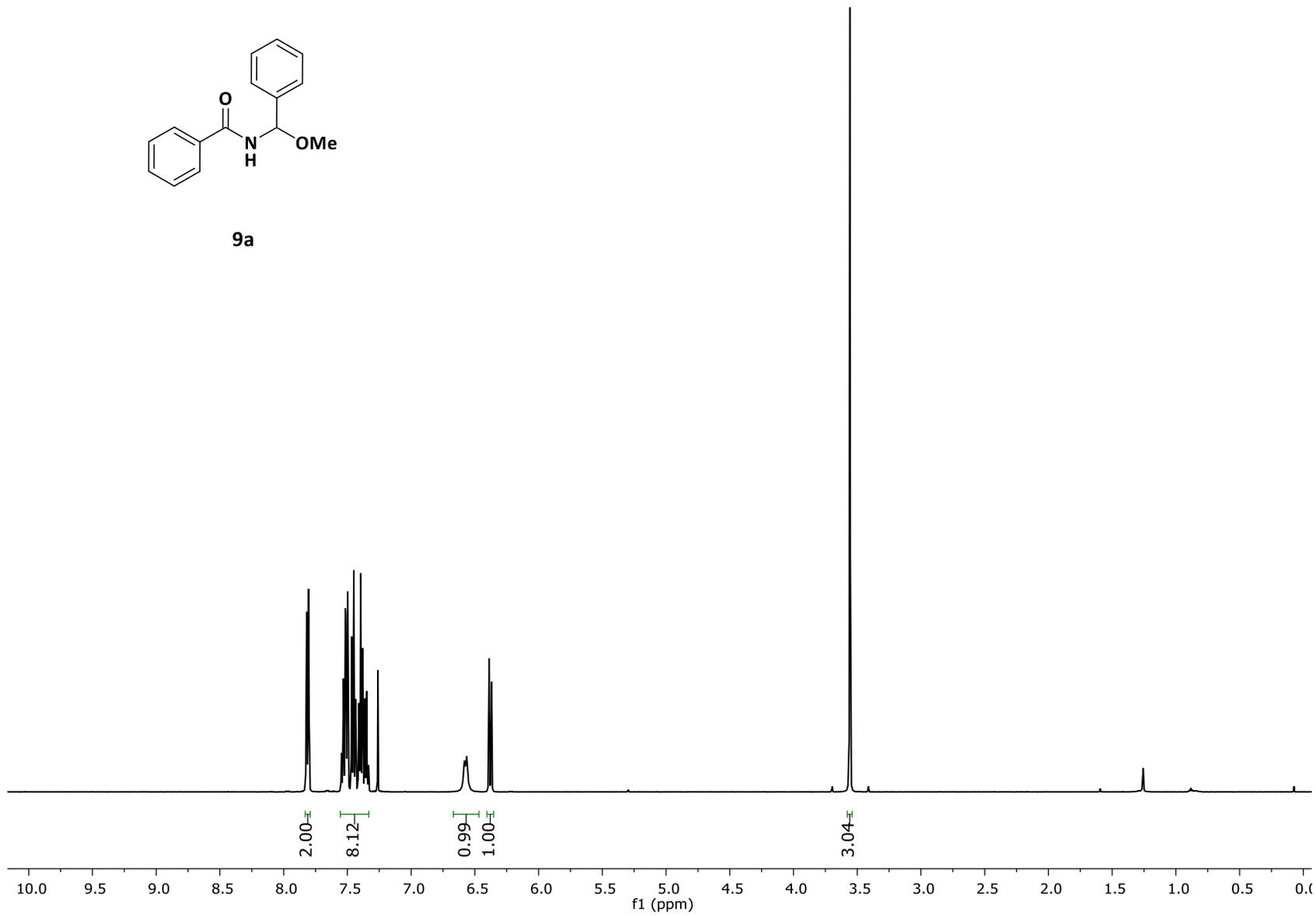


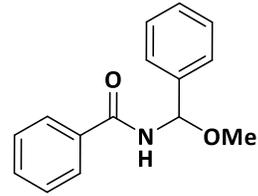
8b



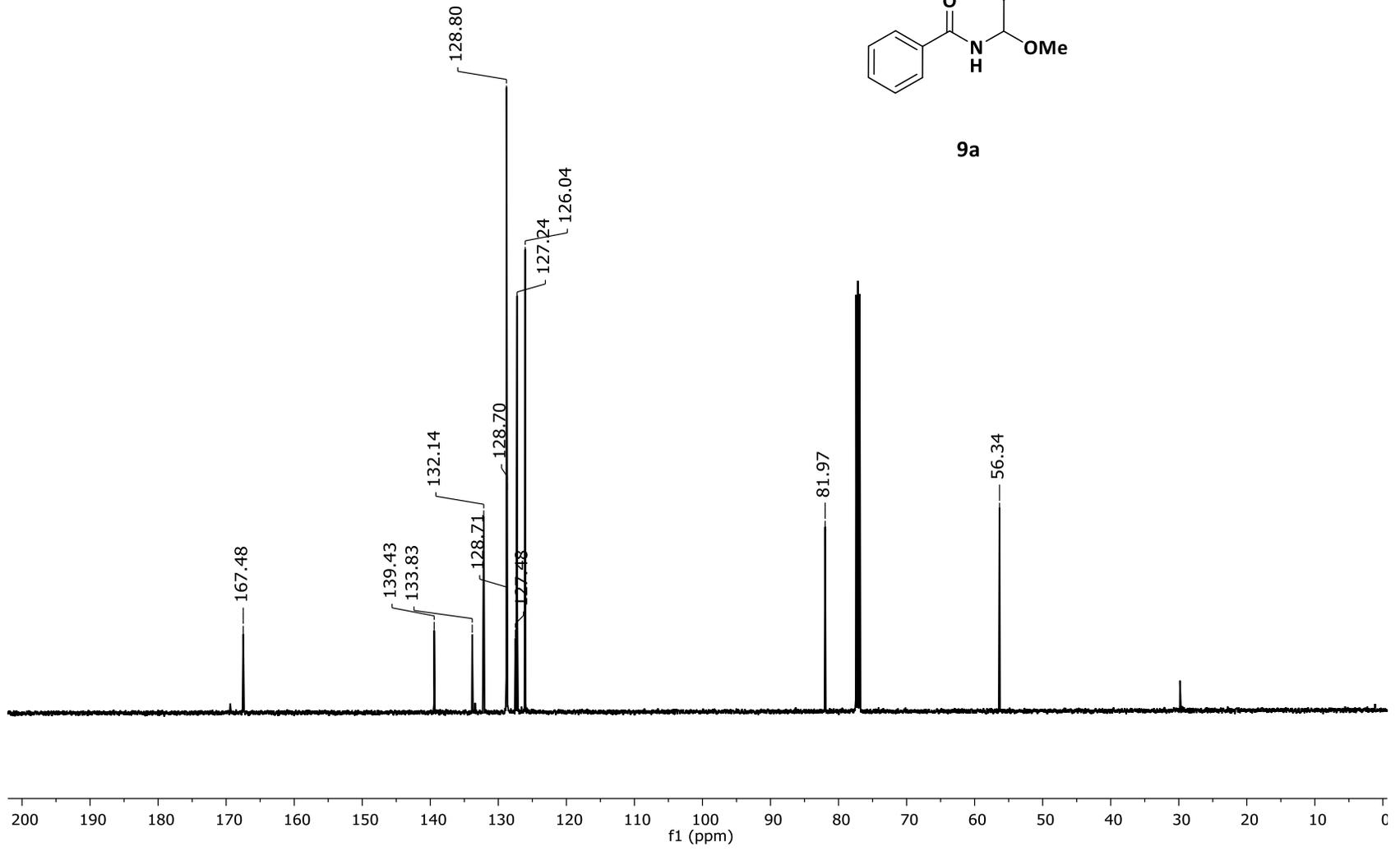


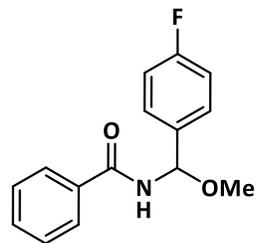
9a



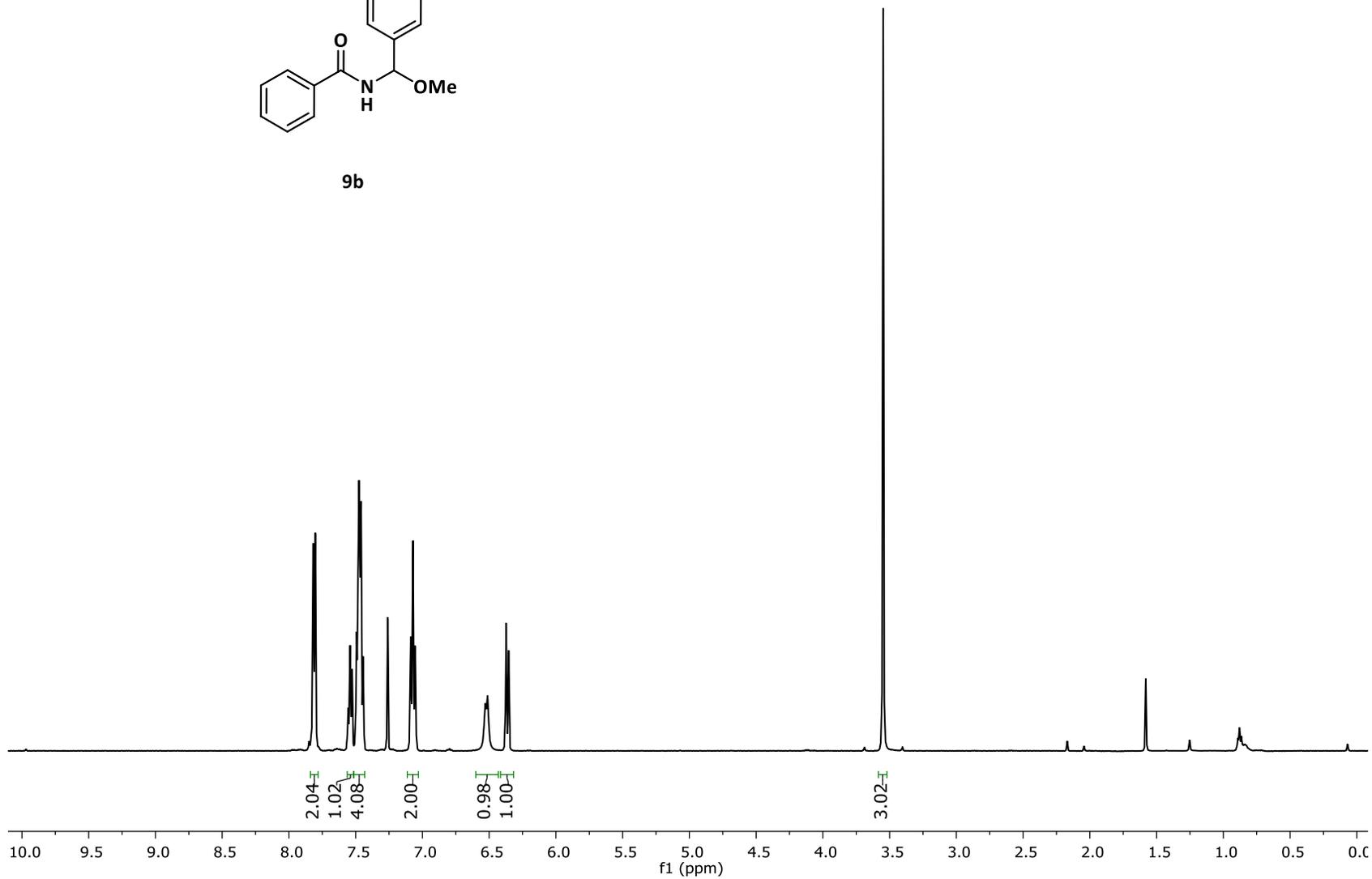


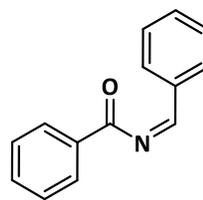
9a



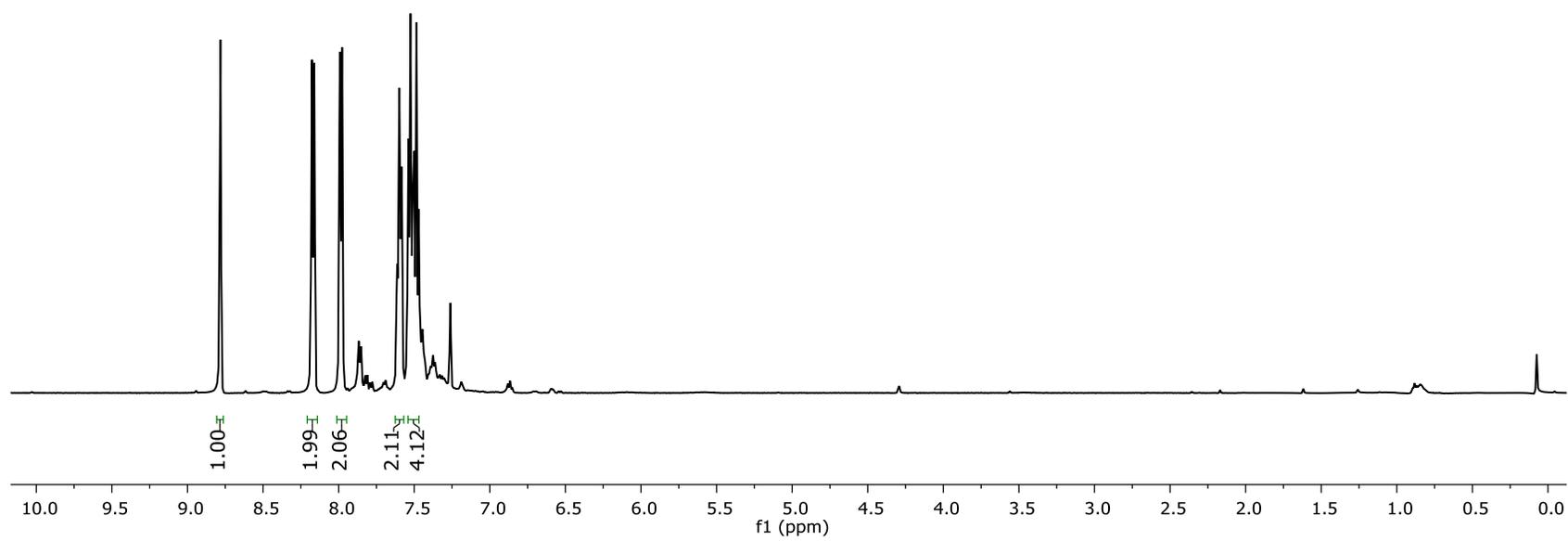


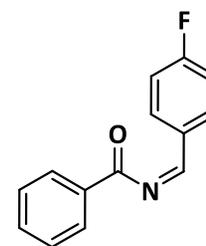
9b



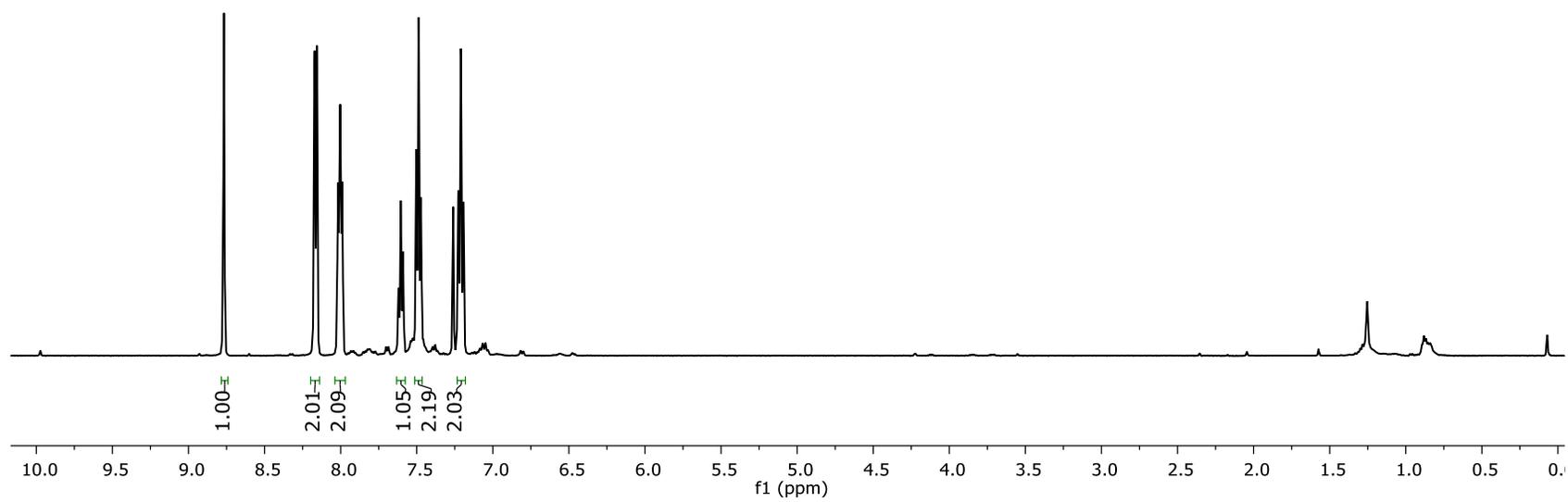


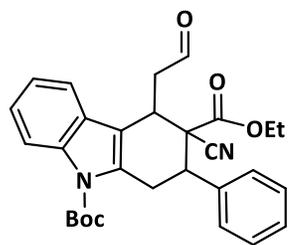
10a



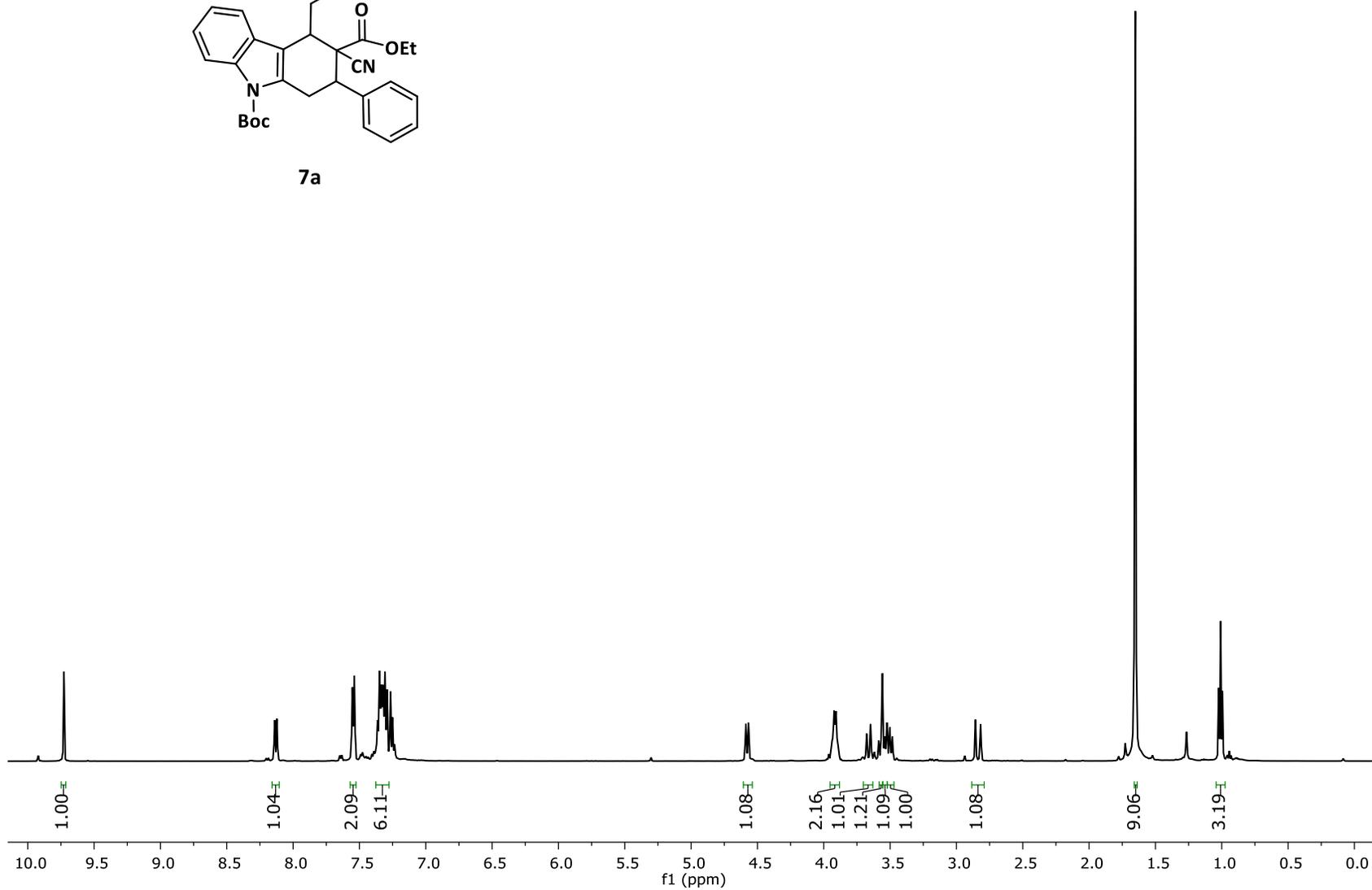


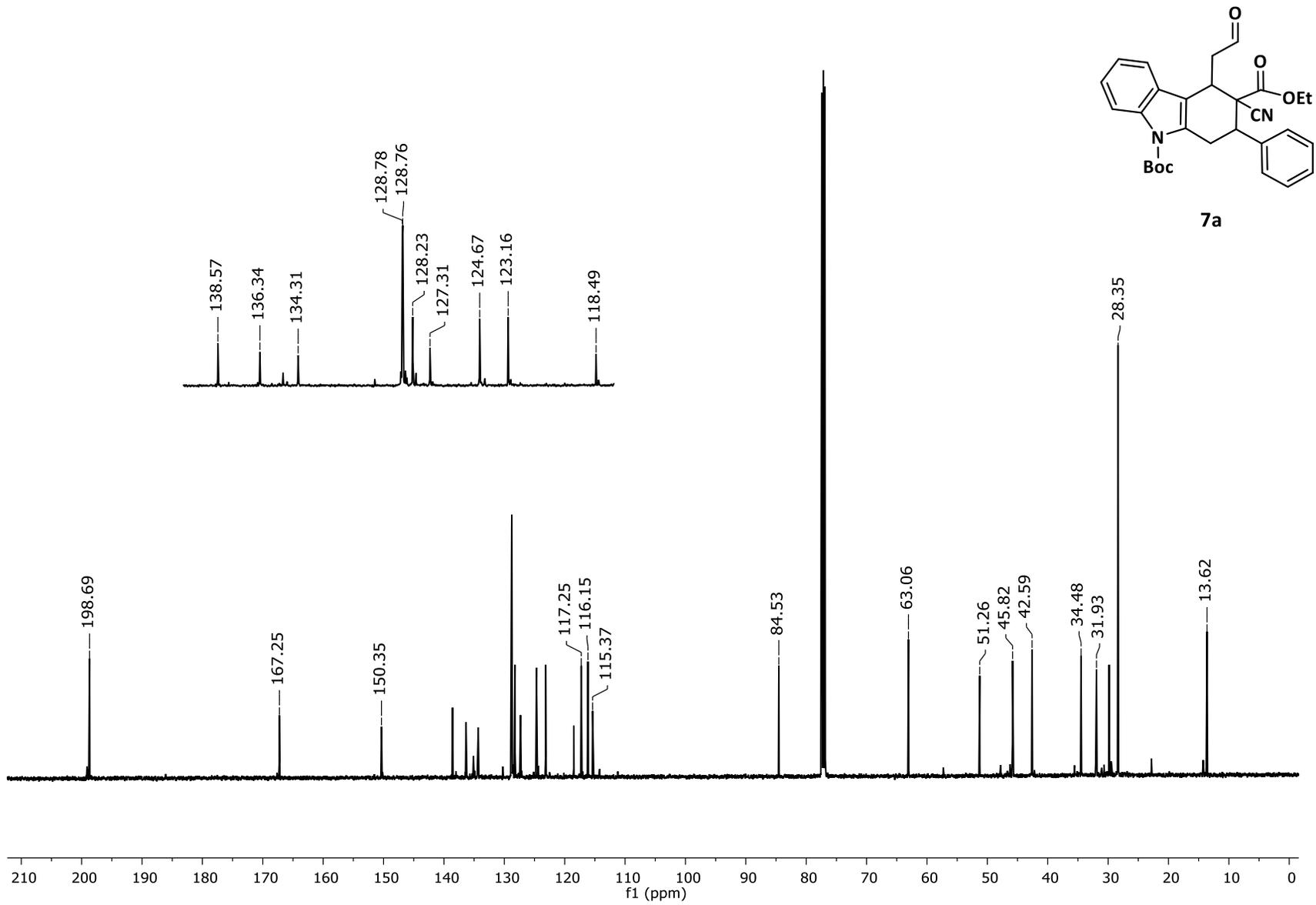
10b

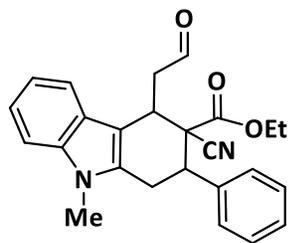




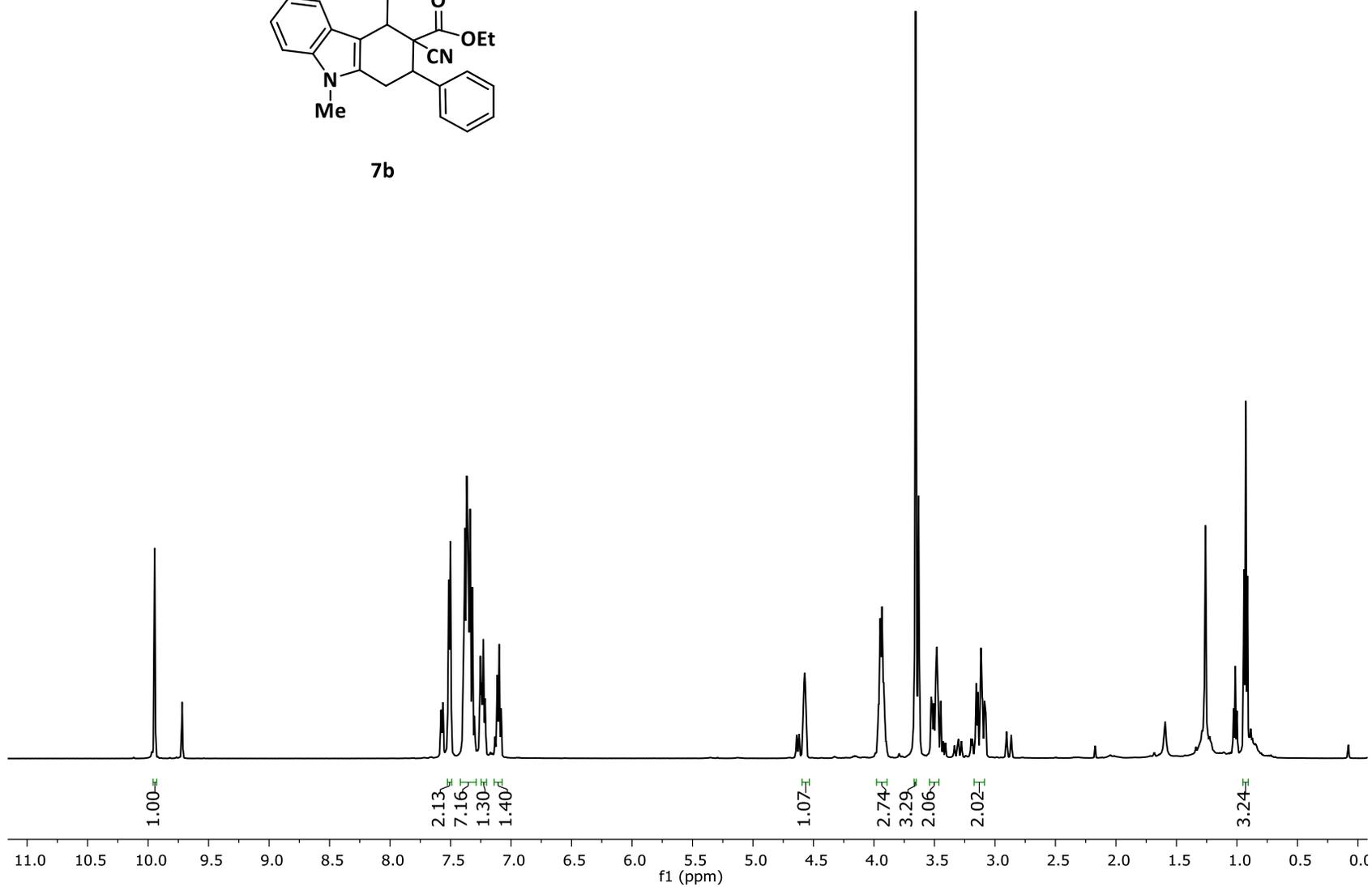
7a

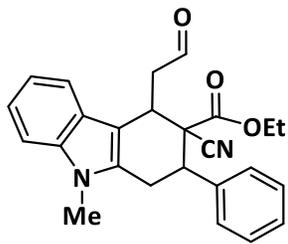




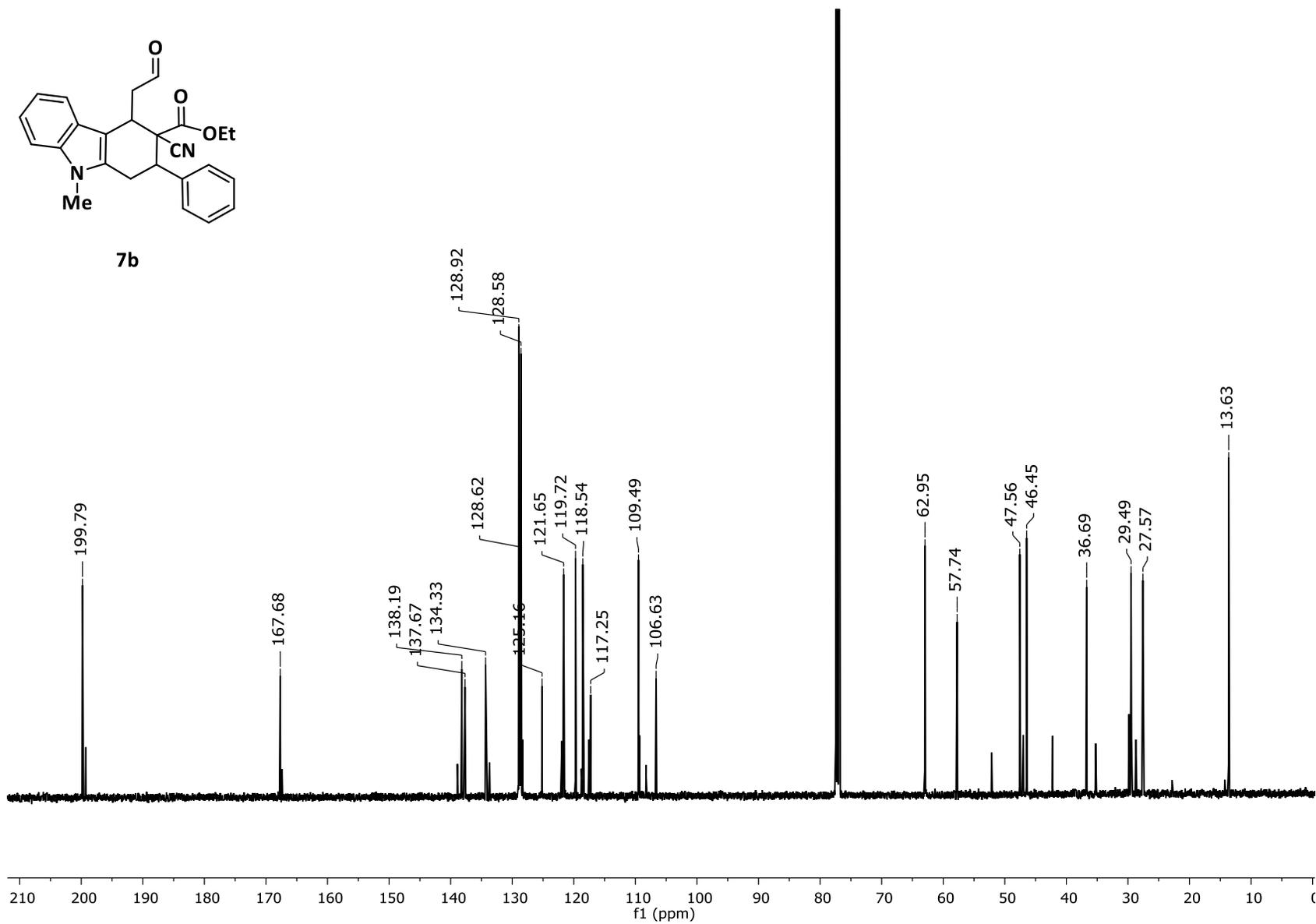


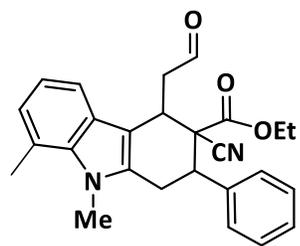
7b



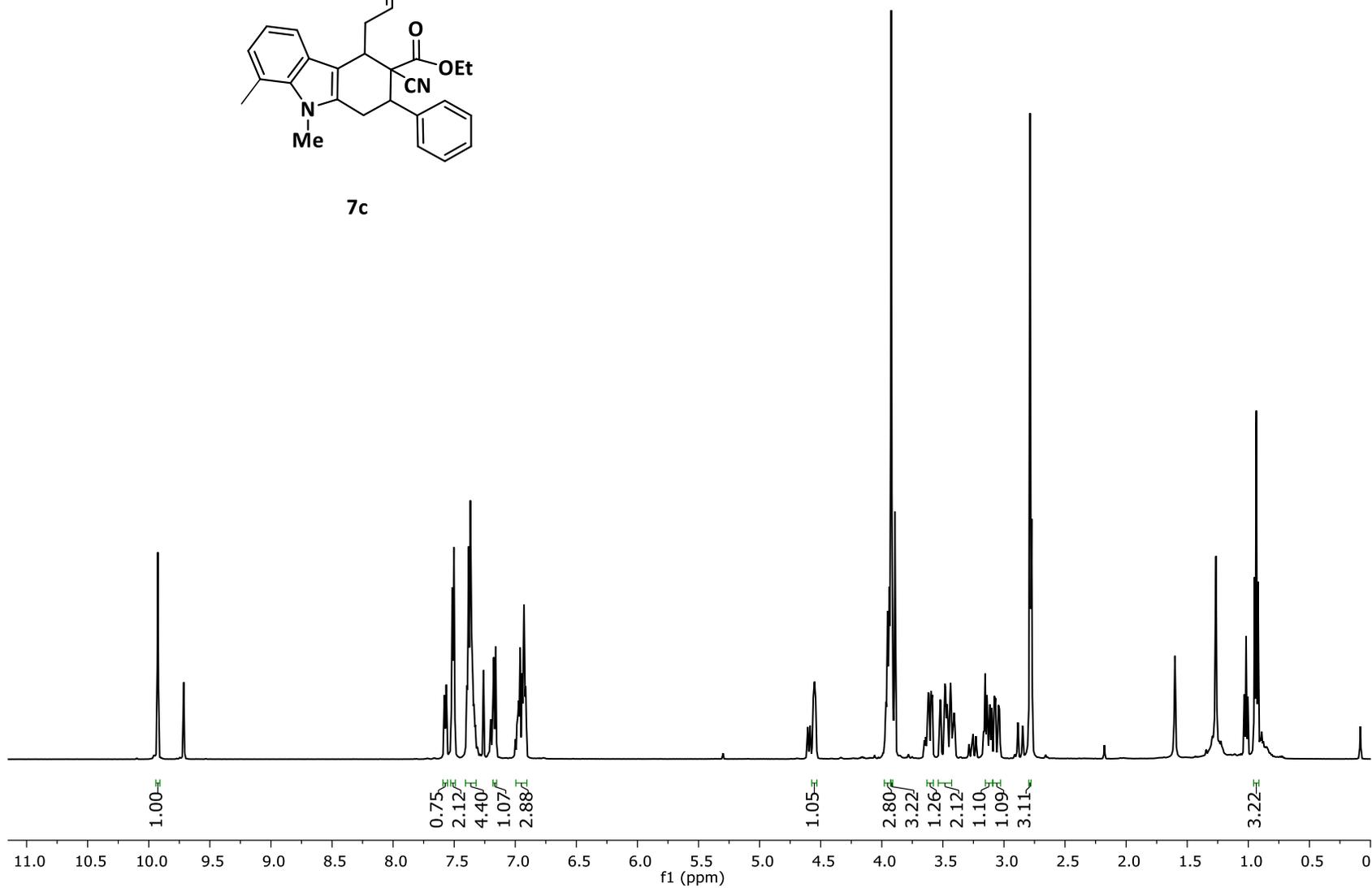


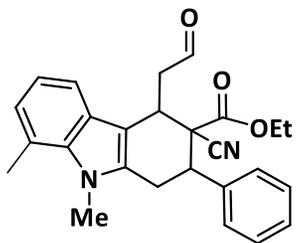
7b



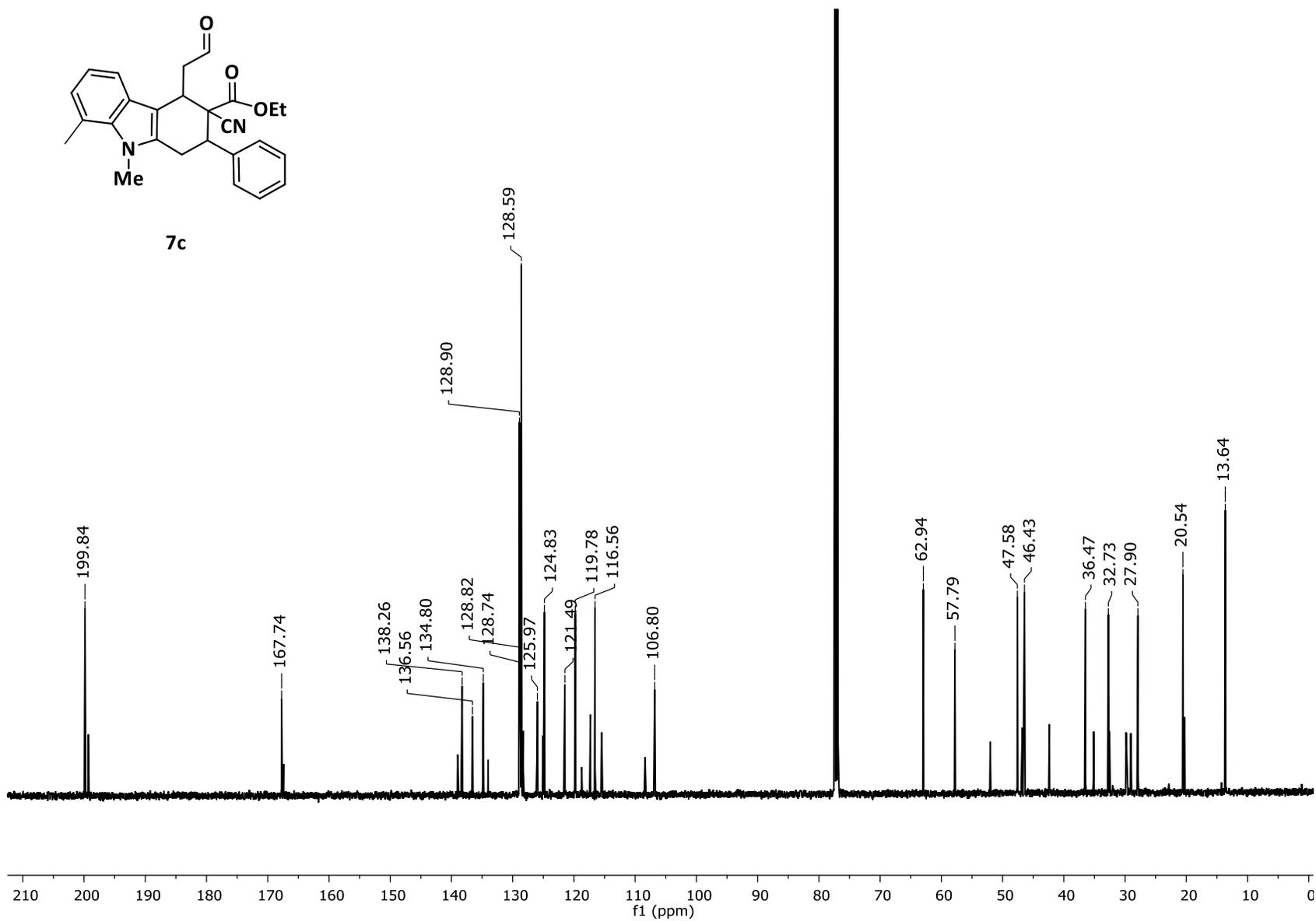


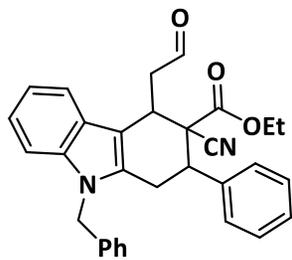
7c



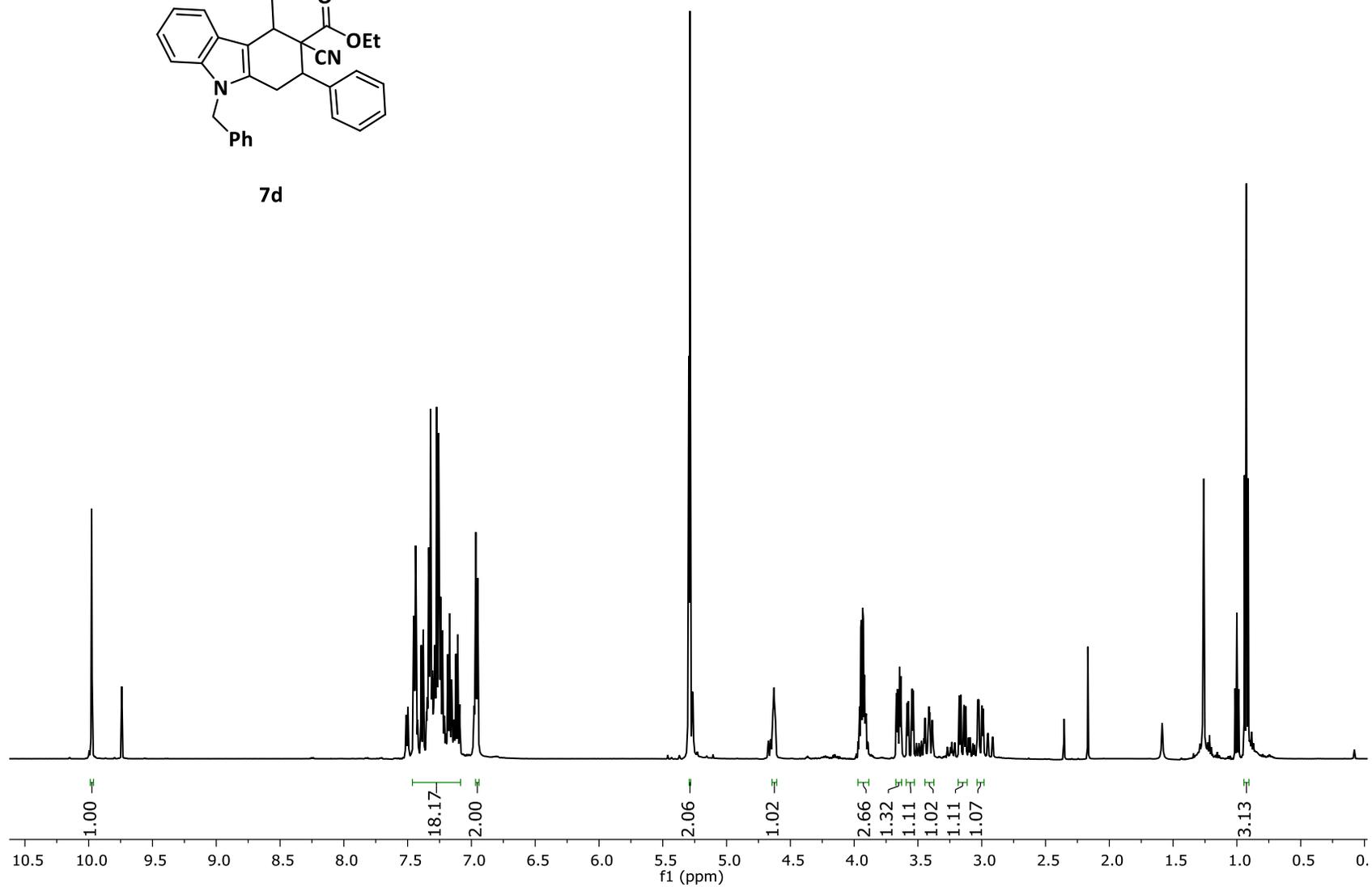


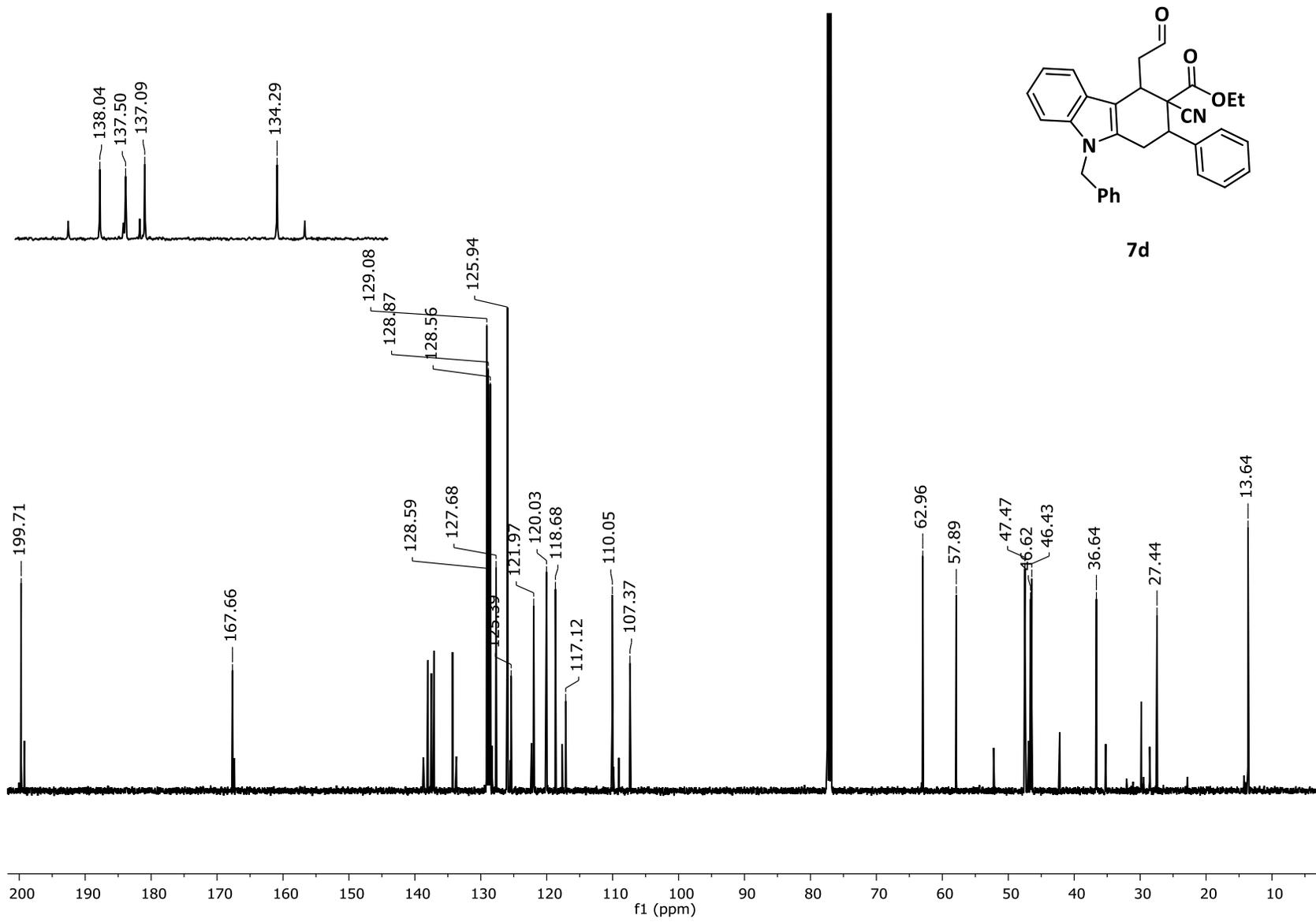
7c

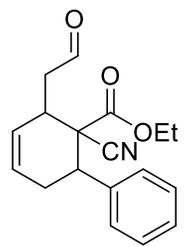




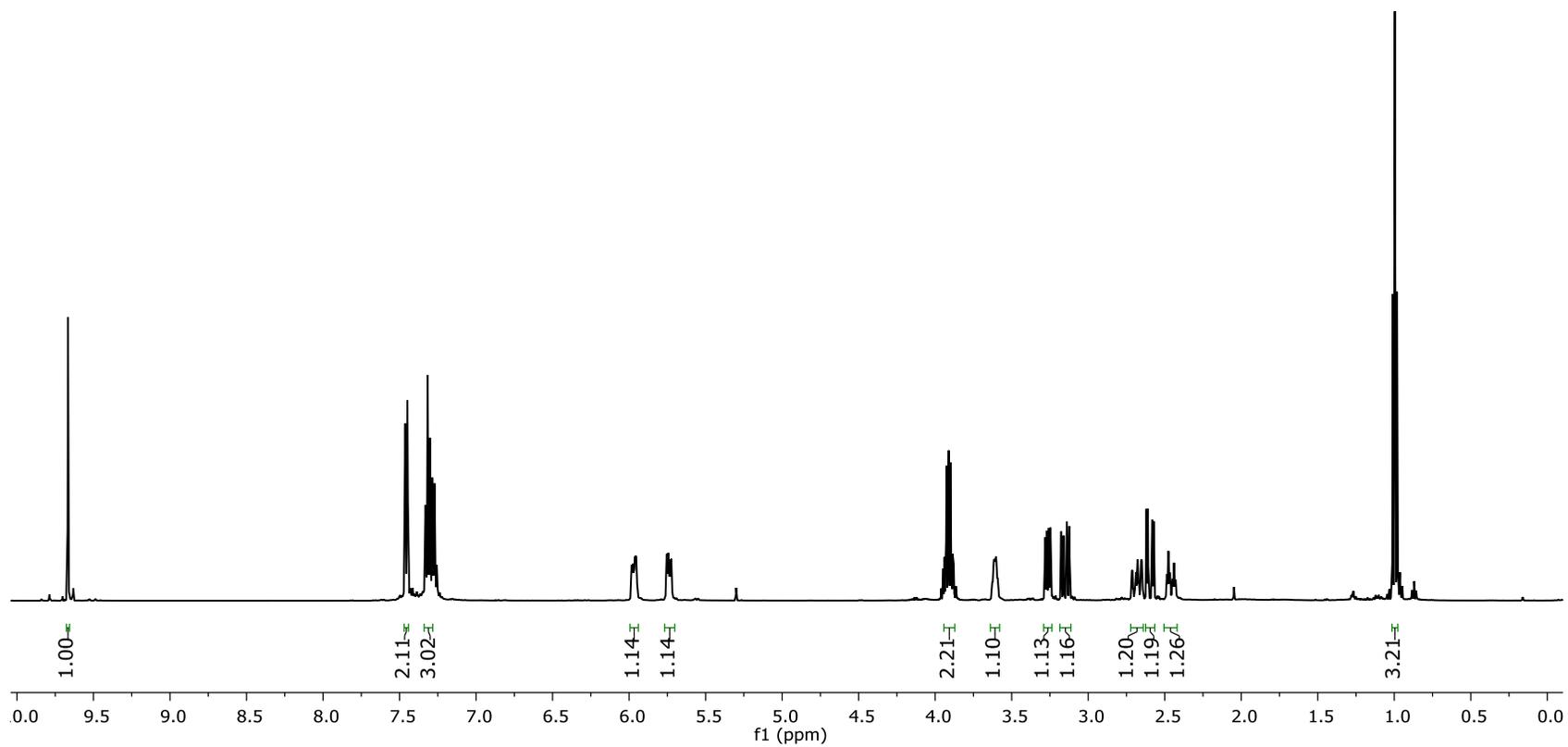
7d

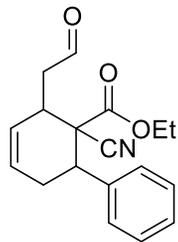




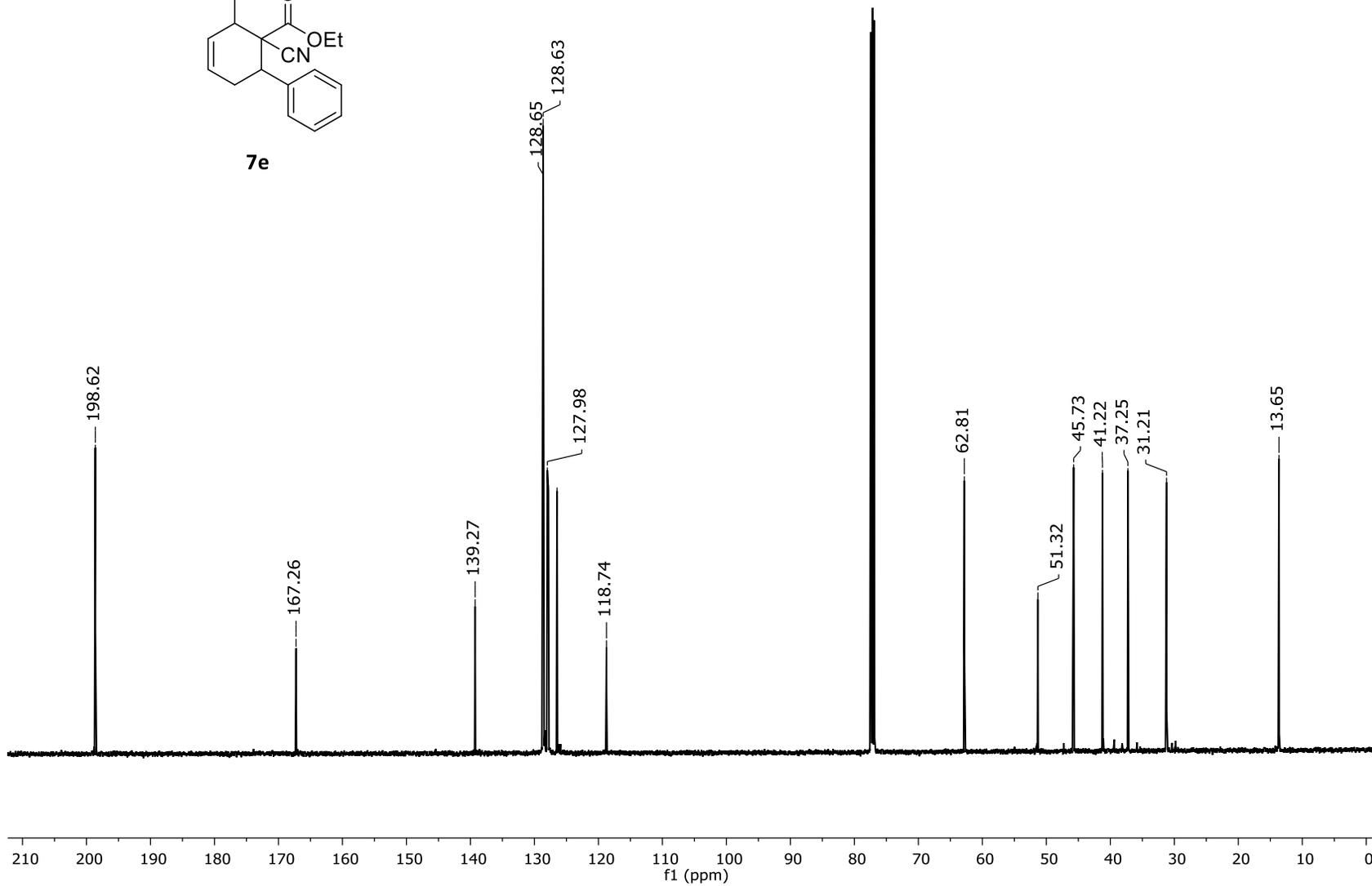


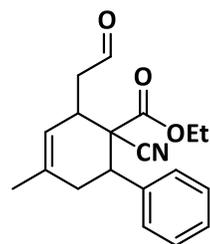
7e



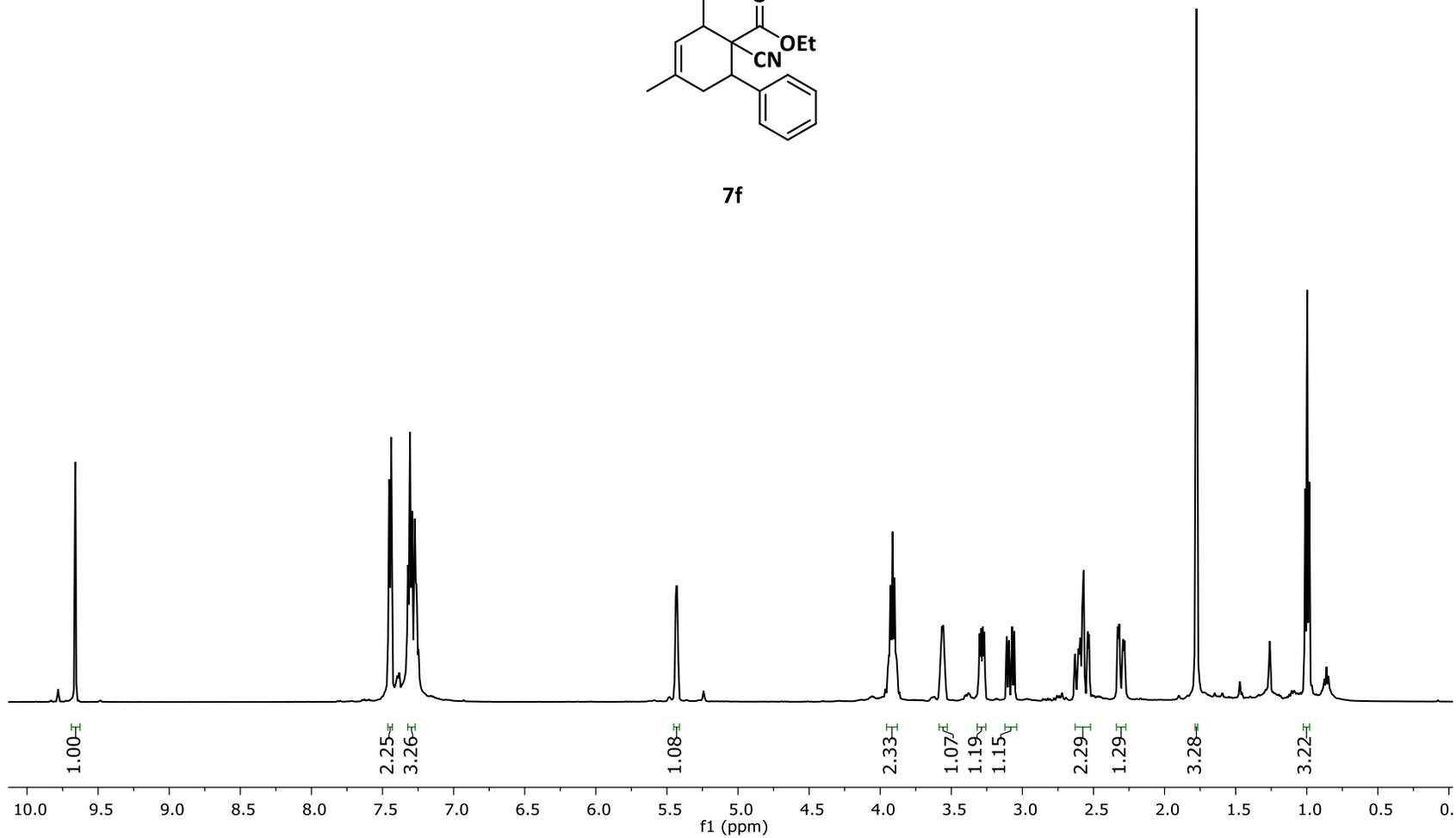


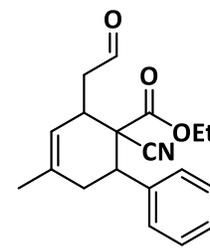
7e



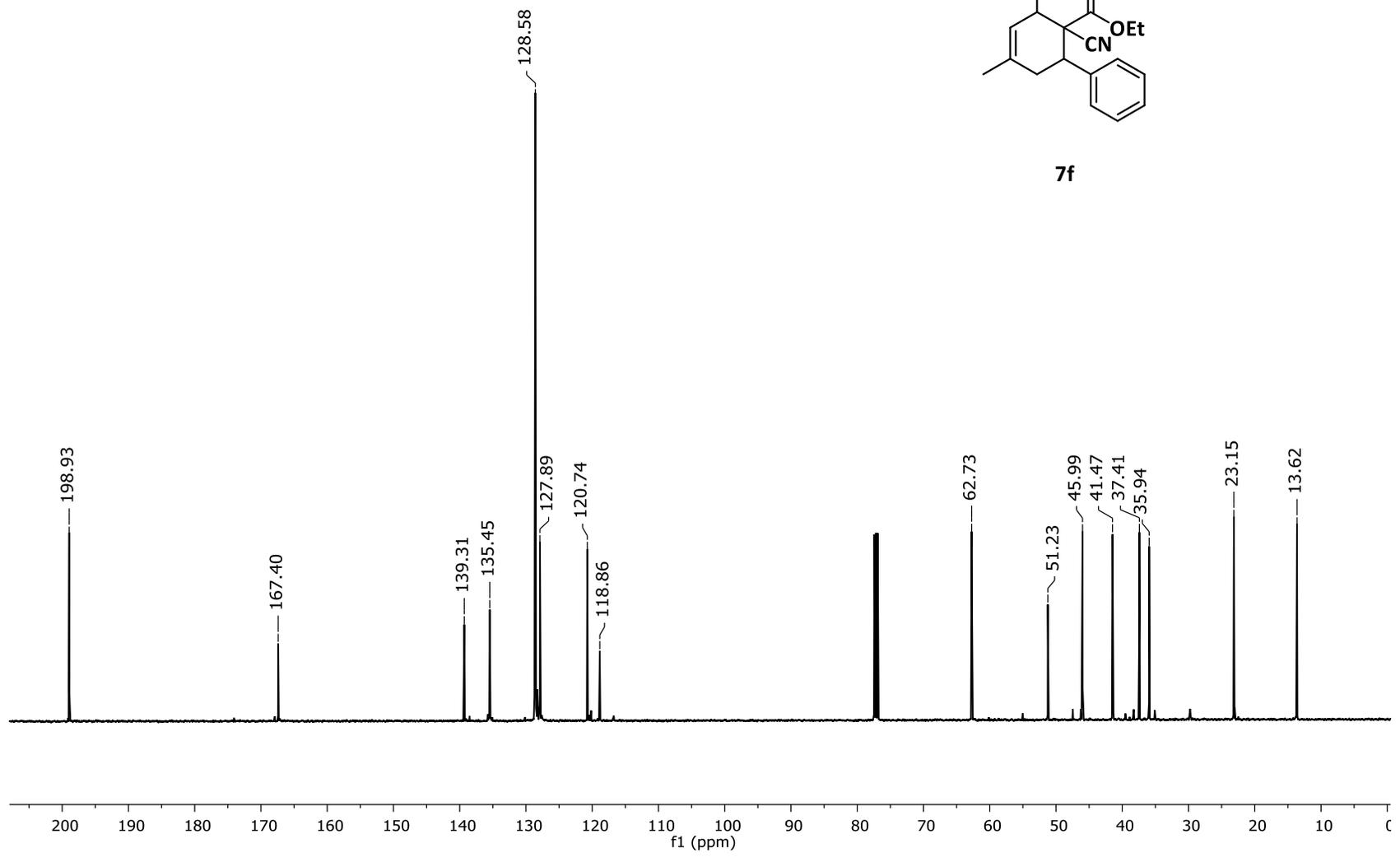


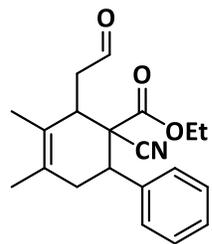
7f



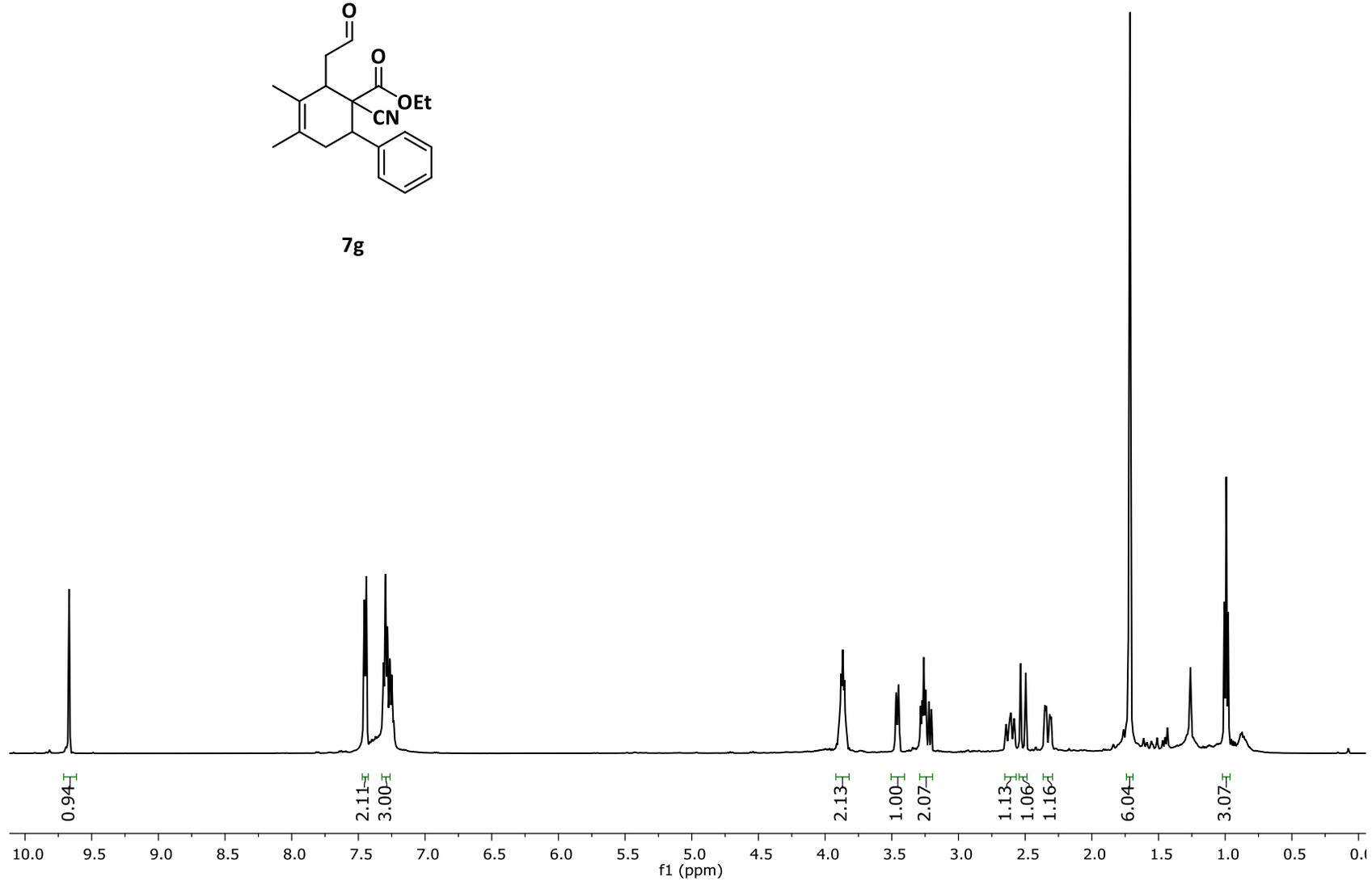


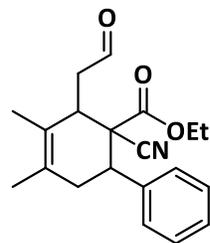
7f



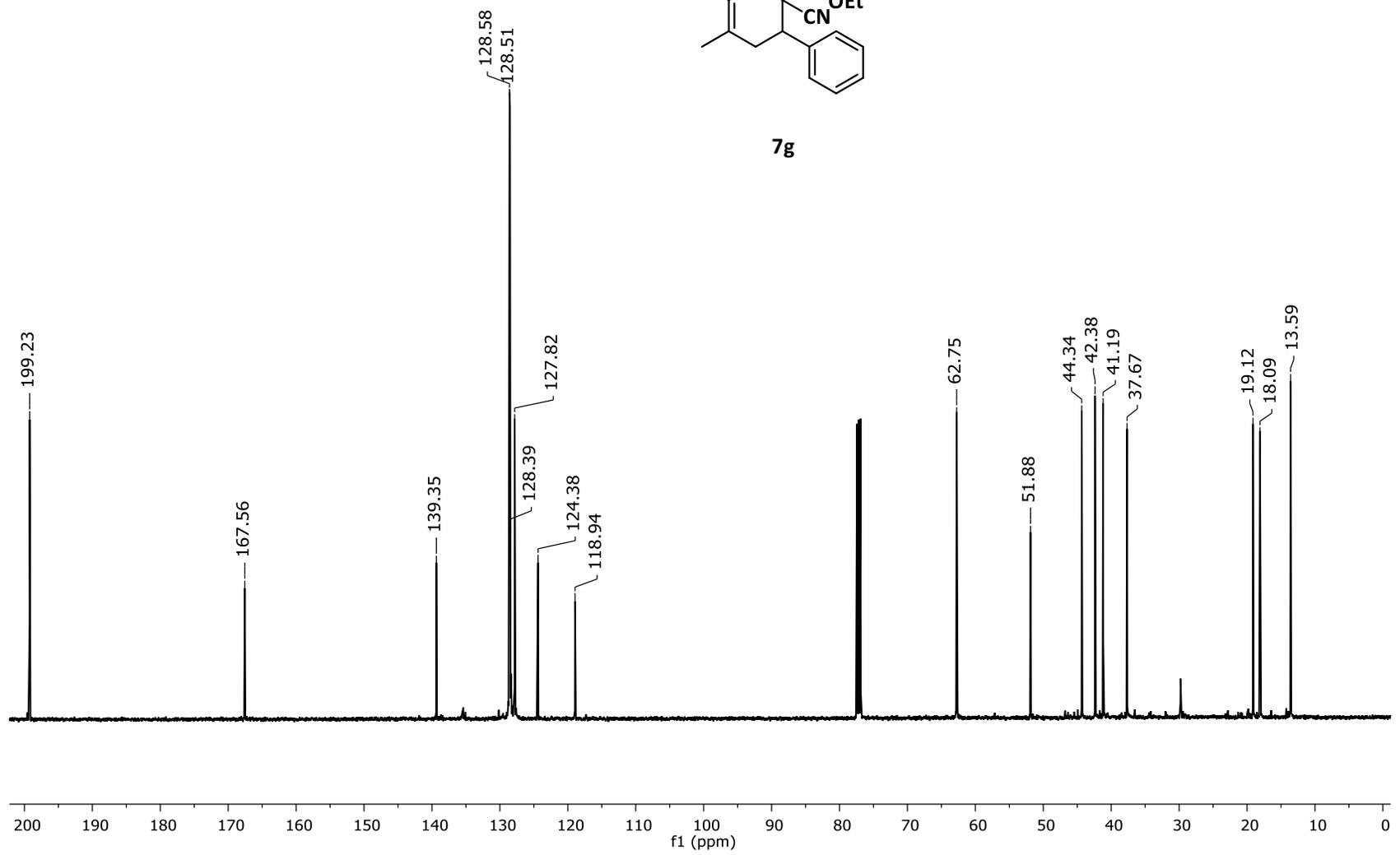


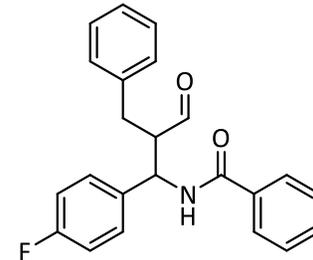
7g



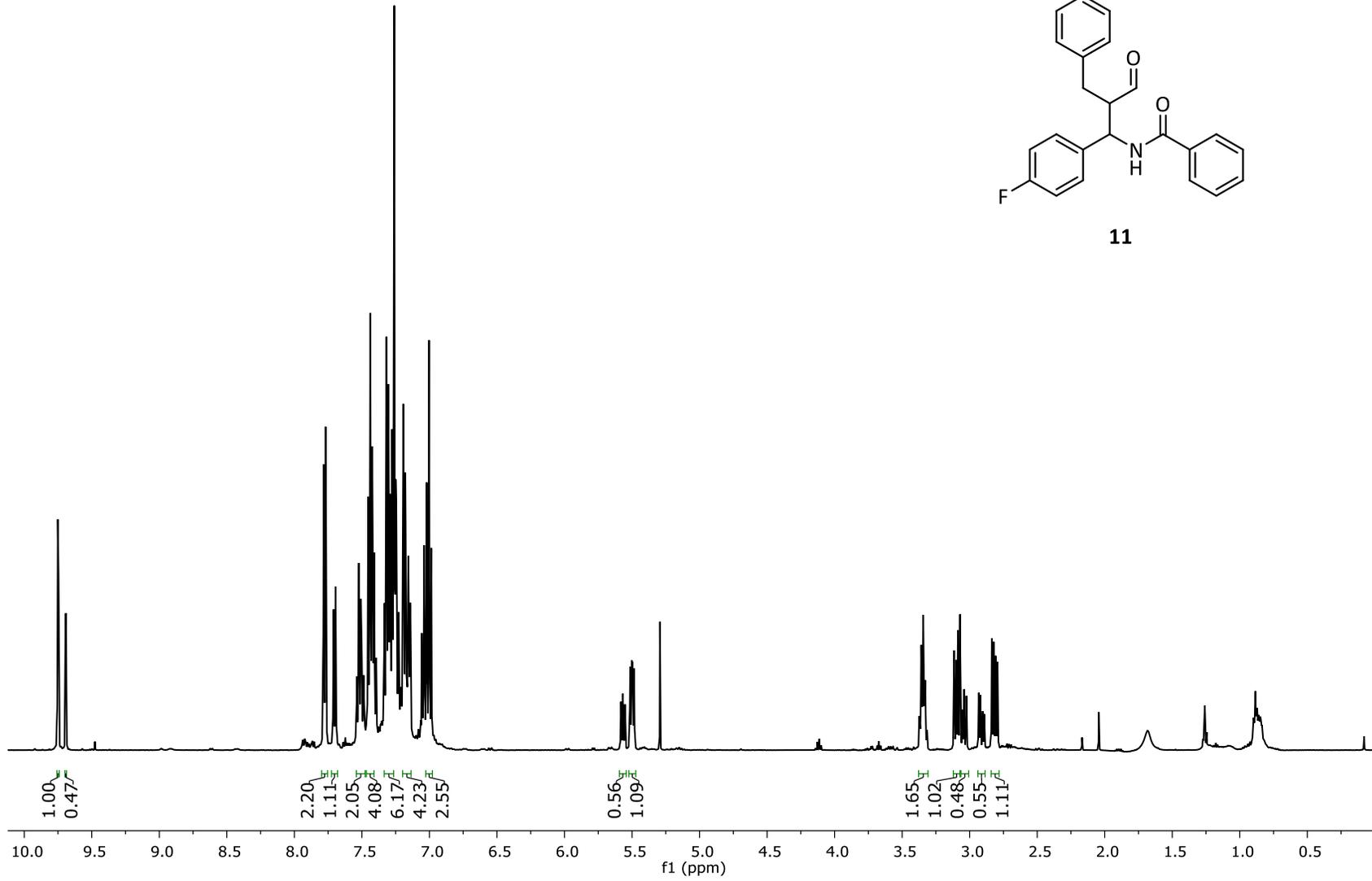


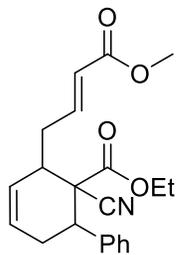
7g



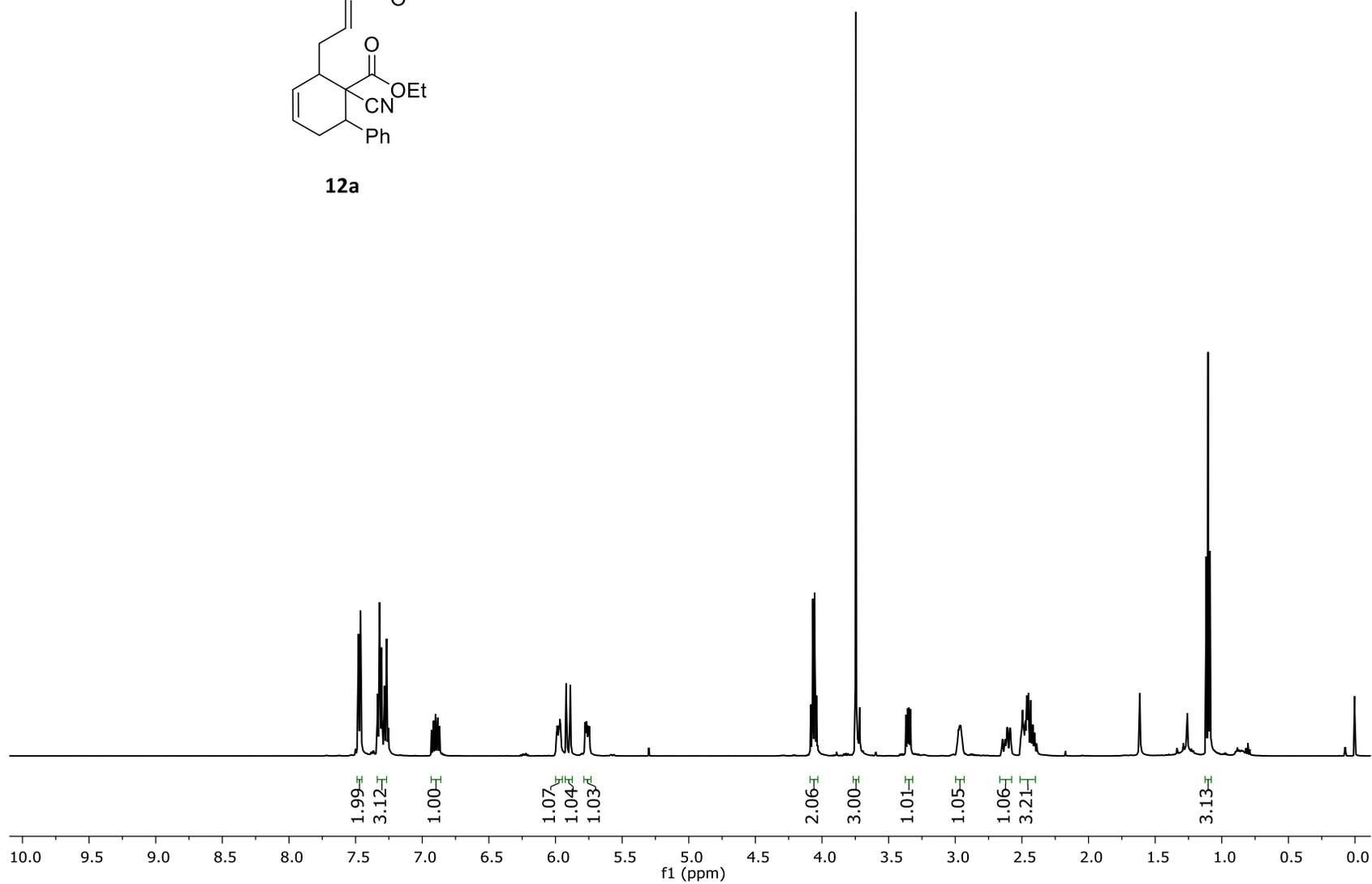


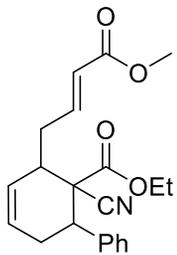
11



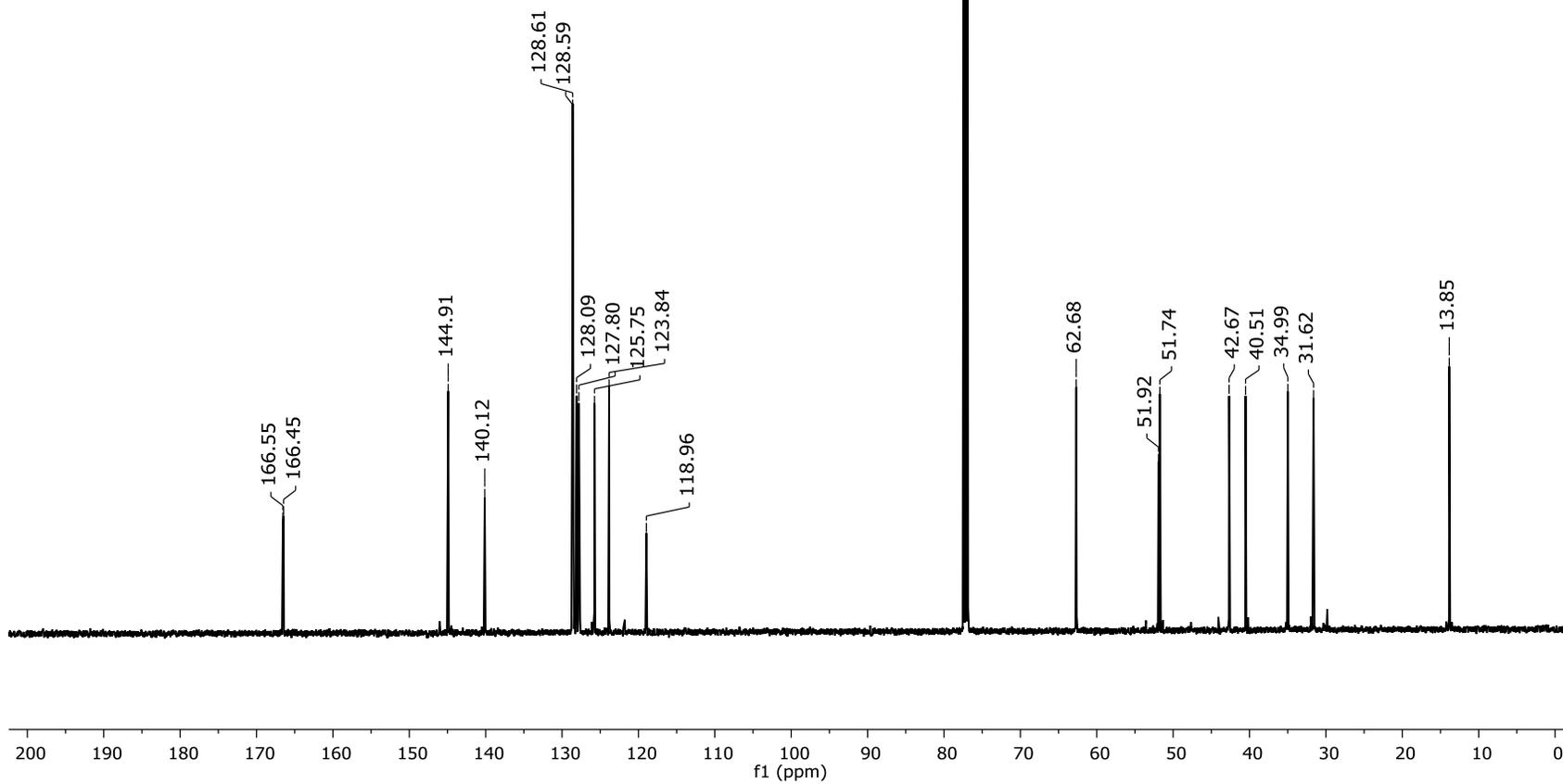


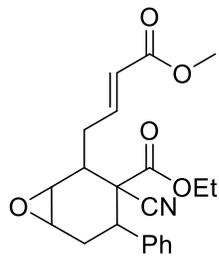
12a



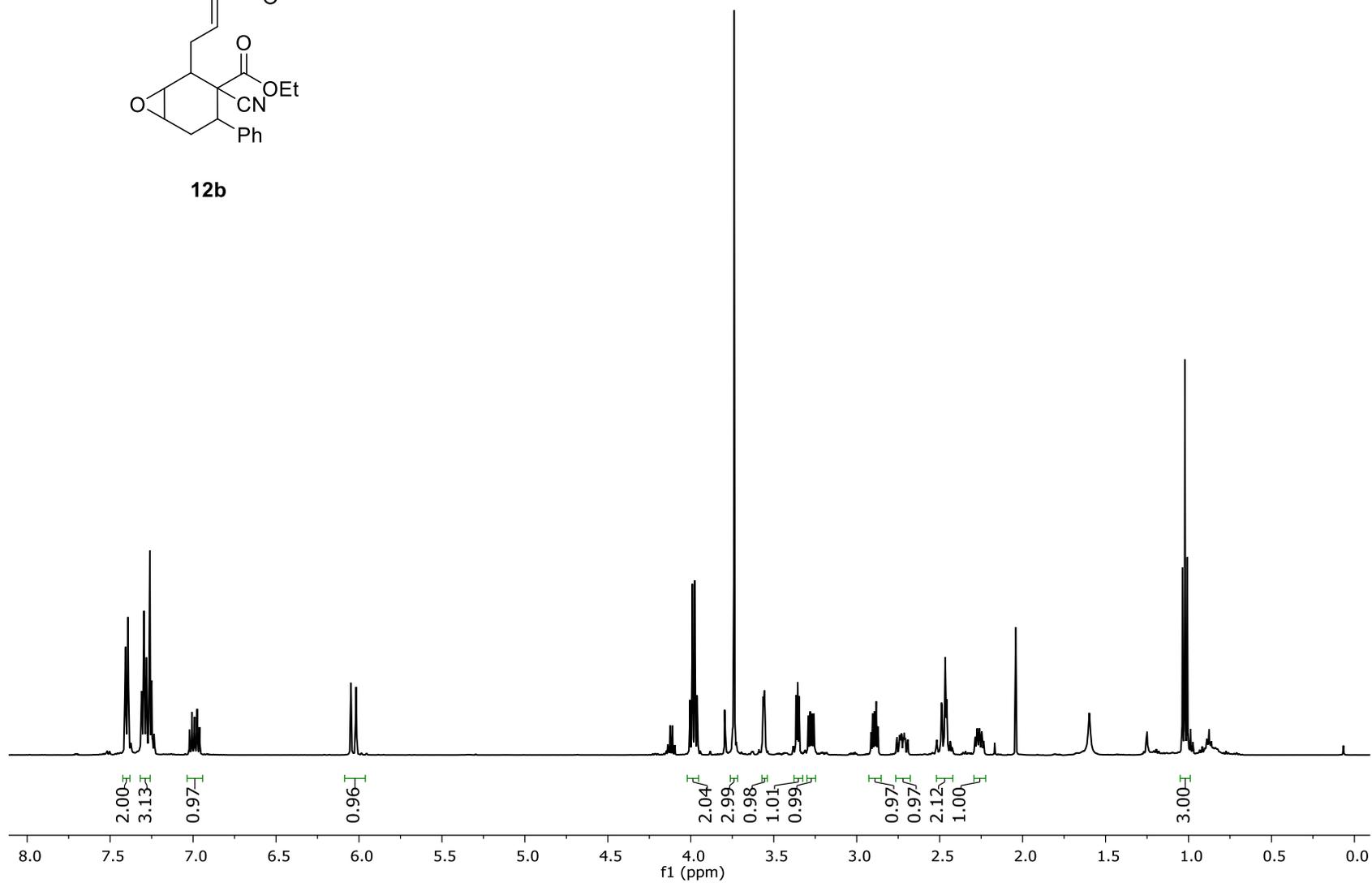


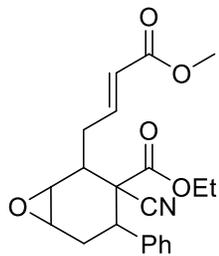
12a



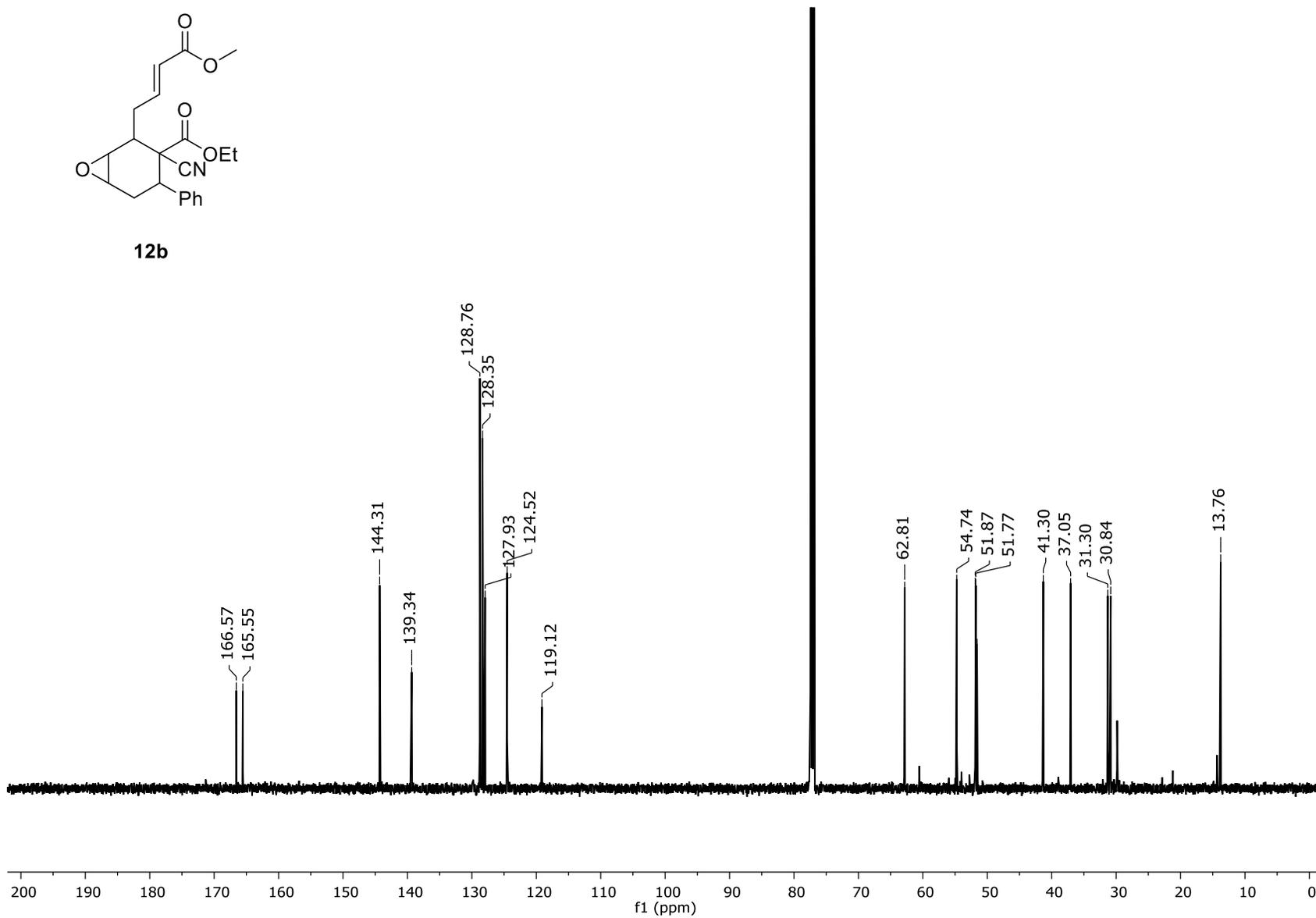


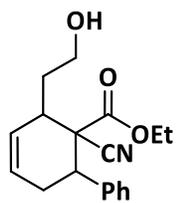
12b



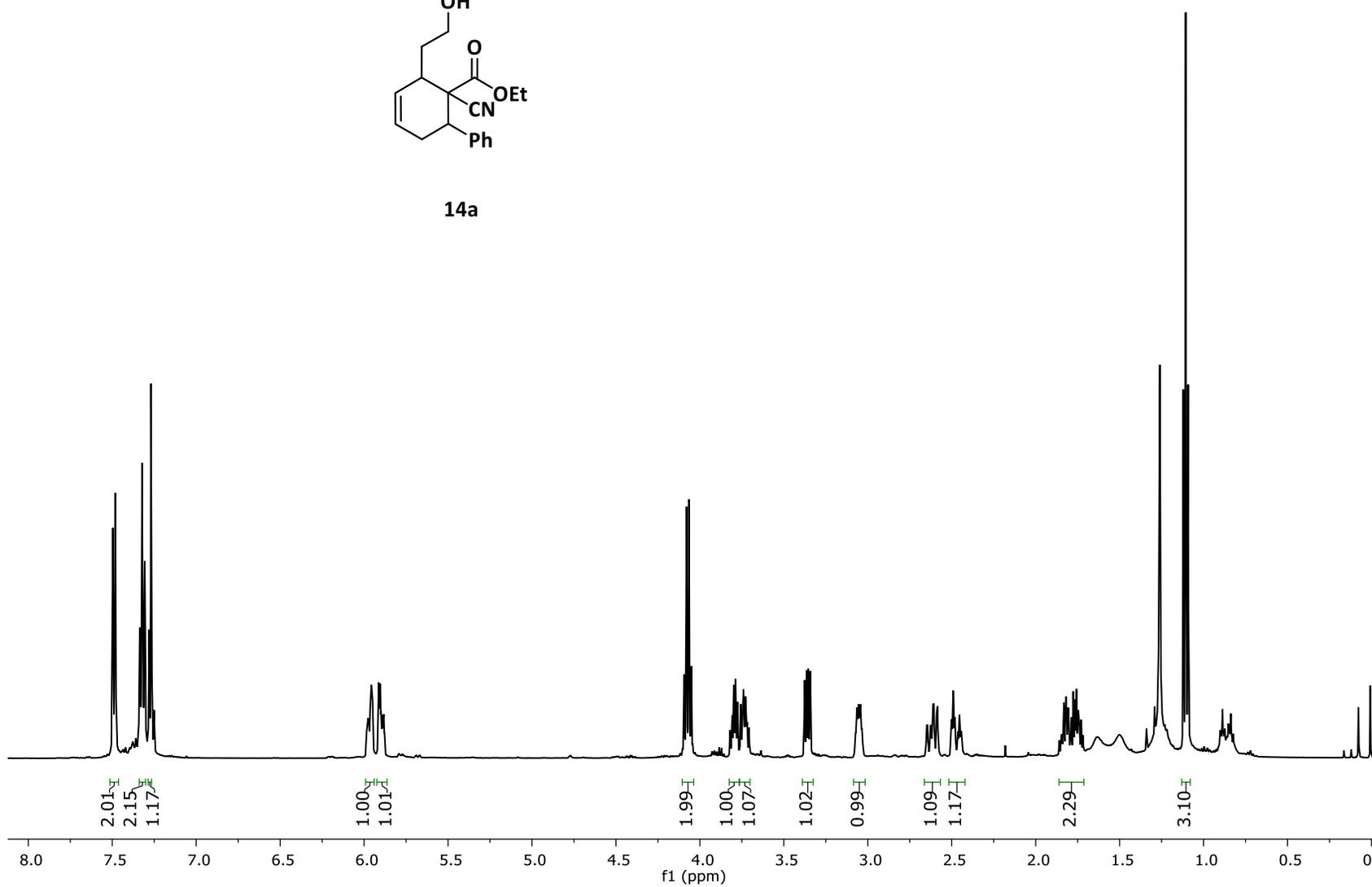


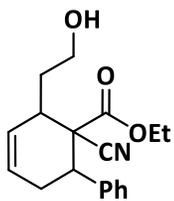
12b



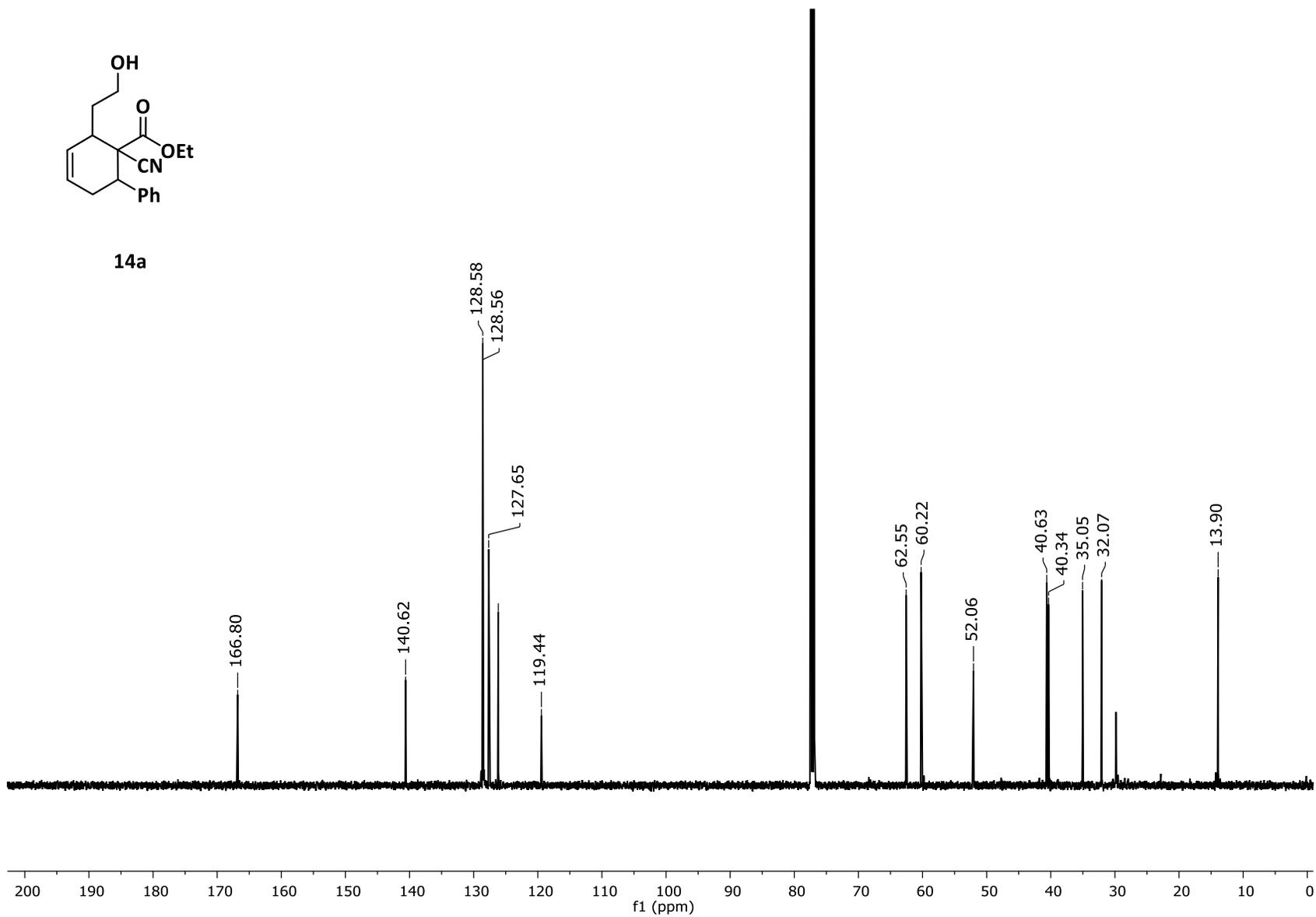


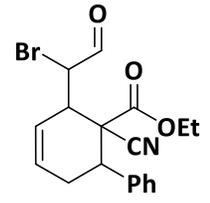
14a



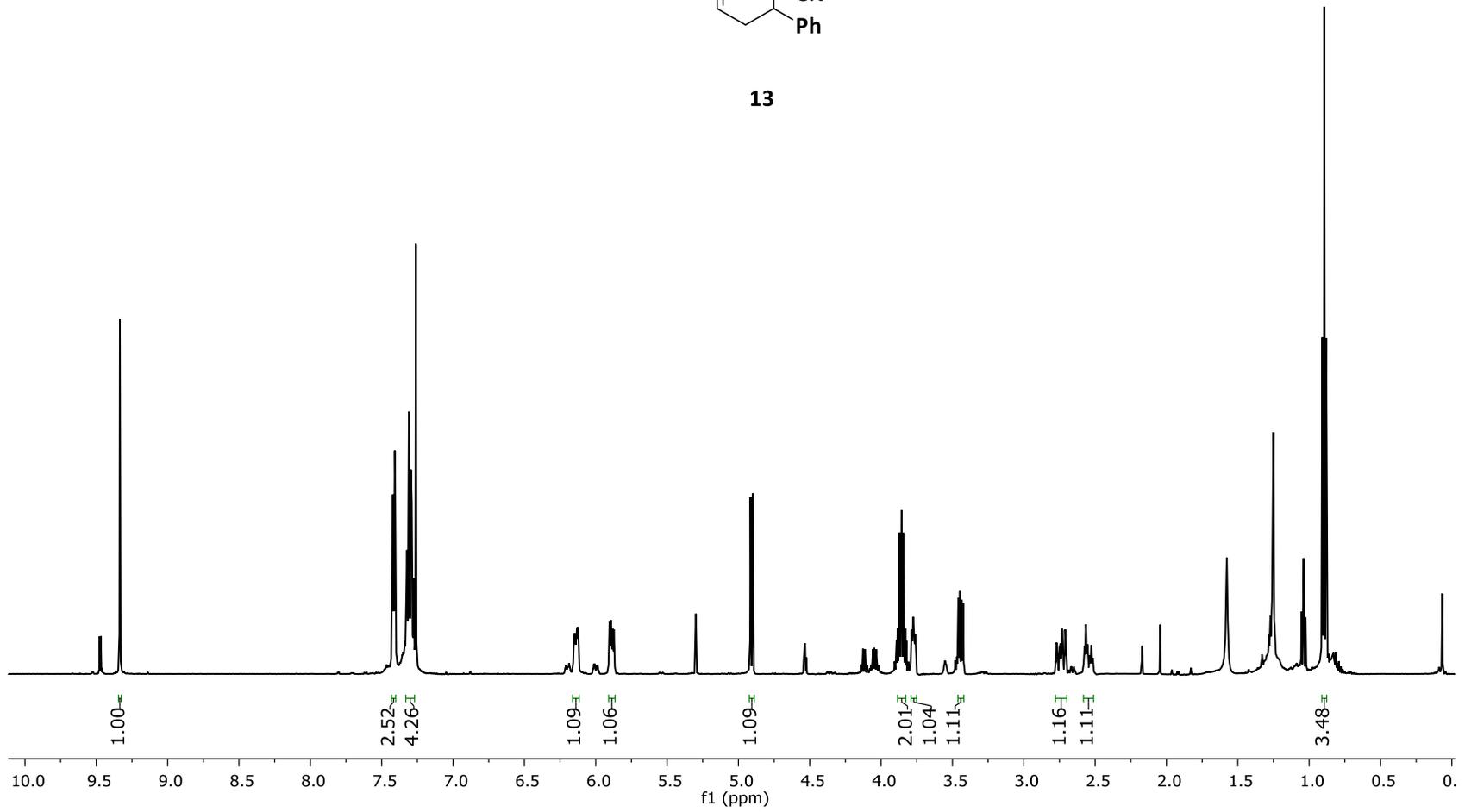


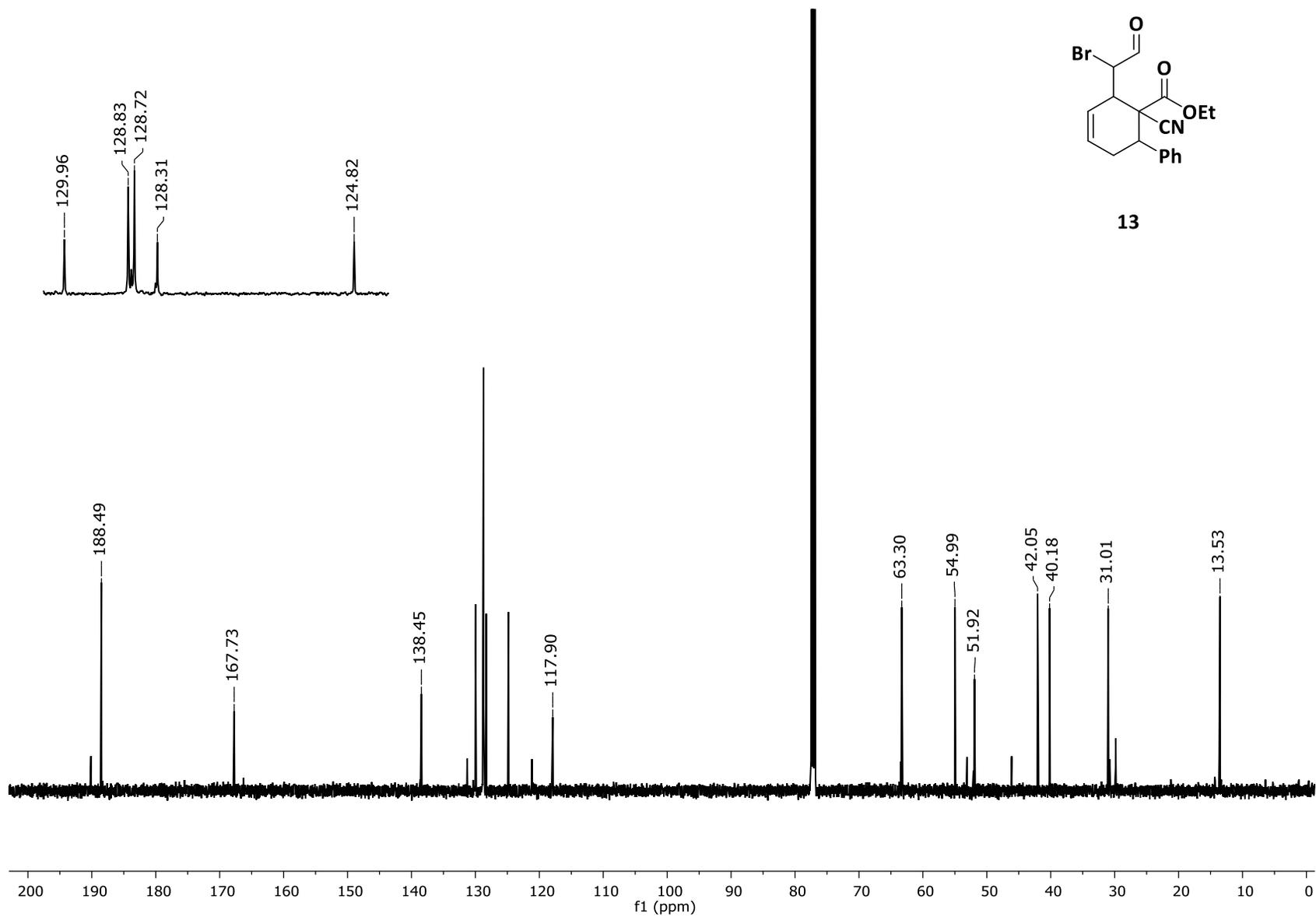
14a





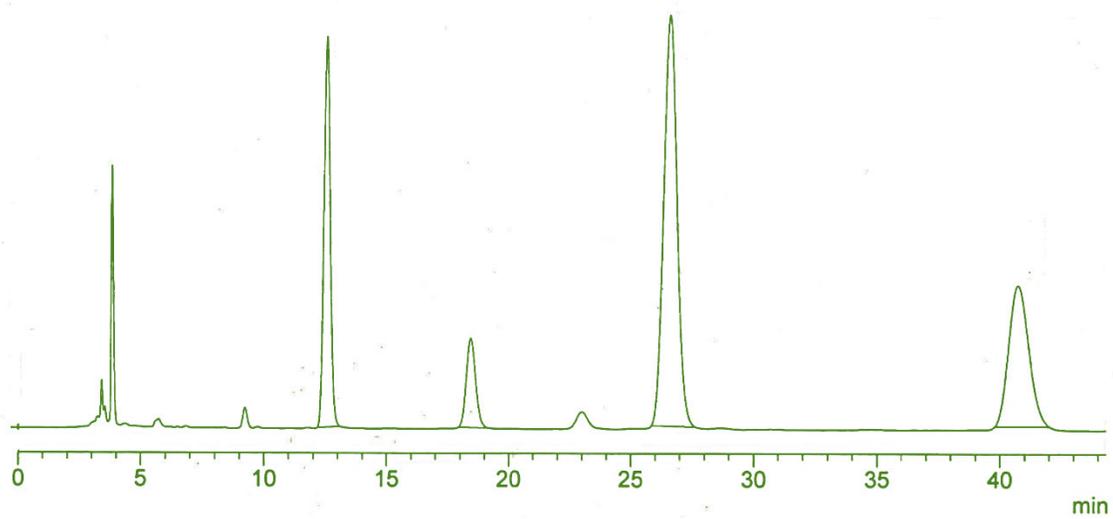
13





ANEXO

Cromatogramas



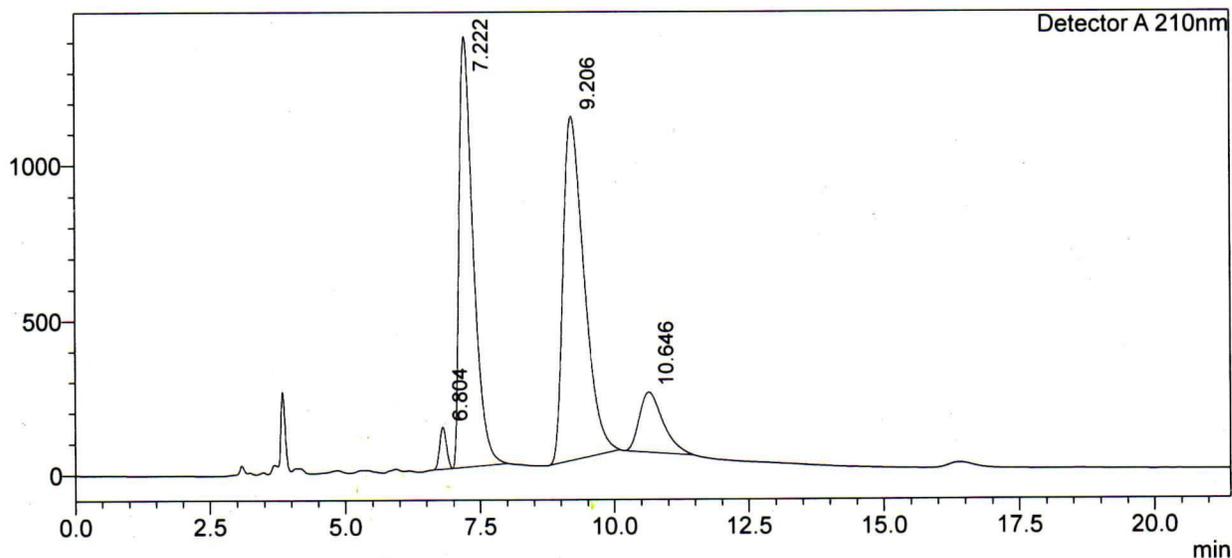
<Sample Information>

Sample Name : Catalisis
 Sample ID : JGC-D2
 Data Filename : JGC-D2.lcd
 Method Filename : Epoxido racemico (4a).lcm
 Batch Filename :
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 2 uL
 Date Acquired : 10/26/2018 12:40:08 PM
 Date Processed : 10/26/2018 1:01:34 PM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : user
 Processed by : user

<Chromatogram>

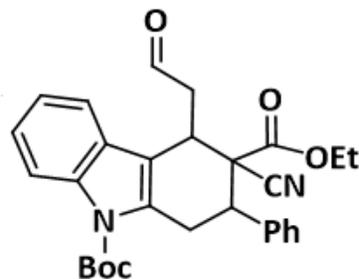
mAU



<Peak Table>

Detector A 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Mark
1	6.804	1194240	135696	1.898	M
2	7.222	25312355	1393994	40.229	M
3	9.206	30439368	1112645	48.377	M
4	10.646	5975349	194391	9.497	M
Total		62921312	2836726		



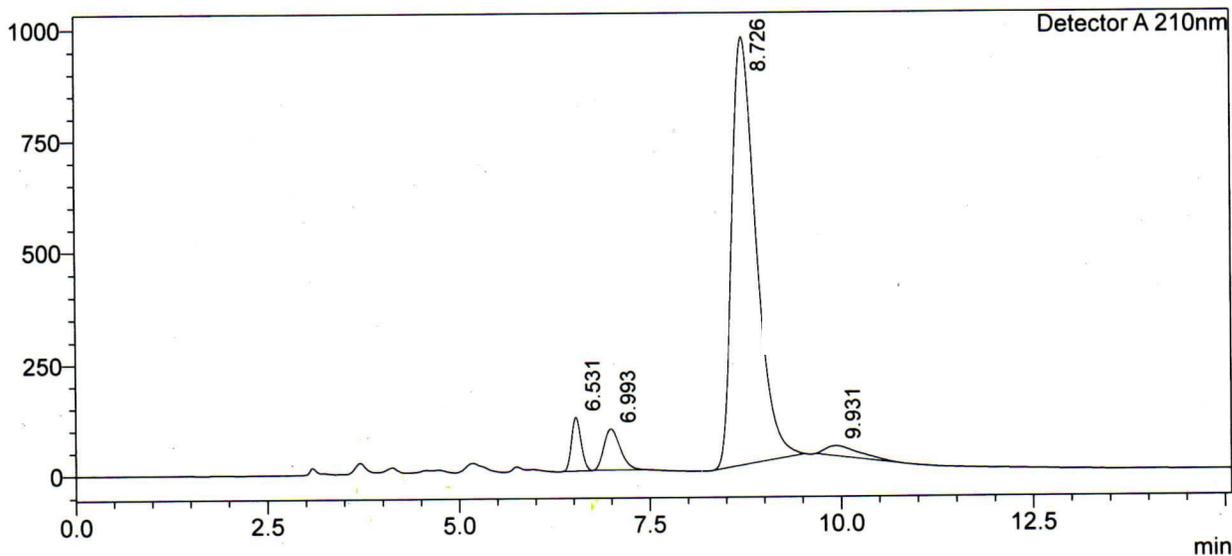
Racemato 7a

<Sample Information>

Sample Name : Metodo HPLC
 Sample ID : JGC-D5a
 Data Filename : JGC-D5a.lcd
 Method Filename : Epoxido racemico (4a).lcm
 Batch Filename :
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 1 uL
 Date Acquired : 11/12/2018 11:41:32 AM
 Date Processed : 11/12/2018 11:56:38 AM
 Sample Type : Unknown
 Acquired by : user
 Processed by : user

<Chromatogram>

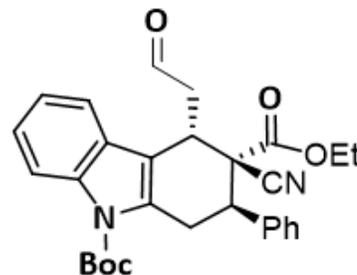
mAU



<Peak Table>

Detector A 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark
1	6.531	1052457	121082	4.316		M
2	6.993	1366694	92335	5.605		M
3	8.726	21266228	961580	87.217		M
4	9.931	697616	21932	2.861		M
Total		24382996	1196929			



7a

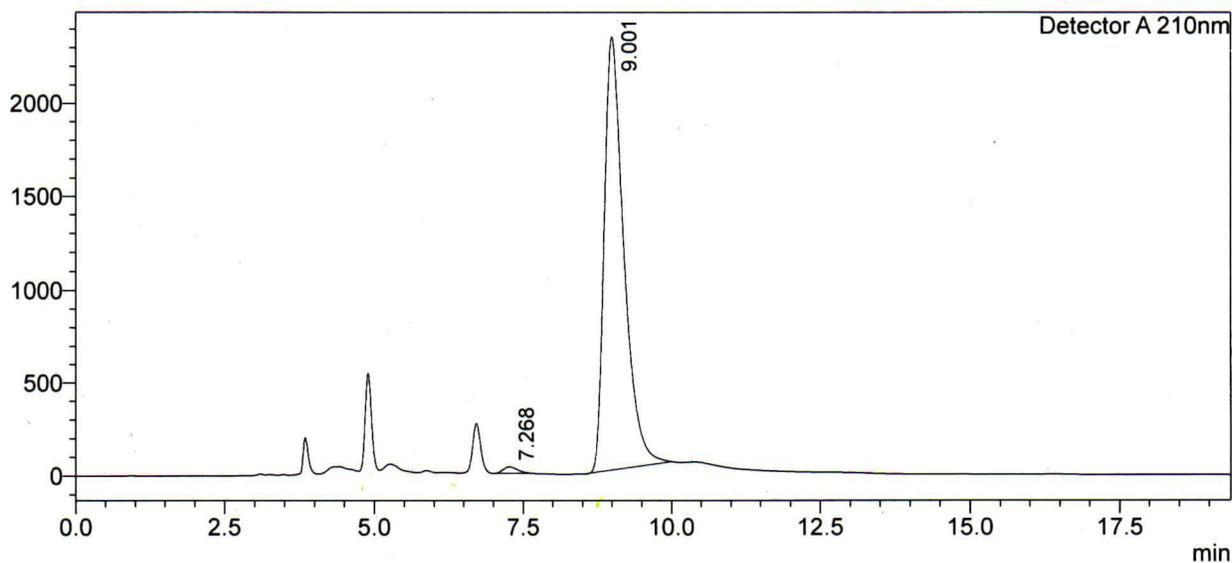
<Sample Information>

Sample Name : Catalis
 Sample ID : JGC-D3
 Data Filename : JGC-D3.lcd
 Method Filename : Epoxido racemico (4a).lcm
 Batch Filename :
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 2 uL
 Date Acquired : 10/26/2018 2:15:28 PM
 Date Processed : 10/26/2018 4:10:06 PM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : user
 Processed by : user

<Chromatogram>

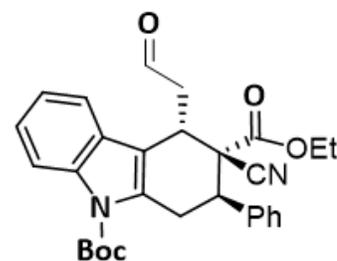
mAU



<Peak Table>

Detector A 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark
1	7.268	575621	34578	1.065		M
2	9.001	53462433	2329304	98.935		M
Total		54038054	2363882			



7a



SHIMADZU

LabSolutions

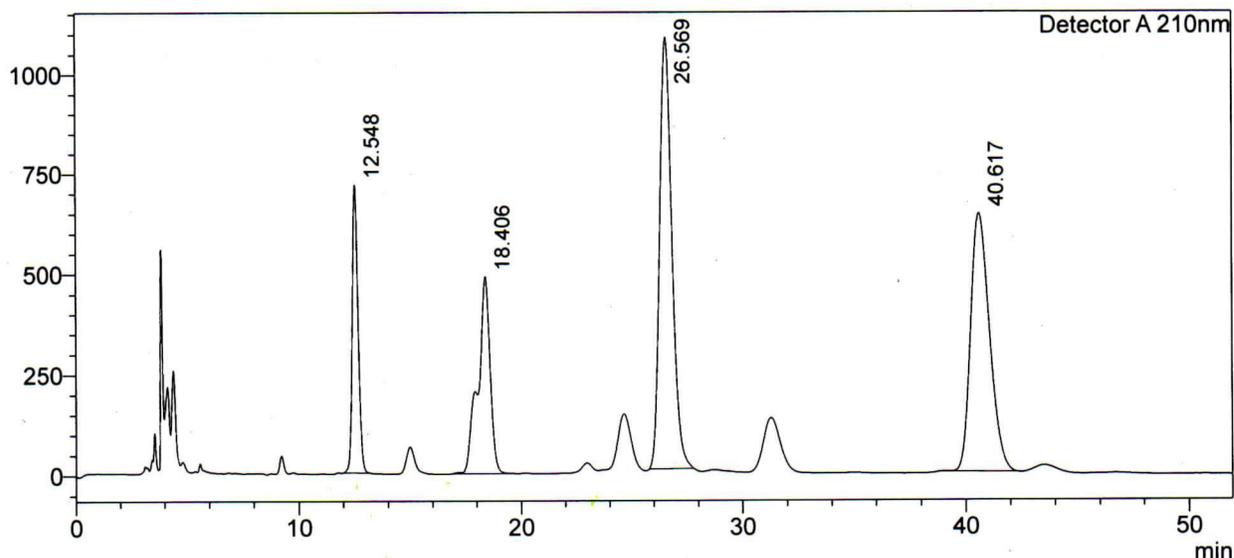
Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name : Metodo HPLC
 Sample ID : JGC-E2-i
 Data Filename : JGC-E2-i ADH 90 10 Hex IPA.lcd
 Method Filename : Epoxido racemico (4a).lcm
 Batch Filename :
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 3 uL
 Date Acquired : 11/14/2018 4:19:43 PM
 Date Processed : 11/14/2018 5:14:23 PM
 Sample Type : Unknown
 Acquired by : user
 Processed by : user

<Chromatogram>

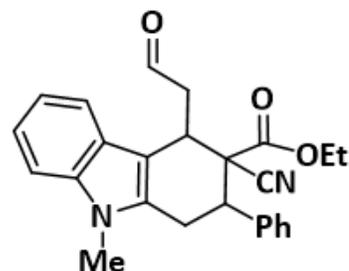
mAU



<Peak Table>

Detector A 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark
1	12.548	12948371	716223	11.658		M
2	18.406	18768714	489347	16.899		M
3	26.569	41439069	1077993	37.311		M
4	40.617	37908896	643177	34.132		M
Total		111065051	2926740			



Racemato 7b



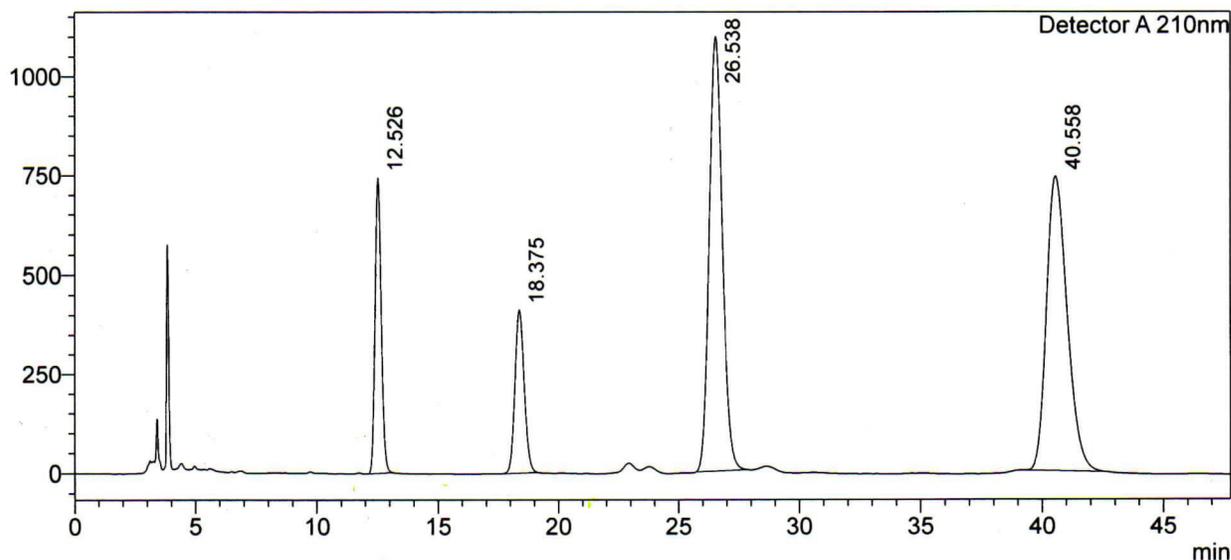
Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name : Metodo HPLC
 Sample ID : JGC-E1c
 Data Filename : JGC-E1c ADH 90 10 Hex IPA.lcd
 Method Filename : Epoxido racemico (4a).lcm
 Batch Filename :
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 3 uL
 Date Acquired : 11/15/2018 2:35:34 PM
 Date Processed : 11/15/2018 3:23:22 PM
 Sample Type : Unknown
 Acquired by : user
 Processed by : user

<Chromatogram>

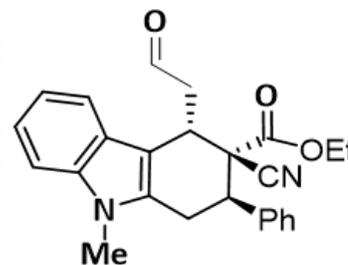
mAU



<Peak Table>

Detector A 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark
1	12.526	13210247	744783	12.016		M
2	18.375	11029283	413426	10.032		M
3	26.538	41668079	1095895	37.901		M
4	40.558	44032486	742301	40.051		M
Total		109940095	2996406			



7b



SHIMADZU

LabSolutions

Analysis Report

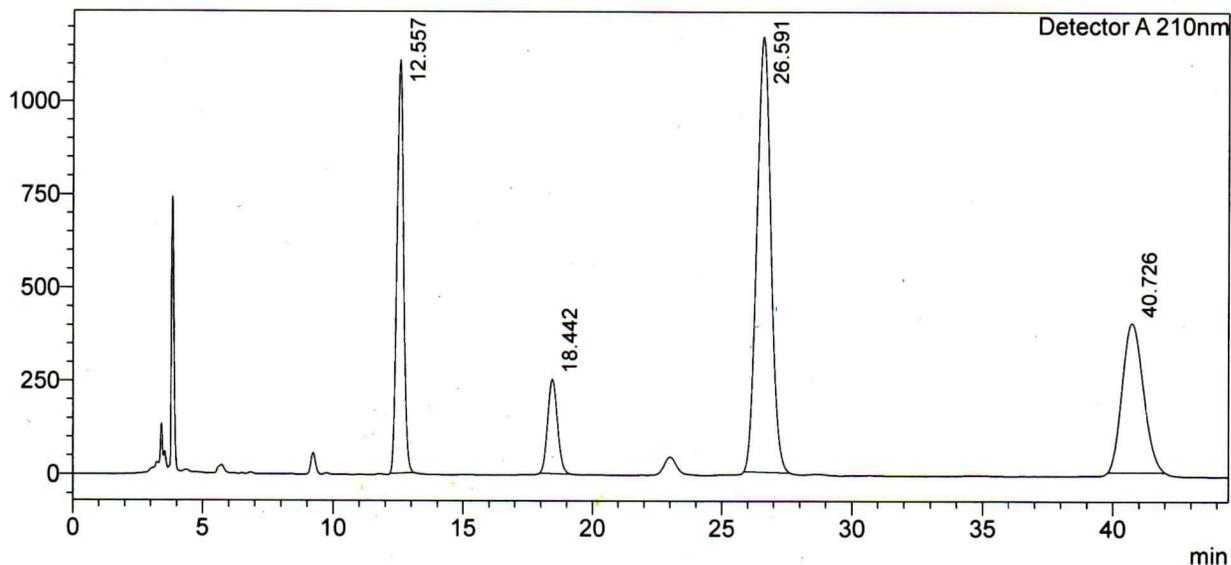
<Sample Information>

Sample Name : Metodo HPLC
 Sample ID : JGC-E3
 Data Filename : JGC-E3 ADH 90 10 Hex IPA.lcd
 Method Filename : Epoxido racemico (4a).lcm
 Batch Filename :
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 3 uL
 Date Acquired : 11/15/2018 3:27:41 PM
 Date Processed : 11/15/2018 4:12:08 PM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : user
 Processed by : user

<Chromatogram>

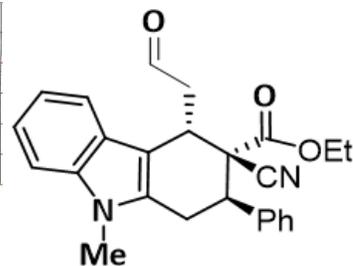
mAU



<Peak Table>

Detector A 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark
1	12.557	19673242	1109390	21.174		M
2	18.442	6637817	252551	7.144		M
3	26.591	43868388	1169186	47.215		M
4	40.726	22733038	400795	24.467		M
Total		92912484	2931923			



7b



Analysis Report

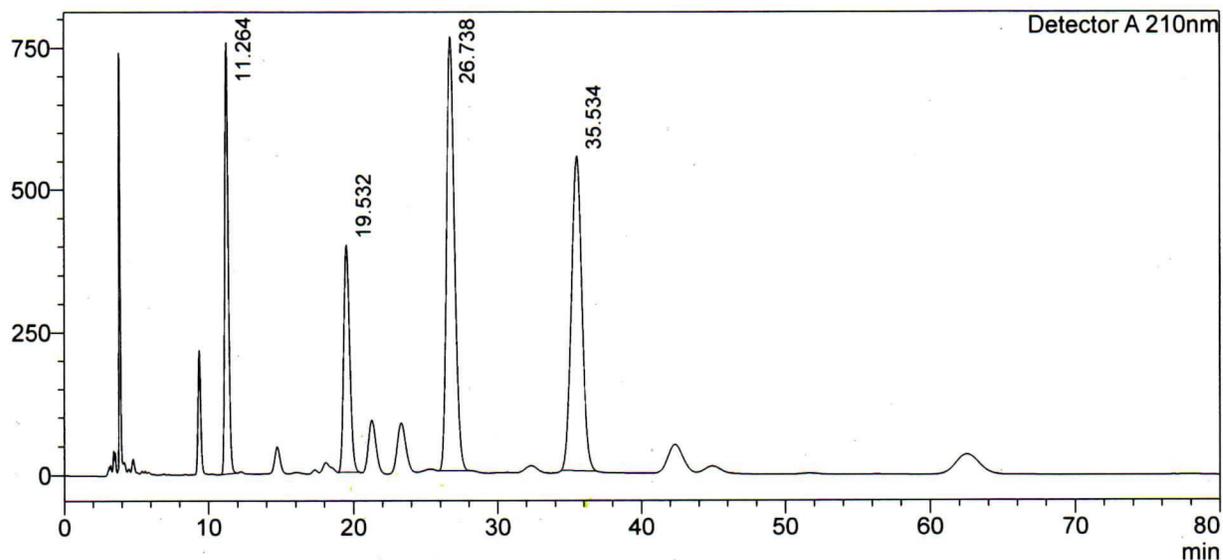
<Sample Information>

Sample Name : Metodo HPLC
 Sample ID : JGC-F2 (ADH)
 Data Filename : JGC-F2 (ADH).lcd
 Method Filename : Epoxido racemico (4a).lcm
 Batch Filename :
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 3 uL
 Date Acquired : 11/21/2018 12:00:26 PM
 Date Processed : 11/21/2018 1:33:12 PM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : user
 Processed by : user

<Chromatogram>

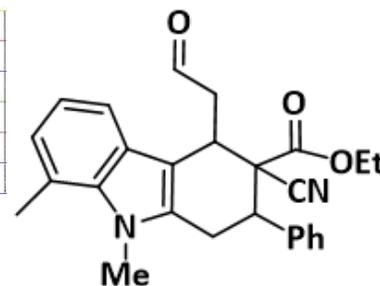
mAU



<Peak Table>

Detector A 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark
1	11.264	12569902	756806	15.324		M
2	19.532	11466772	397212	13.979		M
3	26.738	29760818	761334	36.282		M
4	35.534	28229082	551379	34.415		M
Total		82026574	2466731			



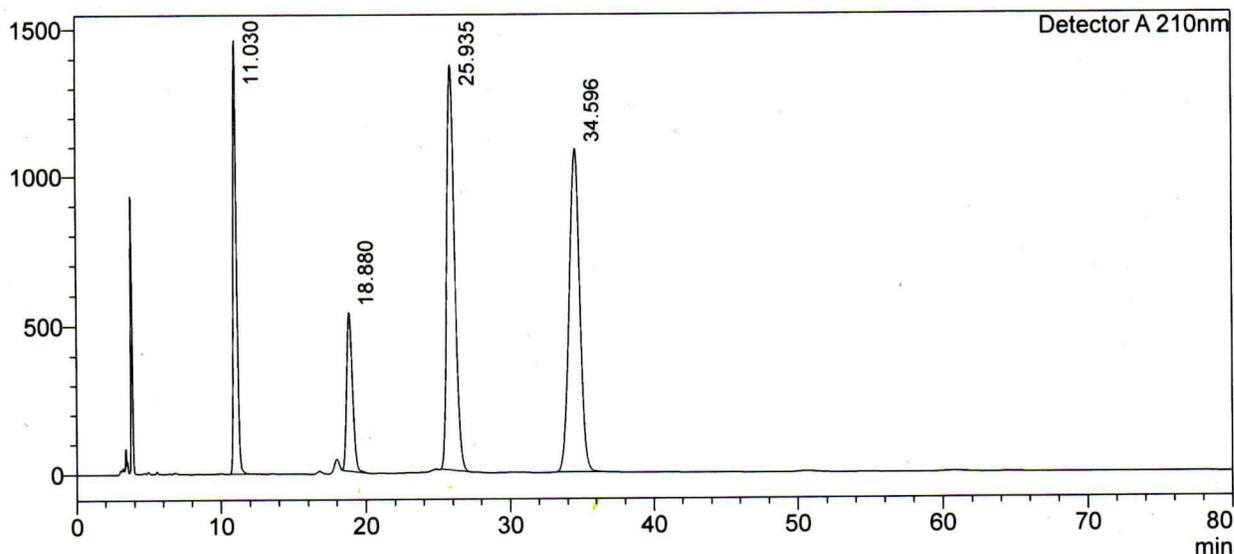
Racemato 7c

<Sample Information>

Sample Name	: Metodo HPLC	Sample Type	: Unknown
Sample ID	: JGC-F1 (ADH)	Acquired by	: user
Data Filename	: JGC-F1 (ADH).lcd	Processed by	: user
Method Filename	: Epoxido racemico (4a).lcm		
Batch Filename	:		
Vial #	: 1-1		
Injection Volume	: 3 uL		
Date Acquired	: 11/21/2018 1:47:17 PM		
Date Processed	: 11/21/2018 3:11:53 PM		

<Chromatogram>

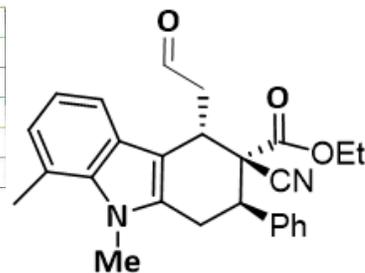
mAU



<Peak Table>

Detector A 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark
1	11.030	23677017	1462858	16.235		M
2	18.880	14948272	534796	10.250		M
3	25.935	51685518	1367332	35.441		M
4	34.596	55524749	1087466	38.074		M
Total		145835555	4452453			



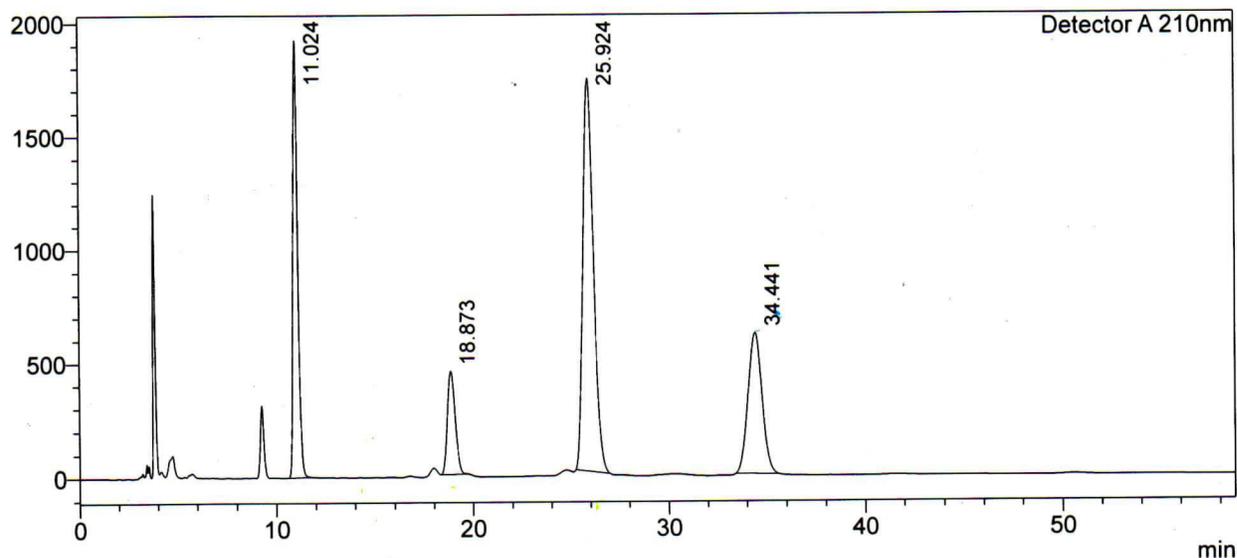
7c

<Sample Information>

Sample Name : Metodo HPLC
 Sample ID : JGC-F3 (ADH)
 Data Filename : JGC-F3 (ADH).lcd
 Method Filename : Epoxido racemico (4a).lcm
 Batch Filename :
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 3 uL
 Date Acquired : 11/21/2018 3:16:11 PM
 Date Processed : 11/21/2018 4:18:36 PM
 Sample Type : Unknown
 Acquired by : user
 Processed by : user

<Chromatogram>

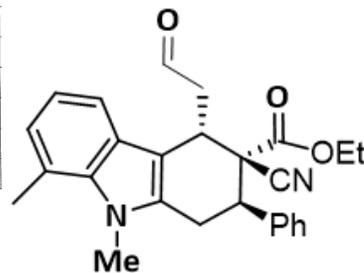
mAU



<Peak Table>

Detector A 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark
1	11.024	31694325	1922186	22.723		M
2	18.873	12532402	450551	8.985		M
3	25.924	64832531	1728420	46.481		M
4	34.441	30422638	616489	21.811		M
Total		139481896	4717647			



7c



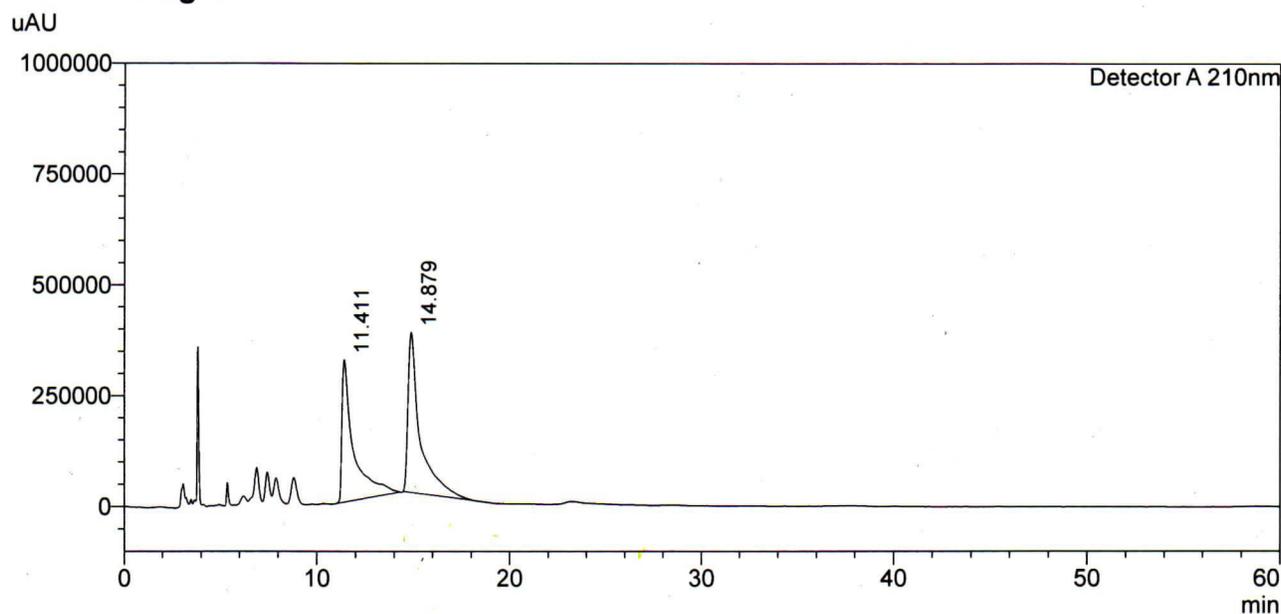
Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name : Catalisis
 Sample ID : JGC-2A-2
 Data Filename : JGC-2A-2.lcd
 Method Filename : Epoxido racemico (4a).lcm
 Batch Filename :
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 5 uL
 Date Acquired : 9/24/2018 12:51:58 PM
 Date Processed : 9/24/2018 1:52:00 PM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : user
 Processed by : user

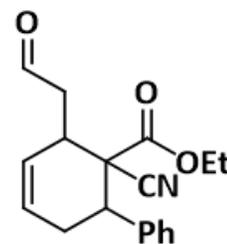
<Chromatogram>



<Peak Table>

Detector A 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark
1	11.411	13604479	321835	46.495		M
2	14.879	15655455	362458	53.505		M
Total		29259934	684292			



Racemato 7e



Analysis Report

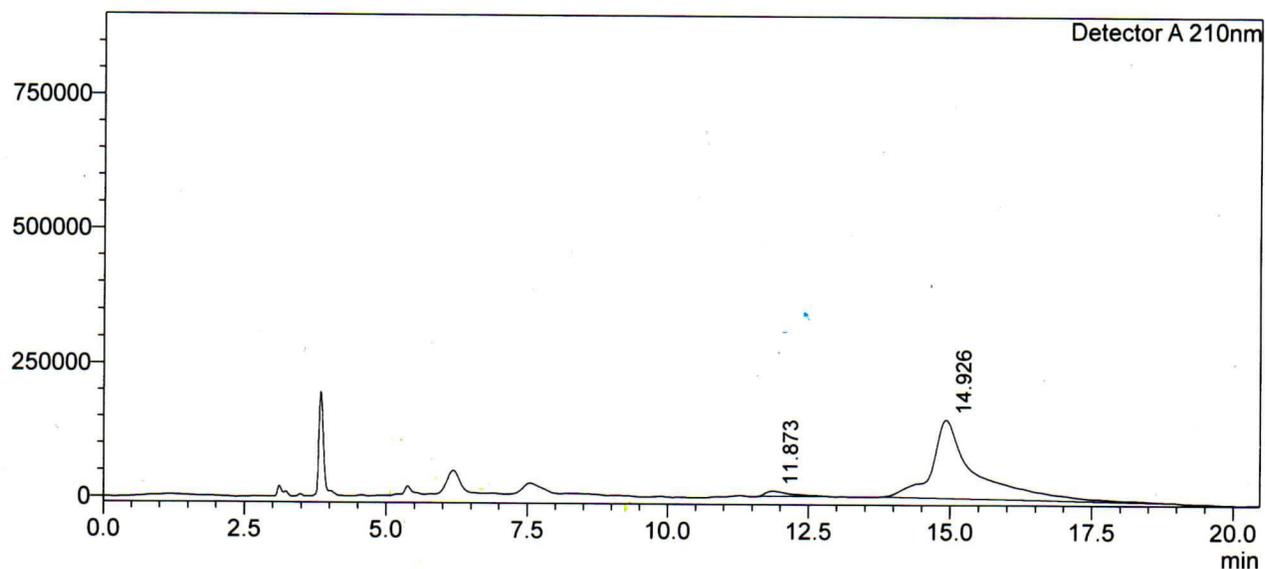
<Sample Information>

Sample Name : Catalisis
 Sample ID : JGC-1A
 Data Filename : JGC-1A.lcd
 Method Filename : Epoxido racemico (4a).lcm
 Batch Filename :
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 5 uL
 Date Acquired : 9/24/2018 12:30:33 PM
 Date Processed : 9/24/2018 2:14:39 PM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : user
 Processed by : user

<Chromatogram>

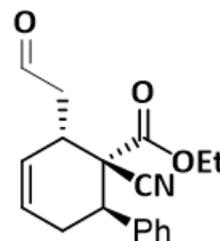
uAU



<Peak Table>

Detector A 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark
1	11.873	286741	9511	3.577		M
2	14.926	7730213	145223	96.423		M
Total		8016954	154734			



7e



SHIMADZU

LabSolutions

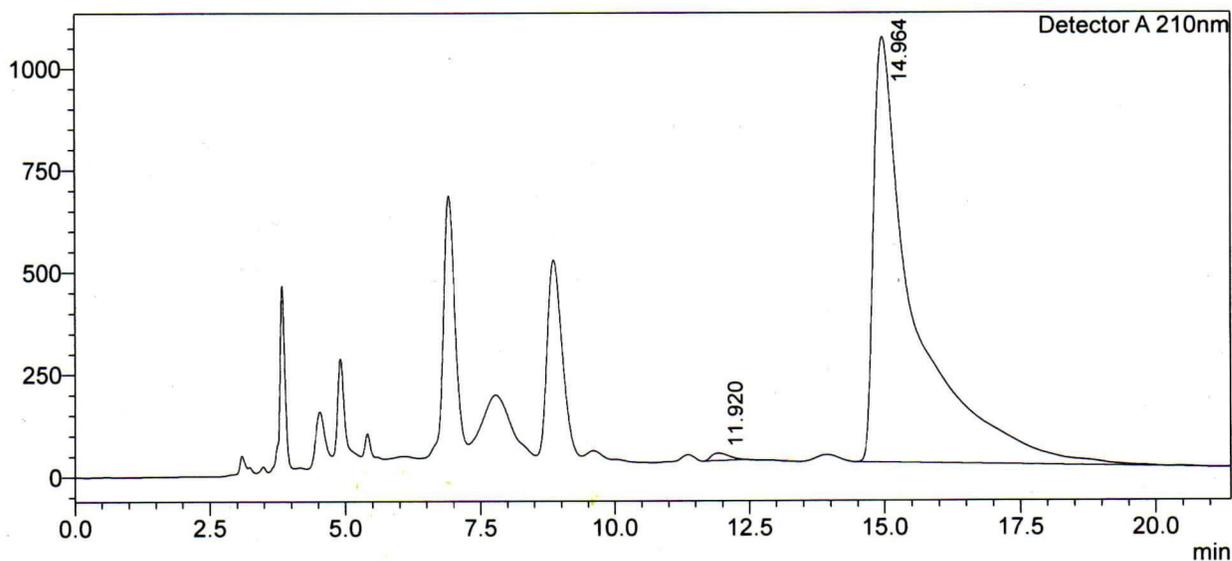
Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name : Catalisis
 Sample ID : JGC-A3
 Data Filename : JGC-A3.lcd
 Method Filename : Epoxido racemico (4a).lcm
 Batch Filename :
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 5 uL
 Date Acquired : 10/24/2018 1:15:45 PM
 Date Processed : 10/24/2018 1:37:09 PM
 Sample Type : Unknown
 Acquired by : user
 Processed by : user

<Chromatogram>

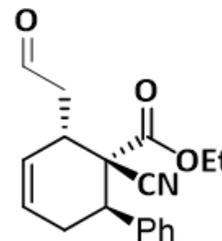
mAU



<Peak Table>

Detector A 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark
1	11.920	417928	18641	0.761		M
2	14.964	54509784	1043521	99.239		M
Total		54927711	1062162			



7e



SHIMADZU

LabSolutions

Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name : Catalisis
 Sample ID : JGC-B4
 Data Filename : JGC-B4.lcd
 Method Filename : Epoxido racemico (4a).lcm
 Batch Filename :
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 5 uL
 Date Acquired : 10/25/2018 2:45:32 PM
 Date Processed : 10/25/2018 3:14:34 PM

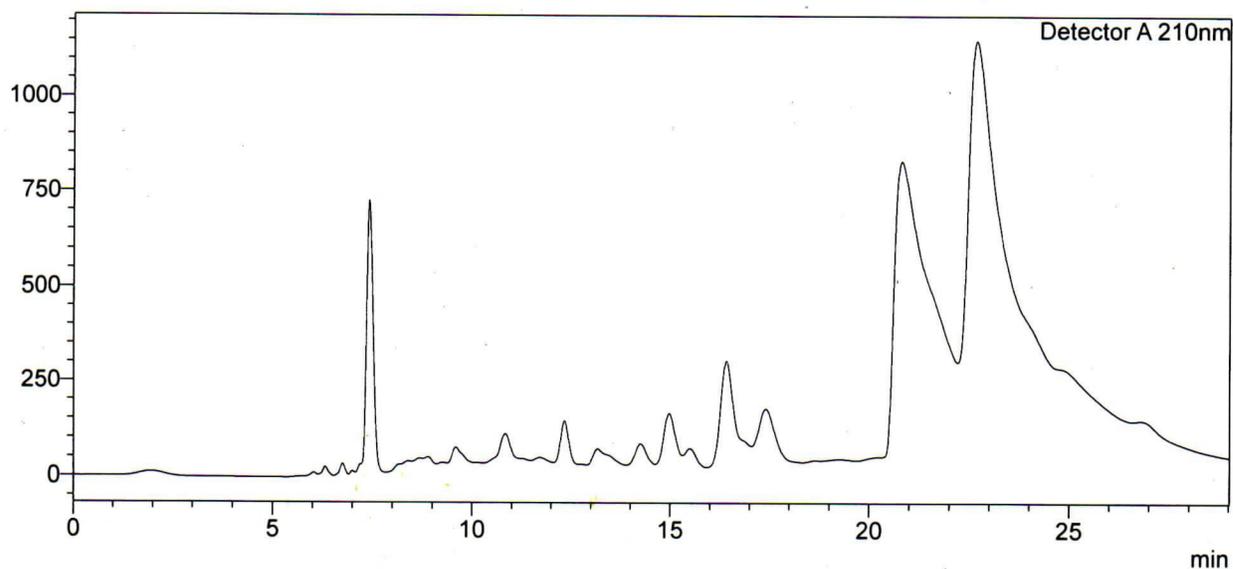
Sample Type : Unknown

Acquired by : user

Processed by : user

<Chromatogram>

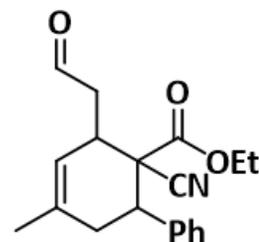
mAU



<Peak Table>

Detector A 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark
Total						



Racemato 7f



SHIMADZU

LabSolutions

Analysis Report

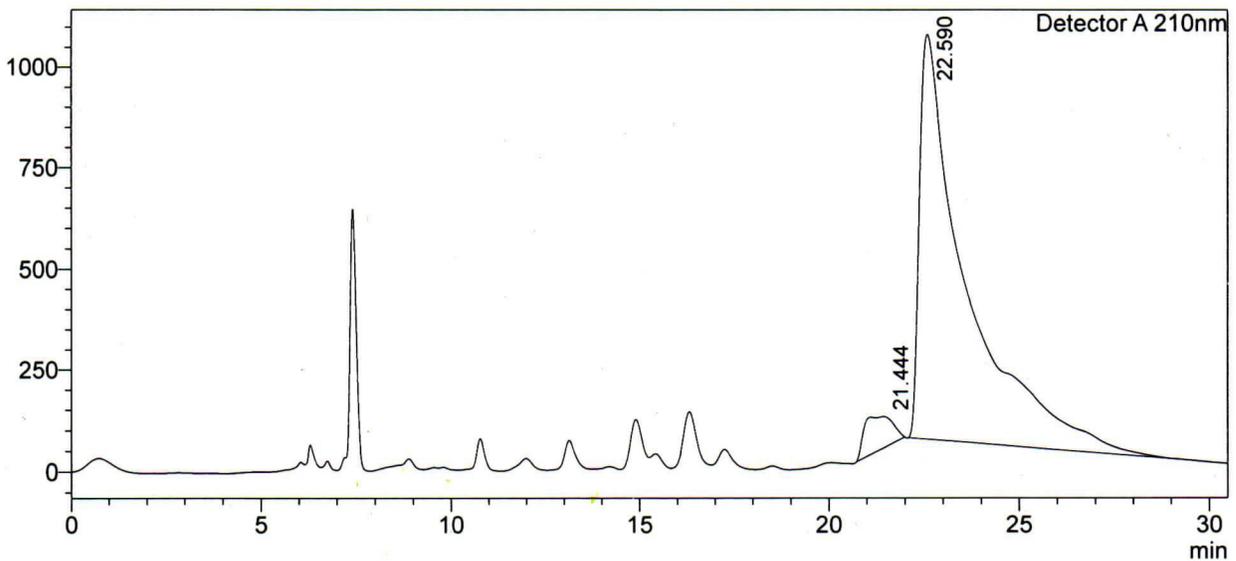
<Sample Information>

Sample Name : Catalisis
 Sample ID : JGC-B1
 Data Filename : JGC-B1.lcd
 Method Filename : Epoxido racemico (4a).lcm
 Batch Filename :
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 5 uL
 Date Acquired : 10/25/2018 3:50:59 PM
 Date Processed : 10/25/2018 4:21:28 PM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : user
 Processed by : user

<Chromatogram>

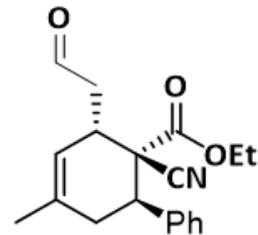
mAU



<Peak Table>

Detector A 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark
1	21.444	4379426	76063	4.909		M
2	22.590	84829756	1003356	95.091		M
Total		89209181	1079419			



7f



SHIMADZU

LabSolutions

Analysis Report

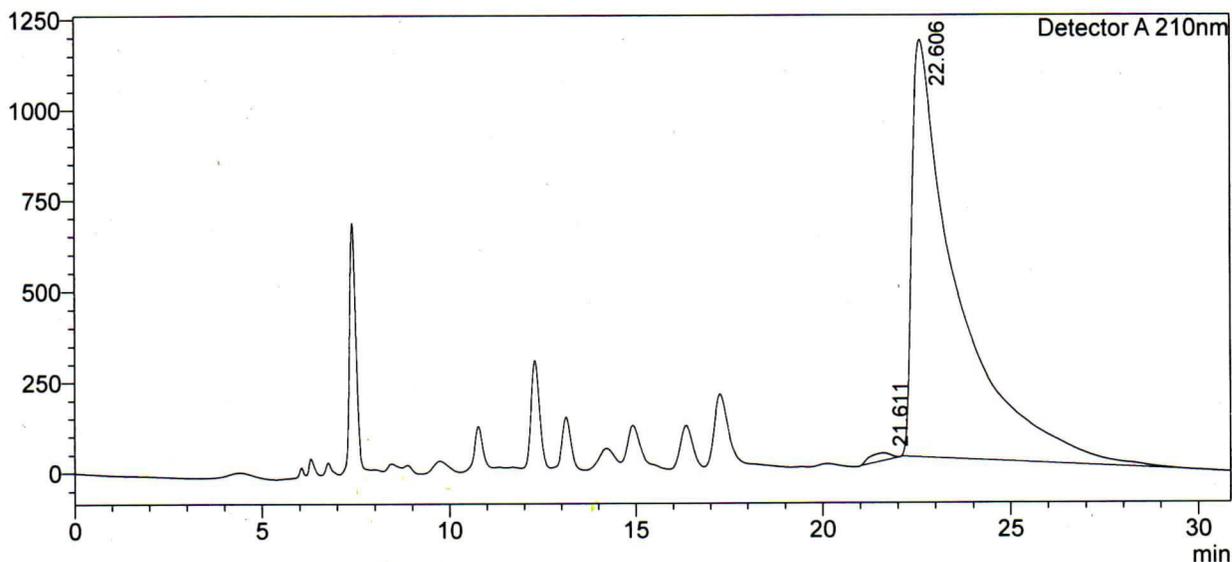
<Sample Information>

Sample Name : Catalisis
 Sample ID : JGC-B3
 Data Filename : JGC-B3.lcd
 Method Filename : Epoxido racemico (4a).lcm
 Batch Filename :
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 5 uL
 Date Acquired : 10/25/2018 3:16:28 PM
 Date Processed : 10/25/2018 3:47:21 PM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : user
 Processed by : user

<Chromatogram>

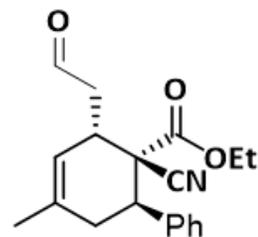
mAU



<Peak Table>

Detector A 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark
1	21.611	883429	20917	0.910		M
2	22.606	96164572	1151902	99.090		M
Total		97048001	1172820			



7f



Analysis Report

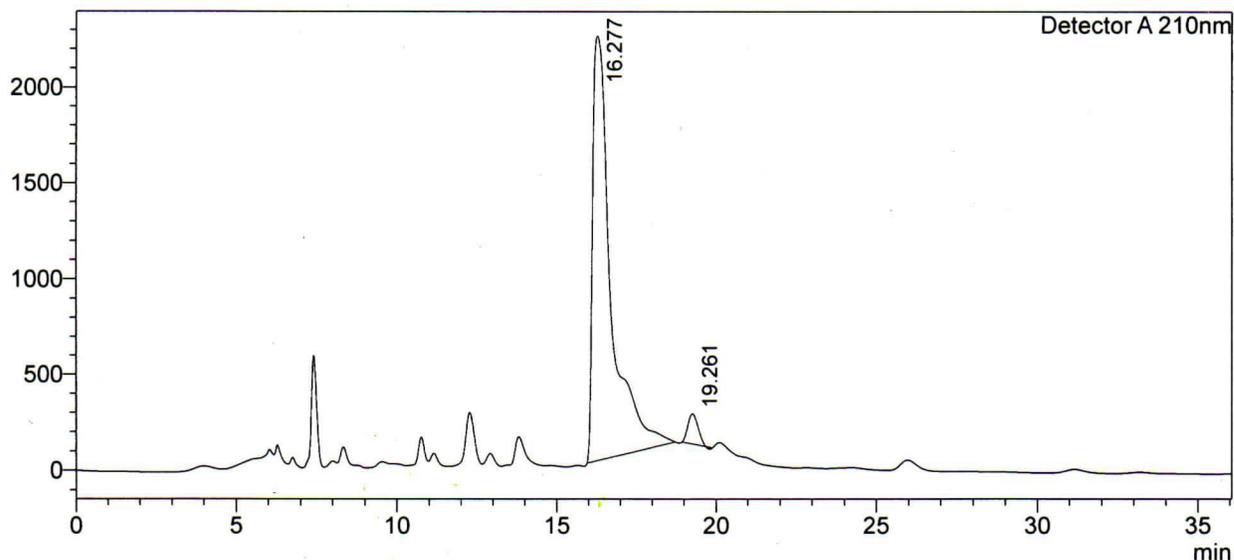
<Sample Information>

Sample Name : Catalis
 Sample ID : JGC-C1
 Data Filename : JGC-C1.lcd
 Method Filename : Epoxido racemico (4a).lcm
 Batch Filename :
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 5 uL
 Date Acquired : 10/25/2018 4:22:08 PM
 Date Processed : 10/25/2018 4:58:12 PM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : user
 Processed by : user

<Chromatogram>

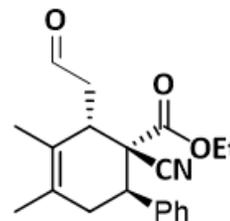
mAU



<Peak Table>

Detector A 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark
1	16.277	90662843	2219345	96.346		M
2	19.261	3438211	158094	3.654		M
Total		94101054	2377440			



7g

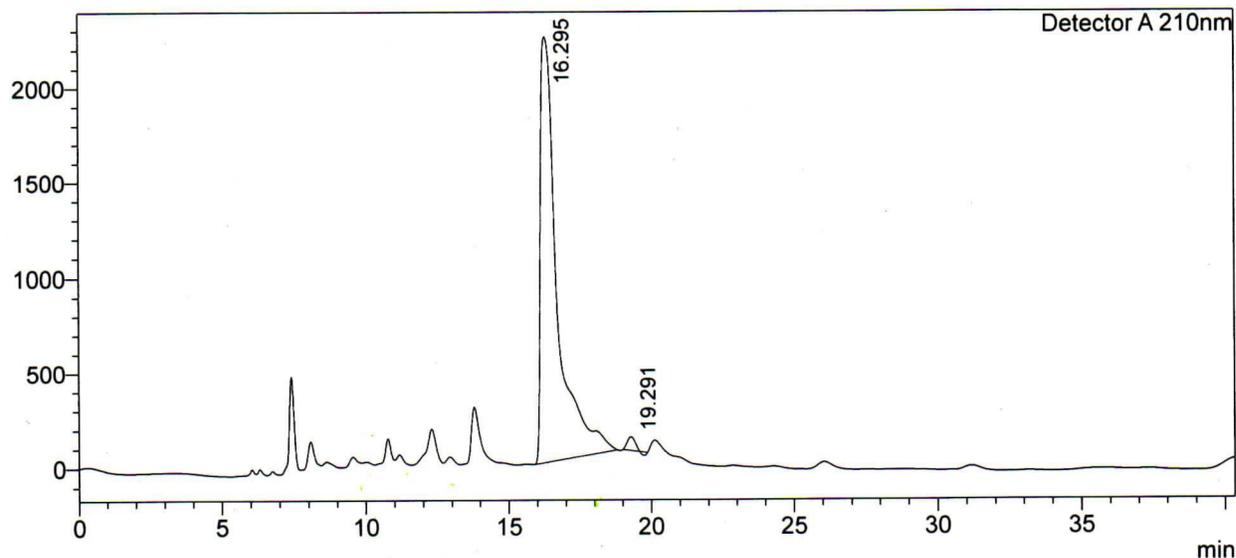
<Sample Information>

Sample Name : Catalisis
 Sample ID : JGC-C3
 Data Filename : JGC-C3.lcd
 Method Filename : Epoxido racemico (4a).lcm
 Batch Filename :
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 5 uL
 Date Acquired : 10/25/2018 4:58:55 PM
 Date Processed : 10/25/2018 5:39:17 PM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : user
 Processed by : user

<Chromatogram>

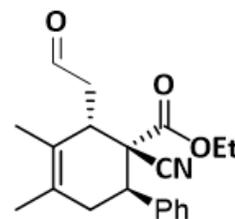
mAU



<Peak Table>

Detector A 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark
1	16.295	91894077	2240233	98.755		M
2	19.291	1158178	71461	1.245		M
Total		93052255	2311695			



7g