

Universidad de Oviedo

**Departamento de Química Orgánica e Inorgánica
Programa de Doctorado "Química Organometálica"**

**SÍNTESIS DE α,β -DIDEUTERIO- α -AMINOÉSTERES,
4-AMINO-1,3-DIOLES Y COMPUESTOS CARBO- Y
HETEROCÍCLICOS, ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS,
DERIVADOS DE α -AMINOÁCIDOS**

Tesis Doctoral

PAULA TUYA SÁNCHEZ

2012

En Memoria de José M. Concellón

A mis padres y a mi hermano

*Success is not final, failure is not fatal:
It is the courage to continue that counts.*

Winston Churchill

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

[α]	rotación específica
δ	desplazamiento químico en partes por millón
Å	angstrom (s)
Ac	acetilo
AIBN	azabisisobutironitrilo
APCI	ionización química a presión atmosférica
Ar	arilo
atm	atmosfera
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo
Bn	bencilo
BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
<i>n</i> -Bu	butilo
c	cuatriplete
cat.	catalizador
Cbz	benciloxycarbonil
conc.	concentración
Cy	ciclohexilo
d	doblete
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	doble doblete
ddd	doble doblete de dobletes
DEPT	distorsionless enhancement by polarization transfer
DIPEA	diisopropiletildiamina
DMF	dimetilformamida
DMS	dimetilsulfuro
dt	doble triplete
E	potencial de reducción
Ed.	edición
EDA	diazoacetato de etilo
<i>ed</i>	exceso diastereoisomérico
<i>ee</i>	exceso enantiomérico
eq.	Equivalente (s)
ESI	ionización por electrospray
Et	etilo
exc	exceso

Publicaciones

FAB	bombardeo con átomos rápidos
GC-MS	cromatografía de gases con detector de masas
h	hora (s)
Hal	halógeno
HMPA	hexametilfosforamida
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	espectroscopía de masas de alta resolución
Hz	hertzio(s)
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento (<i>Hz</i>)
KHMDS	bis-(trimetilsilil)amiduro de potasio
LDA	diisopropilamiduro de litio
LiHMDS	hexametildisililamiduro de litio
LTMP	2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio
m	multiplete
<i>m</i>	<i>meta</i>
<i>m</i> CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
<i>m/z</i>	relación masa/carga
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
min.	minuto(s)
MPM	4-metoxibencil
Ms	metano sulfonato
MS	espectroscopía de masas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NH	Nozaki-Hiyama
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
NOE	efecto nuclear Overhauser
NOESY	espectroscopía de efecto nuclear Overhauser
Np	naftaleno
<i>n</i> -Pr	propilo
<i>o</i>	<i>orto</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	fenilo
Py	piridina

q	quintuplete
<i>rd</i>	relación de diastereoisómeros
R_f	factor de retención
RMN	resonancia magnética nuclear
rto	rendimiento
s	singulete
T	temperatura
<i>t</i>	tiempo
t	triplete
ta	temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	tertbutilsilil
TEA	triethylamina
TEEDA	tetraetiletilendiamina
Tf	trifluorometanosulfonilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMS	trimetilsililo
TMSCI	clorotrimetilsilano
UV	ultra violeta
X	halógeno

PUBLICACIONES

Una parte de los resultados de esta Memoria se encuentran recogidos en las siguientes publicaciones:

- *“Synthesis and Synthetic Applications of α,β -Dideuterio- α -amino Esters Promoted by Samarium Diiodide”*
José M. Concellón, Humberto Rodríguez-Solla, Carmen Concellón, Paula Tuya
Synlett **2008**, 402-404.
- *“Efficient and Highly Selective Synthesis of Enantiopure cis- or trans-3,4-Disubstituted 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines”*
José M. Concellón, Paula Tuya, Virginia del Solar, Santiago García-Granda, M. Rosario Díaz
Org. Lett. **2009**, *11*, 3750-3753.
- *“Asymmetric Construction of Quaternary Stereocenters: Synthesis of Enantiopure Aminoacid-Based Tricyclic α,β -Enones through an ipso-Friedel-Crafts/Michael Addition Cascade”*
Humberto Rodríguez-Solla, Carmen Concellón, Paula Tuya, Santiago García-Granda, M. Rosario Díaz
Adv. Synth. Catal. **2012**, *354*, 295-300.
- *“Samarium-Promoted Asymmetric Aldol-Tishchenko Reaction: Synthesis of Amino Acid-Derived 4-Amino-1,3-diols”*
Humberto Rodríguez-Solla, Carmen Concellón, Paula Tuya, Santiago García-Granda, M. Rosario Díaz
Adv. Synth. Catal. **2012**, *000*, 0000.

ÍNDICE

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	i
PUBLICACIONES.....	v
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES GENERALES.....	7
INTRODUCCIÓN	9
A.1. REACTIVIDAD DE <i>N,N</i> -DIBENCILAMINOALDEHÍDOS.....	9
A.2. PREPARACIÓN Y REACTIVIDAD DE α -AMINO- α' -HALOCETONAS	11
A.3. PREPARACIÓN DE 2-(1-AMINOALQUIL)EPÓXIDOS	15
A.3.1. PREPARACIÓN DE (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)-2-(1-AMINOALQUIL)EPÓXIDOS.....	16
A.3.2. PREPARACIÓN DE (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)-2-(1-AMINOALQUIL)EPÓXIDOS	16
A.3.3. APLICACIONES DE (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)-2-(1-AMINOALQUIL)EPÓXIDOS.....	17
CAPÍTULO 1	21
INTRODUCCIÓN	23
1.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	25
1.1.1. EMPLEO DE SMI_2 EN SÍNTESIS ORGÁNICA.....	25
1.1.2. REACCIONES DE DEUTERACIÓN DE ENLACES C=C ACTIVADOS.....	29
1.1.2.a. Deuteración catalítica	29
1.1.2.b. Reducciones promovidas por enzimas en agua deuterada....	31
1.1.2.c. Procesos de reducción promovidos por metales en medios próticos.....	32
1.1.2.d. Reacciones de reducción promovidas por SmI_2	34
1.1.3. REACCIÓN ALDOL-TISHCHENKO	40
1.1.3.a. Reacción aldol-Tishchenko promovida por sales de samario. 41	
1.1.3.b. Reacción aldol-Tishchenko promovida por sales de titanio ...	43

1.1.3.c. Reacción aldol-Tishchenko promovidas por sales de ytrio	44
1.1.3.d. Reacción aldol-Tishchenko promovida por amidos o alcóxidos de litio	45
1.1.3.e. Reacción aldol-Tishchenko promovida por complejos de zirconio	47
1.1.3.f. Reacción aldol-Tishchenko promovida por complejos de lantano	48
1.1.3.g. Reacción aldol-Tishchenko promovida por complejos de yterbio	48
1.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	51
1.2.1. SÍNTESIS DE α,β -DIDEUTERIO- α -AMINOÉSTERES	51
1.2.1.a. Síntesis de (Z)-N-acetilhidroaminoésteres	52
1.2.1.b. Síntesis de α,β -dideuterio- α -aminoésteres	53
1.2.1.c. Propuesta mecanística	56
1.2.1.d. Aplicaciones sintéticas de los α,β -Dideuterio- α -aminoésteres	57
1.2.2. REACCIÓN ASIMÉTRICA ALDOL-TISHCHENKO A PARTIR DE α -CLOROMETILCETONAS	59
1.2.2.a. Propuesta mecanística	68
1.2.2.b. Aplicaciones sintéticas	69
1.2.2.c. Síntesis de derivados de enigmol	70
1.2.3. RESUMEN Y CONCLUSIONES	71
CAPÍTULO 2.....	75
INTRODUCCIÓN.....	77
2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	79
2.1.1. EMPLEO DE $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ EN SÍNTESIS ORGÁNICA	79
2.1.2. SÍNTESIS DE TETRAHIDROISOQUINOLINAS	80

2.1.1.a. Metodologías generales de síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas.....	82
2.1.1.b. Síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas 3,4-disustituidas	84
2.1.3. SÍNTESIS DE ESTRUCTURAS CON CARBONOS CUATERNARIOS	90
2.3.1.a. Ciclación radicalaria	91
2.3.1.b. Desaromatización promovida por complejos areno-Rutenio(II)	92
2.3.1.c. Inserción de oxígeno catalizada por compuestos de cobre....	93
2.3.1.d. Ciclación oxidativa	93
2.3.1.e. Ciclación ipsopromovida por yodo	94
2.3.1.f. Reacción <i>ipso</i> -Friedel-Crafts intramolecular catalizada por complejos de paladio	94
2.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	97
2.2.1. SÍNTESIS DE 1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINAS 3,4- DISUSTITUIDAS.....	98
2.2.1.a. Determinación de la estructura y configuración absoluta ...	105
2.2.1.b. Propuesta mecanística.....	107
2.2.1.c. Desprotección de THIQs.....	110
2.2.2. SÍNTESIS DE α,β -ENONAS TRICÍCLICAS ENANTIOPURAS	111
2.2.2.a. Determinación de la estructura y configuración absoluta ...	113
2.2.1.b. Propuesta mecanística.....	115
2.2.2.c. Desprotección de α,β -enonas tricíclicas	117
2.2.3. RESUMEN Y CONCLUSIONES.....	117
CHAPTER 3	121
INTRODUCTION.....	123
3.1. LITERATURE REVISION	125
3.1.1. REACTIVITY OF EPOXIDES WITH BASES	125

3.1.2. α -LITHIATED EPOXIDES.....	127
3.1.3. REACTIVITY OF TERMINAL α -LITHIATED EPOXIDES.....	130
3.1.3.a. Epoxides as nucleophiles.....	132
3.1.3.b. Epoxides as enolate equivalents.....	133
3.1.3.c. Epoxides as vinyl cations equivalents.....	135
3.2. RESULTS AND DISCUSSION.....	139
3.2.1. REACTIVITY OF (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)-2-(1-DIBENZYLAMINOETHYL)EPOXIDES .	140
3.2.1.a. Influence of the <i>N</i> -aryl protecting group.....	142
3.2.1.b. Influence of the solvent.....	143
3.2.2. REACTIVITY OF (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)-2-(1-DIBENZYLAMINOETHYL)EPOXIDES .	144
3.2.3. DETERMINATION OF STRUCTURE AND RELATIVE CONFIGURATION	147
3.2.4. MECHANISTIC PROPOSAL.....	149
3.2.5. CONCLUSIONS.....	151
PARTE EXPERIMENTAL.....	153
GENERAL.....	155
CAPÍTULO 1.....	159
CAPÍTULO 2.....	183
CHAPTER 3.....	207
CONCLUSIONES.....	213

INTRODUCCIÓN

Una de las principales metas de la síntesis orgánica actual es la obtención de compuestos orgánicos enantioméricamente puros. Ello es debido, fundamentalmente, a las necesidades creadas por la industria farmacéutica, ya que la actividad biológica puede ser muy diferente para cada uno de los enantiómeros de un fármaco quiral.¹ Así, están descritos numerosos ejemplos en los que uno de los enantiómeros presenta actividad terapéutica, mientras que el otro resulta ser inactivo o incluso tóxico.²

Una de las vías de acceso a moléculas quirales es la síntesis asimétrica, que consiste en la conversión de grupos proquirales en quirales. Dentro de este apartado se pueden seguir diferentes estrategias. Quizás la más estudiada consista en generar un centro quiral cuya estereoquímica viene definida por la de otro centro quiral preexistente en el producto de partida. Para que esto ocurra es condición indispensable que los reactivos y condiciones de reacción empleados mantengan la integridad del centro o centros quirales ya existentes. En este sentido los α -aminoácidos naturales han sido empleados ampliamente en Síntesis Orgánica como fuente de sustratos quirales,³ debido a su fácil accesibilidad y bajo coste.

Una aplicación sintética de α -aminoácidos que ha cobrado importancia en los últimos años, se basa en el desarrollo de nuevos métodos altamente selectivos con los que pueden ser transformados en otros sintones quirales. Así, en los últimos años, en nuestro grupo de trabajo se han venido utilizando aminoácidos naturales para preparar otros compuestos orgánicos enantiopuros y se ha puesto a punto la primera síntesis directa de α -amino- α' -

¹ (a) Testa, B.; Mayer, J. M. *Progr. Drug.Res.* **1988**, *32*, 249-303; (b) Beckett, A. H. *Biochem. Soc. Trans.* **1991**, *19*, 443-446.

² Ariens, E. J. *Med. Res. Rev.* **1986**, *6*, 451-466.

³ (a) Scott, J. W. *Asymmetric Synthesis*; Eds.: Morrison, J. D.; Scott, J. W. Academic Press. Orlando, **1984**, Vol 4, pp 1-226; (b) Martens, J. *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 165-246; (c) Drauz, K.; Kleemann, A.; Martens, J. *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 590-613; (d) Coppola, G. M.; Schuster, H. F. *Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids* Wiley: New York, **1987**; (e) Corey, E. J.; Cheng, X. M. *The Logic of Chemical Synthesis*; Wiley: New York, **1989**.

clorocetonas enantioméricamente puras a partir de α -aminoésteres protegidos, derivados de α -aminoácidos.⁴

Por otra parte, uno de los campos de investigación del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo durante las últimas décadas ha sido el estudio de las aplicaciones sintéticas de los compuestos organometálicos funcionalizados.⁵ En este contexto, utilizando compuestos organometálicos α -funcionalizados se han sintetizado aminoaziridinas⁶ y aminoepóxidos⁷ enantioméricamente puros derivados de α -aminoácidos que, como se observará más adelante, se emplearon como material de partida en las nuevas metodologías que se describen en esta Memoria. Asimismo, se han explorado las aplicaciones de estos compuestos en la síntesis de nuevos compuestos ópticamente activos.⁸

El objetivo fundamental que se aborda en esta Tesis Doctoral es el empleo de α -amino- α' -clorocetonas, aminoepóxidos y otros derivados de α -aminoácidos en la síntesis de nuevos compuestos enantioméricamente puros. En primer lugar se describen la deuteración de deshidroaminoésteres derivados de glicina, así como la reactividad de enolatos de samario derivados de α -amino- α' -clorocetonas frente a distintos aldehídos. En el segundo capítulo se exponen los resultados obtenidos en la reacción de apertura del anillo oxiránico de aminoepóxidos mediante sustitución electrófila aromática. En la última parte se presentan los resultados obtenidos en la reacción de litiación, y posterior ciclación, de aminoepóxidos.

⁴(a) Barluenga, J.; Baragaña, B.; Alonso, A.; Concellón, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 969-970. (b) Barluenga, J.; Baragaña, B.; Concellón, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6696-6699. (c) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H. *Current Organic Chemistry*, **2008**, *12*, 524-543.

⁵ Tesis Doctorales (Universidad de Oviedo): Concellón, J. M. (1977); Fañanás, F. J. (1979); Bernad, P. L. (1979); Villamaña, J. (1982); Flórez, J. (1984); Rodríguez, J. R. (1986); Álvarez, F. (1987); Foubelo, F. (1989); Fernández-Simón, J. L. (1989); Llavona, M. L. (1992); González, R. (1993); Canteli, R. M. (1995); Montserrat, J. (1995); Baragaña, B. (1998); Bernad, Jr. P. L. (1998); Pérez-Andrés, J. A. (1999).

⁶ Tesis Doctoral (Universidad de Oviedo): Riego, E. (2002).

⁷ Tesis Doctoral (Universidad de Oviedo): Baragaña, B. (1998).

⁸ Tesis Doctoral (Universidad de Oviedo): Suárez, J. R. (2005).

De acuerdo con lo anterior, esta Memoria comienza con una breve revisión bibliográfica sobre las aplicaciones sintéticas de α -aminoaldehídos y α -amino- α' -halocetonas, así como, sobre la síntesis de aminoepóxidos. A continuación se detalla el trabajo realizado en el laboratorio y los resultados obtenidos, agrupándolos en los tres capítulos que se indican más abajo. Además, en cada capítulo se puede encontrar una introducción bibliográfica referida al tema de estudio de cada uno de ellos.

Capítulo 1: Reacciones promovidas por diyoduro de samario: Reducción de deshidroaminoésteres y estudio de la reacción aldol-Tishchenko.

Capítulo 2: Síntesis enantioselectiva de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas y α,β -enonas tricíclicas promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$.

Chapter 3: Reactivity of 2-(1-Aminoalkyl)epoxides with hindered lithium amides towards the synthesis of enantiopure cyclic compounds.

ANTECEDENTES GENERALES

INTRODUCCIÓN

Los α -aminoácidos naturales constituyen, junto con los azúcares, la principal fuente de sustratos quirales para sintetizar compuestos enantioméricamente puros. De ahí que hayan sido empleados como productos de partida en gran número de síntesis, tanto de compuestos con actividad farmacológica como de productos naturales.^{3d,9}

Por ello, el desarrollo de métodos sintéticos que permitan transformar los α -aminoácidos en otros sintones quirales, manteniendo la integridad de su centro estereogénico, ha cobrado importancia en los últimos años. En este sentido los α -aminoaldehídos¹⁰ han recibido especial interés debido a su gran versatilidad para preparar compuestos con actividad óptica, interesantes desde un punto de vista sintético.

A.1. REACTIVIDAD DE *N,N*-DIBENCILAMINOALDEHÍDOS

Dado que los α -aminoaldehídos no son químicamente estables, la función amino debe estar protegida. El empleo de bencilo como grupo protector, además de conferirles estabilidad conformacional, proporciona excelentes resultados estereoquímicos en la adición de nucleófilos a dichos *N,N*-dibencilaminoaldehídos.¹¹ De esta forma se han descrito un gran número de metodologías, a partir de α -*N,N*-(dibencilamino)aldehídos, para sintetizar compuestos de forma enantioméricamente pura: adiciones de compuestos

⁹ (a) Store, G.; Ankara, Y.; Greenlee, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7775-7777; (b) Drauz, K.; Kleemann, A.; Martens, J. *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 590-613; (c) Martens, J. *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 165-246; (d) Williams, R. M. en *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*; Pergamon: Oxford, **1989**; (e) Koskinen, A. en *Asymmetric Synthesis of Natural Products*; Wiley: Chichester, **1993**.

¹⁰ (a) Jurczak, J.; Golebiowski, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149-164; (b) Gryko, D.; Chalko, J.; Jurczak, J. *Chirality* **2003**, *15*, 514-541.

¹¹ Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121-1162.

organometálicos,^{9a,12} condensaciones aldólicas^{12a,13} y nitoaldólicas,¹⁴ cicloadiciones [4+2] con 1,2-dienos activados^{13c,15} y transformaciones en otros sustratos tales como aminoalquenos,¹⁶ α -aminoaldiminas¹⁷ o aziridinas¹⁸ (Esquema A.1).

¹² (a) Reetz, M. T.; Schmitz, A.; Holdgrün, X. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5421-5424; (b) Reetz, M. T.; Reif, W.; Holdgrün, X. *Heterocycles* **1989**, *26*, 707-710; (c) Raczko, J.; Golebiowsky, A.; Krajewsky, J. W.; Gluzinsky, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3797-3800; (d) Alexander, C. W.; Liotta, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1961-1964; (e) Concellón, J. M.; Bernad, P. L.; Pérez-Andrés, J. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8902-8906; (f) Laib, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1709-1713; (g) Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3442-3450; (h) Andrés, J. M.; Martínez, M. A.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 347-353; (i) Le Carrer-Le Goff, N.; Audin, P.; Paris, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6325-6328; (j) Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. Ramírez, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7783-7792; (k) Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1803-1810; (l) Ochoa-Terán, A.; Rivero, I. A. *ARKIVOC* **2008**, *14*, 330-343.

¹³ (a) Mikami, K.; Kaneko, M.; Loh, T.-P.; Terada, M.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3909-3912; (b) Reetz, M. T.; Wünsch, T.; Harms, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 371-374; (c) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531-1546; (d) Ina, H.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4147-4150; (e) Reetz, M. T. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 351-359; (f) Reetz, M. T.; Fox, D. N. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1119-1122; (g) Hanessian, S.; Devasthale, P. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 987-990; (h) Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Pérez, A.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8521-8530; (i) Pan, Q.; Zou, B.; Wang, Y.; Ma, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1009-1012.

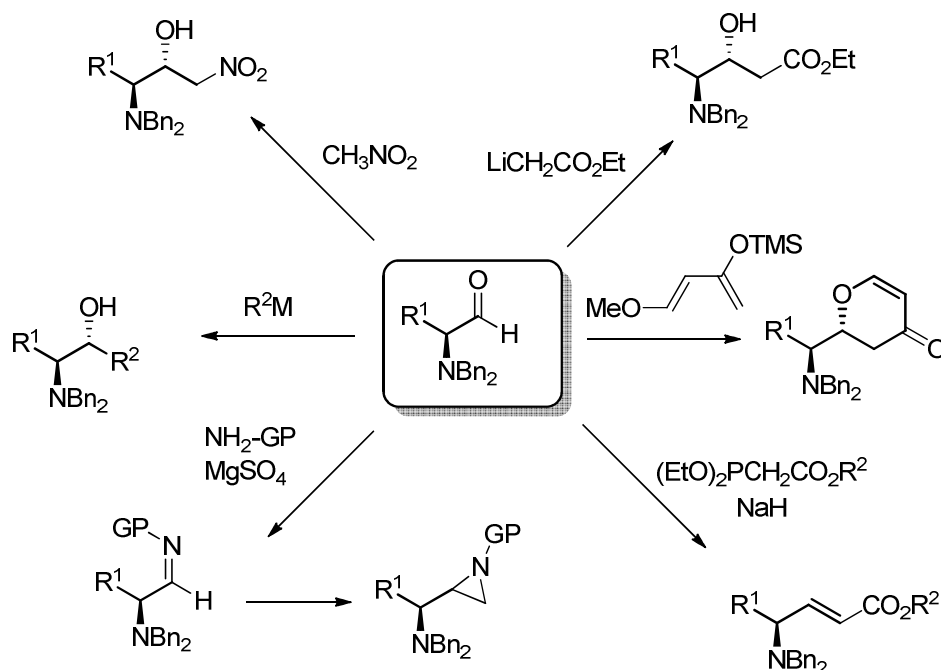
¹⁴ (a) Ma, D.; Pan, Q.; Han, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9401-9403; (b) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7919, 7922; (c) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C. García-Granda, S.; Díaz, M. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5979, 5982.

¹⁵ (a) Midland, M. M.; Alfonso, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4368-4371; (b) Jurczak, J.; Golebiowsky, A.; Raczko, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2495-2496; (c) Golebiowsky, A.; Raczko, J.; Jacobsson, U.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1053-1064; (d) Grieco, P. A.; Moher, E. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5567-5570.

¹⁶ (a) Reetz, M. T.; Kayser, F.; Harms, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3453-3456; (b) Furuta, T.; Iwamura, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2167-2168; (c) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Bernad, P. L.; Simal, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2452-2459.

¹⁷ Reetz, M. T.; Jaeger, R.; Drewlies, R.; Hübel, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 103-106.

¹⁸ Reetz, M. T.; Lee, W. K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3119-3120.

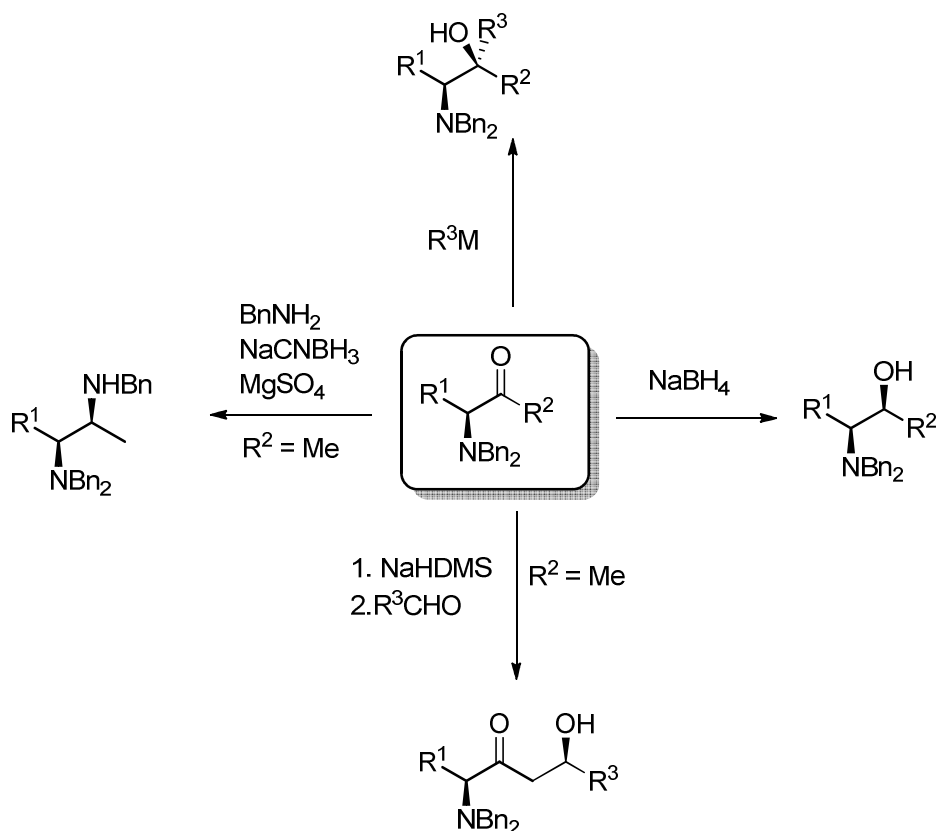
Esquema A.1: Reactividad de *N,N*-dibencilaminoaldehídos

A.2. PREPARACIÓN Y REACTIVIDAD DE α -AMINO- α' -HALOCETONAS

Por el contrario, y a pesar de que las α -aminocetonas presentan un potencial sintético comparable al de los α -aminoaldehídos, se han desarrollado muchas menos aplicaciones sintéticas. Así, son contados los artículos existentes sobre la adición de compuestos organometálicos,^{19,4c} reacción de reducción,²⁰ condensaciones aldólicas²¹ o sobre su participación en reacciones de aminación reductora²² (Esquema A.2).

¹⁹ Reetz, M. T.; Schmitz, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2737-2340.

²⁰ Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Lennick, K.; Schmitz, A.; Holdgruen, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 375-378.



Esquema A.2: Reactividad de *N,N*-dibencilaminocetonas

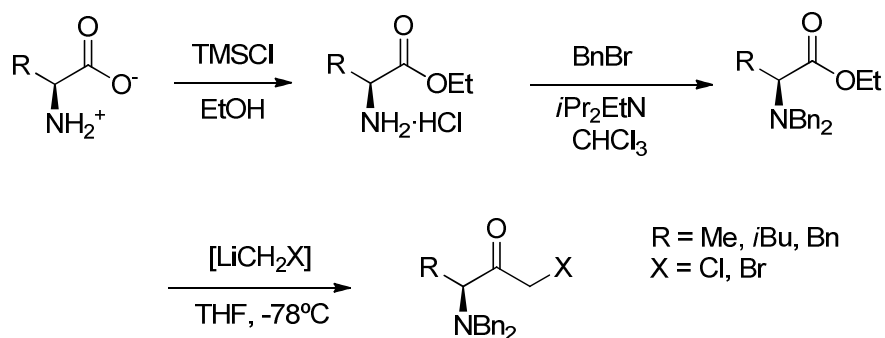
Seguramente, la razón por la cual las α -aminocetonas han sido poco empleadas en Síntesis Orgánica, es la mayor dificultad que presenta su preparación de forma enantiopura, en comparación con los α -aminoaldehídos.

En nuestro grupo de investigación, se ha puesto a punto una metodología sencilla, fácil y eficaz, para preparar de forma directa α -amino- α' -halocetonas, enantioméricamente puras, a partir de α -aminoácidos naturales.

²¹ (a) Lagu, B. R.; Crane, H. M.; Liotta, D. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4191-4193; (b) Lagu, B. R.; Liotta, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4485-4488; (c) Goh, J. B.; Wurster, J.; Liotta, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6029-6032.

²² Reetz, M. T.; Schmitz, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2741-2742.

Este método consiste en hacer reaccionar α -aminoésteres *N,N*-dibencilados con halometililitio, generado *in situ*, tal y como se describe en el Esquema A.3.²³



Esquema A.3: Preparación de α -amino- α' -halocetonas

Esta reacción constituye la primera síntesis directa de α -amino- α' -halocetonas ópticamente activas a partir de α -aminoésteres.²⁴

Las cetonas se obtienen en cantidades multigramo, sin racemización y con un grado de pureza suficiente para ser utilizadas directamente. Esto supone una ventaja, puesto que las α -aminocetonas racemizan parcialmente al ser cromatografiadas por columna, tanto sobre gel de sílice como sobre alúmina. Además, pueden ser almacenadas durante largos períodos de tiempo sin descomponerse y sin sufrir racemización.

Posteriormente, nuestro grupo de trabajo ha desarrollado algunas de sus aplicaciones sintéticas. Así, se ha llevado a cabo la adición de compuestos organocéricos a α -amino- α' -halocetonas, dando lugar a la formación de sales de azetidinio o aminoepóxidos 2,2-disustituidos, dependiendo de las

²³Barluenga, J.; Baragaña, B.; Alonso, A.; Concellón, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 969-970.

²⁴Posteriores métodos de preparación de α -amino- α' -halocetonas a partir de α -aminoésteres: (a) Onishi, T.; Hirose, N.; Nakano, T.; Nakazawa, M.; Izawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5883-5885; (b) Honda, Y.; Katayama, S.; Kojima, M.; Suzuki, T.; Izawa, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 447-449 y referencias allí citadas.

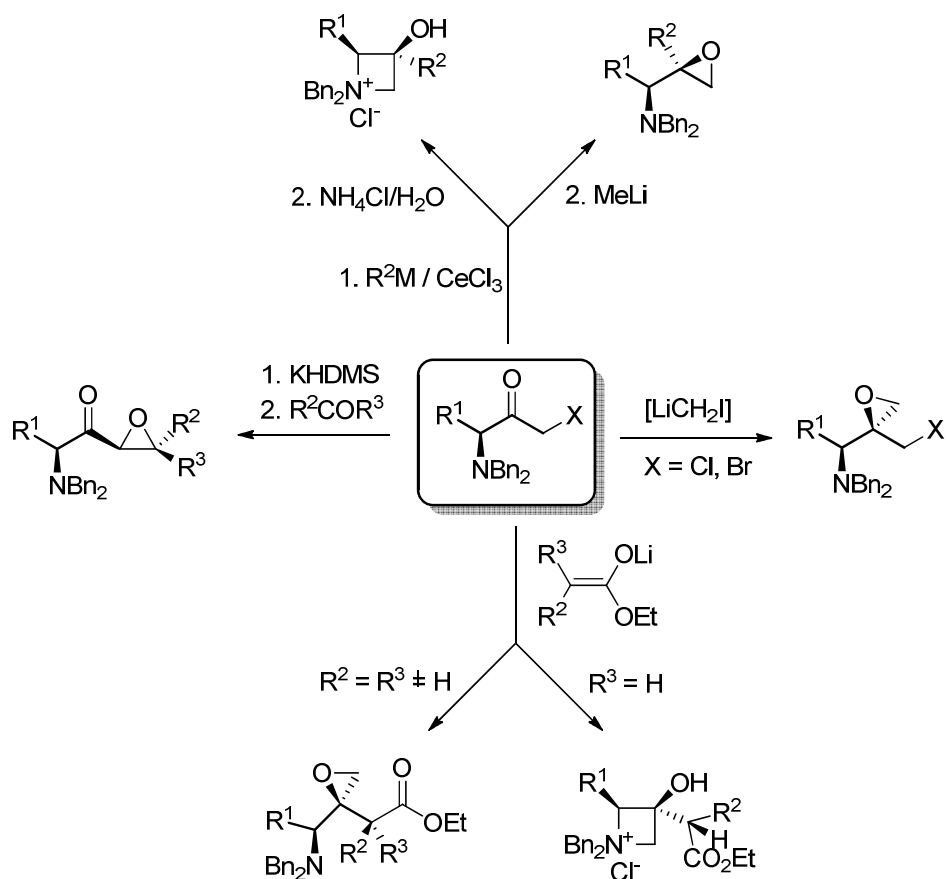
condiciones experimentales.²⁵ Asimismo, se ha llevado a cabo la adición de yodometillitio, a baja temperatura, generando 2-(1-aminoalquil)epicloro- o epibromohidrinas.²⁶ También hemos puesto a punto la adición de enolatos, derivados de α -amino- α' -bromocetonas, a aldehídos aromáticos o cetonas cíclicas dando lugar a la formación de las correspondientes α,β -epoxicetonas.²⁷ Más recientemente, se ha estudiado la reacción de adición de enolatos derivados de ésteres, obteniendo sales deazetidinio o epoxiésteres, dependiendo del enolato utilizado (Esquema A.4).²⁸

²⁵ Barluenga, J.; Baragaña, B.; Concellón, J. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5974-5977.

²⁶ Barluenga, J.; Baragaña, B.; Concellón, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2843-2846.

²⁷ Barluenga, J.; Baragaña, B.; Concellón, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5048-5052.

²⁸ (a) Concellón, J. M.; Riego, E.; Bernad, P. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1299-1301; (b) Concellón, J. M.; Riego, E.; Bernad, P. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1303-1305.

Esquema A.4: Reactividad de α -amino- α' -haloacetonas

A.3. PREPARACIÓN DE 2-(1-AMINOALQUIL)EPÓXIDOS

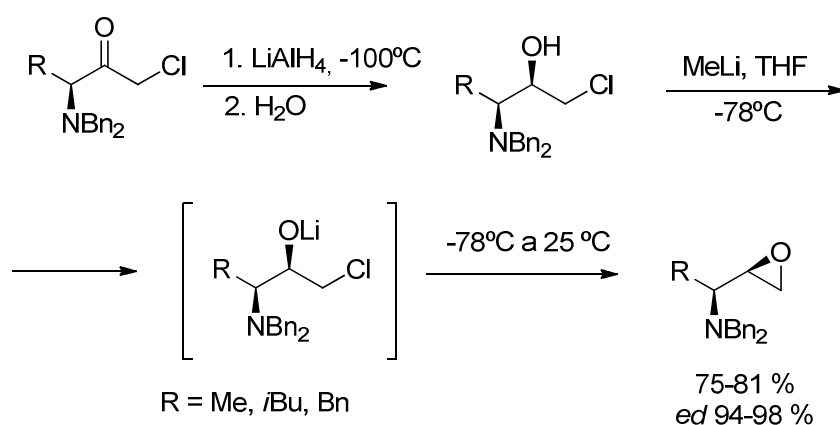
Dado que en la presente Memoria se describen los resultados obtenidos en el empleo de 2-(1-aminoalquil)epóxidos en la síntesis de diferentes compuestos quirales, a continuación se describe con mayor detalle su preparación a partir de α -aminocetonas halogenadas o de α -aminoaldehídos.

A continuación se describen las metodologías, desarrolladas por nuestro grupo de investigación, que permiten acceder a aminoepóxidos de forma enantiopura y con excesos diastereoisoméricos superiores al 90%.^{4b}

A.3.1. PREPARACIÓN DE (2R,1'S)-2-(1-AMINOALQUIL)EPÓXIDOS

La estrategia para la preparación de (2R,1'S)-2-(1-aminoalquil)epóxidos se basa en la reducción de α -amino- α' -clorocetonas, con hidruro de litio y aluminio, y posterior epoxidación de las clorhidrinas obtenidas por tratamiento con metililitio (Esquema A.5).

Los aminoepóxidos fueron aislados con buenos rendimientos, y con elevada diastereoselección. Además la purificación, de estos compuestos realizada mediante cromatografía de columna, ha permitido aislar el diastereoisómero mayoritario como único producto con total pureza.

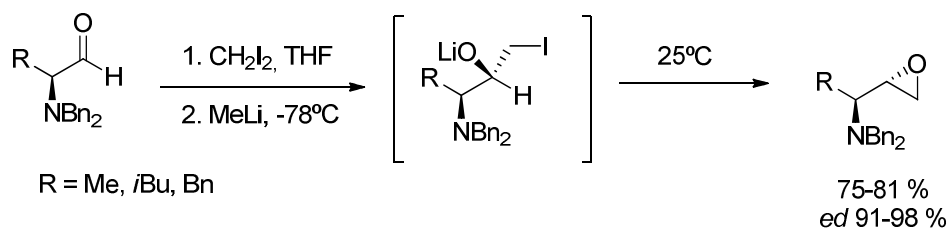


Esquema A.5: Preparación de (2R,1'S)-2-(1-Aminoalquil)epóxidos

A.3.2. PREPARACIÓN DE (2S,1'S)-2-(1-AMINOALQUIL)EPÓXIDOS

Los (2S,1'S)-2-(1-aminoalquil)epóxidos fueron preparados por reacción de los correspondientes α -aminoaldehídos con yodometililitio generado *in situ*

a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a partir de diyodometano, por intercambio yodo-litio, empleando metillitio (Esquema A.6).



Esquema A.6: Preparación de (2*S*,1'*S*)-2-(1-Aminoalquil)epóxidos

Los aminoepóxidos fueron aislados con buenos rendimientos, y con elevada diastereoselección.²⁹

A.3.3. APLICACIONES DE (2*R*,1'*S*)-2-(1-AMINOALQUIL)EPÓXIDOS

Los 2-(1-aminoalquil)epóxidos enantiopuros son compuestos muy útiles en Síntesis Orgánica, ya que pueden transformarse en otros productos con estereoquímica y regioquímica predeterminada, debido a la versatilidad que ofrece el anillo oxiránico.³⁰ Algunos de los productos obtenidos a partir de dichos compuestos presentan interés farmacológico. Así, por ejemplo, han sido

²⁹ Otras metodologías generales para la preparación de α -aminoepóxidos: (a) Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Homnick, C. F.; Springer, J. P.; Hirshfield, J.; Veber, D. F. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4615-4625; (b) Reetz, M. T.; Binder, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5425-5428; (c) Luly, J. R.; Dellaria, J. F.; Plattner, J. J.; Soderquist, J. L.; Yi, N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1487-1492; (d) Albeck, A.; Persky, R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 653-657; (e) Romeo, S.; Rich, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4939-4942; (f) Pégorier, L.; Petit, Y.; Larchevêque, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 633-634; (g) Pégorier, L.; Larchevêque, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2753-2756; (h) Castejón, P.; Pastó, M.; Moyano, A.; Pericás, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3019-3022; (i) Green, B. E.; Chen, X.; Norbeck, D. W.; Kempf, D. J. *Synlett* **1995**, 613-614; (j) Branalt, J.; Kvarnström, I.; Classon, B.; Samuelsson, B.; Nilroth, U.; Danielson, U. H.; Karién, A.; Hallberg, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3483-3486; (k) Albeck, A.; Persky, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6333-6346; (l) Rotella, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6563-6566; (m) Heinsoo, A.; Raidaru, G.; Linask, K.; Järv, J.; Zetterström, M.; Langel, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2245-2247.

³⁰ Behrens, C. H.; Sharpless, K. B. *Aldrichim. Acta.* **1983**, *16*, 67-80.

empleados en la síntesis de aminoazúcares,³¹ aminoácidos polioxigenados,³² y de diversos compuestos miméticos de péptidos;³³ siendo esta última aplicación el motivo principal por el que han recibido una atención especial durante los últimos años.

Nuestro grupo de investigación ha desarrollado varias aplicaciones sintéticas de estos aminoepóxidos, haciéndolos reaccionar con diferentes nucleófilos. Como ejemplos de sus posibilidades sintéticas se han obtenido, con total o muy elevada selectividad, 2,5-*bis*-[(*S*)-1-(dibencilaminoalquil)]-1,4-dioxanos con simetría C_2 ,³⁴ 4-amino-3,5-dihidroxipiperidinas,³⁵ 4-(1-aminoalquil)-2-oxo-1,3-dioxolanos,³⁶ 1-alquiltio-3-aminoalcan-2-oles,³⁷ β -aminoalcoholes,³⁸ alilaminas,³⁹ 1,3-diaminoalcan-2-oles,⁴⁰ O^1 -acil-3-aminoalcan-1,3-dioles⁴¹ y 4-(1-aminoalquil)-1,3-dioxolanos.⁴²

Un resumen de estas transformaciones se muestra en el siguiente esquema, donde el aminoepóxido de partida tiene estereoquímica relativa *sin*.

³¹ (a) Ohfuné, Y.; Kurokawa, N. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1587-1590. (b) Hauser, F. M.; Ellenberger, S. R.; Glusker, J. P.; Smart, C. J.; Carrell, H. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 50-57. (c) Roush, W. R.; Straub, J. A.; Brown, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5127-5136.

³² (a) Kogen, H.; Nishi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 311-312. (b) Reetz, M. T.; Lauterbach, E. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *35*, 4477-4480. (c) Hus, D. Y.; Miao, S. W.; Chen, J. S.; Iguchi, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4-6. (d) Pégorier, L.; Haddad, M.; Larchevêque, M. *Synlett* **1996**, 585-586. (e) Castejón, P.; Pericás, M. A.; Riera, A. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1001-1006. (f) Otake, Y.; Onishi, T.; Oka, S.; Takahashi, D. (Ajinomoto Co. Inc.), United States Patent Application US 2002151722 A1, **2002**.

³³ Revisión: Gante, J. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1699-1720.

³⁴ Concellón, J. M.; Bernad, P. L.; del Solar, V.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 477-481.

³⁵ Concellón, J. M.; Rivero, I. A.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; España, E.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6048-6051.

³⁶ Concellón, J. M.; del Solar, V.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7567-7573.

³⁷ Concellón, J. M.; del Solar, V.; Suárez, J. R.; Blanco, E. G. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 2805-2810.

³⁸ Concellón, J. M.; Bernad, P. L.; del Solar, V.; Suárez, J. R.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6420-6426.

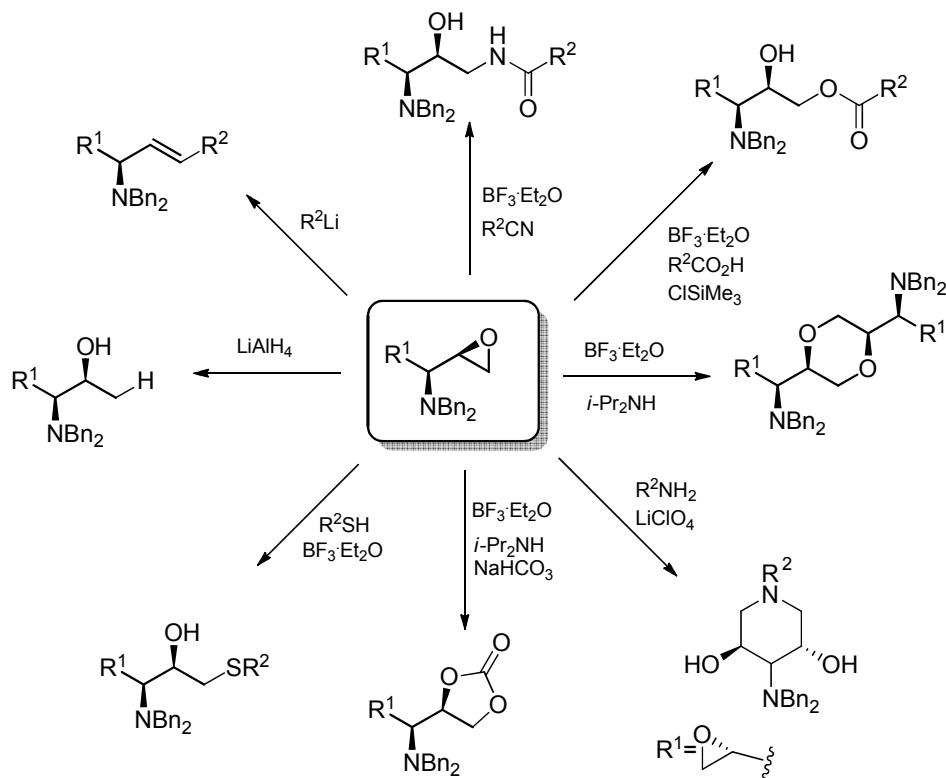
³⁹ Concellón, J. M.; Suárez, J. R.; del Solar, V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 349-351.

⁴⁰ Concellón, J. M.; Suárez, J. R.; del Solar, V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7447-7450.

⁴¹ Concellón, J. M.; Suárez, J. R.; del Solar, V.; Llavona, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10348-10353.

⁴² Concellón, J. M.; Suárez, J. R.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 247-250.

Partiendo del correspondiente epóxido *anti* se obtienen los correspondientes diastereoisómeros.



Esquema A.7: Aplicaciones sintéticas de $(2R,1'S)\text{-}2\text{-}(1\text{-aminoalquil})\text{epóxidos}$

CAPÍTULO 1

**REACCIONES PROMOVIDAS POR DIYODURO DE
SAMARIO: REDUCCIÓN DE
DESHIDROAMINOÉSTERES Y ESTUDIO DE LA
REACCIÓN ALDOL-TISHCHENKO.**

INTRODUCCIÓN

El objetivo fundamental de este capítulo es el desarrollo de nuevas aplicaciones de SmI_2 en la preparación de nuevos compuestos derivados de α -aminoácidos naturales.

Puesto que en este capítulo se describirán los resultados referentes a la utilización de diyoduro de samario en reacciones de reducción y aldol-Tishchenko, en primer lugar se hará un resumen de las principales metodologías que se encuentran recogidas en la bibliografía del empleo de SmI_2 en Síntesis Orgánica, de los diversos métodos de deuteración de $\text{C}=\text{C}$ activados, así como de las principales metodologías existentes en la bibliografía para llevar a cabo procesos aldol-Tishchenko.

En segundo lugar se expondrán los resultados obtenidos. La presentación de estos resultados se ha dividido en dos partes. En la primera de ellas, se detallarán los resultados referentes a la reacción de deuteración de

Capítulo 1

deshidroaminoésteres derivados de glicina empleando SmI_2 . Finalmente, se mostrarán los resultados obtenidos en el estudio de la reacción aldol-Tishchenko de α' -amino- α -clorometilcetonas promovida por diioduro de samario.

1.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Teniendo en cuenta que a lo largo de este capítulo se describen los resultados referentes a la utilización de SmI_2 como reactivo para promover reacciones de deuteración de $\text{C}=\text{C}$ y procesos aldólico-Tishchenko, en este apartado se resumirán las principales aplicaciones del SmI_2 en Síntesis Orgánica, así como las principales metodologías que se encuentran recogidas en la bibliografía de cada uno de estos procesos.

1.1.1. EMPLEO DE SMI_2 EN SÍNTESIS ORGÁNICA

En las últimas décadas, se han venido desarrollando nuevos compuestos organometálicos, derivados de lantánidos, con el objeto de complementar las posibilidades sintéticas que ofrecen los tradicionales compuestos organometálicos de litio y magnesio. Las características más sobresalientes de estos nuevos reactivos son su mayor selectividad frente a moléculas polifuncionalizadas y su menor tendencia a racemizar compuestos enantiopuros. Por ello, el empleo de estos nuevos compuestos se ha extendido

ampliamente en los últimos años,⁴³ sobresaliendo, por su gran número de aplicaciones sintéticas, el diyoduro de samario.⁴⁴

Esta sal, conocida desde hace más de un siglo, fue preparada por vez primera, mediante la desproporción del triyoduro de samario a 800 °C.⁴⁵ Sin embargo, hasta 1977 no se publicaron sus primeras aplicaciones sintéticas en Química Orgánica.⁴⁶ Desde entonces, la utilización del diyoduro de samario se ha incrementado año tras año. Actualmente, existe un elevado número de revisiones bibliográficas describiendo su uso en la preparación de innumerables compuestos orgánicos.⁴⁴

El diyoduro de samario se puede adquirir comercialmente, o alternativamente, se puede preparar a partir de samario metal y diferentes yodocompuestos tales como yodo, diyodometano, 1,2-diyodoetano,

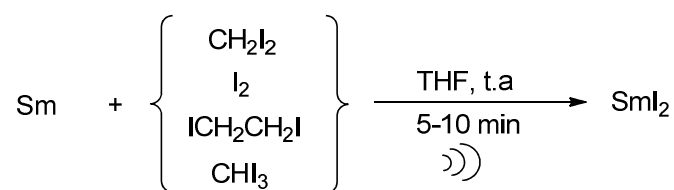
⁴³ (a) Kagan, H. B.; Namy, J. -L. en *Handbook on the Physics and Chemistry of the Rare Earths*, (Eds.: Gschneidner, K. A.; Eyring, L.), Elsevier, Amsterdam, **1984**, p.525. (b) Kagan, H. B. en *Fundamental and Technological Aspects of Organo-f-Element Chemistry*; (Eds.: Marks, T. J.; Fragalà, I. L.), Reidel, Dordrecht, **1985**, p.49. (c) Kagan, H. B.; Collin, J. en *Proceedings of the NATO Advanced Research Workshop on Paramagnetic Organometallic Species in Activation/Selectivity, Catalysis*, (Eds.: Chanon, M.; Julliard, M.; Poite, J. C.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1989**, p.131.

⁴⁴ (a) Namy, J. L.; Girard, P.; Kagan, H. B.; Caro, P. E. *Nouv. J. Chim.* **1981**, *5*, 479-484; (b) Soderquist, J. A. *Aldrichim. Acta* **1991**, *24*, 15-23; (c) Molander, G. A. *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 1, 251, Pergamon, Oxford, **1991**; (d) Molander, G. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29-68; (e) Molander, G. A. *Org. React.* **1994**, *46*, 211-367; (f) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, *92*, 307-338; (g) Skrydstrup, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 345-347; (h) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3321-3354; (i) Krief, A.; Laval, A. M. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745-777; (j) Steel, P. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2727-2751; (k) Kagan H. B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351-10372; (l) Berndt, M.; Gross, S.; Hölemann, A.; Reissing, H. U. *Synlett* **2004**, 422-438; (m) Edmons, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371-3403; (n) Dahlén A.; Hilmerson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3393-3403; (ñ) Concellón J. M.; Rodríguez-Solla, H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 599-609; (o) Jung, D. Y.; Kim, Y. H. *Synlett* **2005**, 3019-3032; (p) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1613-1625; (q) Kagan, H. B.; Gopalaiiah, K. *New. J. Chem.* **2008**, *32*, 607-637; (r) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4103-4113.

⁴⁵ Matignon, C. A.; Caze, E. *Ann. Chim.Phys.* **1906**, *8*, 417-426.

⁴⁶ (a) Namy, J. L.; Girard, P.; Kagan, H. B. *New J. Chem.* **1977**, *1*, 5-7; (b) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.

cloroyodometano o yodoformo,⁴⁷ empleando THF como disolvente. Las disoluciones de SmI₂ en THF presentan un intenso color azul y deben ser almacenadas en atmósfera inerte, ya que la oxidación de Sm⁺² a Sm⁺³ se produce muy rápidamente al exponer la disolución al aire. La formación del diyoduro de samario puede hacerse mediante métodos tradicionales, que conllevan tiempos relativamente largos (2-8 h), o bien en presencia de ultrasonidos, con lo que se acorta sensiblemente el tiempo de reacción.⁴⁷ En este sentido, se han preparado disoluciones de SmI₂ en THF, empleando para ello Sm y CH₂I₂, 1,2-diyodoetano o yodo en tiempos de reacción muy cortos (5-10 minutos). También se puede emplear yodoformo como fuente de yoduros.



Esquema 1.8: Preparación del diyoduro de samario en presencia de ultrasonidos

El diyoduro de samario posee unas características especiales que justifican sus numerosas aplicaciones sintéticas:

- El potencial de reducción de las especies de Sm⁺² es relativamente alto (E^0 (Sm²⁺/Sm³⁺): -1.55 V en H₂O⁴⁸ ó -1.33 V en THF⁴⁹). Se encuentra comprendido entre el del Mg (-2.4 V) y el Zn (-0.76 V),⁵⁰ por lo que cabe esperar una reactividad intermedia. A su vez, este potencial puede ser modulable mediante el empleo de aditivos^{51,44n} como NiI₂ y FeCl₃,

⁴⁷ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Bardales, E.; Huerta, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1775-1778.

⁴⁸ Johnson, D. A. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1974**, 1671-1675.

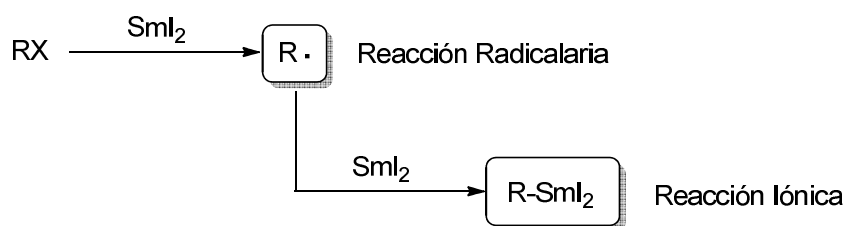
⁴⁹ Shabangi, M.; Sealy, J. M.; Fuchs, J.R.; Flowers, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4429-4412.

⁵⁰ Wessjohann, L. A.; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, 1-36.

⁵¹ Kagan, H. B.; Namy, J. L. en *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis*, ed. Kobayashi, S., Springer-Verlag, Berlin, **1999**, p.155.

codisolventes, como H₂O, MeOH, HMPA y DMPU, permitiendo reducir un amplio número de funciones orgánicas.

- La posibilidad de promover transformaciones radicalarias e iónicas aumenta su versatilidad.^{44d} El SmI₂ puede reaccionar con un sustrato orgánico generando una especie radicalaria (R•), que puede verse involucrada en procesos radicalarios, o bien, reducirse con un segundo equivalente de SmI₂ formando una especie aniónica, que intervendrá en procesos de tipo iónico.



Esquema 1.9: Mecanismos radicalario e iónico

- Las sales de Sm⁺³, que se generan en el medio tras la reacción de Sm⁺² con el sustrato orgánico, presentan una elevada oxofilia.⁵² Este hecho permite, en muchas ocasiones, controlar el curso estereoquímico de sus transformaciones puesto que transcurren a través de estados de transición generalmente rígidos. Esto permite justificar las elevadas estereoselectividades observadas en la mayoría de los procesos que se han llevado a cabo empleando SmI₂.

⁵² (a) Molander, G. A. *Org. React.* **1995**, *46*, 211-368; (b) Keck, G. E.; Truong, A. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3131-3134; (c) Farran, M.; Hoz, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4875-4877.

- El diioduro de samario presenta una solubilidad relativamente elevada en THF (~0.1 M). Además no es tóxico,⁵³ por lo que su utilización no origina problemas medioambientales, derivados del tratamiento de sus residuos, o de contaminación, aunque sea a nivel de trazas, de los productos orgánicos obtenidos en las reacciones.

1.1.2. REACCIONES DE DEUTERACIÓN DE ENLACES C=C ACTIVADOS

La reducción selectiva 1,4 de derivados de ácidos α,β -insaturados, ha sido extensamente empleada en Química Orgánica.⁵⁴ Sin embargo, la reducción de dobles enlaces conjugados con deuterio ha sido más escasamente descrita.

Las distintas metodologías de deuteración de enlaces C=C conjugados a una función carbonilo que se encuentran recogidas en la bibliografía se pueden agrupar en:

- 1.1.2.a.- Deuteración catalítica.
- 1.1.2.b- Utilización de enzimas en D₂O.
- 1.1.2.c.- Tratamiento con CD₃OD o D₂O en presencia de un metal.
- 1.1.2.d- Tratamiento con el sistema SmI₂/D₂O.

1.1.2.a. Deuteración catalítica

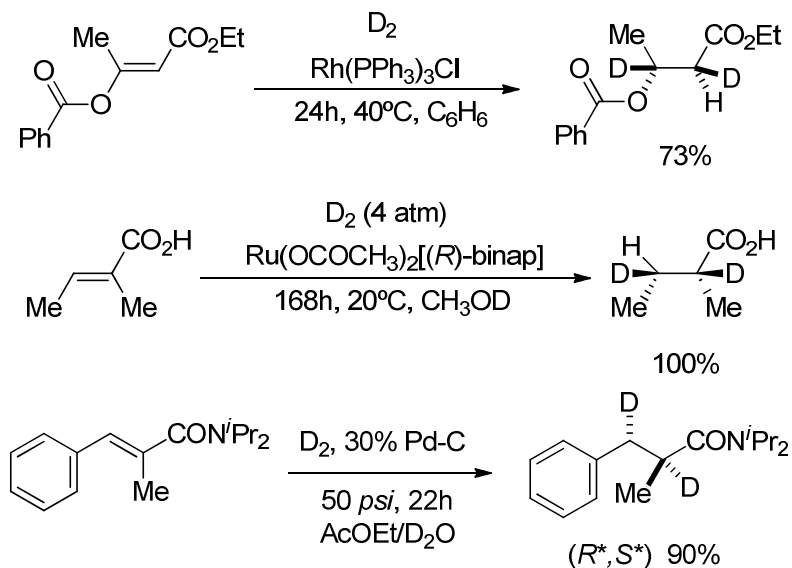
La deuteración catalítica constituye una de las metodologías más empleadas para deuterar dobles enlaces carbono-carbono. Existen diversos métodos que se diferencian, fundamentalmente, en el tipo de catalizador

⁵³ (a) Bruce, D. W.; Hietbrink, B. E.; DuBois, K. P. *Toxic. Appl. Pharmacol.* **1963**, *5*, 750-759; (b) Haley, T. J. *J. Pharm. Sci.* **1965**, *54*, 663-670; (c) *Rare Earths Reminder*, Rhône-Poulenc, Paris, **1986**.

⁵⁴ Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, **1989**, 12-17.

utilizado. De esta forma se pueden obtener derivados 2,3-dideuterados de ésteres, amidas o ácidos carboxílicos.⁵⁵

En el siguiente esquema se muestran tres ejemplos de dideuteración catalítica de un éster,^{55d} un ácido carboxílico^{55c} y una amida^{55a,55b} α,β -insaturados. En todos los casos las reacciones se llevan a cabo con buenos rendimientos, existiendo un control estereoquímico del proceso.



Esquema 1.10: Deuteración catalítica de ácidos carboxílicos, ésteres y amidas α,β -insaturados

En todos estos procesos, se obtienen los productos correspondientes a una adición *sin* de deuterio, con rendimientos de reacción generalmente elevados.

⁵⁵ (a) Oba, M.; Miyakawa, A.; Nishiyama, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9275-9278; (b) Lutz, G. P.; Wallin, A. P.; Kerrick, S. T.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4938-4943; (c) Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7189-7192; (d) Mohrig, J. R.; Dabora, S. L.; Foster, T. F.; Schultz, S. C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5179-5182.

El principal inconveniente de estas reacciones de deuteración catalítica es que, por lo general, se requiere la utilización de disolventes deuterados puesto que en caso contrario, se aíslan mezclas de distintos productos de reducción (monodeuterados y sin deutarar). Estos compuestos provienen del intercambio H/D entre el disolvente y el D₂. A esto hay que añadirle el alto precio del D₂ gas y el hecho de que su utilización esté sujeta a restricciones legales.

1.1.2.b. Reducciones promovidas por enzimas en agua deuterada

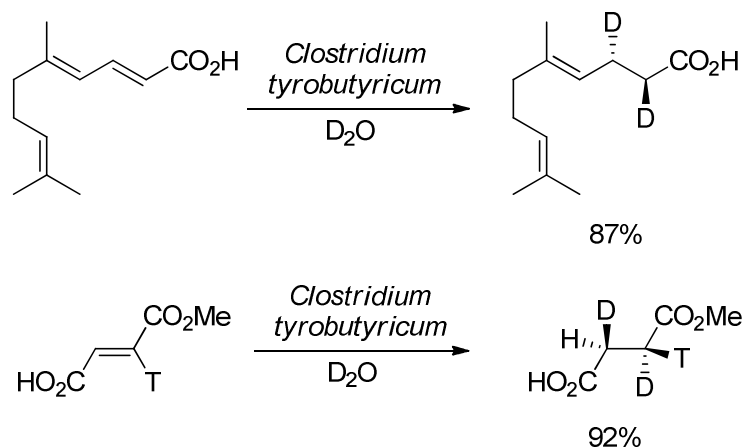
Otras de las metodologías existentes en la bibliografía para la deuteración de dobles enlaces conjugados a ácidos carboxílicos y derivados de ácido implica la utilización de enzimas en agua deuterada.

La utilización de enzimas en Síntesis Orgánica tiene varias ventajas ya que, por lo general, su empleo requiere condiciones muy suaves de reacción. Además, los enzimas dar lugar a procesos altamente selectivos; producen inducción quiral y, finalmente, puede ser reutilizados si están soportados.

A continuación se muestra una reacción de reducción de un doble enlace activado en presencia de *Clostridium tyrobutyricum*.⁵⁶ En ella, las enoato reductasas de la especie *Clostridium tyrobutyricum* catalizan la transferencia *anti*, y de forma enantioespecífica, de dos átomos de hidrógeno o deuterio a dobles enlaces. Se han descrito numerosos ejemplos de reducción de ácidos carboxílicos α,β -insaturados.⁵⁷

⁵⁶ (a) Veith, M.; Lorenz, M.; Boland, W.; Simon, H.; Dettner, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6859-6874; (b) Battersby, A. R.; Gutman, A. L.; Fookes, C. J. R.; Günther, H.; Simon, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 645-647.

⁵⁷ (a) Thanos, I.; Bader, J.; Günther, H.; Neumann, S.; Krauss, F.; Simon, H. *Methods Enzymol.* **1987**, *136*, 302-317; (b) Simon, H. *Chemistry and Biochemistry of Flavoenzymes Vol.II* (Ed.: F. Müller), CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida **1991**, pp.317-328.



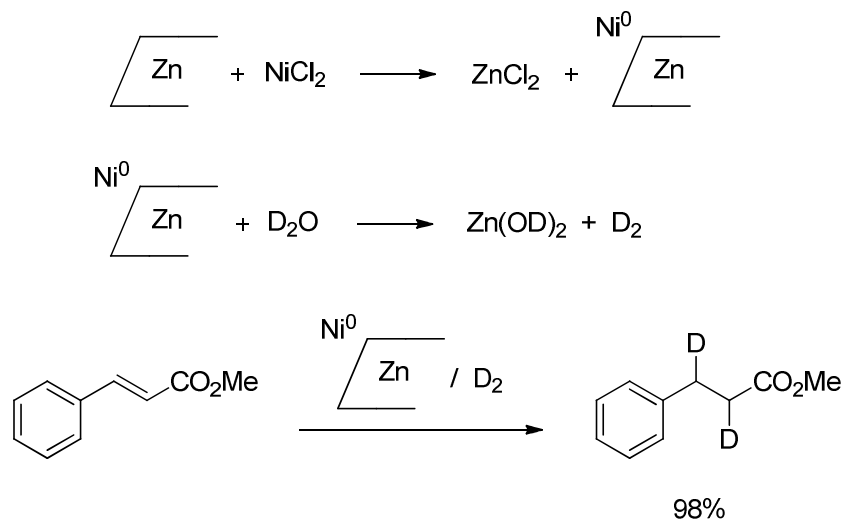
Esquema 1.11: Reducción enzimática en presencia de D_2O

Puesto que la incorporación de deuterio proviene del disolvente, utilizando H_2O en lugar de D_2O se podría emplear esta reacción para llevar a cabo una hidrogenación enantioselectiva.

1.1.2.c. Procesos de reducción promovidos por metales en medios próticos

Empleando metales en un medio prótico para reducir enlaces olefínicos conjugados, Pétrier y colaboradores describieron el empleo del sistema $Zn-NiCl_2-D_2O$ ⁵⁸ para reducir el cinamato de metilo. Éste es el único ejemplo de reducción de un éster α,β -insaturado empleando esta metodología. En el siguiente esquema, se muestra el proceso:

⁵⁸ Pétrier, C.; Lavaitte, S.; Morat, C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1664-1667.

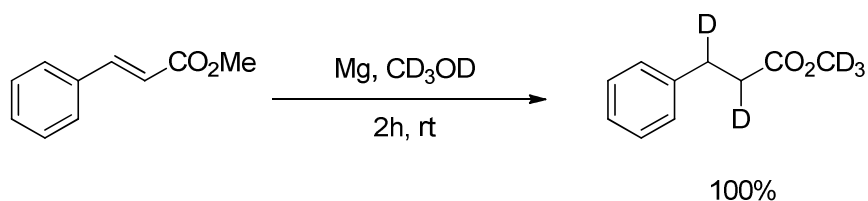


Esquema 1.12: Reducción empleando Zn-NiCl₂-D₂O

Esta reacción se explica a través de la reducción del NiCl₂ a Ni(0) el cual se deposita, formando una capa, sobre la superficie de Zn. El sistema Zn-Ni reduce el agua deuterada a deuterio gas y funciona, a su vez, como catalizador de la reacción de deuteración. No obstante, aunque la reacción tiene lugar de forma prácticamente cuantitativa, el porcentaje de incorporación de deuterio no es total, sino del 88%.

Otra reacción clásica de reducción-1,4 de dobles enlaces conjugados se lleva a cabo con magnesio en un medio alcohólico como fuente de protones.⁵⁹ Cuando se cambia el medio prótico por otro donador de deuterios (CD₃OD), se obtiene cuantitativamente el producto de dideuteración (Esquema 1.13).

⁵⁹Hudlicky, T.; Sinai-Zingde, G.; Natchus, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5287-5290.

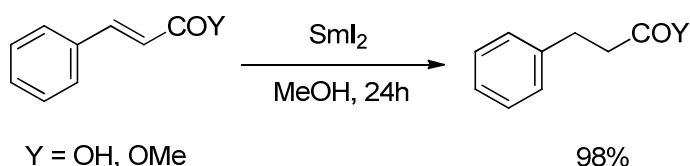


Esquema 1.13: Reducción en presencia de un metal y un agente de deuteración

Sin embargo, una limitación de esta reacción radica en que en muchas ocasiones el producto de reducción puede sufrir una transesterificación,⁶⁰ lo que en muchas ocasiones determina la utilidad del proceso.

1.1.2.d. Reacciones de reducción promovidas por SmI_2

El primer ejemplo descrito en la bibliografía de reducción de dobles enlaces activados carbono-carbono dentro de esta metodología, empleaba metanol como fuente de protones y necesitaba tiempos de reacción relativamente largos.



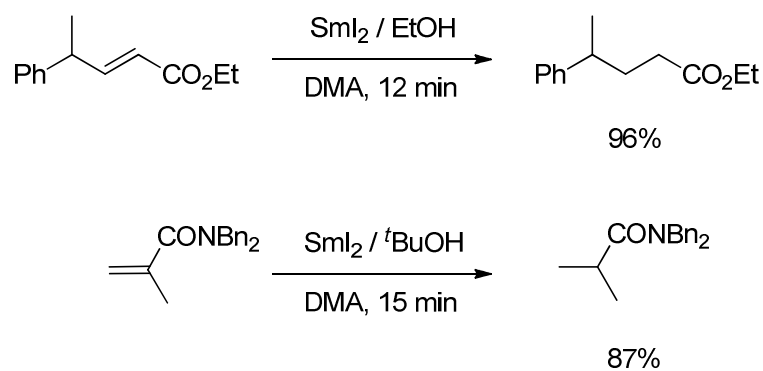
Esquema 1.14: Reducción con SmI_2 y un agente de protonación

Esta metodología sólo se aplicó a sistemas α,β -insaturados, reduciendo el ácido cinámico y el cinamato de metilo de forma prácticamente cuantitativa.

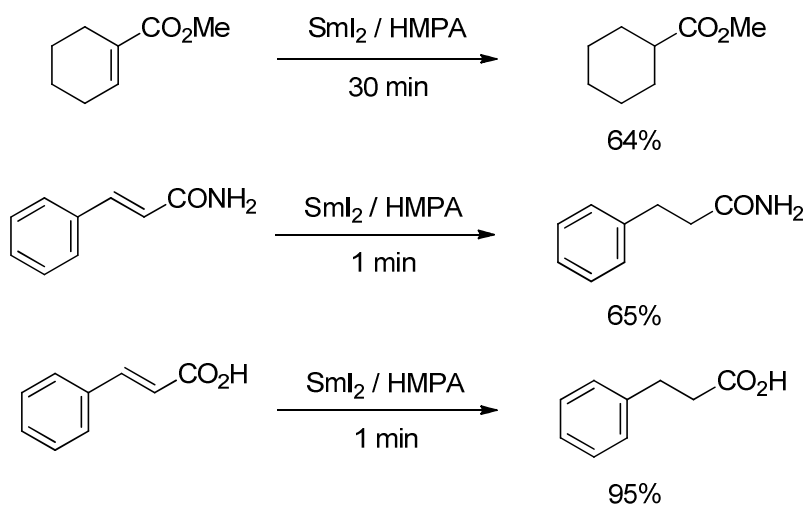
Inanaga y colaboradores, observaron que también era posible llevar a cabo la reacción con buenos rendimientos en tiempos más cortos adicionando codisolventes (DMA) y empleando, nuevamente, un medio alcohólico como fuente de protones.⁶¹

⁶⁰ (a) Hudlicky, T.; Sinai-Zingde, G.; Natchus, M. G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4641-4644; (b) Youn, I. K.; Yon, G. H.; Pak, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2409-2410.

⁶¹ Inanaga, J.; Sakai, S.; Handa, Y.; Yamaguchi, M.; Yokoyama, Y. *Chem. Lett.* **1991**, 2117-2118.

**Esquema 1.15:** Reducción empleando DMA como aditivo

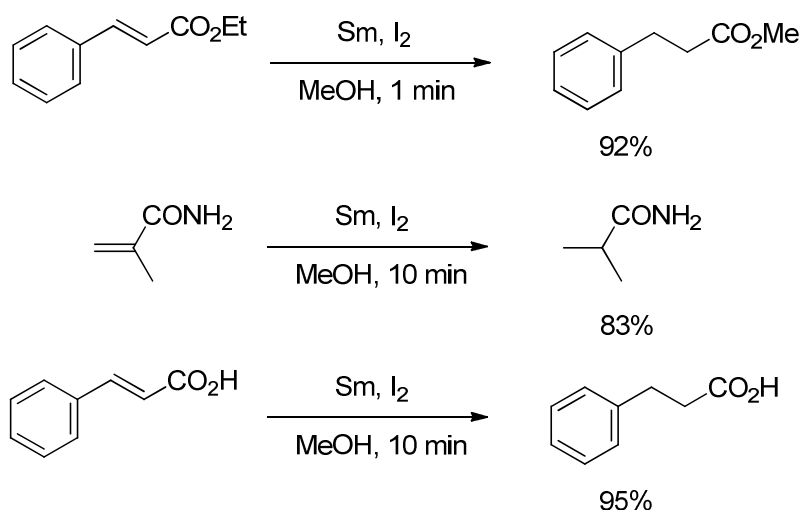
Con objeto de acelerar la reacción, Cabrera y Alper describieron el empleo de otro codisolvente, HMPA, para reducir los sistemas que se muestran a continuación:⁶²

**Esquema 1.16:** Reducción empleando HMPA como codisolvente

⁶² Cabrera, A.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5007-5008.

Se puede observar que los tiempos de reacción disminuyen sensiblemente lo que supone, en ese sentido, una mejora del método.

También se ha descrito la reducción-1,4 de derivados de ácido carboxílicos α,β -insaturados, en donde se postula la formación de SmI_2 *in situ* a partir de samario metálico y yodo.⁶³ La reacción tiene lugar nuevamente (como se observa en el siguiente Esquema) en un medio alcohólico como donador de protones.



Esquema 1.17: Reducción-1,4 empleando samario metal

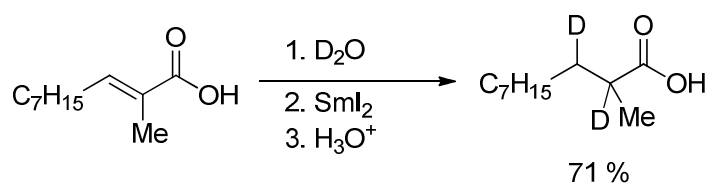
Sin embargo, según se observa en el primer ejemplo del Esquema 1.17, se pueden obtener productos de transesterificación, y en otras ocasiones, el producto de reducción viene acompañado de productos de dimerización de los sustratos de partida, produciéndose una disminución del rendimiento global de la reacción.

En nuestro grupo de investigación se ha descrito una metodología que permite reducir ácidos carboxílicos α,β -insaturados empleando SmI_2 , en

⁶³ Yanada, R.; Negoro, N.; Bessho, K.; Yanada, K. *Synlett* **1995**, 443-444.

presencia de H₂O o D₂O, accediendo así a los correspondientes ácidos carboxílicos saturados o deuterados.⁶⁴

Ésta es la primera metodología descrita, de carácter general, que permite reducir o deuterar dobles enlaces C=C de compuestos carbonílicos α,β -insaturados, en ausencia de codisolventes. No es necesario utilizar aditivos como la DMA o la HMPA, que a veces complican el trabajo experimental, ni medios alcohólicos para facilitar la reacción de reducción de los dobles enlaces activados. Además, presenta la ventaja de emplear como fuente de deuterio D₂O, el compuesto deuterado más accesible y barato.



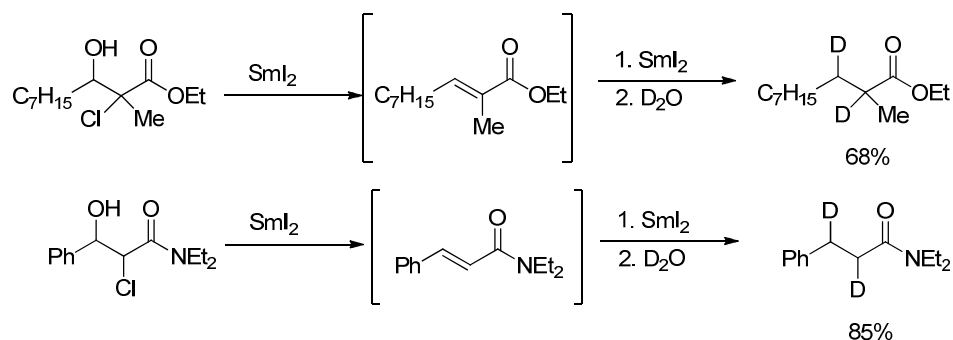
Esquema 1.18: Síntesis de 2,3-dideuterio ácidos empleando SmI₂

Este método permite obtener los ácidos carboxílicos α,β -dideuterados, con rendimientos comprendidos entre el 61 y el 85%.

Otra metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación permite obtener ésteres y amidas saturados empleando SmI₂ en presencia de H₂O, a partir de diferentes sustratos α,β -funcionalizados. Este proceso consiste en una reacción secuencial de eliminación-reducción. Así, la reacción de 2-halo-3-hidroxiésteres o amidas con SmI₂ conduce en primer lugar a los correspondientes sistemas α,β -insaturados, que son reducidos *in situ* por el mismo SmI₂ en presencia de H₂O, obteniendo ésteres o amidas saturados. Si se utiliza D₂O en vez de H₂O, se obtienen 2,3-dideuterioésteres o amidas, con rendimientos muy similares y con un porcentaje de incorporación de deuterio superior al 99%.⁶⁵

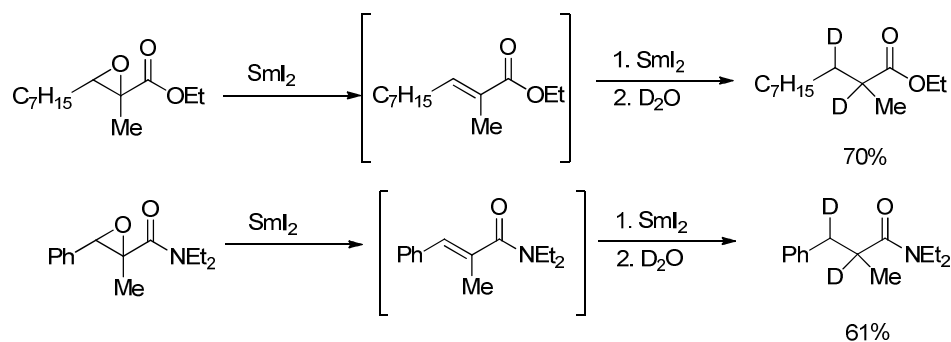
⁶⁴ Concellón, J.M.; Rodríguez-Solla, H. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4493-4497

⁶⁵ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4266-4271.



Esquema 1.19: Síntesis de 2,3-dideuterio ésteres o amidas

Estos mismos productos de reacción son también accesibles, con rendimientos comprendidos entre el 61 y el 85%, partiendo de α,β -epoxiésteres y utilizando igualmente diyoduro de samario, en presencia de agua, o agua deuterada.⁶⁶ A partir de α,β -epoxiamidas, se pueden obtener, también, las correspondientes amidas saturadas.⁶⁷



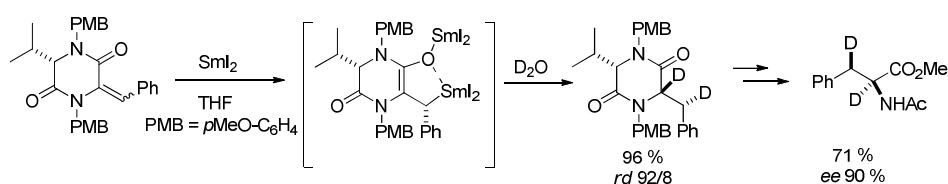
Esquema 1.20: Síntesis de 2,3-dideuterio ésteres o amidas

En la misma línea de esta metodología de marcaje isotópico de moléculas empleando diyoduro de samario, se puso a punto una nueva metodología de síntesis de compuestos derivados de aminoácidos marcados

⁶⁶ Concellón, J. M.; Bardales, E.; Llavona, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1585-1588.

⁶⁷ Concellón, J. M.; Huerta, M.; Bardales, E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10059-10065.

isotópicamente con deuterio, de forma altamente enantioselectiva, empleando diyoduro de samario, agua deuterada y plantillas quirales derivadas de *L*-valina (Esquema 1.21).⁶⁸ Estas plantillas son compuestos tipo dicetopiperacina (DKPs), en las que se puede introducir un resto de tipo alqueno. En función de la estereoquímica *Z* o *E* del doble enlace, se forma un intermedio promovido por SmI_2 que determina la estereoquímica de los productos finales. La posterior desprotección e hidrólisis de la plantilla quiral, genera los compuestos derivados de α -aminoácidos marcados isotópicamente con deuterio.

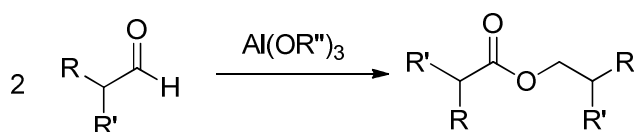


Esquema 1.21: Obtención de *(2S,3R)*-*N*-acetil-2-amino-2,3-dideuterio-3-fenilpropionato de metilo

⁶⁸ (a) Davies, S. G.; Garner, A. C.; Rodríguez-Solla, H.; Smith, A. D.; Tamayo, J. A. *Chem. Commun.* **2004**, 2502-2503; (b) Davies, S. G.; Rodríguez-Solla, H.; Tamayo, J. A.; Cowley, A. R.; Concellón, C.; Garner, A. C.; Parkes, A. L.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1435-1447.

1.1.3. REACCIÓN ALDOL-TISHCHENKO

La reacción Tishchenko permite sintetizar de forma eficaz multitud de productos naturales derivados de policétidos y macrólidos.⁶⁹ Originalmente, el método consistía en una reacción de desproporción, promovida por un alcóxido, en la que es posible generar un éster a partir de dos moléculas de aldehído. Se han desarrollado modificaciones, que permiten, por ejemplo, realizar la reacción de forma intramolecular, o emplear aldehídos distintos para llevar a cabo reacciones cruzadas.⁷⁰



Esquema 1.22: Reacción Tishchenko

Una de estas modificaciones la constituye la reacción aldol-Tishchenko.⁷¹ Ésta, se trata de un proceso en cascada catalizada por metales de transición que consta de dos etapas; i) una reacción aldólica entre dos compuestos carbonílicos (aldehídos y/o cetonas) y ii) una reacción Tishchenko. Este proceso en dos etapas conduce a dioles 1,3-monoalcanoilados. Para que esta reacción tenga lugar, es preciso que uno de los compuestos carbonílicos empleados posea hidrógenos en α a la función carbonílica. La reacción aldol-Tishchenko se encuentra ampliamente descrita en la bibliografía, empleando distintos metales de transición como catalizadores de los que a continuación se mostrará un resumen.

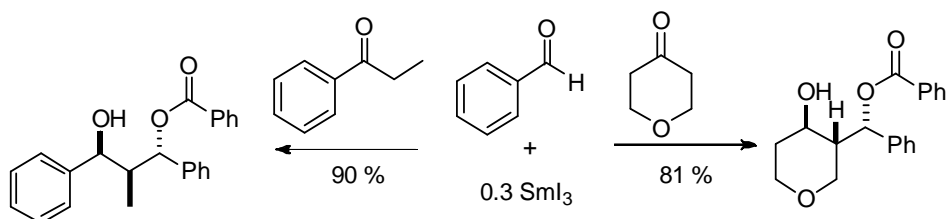
⁶⁹ Lu, L.; Chang, H. -Y.; Fang, J. -M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 843-853.

⁷⁰ Kürti, L.; Czakó, B. en *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*, Focal Press, **2005** pp. 456-457.

⁷¹ Revisión: Mahrwald, R. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1713-1723.

1.1.3.a. Reacción aldol-Tishchenko promovida por sales de samario

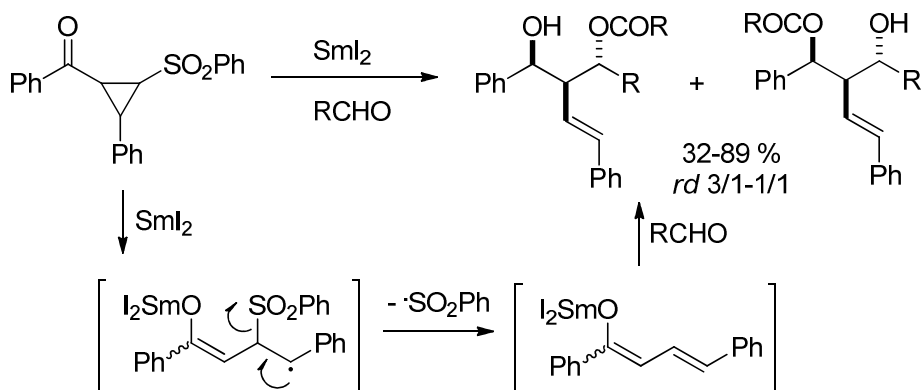
En lo que se refiere al proceso aldol-Tishchenko, se encuentran recogidas en la bibliografía diversas metodologías empleando cetonas tanto cíclicas como acíclicas, utilizando como catalizador indistintamente SmI_2 o SmI_3 .⁶⁹ En función de la cetona empleada, la estereoquímica del producto final es diferente, según se observa en el siguiente Esquema:



Esquema 1.23: Reacción aldol-Tishchenko con cetonas acíclicas y cíclicas

Asimismo, también es posible generar dienolatos de samario a partir de la apertura de una fenilsulfonil ciclopropilcetona promovida por SmI_2 , seguida de la eliminación del grupo fenilsulfonilo. El correspondiente enolato generado reaccionaría con diferentes aldehídos, conduciendo a los 1,3-dioles monoacetilados finales.⁷² Cabe indicar que la diastereoselectividad del proceso es de moderada a baja, y en algunos casos los rendimientos no son muy elevados.

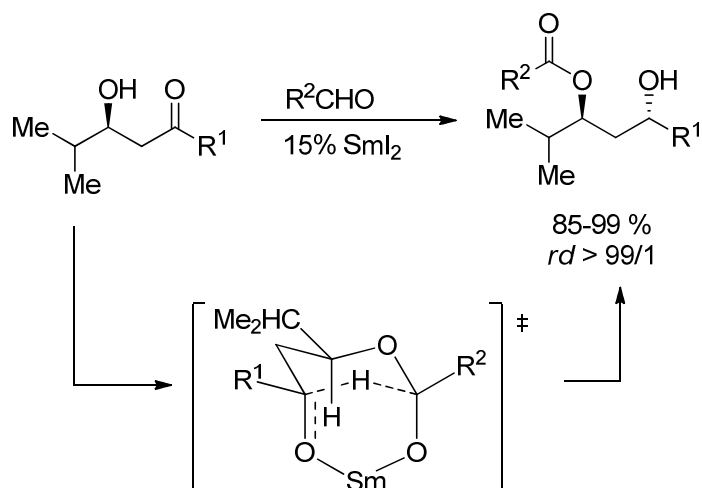
⁷² Reutrakul, V.; Jaratjaronphong, J.; Tuchinda, P.; Kuhakarn, C.; Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Pohmakotr, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4753-4757.



Esquema 1.24: Síntesis de 1,3-dioles anti mediante dienolatos de samario

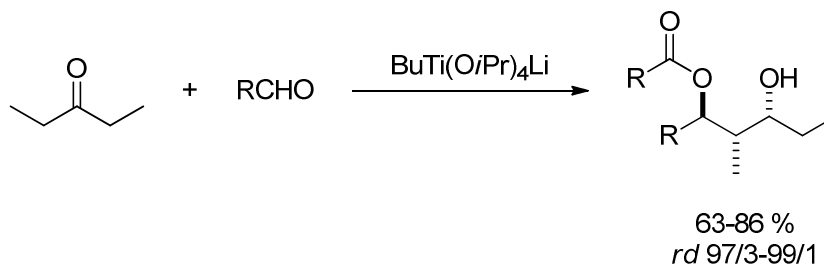
El procedimiento Evans-Tishchenko es un caso particular de la reacción aldol-Tishchenko. Consiste en la esterificación de una β -hidroxiketona y un aldehído, para dar lugar a 1,3-dioles *trans* monoesterificados. La reacción fue descrita por primera vez por Evans y Hoveyda⁷³ con SmI_2 como especie catalítica; cabe indicar que el estado de transición propuesto postula la formación de un intermedio que adopta una conformación rígida tipo silla, lo que confiere a la reacción una alta selectividad. Tras la adición del aldehído, se produce una transferencia de hidruro-1,5, que conduce al producto final.

⁷³ Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447-6449.

Esquema 1.25: Reacción Evans-Tishchenko de β -hidroxicetonas

1.1.3.b. Reacción aldol-Tishchenko promovida por sales de titanio⁷⁴

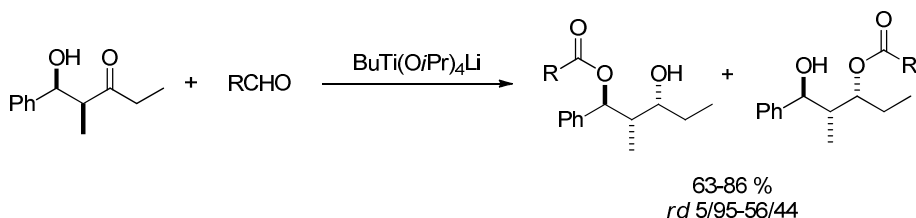
En este caso, el reactivo empleado es un complejo obtenido *in situ* al tratar alcóxidos de titanio (IV) con butillitio. El estado de transición adopta una estructura análoga a la del proceso empleando SmI_2 y que se muestra en el Esquema 1.25.



Esquema 1.26: Reacción Aldol-Tishchenko promovida por compuestos de titanio (IV)

⁷⁴Mahrwald, R.; Costisella, B. *Synthesis* **1996**, 1087-1089.

La reacción se ha descrito únicamente partiendo de cetonas alifáticas; para obtener aductos aldol-Tishchenko con un resto aromático en la cetona, no se lleva a cabo de manera secuencial, sino a partir de la correspondiente β -hidroxicetona preformada según se muestra en el siguiente esquema:

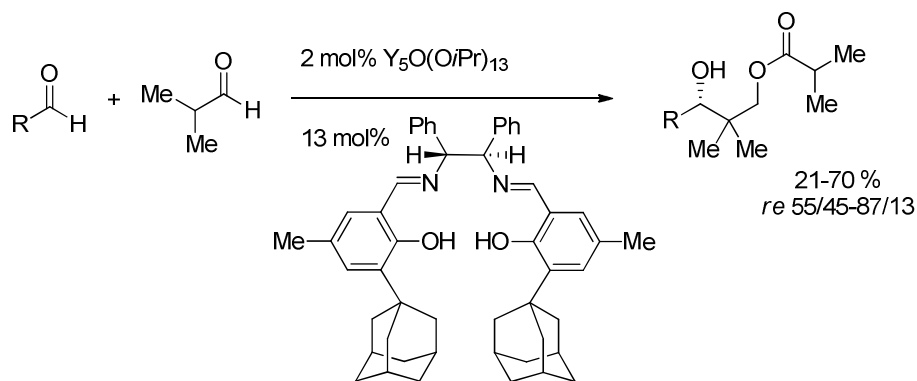


Esquema 1.27: *Reacción Tishchenko promovida por compuestos de titanio (IV)*

1.1.3.c. Reacción aldol-Tishchenko promovidas por sales de ytrio

Esta metodología, desarrollada en 2001 por Morken y colaboradores,⁷⁵ fue la primera versión catalítica y enantioselectiva del proceso. La reacción tiene lugar entre un aldehído de naturaleza aromática y el 2-metilpropanal, empleando un alcóxido de ytrio junto con un auxiliar quiral que controla la enantioselectividad (Esquema 1.28).

⁷⁵ Mascarenhas, C. M.; Miller, S. P.; White, P. S.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 601-603.



Esquema 1.28: *Reacción Aldol-Tishchenko catalizada por complejos de ytrio*

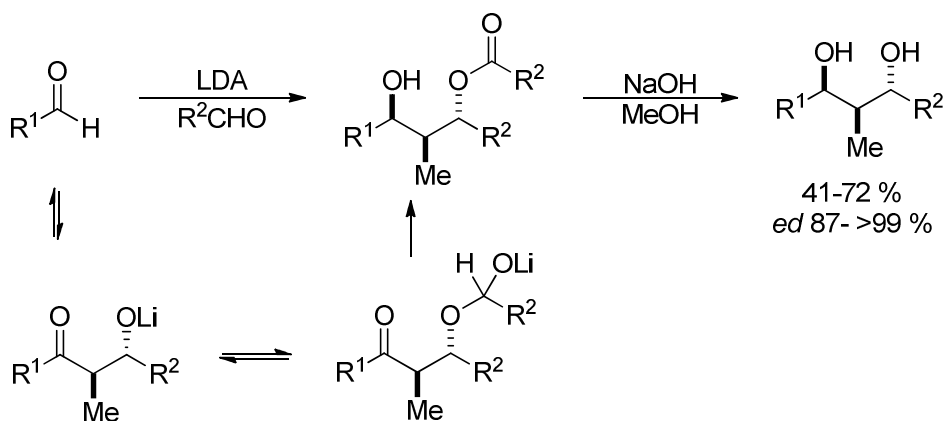
Como principales limitaciones cabe señalar el elevado precio del alcóxido, la necesidad de preparar un catalizador que requiere multitud de pasos de reacción, así como la pureza enantiomérica moderada de los productos finales.

1.1.3.d. Reacción aldol-Tishchenko promovida por amiduros o alcóxidos de litio

La reacción aldol-Tishchenko también puede ser promovida por diisopropilamiduro de litio (LDA).⁷⁶ La estereoselectividad de este método se basa en la reversibilidad de la condensación aldólica y posterior formación de un hemiacetal de litio, seguida de la transferencia de hidruro. Esta transferencia de hidruro 1,5 es el paso determinante en lo que se refiere a la estereoquímica.

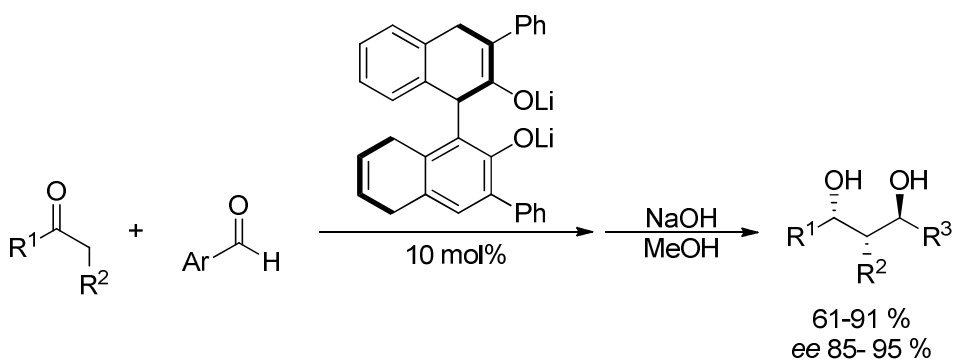
En este sentido, se postula la formación de un estado de transición de 6 miembros similar al descrito por Evans y Hoveyda para el caso de la reacción promovida por dioduro de samario descrita en el Esquema 1.25.

⁷⁶ Bodnar, P. M.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5674-5675



Esquema 1.29: Síntesis de 1,3-dioles anti empleando LDA

Otra metodología que emplea compuestos de litio es la desarrollada por Nakajima y colaboradores.⁷⁷ En este caso, utilizan como medio un difenilbinaftolato de litio quiral que determina que el proceso transcurra con elevada enantioselectividad.



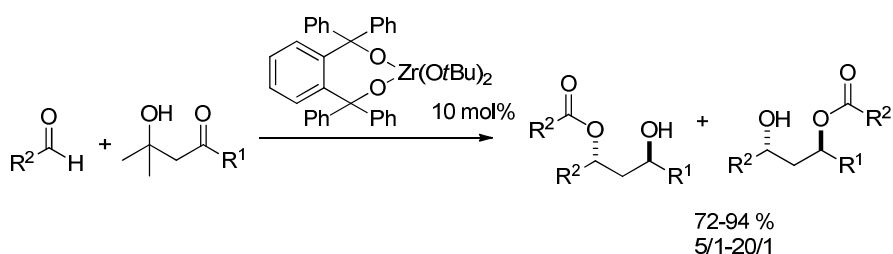
Esquema 1.30: Síntesis de 1,3-dioles anti empleando difenilbinaftolato de litio

⁷⁷ Ichibakase, T.; Nakajima, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1579-1581.

Aunque los dioles 1,3 obtenidos por este método presentan una buena enantioselectividad, la selectividad del proceso aldol-Tishchenko no es total, ya que, según describen los autores en el artículo, se obtiene como subproducto el isómero procedente de la migración del grupo acilo.

1.1.3.e. Reacción aldol-Tishchenko promovida por complejos de zirconio

En este procedimiento promovido por un alcóxido de zirconio, se emplea como producto de partida una β -hidroxicetona que tras experimentar un proceso retro-aldólico, genera en el medio de reacción un enolato. La reacción del enolato con el correspondiente aldehído da lugar a los aductos aldol-Tishchenko según se muestra en el siguiente esquema:⁷⁸



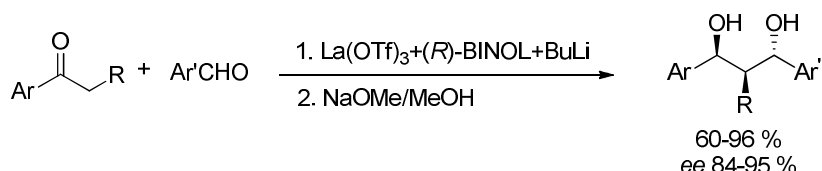
Esquema 1.31: Reacción Aldol-Tishchenko promovida por compuestos de zirconio

Cabe mencionar que el producto aldol-Tishchenko se obtiene junto con el resultante de la migración del grupo acilo, no siendo posible su separación cromatográfica en la mayoría de los casos. A este hecho hay que añadirle la dificultad en la preparación del alcóxido utilizado para catalizar la reacción.

⁷⁸ Schneider, C.; Hansch, M.; Weide, T. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3010-3021.

1.1.3.f. Reacción aldol-Tishchenko promovida por complejos de lantano⁷⁹

Esta metodología emplea una mezcla de tres componentes, La(OTf)₃, (*R*)-BINOL y *n*-BuLi, para catalizar la reacción entre cetonas y aldehídos. Tras hidrólisis del grupo éster, es posible acceder a los 1,3-dioles *anti* con buenos rendimientos y excesos enantioméricos.



Esquema 1.32: Síntesis de dioles 1,3 promovida por complejos de lantano

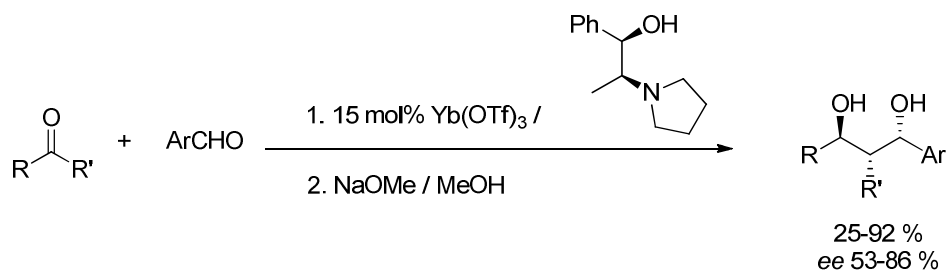
El principal inconveniente de esta metodología se basa en su poca generalidad ya que, cabe indicar, que sólo es aplicable al empleo de compuestos carbonílicos de naturaleza aromática.

1.1.3.g. Reacción aldol-Tishchenko promovida por complejos de yterbio

Esta metodología, desarrollada por Mlynarski y colaboradores,⁸⁰ emplea triflato de yterbio, y un aminoalcohol derivado de la efedrina como auxiliar quiral. Bajo las condiciones descritas en el artículo, esta metodología permite aislar dioles 1,3-monoarilados con purzas enantioméricas comprendidas entre moderadas y buenas.

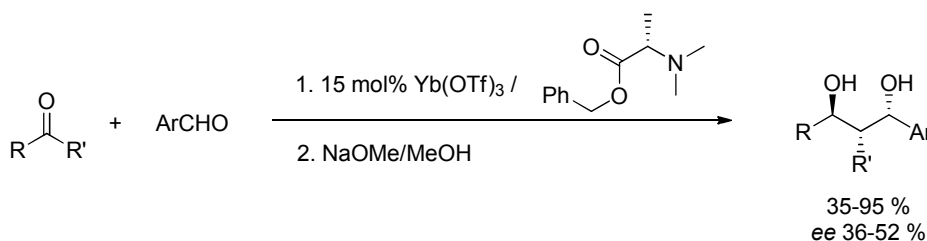
⁷⁹ Gnanadesikan, V.; Horiuchi, Y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7782-7783.

⁸⁰ Mlynarski, J.; Rakiel, B.; Stodulski, M.; Suszczyńska, A.; Frelek, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8158-8167.



Esquema 1.33: Síntesis de dioles 1,3 promovida por Yb(OTf)₃ y un alcohol quiral

Más recientemente, los mismos autores han desarrollado una metodología similar basada en el empleo de aminoácidos como auxiliares quirales. Nuevamente fue posible aislar dioles 1,3 aunque cabe mencionar que tanto los rendimientos como las purzas enantioméricas estuvieron comprendidas entre moderadas (principalmente) y buenas.⁸¹



Esquema 1.34: Síntesis de dioles 1,3 promovida por Yb(OTf)₃ y un aminoéster

Como se ha mostrado en este resumen, han sido varias las metodologías desarrolladas para llevar a cabo la reacción aldol-Tishchenko de forma asimétrica. Sin embargo, algunas de ellas presentan limitaciones, como la aplicación restringida a compuestos carbonílicos aromáticos, la migración del grupo acilo -especialmente con restos alquílicos no ramificados-, la

⁸¹ Stodulski, M.; Mamińska, A.; Mlynarski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 464-467.

Capítulo 1

imposibilidad de aislar los dioles 1,3 monoalcanoilados, y la complejidad y coste de los catalizadores empleados.

Es por ello que parece conveniente tratar de desarrollar una metodología general que emplee un catalizador de fácil preparación y no excesivamente costoso.

1.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

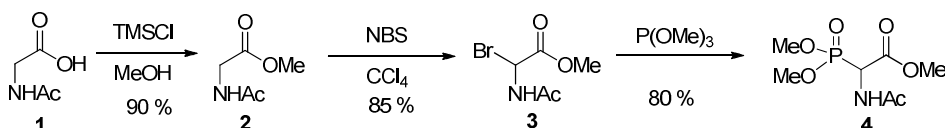
1.2.1. SÍNTESIS DE α,β -DIDEUTERIO- α -AMINOÉSTERES

Tras haber puesto a punto en nuestro grupo de investigación la síntesis de diferentes compuestos 2,3-dideuterados, tales como ésteres,^{65,66} amidas^{65,67} y ácidos carboxílicos⁶⁴ empleando diyoduro de samario, nos propusimos como objetivo aplicar una metodología similar para preparar α,β -dideuterio- α -aminoésteres, dada la importancia que tiene el marcaje isotópico de residuos de aminoácidos en proteínas. Estos sistemas marcados isotópicamente pueden ser útiles, por ejemplo, para la determinación de la estructura cuaternaria de proteínas por RMN o en la elucidación de las rutas biosintéticas de productos naturales.⁸²

⁸² Mann, J. *Secondary Metabolism*, Oxford University Press, Oxford, **1986**, p.23.

1.2.1.a. Síntesis de (*Z*)-*N*-acetilhidroaminoésteres

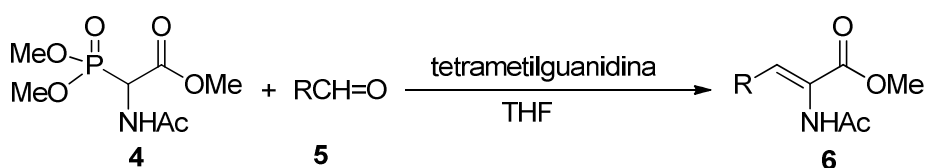
En primer lugar se llevó a cabo la síntesis de los (*Z*)-*N*-acetilhidroaminoésteres de partida, a partir de los cuales se pudieron obtener los correspondientes productos deuterados. Para la síntesis los productos **6** de la *N*-acetilglicina comercial. La síntesis se completó en 4 pasos de reacción: esterificación, α -bromación y fosforilación, para obtener el fosfonato **4** y reacción de Horner-Wadsworth-Emmons. El esquema general de la reacción se muestra a continuación.



Esquema 1.35: Síntesis de los productos de partida

A continuación, se sintetizaron los dehidroaminoésteres por reacción del fosfonato **4** con diferentes aldehídos, como se recoge en la siguiente tabla.^{68b}

Tabla 1.1: Síntesis de los dehidroaminoésteres **6**



Entrada	6	R	Z/E ^a	Rto(%) ^b
1	6a	Ph ^c	>98/2	68
2	6b	PhCH ₂ CH ₂	>98/2	52
3	6c	<i>i</i> -Pr	>98/2	70
4	6d	<i>s</i> -Bu	>98/2	60

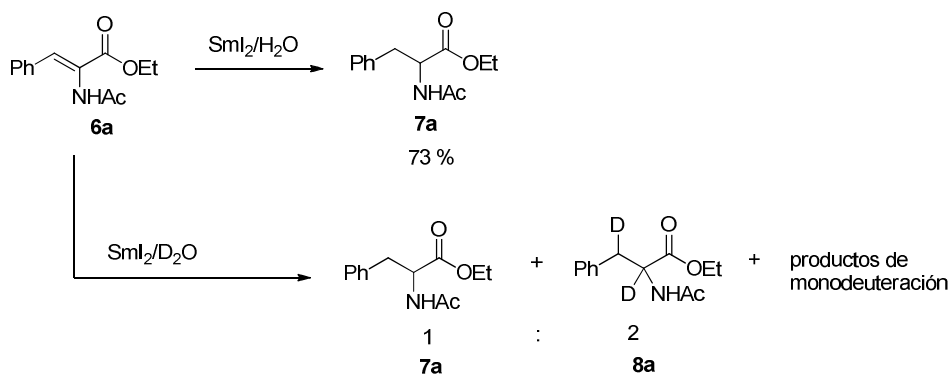
5	6e	Ciclohexilo	>98/2	73
6	1f	(Z)-EtCH=CH(CH ₂) ₅		50
7	1g	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅		77

^a La relación Z/E se determinó a partir del espectro de ¹H-RMN de los crudos de reacción. ^b Rendimientos de los productos puros **6** después de la purificación mediante cromatografía de columna y referidos al aldehído de partida **5**. ^c En este caso la reacción fue llevada a cabo con el éster etílico en lugar del metílico.

Los productos se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos. La determinación de la estructura se realizó mediante RMN de ¹H y ¹³C. En todos los casos se observó la formación de un único isómero Z, determinado por análisis de RMN de ¹H de los crudos de reacción.

1.2.1.b. Síntesis de α,β -dideuterio- α -aminoésteres

Una vez puestas a punto las condiciones que permiten acceder a los dehidroaminoésteres **6**, se utilizó el *N*-acetilhidrofenilalaninato de etilo como sustrato de partida para llevar a cabo las primeras pruebas. Inicialmente se llevó a cabo el proceso de reducción empleando las condiciones de la metodología para reducir ácidos α,β -insaturados, puesta a punto previamente por nuestro grupo de investigación.⁶⁴ De esta forma, cuando se adicionó una mezcla constituida por SmI₂/H₂O al correspondiente dehidroaminoéster **6a**, se aisló el (\pm)-*N*-acetilfenilalaninato de etilo con un 73 % de rendimiento, según se indica en el siguiente esquema:

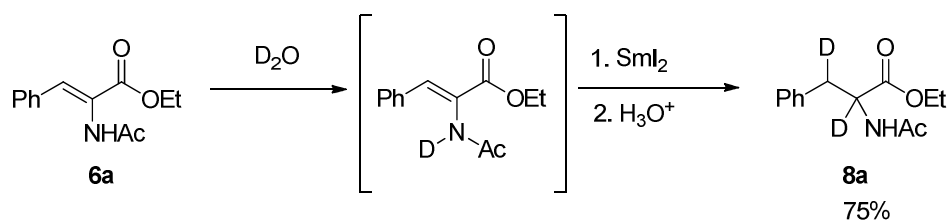


Esquema 1.36: Pruebas previas de reducción del *N*-acetildehidrofenilalaninato de etilo

No obstante, cuando se utilizó D_2O para realizar el proceso, y obtener así el *N*-acetil-2,3-dideuteriofenilalaninato de etilo, se obtuvo una mezcla 1:2 del producto de reducción con hidrógeno **7a** con respecto al producto de dideuteración **8a** (Esquema 1.36).

La obtención del producto de reducción con hidrógeno **7a** se puede explicar como consecuencia de la competencia entre el protón y el deuterio, debido al intercambio entre los protones *NHAc* del dehidroaminoéster inicial y el agua deuterada, lo que justificaría la existencia de una fuente de protones que competiría con la de deuterio.

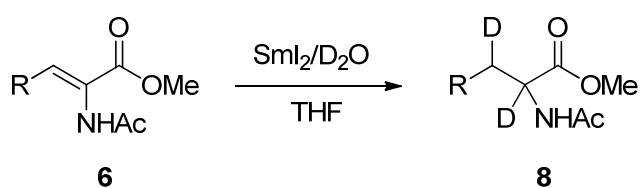
Con objeto de minimizar la obtención del *N*-acetilfenilalaninato de etilo, se pretrató el *N*-acetildehidroaminoéster con D_2O , obteniéndose en el medio de reacción *N*-acetil-*N*-deuteriofenilalaninato de etilo. La posterior reducción en presencia de agua deuterada condujo finalmente al *N*-acetil-2,3-dideuteriofenilalaninato de etilo como único producto con un 75 % de rendimiento (Esquema 1.37).



Esquema 1.37: Síntesis de *N*-acetil-2,3-dideuteriofenilalaninato de etilo

Una vez puesto a punto el método de dideuteración de dehidroaminoésteres, se llevó a cabo la generalización de éste método, empleando distintos dehidroaminoésteres. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 1.2: Síntesis de α -aminoésteres marcados isotópicamente con deuterio **8**



Entrada	8	R	Rto(%) ^a
1	8a	Ph ^b	75
2	8b	PhCH ₂ CH ₂	72
3	8c	<i>i</i> -Pr	80
4	8d	<i>s</i> -Bu	65
5	8e	Ciclohexilo	85
6	8f	(<i>Z</i>)-EtCH=CH(CH ₂) ₅	65
7	8g	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	82

^a Rendimientos de los productos puros **8** después de la purificación mediante cromatografía de columna y referidos a los compuestos **6**. ^b En este caso la reacción fue llevada a cabo con el éster etílico en lugar del metílico.

A la vista de los resultados obtenidos, se puede decir que esta metodología es general, ya que el resto R puede ser variado ampliamente. Así, se pueden utilizar ésteres cuyo resto R sea alifático (lineal, ramificado y cíclico), insaturado o aromático, dando lugar a derivados provenientes tanto de α -aminoácidos naturales (Tabla 1.2 entradas 1, 3 y 4), como no naturales (entradas 2, 5, 6 y 7). Los compuestos dideuterados **8** se obtuvieron como mezcla de diastereoisómeros, en una relación aproximada de 50/50, que fue determinada por análisis de ¹H-RMN en el crudo de reacción.

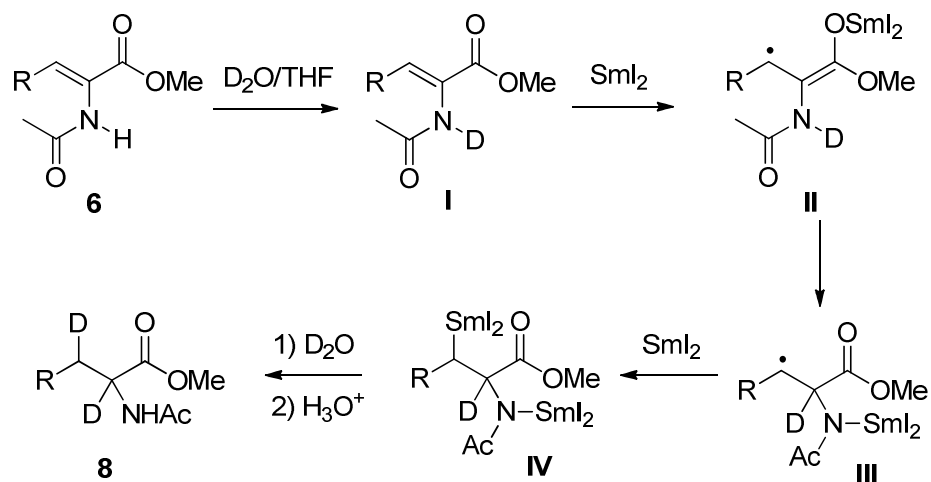
Asimismo, cabe destacar que la dideuteración del doble enlace C=C es compatible con la existencia de otros dobles enlaces en la molécula, por lo que este proceso resultó ser quimioselectivo, tal como se puede comprobar al emplear el compuesto **6f** como producto de partida (Tabla 1.2, entrada 6). En este caso, sólo se obtuvo el producto de reducción del doble enlace conjugado con la función éster.

El grado de deuteración (>99%) se determinó por espectrometría de masas (GC-MS), observándose ausencia o una proporción <1% de los correspondientes productos sin deuterar o monoduterados. Asimismo, la posición de los deuterios se ha determinado mediante ¹H-RMN y/o ¹³C-RMN. Los α,β -dideuterio- α -aminoésteres fueron aislados con una mezcla de diastereoisómeros 1:1 debido a los nuevos centros estereogénicos creados tras la incorporación de los dos átomos de deuterio.

1.2.1.c. Propuesta mecanística

Basados en los resultados expuestos anteriormente en esta *Discusión de Resultados*, se puede proponer un mecanismo donde inicialmente, el pretratamiento del dehidroaminoéster **6** con D₂O produce un intercambio H/D entre el protón ácido del grupo NHAc y el agua deuterada, dando lugar al *N*-acetil-*N*-deuteriodehidroaminoéster **I**. La reducción-1,4 promovida por el Sml₂ se inicia con la transferencia de un electrón del Sml₂ para generar el enolato **II**.

A continuación, este enolato es hidrolizado por el deuterio del enlace N-D, dando lugar al radical **III**, que es reducido por un segundo equivalente de SmI_2 generando el dianión **IV**. Este dianión es deuterado por el D_2O presente en el medio de reacción, obteniéndose el correspondiente compuesto **8** después de la hidrólisis.

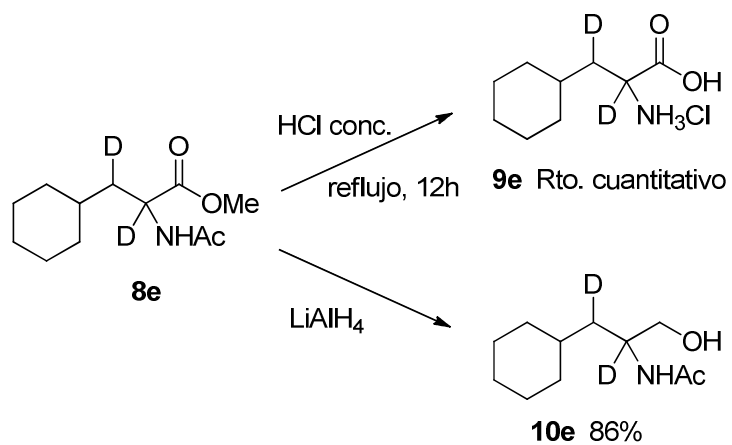


Esquema 1.38: Propuesta mecanística para la conversión de **6** en **8**

1.2.1.d. Aplicaciones sintéticas de los α,β -Dideuterio- α -aminoésteres

Finalmente, para demostrar algunas de las aplicaciones sintéticas de los nuevos compuestos sintetizados, se transformó el *N*-acetil-3-ciclohexil-2,3-dideuteriopropanoato de metilo **8e** en el correspondiente α -aminoácido **9e**, a través de un proceso hidrólisis en medio ácido durante 12 horas de reacción a reflujo.⁴²

Por otro lado, se llevó a cabo la reducción de **8e** con hidruro de litio y aluminio,⁴¹ obteniéndose después de 12 horas de reacción el aminoalcohol **10e** con un 86% de rendimiento.



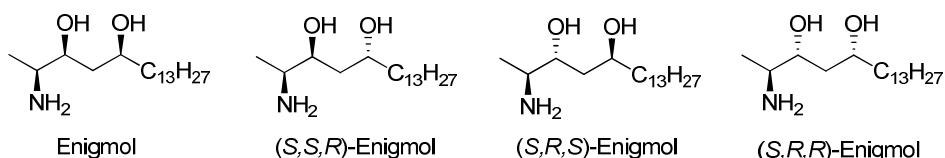
Esquema 1.39: Conversión de **8e** en **9e** y **10e**

Ambas reacciones tuvieron lugar con altos rendimientos y en ninguno de los casos se observó pérdida del grado de deuteración de la molécula.

1.2.2. REACCIÓN ASIMÉTRICA ALDOL-TISHCHENKO A PARTIR DE α -CLOROMETILCETONAS

Las α' -amino- α -clorometilcetonas derivadas de α -aminoácidos, como ya se ha indicado en los *Antecedentes Generales* de esta Memoria, poseen numerosas aplicaciones, y presentan gran versatilidad en el campo de la Síntesis Orgánica en la obtención de distintas moléculas derivadas de productos naturales.

El enigmol y sus diastereoisómeros son una familia de compuestos derivada de los esfingoides, que tienen origen natural. Recientemente han mostrado actividad contra el cáncer de próstata⁸³ y colon.⁸⁴ Estos compuestos, que poseen una unidad 4-amino-1,3-diol, han sido identificados como una nueva clase de principios potencialmente activos contra el cáncer.⁸⁵



Esquema 1.40: Enigmol y sus distintos diastereoisómeros

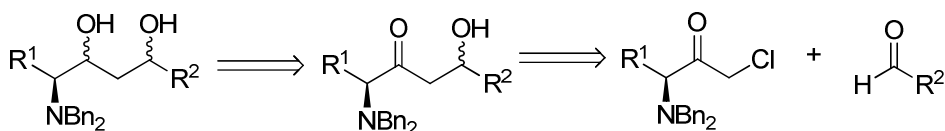
Dado el interés farmacológico que presentan estos compuestos, nuestro objetivo fue optimizar una nueva ruta sintética de los mismos. Analizado desde

⁸³ (a) Garnier-Amblard, E. C.; Mays, S. G.; Arrendale, R. F.; Baillie, M. T.; Bushnev, A. S.; Culver, D. G.; Evers, T. J.; Holt, J. J.; Howard, R. B.; Liebeskind, L. S.; Menaldino, D. S.; Natchus, M. G.; Petros, J. A.; Ramaraju, H.; Reddy, G. P.; Liotta, D. C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 438-443; (b) Bushnev, A. S.; Baillie, M. T.; Holt, J. J.; Menaldino, D. S.; Merril, A. H. Jr.; Liotta, D. C. *ARKIVOC* **2010**, *8*, 263-277.

⁸⁴ Saikia, P. P.; Goswami, A.; Baishya, G.; Barua, N. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1328-1330.

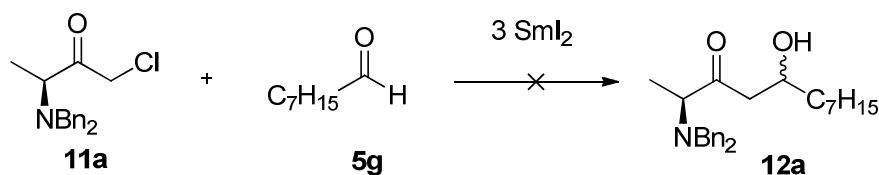
⁸⁵ (a) Wiseman, J. M.; McDonald, F. E.; Liotta, D. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3155-3157; (b) Dougherty, A. M.; McDonald, F. E.; Liotta, D. C.; Moody, S. J.; Pallas, D. C.; Pack, C. D.; Merrill, Jr., A. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 649-652; (c) Symolon, H.; Schmelz, E.; Dillehay, M. D. L.; Merrill, Jr., A. H. *J. Nutr.* **2004**, *134*, 1157-1161.

un punto de vista retrosintético, se podría acceder a estos compuestos a través de un proceso tipo Reformatsky promovido por diyoduro de samario de α' -amino- α -clorometilcetonas y los correspondientes aldehídos, y a continuación llevar a cabo la reducción del grupo carbonilo generado.



Esquema 1.41: Análisis retrosintético de 4-amino-1,3-dioles

Una de las líneas de investigación en nuestro grupo, entraña la utilización del diyoduro de samario en procesos tipo Reformatsky;⁸⁶ es por ello, que utilizamos esta sal para poner a punto la síntesis de los productos derivados del enigmol. Así, las primeras pruebas se llevaron a cabo con la *N,N*-dibencil clorometilcetona derivada de la *L*-alanina **11a**, *n*-octanal **5g**, y 3 equivalentes de SmI₂ a temperatura ambiente. En un principio cabría esperar que la metalación del enlace C-Cl por parte del SmI₂ diera lugar a un enolato de samario, que reaccionaría con el compuesto carbonílico presente en el medio (octanal) para generar así, la correspondiente β -hidroxicetona.

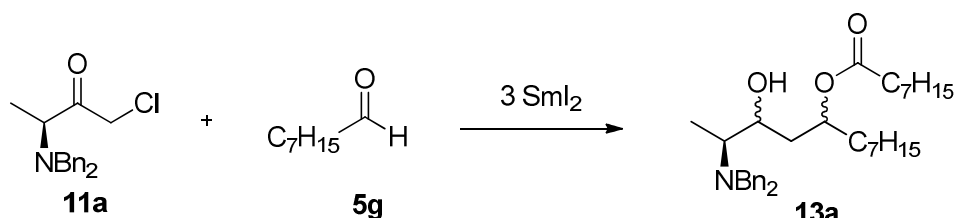


Esquema 1.42: Primeras pruebas

Sin embargo, los análisis de RMN tanto de ¹H como de ¹³C del crudo de reacción, los experimentos HSQC y HMBC, así como el análisis de

⁸⁶ (a) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Simal, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1238-1242; (b) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Simal, C., del Amo, V.; García-Granda, S., Díaz M.R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2991-3000; (c) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Simal, C., Alvarado, N. *Synlett*, **2010**, 2119-2121.

espectrometría masas de baja resolución, indicaron la formación de otro producto distinto del esperado, cuya naturaleza (un hidroxiléster), nos llevó a contemplar la existencia de un proceso distinto al aldólico. Dada la naturaleza del producto aislado, pensamos en la posibilidad de que la reacción transcurriera a través de un proceso tipo aldol-Tishchenko.



Esquema 1.43: Reacción Aldol-Tishchenko

En vista de este resultado, se procedió a estudiar el proceso modificando las condiciones de reacción (Tabla 1.3).

Se encuentra recogido en la bibliografía que, una variación en la concentración del enolato presente en el medio de reacción, tiene influencia directa sobre la reacción aldólica entre α -halocetonas y aldehídos.⁸⁷ Tras llevar a cabo varias pruebas de dilución, no se apreciaron diferencias significativas, y en todos los casos se aisló el aducto aldol-Tishchenko como producto de reacción.

Un resumen de las pruebas llevadas a cabo para la optimización del proceso aldol-Tishchenko, se encuentran recogidas en la siguiente tabla:

Tabla 1.3: Optimización de las condiciones de reacción

Entrada	eq. C ₇ H ₁₅ CHO	eq. Sml ₂	T	rd ^a	Rto (%) ^b
1	1	3	t.a	50/50	50

⁸⁷ Sparling, B. A.; Moslin, R. M.; Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1291-1294.

Capítulo 1

2	2.5	3	t.a	50/50	82
3	1.5	3	t.a	50/50	62
4	2.5	2	t.a	50/50	70
5	2.5	4	t.a	50/50	83
6	2.5	3	0 °C	55/45	80
7	2.5	3	-25 °C	62/38	81
8	2.5	3	-78 °C	72/28	80

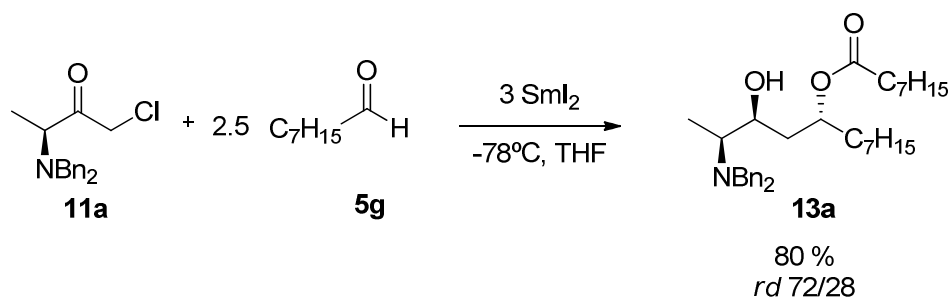
^a La relación de diastereoisómeros (*rd*) fue determinada por ¹H RMN (300MHz) en el crudo de reacción. ^b Rendimiento del producto aislado y purificado **13** basado en el compuesto **11** de partida.

Se llevaron a cabo pruebas empleando 1 eq. de aldehído (entrada 1), obteniéndose en el crudo de reacción producto **9a** y clorometilcetona sin reaccionar, no observándose la formación de producto procedente únicamente de la condensación aldólica. Cuando la cantidad de aldehído se incrementó a 1.5 eq, el rendimiento del proceso mejoró, aunque se siguió observando restos de clorometilcetona sin reaccionar (entrada 2).

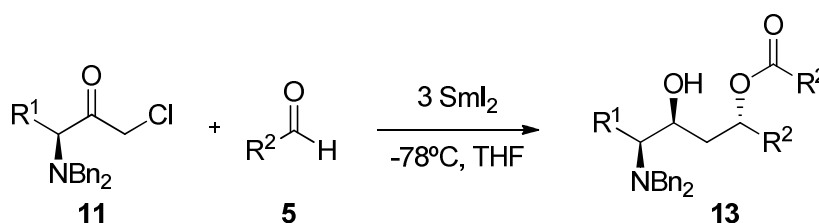
Por otra parte, se disminuyó la temperatura de reacción para minimizar la formación del diastereoisómero minoritario, observándose una mejora de la estereoselección a medida que la temperatura decrece (entradas 6-8), respecto a realizar la reacción a temperatura ambiente (entrada 2).

Por último, se realizaron pruebas con distintas cantidades de SmI₂ (entradas 4 y 5), y se observó que no es necesario aumentar la cantidad empleada, ya que en la bibliografía se encuentra recogido que el proceso Tishchenko es catalítico y está promovido por sales de Sm(III).⁷³

Así, en las condiciones óptimas de reacción (2.5 eq. de aldehído, 3 eq. de SmI₂, -78 °C), se obtuvo el producto **9a** con un rendimiento del 80%(Esquema 1.44).


Esquema 1.44: Reacción aldol-Tishchenko optimizada

Una vez estudiadas las variables que podían influir en el proceso, se llevó a cabo la generalización del mismo, empleando diferentes α' -amino- α -clorometilcetonas **11** y aldehídos **5**. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 1.4: Síntesis de aductos Aldol-Tishchenko **13**


Entrada	11	5	13	R ¹	R ²	<i>rd</i> ^a	Rto (%) ^b
1	11a	5g	13a	Me	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	72/28	80
2	11a	5h	13b	Me	<i>i</i> -Bu	72/28	81
3	11a	5e	13c	Me	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	75/25	80
4	11b	5g	13d	<i>i</i> -Bu	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	75/25	91
5	11b	5h	13e	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	75/25	90
6	11b	5e	13f	<i>i</i> -Bu	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	78/22	88
7	11c	5g	13g	Bn	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	63/37	79

8	11c	5h	13h	Bn	<i>i</i> -Bu	60/40	90
9	11c	5e	13i	Bn	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	71/29	85

^a La relación de diastereoisómeros (*rd*) fue determinada por ¹H RMN (300MHz) en el crudo de reacción. ^b Rendimiento del producto aislado y purificado **13** basado en el compuesto **11** de partida.

En las condiciones de reacción, fue posible emplear aldehídos de naturaleza alifática [ramificados (**5h**) y cíclicos (**5e**)]. En todos los casos, los aductos aldol-Tishchenko **13a-c** se obtuvieron con un elevado rendimiento y moderada estereoselectividad. Cabe indicar que cuando la reacción se llevó a cabo con aldehídos de naturaleza aromática, se obtuvieron productos derivados del acoplamiento pinacolínico de aldehídos aromáticos en presencia de SmI₂.⁸⁸

Como 1-aminoalquil clorometilcetonas de partida se emplearon los derivados de la alanina **11a**, leucina **11b** y fenilalanina **11c**, obteniéndose los aductos aldol-Tishchenko análogos, con buenos rendimientos y moderadas selectividades. El grado de estereoselectividad sólo se vio afectado, ligeramente, por la demanda estérica del resto alquílico (R²) de los aldehídos **5**. Así, la estereoselectividad observada en el proceso fue ligeramente mayor en el caso del ciclohexanocarboxaldehído **5e**, y similar para el *n*-octanal **5g** y el 3-metilbutanal **5h** (Tabla 1.4).

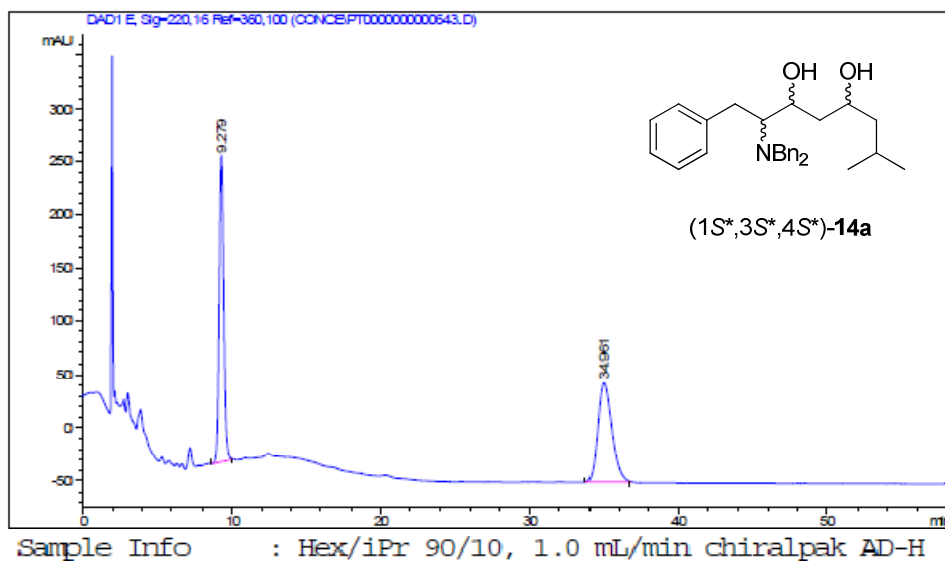
Las estructuras de los aductos aldol-Tishchenko **13** se asignaron a partir de los datos obtenidos por RMN de ¹H y ¹³C, HMBC y HSQC. La estereoselectividad de la reacción se estableció en base a los experimentos de RMN de ¹H en los crudos de reacción. Los análisis de los espectros muestran que todos los aductos aldol-Tishchenko **13** se aislaron con una relación de diastereoisómeros comprendida entre 60/40 y 78/22. Para analizar estos valores de *rd* hay que tener en cuenta que los productos **13** poseen tres centros estereogénicos, dos de los cuales son generados en la reacción. Dado que la estereoquímica del centro *CHN* viene fijada por el producto de partida,

⁸⁸ Namy, J. -L.; Souppe, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 765-766.

estos resultados indican que la moderada estereoselectividad observada es consecuencia del proceso aldólico. Este hecho será explicado con más detalle en la propuesta mecanística.

Es de destacar que, aunque las estereoselectividades en los productos **13a-i** son moderadas, fue posible la separación de ambos diastereoisómeros - mayoritario y minoritario- por columna cromatográfica (hexano/AcOEt 10/1).

La pureza enantiomérica de los productos **13** fue determinada por análisis de HPLC quiral. Se preparó una mezcla racémica del compuesto (1*S**,3*S**,4*S**)-**13h**. A continuación se transformó en el correspondiente 1,3-diol (1*S**,3*S**,4*S**)-**14a**, y se analizó por HPLC (Figura 1.1). Una vez encontradas las condiciones experimentales en que se producía la separación de ambos enantiómeros, se llevó a cabo el análisis por HPLC del producto resultante de la hidrólisis de (1*S*,3*S*,4*S*)-**13h**, el 1,3-diol (1*S*,3*S*,4*S*)-**14a**, mostrando un exceso enantiomérico (*ee*) mayor del 99 % (Figura 1.2).



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.279	VB	0.3366	6233.39990	287.91116	50.4114
2	34.961	BB	0.9985	6131.66016	93.82144	49.5886
Totals :				1.23651e4	381.73260	

Figura 1.1: HPLC del diol-1,3 racémico (1S*,3S*,4S*)-14a

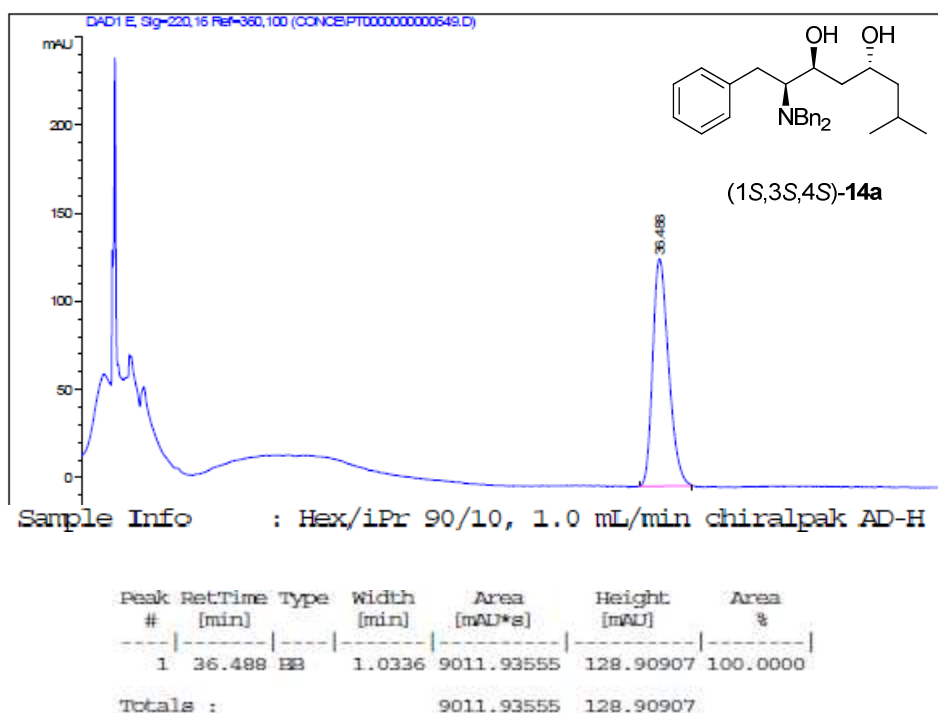


Figura 1.2: HPLC del diol 1,3- enantiopuro (1*S*,3*S*,4*S*)-**14a**

La configuración absoluta del diastereoisómero mayoritario **13i** fue confirmada de forma inequívoca por análisis de Rayos X de monocristal (Figura 1.3).⁸⁹ La estructura y configuración absoluta del resto de los productos **13** se asignó por analogía.

⁸⁹CCDC 855455 contiene la información cristalográfica adicional para el compuesto (1*S*,3*S*,4*S*)-**13i**. Esta información se puede obtener libremente via: www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html (o en el Centro de Datos de Cambridge, 12 Union Road, Cambridge, CB21EZ, UK; fax (+44)1223-336-033, or por e-mail en la dirección deposit@ccdc.cam.ac.uk).

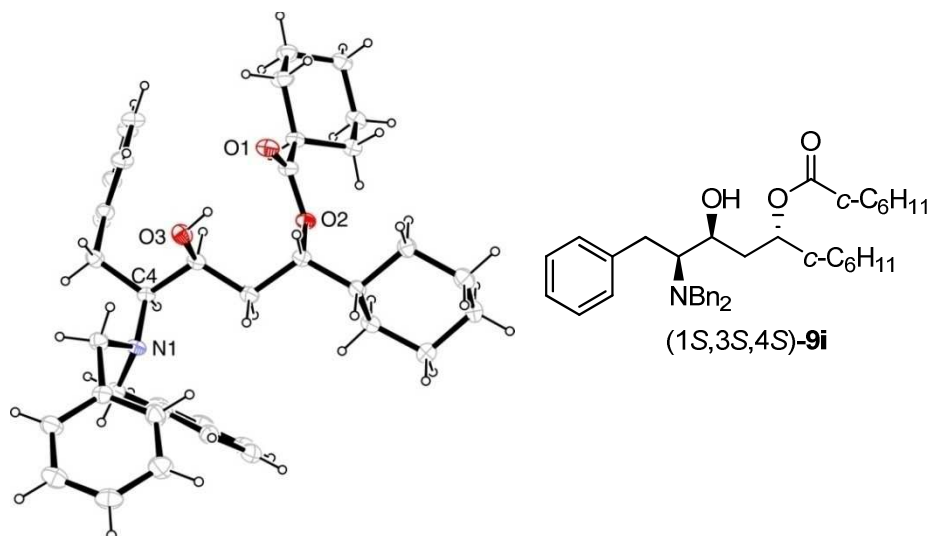


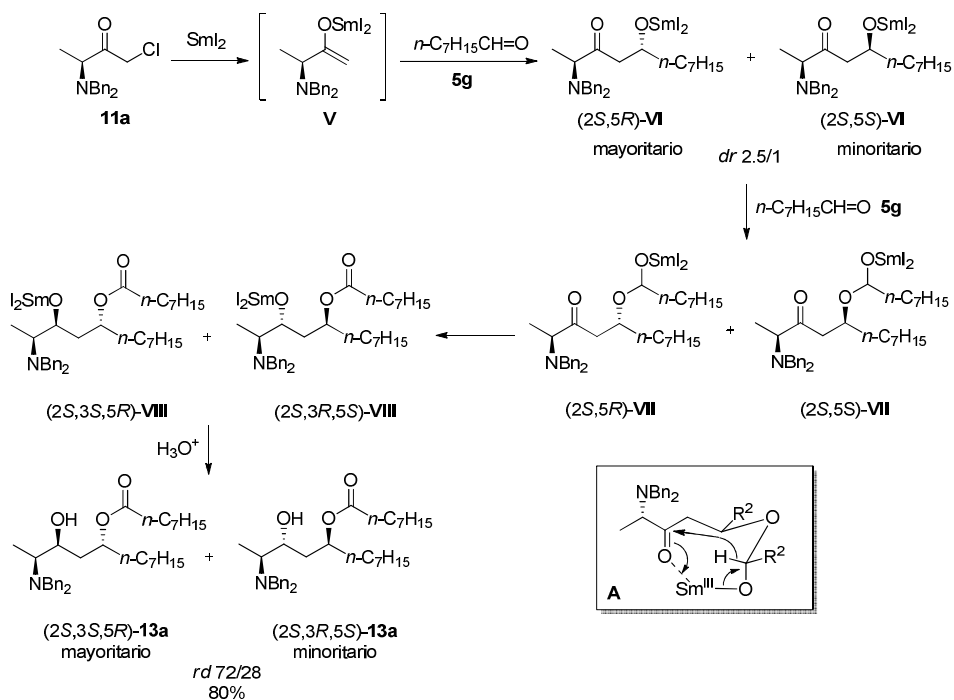
Figura 1.3: Diagrama ORTEP de (1*S*,3*S*,4*S*)-**13i**

1.2.2.a. Propuesta mecanística

Un mecanismo plausible para la reacción aldol-Tishchenko promovida por samario, implicaría la metalación inicial del enlace C-Cl de la aminoalquil clorometilcetona **11**, dando lugar al enolato de samario **V**. La adición de este enolato al aldehído correspondiente **5**, generaría las β -alcoxicetonas diastereoisómeras **VI**, donde el samario (III) actúa como ácido de Lewis, debido a su alta oxofilia, para coordinarse con una molécula del aldehído, y facilitar la adición de un segundo equivalente de aldehído, generando el intermedio hemiacetal **VII**. Estas especies intermedias **VII** sufren una transposición intramolecular 1,5 de hidruro (según se indica en la figura A del Esquema 1.45), que daría lugar a los alcoholatos de samario **VIII**. La hidrólisis final de los alcoholatos **VIII** conduciría a la formación de los aductos aldol-Tishchenko (2*S*,3*S*,5*R*)-**13a** y (2*S*,3*R*,5*S*)-**13a**.

Las estereoselectividades moderadas observadas en los productos **13** pueden explicarse como consecuencia del proceso aldólico, y no de la reacción Tishchenko. Así, previamente había sido descrito que las reducciones Tishchenko intramoleculares de β -hidroxicetonas catalizadas por samario,

tenían lugar de forma estereoselectiva, pudiéndose acceder a los correspondientes dioles *anti* monoesterificados con un excelente control estereoquímico.⁷³ El origen de la estereoselectividad en el proceso Tishchenko, puede explicarse asumiendo la formación de un estado de transición **A** (Esquema 1.45), similar al propuesto previamente por Evans⁷³ y Schreiber⁹⁰ para la reducción Tishchenko selectiva *anti* de β -hidroxicetonas.



Esquema 1.45: Propuesta mecanística

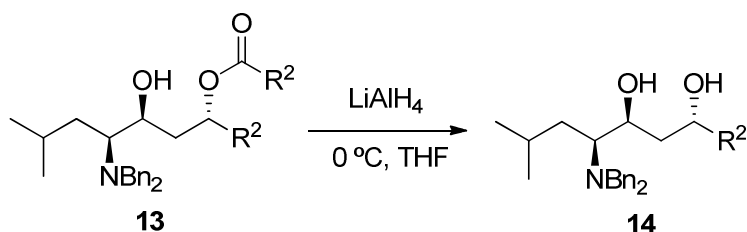
1.2.2.b. Aplicaciones sintéticas

Para demostrar algunas de las aplicaciones sintéticas del nuevo método desarrollado, los aductos **13d-f** (estereoisómeros mayoritarios) se

⁹⁰ Romo, D.; Meyer, S. D.; Johnson, D. D.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7906-7907.

transformaron en los dioles correspondientes **14a-c** mediante reducción con LiAlH_4 , en THF a 0 °C.⁴¹ Los aminodiolos **14** fueron aislados con altos rendimientos y sin pérdida de la pureza diastereoisomérica, que fue determinada por análisis de RMN-¹H en el crudo de reacción (Tabla 1.5).

Tabla 1.5: Síntesis de aminodiolos enantiopuros **14**



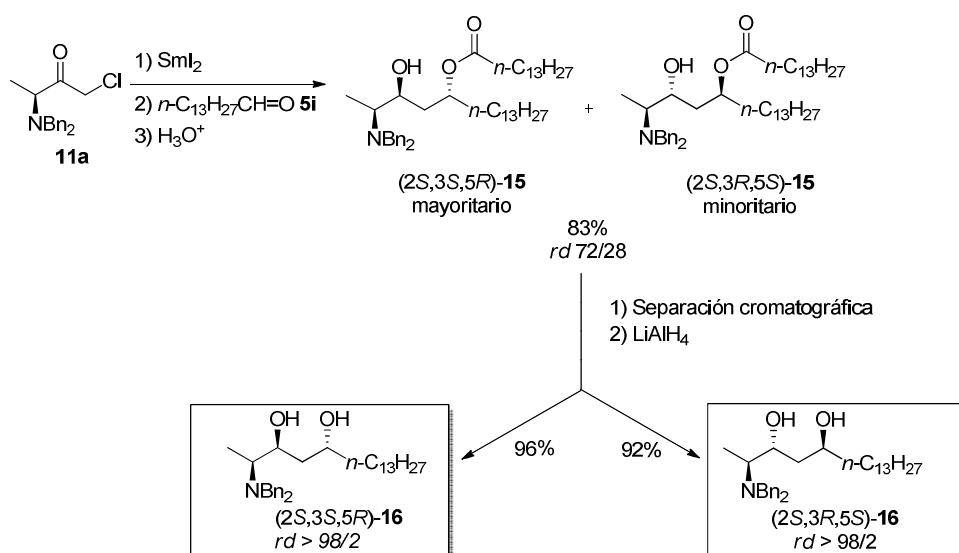
Entrada	13	14	R ²	<i>rd</i> ^a	Rto (%) ^b
1	13d	14b	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	>98/2	91
2	13e	14c	<i>i</i> -Bu	>98/2	92
3	13f	14d	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	>98/2	95

^a La relación de diastereoisómeros (*rd*) fue determinada por ¹H RMN (300MHz) en el crudo de reacción. ^b Rendimiento del producto aislado y purificado **14** basado en el compuesto **13** de partida.

1.2.2.c. Síntesis de derivados de enigmol

Como se ha indicado previamente, los enigmoles son compuestos interesantes debido a sus aplicaciones farmacéuticas.⁸³⁻⁸⁵ Por esta razón, a continuación nuestro interés se centró en aplicar la metodología a la síntesis de derivados del enigmol. En este sentido, se llevó a cabo la reacción empleando las condiciones desarrolladas. Así, el tratamiento de la *N,N*-dibencil clorometilcetona derivada de la *L*-alanina **11a** y *n*-tetradecanal **5i**, con 3 equivalentes de una disolución de SmI_2 0.1M a -78 °C, condujo a los aductos (2*S*,3*S*,5*R*)-**15** y (2*S*,3*R*,5*S*)-**15** con un 83% de rendimiento, y una relación de diastereoisómeros de 72/28. Ambos aductos fueron aislados tras su separación por columna cromatográfica.

Posteriormente, los diastereoisómeros **15** fueron reducidos por separado empleando LiAlH_4 , lo que condujo a los correspondientes 4-amino-1,3-dioles $(2S,3S,5R)$ -**16** y $(2S,3R,5S)$ -**16**, derivados de enigmol. Estos derivados fueron totalmente caracterizados y, en el caso de $(2S,3R,5S)$ -**16** comparados con los datos previamente descritos en la bibliografía para el mismo compuesto.^{85b}



Esquema 1.46: Síntesis de $(2S,3S,5R)$ -**16** y $(2S,3R,5S)$ -**16**

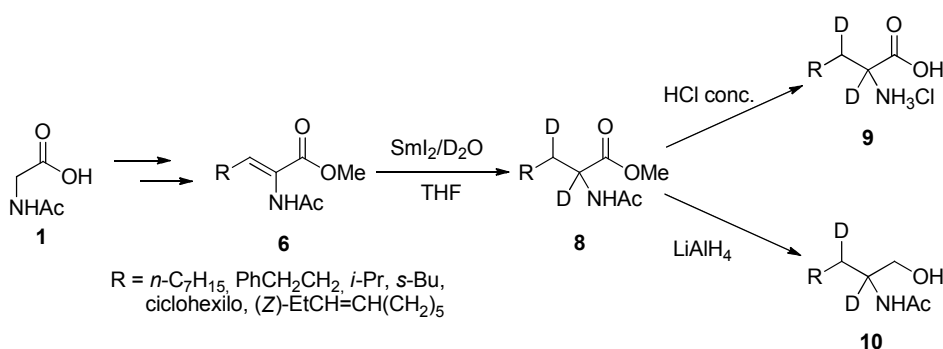
1.2.3. RESUMEN Y CONCLUSIONES

Los resultados descritos en este capítulo se pueden resumir gráficamente en el Esquema 1.47 y el Esquema 1.48, y se puede extraer, a modo de conclusiones, que:

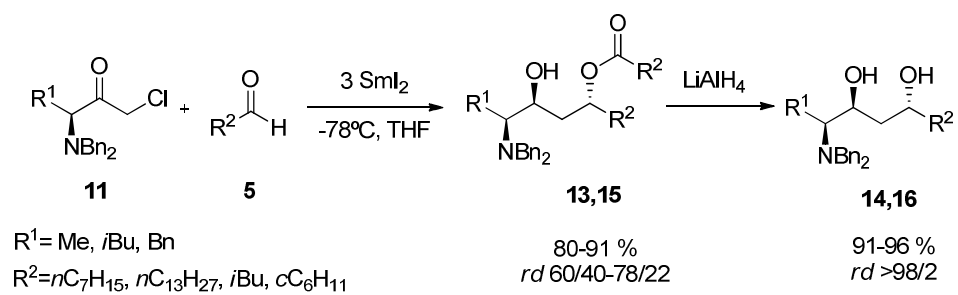
- Se ha puesto a punto una nueva metodología simple, fácil y general para sintetizar α -aminoésteres marcados isotópicamente en las

posiciones 2 y 3 con deuterio empleando SmI_2 y D_2O , con altos rendimientos y grado de deuteración $>99\%$.

- b) Se han desarrollado algunas aplicaciones sintéticas de los productos obtenidos, transformándolos en otros compuestos marcados isotópicamente, como α -amino- α,β -dideuterioácidos y α,β -aminoalcoholes 2,3-dideuterados, sin pérdida del grado de incorporación de deuterio.
- c) Se ha puesto a punto un proceso aldol-Tishchenko promovido por SmI_2 para sintetizar 4-amino-1,3-dioles, a partir de α' -amino α -clorocetonas (derivadas de α -aminoácidos naturales) y aldehídos, con buenos rendimientos y estereoselectividades moderadas. Se ha empleado el método para la síntesis estereoselectiva de dos derivados del enigma!
- d) Se han propuesto mecanismos que permitan explicar el curso estereoquímico de las reacciones.



Esquema 1.47: Resumen gráfico I



Esquema 1.48: Resumen gráfico II

CAPÍTULO 2

SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE 1,2,3,4- TETRAHIDROISOQUINOLINAS Y α,β -ENONAS TRICÍCLICAS PROMOVIDA POR $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se aborda la obtención de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas y α,β -enonas tricíclicas enantiopuras a partir de 2-(1-aminoalquil)oxiranos y $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$.

En primer lugar se hará un resumen de las principales metodologías sintéticas en las que se emplea el complejo $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$, así como de las principales metodologías que se encuentran recogidas en la bibliografía para la síntesis de los compuestos que se describen en este capítulo.

En segundo lugar se mostrará un resumen de los resultados obtenidos. La presentación de estos resultados se ha dividido en dos partes. En la primera de ellas, se detallarán los resultados referentes a la reacción de 2-(1-aminoalquil)oxiranos para generar distintas tetrahidroisoquinolinas polisustuidas. En segundo lugar, se describirá la síntesis de α,β -enonas tricíclicas.

2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Puesto que a lo largo de este capítulo se describen los resultados referentes a la utilización de $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ como reactivo en la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas y α,β -enonas tricíclicas, en este apartado se mencionarán, sin ánimo de ser exhaustivos, las principales aplicaciones del $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$, así como las distintas metodologías que se encuentran recogidas en la bibliografía, dirigidas a la obtención de tetrahidroisoquinolinas y espirocetonas.

2.1.1. EMPLEO DE $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ EN SÍNTESIS ORGÁNICA

El trifluoruro de boro (BF_3) es un compuesto que ha sido empleado ampliamente en Síntesis Orgánica como ácido de Lewis. Es un gas incoloro que, al ser aceptor de pares de electrones, forma aductos con gran facilidad con sustancias que contengan, entre otros, oxígeno, nitrógeno y azufre; esto

facilita su manipulación en su empleo como reactivo, ya que los complejos resultantes son líquidos o sólidos. Uno de los aductos más frecuentemente empleado es el trifluoruro de boro dietileterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), aunque también existen otros disponibles comercialmente, como $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{O}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{AcOH}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$. El compuesto que forma el aducto con el BF_3 puede alterar la reactividad respecto al empleo del BF_3 puro, e incluso intervenir en el proceso como reactivo.

El complejo trifluoruro de boro-ácido fosfórico ($\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$) es un aducto formado por una proporción equimolecular de BF_3 y H_3PO_4 . Se obtiene al borboteo, hasta saturación, una corriente de BF_3 gas en una disolución ácido fosfórico (85-95 %).⁹¹ Su uso más extendido es como catalizador para procesos de alquilación⁹¹ y oligomerización,⁹² sin embargo, apenas está descrito su empleo en síntesis de moléculas complejas. Así, en un principio se ha descrito su uso para llevar a cabo alquilaciones de benceno y naftaleno con diferentes hidrocarburos alifáticos, mostrando una actividad catalítica como ácido de Lewis superior al AlCl_3 .⁹³ Es capaz de catalizar la alquilación de isopentano con etileno, donde otros derivados del trifluoruro de boro, el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$ no muestran actividad.⁹⁴ Más recientemente, ha mostrado ser un cocatalizador eficaz en la polimerización del *cis*-1,4-polibutadieno.⁹⁵ Asimismo se emplea junto con mezclas de HBF_4 , H_2SO_4 y HNO_3 para sintetizar alquilidenglicol éteres a partir de éteres cíclicos o lineales y óxidos de alquileo.⁹⁶

2.1.2. SÍNTESIS DE TETRAHIDROISOQUINOLINAS

Las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas (THIQs) son compuestos orgánicos de interés sintético, ya que se encuentran ampliamente distribuidos en la

⁹¹ Güzide Çalik, G.; Özdamar, T. H. *Appl. Catal.* **1990**, *66*, 25-35.

⁹² Priola, A.; Ausidio, G. *Makromol. Chem.* **1990**, *191*, 725-730.

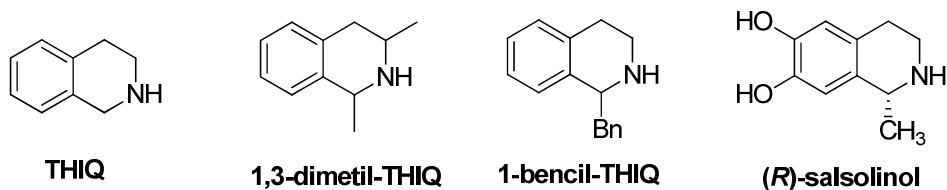
⁹³ Baev, I. F.; Topchiev, A. V.; Paushkin, Y. M.; Kyrashev, M. V. *Khim. Pererabot. Neft. Gazov* **1956**, 422-431.

⁹⁴ Paushkin, Y. M.; Topchiev, A. V. *Doklady Akademii Nauk SSSR* **1948**, *63*, 673-676.

⁹⁵ Throckmorton, M. C. *J. Appl. Polym. Sci.* **1991**, *42*, 3019-3024.

⁹⁶ Oberendfellner, G.; Snell, A. *European Patent Application* EP 1915332 A1, **2008**.

naturaleza,⁹⁷ además de tener aplicaciones farmacológicas. La THIQ y sus derivados pertenecen a una familia de potentes agentes citotóxicos que presentan diferentes propiedades biológicas en función de su estructura.⁹⁸ Así, se ha descrito que la 1-metiltetrahidroisoquinolina presenta actividad contra el Parkinson, mientras que otros derivados como la misma THIQ, 1,3-dimetil-THIQ, 1-bencil-THIQ o (*R*)-salsolinol inciden en el cerebro provocando la enfermedad.⁹⁹



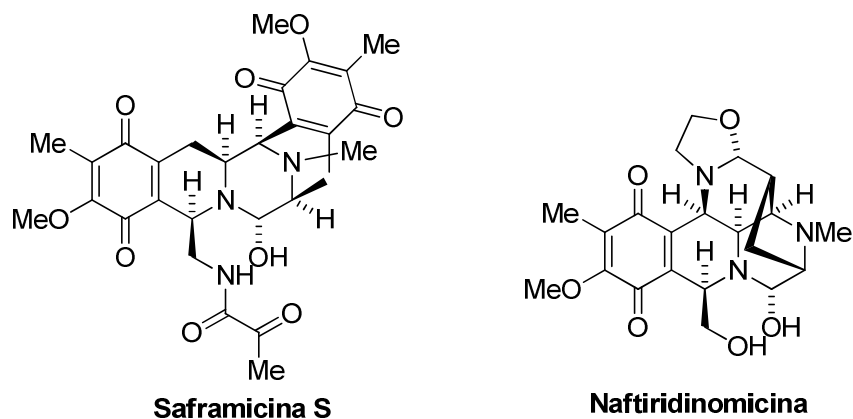
Esquema 2.49: 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y alguno de sus derivados

Otros derivados de la THIQ, presentan actividades antitumorales, como por ejemplo la Saframicina S. Por su parte, la Naftiridinomicina y sus análogos son activos frente a diversas bacterias.⁹⁸

⁹⁷(a) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 342–365;(b) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669–1730; (c) Rozwadowska, M. D. *Heterocycles* **1994**, *39*, 903–931; (d) Chrzanoska, M.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341–3370;(e) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Etxebarria, J. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1775–1792.

⁹⁸ Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669-1730.

⁹⁹ Toda, J.; Matsumoto, S.; Saitoh, T.; Sano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 91-98 y referencias allí citadas.

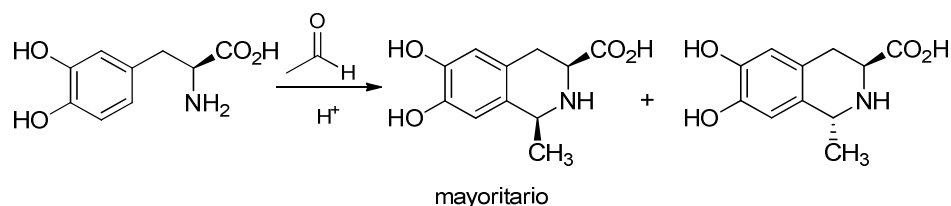


Esquema 2.50: Derivados de THIQ biológicamente activos

2.1.1.a. Metodologías generales de síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas

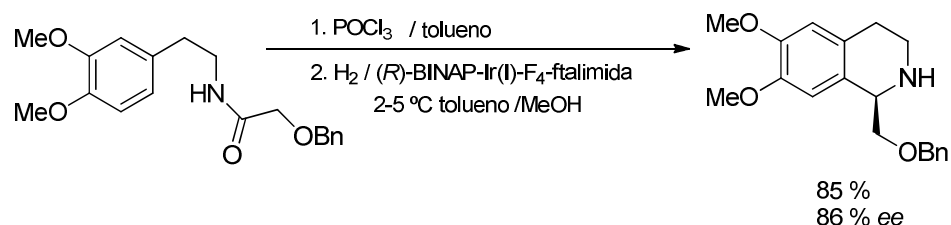
Uno de los métodos más utilizados tradicionalmente para la síntesis de THIQs es la reacción de Pictet-Splenger,¹⁰⁰ basada en la condensación de β -ariletilaminas con compuestos carbonílicos normalmente catalizada por ácidos. En este proceso, tiene lugar la formación de una imina que sufre un proceso de ciclación intramolecular. En el siguiente esquema se muestra una variante en donde se introducen sustituyentes en C-1 de manera diastereoselectiva. El aminoácido de partida, (*L*)-DOPA, controla la generación diastereoselectiva del nuevo centro estereogénico:^{97c}

¹⁰⁰(a) Cox, A. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1797-1842; (b) Pictet, A.; Spengler, T. *Ber.* **1911**, 44, 2030-2036.



Esquema 2.51: Síntesis de Pictet-Spengler

Otra metodología muy empleada es la síntesis de Bischler-Napieralski,¹⁰¹ en la que el calentamiento a reflujo de una *N*-acil- β -ariletilamina en tolueno y en presencia de un agente deshidratante como POCl_3 , conduce a una 3,4-dihidroisoquinolina, que tras posterior hidrogenación catalítica asimétrica en presencia de un 0.5 % mol de un complejo de iridio, genera la correspondiente tetrahidroisoquinolina (Esquema 2.52).¹⁰²



Esquema 2.52: Reacción de Bischler-Napieralski seguida de hidrogenación catalítica

Por lo general, ambas síntesis presentan como inconvenientes la falta de regio- y estereoselectividad con que transcurre su obtención y, además, requieren condiciones de reacción enérgicas.

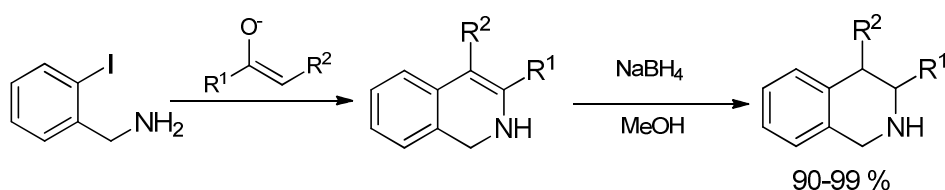
¹⁰¹ (a) Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. *Org. React.* **1951**, *6*, 74-150. (b) Kametani, T.; Sugahara, T.; Fukumoto, K. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 5367-5374. (c) Fodor, G.; Gal, J.; Phillips, B. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 919-920. (d) Fodor, G.; Nagubandi, S. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1279-1300. (e) Nagubandi, S.; Fodor, G. *Heterocycles* **1981**, *15*, 165-177. (f) Bischler, A.; Napieralski, B. *Ber.* **1893**, *26*, 1903-1908.

¹⁰² Morimoto, T.; Suzuki, N.; Achiwa, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 183-187.

2.1.1.b. Síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas 3,4-disustituidas

A pesar de que existen en la bibliografía numerosos ejemplos de síntesis de tetrahidroisoquinolinas, las metodologías existentes para obtener THIQs 3,4-disustituidas son más escasas.

Una manera de acceder a THIQs 3,4-disustituidas es a través de una reacción de sustitución nucleófila radicalaria.¹⁰³ En el siguiente ejemplo se emplea *o*-yodobencilamina y enolatos de cetona para generar una 1,2-dihidroisoquinolina 3,4-disustituida. Un posterior tratamiento con NaBH₄ en metanol conduce a la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 3,4-disustituida.

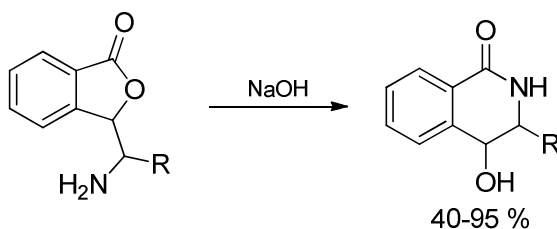


Esquema 2.53: Síntesis de THIQs por sustitución nucleófila radicalaria

En muchos casos, las metodologías descritas permiten acceder a THIQs polisustituidas en posiciones 1, 3 y 4. Así, Wilson y colaboradores desarrollaron en 1951¹⁰⁴ una metodología en la que se produce una expansión de anillo por hidrólisis en medio básico a partir de la 3-(aminometil)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (Esquema 2.54), generándose las correspondientes tetrahidroisoquinolinas como mezcla de diastereoisómeros.

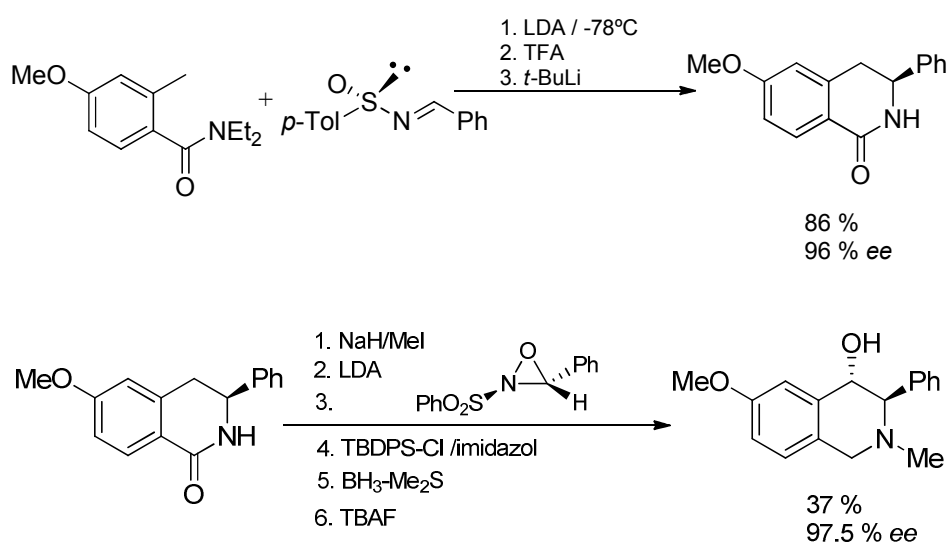
¹⁰³ Beugelmans, R.; Chastanet, J.; Roussi, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2313-2314.

¹⁰⁴ Wilson III, J. W.; Anderson, E. L.; Ulliot, G. E. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 800-805.



Esquema 2.54: Síntesis de THIQ por expansión de anillo

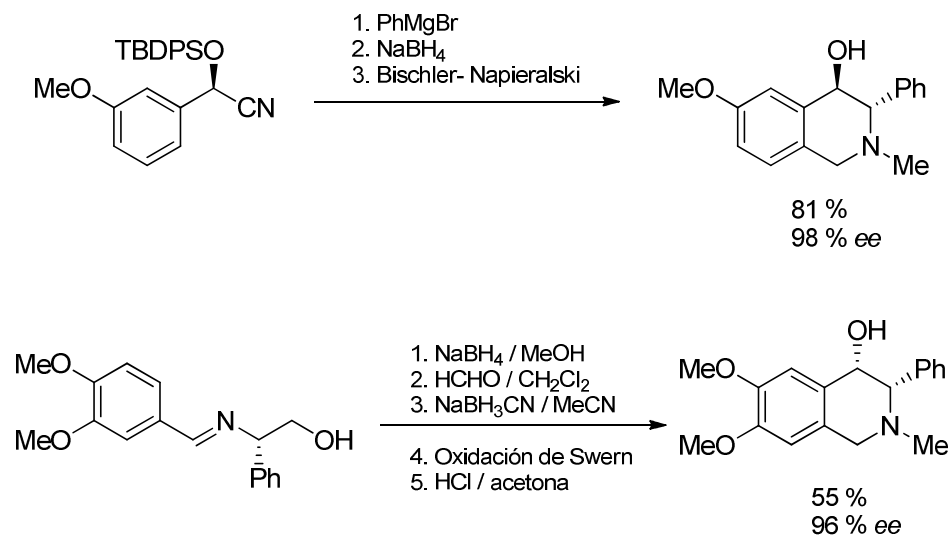
En 1999, Davies y Andemichael¹⁰⁵ describieron un método para sintetizar de forma asimétrica derivados de la 4-hidroxi-3-feniltetrahidroisoquinolina. Así, sintetizaron 1-(2*H*)-tetrahidroisoquinolonas 3-sustituidas, a partir de (*S*)-(+)-*N*-benciliden-*p*-toluensulfinilimina y *N,N*-dietil-2-metil-4-metoxibenzamida. Esta última síntesis requiere de 6 pasos, introduciéndose el grupo hidroxilo en C-4 mediante reacción con una oxaziridina (Esquema 2.55).



Esquema 2.55: Síntesis asimétrica de (3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3-feniltetrahidroisoquinolina

¹⁰⁵ Davies, F. A.; Andemichael, Y. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8627-8634.

Domínguez y colaboradores también han desarrollado metodologías para acceder a 4-hidroxi THIQs diastereoisómeras de la anterior, partiendo de (*R*)-arilcianhidrinas¹⁰⁶ o de una imina enantioméricamente pura,¹⁰⁷ respectivamente, según se indica en el siguiente esquema.



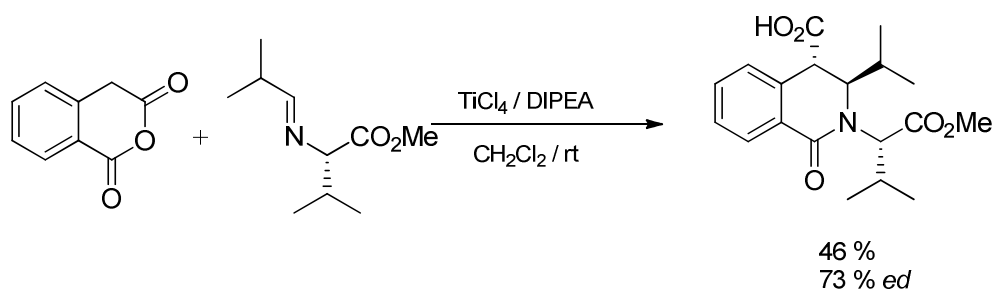
Esquema 2.56: Síntesis de (*3S,4R*) y (*3S,4S*)-4-hidroxi-3-fenilhidroisoquinolinas

También se ha descrito la reacción entre el anhídrido homoftálico e iminas para obtener ácidos 3-alkil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-carboxílicos, obteniéndose mayoritariamente el isomero *cis*. Si la transformación se lleva a cabo en presencia de diisopropiletildiamina (DIPEA) y TiCl₄, se obtiene mayoritariamente la *trans*-tetrahydroisoquinolona polisustituida. Cabe destacar que al emplear iminas enantiopuras, se obtiene mayoritariamente un único diastereoisómero.¹⁰⁸

¹⁰⁶ Tellitu, I.; Badía, D.; Domínguez, E.; García, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1567-1578.

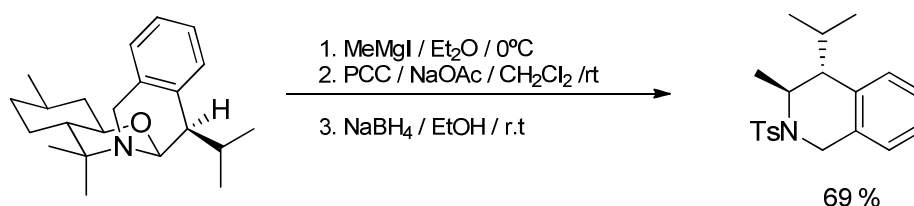
¹⁰⁷ Carrillo, L.; Badía, D.; Domínguez, E.; Ortega, F.; Tellitu, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 151-155.

¹⁰⁸ Vara, Y.; Bello, T.; Aldaba, E.; Arrieta, A.; Pizarro, J. L.; Arriortua, M. I.; López, X.; Cossío, F. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4759-4762.



Esquema 2.57: Síntesis de ácidos 1,2,3,4-tetrahidro-1-oxoisoquinolin-4-carboxílicos

También se han desarrollado otras metodologías sintéticas que emplean como materiales de partida productos naturales. De esta manera, se han preparado THIQs 3,4-disustituidas a partir de perhidrobenzoxacinas enantiopuras derivadas del (-)-8-aminomentol.¹⁰⁹ El proceso requiere tratamiento con yoduro de metilmagnesio, una oxidación-eliminación con PCC, y por último una reducción con borohidruro de sodio. Como principal inconveniente de esta síntesis se puede indicar que la obtención de la perhidrobenzoxacina requiere varios pasos de reacción, obteniéndose en ocasiones mezclas de productos.



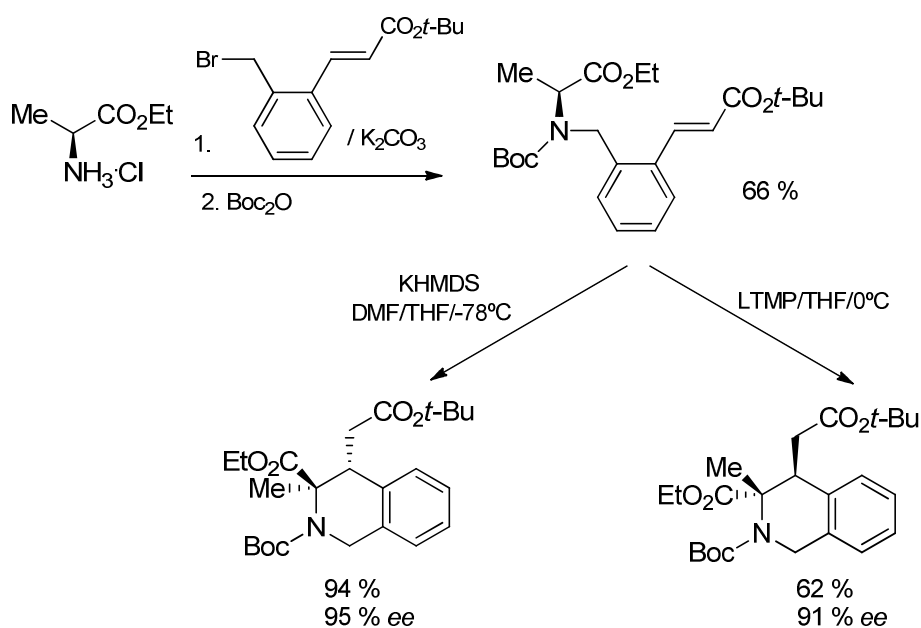
Esquema 2.58: THIQs disustituidas a partir de derivados del (-)-8-aminomentol

Kawabata y colaboradores¹¹⁰ desarrollaron una síntesis de tetrahidroisoquinolinas utilizando derivados de α -aminoácidos como

¹⁰⁹ Pedrosa, R.; Andrés, C.; Iglesias, J. M.; Obeso, M. A. *Tetrahedron* **2001**, 4005-4014.

¹¹⁰ Kawabata, T.; Majumdar, S.; Tsubaki, K.; Monguchi, D. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1609-1611.

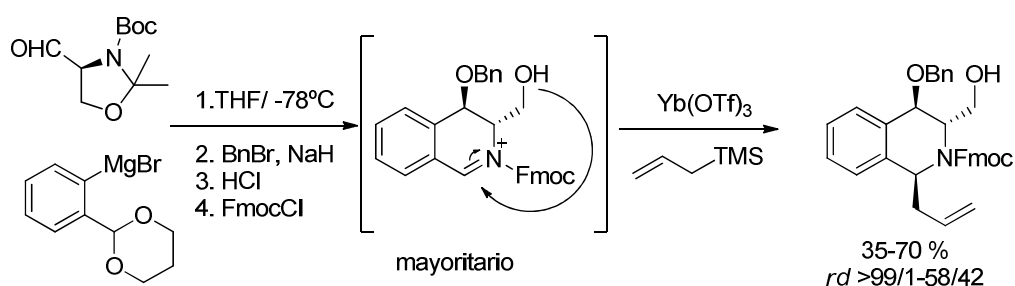
materiales de partida. Así, se lleva a cabo la reacción del éster etílico de la alanina con (*E*)-3-(2-bromometilfenil)acrilato de *tert*-butilo, y a continuación se introduce el *tert*-butoxicarbonilo (Boc) como grupo protector. El posterior tratamiento del compuesto resultante con una base (KHMDS) conduce a una tetrahidroisoquinolina 3,3,4-trisustituida con la configuración del aminoácido de partida. Otros estudios realizados por el mismo grupo de investigación mostraron que empleando una base de distinta naturaleza, 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio (LTMP) y trabajando a temperaturas más elevadas, se produce una inversión de la configuración obteniéndose el enantiómero del producto obtenido tras el tratamiento con KHMDS.¹¹¹



Esquema 2.59: THIQs trisustituidas a partir de α -aminoácidos

¹¹¹ Kawabata, T.; Matsuda, S.; Kawakami, S.; Monguchi, D.; Moriyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15394-15395.

Más recientemente, se ha desarrollado una metodología que permite sintetizar 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas altamente sustituidas a partir de los aldehídos de Garner.¹¹² En primer lugar se hace reaccionar el correspondiente aldehído de Garner con un reactivo de Grignard funcionalizado; tras la bencilación y posterior hidrólisis de los intermedios de reacción, se obtienen las 3,4-dihidroisoquinolinas (DHIQs) 3,4-sustituidas. Estas DHIQs incorporan a su estructura un anillo de oxazolidina, donde el átomo de N es cabeza de puente de un compuesto tricíclico. A continuación, se lleva a cabo su apertura asimétrica promovida por $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, que conduce a las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas 1,3,4-trisustituidas finales (Esquema 2.60).



Esquema 2.60: Síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas trisustituidas

Aunque, como se ha reseñado en estos antecedentes, existen descritas algunas metodologías para acceder a diferentes tetrahidroisoquinolinas 3,4-disustituidas enantiopuras, en ocasiones estos procedimientos presentan desventajas. En unos casos los productos de partida no son fácilmente accesibles, en otros casos su síntesis resulta tediosa al transcurrir a través de un número elevado de pasos de reacción, y en otras ocasiones la diastereoselección no es elevada.

Es por ello que resultaría muy interesante tratar de desarrollar una metodología para preparar 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas 3,4-disustituidas enantiopuras a partir de sustratos fácilmente accesibles, con elevados rendimientos, elevada diastereoselectividad y que transcurra en el menor

¹¹² Srivastava, A. K.; Koh, M.; Park, S. B. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4905-4913.

número de pasos posibles. Además de lo indicado, también sería deseable el desarrollo de una síntesis general para poder así variar ampliamente, tanto los sustituyentes, como su estereoquímica relativa con el objetivo de acceder tanto a las THIQs *cis* como a las *trans* de forma enantiopura.

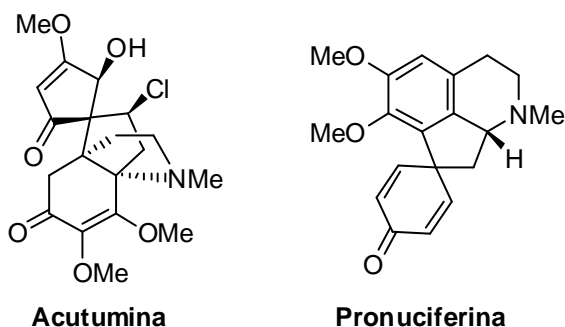
2.1.3. SÍNTESIS DE ESTRUCTURAS CON CARBONOS CUATERNARIOS

El desarrollo de metodologías sintéticas que permitan acceder a moléculas complejas que contengan centros estereogénicos cuaternarios es siempre una tarea compleja para los químicos orgánicos sintéticos.¹¹³ Generalmente, los métodos empleados para preparar centros trisustituídos no son directos en la construcción de cuaternarios. Por esta razón, los procedimientos para obtener carbonos totalmente sustituidos son de elevada importancia.

Dentro de este campo, la construcción de estructuras espirocíclicas constituye un apartado de gran interés, ya que están presentes en gran cantidad de productos naturales biológica y farmacológicamente activos, además de resultar de gran utilidad en la síntesis de moléculas complejas. A modo de ejemplo, alcaloides como la Acutumina y la Pronuciferina, extraídos de una hierba medicinal consumida en China y el sudeste asiático, *Hypserpa nítida*, son activos frente al virus de la hepatitis B.¹¹⁴

¹¹³ Revisiones sobre la construcción enantioselectiva de estereocentros cuaternarios: (a) Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037-2066; (b) Corey, E. J., Guzmán-Pérez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388-401; (c) Christoffers, J., Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591-4597; (d) Christoffers, J., Baro, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688-1690; (e) Ramón, D. J.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 149-183; (f) Ramón, D. J., Yus M. en *Quaternary Stereocenters* (J. Christoffers and A. Baro, Eds.), **2005**, capítulo 8, Wiley-VCH.

¹¹⁴ Cheng, P., Ma, Y.; Yao, S.; Zhang, Q.; Wang, E.; Yan, M.; Zhang, X.; Zhangd, F.; Chen, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5316-5320.



Esquema 2.61: Espirociclos anti-HBV

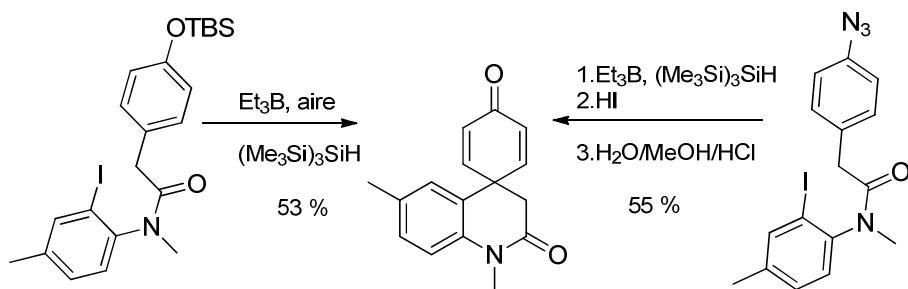
Existen descritas en la bibliografía diferentes rutas sintéticas para acceder a este tipo de compuestos, algunas de las cuales se resumen a continuación:

2.3.1.a. Ciclación radicalaria

Curran y González¹¹⁵ desarrollaron un procedimiento en el que se genera un radical arilo en presencia de *tris*(trimetilsilil)silano y trietilborano, el cual, sufre un proceso de ciclación *ipso*, dando lugar a una espirociclohexadienona. No resulta un método muy general, ya que, en función de los sustituyentes de los grupos arilo, se producen simultáneamente ciclaciones *ipso* y *orto*, y la síntesis de los productos de partida conlleva limitaciones y varios pasos de reacción. Recientemente se ha desarrollado una alternativa a este método, empleando como sustratos de partida azidas aromáticas, más fácilmente accesibles, y que ofrecen resultados similares en términos del rendimiento global de la reacción (Esquema 2.62).¹¹⁶

¹¹⁵ González López de Turiso, F.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 151-154.

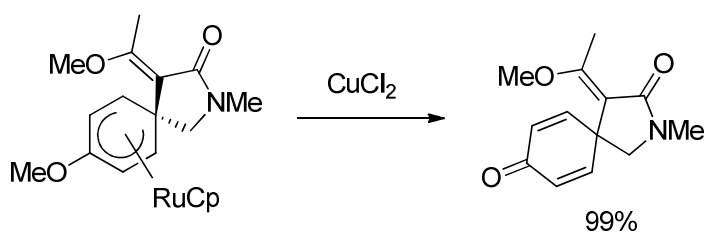
¹¹⁶ Lanza, T.; Leardini, R.; Minozzi, M.; Nanni, D.; Spagnolo, P.; Zanardi, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9439-9442.



Esquema 2.62: Síntesis de espirociclohexadienonas a través de ciclación radicalaria

2.3.1.b. Desaromatización promovida por complejos arenorutenio(II)

Pigge y colaboradores¹¹⁷ describieron un procedimiento en el que el tratamiento de un complejo ciclopentadienil rutenio con CuCl_2 , conduce a la formación de un derivado azaespiro[4.5]decano, como se muestra en el siguiente Esquema.



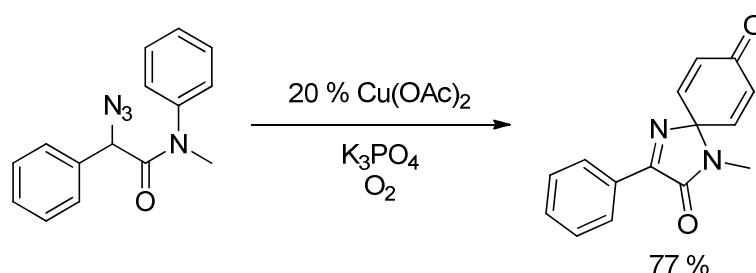
Esquema 2.63: Desaromatización promovida por complejos de Ru

El compuesto de cobre (II) actúa de agente oxidante, obteniéndose la cicloespirohexadiona correspondiente sin formar parte del complejo metálico, no pudiéndose elucidar el papel que juega el rutenio en el mecanismo de reacción.

¹¹⁷(a) Pigge, F.C.; Coniglio, J. J.; Rath, N. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2011-201; (b) Pigge, F. C.; Dhanya, R.; Hoefgen, E. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2887-2890.

2.3.1.c. Inserción de oxígeno catalizada por compuestos de cobre

Este método, descrito por Chiba y colaboradores,¹¹⁸ propone una síntesis de azaespirociclohexadienonas a partir de α -azido-*N*-arilamidas, catalizada por $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ en presencia de oxígeno (Esquema 2.64). El proceso se inicia con la formación de un cuprato de iminio y la consecuente pérdida de N_2 ; a continuación, la sal de iminio reacciona con el anillo aromático de forma intramolecular y finalmente se forma el enlace C=O.



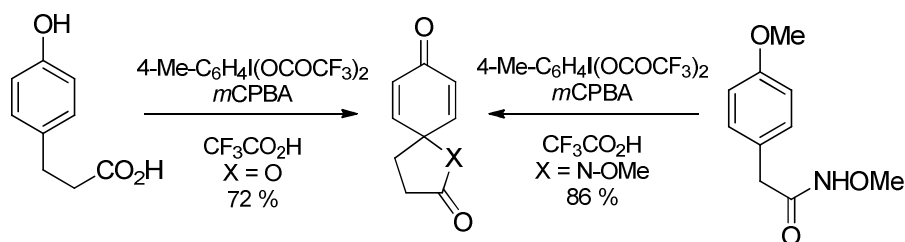
Esquema 2.64: Síntesis de espirociclohexadienonas por inserción de O_2 atmosférico

2.3.1.d. Ciclación oxidativa

Otro de los procedimientos más empleados, es el tratamiento oxidativo de derivados del fenol y del anisol con compuestos hipervalentes de yodo (III) utilizando ácido 3-cloroperbenzoico (*m*CPBA) como cooxidante y regenerador del sistema catalítico (Esquema 2.65).¹¹⁹ El proceso tiene lugar con rendimientos buenos y permite la utilización de amidas y ácidos carboxílicos.

¹¹⁸ Chiba, S.; Zhang, L.; Lee, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7266-7267.

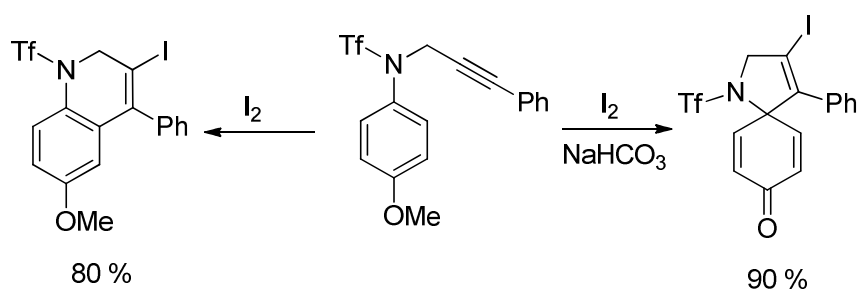
¹¹⁹ (a) Dohi, T.; Maruyama, A.; Yoshimura, M.; Morimoto, K.; Tohma, H.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6193-6196; (b) Dohi, T.; Maruyama, A.; Minamitsuji, Y.; Takenaga, N.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 1224-1226.



Esquema 2.65: Oxidación de fenoles y anisoles con compuestos hipervalentes de yodo

2.3.1.e. Ciclación *ipso* promovida por yodo¹²⁰

Para llevar a cabo esta ciclación intramolecular entre un anillo aromático y un triple enlace, el I₂ actúa como electrófilo, dando lugar a un ión yodonio, sobre el que tiene lugar la ciclación de tipo *ipso* en presencia de una base. Si el proceso se lleva a cabo en ausencia de un medio básico, la ciclación tiene lugar a través del carbono en posición *orto* del areno. Asimismo es posible emplear otros electrófilos como el ICl y el Br₂.

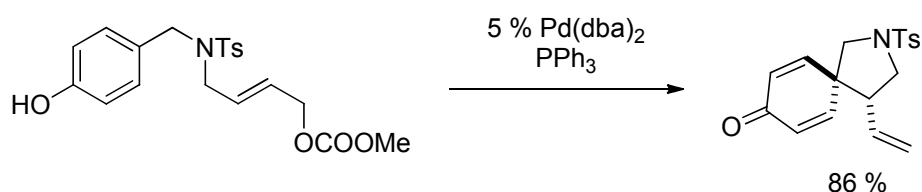


Esquema 2.66: Ciclación *ipso* promovida por yodo

2.3.1.f. Reacción *ipso*-Friedel-Crafts intramolecular catalizada por complejos de paladio

¹²⁰ (a) Appel, T. R.; Yehia, N. A. M.; Baumeister, U.; Hartung, H.; Kluge, R.; Ströhl, D.; Fanghänel, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 47-53; (b) Zhang, X.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12230-12231; (c) Tang, B. -X.; Yin, Q.; Tang, R. -Y.; Li, J. -H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9008-9011.

Es el único ejemplo de los descritos en este resumen que detalla una síntesis enantioselectiva de espiro[4.5]ciclohexadienonas. Esta metodología describe una alquilación alílica intramolecular tipo *ipso*-Friedel-Crafts catalizada por paladio.¹²¹



Esquema 2.67: Reacción *ipso*-Friedel-Crafts catalizada por complejos de Pd

Aunque, como se acaba de mostrar, existe un buen número de metodologías para acceder a este tipo de compuestos, los procedimientos para sintetizar azaespiro[4.5]decanos con control de la estereoquímica, son escasos. Por ello, sería interesante desarrollar una metodología que permitiera obtener los productos de manera enantio- y estereoselectiva. Esto, obteniendo buenos rendimientos y partiendo de sustratos de partida fácilmente accesibles, en los que se puedan modificar los sustituyentes y que permitan acceder a los diferentes diastereoisómeros en función de las condiciones y sustratos de reacción.

¹²¹ Nemoto, T.; Ishige, Y.; Yoshida, M.; Kohno, Y.; Kanematsu, M.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5020-5023.

2.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como ya se ha indicado con anterioridad, nuestro grupo de investigación posee una amplia experiencia en el estudio de las aplicaciones sintéticas de los 2-(1-aminoalquil)oxiranos derivados de α -aminoácidos naturales **17** y **18** (Figura 2.4), que son, a su vez, sustratos muy importantes en la preparación de diferentes compuestos con actividad biológica. Siguiendo con esta línea de investigación, a continuación se discuten los resultados obtenidos en la reacción de sustitución electrófila intramolecular de tipo Friedel-Crafts de los aminoepóxidos enantiopuros **17** y **18** en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$.

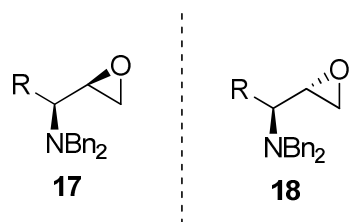
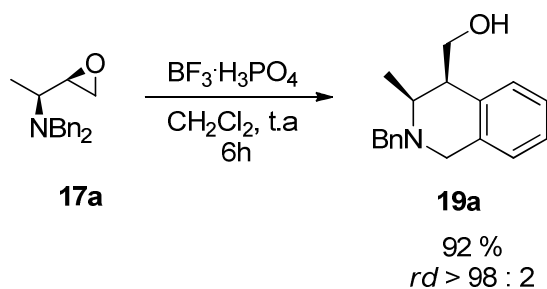


Figura 2.4: 2-(1-aminoalquil)oxiranos **17** y **18** derivados de α -aminoácidos naturales

2.2.1. SÍNTESIS DE 1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINAS 3,4-DISUSTITUIDAS

Los primeros experimentos se realizaron empleando el epóxido con estereoquímica relativa *sin* derivado de la alanina, **17a**, como producto de partida. Con este sustrato, se trató de encontrar las condiciones de reacción más adecuadas que permitieran obtener la correspondiente tetrahidroisoquinolina. Para ello, se llevaron a cabo diferentes reacciones empleando distintos disolventes. En este sentido las experiencias iniciales se llevaron a cabo en tolueno, éter dietílico, diclorometano y THF como disolventes. Además, también se modificaron las cantidades de $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ necesarias para llevar a cabo la transformación, así como la temperatura y el tiempo de reacción.

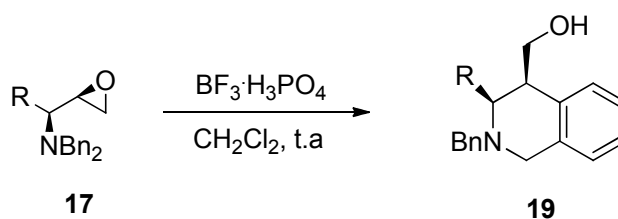
El mejor resultado fue obtenido al tratar el aminoepóxido **17a** disuelto en CH_2Cl_2 con 3 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ a temperatura ambiente durante 6 horas de reacción. Tras la posterior hidrólisis, con una disolución saturada de NaHCO_3 , seguida del trabajo convencional de laboratorio, y la eliminación de disolventes a presión reducida, se obtuvo la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 3,4-disustituida **19a** con completa selectividad y elevado rendimiento (Esquema 2.68).



Esquema 2.68: Síntesis de (3*S*,4*S*)-2-bencil-3-metil-4-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Para tratar de generalizar la reacción, se utilizaron otros aminoepóxidos *sin* como productos de partida. Así, en las mismas condiciones de reacción, se obtuvieron las correspondientes 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas a partir de los epóxidos derivados de la leucina y de la serina (Tabla 2.6).

Tabla 2.6: Síntesis de *cis*-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 3,4-disustituidas

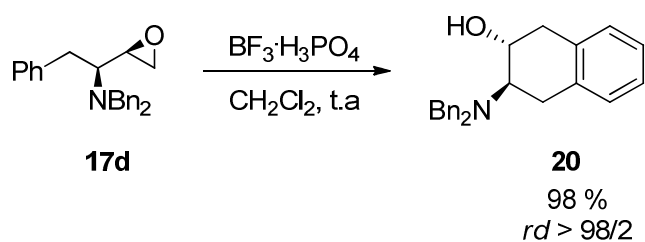


Entrada	17	19	R	<i>r.d.</i> ^a	Rto (%) ^b
1	17a	19a	Me	>98:2	92
2	17b	19b	<i>i</i> -Bu	>98:2	90
3	17c	19c ^c	BnOCH ₂	>98:2	96

^a Relación determinada por RMN-¹H de los crudos de reacción; ^b Rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica basado en el aminoepóxido de partida **17**; ^c El compuesto **19c** se obtuvo como el derivado *O*-desprotegido.

En todos los casos, la transformación tuvo lugar con total selectividad, observándose, en el crudo de reacción, la formación de un único diastereoisómero. Hay que destacar que, en el caso del aminoepóxido derivado de la serina **17c**, se produjo la desprotección del grupo *O*-bencilado en el mismo medio de reacción, obteniendo la tetrahidroisoquinolina con el grupo hidroxilo libre.

Cabe indicar que, cuando la reacción se llevó a cabo con el aminoepóxido derivado de la fenilalanina **17d**, se obtuvo, como único producto, un tetrahidronaftaleno disustituido quiral, en lugar de la tetrahidroisoquinolina esperada. Estos resultados se explicarán en la correspondiente propuesta mecanística (Esquema 2.73).

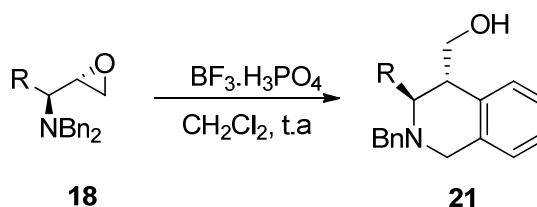


Esquema 2.69: Síntesis del tetrahidronaftaleno **20**

A la vista de los resultados obtenidos, a continuación se llevó a cabo la misma transformación empleando los aminoepóxidos *anti* **18**, con dos objetivos. Por un lado, averiguar si el resultado obtenido a partir del aminoepóxido *sin* derivado de la fenilalanina era reproducible y, por otro lado, ampliar la generalidad del método obteniendo otras THIQs enantiopuras, diastereoisómeras de las anteriores. Al igual que en las primeras pruebas, en primer lugar la reacción se llevó a cabo con el aminoepóxido *anti* derivado de la alanina. Desafortunadamente, no fue posible aislar la THIQ enantiopura correspondiente, ya que en el crudo de reacción se obtuvo el producto como mezcla de diastereoisómeros en proporción 75/25. Por el contrario, cuando se emplearon los compuestos **18b** y **18c**, derivados de la leucina y de la fenilalanina respectivamente, fue posible aislar, en ambos casos, las

correspondientes tetrahidroisoquinolinas **21b** y **21c**, con completa selectividad, y rendimientos similares a sus diastereoisómeros **19**. Un resumen de los resultados obtenidos se muestra en la siguiente Tabla.

Tabla 2.7: Síntesis de *trans*-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 3,4-disustituidas



Entrada	18	21	R	<i>r.d</i> ^a	Rto (%) ^b
1	18b	21b	<i>i</i> -Bu	90/10 (91/9)	87
2	18c	21c	<i>i</i> -Pr	90/10 (91/9)	85
3	18d	21d	Bn	90/10 (92/8)	82

^a Relación determinada por RMN-¹H de los crudos de reacción; la *r.d* de los aminoepóxidos de partida **18** está indicado entre paréntesis. ^b Rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica basado en el aminoepóxido de partida **18**.

A la vista de los resultados mostrados en la Tabla 2.7, cabe destacar el hecho de que, a diferencia de lo sucedido con el aminoepóxido *sin* derivado de la fenilalanina, fue posible aislar la correspondiente *trans*-THIQ **21d** a partir del aminoepóxido *anti* **18d**. Este hecho pone de manifiesto la dependencia de la configuración absoluta del oxirano para que se produzca la sustitución electrófila en uno de los dos anillos aromáticos; esto será tratado con más detalle en la propuesta mecanística.

Una vez llevada a cabo la generalización del proceso, el siguiente objetivo fue evaluar la regioselectividad con la que tenía lugar la reacción. Para este fin, se llevó a cabo la síntesis de los aminoepóxidos **22** y **23** (Figura 2.5) empleando una metodología similar a la previamente descrita en nuestro grupo de investigación,^{4b} que se resume en el Esquema 2.70.

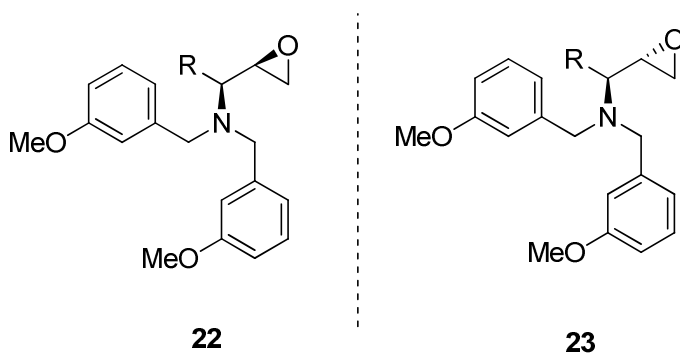
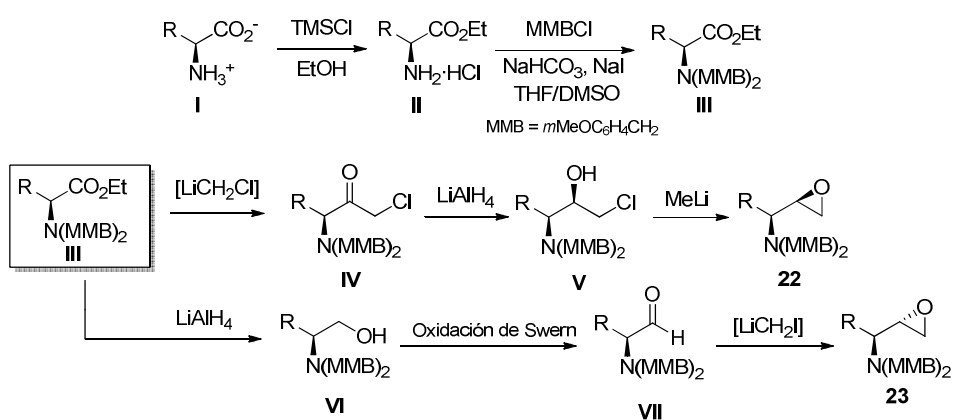


Figura 2.5: *N,N*-bis(*m*-metoxibencil)-2-(1-aminoalquil)oxiranos **22** y **23** derivados de α -aminoácidos naturales



Esquema 2.70: Síntesis de *N,N*-bis(*m*-metoxibencil)-2-(1-aminoalquil)epóxidos **22** y **23**

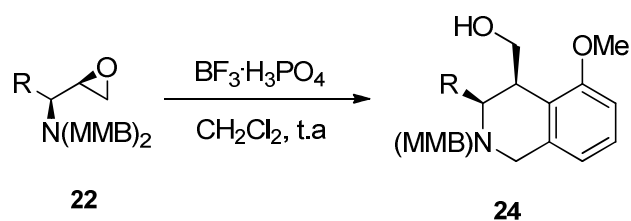
La principal diferencia de esta metodología de síntesis de aminoalquilepóxidos **22** y **23** (Figura 2.5) con respecto a la síntesis de los aminoepóxidos **17** y **18** (Figura 2.4), radica en la utilización de cloruro de *meta*-metoxibencilo (MMBCl) para llevar a cabo la protección del grupo amino en los aminoésteres **II**. Los aminoepóxidos **22** y **23** fueron obtenidos con rendimientos similares a los aminoepóxidos **17** y **18** (72-84 %).

Cuando se llevó a cabo la reacción de los aminoepóxidos **22** utilizando las condiciones descritas para la síntesis de las THIQs **19**, se aisló un único producto. Este hecho evidenció la existencia de un único regioisómero como producto de reacción.

Cabe indicar que, de manera similar a lo observado con el aminoepóxido *sin* derivado de la fenilalanina **17d**, cuando este proceso se llevó a cabo sobre el aminoepóxido **22d**, se aisló el correspondiente tetrahidronaftaleno **25**.

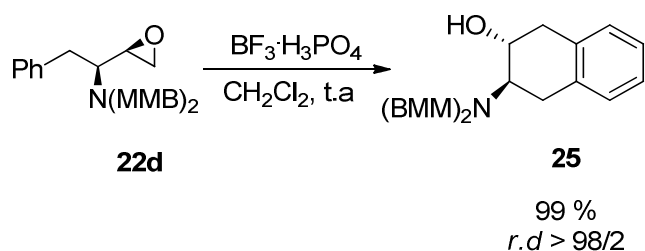
Un resumen de los resultados obtenidos se muestra en la siguiente Tabla:

Tabla 2.8: Síntesis de *cis*-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 3,4-disustituidas **24**



Entrada	22	24	R	<i>r.d</i> ^a	Rto (%) ^b
1	22b	24b	<i>i</i> -Bu	95/5 (96/4)	86

^a Relación determinada por RMN-¹H de los crudos de reacción; la *r.d* de los aminoepóxidos de partida **22** está indicado entre paréntesis; ^b Rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica basado en el aminoepóxido de partida **22**.

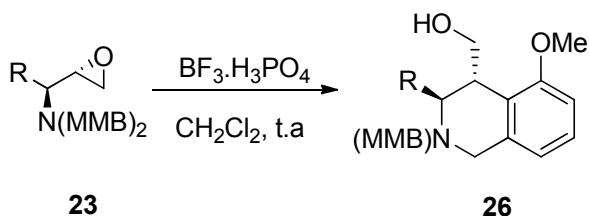


Esquema 2.71: Síntesis del tetrahidronaftaleno **25**

Únicamente para las THIQs derivadas de los epóxidos de la alanina, se observó que la reacción no transcurre de manera regioselectiva. Es este caso, se obtienen 2 productos regioisómeros, sustituidos en posición 5 y 8, respectivamente, en proporción 1:1.

Finalmente, y como era de esperar, cuando la reacción se llevó a cabo con los aminoepóxidos **23**, el proceso tuvo lugar también de forma regioselectiva, no observando diferencias significativas al proceso desarrollado con los *anti*-aminoepóxidos **18**. Nuevamente, para el caso de la alanina **23a** (al igual que lo ocurrido en la reacción con **18a**) se observó una disminución de la relación de diastereoisómeros, habiéndose obtenido la THIQ **26a** como una mezcla 1/1 de isómeros (Tabla 2.9).

Tabla 2.9: Síntesis de *cis*-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 3,4-disustituidas **26**



Entrada	23	26	R	<i>r.d</i> ^a	Rto (%) ^b
---------	-----------	-----------	---	-------------------------	----------------------

1	23b	26b	<i>i</i> -Bu	91/9 (94/6)	83
2	23c	26c	Bn	95/5 (98/2)	81

^a Relación determinada por RMN-¹H de los crudos de reacción; la *r.d* de los aminoepóxidos de partida **23** está indicado entre paréntesis. ^b Rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica basado en el aminoepóxido de partida **23**.

2.2.1.a. Determinación de la estructura y configuración absoluta

La total regio- y estereoselectividad durante el proceso de apertura de los epóxidos fue determinada por análisis de RMN de ¹H y ¹³C de los crudos de reacción. En el caso de los productos derivados de los aminoepóxidos **17**, se observó la presencia de un único diastereoisómero. Por otro lado, para las THIQs **21 b-d**, **24b** y **26 b-c**, la relación de diastereoisómeros fue la misma que la existente en los productos de partida **18b-d**, **22b** y **23 b-c**, respectivamente, lo que confirma la total regioselectividad del proceso de apertura promovido por el BF₃·H₃PO₄.

Las estructuras de las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas 3,4-disustituidas **19** y **21** se asignaron a partir de a los datos obtenidos por RMN de ¹H y ¹³C, HMBC y HSQC. Las configuraciones absolutas se establecieron llevando a cabo experimentos NOESY para los compuestos **19b** y **21b**. Así, el NOESY de **19b** mostró una disposición *cis* entre los protones H_{*a,b*} y H_{*c*}, que no se observó en el isómero *trans* **21b**, según se muestra en la Figura 2.6. La configuración absoluta de los demás compuestos **19** y **21** se estableció basándose en los correspondientes datos espectroscópicos y por analogía con los resultados de los experimentos NOESY de **19b** y **21b**. Tanto la estructura como la configuración absoluta pueden ser justificadas, como se verá más adelante, mediante la propuesta mecanística.

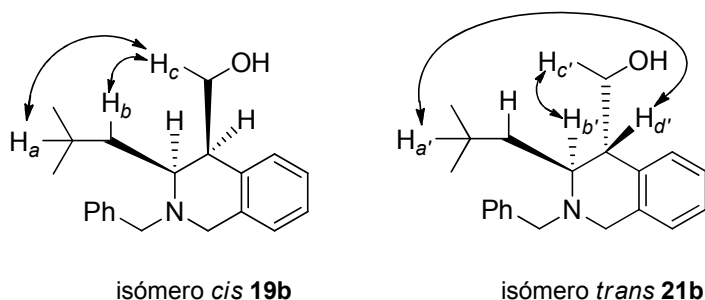


Figura 2.6: Experimentos NOESY de los compuestos **19b** y **21b**

Por otra parte, también se realizaron experimentos NOESY de las THIQs **24b** y **26b** para determinar la posición del grupo metoxi del anillo benzofusionado. Se observó efecto nOe entre los protones H_{a/a'} y H_{b/b'} tanto para el isómero *cis* como para el *trans*, lo que indica que el grupo OCH₃ se dispone en el C-5 del anillo aromático en la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina final.

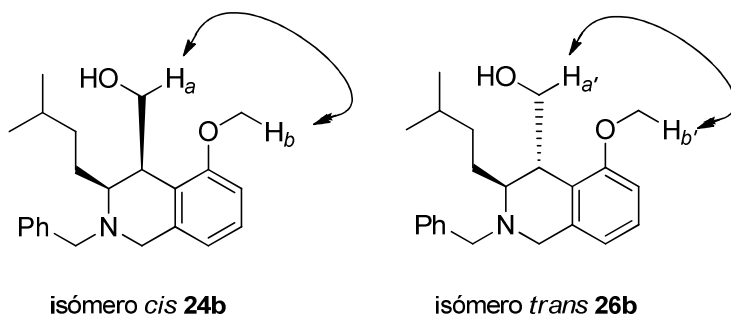


Figura 2.7: Experimentos NOESY de los compuestos **24b** y **26b**

La estructura y configuración absoluta de los compuestos **20** y **25** fue determinada a partir de sus datos espectroscópicos y confirmada, de forma inequívoca, por análisis de Rayos X de monocristal del compuesto **20** (Figura 2.8).¹²²

¹²²CCDC 732703 contiene la información cristalográfica adicional para el compuesto **20**. Esta información se puede obtener libremente via: www.ccd-c.cam.ac.uk/conts/retrieving.html (o en el Centro de Datos de Cambridge, 12 Union Road, Cambridge, CB21EZ, UK; fax (+44)1223-336-033, or por e-mail en la dirección deposit@ccdc.cam.ac.uk).

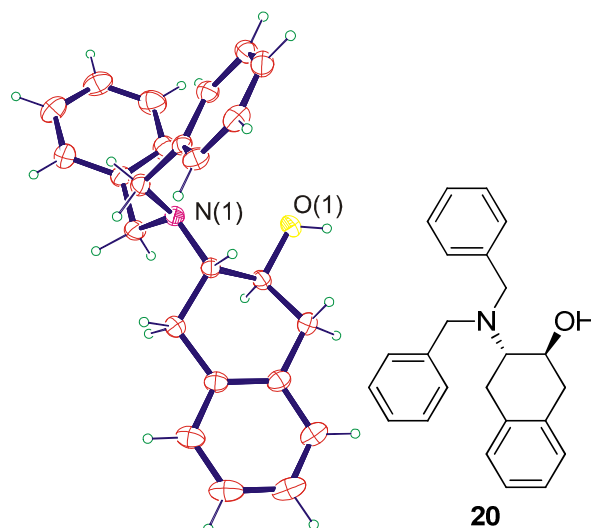


Figura 2.8: Estructura de Rayos X observada para el compuesto **20**

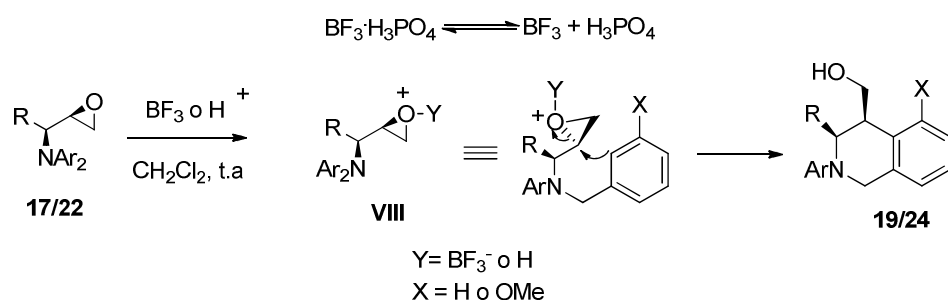
2.2.1.b. Propuesta mecanística

La síntesis de los productos **19**, **21**, **24** y **26** se puede justificar asumiendo que, en todos los casos, se produce una reacción intramolecular de sustitución electrófila aromática tipo Friedel-Crafts.

Así, inicialmente, existe un equilibrio en el que parte del $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ se encuentra disociado. A continuación, el oxígeno del epóxido se coordina bien con BF_3 libre del medio o bien con un protón resultante de la disociación del ácido fosfórico liberado parcialmente del complejo inicial. Esta coordinación al oxígeno debilita el enlace C-O, generando la especie de naturaleza electrofílica **VIII**. A continuación tiene lugar la reacción de sustitución electrófila aromática ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$) a través de un ataque del carbono en posición *orto* de unos de los fenilos del grupo dibencilamino, sobre el carbono más sustituido del anillo oxiránico, formándose un heterociclo de seis eslabones (Esquema 2.73).

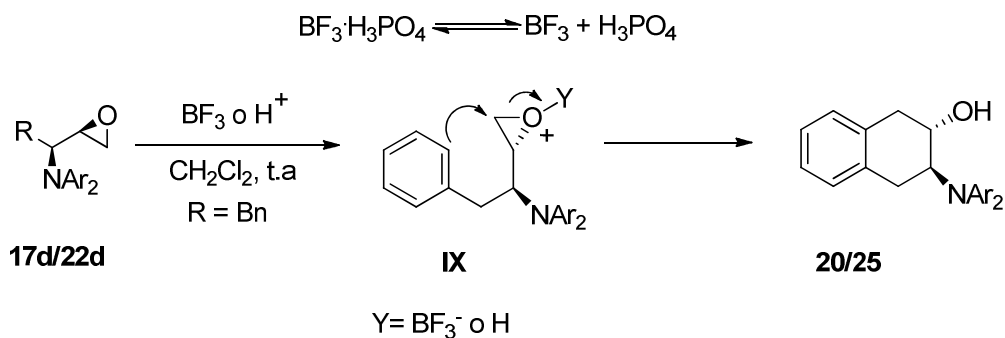
De acuerdo con esta propuesta mecanística, la regioquímica del proceso de apertura del anillo oxiránico podría estar determinada por la formación de dicho ciclo de seis miembros, en lugar de uno de siete, cuya formación no está

tan favorecida desde el punto de vista termodinámico. Asimismo, cuanto más sustituido esté el carbono, tanto mayor será su electrofilia, dada su mayor facilidad para estabilizar cargas positivas.



Esquema 2.72: Propuesta mecanística

Sin embargo, cuando se llevó a cabo con los epóxidos **17d** y **22d** (R = Bn), se produjo una reacción intramolecular Friedel-Crafts ligeramente diferente. En este caso, la sustitución electrófila tiene lugar sobre el grupo fenilo que está unido al C-4 del aminoepóxido de partida **17d/22d**, en lugar de uno de los grupos bencilamino, y que forma parte de la estructura del aminoácido del que deriva, fenilalanina. Esto muestra que la configuración absoluta del oxirano condiciona totalmente la sustitución electrófila. En la conformación más estable de **17d** y **22d**, el grupo fenilo unido a C-4 se encontraría más cercano al epóxido que los fenilos de los grupos NBn_2 , y por tanto este anillo es el que participaría en la reacción de Friedel-Crafts, obteniéndose un producto de distinta naturaleza, un tetrahidronaftaleno **20/25**. Esta explicación concuerda con el hecho de que los resultados a partir de los aminoepóxidos *sin* y *anti* sean diferentes.



Esquema 2.73: Propuesta mecánica

Además, la regioquímica de la apertura del oxirano fue distinta, en el sentido de que la reacción tuvo lugar a través del carbono menos sustituido, al contrario que con el resto de los ejemplos. Esto pudiera ser debido a que probablemente se encuentre más favorecida la formación de un anillo de seis eslabones en lugar de uno de cinco eslabones.

Cabe destacar que cuando el epóxido empleado posee un grupo *N*-(3-metoxi)bencilo, el ataque al oxirano tiene lugar por el C en posición *orto* más próximo a este grupo metoxi, tal y como se deduce de la disposición de este grupo en la tetrahidroisoquinolina final.

Para apoyar estos resultados, se realizaron cálculos DFT¹²³ de diferentes conformaciones del aminoepóxido *sin* derivado de la fenilalanina **17d** con el oxígeno protonado. Así, se encontraron dos conformaciones estables del aminoepóxido **17d** protonado, con los dos posibles centros reactivos cercanos en el espacio: C-3 del epóxido/fenilo en posición ω y C-2 del epóxido/fenilo del grupo NBn_2 . En estas conformaciones, las distancias calculadas entre el fenilo de la cadena y el C-2 del oxirano y el fenilo del grupo dibencilamino y el C-3 del oxirano fueron 3.177 y 4.392 Å, respectivamente. Por tanto, la apertura del epóxido por parte del fenilo ω estaría favorecida frente a la reacción producida por el fenilo del grupo NBn_2 . Cuando se calcularon las mismas conformaciones con el aminoepóxido protonado **X**, no se localizó una conformación preferente

¹²³ Los cálculos se realizaron con el programa: Frisch, M. J. et al. *Gaussian 98*. Revision A.11.3; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, **2002**.

en la que el fenilo ω y el C-2 del epóxido estuvieran más cercanos espacialmente, lo que concuerda con que la reacción tipo Friedel-Crafts entre el fenilo ω y el C-3 del epóxido se vea desfavorecida frente a la reacción del fenilo del grupo dibencilamino.

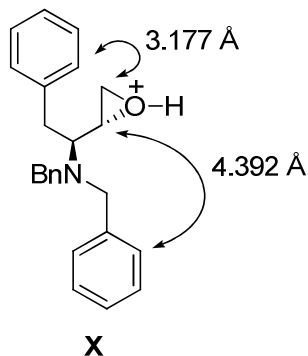
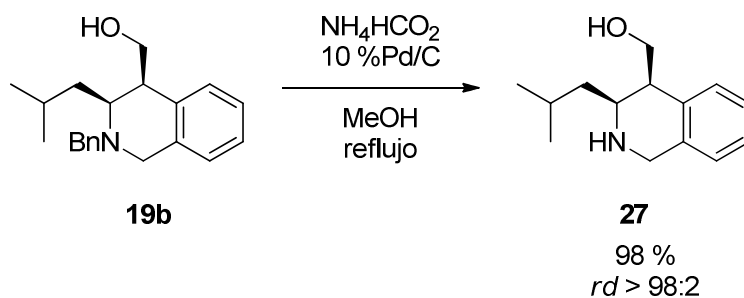


Figura 2.9: Cálculos DFT para el compuesto **17d** protonado (**X**)

2.2.1.c. Desprotección de THIQs

Para demostrar algunas de las aplicaciones sintéticas de los nuevos compuestos sintetizados, se llevó a cabo la *N*-desprotección de la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina derivada de la leucina **19b**, mediante tratamiento con formiato amónico en presencia de paladio sobre carbono:¹²⁴



Esquema 2.74: Desprotección de **19b**

¹²⁴ Bringmann, G.; Brun, R.; Kaiser, M.; Neumann, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 32-42.

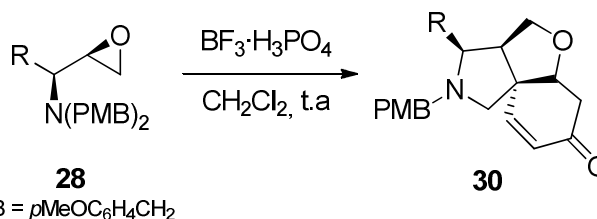
Es importante destacar que la nueva tetrahydroisoquinolina se obtuvo con rendimiento prácticamente cuantitativo y sin pérdida de su pureza diastereoisomérica.

2.2.2. SÍNTESIS DE α,β -ENONAS TRICÍCLICAS ENANTIOPURAS

Una vez finalizado el estudio de la reacción entre los aminoepóxidos **17**, **18**, **22** y **23** con $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$, decidimos centrar la atención en el estudio de la reacción de los aminoepóxidos que tuvieran como grupo protector de la función amino *N,N*-bis(*p*-metoxibencil) (PMB), lo que les podría conferir una diferente reactividad que los derivados bencil y *m*-metoxibencil.

Una vez sintetizados los correspondientes aminoepóxidos **28** y **29**, según la metodología ya reseñada (Esquema 2.70),^{4b} se llevó a cabo la reacción de los mismos en las condiciones que fueron optimizadas para la obtención de las 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas. En este caso, dada la naturaleza del grupo PMB, se produce una adición Friedel-Crafts de a través del carbono *ipso* del anillo aromático, seguida de una adición Michael en cascada, dando lugar de manera diastereoselectiva a una estructura tricíclica que contiene un núcleo α,β -enona tricíclico, como se muestra en la Tabla 2.10:

Tabla 2.10: Síntesis de α,β -enonas tricíclicas **30**

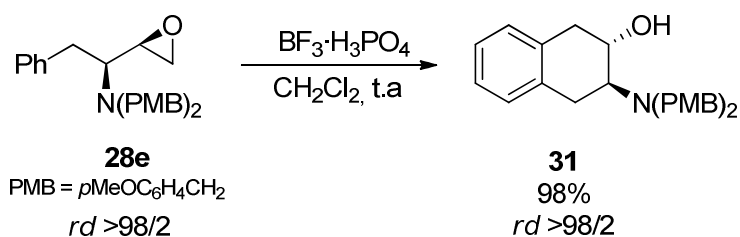


Entrada	28	30	R	<i>r.d</i> ^a	Rto (%) ^b
1	28a	30a	Me	90/10 (92/8)	83
2	28b	30b	<i>i</i> -Bu	95/5 (95/5)	87
3	28c	30c	TBSOCH ₂ ^c	91/9 (94/6)	75
4	28d	30d	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ CH ₂	93/7 (94/6)	84

^a Relación determinada por RMN-¹H de los crudos de reacción; *lar.d* de los aminoepóxidos de partida **28** está indicado entre paréntesis; ^b Rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica basado en el aminoepóxido de partida **28**; ^c El compuesto **30c** se obtuvo como el derivado *O*-desprotegido.

En todos los casos la reacción fue diastereoselectiva, y la relación de diastereoisómeros de los productos coincidió con la de los aminoepóxidos correspondientes. Se obtuvo un único diastereoisómero con alto rendimiento, empleando aminoepóxidos derivados de α -aminoácidos naturales, como alanina, leucina y serina (*O*-sililada), así como derivados de α -aminoácidos no naturales (R = *c*-C₆H₁₁CH₂).

De manera análoga a lo observado con los aminoepóxidos **17d** y **22d** derivados de la fenilalanina, cuando la reacción se llevó a cabo con el aminoepóxido *sin* **28e**, se aisló el correspondiente tetrahidronaftaleno **31** en lugar de la enona tricíclica (Esquema 2.75).

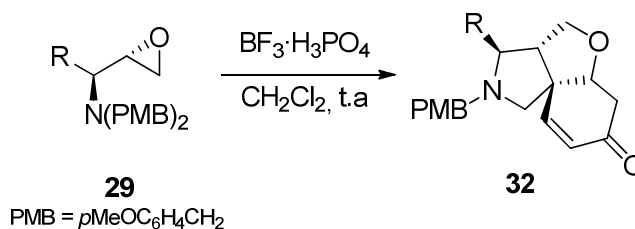


Esquema 2.75: Síntesis del tetrahidronaftaleno **31**

A continuación, para determinar la generalidad del proceso, se emplearon los aminoepóxidos **29**, diastereoisómeros de los anteriores, obteniendo en este caso un núcleo tricíclico diferente y diastereoisómero del anterior (Tabla 2.11).

Un resumen con los resultados obtenidos se recoge en la siguiente tabla:

Tabla 2.11: Síntesis de α,β -enonas tricíclicas **32**



Entrada	29	32	R	rd^a	Rto (%) ^b
1	29a	32a	Me	96/4 (96/4)	87
2	29b	32b	<i>i</i> -Bu	91/9 (92/8)	84
3	29c	32c	TBSOCH ₂ ^c	91/9 (93/7)	77
4	29d	32d	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ CH ₂	91/9 (92/8)	86
5	29e	32e	PhCH ₂	96/4 (98/2)	80

^a Relación determinada por RMN-¹H de los crudos de reacción; el e.d. de los aminoepóxidos de partida **29** está indicado entre paréntesis; ^b Rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica basado en el aminoepóxido de partida **29**; ^c El compuesto **32c** se obtuvo como el derivado *O*-desprotegido.

En todos los casos se obtuvieron las enonas tricíclicas **32** con altos rendimientos, y en una relación de diastereoisómeros igual a la de los productos de partida correspondientes. Este hecho muestra la diastereoselectividad del proceso. Al igual que lo resumido en la Tabla 2.11, también en este caso se emplearon epóxidos derivados de α -aminoácidos naturales -alanina, leucina y serina (*O*-sililada)- y aminoepóxidos derivados de α -aminoácidos no naturales ($R = c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2$).

Hay que destacar de nuevo la dependencia de la configuración absoluta del oxirano en este proceso para que se produzca la reacción tipo Friedel-Crafts, ya que a diferencia de lo sucedido con el aminoepóxido *sin* derivado de la fenilalanina, en este caso fue posible aislar la correspondiente α,β -enona tricíclica **32e** a partir del aminoepóxido *anti* **29e**.

2.2.2.a. Determinación de la estructura y configuración absoluta

La total regio- y estereoselectividad en la reacción fue determinada por análisis de RMN de ^1H y ^{13}C en los crudos de reacción. El análisis de los espectros mostró que todas las α,β -enonas tricíclicas fueron aisladas como mezcla de diastereoisómeros que se corresponde con la misma relación de los epóxidos **28** y **29**, que se emplearon como productos de partida respectivamente (Tabla 2.10 y Tabla 2.11). Por lo tanto, el proceso de apertura del anillo es estereoespecífico.

La estructura de las α,β -enonas tricíclicas **30** y **32** se asignaron a partir de los datos obtenidos por RMN de ^1H y ^{13}C , y experimentos HMBC y HSQC. Las configuraciones absolutas se establecieron llevando a cabo experimentos NOESY, que mostraron una disposición *cis* entre los protones $\text{H}_{\alpha,b}$ y H_c en el caso de **30b**, y una disposición *cis* entre los protones $\text{H}_{b',c'}$ y $\text{H}_{a'}$ del compuesto **32b** (Figura 2.10). Dado que la estereoquímica del carbono *CHN* viene fijada por la del producto de partida, los resultados de los experimentos nOe contribuyeron directamente a la elucidación de la configuración absoluta de los compuestos **30** y **32**.

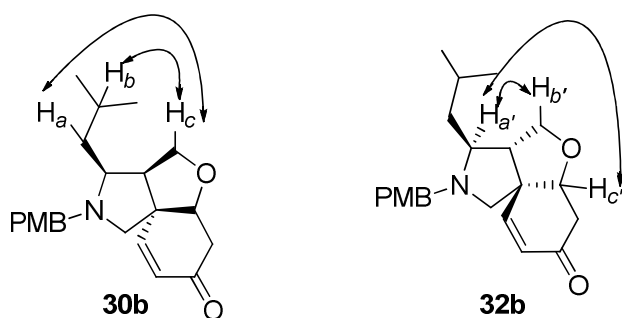


Figura 2.10: Efecto NOESY observado en los compuestos **30b** y **32b**

Cabe decir que la configuración absoluta asignada para el compuesto **32a** fue también confirmada por difracción de Rayos X de monocristal (Figura

2.11).¹²⁵ La estructura y configuración absoluta del resto de α,β -enonas tricíclicas fue asignada por analogía.

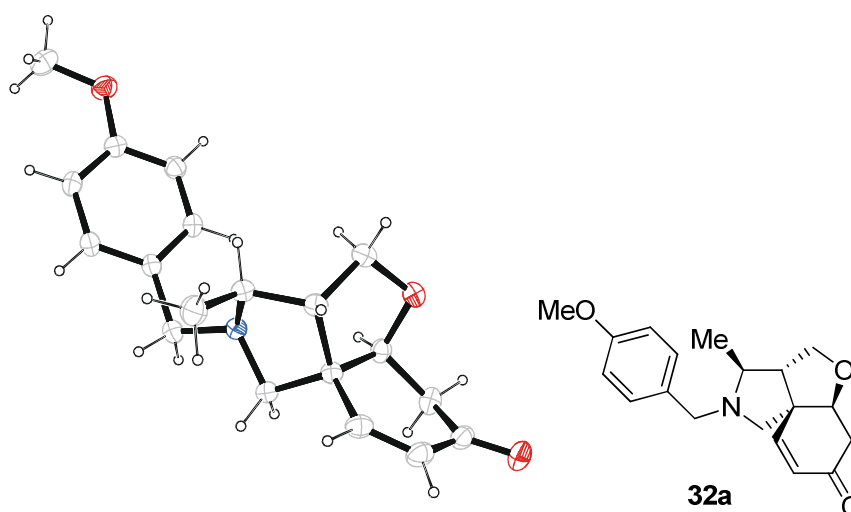


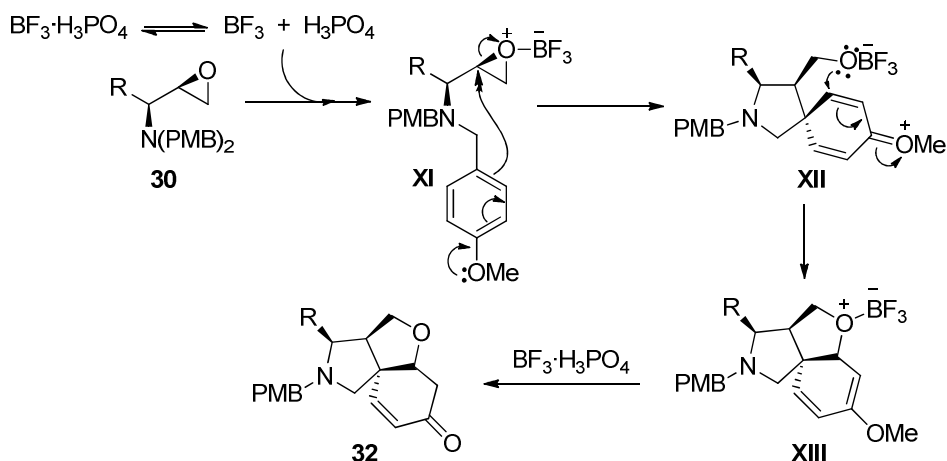
Figura 2.11: Diagrama ORTEP de **32a**

2.2.1.b. Propuesta mecanística

La síntesis de las α,β -enonas tricíclicas **30** y **32** se puede explicar a través de un proceso de tipo cascada. Inicialmente existiría un equilibrio en el que parte del complejo $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ se encontraría disociado. A continuación, el oxígeno del epóxido se coordinaría bien con el BF_3 libre del medio o bien con un protón resultante de la disociación del ácido fosfórico liberado parcialmente del complejo inicial, generando el intermedio **XI**, sobre el que tiene lugar la reacción de sustitución electrófila aromática *ipso*-Friedel-

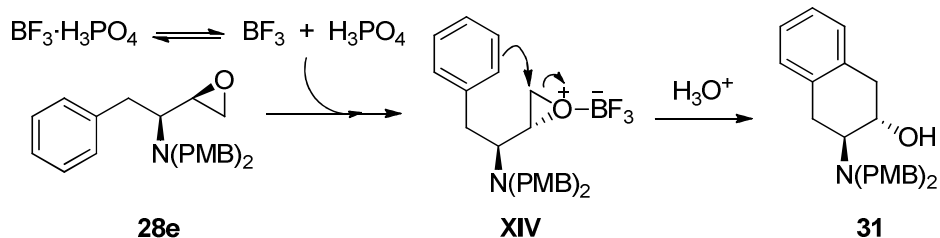
¹²⁵CCDC 828393 contiene la información cristalográfica adicional para el compuesto **32a**. Esta información se puede obtener libremente via: www.ccd-c.cam.ac.uk/conts/retrieving.html (o en el Centro de Datos de Cambridge, 12 Union Road, Cambridge, CB21EZ, UK; fax (+44)1223-336-033, or por e-mail en la dirección deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Crafts.¹²⁶ La apertura del oxirano por el carbono *ipso* del grupo *N-p*-metoxibencilo tiene lugar sobre el carbono más sustituido del epóxido, generando el aceptor de Michael **XII**. Finalmente, la adición-1,4 del alcoholato **XII** conduciría al enol éter **XIII** el cual, tras hidrólisis en el medio de reacción, permitiría acceder a las α,β -enonas **30 a-d** y **32** (Esquema 2.76).



Esquema 2.76: Mecanismo propuesto para la síntesis de los compuestos **30 a-d** y **32**

De manera similar a lo ocurrido en los aminoepóxidos **17d** y **22d** derivados de la fenilalanina, cuando se llevó a cabo con el epóxido **28e**, se obtuvo el tetrahidronaftaleno quiral **31**:

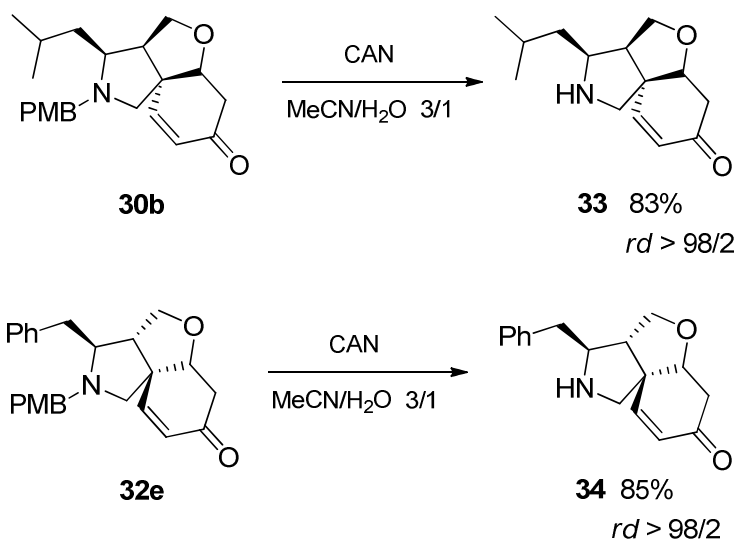


Esquema 2.77: Mecanismo propuesto para la síntesis de **31**

¹²⁶ Una reacción intramolecular tipo Friedel-Crafts similar ha sido previamente descrita para viniloxiranos unidos a un éster: Nagumo, S.; Miura, T.; Mizukami, M.; Miyoshi, I.; Imai, M.; Kawahara, N.; Akita, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9884-9896.

2.2.2.c. Desprotección de α,β -enonas tricíclicas

Con el ánimo de encontrar futuras aplicaciones sintéticas de los productos obtenidos a través de esta metodología, se realizó la desprotección del grupo *N-p*-metoxibencilo de las α,β -enonas tricíclicas **30b** y **32e**, mediante el tratamiento con una disolución acuosa de nitrato de cerio (IV) y amonio (CAN), según un método previamente descrito en la bibliografía.¹²⁷ De esta manera, fue posible aislar los compuestos **33** y **34** con rendimientos del 83 y 85% respectivamente (Esquema 2.78).



Esquema 2.78: Desprotección de los compuestos **30b** y **32e**

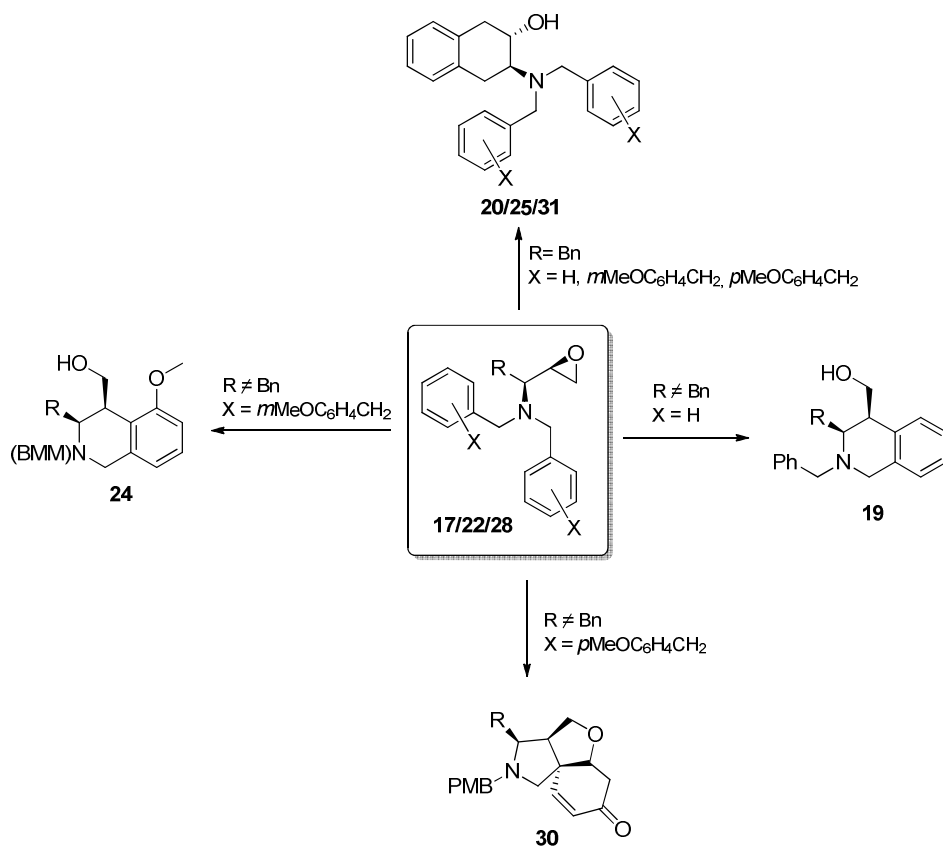
Nuevamente, cabe destacar que los resultados estereoquímicos no se vieron afectados durante el proceso de desprotección y los compuestos **33** y **34** fueron aislados como un único diastereoisómero.

2.2.3. RESUMEN Y CONCLUSIONES

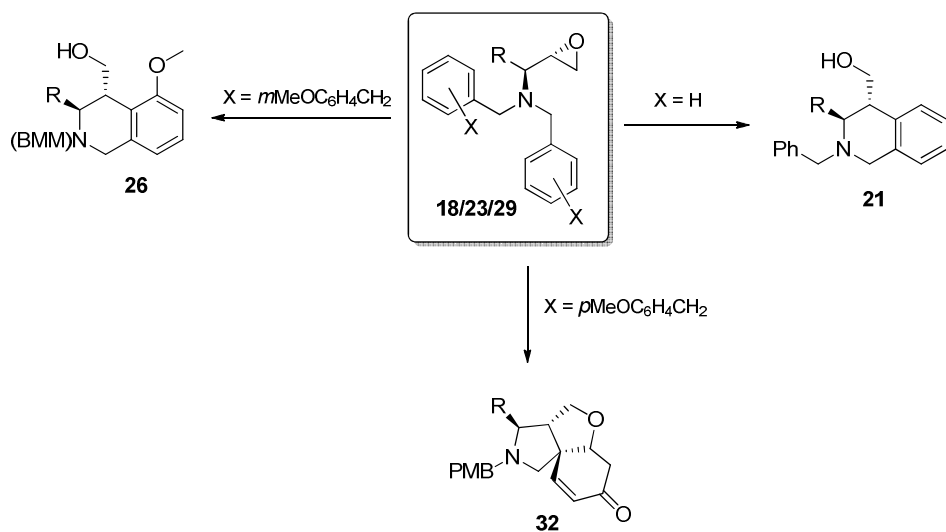
¹²⁷ Yoshimura, J., Yamaura, M., Suzuki, T.; Hashimoto, H. *Chem. Lett.* **1983**, 7, 1001-1002.

Los resultados descritos en este capítulo se pueden resumir gráficamente en el Esquema 2.79 y el Esquema 2.80, y se puede extraer a modo de conclusiones que:

- a) Se ha desarrollado una nueva metodología simple y general que permite obtener 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas sustituidas de forma enantiopura a partir de (2*R*,1'*S*)- ó (2*S*,1'*S*)-2-(1-aminoalquil)epóxidos. Dependiendo del epóxido utilizado son accesibles THIQs 3,4-disustituidas tanto *cis* como *trans*.
- b) Se han sintetizado nuevos (2*R*,1'*S*)- y (2*S*,1'*S*)-*N,N*-bis(*m*-metoxibencil)-2-(1-aminoalquil)epóxidos, que se han empleado en la síntesis de THIQs polisustituidas
- c) Se han sintetizado nuevos (2*R*,1'*S*)- y (2*S*,1'*S*)-*N,N*-bis(*p*-metoxibencil)-2-(1-aminoalquil)epóxidos, que se han empleado en la síntesis de α,β -enonas tricíclicas.
- d) Los procesos tienen lugar de manera estereoespecífica, con total estereoselectividad y buenos rendimientos, a través de una reacción intramolecular tipo *orto* o *ipso*-Friedel-Crafts catalizada por el complejo $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$.
- e) Se han propuesto mecanismos que permiten explicar el curso estereoquímico de las reacciones.



Esquema 2.79: Resumen gráfico I



Esquema 2.80: Resumen gráfico II

CHAPTER 3

REACTIVITY OF 2-(1-AMINOALKYL)EPOXIDES WITH HINDERED LITHIUM AMIDES TOWARDS THE SYNTHESIS OF ENANTIOPURE CYCLIC COMPOUNDS

INTRODUCTION

In this chapter the reaction of 2-(1-aminoalkyl)epoxides derived from natural α -aminoacids with a variety of hindered lithium amides, will be studied.

Firstly, a summary with the main applications of lithiated epoxides in Organic Synthesis will be shown.

Finally, a summary with the most important results obtained in the reaction of aminoalkyl epoxides with hindered lithium amides will be described.

3.1. LITERATURE REVISION

Since this chapter deals with the reactivity of aminoepoxides and hindered lithium amides, in this section a general introduction about the reactivity of epoxides in basic media will be firstly shown. Afterwards, the different methodologies related with the reaction of epoxides and lithium amides reported in the literature, will be summarized.

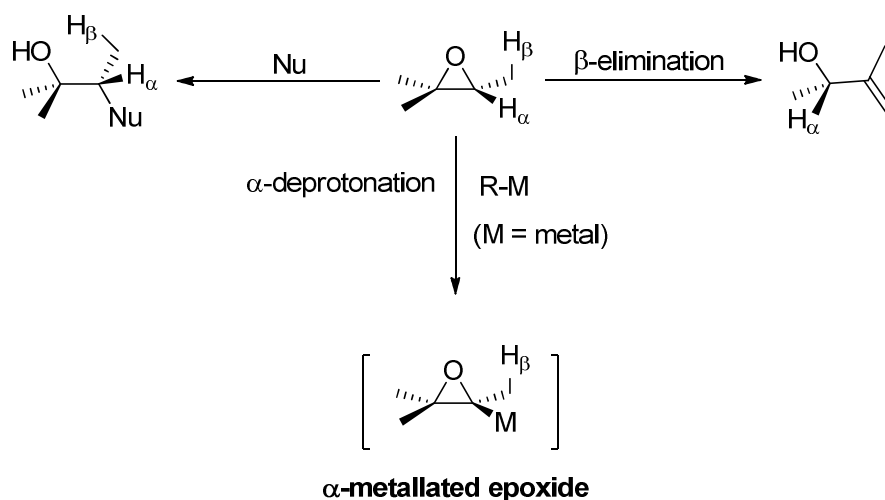
3.1.1. REACTIVITY OF EPOXIDES WITH BASES

Epoxides are common intermediates in organic synthesis.¹²⁸ In basic conditions epoxides exhibit a wide reactivity. Depending on the ring

¹²⁸ Doris, E.; Dechoux, L.; Mioskowski, C. *Synlett*, **1998**, 337-343.

substituents and the base used, the treatment of an epoxide with a base may cause three different situations:¹²⁹

- The base could act as a nucleophile, in this case the attack would occur on the oxirane ring, affording substituted alcohols.
- The base could promote a β -elimination process by the abstraction of an available β -proton to afford allylic alcohols.
- Finally, when an α -proton is removed from an epoxide, a metallated intermediate is formed, which can be described as an oxiranyl anion, which could be involved in further processes (Scheme 3.1).



Scheme 3.1: Reactivity of epoxides with bases

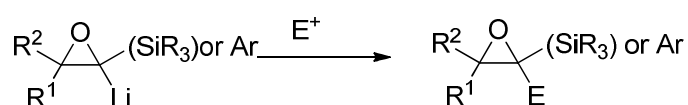
Since this chapter deals with the reactivity of derived oxiranyl anions, we will pay special attention to this latter case, in which α -lithiated epoxides are generated and furtherly involved in different organic processes.

¹²⁹ (a) Hodgson, D. M.; Gras, E. *Synthesis*, **2002**, 1625-1642; (b) Capriati, V.; Florio, S.; Luisi, R. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1918-1942 and references cited therein.

3.1.2. α -LITHIATED EPOXIDES

The concept of α -lithiated epoxide was first introduced by Cope and Tiffany¹³⁰ in 1951. An α -deprotonation pathway to explain the rearrangement of cyclooctatetraene oxide to 2,4,6-cyclooctatrien-1-one via carbenoid species, was proposed.

The reaction of an α -lithiated epoxide with an electrophile is potentially an attractive route for the synthesis of more substituted epoxides. This concept was first demonstrated by Eisch and Galle¹³¹ 30 years ago, when an α -lithiated epoxide bearing an anion-stabilizing group was shown to act as a nucleophile to give a more substituted epoxide (Scheme 3.2).

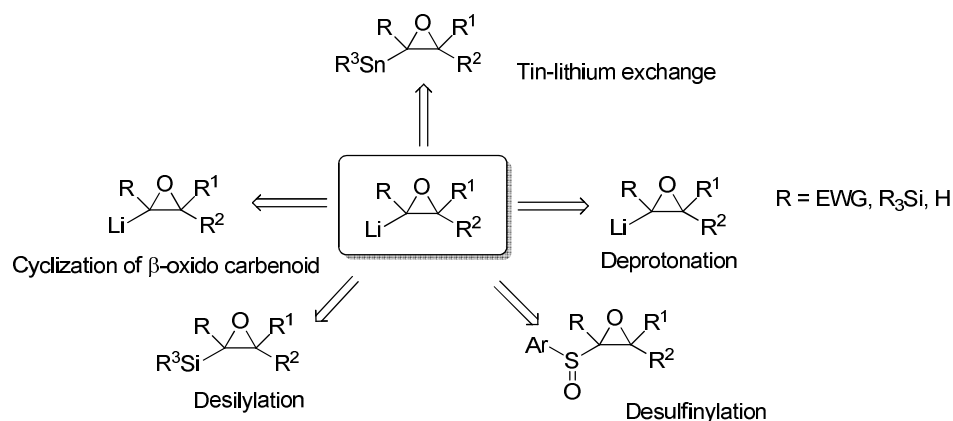


Scheme 3.2: Reaction of an α -lithiated epoxide with an electrophile

Since then, many methodologies to obtain α -lithiated epoxides have been developed. Some of them are summarized in the scheme below.^{129b}

¹³⁰ Cope, A. C.; Tiffany, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4158-4161.

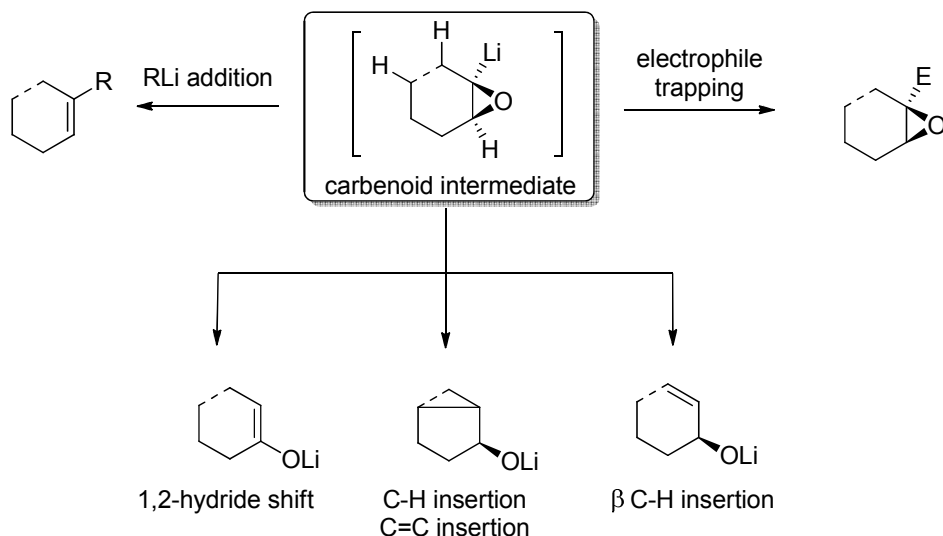
¹³¹ Eisch, J. J.; Galle, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4646-



Scheme 3.3: Methodologies to obtain α -lithiated epoxides

Lithiated epoxides enjoy a very rich chemistry substantially resulting from their carbenoidic character, which is determined by their structural features and tuned by experimental conditions.¹²⁹

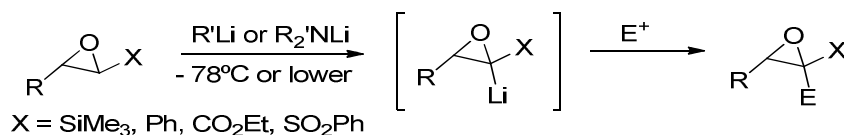
- Once generated as nucleophiles, they can be captured by electrophiles to give more functionalized oxiranes and products derived from them.
- Due to the carbenoidic character, they can undergo various C-H insertions and 1,2-hydride shift as well as cyclopropanations.
- As the bond between the carbon bearing the charge and the oxygen is weakened, combined with the strain of the three-membered heterocycle, lithiated epoxides are very electrophilic species, and react with strong nucleophiles leading to alkenes via reductive alkylation.



Scheme 3.4: Reactivity of α -lithiated epoxides

Regarding to their substitution, α -lithiated epoxides can be classified into:

- *stabilised*, if they bear an electron withdrawing group or a trialkyl/triaryl silyl group on the lithiated oxirane ring carbon atom. For an epoxide bearing an α -anion stabilising group (e. g. ester, phenyl), α -deprotonation is the preferred pathway when using lithium amides.



Scheme 3.5: Stabilised α -lithiated epoxides

- *non-stabilised* (H-substituted) and *destabilised* (alkyl substituted) α -lithiated epoxides, in the absence of such groups. In this group may be included 2-(1-aminoalkyl)epoxides, which are H-substituted or terminal

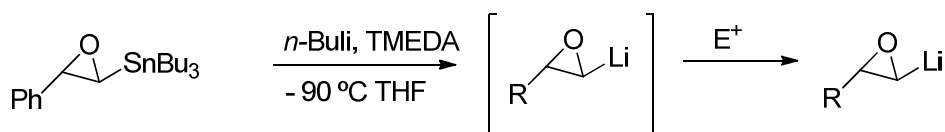
epoxides. From this point on we will focus on this kind of α -lithiated epoxides, and will be examined with more detail.

Although at first it seemed that an anion-stabilizing group needed to be present in the starting material (which may be a problem if it is not required in the final product), it is noteworthy that several methodologies have been developed to generate α -lithiated terminal epoxides lacking any stabilizing groups.

3.1.3. REACTIVITY OF TERMINAL α -LITHIATED EPOXIDES

As we have mentioned above, a potential problem with the route designed by Eisch and Galle is that an anion-stabilizing group needs to be present in the starting material and, if it is not required, removed in subsequent transformations.

In order to partially overcome these issues, Pflatz and coworkers¹³² were able to indirectly generate a simple α -lithiated terminal epoxide lacking any anion-stabilizing groups, by tin–lithium exchange.



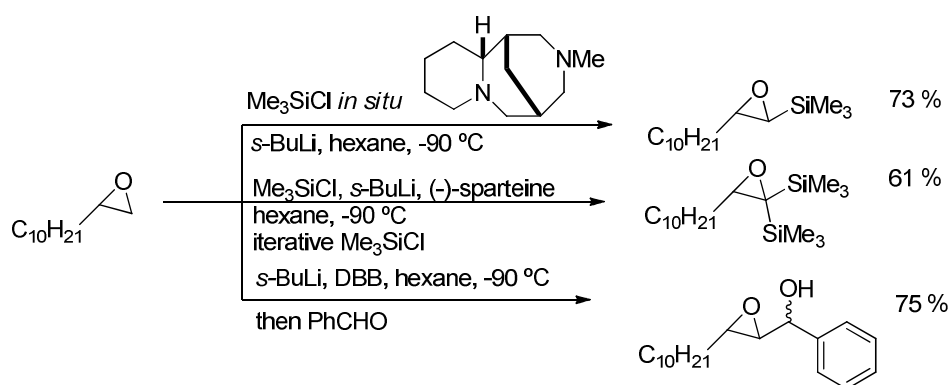
Scheme 3.6: α -Lithiated epoxides via tin-lithium exchange

More recently, Hodgson *et al.*¹³³ considered whether a simple terminal epoxide could be directly regio- and stereoselectively lithiated by treatment with an organolithium or lithium amide to generate a nonstabilized α -lithiated epoxide, which could undergo trapping with an electrophile. Treatment of terminal epoxides with *s*-BuLi in the presence of a diamine ligand generated α -

¹³² Lohse, P.; Loner, H.; Acklin, P.; Sternfeld, F.; Pflatz, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 615-618.

¹³³ Hodgson, D. M.; Norsikian, S. L. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 461-463.

lithiated terminal epoxides that could trap out Me_3SiCl *in situ* in good yields. Single *trans*-diastereomers of the α,β -epoxysilanes were isolated in all cases, indicating that the less sterically hindered epoxide ring proton was abstracted. As organosilyl substituents can act as anion-stabilizing groups to promote lithiation, and the *in situ* lithiation/silylation reaction could be extended into a one-pot method for the synthesis of α,α -epoxydisilanes from simple terminal epoxides by a direct double silylation reaction to access 1,2-disubstituted epoxides.¹³⁴ It was also developed the *N,N*-dibutylbispidine (DBB) as the optimum diamine ligand for trapping external electrophiles that are not compatible with *s*-BuLi. It is noteworthy that carbon-carbon bond formation could be achieved in this process.¹³⁵



Scheme 3.7: α -Lithiated epoxides via lithium amides

Judicious choice of reaction conditions allows these species to operate as nucleophiles, enolate equivalents, vinyl cation equivalents or carbenes.¹³⁶

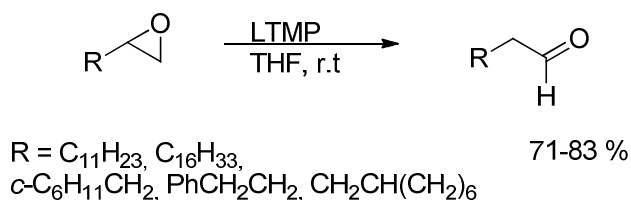
¹³⁴ Hodgson, D. M.; Kirton, E. H. M. *Synlett* **2004**, 1610-1612.

¹³⁵ (a) Hodgson, D.M.; Reynolds, N. J.; Coote, S. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4187-4189; (b) Hodgson, D. M.; Kirton, E. H. M., Miles, S. M.; Norsikian, S. L. M.; Reynolds, N. J.; Coote, S. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1893-1904.

¹³⁶ Hodgson, D. M.; Humphreys, P. G.; Hughes, S. P. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 269-279.

3.1.3.a. Epoxides as nucleophiles

The chemistry of α -lithiated epoxides grew considerably with the methodology developed by Yamamoto and co-workers,¹³⁷ where the 1,2-epoxialkanes were treated with 2,2,6,6-tetramethylpiperidide (LTMP) in THF at room temperature, promoting their transformation into aldehydes in good yields.

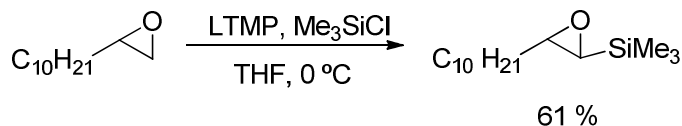


Scheme 3.8: Isomerisation of epoxides to aldehydes

Later, Hodgson and co-workers analysed the path this reaction goes through, and they observed that this isomerisation goes via an enamine formation, that hydrolyses on column chromatography on SiO_2 . It is noteworthy that the enamine has been isolated and characterized in the crude mixture.

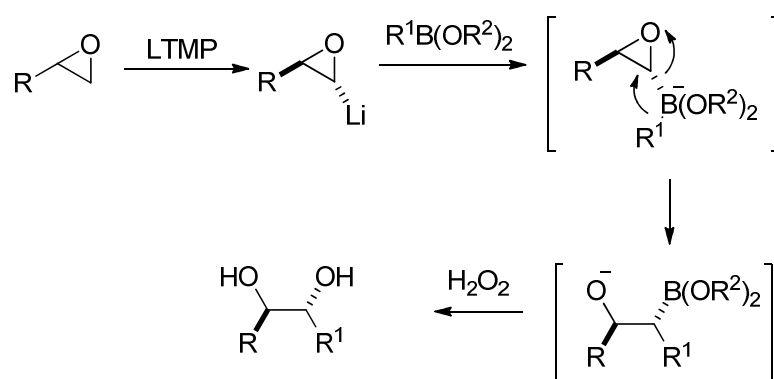
Their report demonstrated a stereoselective route to α -lithiated terminal epoxides, although it suggested a subsequent “rearrangement” to the enolate of the aldehyde (rather than the ketone) as the reaction pathway, which seemed unusual. The α -lithiated epoxides are generated at 0 °C (as opposed to the strict -90 °C required when using *s*-BuLi/diamine combinations), and also trapped with Me_3SiCl *in situ* to give single *trans*-diastereomers of α,β -epoxysilanes.

¹³⁷ Yanagisawa, A.; Yasue, K.; Yamamoto, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2103-2104.



Scheme 3.9: Trapping lithiated epoxides with TMSCl

More recently, Aggarwal et al.¹³⁸ have developed a new methodology in which terminal epoxides are lithiated by LTMP and then, the α -lithiated epoxides are trapped with boronic esters in a stereospecific manner, giving *syn*-1,2-diols. This process can be used iteratively to create triols containing four stereogenic centers through a second homologation with control over both, relative and absolute stereochemistry.



Scheme 3.10: Synthesis of 1,2-diols from lithiated epoxides

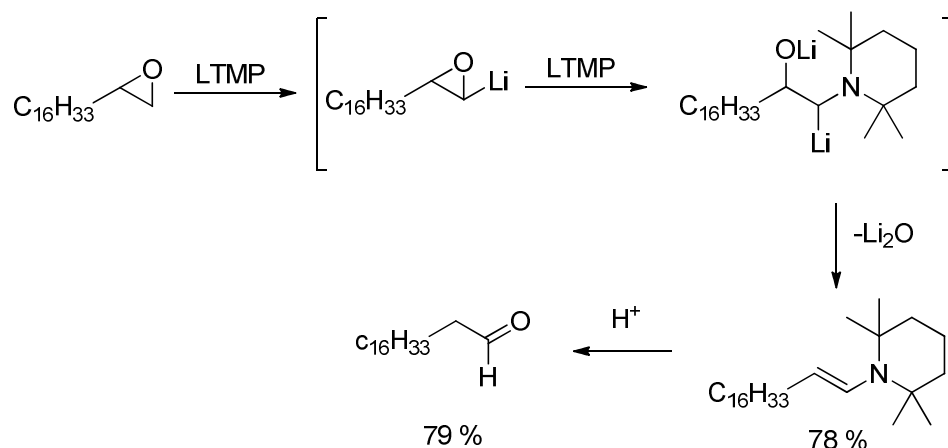
3.1.3.b. Epoxides as enolate equivalents

As it has been mentioned in the previous section, the isomerisation of epoxides to aldehydes via LTMP occurs through an enamine intermediate, which can be isolated as long as chromatographic treatment on silica is carried

¹³⁸ Vedrenne, E.; Wallner, D. A.; Vitale, M.; Schmidt, F.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 165-168.

out. This formation of the enamine gives the possibility for them to undergo C-alkylation, and therefore to act as enolate equivalents.

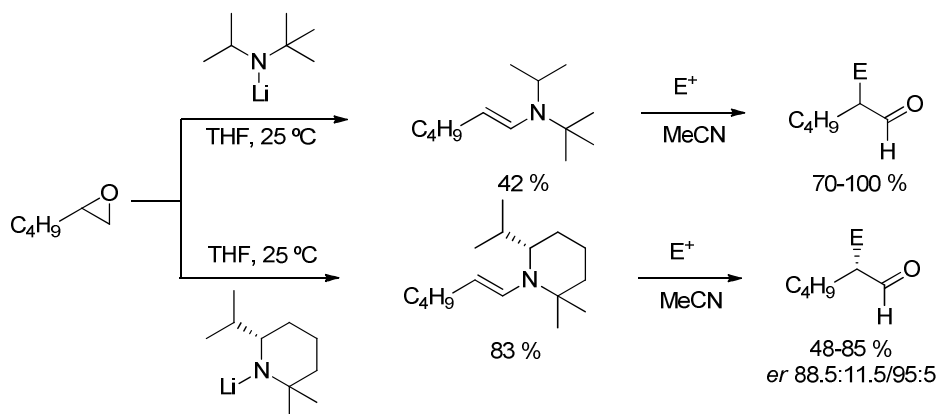
However, LTMP derived enamine, resulted to be with a high steric demand, so, for this reason, others lithium amides were assayed: *tert*-butylisopropylamide (LTBIPA)¹³⁹ and lithium 2,2,6-trimethylpiperidide (LTriMP)¹⁴⁰, which are slightly less bulky, to allow this C-alkylation successfully. In the particular case of LTriMP an asymmetric alkylation was observed.



Scheme 3.11: Isomerisation of epoxides to aldehydes via enamines

¹³⁹ Hodgson, D. M.; Bray, C. D.; Kindon, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6870-6871; (b) Hodgson, D. M.; Bray, C. D.; Kindon, N. D., Reynolds, N. J.; Coote, S. J.; Um, J. M.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1019-1028.

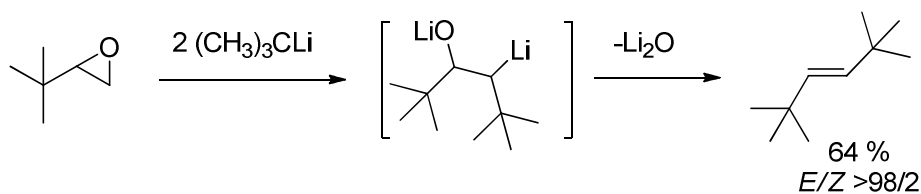
¹⁴⁰ Hodgson, D. M.; Kaka, N. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9958-9960.



Scheme 3.12: C-alkylation of lithiated epoxides

3.1.3.c. Epoxides as vinyl cations equivalents

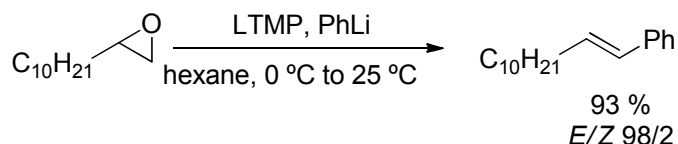
Reductive alkylation of epoxides is a potentially powerful synthetic process, involving a terminal epoxide functioning as a vinyl cation equivalent in a reaction with organolithiums to generate highly substituted olefins. This reaction was firstly observed in 1967.¹⁴¹ However, it suffered from a number of drawbacks: only simple alkylolithiums were effective partners in this chemistry, a bulky organolithium was needed for high *E*-selectivity, and at least 2 equivalents of organolithium were required.



Scheme 3.13: Reductive alkylation of epoxides

¹⁴¹ Crandall, J. K.; Lin, L. -H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4527-4528.

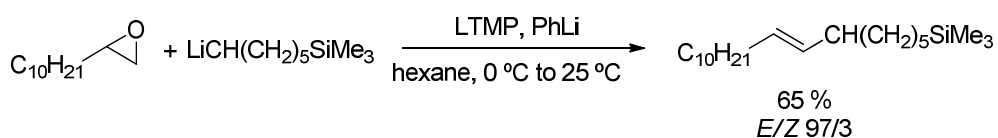
Later on, Hodgson *et al.*¹⁴² developed an alternative to this methodology in combining LTMP and an organolithium or a Grignard reagent, with LTMP acting to deprotonate the terminal epoxide and the organolithium/Grignard reagent then acting as a nucleophile on the transient carbenoid, with good yields and *E*-selectivity.



Scheme 3.14: Synthesis of (*E*)-alkenes mediated by LTMP and a organolithium reagent

Taking into account the final product, the authors concluded that α -lithiation of 1,2-epoxydodecane by LTMP resulted to be faster than by PhLi and faster than direct ring opening by PhLi; the *trans*-lithiated epoxide undergoes reaction with PhLi preferentially over LTMP and PhLi was not consumed in deprotonating the TMP generated by lithiation of the epoxide.

The synthesis of allylsilanes was also possible using $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{Li}$ or 1-(trimethylsilyl)hexyllithium with LTMP.



Scheme 3.15: Synthesis of allylsilanes mediated by LTMP and a organolithium reagent

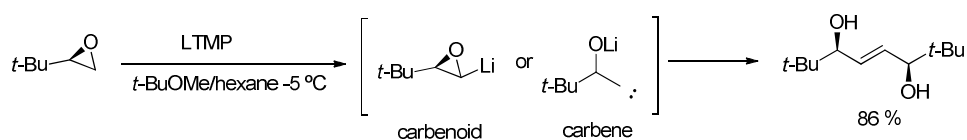
3.1.3.d. Epoxides as carbenoids

¹⁴² (a) Hodgson, D. M.; Fleming, M. J.; Stanway, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12250-12251;
(b) Hodgson, D. M.; Fleming, M. J.; Stanway, S. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4763-4773.

a) In dimerization

The carbenoid character of α -lithiated epoxides could be exemplified by their ability to undergo eliminative dimerization to 2-ene-1,4-diols, a process first observed in 1980¹⁴³ and that was later optimized by Hodgson *et al.*¹⁴⁴ for the dimerization of carbenoid epoxides, as a practical synthetic method for the construction of new carbon-carbon double bonds. This method was based on the one described to get to enamines (Scheme 3.11). By increasing the concentration of the reaction mixture, and specially by using a less coordinating solvent, the carbene character of the α -lithiated epoxide was increased, being possible to isolate the corresponding enediols (*cis* and *trans* mixtures).

When the dimerization was carried out with an enantiopure terminal epoxide, homochiral dimerization was observed, potentially resulting in only the (*E*)-enediol as a single diastereomer.

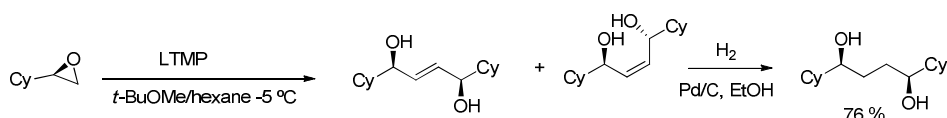


Scheme 3.16: (*Z*)-2-Ene-1,4-diol from an α -lithiated epoxide

This process is only possible when the steric bulk in γ -position is high. Otherwise, it was observed the competitive formation of the chiral (*Z*)-2-ene-1,4-diol, so it was necessary to carry out a hydrogenation of the *E/Z* mixture of 2-ene-1,4-diols derived from the oxirane to give a single and enantiopure 1,4-diol.

¹⁴³ Dhawan, K. L.; Gowland, T. D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 922.

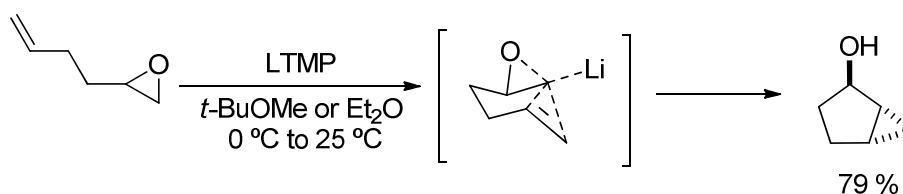
¹⁴⁴ Hodgson, D. M.; Bray, C. D.; Kindon, N. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2305-2308.



Scheme 3.17: 1,4-Diol from an α -lithiated epoxide followed by hydrogenation

b) In intramolecular propanation¹⁴⁵

When LTMP was made react with unsaturated terminal epoxides, an intramolecular cyclopropanation was induced. The reaction provided an access to bicyclo alcohols in a stereoselective fashion, *via* a chair-like transition state, as it can be envisaged on Scheme 3.18.



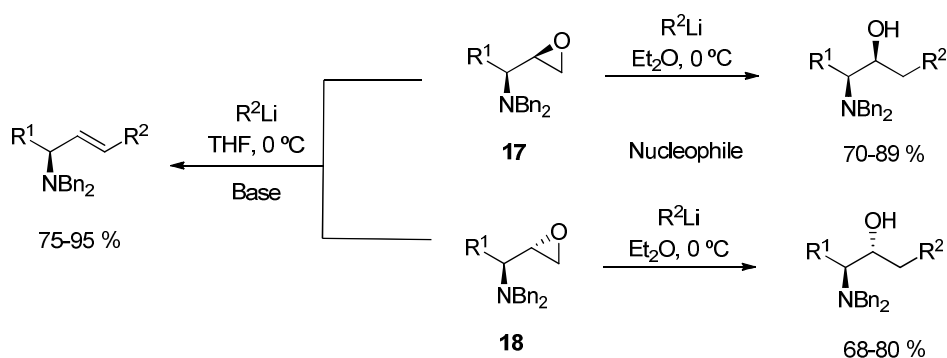
Scheme 3.18: Intramolecular cyclopropanation from unsaturated terminal epoxides

To the best of our knowledge, although the reactivity of epoxides has been widely investigated, no study of reactivity of 2-(1-aminoalkyl)epoxides derived from α -aminoepoxides has been previously carried out. For this reason, from a synthetical point of view, it seemed to be interesting the study of the reactivity of these particular chiral epoxides with different lithium amides towards the synthesis of synthetically interesting α -aminoacid derived enantiopure compounds.

¹⁴⁵ Hodgson, D. M.; Chung, Y. K.; Nuzzo, I.; Freixas, G.; Kulikiewicz, K. K.; Cleator, E.; Paris, J. M. J. *Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4456-4462.

3.2. RESULTS AND DISCUSSION

Previously, our investigation group have studied the reactivity between 2-(1-aminoalkyl)epoxides **17** and **18** and organolithium compounds. Depending on the reaction conditions, it has been reported the transformation of aminoepoxides into enantiopure allylamines with (*E*)-stereoselectivity, by reaction in THF at 0 °C with various organolithium compounds.³⁹ If the reaction takes place in Et₂O instead of THF, the reactivity of the organolithium species change, and they produce the nucleophilic opening of the oxirane ring, obtaining enantiopure β-aminoalcohols.³⁸



Scheme 3.19: Reactivity between aminoepoxides and organolithiums compounds

Interested as we are in the development of new applications of enantiopure (2*R*,1'*S*)- or (2*S*,1'*S*)-2-(1-aminoalkyl)epoxides **17** and **18**, and motivated by the previous studies concerning aminoepoxides and different organolithium species, we decided to carry out a study of the reactivity of these aminoepoxides and lithium amides. To the best of our knowledge, no such study has been made up to date.

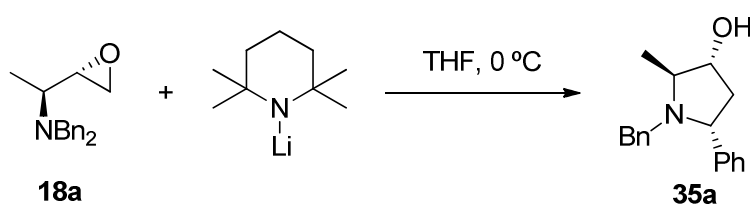
3.2.1. REACTIVITY OF (2*S*,1'*S*)-2-(1-DIBENZYLAMINOETHYL)EPOXIDES

Our first attempts were performed using the *anti*-aminoepoxide derived from *L*-alanine **18a** as the starting material model, and 2,2,6,6 lithium tetramethylpiperidide (LTMP). LTMP was chosen as the hindered lithium amide to use, as it has been widely used as a strong but non-nucleophilic base in reactions with epoxides, as it has been mentioned in the *Literature Review* from this Chapter.

The treatment of 1 eq. **18a** with a 0.5 M solution of LTMP (4 eq.) was performed in THF at 0 °C. Surprisingly, in the reaction mixture, there was no evidence of aldehyde isomerization derived from enamine formation, which

may be expected at first, as they are already been described in the literature.¹³⁷

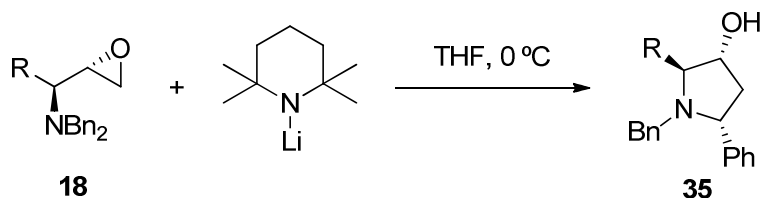
¹H-NMR and ¹³C-NMR from the crude mixture, as well as HSQC and HMBC experiments, showed the formation of another non-expected product. Its nature, a hydroxypyrrolidine, led us to think about the existence of another process different from the lithiation, and subsequent enamine formation, of the oxirane ring. Instead, a lithiation of the benzylic position of the –NCH₂Ph carbón may take place, and afterwards, an intramolecular oxirane ring opening from this intermédiaire may lead to the final product.



Scheme 3.20: Pyrrolidine formation from **18a** and LTMP

To establish the generality and limitations of this transformation, the reaction was also performed utilizing other *anti*-amino epoxides **18b-f**. Thus, under the same reaction conditions, enantiopure 3-hydroxypyrrolidines were obtained from aminoepoxides **18b-f**. In all cases the transformation took place with total regio- and stereoselectivity, as is shown

Table 3.1: Synthesis of 3-hydroxypyrrolidines **35**

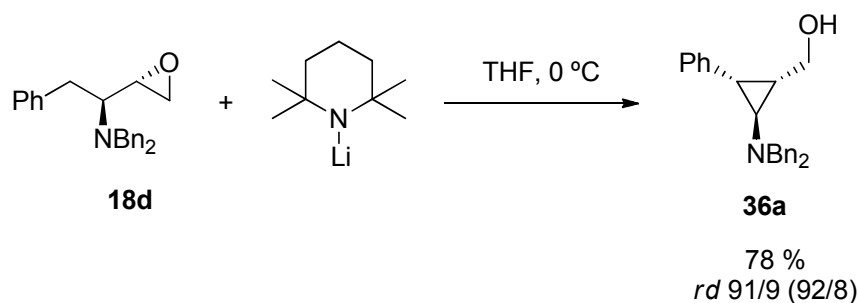


Entry	18	35	R	<i>dr</i> ^a	Yield (%) ^b
-------	----	----	---	------------------------	------------------------

1	18a	35a	Me	95/5(>98/2)	78
2	18b	35b	<i>i</i> -Bu	91/9 (91/9)	85
3	18c	35c	<i>i</i> -Pr	90/10(91/9)	80
4	18e	35e	Cy	91/9 (92/8)	80
5	18f	35f	TBSO	96/4 (98/2)	75

^a As determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixtures; *dr* of aminoepoxides **18** is given in brackets. ^b Isolated yields of analytically pure compounds **35**.

However, when the reaction was performed on the *anti*-aminoepoxide, derived from phenylalanine **18d**, a cyclopropane **36** instead of the expected pyrrolidine was obtained.



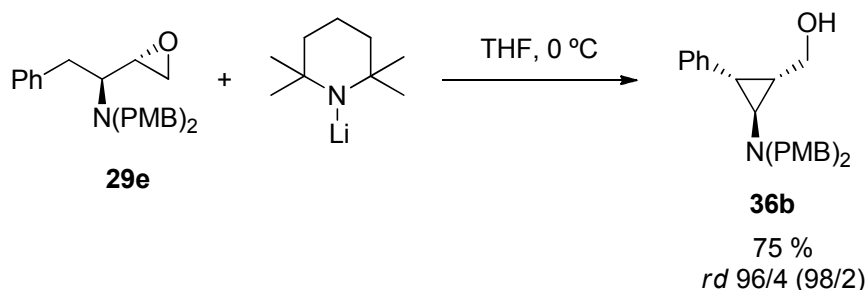
3.2.1.a. Influence of the *N*-aryl protecting group

The *N,N*-dibenzylaminogroup is known to drive the stereocontrol of reactions of aminoepoxides

We decided to investigate the influence of the protecting aminogroup, using the new aminoepoxides synthesised in Chapter 2, where the protecting group is *p*-methoxybenzyl.

So, under the same reaction conditions to obtain compound **36**, the same reaction was performed with *anti*-aminoepoxide **29e**. To our delight, the corresponding cyclopropane **36b** was isolated as a single diastereoisomer in

similar yield. That indicates that the *N*-aryl protecting group does not have influence in the formation of these 3-membered rings derived from *L*-phenylalanine epoxides.



3.2.1.b. Influence of the solvent

As mentioned in the *Literature Review* from this chapter, reactivity of lithium hindered amides with epoxides can be modulated by reactions conditions. Among these conditions, the solvent used in the reaction turns out to be one crucial parameter of the process.

As we have just seen, the first attempts to study the reactivity of 2-(1-aminoalkyl)epoxides were carried out in THF, taking as a model the methodologies described in the literature. It has also been described the different behaviour of α -lithiated epoxides if the polarity of the solvent varies.

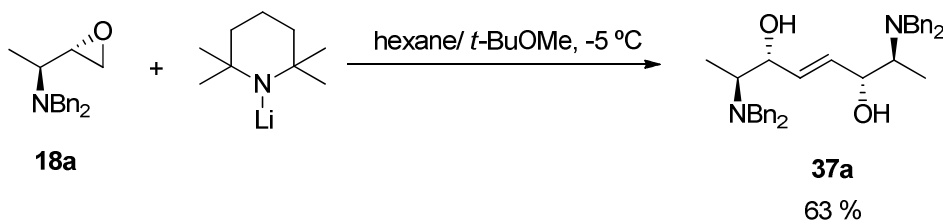
Thus, we carried our several reactions with **18a** using different solvents (Table 3.2).

Table 3.2: Influence of the solvent in the reactivity of **18a** with LTMP

Entry	18	eq. LTMP	Solvent	<i>dr</i> ^a	Yield (%) ^b
1	18a	4	THF	95/5(>98/2)	78
2	18a	4	Et ₂ O	94/6(>98/2)	75
3	18a	4	CH ₂ Cl ₂	--	0

^a As determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixtures; *dr* of aminoepoxides **18** is given in brackets. ^b Isolated yields of analytically pure compounds **35**.

There was no significant differences when Et₂O was used instead of THF, obtaining the hydroxypyrrolidine **35a** in comparable yield. When CH₂Cl₂ was used, no reaction occurred, as LTMP is not formed in such solvent. Finally, a screening concerning non-polar solvents was made. When the reaction was carried out in a mixture of *t*-BuOMe and hexane, a different reactivity was observed. In the crude mixture is was identified the 2-ene-1,4-diol **37a**, resulting from the dimerization of the α -lithiated epoxide from **18a**, along with **35a** as a subproduct. This facts confirms the influence of the solvent in the process. As hexane is a non-polar solvent, the carbene character of the α -lithiated epoxide grows, changing the path the reaction goes through. The presence of **35a** may be due to the *t*BuOMe presence in the reaction solution. However, LTMP precipitates from hexane when generated at concentrations over 0.2 M, so it must be added as a solubilizing cosolvent.



Scheme 3.21: Synthesis of enediol **37a**

3.2.2. REACTIVITY OF (2*R*,1'*S*)-2-(1-DIBENZYLAMINOETHYL)EPOXIDES

In order to explore the general scope of the processs, our next step was to carry out the reaction with the *syn*-aminoepoxide derived from *L*-alanine **17a** as the starting material model, and LTMP. Unfortunately, under the same reaction conditions used to afford hydroxypyrrolidine **35a**, no reaction was observed.

Several attempts were performed under different reactions conditions, as depicted in Table 3.3. However, no reaction took place, recovering in all cases the starting aminoepoxide.

Table 3.3: Preliminary studies of the reactivity between aminoepoxide **17a** and LTMP

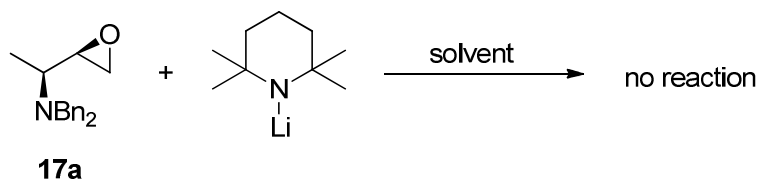
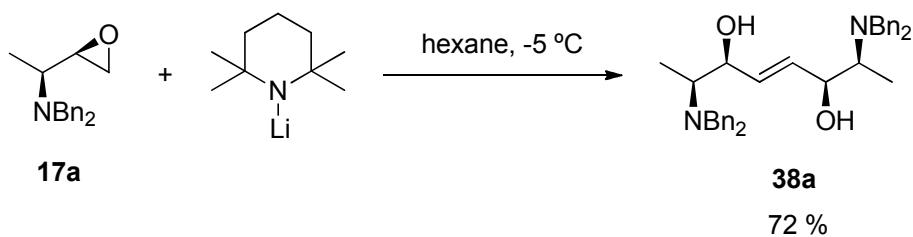


Table 3.4: Preliminary studies of the reactivity of **17a** and LTMP

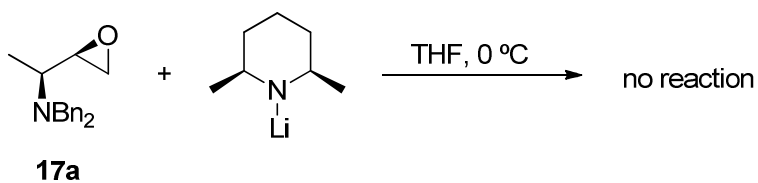
Entry	17	eq. LTMP	[LTMP] (M)	Solvent	T	Yield (%)
1	17a	4	0.5	THF	0 °C	--
2	17a	4	0.5	THF	0 to 25 °C	--
3	17a	4	1.0	THF	0 °C	--
4	17a	4	0.5	Et ₂ O	0 °C	--
5	17a	8	0.5	THF	0 °C	--
6	17a	4	0.5	CH ₂ Cl ₂	0 °C	--

No changes in the amount of equivalents or concentration of base used or temperature of the reaction, nor polarity of solvents, which were varied from THF, Et₂O and CH₂Cl₂, resulted in the formation of any product.

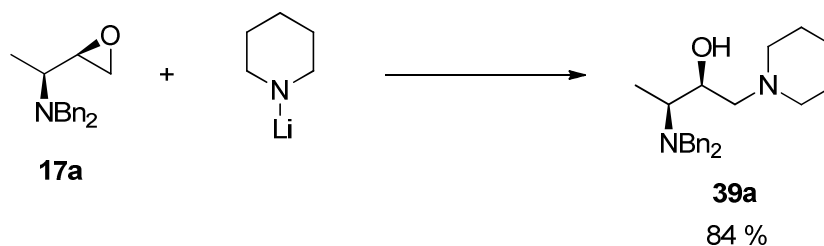
Only when the reaction was performed in hexane at -5 °C, an enediol **38a** was obtained, diastereoisomer from **37a**.

Scheme 3.22: Synthesis of **38a**

Due to their high hinderance, we decide to change the amide used. Then, an amide from the same naturaleza that LTMP but less hindered, lithium *cis* 2,6-dimethylpiperidide (LDMP) was chosen. Once again, no reaction occurred.

Scheme 3.23: Reactivity of **17a** with LDMP

Finally, reaction between epoxide **17a** and lithium piperidide was performed. As expected, this amide acted like a nucleophile rather than a base (due to its low hinderance) and did not carry out a lithiation process, but the product obtained was the one derived of its addition to the epoxide.



Scheme 3.24: Reactivity of **17a** with lithium piperidide

This lack of reactivity of *syn*-aminoepoxide **17a** versus lithium amides in THF can be explained regarding the steric impediments of the *N,N*-dibenzylaminogroup of the epoxide itself. The different reactivity between *syn* and *anti* aminoepoxides **17** and **18**, respectively, evidence the importance of the relative configuration of the oxirane, and will be discussed in the mechanistic proposal in more detail.

Studies directed toward fully delineating the factors involved in these transformations, the generality of the reaction and the use of other hindered lithium amides, such as LDA, to overcome synthetic difficulties are currently under investigation in our laboratory.

3.2.3. DETERMINATION OF STRUCTURE AND RELATIVE CONFIGURATION

The total regio- and stereoselectivity of the reaction was established by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy experiments on crude reaction mixtures. The analysis of the spectra showed that the hydroxypiperidines and cyclopropanes were isolated as a mixture of diastereoisomers that features the same relationship to that displayed from the aminoepoxides **18**, used as starting materials respectively. Therefore, the ring-opening process results to be stereospecific.

The structure of compounds **35** and **36** was assigned based on ^1H , ^{13}C , HMBC and HSQC NMR experiments. The relative configuration was established

from NOESY experiments of **35b** and **36a**, showing a *cis* disposition of the $H_{b,c}$ and H_a protons on compound **35b**, and a *cis* disposition for protons $H_{a'}$ and $H_{c'}$, and for protons $H_{b'}$ and $H_{d'}$ in the case of compound **36a** (Figure 3.1). Given that the stereochemistry of the *CHN* carbon center is fixed on the starting material, the results of nOe experiments were also used as a proof for elucidating the absolute stereochemistry of compounds **35** and **36**.

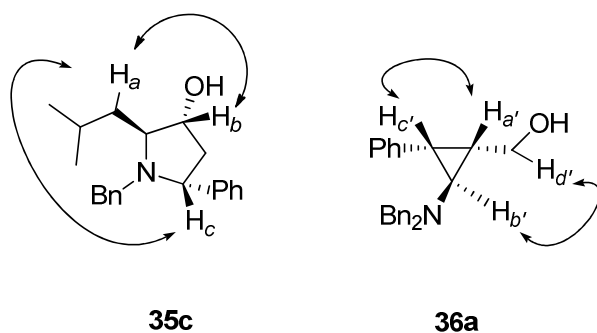


Figure 3.1: NOESY effect observed on compounds **35c** and **36a**

The structure of compounds **37a** and **38a** was assigned based on ^1H , ^{13}C , HMBC and HSQC NMR experiments. The relative configuration of the double bond was established based on previous studies of similar processes.^{143,144}

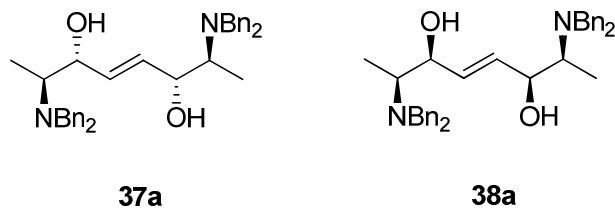
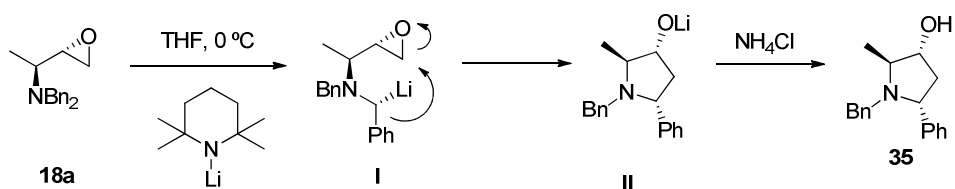


Figure 3.2: Relative configuration of **37a** and **38a**

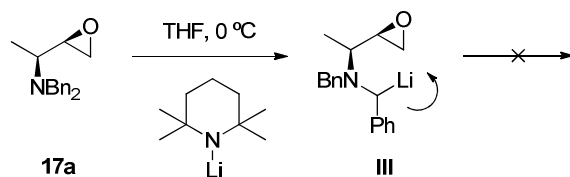
3.2.4. MECHANISTIC PROPOSAL

A plausible mechanism for the synthesis of products **35** involves an initial lithiation of the benzylic position from the *N,N*-dibenzylamino group of the corresponding aminoepoxide **18**. Initially, LTMP would take a proton from this benzylic position, generating lithiated intermediate **I**. Then, this lithiated compound **I** would undergo an intramolecular cyclation, by nucleophilic attack onto the epoxide. The opening of the oxirane ring by the lithiated carbon occurs on the less substituted carbon atom of the cycle to afford alcoholate **II**. Finally, hydrolysis would afford the corresponding 3-hydroxypyrrolidines **35**. The regiochemistry of the ring-opening of oxirane could be governed by the size of the generated heterocycle, the formation of five-membered ring being favoured over a four membered-ring.



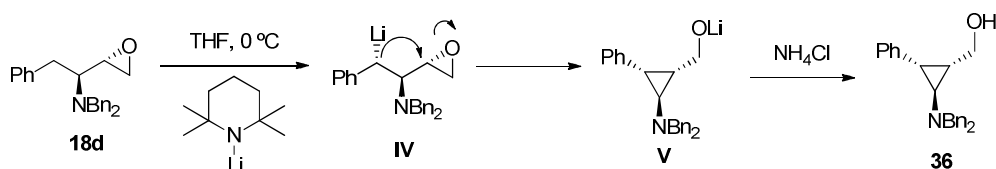
Scheme 3.25: Mechanistic proposal for the synthesis of **35**

In the case of the aminoepoxides **17**, the nucleophilic attack from the lithiated intermediate **III** can not be successful due to the steric impediments between the oxirane ring and the dibenzylaminogroup. The epoxide and the dibenzylaminogroup are in a *syn* disposition. Therefore, the less substituted carbon of the oxirane is not accessible.



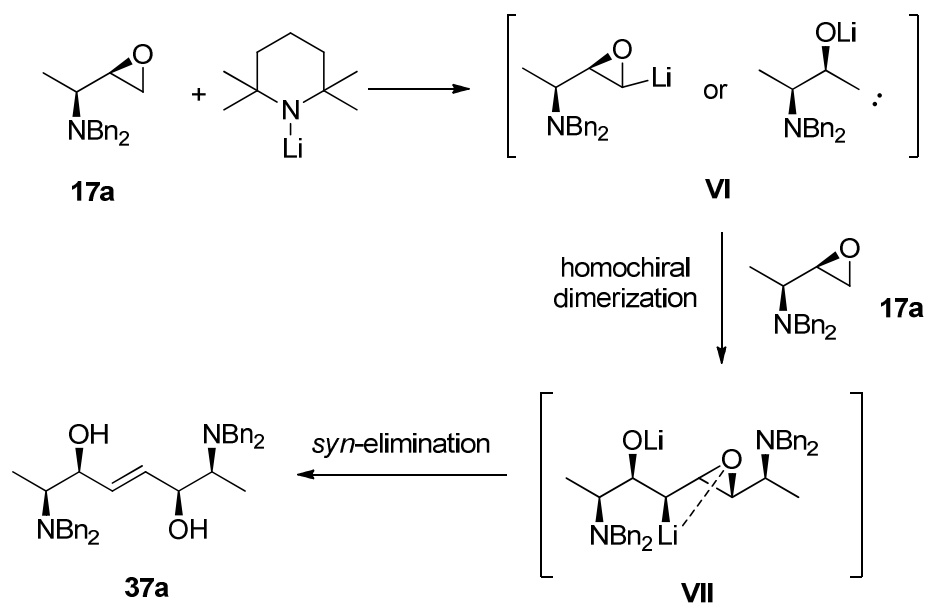
Scheme 3.26: Reactivity of aminoepoxides **17**

When the reaction was performed from **18e**, a different process took place. In this case, the lithiation would be carried out in the benzylic position of the phenyl group of the aminoepoxide backbone, rather than on the benzylic position of the *N*-benzyl group. Also, the oxirane ring-opening process takes place on the less substituted carbon center, affording a three membered-ring (Scheme 3.27).



Scheme 3.27: Mechanistic proposal for the synthesis of **36**

From a mechanistic point of view, the formation of enediols **37a** and **38a** in a non-polar solvent, such as hexane, can be explained due to the carbenoid character of α -lithiated epoxides, which is exemplified by their ability to undergo eliminative dimerization. Thus, we assume the formation of a *trans*- α -lithiated oxirane **V**. Then, one lithiated epoxide acts as a nucleophile to another acting as an electrophile, leading to intermediate **VI** and finally undergo *syn*-elimination, to yield the corresponding 2-ene-1,3-diols.



Scheme 3.28: Mechanistic proposal for the synthesis of **37a** and **38a**

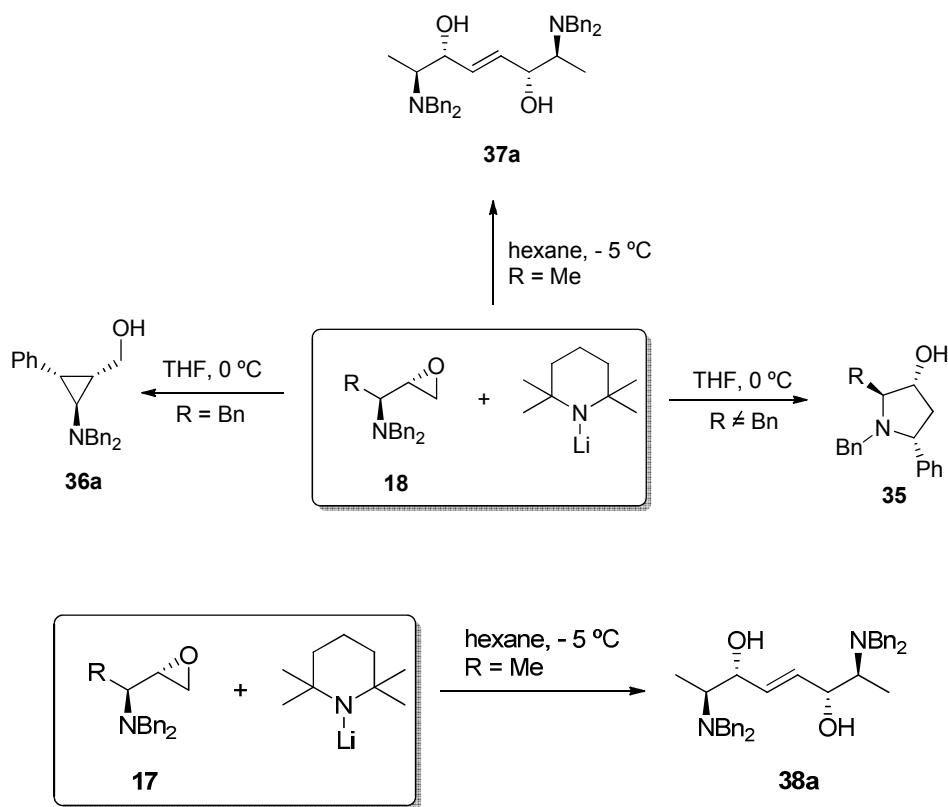
3.2.5. CONCLUSIONS

The results described in this chapter can be depicted in Scheme 3.29, and in conclusion, it can be said that:

- a) A new process of anti-aminoperoxides **18** and LTMP has been described, affording enantiopure 3-hydroxypyrrolidines or cyclopropanes depending on the aminoacid-based starting material.
- b) The reactivity of *syn*-aminoperoxides **17** has been studied, detecting no reactivity in the same reactions conditions as their anti analogues.
- c) The first results concerning the study of the reaction conditions on the reactivity of aminoepoxides **17** and **18** and hindered lithium

aides are described. Thus, using a mixture of hexane/*t*-BuOMe as solvent, enantiopure ene diols are obtained.

- d) A mechanistic proposal has been exposed to try to explain the experimental results.



Scheme 3.29: Graphic summary

PARTE EXPERIMENTAL

GENERAL

A.- Condiciones de trabajo y disolventes

Todas las operaciones que implicaron la manipulación de compuestos organometálicos u otros sistemas sensibles a la humedad fueron realizadas en atmósfera inerte de nitrógeno (>99.95 %), utilizando para transvasar sus disoluciones jeringas de vidrio o de plástico, indistintamente. Los aparatos de vidrio fueron secados y evacuados antes de ser utilizados en las reacciones realizadas en atmósfera inerte.

Las mezclas frigoríficas utilizadas para las reacciones a temperaturas menores de -15 °C fueron preparadas utilizando nitrógeno líquido y acetona o dietiléter, en función de la temperatura de trabajo requerida, mientras que las correspondientes para temperaturas entre -15 °C y 0 °C se prepararon con mezclas de hielo y sal.

Todos los disolventes fueron destilados con anterioridad a su utilización, y para las reacciones realizadas en atmósfera inerte fueron secados previamente de la siguiente manera:¹⁴⁶

- Tetrahidrofurano, éter etílico y tolueno: fueron secados refluir sobre sodio hilado bajo atmósfera inerte, y utilizando benzofenona como indicador, siendo destilados inmediatamente antes de ser utilizados.

- Diclorometano: fue secado bajo atmósfera inerte sobre pentóxido de fósforo durante 24 horas. Posteriormente, fue destilado y almacenado bajo atmósfera inerte.

B.- Reactivos de partida

¹⁴⁶ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. en *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, 1996.

General

Algunos reactivos líquidos, tales como aldehídos, cetonas o aminas, fueron destilados antes de ser utilizados. Los restantes fueron adquiridos con la mejor calidad comercial posible y fueron utilizados sin posterior purificación.

Se usó samario en polvo (-40 mallas) de la marca Strem.

El metillitio fue adquirido comercialmente como complejo con bromuro de litio, como disolución 1.5 M en éter etílico.

El *n*-butillitio fue adquirido comercialmente como disolución 1.6 M en hexano.

Las α -amino- α' -clorometilcetonas y aminoepóxidos se prepararon de acuerdo con lo descrito en la bibliografía.⁴

C.- Cromatografía

Las purificaciones por cromatografía de columna fueron realizadas utilizando gel de sílice 60 de 230-400 mallas, como fase estacionaria. La fase móvil empleada se especificará en cada caso.

La cromatografía de capa fina fue realizada usando placas de gel de sílice 60 con indicador F₂₅₄, sobre soporte de aluminio, revelándose por exposición a luz UV o a una disolución de permanganato sódico en agua y posterior calentamiento.

No fue necesario destilar los disolventes empleados para cromatografía, debido a que fueron adquiridos con un elevado grado de pureza.

D.- Técnicas analíticas

-Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)

Fueron utilizados los siguientes espectrómetros: Bruker AC-200, Bruker AC-300, Bruker DPX-300 y Bruker AMX-400.

Los valores de los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm), empleando como referencia interna tetrametilsilano (TMS) para experimentos de ¹H RMN y el disolvente deuterado utilizado para los de ¹³C RMN.

Los valores de las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertzios (Hz) en todos los casos. Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes: (s) = singulete; (d) = doblete (t) = triplete; (c) = cuatriplete; (m) = multiplete.

Para la asignación de señales de ^{13}C RMN se han realizado experimentos DEPT con secuencias de pulsos apropiadas.

Los excesos diastereoisoméricos se determinaron por integración de las señales de ^1H RMN o bien mediante cromatografía de gases, acoplada con un detector de masas.

-Espectrometría de masas

Fue empleado un espectrómetro Agilent 5973N A, para obtener los espectros de baja resolución (MS), y un espectrómetro Finnigan-Mat 95-S, para los de alta resolución (HRMS).

En ambos casos, se llevaron a cabo mediante fragmentación por impacto electrónico (70 eV), bombardeo con átomos rápidos (FAB) e ionización química a atmósfera inerte (APCI) o por electrospray (ESI), introduciendo la muestra directamente o a través del cromatógrafo de gases.

-Espectrometría infrarroja (IR)

Fueron utilizados los espectrómetros Mattson 3000 FTIR y Perkin Elmer 1720-X FTIR. Se usaron muestras puras entre ventanas de NaCl. Sólo son suministradas las absorciones más características en cm^{-1} .

-Rotación Específica

Las medidas de las rotaciones ópticas se realizaron en un polarímetro Perkin Elmer 241, con lámpara de sodio. La concentración de la muestra, se expresa en g/100 mL.

-Análisis de Rayos X

Los datos experimentales se midieron en un difractómetro Brucker-Nonius Kappa CCD con detector de área y tubo de Cu. Las estructuras se resolvieron por métodos directos usando el programa SHELXS97 y se refinaron

General

anisotrópicamente utilizando el programa SHELXS97. Los gráficos se realizaron mediante el programa EUCLID.

-Cromatografía líquida (HPLC)

Las cromatografías líquidas de alta presión (HPLC), se registraron en un cromatógrafo AGILENT 1100 SERIES.

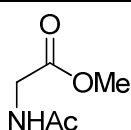
CAPÍTULO 1

Obtención de los α,β -dehidro- α -aminoésteres 6

a) Síntesis de *N*-Acetilglicinato de metilo 2

Se parte de una suspensión de *N*-acetilglicina **1** (1 eq., 100 mmol) en MeOH (60 mL), a la que se añade SOCl_2 (2 eq., 200 mmol) a 0 °C. La disolución resultante se deja agita a temperatura ambiente 16 horas. El correspondiente *N*-acetilglicinato de metilo **2** se obtiene como un sólido incoloro tras eliminación de disolventes a presión reducida, con un 90 % de rendimiento.

N-Acetilglicinato de metilo (2)



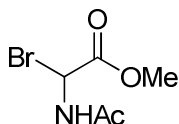
$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_3$ (131.13 g/mol)

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, MeOD): δ 3.95 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)

b) Síntesis de α -Bromo-*N*-acetilglicinato de metilo 3

Se calienta a reflujo una suspensión de **2** (1 eq., 30.5 mmol) y *N*-bromosuccinimida (1.1. eq, 33.5 mmol) en CCl_4 (250 mL), durante 5 horas e irradiación con una lámpara de 100 W. La mezcla de reacción se filtra, y tras eliminación de disolventes, se obtiene el derivado α -bromado **3** como un aceite naranja con un 85 % de rendimiento.

α -Bromo-*N*-acetilglicinato de metilo (3)



$\text{C}_5\text{H}_8\text{BrNO}_3$ (210.03 g/mol)

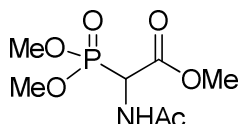
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.10 (d ancho, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 169.2 (C), 167.3 (C), 53.7 (CH_3), 48.8 (CH), 23.3 (CH_3)

c) Síntesis de 2-Acetilamino-2-(dimetilfosforil)acetato de metilo 4

El α -bromo-*N*-acetilglicinato de metilo **3** (1 eq., 6.9 mmol) se disuelve en acetato de etilo (38 mL), y se adiciona P(OMe)₃ (1 eq., 6.9 mmol). Tras 16 horas de reacción a temperatura ambiente, y eliminación de disolventes a presión reducida, se obtiene el 2-acetilamino-2-(dimetilfosforil)acetato de metilo **4**, un aceite amarillo, con un 80 % de rendimiento.

2-Acetilamino-2-(dimetilfosforil)acetato de metilo (4)



C₇H₁₄NO₆P (239.16 g/mol)
R_f = 0.08 (hexano/AcOEt 1:1)
 IR 1747, 1653 cm⁻¹

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6.60 (s ancho, 1H), 5.22 (d, *J* = 8.87 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 170.0 (C), 167.0 (C), 54.4 (CH₃), 54.2 (CH₃), 53.3 (CH₃), 50.0 (d, *J* = 148.9 Hz, CHP), 22.7 (CH₃)

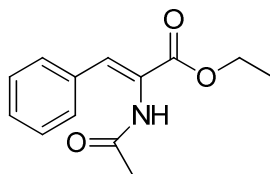
MS (ES⁺): *m/z* (%): 298 [MNH₄⁺ + MeCN] (100)

HRMS (ES⁺): Calculado para C₇H₁₄NONaP⁺[M+Na⁺] 262.0456, encontrado 262.0463

d) Síntesis de *N*-Acetildehidroaminoésteres 6

Se adiciona 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG) (1.05 eq., 2.70 mmol) a una disolución de **4** (1.1 eq., 2.84 mol) en THF (10.5 mL) a -78 °C. Después de agitar 15 minutos, se añade el correspondiente aldehído (1 eq., 2.58 mmol), y se deja reaccionar 2 horas a -78 °C, y luego 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se diluye con acetato de etilo (10 mL) y se hidroliza la reacción con una disolución saturada de NH₄Cl. Tras extracción con acetato de etilo (3 x 10 mL), la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se eliminan disolventes a presión reducida. La purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna (Hexano/Acetato de Etilo 1:1) conduce a los correspondientes dehidroaminoácidos puros con buenos rendimientos.

(Z)-2-Acetilamino-3-fenilacrilato de etilo (6a)



$C_{13}H_{15}NO_3$ (233.26 g/mol)

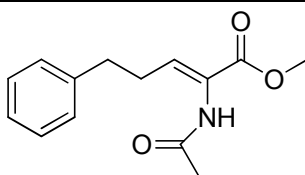
$R_f = 0.20$ (hexano/AcOEt 5:1)

IR 3276, 3062, 2983, 1736, 1654, 1371 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61 (s, 1H), 7.52-7.19 (m, 5H), 4.23 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.6 (C), 165.0 (C), 133.1 (C), 131.9 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 124.6 (C), 61.2 (CH_2), 22.4 (CH_3), 13.8 (CH_3)

(Z)-2-Acetilamino-3-fenil-2-pentenoato de metilo (6b)



$C_{14}H_{17}NO_3$ (247.29 g/mol)

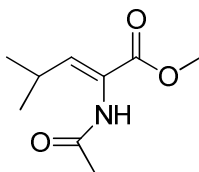
$R_f = 0.23$ (hexano/AcOEt1:1)

IR 3267, 2952, 1721, 1667, 1519, 1437 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.13 (m, 5H), 6.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.47 (c, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.04 (s, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.6 (C), 164.9 (C), 140.8 (C), 137.4 (CH), 128.2 (4 x CH), 125.9 (CH), 125.4 (C), 52.1 (CH_3), 33.9 (CH_2), 30.3 (CH_2), 22.9 (CH_3)

(Z)-2-Acetilamino-4-metil-2-pentenoato de metilo (6c)



$C_9H_{15}NO_3$ (185.22 g/mol)

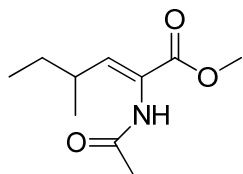
$R_f = 0.22$ (hexano/AcOEt1:1)

IR 3270, 1719, 1670, 1522, 1437, 1320 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.72 (s ancho, 1H), 6.52 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.68-2.45 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.1 (C), 165.4 (C), 145.9 (CH), 122.9 (C), 52.3 (CH_3), 28.1 (CH), 23.3 (CH_3), 21.5 (2 x CH_3)

(Z)-2-Acetilamino-4-metil-2-hexenoato de metilo (6d)



$C_{10}H_{17}NO_3$ (199.25 g/mol)

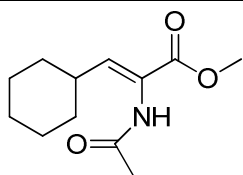
$R_f = 0.21$ (hexano/AcOEt 1:1)

IR 3426, 1722, 1668, 1520, 1436, 1373 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.88 (s ancho, 1H), 6.48 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.44-2.31(m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.36 (q, $J = 1.8$ Hz, 2H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.2 (C), 165.2 (C), 144.9 (CH), 124.2 (C), 52.2 (CH_3), 34.5 (CH), 28.9 (CH_2), 23.0 (CH), 18.8 (CH_3), 11.5 (CH_3)

(Z)-2-Acetilamino-3-ciclohexilacrilato de metilo (6e)



$C_{12}H_{19}NO_3$ (225.28 g/mol)

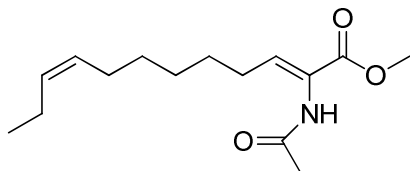
$R_f = 0.25$ (hexano/AcOEt1:1)

IR 3354, 2929, 1718, 1520, 1448, 1371 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.87 (s ancho, 1H), 6.54 (d, $J = 9.93$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.72 (aparente d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.42-0.97 (m, 10H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.0 (C), 165.4 (C), 144.2 (CH), 123.2 (C), 52.2 (CH_3), 37.5 (CH), 31.3 (2 x CH_2), 25.7 (CH_2), 25.3 (2 x CH_2), 23.2 (CH_3)

(Z)-2-Acetilamino-2,9-dodecadienoato de metilo (6f)



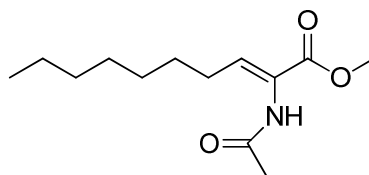
$C_{15}H_{25}NO_3$ (267.36 g/mol)

$R_f = 0.48$ (hexano/AcOEt 1:1)

IR 3265, 1729, 1668, 1520, 1436, 1372 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (s ancho, 1H), 6.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.32-5.17 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.07-1.93 (m, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.39-1.15 (m, 6H), 0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.7 (C), 165.0 (C), 139.1 (CH), 131.3 (CH), 128.6 (CH), 124.9 (C), 52.0 (CH_3), 29.2 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.4 (CH_2), 27.8 (CH_2), 26.6 (CH_3), 22.8 (CH_2), 20.2 (CH_2), 14.0 (CH_3)

(Z)-2-Acetilamino-2-dodecenoato de metilo (6g)C₁₃H₂₃NO₃ (241.33 g/mol)R_f = 0.35 (hexano/AcOEt 1:1)IR 3275, 2927, 1732, 1648, 1545, 1374 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.66 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.25-1.95 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.49-1.15 (m, 10H), 0.84 (t, J = 6.5 Hz, 3H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.6 (C), 165.1 (C), 139.3 (CH), 124.8(C), 52.1 (CH₃), 31.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.6 (CH₂), 28.0 (CH₂), 23.0 (CH₃), 22.4 (CH₂), 13.9 (CH₃)

Preparación de una disolución de 1.2 mmol de Sml₂ empleando baño de ultrasonidos¹⁴⁷

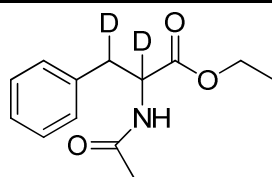
Sobre una suspensión de samario en polvo (1 eq., 1.2 mmol) en THF seco (12 mL) se adiciona de una vez, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, CH₂I₂ (1 eq., 1.2 mmol). Tras 10 minutos en el baño de ultrasonidos se obtiene una disolución de color azul intenso de Sml₂.

Obtención de α,β-dideuterio-α-aminoésteres 8

Sobre una disolución del correspondiente α,β-dehidro-α-aminoéster **6** (1 eq., 0.2 mmol) en D₂O previamente desoxigenada (2 mL) y THF (2 mL), se añade una disolución de Sml₂ (6 eq., 1.2 mmol) en THF (15 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 30 minutos. A continuación se hidroliza la reacción con una disolución acuosa de HCl 0.1 M (5 mL), se extrae con Et₂O (3 x 5 mL), la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se eliminan disolventes a presión reducida. Los crudos fueron purificados por columna cromatográfica en sílica gel (Hexano/Acetato de Etilo 5:1).

¹⁴⁷ Una disolución de Sml₂ preparada a través del método descrito en: Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Bardales, E.; Huerta, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1775-1778.

2-Acetilamino-2,3-dideuterio-3-fenilpropanoato de etilo (8a)



$C_{13}H_{15}D_2NO_3$ (237.39 g/mol)

$R_f = 0.20$ (hexano/AcOEt 5:1)

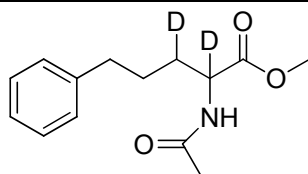
IR 3276, 3062, 2983, 1736, 1654, 1371 cm^{-1}

1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26-7.08 (m, 10H), 6.42 (s ancho, 2H), 4.12 (c, $J = 7.0$ Hz, 4H), 1.81-0.87 (m, 11H), 1.49 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)

^{13}C RMN (50 MHz, $CDCl_3$): δ 171.5 (C), 169.8 (C), 135.6 (C), 129.0 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 126.7 (CH), 61.2 (CH_2), 43.2 (t, $J = 20.1$ Hz, CD), 37.1 (t, $J = 19.9$ Hz, CHD), 22.7 (CH_3), 13.8 (CH_3)

MS (70 eV): m/z (%): 237 [M^+] (<1), 164 (11), 122 (52), 92 (45), 43 (100)

2-Acetilamino-2,3-dideuterio-5-fenilpentanoato de metilo (8b)



$C_{14}H_{17}D_2NO_3$ (251.32 g/mol)

$R_f = 0.21$ (hexano/AcOEt 1:1)

IR 3265, 3061, 2950, 1740, 1656, 1372 cm^{-1}

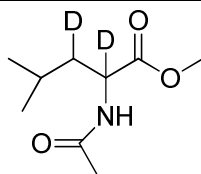
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.15 (m, 5H), 6.16 (s ancho, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.73-1.59 (m, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.0 (C), 169.8 (C), 141.4 (C), 128.2 (CH), 125.8 (CH), 52.2 (CH_3), 51.5 (CD, $J = 21.4$ Hz), 35.1 (CH_2), 31.4 (CHD, $J = 19.7$ Hz), 26.8 (CH_2), 23.0 (CH_3)

MS (70 eV): m/z (%): 251 [M^+] (31), 208 (17), 192 (10), 160 (24), 150 (42), 133 (100)

HRMS (70 eV): Calculado para $C_{14}H_{17}D_2NO_3$ 251.1490, encontrado 251.1495

2-Acetilamino-2,3-dideuterio-4-metilpentanoato de metilo (8c)



$C_9H_{15}D_2NO_3$ (189.25 g/mol)

$R_f = 0.25$ (hexano/AcOEt 1:1)

IR 3301, 2962, 2875, 1742, 1652, 1541 cm^{-1}

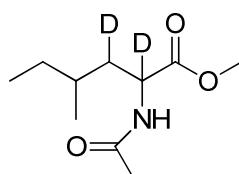
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.15 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.7 (C), 169.6 (C), 52.1 (CH_3), 50.2 (t, $J = 21$ Hz, CD), 40.9 (t, $J = 19$ Hz, CHD), 24.6 (CH), 22.9 (CH_3), 22.6 (CH_3), 21.8 (CH_3)

MS (70 eV): m/z (%): 189 [M^+] (5), 130 (75), 88 (100)

HRMS (70 eV): Calculado para $C_9H_{15}D_2NO_3$ 189.1334, encontrado 189.1335

2-Acetilamino-2,3-dideuterio-4-metilhexanoato de metilo (8d)



$C_{10}H_{17}D_2NO_3$ (203.28 g/mol)

$R_f = 0.33$ (hexano/AcOEt 1:1)

IR 3260, 1748, 1652, 1540, 1457, 1374 cm^{-1}

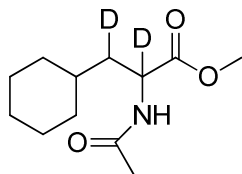
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.03 (s ancho, 1H), 5.97 (s ancho, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.7 (2 x C), 169.9 (C), 169.7 (C), 52.1 (2 x CH_3), 50.3 (t, $J = 15.8$ Hz, CD), 49.9 (t, $J = 14.8$ Hz, CD), 39.2 (t, $J = 9.8$ Hz, CHD) 38.8 (t, $J = 9.6$ Hz, CHD), 30.8 (CH), 30.7 (CH), 29.5 (CH_2), 28.6 (CH_2), 23.0 (2 x CH), 19.0 (CH_3), 18.5 (CH_3), 11.0 (CH_3), 10.8 (CH_3)

MS (70 eV): m/z (%): 203 [M^+] (1), 144 (100), 132 (18), 118 (12)

HRMS (70 eV): Calculado para $C_{10}H_{17}D_2NO_3$ 203.1490, encontrado 203.1482

2-Acetilamino-2,3-dideuterio-3-ciclohexilpropanoato de metilo (8e)



$C_{12}H_{19}D_2NO_3$ (229.31 g/mol)

$R_f = 0.28$ (hexano/AcOEt 1:1)

IR 3286, 3075, 2851, 1745, 1648, 1550 cm^{-1}

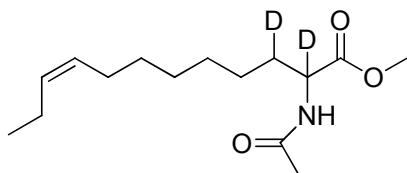
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.94 (s ancho, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.81-0.87 (m, 11H), 1.49 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.8 (C), 169.8 (C), 52.2 (CH_3), 49.7 (t, $J = 21.8$ Hz, CD), 39.6 (t, $J = 19.4$ Hz, CHD), 33.9 (CH), 33.3 (CH_2), 32.4 (CH_2), 26.2 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 23.1 (CH_3)

MS (70 eV): m/z (%): 229 [M^+] (2), 170 (100), 128 (85)

HRMS (70 eV): Calculado para $C_{12}H_{19}D_2NO_3$ 229.1647, encontrado 229.1640

(Z)-2-Acetilamino-2,3-dideuterio-9-decenoato de metilo (8f)



$C_{15}H_{25}D_2NO_3$ (271.39 g/mol)

$R_f = 0.33$ (hexano/AcOEt 1:1)

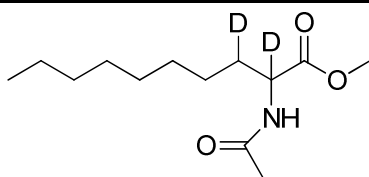
IR 3302, 1745, 1648, 1552, 1457, 1273 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.16 (s ancho, 1 H), 5.37-5.23 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 2.04-1.95 (m, 4 H), 1.99 (s, 3 H), 1.59 (d ancho, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 1.40-1.18 (m, 8 H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.2 (C), 169.8 (C), 131.5 (CH), 128.9 (CH), 52.1 (CH_3), 51.7 (CD, $J = 21.4$ Hz), 31.9 (CHD, $J = 19.4$ Hz), 29.4 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.8 (CH_2), 26.8 (CH_2), 24.9 (CH_3), 22.9 (CH_2), 20.4 (CH_2), 14.2 (CH_3)

MS (70 eV): m/z (%): 271 [M^+] (16), 212 (33), 170 (100), 152 (30), 132 (28)

HRMS (70 eV): Calculado para $C_{15}H_{25}D_2NO_3$ 271.2116, encontrado 271.2095

2-Acetilamino-2,3-dideuteriodecanoato de metilo (8g)C₁₃H₂₃D₂NO₃ (245.35 g/mol)R_f = 0.26 (hexano/AcOEt 1:1)IR 3263, 3063, 2922, 1742, 1652, 1374 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.16 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.58 (d, *J* = 8.55 Hz, 1 H), 1.22 (s, 12 H), 0.84 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H)

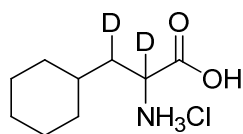
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.2 (C), 169.8 (C), 52.1 (CH₃), 51.7 (t, *J* = 21.8 Hz, CD), 31.8 (t, *J* = 19.6 Hz, CHD), 31.6 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.0 (2 x CH₂), 24.9 (CH₂), 22.9 (CH₃), 22.5 (CH₂), 13.9 (CH₃)

MS (70 eV): *m/z* (%): 245 [M⁺] (5), 186 (55), 144 (100)

HRMS (70 eV): Calculado para C₁₃H₂₃D₂NO₃ 245.1960, encontrado 245.1944

Obtención del ácido (RS)-3-ciclohexil-2,3-dideuteriopropanoico clorhidrato 9e

Se calienta a reflujo una suspensión de 2-acetilamino-3-ciclohexil-2,3-dideuteriopropanoato de metilo **8e** (1 eq., 0.43 mmol) y HCl_{aq} al 35 % durante 12 horas. A continuación se elimina el HCl_{aq} a presión reducida, recuperándose el ácido 2-amino-3-ciclohexil-2,3-dideuteriopropanoico en forma de clorhidrato **9e**, como un sólido blanco en un rendimiento cuantitativo.

Ácido 3-ciclohexil-2,3-dideuteriopropanoico clorhidrato (9e)C₉H₁₆D₂ClNO₂ (209.71 g/mol)R_f = 0.10 (hexano/AcOEt 1:1)IR 3425, 2926, 1652, 1265 cm⁻¹

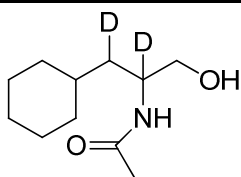
¹H RMN (300 MHz, D₂O): δ 1.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 1.63-1.40 (m, 5 H), 1.35-1.21 (m, 1 H), 1.10-1.01 (m, 3 H), 0.98-0.72 (m, 2 H)

¹³C RMN (75 MHz, D₂O): δ 175.3 (C), 52.8 (CD, *J* = 20.5 Hz), 39.3 (CHD, *J* = 19.0 Hz), 35.2 (CH), 34.9 (CH₂), 34.1 (CH₂), 28.1 (CH₂), 27.8 (CH₂), 27.7 (CH₂)

Obtención del (RS)-2-Acetilamino-3-ciclohexil-2,3-dideuteriopropán-1-ol 10e

Sobre una disolución de 2-acetilamino-3-ciclohexil-2,3-dideuteriopropanoato de metilo **8e** (1 eq., 0.25 mmol) en THF (5 mL), se gotea una disolución 1M de LiAlH₄ (1.1. eq., 0.28 mmol) en THF, a 0 °C bajo atmósfera inerte. Se deja agitar la mezcla de reacción durante 12 horas a temperatura ambiente, tiempo tras el cual se hidroliza con una mezcla hielo-agua y se filtra sobre Celita®. La fase acuosa se extrae con Et₂O; tras secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y eliminar los disolventes a presión reducida, se obtiene 2-acetilamino-3-ciclohexil-2,3-dideuteriopropán-1-ol **10e**, como un sólido blanco, en un 86 % de rendimiento.

2-Acetilamino-3-ciclohexil-2,3-dideuteriopropán-1-ol (10e)



C₁₁H₁₉D₂ClNO₂ (201.30 g/mol)

R_f = 0.10 (hexano/AcOEt 1:1)

IR 1653, 1636, 1558, 1540 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.63 (br s, 1 H), 3.66 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 3.50 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 2.01 (s, 3 H), 1.79-0.84 (m, 12 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171.1 (C), 66.3 (CH₂), 49.1 (t, *J* = 20.0 Hz, CD), 38.2 (t, *J* = 19.5 Hz, CHD), 34.1 (CH), 33.6 (CH₂), 32.8 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.1 (CH₂), 26.0 (CH₂), 23.4 (CH₃)

MS (70 eV): *m/z* (%): 201 [M⁺] (2), 170 (100), 128 (97), 69 (57)

HRMS (70 eV): Calculado para C₁₁H₁₉D₂NO₂ 201.1698. Encontrado 201.1679

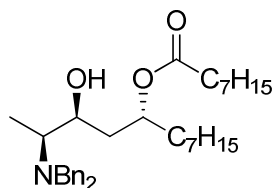
Preparación de una disolución de 1.5 mmol de SmI_2 empleando baño de ultrasonidos¹⁴⁷

Sobre una suspensión de samario en polvo (1.5 mmol) en THF seco (15 mL) se adiciona de una vez, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, CH_2I_2 (1.5 mmol). Tras 10 minutos en el baño de ultrasonidos se obtiene una disolución de color azul intenso de SmI_2 .

Síntesis de aductos aldol-Tishchenko **13**

Se prepara una disolución de diyoduro de samario 0.1 M en THF (3 eq., 1.5 mmol) y se enfría hasta -78°C . A continuación se gotea una disolución de la correspondiente clorometilcetona **11** (1 eq., 0.5 mmol) y el correspondiente aldehído **5** (2.5 eq., 1.25 mmol) en 25 mL de THF. La mezcla de reacción se agita durante 1h más a -78°C . Entonces se deja alcanzar temperatura ambiente, se borbotea aire a través de la mezcla, y finalmente se hidroliza con una mezcla acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 y brine. Tras separar las fases, se extrae la fase acuosa con Et_2O (2 x 20 mL), se juntan todas las fases orgánicas y se lavan con brine. Tras secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y eliminar disolventes a presión reducida, el crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt 10:1), obteniendo ambos diastereoisómeros de **13**, mayoritario y minoritario, por separado.

Octanoato de (2S,3S,5R)-2-(dibencilamino)-3-hidroxidodecan-5-ilo (13a isómero mayoritario)



$C_{34}H_{53}NO_3$ (523.79 g/mol)
 $[\alpha]_D^{20} = -1.6^\circ$ (c 0.50, $CHCl_3$)
 $R_f = 0.48$ (hexano/AcOEt 10:1)
 IR 2927, 2856, 1732 cm^{-1}

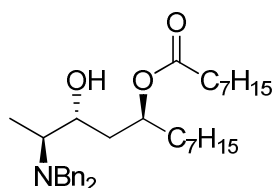
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.22 (m, 10H), 5.22-5.13 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.69-1.24 (m, 24H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92-0.84 (m, 6H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.2 (C), 138.8 (2 \times C), 128.9 (4 \times CH), 128.4 (4 \times CH), 127.1 (2 \times CH), 71.6 (CH), 67.5 (CH), 58.5 (CH), 53.3 (2 \times CH_2), 38.9 (CH_2), 35.0 (CH_2), 34.6 (CH_2), 31.7 (2 \times CH_2), 29.4 (CH_2), 29.0 (2 \times CH_2), 28.9 (CH_2), 25.1 (2 \times CH_2), 22.5 (2 \times CH_2), 14.0 (2 \times CH_3), 8.0 (CH_3)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 565 (16), 524 ([M+H]⁺, 100), 483 (73), 338 (15)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{34}H_{54}NO_3$ [M+H]⁺ 524.4098, encontrado 524.4102

Octanoato de (2S,3R,5S)-2-(dibencilamino)-3-hidroxidodecan-5-ilo (13a isómero minoritario)



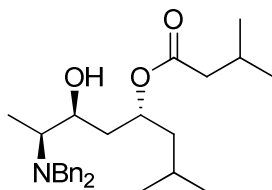
$C_{34}H_{53}NO_3$ (523.79 g/mol)
 $[\alpha]_D^{20} = -1.3^\circ$ (c 1.00, $CHCl_3$)
 $R_f = 0.42$ (hexano/AcOEt 10:1)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.06 (m, 10H), 5.00 – 4.88 (m, 1H), 3.62 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.46 – 3.31 (m, 1H), 3.33 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.05 (br s, 1H), 2.60 – 2.45 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 2H), 1.50-1.13 (m, 24H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.82 – 0.76 (m, 6H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.2 (C), 140.0 (2 \times C), 128.7 (4 \times CH), 128.1 (4 \times CH), 126.7 (2 \times CH), 71.7 (CH), 69.0 (CH), 57.0 (CH), 54.2 (2 \times CH_2), 40.3 (CH_2), 34.9 (CH_2), 34.5 (CH_2), 31.6 (2 \times CH_2), 29.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.8 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.1 (CH_2), 22.5 (2 \times CH_2), 14.0 (2 \times CH_3), 8.5 (CH_3)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 524 ([M+H]⁺, 100)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{34}H_{54}NO_3$ [M+H]⁺ 524.4104, encontrado 524.4115

3-Metilbutanoato de (4R,6S,7S)-7-(dibencilamino)-6-hidroxi-2-metiloctan-4-ilo (13b isómero mayoritario)

 $C_{28}H_{41}NO_3$ (439.63 g/mol)

 $[\alpha]_D^{20} = +9.5^\circ$ (c 1.05, $CHCl_3$)

 $R_f = 0.43$ (hexano/EtOAc 10:1)

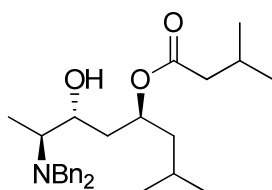
 IR 3433, 1638 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.01 (m, 10H), 5.24 – 5.11 (m, 1H), 4.22 (s ancho, 1H), 3.72 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.48 – 3.32 (m, 1H), 3.21 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 3H), 1.60 – 1.38 (m, 3H), 1.31 – 1.16 (m, 2H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.81 (dd, $J = 6.4, 1.8$ Hz, 6H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.5 (C), 138.8 (2 \times C), 129.1 (2 \times CH), 128.9 (2 \times CH), 128.3 (2 \times CH), 128.2 (2 \times CH), 127.1 (2 \times CH), 70.0 (CH), 67.5 (CH), 58.4 (CH), 53.2 (2 \times CH_2), 44.3 (CH_2), 43.7 (CH_2), 39.4 (CH_2), 25.6 (CH), 24.5 (CH), 23.0 (CH_3), 22.3 (CH_3), 22.1 (2 \times CH_3), 8.0 (CH_3)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 497 (2), 440 ([M+H]⁺, 100), 413 (2)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{28}H_{42}NO_3$ [M+H]⁺ 440.3159, encontrado 440.3155

3-Metil-butanoato de (4S,6R,7S)-7-(dibencilamino)-6-hidroxi-2-metiloctan-4-ilo (13b isómero minoritario)

 $C_{28}H_{41}NO_3$ (439.63 g/mol)

 $[\alpha]_D^{20} = +1.5^\circ$ (c 0.80, $CHCl_3$)

 $R_f = 0.30$ (hexano/AcOEt 10:1)

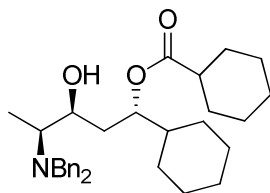
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.07 (m, 10H), 5.11 – 5.00 (m, 1H), 3.63 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.41 – 3.23 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.57 – 2.45 (m, 1H), 2.13 – 1.90 (m, 5H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 1.24 – 0.97 (m, 7H), 0.90 – 0.75 (m, 9H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.6 (C), 140.1 (2 \times C), 128.8 (4 \times CH), 127.3 (4 \times CH), 126.8 (2 \times CH), 70.1 (CH), 69.0 (CH), 57.1 (CH), 54.3 (2 \times CH_2), 44.0 (CH_2), 43.6 (CH_2), 41.0 (CH_2), 25.6 (CH), 24.6 (CH), 23.1 (CH_3), 22.3 (2 \times CH_3), 21.8 (CH_3), 8.5 (CH_3)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 440 ([M+H]⁺, 100)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{28}H_{42}NO_3$ [M+H]⁺ 440.3159, encontrado 440.3156

(1S,3S,4S)-1-Ciclohexil-4-(dibenzilamino)-3-hidroxi-5-pentil ciclohexanocarboxilato (13c isómero mayoritario)



$C_{32}H_{45}NO_3$ (491.70 g/mol)
 $[\alpha]_D^{20} = -6.2^\circ$ (c 0.90, $CHCl_3$)
 $R_f = 0.38$ (hexano/AcOEt 10:1)
 IR 2929, 2854, 1727 cm^{-1}

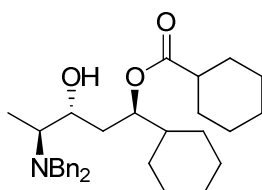
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 – 7.09 (m, 10H), 4.99 (ddd, $J = 9.8, 4.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.17 (s ancho, 1H), 3.73 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 2.49–2.40 (m, 1H), 2.21 (tt, $J = 11.1, 3.6$ Hz, 1H), 1.83–1.38 (m, 23H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5 (C), 138.9 (2 × C), 128.9 (4 × CH), 128.3 (4 × CH), 127.1 (2 × CH), 74.2 (CH), 67.6 (CH), 58.5 (CH), 53.3 (2 × CH_2), 43.4 (CH), 42.1 (CH), 35.9 (CH_2), 29.1 (2 × CH_2), 28.8 (CH_2), 27.8 (CH_2), 26.4 (CH_2), 26.1 (2 × CH_2), 25.7 (CH_2), 25.4 (2 × CH_2), 8.2 (CH_3)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 493 (55), 492 ([M+H]⁺, 100), 474 (12)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{32}H_{46}NO_3$ [M+H]⁺ 492.3478, encontrado 492.3481

(1R,3R,4S)-1-Ciclohexil-4-(dibenzilamino)-3-hidroxi-5-pentil ciclohexanocarboxilato (13c isómero minoritario)



$C_{32}H_{45}NO_3$ (491.70 g/mol)
 $[\alpha]_D^{20} = -8.0^\circ$ (c 1.00, $CHCl_3$)
 $R_f = 0.10$ (hexano/AcOEt 10:1)

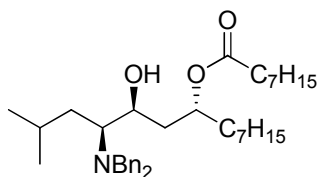
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 – 6.97 (m, 10H), 4.77 (ddd, $J = 11.2, 5.5, 1.5$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.40 – 3.27 (m, 1H), 3.34 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.01 (s ancho, 1H), 2.58 – 2.44 (m, 1H), 2.22 (tt, $J = 11.4, 3.6$ Hz, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.84 – 0.85 (m, 20H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5 (C), 140.2 (2 × C), 128.8 (4 × CH), 128.1 (4 × CH), 126.7 (2 × CH), 74.9 (CH), 69.0 (CH), 57.2 (CH), 54.3 (2 × CH_2), 43.4 (CH), 42.0 (CH), 37.5 (CH_2), 29.1 (2 × CH_2), 28.1 (CH_2), 26.4 (2 × CH_2), 26.0 (2 × CH_2), 25.6 (CH_2), 25.3 (2 × CH_2), 8.6 (CH_3)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 492 ([M+H]⁺, 100)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{32}H_{46}NO_3$ [M+H]⁺ 492.3478, encontrado 492.3475

Octanoato de (4S,5S,7R)-4-(dibencilamino)-5-hidroxi-2-metiltetradecan-7-ilo (13d isómero mayoritario)



$C_{37}H_{59}NO_3$ (565.87 g/mol)
 $[\alpha]_D^{20} = -5.1^\circ$ (c 0.90, $CHCl_3$)
 $R_f = 0.43$ (hexano/AcOEt 10:1).
 IR 3441, 2928, 1645 cm^{-1}

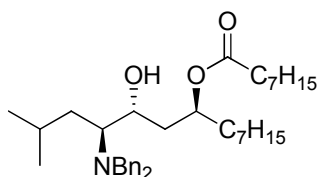
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.06 (m, 10H), 5.07 (dt, $J = 12.5, 6.2$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.80 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.49 – 3.28 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.36 (dd, $J = 12.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.71 – 1.37 (m, 8H), 1.27-1.12 (m, 19H), 0.98 – 0.71 (m, 12H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8 (C), 139.6 (2 \times C), 129.0 (4 \times CH), 128.3 (4 \times CH), 127.0 (2 \times CH), 71.8 (CH), 67.9 (CH), 60.7 (CH), 54.2 (2 \times CH_2), 39.6 (CH_2), 35.2 (2 \times CH_2), 34.6 (CH_2), 31.7 (CH_2), 31.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.1 (2 \times CH_2), 28.9 (CH_2), 26.3 (CH), 25.3 (CH_2), 25.2 (CH_2), 23.2 (CH_3), 22.9 (CH_3), 22.5 (2 \times CH_2), 14.0 (CH_3), 13.9 (CH_3)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 566 ([M+H]⁺, 100), 483 (9)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{37}H_{60}NO_3$ [M+H]⁺ 566.4568, encontrado 566.4567

Octanoato de (4S,5R,7S)-4-(dibencilamino)-5-hidroxi-2-metiltetradecan-7-ilo (13c isómero minoritario)



$C_{37}H_{59}NO_3$ (565.87 g/mol)
 $[\alpha]_D^{20} = -11.1^\circ$ (c 0.45, $CHCl_3$)
 $R_f = 0.53$ (hexano/AcOEt 10:1).

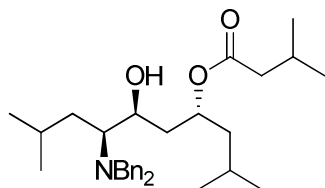
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.07 (m, 10H), 4.98 (ddd, $J = 9.9, 4.7, 2.1$ Hz, 1H), 3.74 – 3.60 (m, 1H), 3.67 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.45 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.04 (s ancho, 1H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 2.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.07 (m, 26H), 0.87 – 0.72 (m, 12H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.1 (C), 140.3 (2 \times C), 128.9 (4 \times CH), 128.1 (4 \times CH), 126.8 (2 \times CH), 71.8 (CH), 65.8 (CH), 58.5 (CH), 54.6 (2 \times CH_2), 40.7 (CH_2), 35.0 (CH_2), 34.9 (CH_2), 34.2 (CH_2), 31.7 (CH_2), 31.6 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.2 (2 \times CH_2), 28.9 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.7 (CH), 23.4 (CH_3), 22.6 (2 \times CH_2), 22.3 (CH_3), 14.0 (2 \times CH_3)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 566 ([M+H]⁺, 100)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{37}H_{60}NO_3$ [M+H]⁺ 566.4573, encontrado 566.4582

**3-Metilbutanoato de (4R,6S,7S)-7-(dibencilamino)-6-hidroxi-2,9-dimetildecán-4-ilo
(13e isómero mayoritario)**



$C_{31}H_{47}NO_3$ (481.71 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = -12.8^\circ$ (c 0.47, $CHCl_3$)

$R_f = 0.45$ (hexano/AcOEt 10:1).

IR 3433, 1720, 1643, 1466, 1295, 1195 cm^{-1}

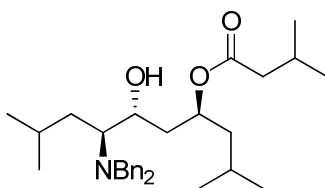
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 – 7.05 (m, 10H), 5.25 – 5.10 (m, 1H), 3.79 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.41 – 3.39 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.36 (dd, $J = 12.3, 7.1$ Hz, 1H), 2.16 – 1.93 (m, 3H), 1.68 – 1.37 (m, 6H), 1.29 – 1.10 (m, 2H), 0.91 – 0.72 (m, 18H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1 (C), 139.5 (2 \times C), 128.9 (4 \times CH), 128.2 (4 \times CH), 126.9 (2 \times CH), 70.1 (CH), 67.8 (CH), 60.4 (CH), 54.1 (2 \times CH_2), 44.3 (CH_2), 43.7 (CH_2), 40.1 (CH_2), 35.0 (CH_2), 26.2 (CH), 25.6 (CH), 24.5 (CH), 23.2 (CH_3), 23.0 (CH_3), 22.7 (CH_3), 22.3 (2 \times CH_3), 22.1 (CH_3)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 482 ([M+H]⁺, 100)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{31}H_{48}NO_3$ [M+H]⁺ 482.3626, encontrado 482.3647

**3-Metilbutanoato de (4S,6R,7S)-7-(dibencilamino)-6-hidroxi-2,9-dimetildecán-4-ilo
(13e isómero minoritario)**



$C_{31}H_{47}NO_3$ (481.71 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = -25.7^\circ$ (c 0.73, $CHCl_3$)

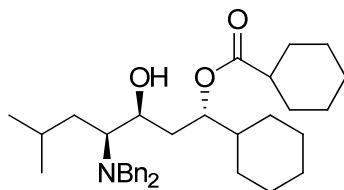
$R_f = 0.22$ (hexano/AcOEt 10:1).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.05 (m, 10H), 5.13 – 5.04 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.37 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 1H), 2.75 (s ancho, 1H), 2.61 (dt, $J = 8.9, 4.5$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.12 – 1.97 (m, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.70 (tt, $J = 13.3, 6.8$ Hz, 1H), 1.58 – 1.45 (m, 2H), 1.39 – 1.27 (m, 2H), 1.24 – 1.13 (m, 1H), 1.10-0.98 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.4 (C), 140.3 (2 \times C), 129.1 (4 \times CH), 128.1 (4 \times CH), 126.9 (2 \times CH), 72.8 (CH), 65.2 (CH), 57.3 (CH), 55.0 (2 \times CH_2), 46.0 (CH_2), 43.7 (CH_2), 41.2 (CH_2), 33.8 (CH_2), 25.6 (CH), 24.6 (2 \times CH), 23.6 (CH_3), 23.2 (CH_3), 22.4 (CH_3), 22.3 (CH_3), 22.1 (2 \times CH_3)

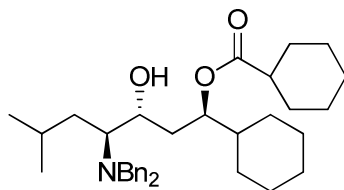
MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 482 ([M+H]⁺, 100)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{31}H_{48}NO_3$ [M+H]⁺ 482.3634, encontrado 482.3642

(1S,3S,4S)-1-Ciclohexil-4-(dibencilamino)-3-hidroxi-6-metilheptil ciclohexanocarboxilato (13f isómero mayoritario)C₃₅H₅₁NO₃ (533.78 g/mol)[α]_D²⁰ = -17.7° (c 1.15, CHCl₃)R_f = 0.40 (hexano/AcOEt 10:1).IR 3433, 2931, 1641, 1451, 1173 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.04 (m, 10H), 4.95 (ddd, *J* = 10.3, 5.1, 1.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.80 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.35 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.35 (dd, *J* = 12.1, 7.1 Hz, 1H), 2.21 (tt, *J* = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 1.84 – 0.87 (m, 26H), 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 176.2 (C), 139.8 (2 × C), 129.0 (4 × CH), 128.2 (4 × CH), 126.9 (2 × CH), 74.7 (CH), 68.0 (CH), 60.5 (CH), 54.4 (2 × CH₂), 43.5 (CH), 42.1 (CH), 36.7 (CH₂), 35.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.0 (CH₂), 27.9 (CH₂), 26.4 (CH₂), 26.2 (CH), 26.1 (CH₂), 26.0 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.4 (2 × CH₂), 23.3 (CH₃), 22.8 (CH₃)

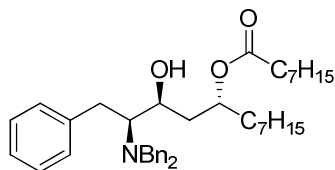
MS (ESI⁺-TOF) *m/z* (%): 534 ([M+H]⁺, 100)HRMS (ESI⁺): Calculado para C₃₅H₅₂NO₃ [M+H]⁺ 534.3941, encontrado 534.3944**(1R,3R,4S)-1-Ciclohexil-4-(dibencilamino)-3-hidroxi-6-metilheptil ciclohexanocarboxilato (13f isómero minoritario)**C₃₅H₅₁NO₃ (533.78 g/mol)[α]_D²⁰ = -21.1° (c 0.45, CHCl₃)R_f = 0.23 (hexano/AcOEt 10:1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 6.83 (m, 10H), 4.80 (ddd, *J* = 10.9, 5.6, 1.7 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.66 – 3.59 (m, 1H), 3.43 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.31 (tt, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.77 – 1.32 (m, 14H), 1.32 – 1.06 (m, 8H), 1.04 – 0.89 (m, 2H), 0.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) 0.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177.5 (C), 140.4 (2 × C), 128.9 (4 × CH), 128.1 (4 × CH), 126.7 (2 × CH), 75.0 (CH), 65.8 (CH), 58.6 (CH), 54.6 (2 × CH₂), 43.6 (CH), 41.9 (CH), 37.8 (CH₂), 35.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.2 (2 × CH₂), 28.1 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.1 (CH₂), 26.0 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.4 (CH₂), 25.3 (CH₂), 24.8 (CH), 23.43 (CH₃), 22.29 (CH₃)

MS (ESI⁺-TOF) *m/z* (%): 535 (40), 534 ([M+H]⁺, 100), 516 (10)HRMS (ESI⁺): Calculado para C₃₅H₅₂NO₃ [M+H]⁺ 534.3947, encontrado 534.3947

Octanoato de (2S,3S,5R)-2-(dibencilamino)-3-hidroxi-1-fenildodecan-5-ilo (13g isómero mayoritario)



$C_{40}H_{57}NO_3$ (599.89 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = + 5.7^\circ$ (c 1.50, $CHCl_3$)

$R_f = 0.43$ (hexano/AcOEt 10:1).

IR 3445, 2927, 1729 cm^{-1}

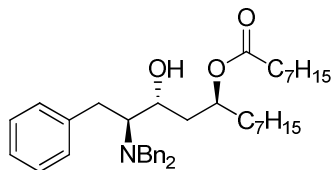
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 – 7.08 (m, 15H), 4.98 (ddd, $J = 9.6, 6.2, 3.5$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.35 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.00 (dd, $J = 13.6, 5.1$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 13.6, 8.2$ Hz, 1H), 2.60 (ddd, $J = 8.0, 6.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.08 (td, $J = 7.5, 3.6$ Hz, 2H), 1.62 – 1.51 (m, 1H), 1.50 – 1.32 (m, 4H), 1.23-1.07 (m, 19H), 0.88 – 0.72 (m, 6H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3 (C), 140.6 (C), 139.5 (2 \times C), 129.2 (2 \times CH), 128.9 (4 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 128.2 (4 \times CH), 126.9 (2 \times CH), 125.9 (CH), 71.9 (CH), 66.9 (CH), 63.8 (CH), 54.5 (2 \times CH_2), 39.9 (CH_2), 34.9 (CH_2), 34.4 (CH_2), 31.7 (CH_2), 31.6 (CH_2), 31.1 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.8 (CH_2), 25.2 (CH_2), 25.0 (CH_2), 22.5 (2 \times CH_2), 14.0 (2 \times CH_3)

MS (ESI+-TOF) m/z (%): 600 ($[M+H]^+$, 100)

HRMS (ESI $^+$): Calculado para $C_{40}H_{58}NO_3$ $[M+H]^+$ 600.4411, encontrado 600.4416

Octanoato de (2S,3R,5S)-2-(dibencilamino)-3-hidroxi-1-fenildodecan-5-ilo (13g isómero minoritario)



$C_{40}H_{57}NO_3$ (599.89 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = - 3.3^\circ$ (c 0.36, $CHCl_3$)

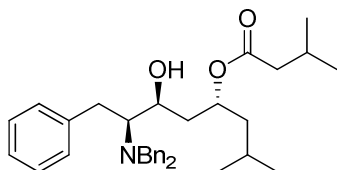
$R_f = 0.40$ (hexano/AcOEt 10:1).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 – 6.99 (m, 15H), 5.01 – 4.90 (m, 1H), 3.69 – 3.46 (m, 5H), 3.02 – 2.89 (m, 1H), 2.88 – 2.61 (m, 2H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 1H), 1.82 – 1.65 (m, 1H), 1.61 – 1.08 (m, 23H), 0.91 – 0.74 (m, 6H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.1 (C), 141.0 (C), 139.8 (2 \times C), 129.5 (2 \times CH), 128.7 (4 \times CH), 128.2 (2 \times CH), 128.1 (4 \times CH), 126.8 (2 \times CH), 125.7 (CH), 71.7 (CH), 66.7 (CH), 63.2 (CH), 54.6 (2 \times CH_2), 40.6 (CH_2), 34.9 (CH_2), 34.6 (CH_2), 34.4 (CH_2), 32.2 (CH_2), 31.7 (CH_2), 31.6 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.9 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.2 (CH_2), 22.6 (2 \times CH_2), 14.0 (2 \times CH_3)

MS (ESI+-TOF) m/z (%): 601 (60), 600 ($[M+H]^+$, 100), 582 (5)

HRMS (ESI $^+$): Calculado para $C_{40}H_{58}NO_3$ $[M+H]^+$ 600.4417, encontrado 600.4432

3-Metilbutanoato de (4R,6S,7S)-7-(dibencilamino)-6-hidroxi-2-metil-8-feniloctan-4-ilo (13h isómero mayoritario)

 $C_{34}H_{45}NO_3$ (515.73 g/mol)

 $[\alpha]_D^{20} = +12.2^\circ$ (c 1.10, $CHCl_3$)

 $R_f = 0.52$ (hexano/AcOEt 10:1).

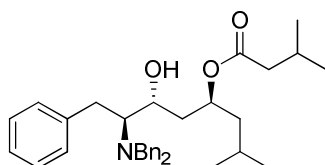
 IR 3446, 2958, 1706 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 – 7.00 (m, 15H), 5.08 (ddd, $J = 8.3, 4.5, 2.8$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.34 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.99 (dd, $J = 13.6, 5.0$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.6, 8.3$ Hz, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.01 – 1.85 (m, 3H), 1.62 (ddd, $J = 13.2, 10.7, 2.7$ Hz, 1H), 1.53 – 1.41 (m, 1H), 1.41 – 1.32 (m, 1H), 1.23 – 1.09 (m, 2H), 0.84 – 0.66 (m, 12H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.6 (C), 140.5 (C), 139.6 (2 \times C), 129.2 (2 \times CH), 128.9 (4 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 128.2 (4 \times CH), 126.9 (2 \times CH), 125.9 (CH), 70.3 (CH), 66.9 (CH), 63.7 (CH), 54.6 (2 \times CH_2), 44.1 (CH_2), 43.5 (CH_2), 40.5 (CH_2), 31.0 (CH_2), 25.5 (CH), 24.6 (CH), 23.0 (CH_3), 22.3 (2 \times CH_3), 22.0 (CH_3)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 516 ($[M+H]^+$, 100), 440 (11), 394 (13)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{34}H_{46}NO_3$ $[M+H]^+$ 516.3472, encontrado 516.3475

3-Metilbutanoato de (4S,6R,7S)-7-(dibencilamino)-6-hidroxi-2-metil-8-feniloctan-4-ilo (13h isómero minoritario)

 $C_{34}H_{45}NO_3$ (515.73 g/mol)

 $[\alpha]_D^{20} = -8.4^\circ$ (c 1.20, $CHCl_3$)

 $R_f = 0.42$ (hexano/AcOEt 10:1).

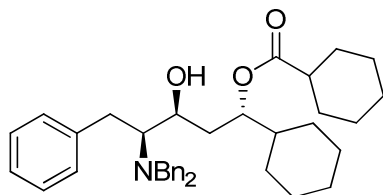
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 – 7.00 (m, 15H), 5.06 (ddd, $J = 10.9, 4.3, 2.1$ Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.62 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.55 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.16 – 3.06 (m, 1H), 2.98 – 2.92 (m, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.17 – 2.10 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.65 (ddd, $J = 14.4, 10.7, 1.9$ Hz, 1H), 1.58 – 1.46 (m, 2H), 1.34 (ddd, $J = 14.0, 11.3, 2.3$ Hz, 1H), 1.24 – 1.14 (m, 2H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.82 (d, $J = 9.0$, 3H), 0.80 (d, $J = 8.9$, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.5 (C), 141.1 (C), 139.8 (2 \times C), 129.5 (2 \times CH), 128.7 (4 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 128.1 (4 \times CH), 126.7 (2 \times CH), 125.7 (CH), 70.0 (CH), 66.7 (CH), 63.2 (CH), 54.6 (2 \times CH_2), 44.0 (CH_2), 43.6 (CH_2), 41.3 (CH_2), 32.1 (CH_2), 25.7 (CH), 24.6 (CH), 23.0 (CH_3), 22.4 (2 \times CH_3), 21.9 (CH_3)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 516 ($[M+H]^+$, 100), 483 (44), 441 (13)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{34}H_{46}NO_3$ $[M+H]^+$ 516.3472, encontrado 516.3478

**(1S,3S,4S)-1-Ciclohexil-4-(dibencilamino)-3-hidroxi-5-fenilpentil
ciclohexanoecarboxilato (13i isómero mayoritario)**



$C_{38}H_{49}NO_3$ (581.83 g/mol)
 $[\alpha]_D^{20} = -15.8^\circ$ (c 0.95, $CHCl_3$)
 $R_f = 0.55$ (hexano/AcOEt 10:1)
 IR 3438, 2929, 1648 cm^{-1}

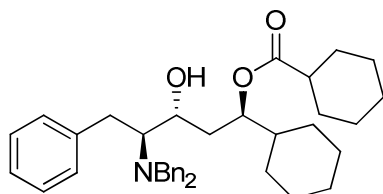
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 – 6.65 (m, 15H), 5.31 – 4.55 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.35 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.14 (dd, $J = 9.5, 4.9$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 13.2, 4.5$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 13.1, 9.4$ Hz, 1H), 2.52 (dt, $J = 9.5, 4.8$ Hz, 1H), 2.13 – 0.60 (m, 24H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.0 (C), 140.6 (C), 140.0 (2 \times C), 129.2 (2 \times CH), 128.9 (4 \times CH), 128.3 (2 \times CH), 128.1 (4 \times CH), 126.8 (2 \times CH), 125.6 (CH), 74.8 (CH), 66.7 (CH), 63.6 (CH), 55.0 (2 \times CH_2), 43.3 (CH), 41.9 (CH), 37.0 (CH_2), 30.5 (CH_2), 28.9 (3 \times CH_2), 27.9 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.3 (CH_2), 25.2 (2 \times CH_2)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 568 ([M+H]⁺, 100), 550 (5)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{38}H_{50}NO_3$ [M+H]⁺ 568.3791, encontrado 568.3790

**(1R,3R,4S)-1-Ciclohexil-4-(dibencilamino)-3-hidroxi-5-fenilpentil
ciclohexanoecarboxilato (13i isómero minoritario)**



$C_{38}H_{49}NO_3$ (581.83 g/mol)
 $[\alpha]_D^{20} = -9.9^\circ$ (c 0.91, $CHCl_3$)
 $R_f = 0.30$ (hexano/AcOEt 10:1)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 – 7.04 (m, 15H), 4.78 (ddd, $J = 11.4, 5.7, 2.0$ Hz, 1H), 3.65 – 3.48 (m, 5H), 3.05 (br s, 1H), 3.03 – 2.74 (m, 2H), 2.25 (tt, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 1H), 1.89 – 0.75 (m, 24H)

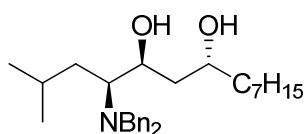
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5 (C), 141.2 (C), 139.9 (2 \times C), 129.5 (2 \times CH), 128.8 (4 \times CH), 128.1 (2 \times CH), 128.0 (4 \times CH), 126.7 (2 \times CH), 125.7 (CH), 74.8 (CH), 66.8 (CH), 63.3 (CH), 54.6 (2 \times CH_2), 43.5 (CH), 41.9 (CH), 37.7 (CH_2), 32.3 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.1 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.6 (CH_2), 25.3 (2 \times CH_2)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 568 ([M+H]⁺, 100), 497 (6), 441 (7)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{38}H_{50}NO_3$ [M+H]⁺ 568.3791, encontrado 568.3792

Síntesis de 4-amino-1,3-dioles 14:

Se disuelve en THF el correspondiente éster **13** (1 eq., 0.20 mmol) y se enfría a 0 °C. A continuación, se añade una disolución de LiAlH₄ 1M en dietil éter (1.1 eq., 0.22 mmol), y se deja agitar durante 6 horas. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se hidroliza con agua-hielo y se filtra sobre Celita®. Tras separar las fases, la fase acuosa se extrae con Et₂O (2 x 5 mL). Las capas orgánicas se juntan, secan sobre Na₂SO₄, se filtran y por último se eliminan disolventes a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por columna cromatográfica (hexano/AcOEt 5:1), obteniendo los aminodioles enantiopuros **14**.

(4S,5S,7R)-4-(Dibencilamino)-2-metiltetradecano-5,7-diol (14b)C₂₉H₄₅NO₂ (439.67 g/mol)[α]_D²⁰ = + 16.4° (c 0.50, CHCl₃)R_f = 0.23 (hexano/AcOEt 5:1)IR 3431, 1643, 1457 cm⁻¹

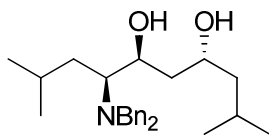
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.11 (m, 10H), 4.72 (s ancho, 1H), 3.79 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.65 (dq, J = 8.5, 3.8 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.91 (s ancho, 1H), 2.54 (dt, J = 9.8, 5.7 Hz, 1H), 1.76 – 1.02 (m, 17H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.85 – 0.76 (m, 3H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 138.9 (2 × C), 128.9 (4 × CH), 128.5 (4 × CH), 127.3 (2 × CH), 68.8 (2 × CH), 60.3 (CH), 53.8 (2 × CH₂), 39.2 (CH₂), 37.3 (CH₂), 35.7 (CH₂), 31.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 26.6 (CH), 25.7 (CH₂), 23.2 (CH₃), 23.0 (CH₃), 22.6 (CH₂), 14.0 (CH₃)

MS (ESI-TOF) m/z (%): 440 ([M+H]⁺, 100), 422 ([M⁺-H₂O], 20)

HRMS (ESI⁺): Calculado para C₂₉H₄₆NO₂ [M+H]⁺ 440.3529, encontrado 440.3533

(4R,6S,7S)-7-(Dibencilamino)-2,9-dimetildecano-4,6-diol (14c)



$C_{26}H_{39}NO_2$ (397.59 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +17.1^\circ$ (c 0.45, $CHCl_3$)

$R_f = 0.25$ (hexano/AcOEt 5:1)

IR 3431, 1643, 1455, 1215 cm^{-1}

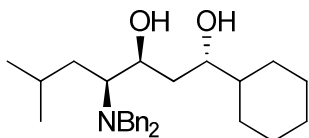
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 – 7.13 (m, 10H), 3.78 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.75 – 3.62 (m, 2H), 3.37 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.55 (dt, $J = 9.4, 5.6$ Hz, 1H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.53 (ddt, $J = 14.4, 9.1, 3.0$ Hz, 2H), 1.42 – 1.17 (m, 3H), 1.05 (td, $J = 8.2, 7.0, 4.7$ Hz, 1H), 0.87 (dd, $J = 6.3, 1.6$ Hz, 6H), 0.78 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138.9 (2 \times C), 129.0 (4 \times CH), 128.5 (4 \times CH), 127.3 (2 \times CH), 68.7 (CH), 66.6 (CH), 60.3 (CH), 53.8 (2 \times CH_2), 46.5 (CH_2), 39.8 (CH_2), 35.7 (CH_2), 26.5 (CH), 24.4 (CH), 23.3 (CH_3), 23.2 (CH_3), 22.9 (CH_3), 22.0 (CH_3)

MS (ESI-TOF) m/z (%): 398 ($[M+H]^+$), 100

HRMS (ESI $^+$): Calculado para $C_{26}H_{40}NO_2$ $[M+H]^+$ 398.3053, encontrado 398.3060

(1S,3S,4S)-1-Ciclohexil-4-(dibencilamino)-6-metilheptano-1,3-diol (14d)



$C_{28}H_{41}NO_2$ (423.63 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +4.1^\circ$ (c 1.00, $CHCl_3$)

$R_f = 0.10$ (hexano/AcOEt 10:1)

IR 3431, 2928, 1643, 1451 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.04 (m, 10H), 4.74 (s ancho, 1H), 3.78 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.64 (td, $J = 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 3.37 (d, $J = 15.3$ Hz, 2H), 2.94 (s ancho, 1H), 2.54 (dt, $J = 9.3, 5.6$ Hz, 1H), 1.79 – 0.97 (m, 16H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138.9 (2 \times C), 128.9 (4 \times CH), 128.4 (4 \times CH), 127.2 (2 \times CH), 72.6 (CH), 68.7 (CH), 68.5 (CH_2), 60.4 (CH), 53.8 (CH_2), 43.5 (CH), 40.3 (CH), 36.3 (CH_2), 35.8 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.3 (CH_2), 26.5 (CH_2), 25.7 (CH_2), 23.1 (CH_3), 23.0 (CH_3)

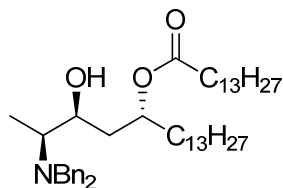
MS (ESI-TOF) m/z (%): 424 ($[M+H]^+$), 100

HRMS (ESI $^+$): Calculado para $C_{28}H_{42}NO_2$ $[M+H]^+$ 424.3210, encontrado 424.3221

Síntesis de aductos aldol-Tishchenko 15

El procedimiento es análogo al llevado a cabo para la síntesis de los productos **13**.

Tetradecanoato de (2S,3S,5R)-2-(dibencilamino)-3-hidroxiocetadecan-5-ilo (15 isómero mayoritario)



$C_{46}H_{77}NO_3$ (692.11 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +4.6^\circ$ (c 1.00, $CHCl_3$)

$R_f = 0.68$ (hexano/AcOEt 5:1)

IR 3445, 2928, 1730 cm^{-1}

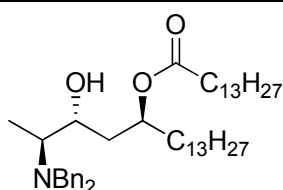
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 – 6.87 (m, 10H), 5.13 – 5.02 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.44 (dq, $J = 9.0$, 6.4 Hz, 1H), 2.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.62 – 1.04 (m, 48H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 – 0.74 (m, 6H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.3 (C), 138.8 (2 \times C), 128.9 (4 \times CH), 128.3 (4 \times CH), 127.1 (2 \times CH), 71.6 (CH), 67.5 (CH), 58.5 (CH), 53.3 (2 \times CH_2), 38.9 (CH_2), 35.1 (CH_2), 34.6 (CH_2), 31.8 (2 \times CH_2), 29.6 (7 \times CH_2), 29.5 (3 \times CH_2), 29.4 (3 \times CH_2), 29.3 (3 \times CH_2), 29.1 (CH_2), 25.1 (CH_2), 22.6 (2 \times CH_2), 14.0 (2 \times CH_3), 8.0 (CH_3)

MS (ESI-TOF) m/z (%): 692 ($[M+H]^+$, 100)

HRMS (ESI $^+$): Calculado para $C_{46}H_{78}NO_3$ $[M+H]^+$ 692.5982, encontrado 692.5972

Tetradecanoato de (2S,3R,5S)-2-(dibencilamino)-3-hidroxiocetadecan-5-ilo (15 isómero minoritario)



$C_{46}H_{77}NO_3$ (692.11 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = -8.7^\circ$ (c 0.54, $CHCl_3$)

$R_f = 0.60$ (hexano/AcOEt 5:1)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 – 7.12 (m, 10H), 4.96 (ddd, $J = 12.3$, 7.8, 3.9 Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.47 – 3.35 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.61–2.45 (m, 1H), 2.35 (td, $J = 7.4$, 2.0 Hz, 1H), 2.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.56 – 0.92 (m, 46H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 – 0.74 (m, 6H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.2 (C), 140.1 (2 \times C), 128.8 (4 \times CH), 128.1 (4 \times CH), 126.8 (2 \times CH), 71.8 (CH), 69.1 (CH), 57.2 (CH), 54.4 (2 \times CH_2), 40.4 (CH_2), 34.9 (CH_2), 34.6 (CH_2), 31.9 (2 \times CH_2), 29.6 (6 \times CH_2), 29.5 (3 \times CH_2), 29.4 (2 \times CH_2), 29.3 (3 \times CH_2), 29.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.2 (CH_2), 22.6 (2 \times CH_2), 14.1 (2 \times CH_3), 8.6 (CH_3)

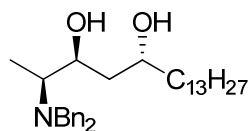
MS (ESI-TOF) m/z (%): 708 (20), 692 ($[M+H]^+$, 100)

HRMS (ESI $^+$): Calculado para $C_{46}H_{78}NO_3$ $[M+H]^+$ 692.5976, encontrado 692.5982

Síntesis de derivados de enigmol 16:

Se sigue un procedimiento análogo al empleado para sintetizar los 4-amino-1,3-dioles **14**.

(2S,3S,5R)-2-(Dibencilamino)octadecano-3,5-diol (16 isómero mayoritario)



$C_{32}H_{51}NO_2$ (481.75 g/mol)

$[\alpha]_D^{25} = +17.0^\circ$ (c 0.91, $CHCl_3$)

$R_f = 0.28$ (hexano/AcOEt 5:1)

IR 3420, 1455, 1215

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 – 6.95 (m, 10H), 4.55 (s ancho, 1H), 3.76 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.76 – 3.62 (m, 2H), 3.56 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 2.84 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.59 (dq, $J = 10.0, 6.5$ Hz, 1H), 1.69 – 1.01 (m, 24H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 – 0.71 (m, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138.6 (2 \times C), 128.9 (4 \times CH), 128.4 (4 \times CH), 127.2 (2 \times CH), 68.6 (CH), 68.3 (CH), 62.9 (2 \times CH_2), 57.9 (CH), 53.2 (CH_2), 39.12 (CH_2), 37.42 (CH_2), 32.72 (CH_2), 31.8 (CH_2), 29.6 (4 \times CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 25.7 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.0 (CH_3), 8.0 (CH_3)

MS (ESI-TOF) m/z (%): 482 ($[M+H]^+$, 100)

HRMS (ESI $^+$): Calculado para $C_{32}H_{52}NO_2$ $[M+H]^+$ 482.3998, encontrado 482.4006

CAPÍTULO 2

Procedimiento general para la preparación de α -aminoésteres *N,N*-bis(*m*-metoxibencilados III

Los α -aminoésteres **II** se obtienen a partir de los correspondientes *L*-aminoácidos naturales **I** mediante esterificación con etanol en presencia de TMSCl.¹⁴⁸ A continuación, se prepara una suspensión del correspondiente α -aminoéster de etilo (1 eq., 10 mmol) en THF (30 mL) y DMSO (7 mL), NaHCO₃ (3.5 eq., 35 mmol), NaI (0.5 eq., 5 mmol) y cloruro de *m*-metoxibencilo (2.1 eq., 21 mmol). La solución resultante se refluxe durante 12 h, tras las cuales se deja que alcance temperatura ambiente, y se diluye con agua. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 20 mL), y la capa orgánica se lava con agua y brine, se seca sobre Na₂SO₄ y se eliminan disolventes a presión reducida. Tras purificación por cromatografía de columna (hexano/AcOEt 5:1), se obtienen los ésteres *N,N*-protegidos **III**.

Preparación de *N,N*-bis(*m*-metoxibencil)-2-(1-aminoalquil)oxiranos **22**

Se disuelve el correspondiente α -aminoéster **III** (1eq., 10 mmol) en THF seco (40 mL), se añade cloroyodometano (2.5 eq., 25mmol) y se enfría a -90 °C. A continuación se gotea una disolución 1.5 M de MeLi (2.5 eq., 25 mmol), y se la mezcla de reacción se agita durante 1 h más a -90 °C. Después, se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (40 mL) y se extrae con Et₂O (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se eliminan disolventes a presión reducida, obteniéndose las cetonas **IV**, que son reducidas sin ser necesaria su purificación.

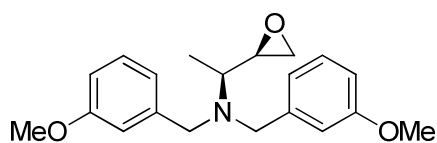
Así, a una disolución de la correspondiente cetona **IV** (1 eq., 3 mmol) en THF seco (15 mL) a -100 °C se le añade LiAlH₄ (0.9 mL de una disolución 1 M en THF, 0.9 mmol). Tras agitación durante 6 h, la reacción se hidroliza con agua-hielo, y la mezcla se filtra sobre Celita[®] y se extrae con diclorometano (3 x 20

¹⁴⁸ Brook, M. A., Chan, T. H. *Synthesis* **1983**, 201-203.

mL). Tras secado (Na_2SO_4), filtrado y evaporación de disolventes, se obtienen las correspondientes clorhidrinas **V**.

Por último, se disuelve la correspondiente clorhidrina **V** (1 eq., 2.5 mmol) en THF seco (10 mL), y a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se le añade metililitio (2.5 mL de una disolución 1.5 M en Et_2O , 3.75 mmol), dejándolo reaccionar 30 min a esa temperatura, y 30 minutos más de reacción hasta que alcanza temperatura ambiente. A continuación, se trata con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL) y se extrae con Et_2O (3 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se eliminan disolventes a presión reducida. Tras cromatografía de columna, se aíslan los *sin*-aminoepóxidos **22** puros.

(2*R*,1'*S*)-2-{1'-[Bis(3-metoxibencilamino)]-2'-etil}oxirano (22a)



$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (327.42 g/mol)

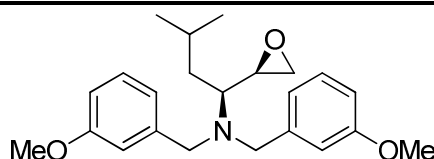
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 2.92^\circ$ (*c* 1.54, CHCl_3)

$R_f = 0.33$ (hexano/AcOEt 10:1)

IR 3425 1600, 1489, 1260 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (aparente t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.95 – 6.75 (m, 4H), 6.75 – 6.53 (m, 2H), 3.71 – 3.40 (m, 4H), 3.64 (s, 6H), 2.97 – 2.89 (m, 1H), 2.73 – 2.63 (m, 1H), 2.53 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 159.2 (2 x C), 141.7 (2 x C), 128.8 (2 x CH), 120.5 (2 x CH), 113.7 (2 x CH), 111.9 (2 x CH), 54.7 (2 x CH_3), 54.6 (CH), 54.0 (2 x CH_2), 53.4 (CH), 43.6 (CH_2), 11.0 (CH_3)

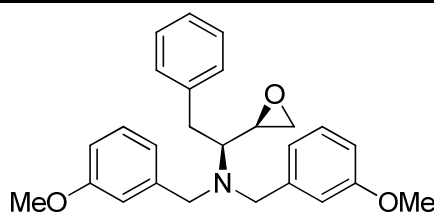
(2R,1'S)-2-{1'-[Bis(3-metoxibencilamino)]-2'-(3-metilbutil)]oxirano (22b)C₂₃H₃₁NO₃ (369.50 g/mol)R_f = 0.30 (hexano/AcOEt 10:1)IR 3423, 2955, 1601, 1489, 1265 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (aparente t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.10 – 7.06 (m, 4H), 6.85 – 6.82 (m, 2H), 3.93 – 3.84 (m, 4H), 3.84 (s, 6H), 3.17 – 3.13 (m, 1H), 2.74 (dd, J = 5.3, 4.0 Hz 1H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 2.45 (dd, J = 5.3, 2.6 Hz, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.63 (ddd, J = 14.0, 8.8, 5.2 Hz, 1H), 1.17 (ddd, J = 13.9, 8.6, 5.4 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H) 0.70 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 159.5 (2 × C), 141.9 (2 × C), 128.9 (2 × CH), 121.5 (2 × CH), 114.3 (2 × CH), 112.3 (2 × CH), 57.2 (CH), 55.0 (2 × CH₃), 54.3 (2 × CH₂), 52.5 (CH), 43.9 (CH₂), 38.0 (CH₂), 24.3 (CH), 23.3 (CH₃), 21.8 (CH₃)

MS (ESI-TOF) m/z (%): 370 ([M+H]⁺, 100), 241 (2)

HRMS (ESI⁺): Calculado para C₂₃H₃₂NO₃ [M+H]⁺ 370.2376, encontrado 370.2389

(2R,1'S)-2-{1'-[Bis(3-metoxibencilamino)]-2'-feniletil]oxirano (22c)C₂₆H₂₉NO₃ (403.51 g/mol)R_f = 0.35 (hexano/AcOEt 10:1)IR 3432, 2938, 2835, 1601, 1489, 1264 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23 – 7.02 (m, 5H), 6.95 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.79 – 6.64 (m, 6H), 3.76 – 3.62 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.08 – 3.04 (m, 1H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.73 – 2.63 (m, 2H), 2.53 – 2.50 (m, 1H), 2.14 (dd, J = 5.0, 2.7 Hz, 1H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 159.1 (2 × C), 141.2 (2 × C), 138.7 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 127.7 (2 × CH), 125.6 (CH), 120.5 (2 × CH), 113.1 (2 × CH), 112.3 (2 × CH), 60.8 (CH), 54.5 (2 × CH₃), 53.7 (2 × CH₂), 51.5 (CH), 43.8 (CH₂), 34.4 (CH₂)

MS (ESI-TOF) m/z (%): 404 ([M+H]⁺, 100), 386 (4), 353 (10)

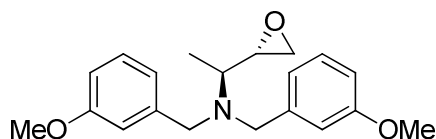
HRMS (ESI⁺): Calculado para C₂₆H₃₀NO₃ [M+H]⁺ 404.2220, encontrado 404.2237

Preparación de *N,N*-bis(*m*-metoxibencil)-2-(1-aminoalquil)oxiranos **23**

A una disolución del éster *N,N*-dibencilado (1 eq., 3 mmol) en THF (10 mL), a 0 °C, se añade una disolución 1M de LiAlH₄ en dietil éter (1 eq., 3 mmol), bajo atmósfera inerte. La disolución resultante se agita durante 6 h a dicha temperatura. Posteriormente, se hidroliza, se filtra a través de Celita® y se extrae con dietiléter (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se juntan y secan sobre Na₂SO₄; tras destilar los disolventes presión reducida, se obtiene el aminoalcohol **VI**, que se puede emplear, posteriormente, sin purificación previa. Para su caracterización se purifica por cromatografía de columna, sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 3/1).

A una disolución de cloruro de oxalilo (1.1 eq., 3.52 mmol) en CH₂Cl₂ (2.8 mL) se adiciona, a -63 °C y bajo atmósfera inerte, una disolución de DMSO (2.2 eq., 7.04 mmol) en CH₂Cl₂ (2.8 mL). Tras 20 min. a dicha temperatura, se añade una disolución del correspondiente alcohol **VI** (1 eq., 3.2 mmol) en CH₂Cl₂ (23 mL) y se agita, a -63 °C, 20 min más. A continuación, se gotea una disolución de trietilamina (5 eq., 16 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y tras 30 min., la mezcla de reacción se hidroliza con agua (100 mL). Se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) y las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de cloruro sódico. Se secan sobre Na₂SO₄ y los disolventes se destilan a presión reducida, aislándose los correspondientes aminoaldehídos **VII**. (Todas las adiciones realizadas se efectúan, gota a gota, a través de un embudo de adición. Se requiere un control riguroso de la temperatura)

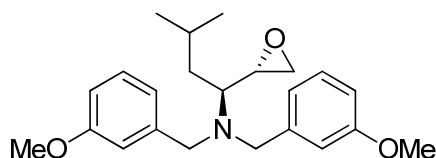
Finalmente, sobre una disolución del correspondiente α -aminoaldehído **VII** (1 eq., 2.5 mmol) y diyodometano (2.5 eq., 5 mmol) en THF seco (10 mL) a -78 °C, se gotea metililitio (3.3 mL de una disolución 1.5 M en Et₂O). Después de 30 minutos de agitación a -78 °C, se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y se agita 1 h más. A continuación, se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL) y se extrae con éter (3 x 10 mL). La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se eliminan disolventes a presión reducida. Tras cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 15: 1) se aíslan los *anti*-aminoepóxidos **23** puros.

(2*S*,1'*S*)-2-{1'-[Bis(3-metoxibencilamino)]-2'-etil}joxirano (23a)

$C_{20}H_{25}NO_3$ (327.42 g/mol)
 $R_f = 0.32$ (hexano/AcOEt 10:1)
 IR 3430, 1601, 1485, 1260 cm^{-1}

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 (td, $J = 7.8, 5.1$ Hz, 2H), 6.92 – 6.81 (m, 4H), 6.71 – 6.60 (m, 2H), 3.72 – 3.59 (m, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.48 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 3.00 – 2.94 (m, 1H), 2.76 – 2.68 (m, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.32 (dd, $J = 5.0, 2.8$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.5 (2 \times C), 141.8 (2 \times C), 129.0 (2 \times CH), 120.6 (2 \times CH), 113.9 (2 \times CH), 112.0 (2 \times CH), 58.6 (CH), 54.2 (2 \times CH_3), 54.0 (2 \times CH_2), 53.8 (CH), 44.7 (CH_2), 8.9 (CH_3)

(2*S*,1'*S*)-2-{1'-[Bis(3-metoxibencilamino)]-2'-(3-metilbutil)}joxirano (23b)

$C_{23}H_{31}NO_3$ (369.50 g/mol)
 $[\alpha]_D^{25} = -6.6^\circ$ (c 0.92, $CHCl_3$)
 $R_f = 0.35$ (hexano/AcOEt 10:1)
 IR 3430, 2957, 1600, 1489, 1265 cm^{-1}

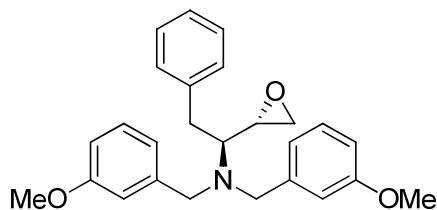
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (aparente t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.85 – 6.81 (m, 4H), 6.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.51 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 2.91 – 2.87 (m, 1H), 2.73 (dd, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.65 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.52 – 1.45 (m, 1H), 1.17 – 1.09 (m, 1H), 0.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.60 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.3 (2 \times C), 141.4 (2 \times C), 128.8 (2 \times CH), 120.6 (2 \times CH), 113.9 (2 \times CH), 112.0 (2 \times CH), 56.4 (CH), 54.7 (2 \times CH_3), 54.0 (2 \times CH_2), 51.5 (CH), 45.6 (CH_2), 36.7 (CH_2), 24.2 (CH), 23.1 (CH_3), 22.0 (CH_3)

MS (ESI-TOF) m/z (%): 370 ($[M+H]^+$, 100)

HRMS (ESI $^+$): Calculado para $C_{23}H_{32}NO_3$ $[M+H]^+$ 370.2376, encontrado 370.2382

(2S,1'S)-2-{1'-[Bis(3-metoxibencilamino)]-2'-feniletil}oxirano (23c)



$C_{26}H_{29}NO_3$ (403.51 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +39.2$ (c 0.98, $CHCl_3$)

$R_f = 0.38$ (hexano/AcOEt 10:1)

IR 3424, 2938, 2835, 1600, 1489, 1264 cm^{-1}

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 – 6.98 (m, 7H), 6.68 – 6.62 (m, 6H), 3.74 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.60 (s, 6H), 3.59 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 3.05 (ddd, $J = 5.8, 4.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.81 – 2.76 (m, 2H), 2.73 – 2.66 (m, 1H), 2.46 (dd, $J = 5.0, 2.8$ Hz, 1H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.2 (2 \times C), 140.8 (2 \times C), 139.0 (2 \times CH), 128.9 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 127.6 (2 \times CH), 125.4 (CH), 120.3 (2 \times CH), 113.0 (2 \times CH), 112.3 (2 \times CH), 59.7 (CH), 54.4 (2 \times CH_3), 53.6 (2 \times CH_2), 51.1 (CH), 45.5 (CH_2), 33.3 (CH_2)

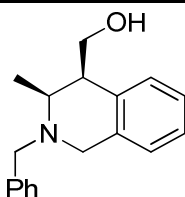
MS (ESI-TOF) m/z (%): 404 ($[M+H]^+$, 100), 386 (2)

HRMS (ESI $^+$): Calculado para $C_{26}H_{30}NO_3$ $[M+H]^+$ 404.2220, encontrado 404.2239

Síntesis de tetrahidroisoquinolinas 19, 21, 24 y 26

Sobre una solución del aminoepóxido correspondiente (1 eq., 0.2 mmol) disuelto en 2 mL de CH_2Cl_2 y bajo atmósfera inerte, se adiciona $BF_3 \cdot H_3PO_4$ (3 eq., 0.6 mmol). La mezcla se agita 6 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se hidroliza con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (5 mL), y se extrae con CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se eliminan disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna, obteniendo así las correspondientes 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas 3,4-disustituidas *cis* o *trans* de forma enantiopura.

(3S,4S)-2-Bencil-4-hidroximetil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (19a)



$C_{18}H_{21}NO$ (267.27 g/mol)

$[\alpha]_D^{25} = +18.3^\circ$ (c 2.21, $CHCl_3$)

$R_f = 0.13$ (Hexano/AcOEt 5:1)

IR 2970, 1650, 1494, 1454, 1378 cm^{-1}

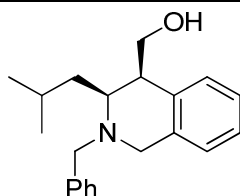
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.11 (m, 8 H), 6.91 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 4.47 (dd, $J = 10.5, 2.6$ Hz, 1 H), 4.40 (d, $J = 12.4$, 1 H), 3.82 (d, $J = 15.4$, 1 H), 3.81 (dd, $J = 10.5, 2.3$ Hz, 1 H), 3.29 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H), 3.10 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H), 3.13-3.10 (m, 1 H), 2.75-2.74 (m, 1 H), 1.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 137.9 (C), 136.8 (C), 134.7 (C), 128.8 (2 \times CH), 128.5 (2 \times CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 126.5 (CH), 126.2 (CH), 125.7 (CH), 65.2 (CH₂), 57.9 (CH), 57.8 (CH₂), 55.5 (CH₂), 44.9 (CH), 17.0 (CH₃)

MS (70 eV) m/z (%): 267 (M⁺, 3), 252 (100), 176 (34), 105 (31), 91 (99)

HRMS (70 eV): Calculado para $C_{18}H_{21}NO$ [M⁺] 267.1623, encontrado 267.1615

(3S,4S)-2-Bencil-4-hidroximetil-3-isobutil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (19b)



$C_{21}H_{27}NO$ (309.45 g/mol)

$[\alpha]_D^{25} = +37.1^\circ$ (c 1.28, $CHCl_3$)

$R_f = 0.23$ (Hexano/AcOEt 5:1)

IR 3376, 2956, 1651, 1455, 1368, 1270 cm^{-1}

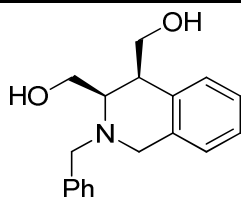
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27-6.99 (m, 8 H), 6.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 4.32 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H), 4.28-4.25 (m, 1 H), 3.73-3.69 (m, 1 H), 3.72 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 3.19 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 2.98 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H), 2.94-2.92 (m, 1 H), 2.79-2.76 (m, 1 H), 1.79-1.66 (m, 3 H), 0.95 (d, $J = 5.5$ Hz, 3 H), 0.84 (d, $J = 5.4$ Hz, 3 H)

^{13}C RMN(75 MHz, $CDCl_3$): δ 138.1 (C), 136.9 (C), 134.7 (C), 128.8 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 126.5 (CH), 126.2 (CH), 125.7 (CH), 65.5 (CH₂), 60.6 (CH), 57.3 (CH₂), 55.7 (CH₂), 41.0 (CH), 38.8 (CH₂), 25.3 (CH), 24.0 (CH₃), 21.5 (CH₃)

MS (70 eV) m/z (%): 309 (M⁺, 4), 252 (100), 130 (47), 91 (72)

HRMS (70 eV): Calculado para $C_{21}H_{27}NO$ [M⁺] 309.2093, encontrado 309.2094

(3S,4S)-2-Bencil-3,4-bis(hidroximetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (19c)



$C_{18}H_{21}NO_2$ (283.36 g/mol)

$[\alpha]_D^{25} = -4.3^\circ$ (c 1.44, $CHCl_3$)

$R_f = 0.50$ (Hexano/AcOEt 3:1)

IR 3421, 1654, 1458 cm^{-1}

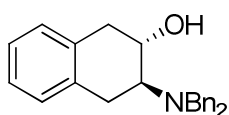
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-6.99 (m, 9 H), 4.29-4.24 (m, 2 H), 4.21 (dd, $J = 9.4, 6.0$ Hz, 1 H), 4.05 (dd, $J = 9.4, 3.7$, 1 H), 3.84 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H), 3.80 (d, $J = 15.1$ Hz, 1 H), 3.72-3.66 (m, 1 H), 3.44-3.40 (m, 1 H), 3.39 (d, $J = 15.1$ Hz, 1 H), 3.33 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 138.3 (C), 134.6 (C), 133.9 (C), 128.8 (2 \times CH), 128.3 (2 \times CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 126.1 (CH), 73.8 (CH_2), 72.1 (CH_2), 62.1 (CH), 59.5 (CH_2), 52.5 (CH_2), 41.8 (CH)

MS (70 eV) m/z (%): 279 (100), 248 (34), 236 (29), 91 (28)

HRMS (70 eV): Calculado para $C_{11}H_{14}NO_2$ [M^+ - Bn] 192.1025, encontrado 192.0939

(2S,3S)-3-Dibencilamino-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ol (20)



$C_{24}H_{25}NO$ (343.46 g/mol)

$[\alpha]_D^{25} = +120.5^\circ$ (c 1.67, $CHCl_3$)

$R_f = 0.22$ (Hexano/AcOEt 10:1)

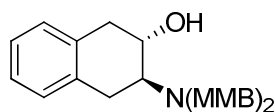
IR 3439, 2927, 1602, 1494, 1454, 1372 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27-6.97 (m, 14 H), 4.00 (s ancho, 1 H), 3.95-3.87 (m, 1 H), 3.87 (d, $J = 13.3$ Hz, 2 H), 3.43 (d, $J = 13.3$ Hz, 2 H), 3.15 (dd, $J = 16.0, 5.8$ Hz, 1 H), 2.99-2.85 (m, 3 H), 2.56 (dd, $J = 16.0, 10.3$ Hz, 1 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 138.8 (2 \times C), 134.6 (C), 134.0 (C), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (4 \times CH), 128.5 (4 \times CH), 127.3 (2 \times CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 65.9 (CH), 60.3 (CH), 53.5 (2 \times CH_2), 37.6 (CH_2), 25.9 (CH_2)

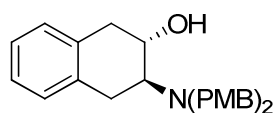
MS (70 eV) m/z (%): 343 (100), 266 (M^+ -Ph, 3), 252 (37), 210 (55)

HRMS (70 eV): Calculado para $C_{18}H_{20}NO$ [M^+ -Ph] 266.1545, encontrado 266.1504

(2S,3S)-3-[Bis(3-metoxibencil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ol (25)C₂₆H₂₉NO₃ (403.51 g/mol)[α]_D²⁵ = +71.4° (c 0.98, CHCl₃)R_f = 0.30 (Hexano/AcOEt 5:1)IR 3433, 2936, 1601, 1489, 1266 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 4 H), 7.04-7.00 (m, 2 H), 6.85-6.76 (m, 4 H), 6.69 (dd, *J* = 7.8, 2.4 Hz, 2 H), 3.84 (d, *J* = 13.3 Hz, 2 H), 3.76-3.62 (m, 1 H), 3.69 (s, 6 H), 3.41 (d, *J* = 13.5 Hz, 2 H), 3.15 (dd, *J* = 16.1, 5.7 Hz, 1 H), 2.99-2.82 (m, 3 H), 2.58 (dd, *J* = 16.1, 10.2 Hz, 1 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 159.4 (2 × C), 140.3 (2 × C), 134.3 (C), 133.7 (C), 129.3 (4 × CH), 128.9 (CH), 125.8 (CH), 114.2 (2 × CH), 112.2 (2 × CH), 65.7 (CH), 60.1 (CH), 54.8 (2 × CH₃), 53.2 (2 × CH₂), 37.4 (CH₂), 25.7 (CH₂)

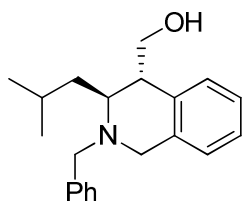
MS (ESI-TOF) *m/z* (%): 404 ([M + H]⁺, 100), 386 (2)HRMS (ESI⁺): Calculado para C₂₆H₃₀NO₃ [M + H]⁺ 404.2220, encontrado 404.2231**(2S,3S)-3-[Bis(4-metoxibencil)amino]-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ol (31)**C₂₆H₂₉NO₃ (403.51 g/mol)[α]_D²⁰ = +100.5° (c 1.02, CHCl₃)R_f = 0.18 (Hexano/AcOEt 5:1)IR 3427, 2932, 2836, 1682, 1372 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 4 H), 7.21-7.07 (m, 4 H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 4 H), 3.93 (d, *J* = 13.6 Hz, 2 H), 3.86-3.75 (m, 1 H), 3.82 (s, 6 H), 3.49 (d, *J* = 13.1 Hz, 2 H), 3.30 (dd, *J* = 15.9, 5.7 Hz, 1 H), 3.13-2.92 (m, 3 H), 2.71 (dd, *J* = 15.7, 10.2 Hz, 1 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 158.6 (2 × C), 134.8 (C), 133.8 (2 × C), 130.6 (C), 129.9 (4 × CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 113.7 (4 × CH), 65.5 (CH), 59.7 (CH), 54.9 (2 × CH₃), 52.4 (2 × CH₂), 37.5 (CH₂), 25.6 (CH₂)

MS (ESI⁺-TOF) *m/z* (%) 644 (10), 524 (38), 404 ([M+H]⁺, 100)HRMS (ESI⁺): Calculado para C₂₆H₃₀NO₃ [M+H]⁺ 404.2220, encontrado 404.2214

(3S,4R)-2-Bencil-4-hidroxi-3-isobutil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (21b)



$C_{21}H_{27}NO$ (309.45 g/mol)

$[\alpha]_D^{25} = -70.9^\circ$ (c 2.12, $CHCl_3$)

$R_f = 0.42$ (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3332, 2956, 1644, 1494, 1454, 1367 cm^{-1}

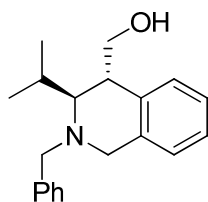
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.13 (m, 8 H), 6.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 4.11 (dd, $J = 10.0, 2.6$ Hz, 1 H), 3.92 (dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz, 1 H), 3.87 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 3.75 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 3.74 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 3.56 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 3.26 (aparente d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 2.83-2.78 (m, 1 H), 1.62-1.50 (m, 1 H), 1.47-1.39 (m, 1 H), 1.18-1.05 (m, 1 H), 0.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 137.5 (C), 134.7 (C), 134.1 (C), 129.4 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 127.5 (CH), 126.6 (CH), 126.0 (CH), 125.9 (CH), 70.5 (CH_2), 59.6 (CH), 59.0 (CH_2), 49.1 (CH_2), 42.8 (CH), 31.9 (CH_2), 25.5 (CH), 24.0 (CH_3), 21.7 (CH_3)

MS (70 eV): m/z (%): 309 (M^+ , 10), 253 (60), 220 (85), 130 (100), 69 (53)

HRMS (70 eV): Calculado para $C_{21}H_{27}NO$ [M^+] 309.2093, encontrado 309.2092

(3S,4R)-2-Bencil-4-hidroxi-3-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (21c)



$C_{20}H_{25}NO$ (295.42 g/mol)

$[\alpha]_D^{25} = -26.3^\circ$ (c 0.40, $CHCl_3$)

$R_f = 0.72$ (hexano/AcOEt 1:1).

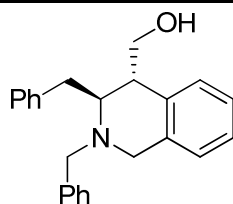
IR 3428, 2964, 1643, 1266 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 – 6.81 (m, 9H), 4.08 – 3.77 (m, 6H), 2.93 (dd, $J = 5.8, 1.2$ Hz, 1H), 2.88 – 2.79 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.64 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 138.4 (C), 135.2 (C), 135.1 (C), 128.9 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.5 (2 x CH), 127.3 (CH), 126.5 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 70.4 (CH_2), 66.9 (CH), 60.6 (CH_2), 48.9 (CH_2), 41.2 (CH), 26.8 (CH), 23.1 (CH_3), 20.8 (CH_3)

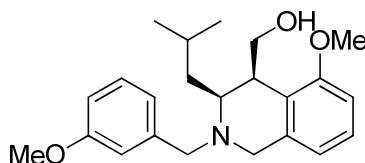
MS (ESI-TOF $^+$) m/z (%): 314 ($[M+H+H_2O]^+$, 3), 296 ($[M+H]^+$, 100), 294 (79)

HRMS (ESI $^+$): Calculado para $C_{20}H_{26}NO$ [$M+H]^+$ 296.2008, encontrado 296.2016

(3S,4R)-2,3-Bis(bencil)-4-hidroxitetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (21d)C₂₄H₂₅NO (343.46 g/mol)[α]_D²⁵ = - 69.0° (c 1.05, CHCl₃)R_f = 0.43 (Hexano/AcOEt 3:1)IR 3331, 2925, 1642, 1494, 1454, 1367 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.06 (m, 12 H), 6.96 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.11 (s ancho, 1 H), 3.94-3.61 (m, 6 H), 3.30 (aparente d, J = 11.7 Hz, 1 H), 2.99 (dd, J = 13.0, 2.6 Hz, 1 H), 2.62-2.58 (m, 1 H), 2.24 (aparente t, J = 11.9 Hz, 1 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 139.2 (C), 137.3 (C), 134.4 (C), 133.9 (C), 129.4 (CH), 129.2 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 70.2 (CH₂), 63.0 (CH), 59.2 (CH₂), 49.8 (CH₂), 41.1 (CH), 29.7 (CH₂)

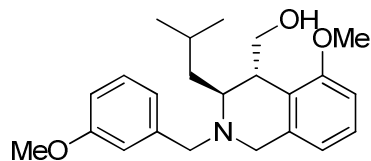
MS (70 eV) m/z (%): 325 (M⁺ - H₂O, 4), 252 (100), 220 (33), 91 (85)HRMS (70 eV): Calculado para C₂₄H₂₃N [M⁺ - H₂O] 325.1830, encontrado 325.1833**(3S,4S)-4-Hidroxitetil-3-isobutil-2-(3-metoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (24b)**C₂₃H₃₁NO₃ (369.50 g/mol)[α]_D²⁰ = + 12.8° (c 0.78, CHCl₃)R_f = 0.15 (Hexano/AcOEt 5:1)IR 3354, 2956, 1609, 1465, 1264 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.23-7.12 (m, 1 H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.91-6.85 (m, 2 H), 6.78-6.69 (m, 2 H), 6.40-6.37 (m, 1 H), 4.31 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 4.26 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.81-3.65 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 3.27 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 3.13-2.89 (m, 2 H), 2.81 (s ancho, 1 H), 1.77-1.63 (m, 3 H), 0.95 (d, J = 5.8 Hz, 3 H), 0.85 (d, J = 5.7 Hz, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 159.8 (C), 158.0 (C), 139.8 (C), 135.7 (2 x C), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 121.0 (CH), 113.9 (CH), 113.5 (CH), 113.0 (CH), 109.9 (CH), 65.5 (CH₂), 60.8 (CH), 57.3 (CH₂), 55.8 (CH₂), 55.0 (2 x CH₃), 40.2 (CH), 38.8 (CH₂), 25.3 (CH), 24.0 (CH₃), 21.5 (CH₃)

MS (ESI⁺) m/z (%): 370 ([M+H]⁺, 100)HRMS (ESI⁺): Calculado para C₂₃H₃₂NO₃ [M+H]⁺ 370.2376, encontrado 370.2384

(3S,4R)-4-Hidroximetil-3-isobutil-2-(3-metoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (26b)



$C_{23}H_{31}NO_3$ (369.50 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = -4.5^\circ$ (c 0.71, $CHCl_3$)

$R_f = 0.13$ (Hexano/AcOEt 5:1)

IR 3385, 2931, 1601, 1503, 1466, 1265 cm^{-1}

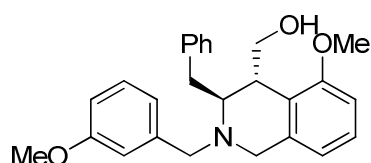
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 – 7.13 (m, 2H), 7.08 – 6.97 (m, 1H), 6.90 – 6.63 (m, 3H), 6.48 – 6.41 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 1H), 3.82 – 3.58 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.43 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 1.56 – 1.40 (m, 1H), 1.36 – 1.23 (m, 1H), 1.12 – 0.98 (m, 1H), 0.80 (dd, $J = 6.0, 2.1$ Hz, 6H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.7 (C), 157.8 (C), 138.8 (C), 135.3 (C), 130.3 (CH), 129.4 (CH), 125.8 (CH), 121.2 (CH), 114.0 (CH), 113.2 (CH), 110.2 (CH), 70.2 (CH_2), 59.8 (CH), 58.8 (CH_2), 55.0 (2 \times CH_3), 49.1 (CH_2), 41.9 (CH), 31.9 (CH_2), 25.4 (CH), 23.9 (CH_3), 21.6 (CH_3)

MS (ESI^+) m/z (%): 370 ($[M+H]^+$, 100), 371 (8)

HRMS (ESI^+): Calculado para $C_{23}H_{32}NO_3$ $[M+H]^+$ 370.2376, encontrado 370.2371

(3S,4R)-3-Bencil-2-(3-Metoxibencil)-4-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (26c)



$C_{26}H_{29}NO_3$ (403.51 g/mol)

$[\alpha]_D^{25} = +8.7^\circ$ (c 1.10, $CHCl_3$)

$R_f = 0.13$ (Hexano/AcOEt 5:1)

IR 3406, 2938, 1601, 1400, 1265 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 – 6.60 (m, 11H), 6.56 – 6.50 (m, 1H), 3.92 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.84 – 3.57 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 11.0, 3.4$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 13.0, 3.4$ Hz, 1H), 2.61 – 2.56 (m, 1H), 2.27 (dd, $J = 13.0, 11.0$ Hz, 2H)

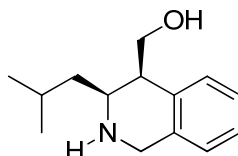
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.9 (C), 158.0 (C), 139.3 (C), 138.9 (C), 135.4 (C), 130.3 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (2 \times CH), 128.3 (2 \times CH), 126.0 (CH), 121.2 (CH), 114.1 (CH), 113.6 (CH), 113.4 (CH), 110.5 (CH), 70.2 (CH_2), 63.3 (CH), 59.2 (CH_2), 55.1 (2 \times CH_3), 49.9 (CH_2), 40.4 (CH), 29.7 (CH_2)

MS (ESI^+) m/z (%): 422 ($[M+H_2O+H]^+$, 100)

HRMS (ESI^+): Calculado para $C_{26}H_{32}NO_4$ $[M+H_2O+H]^+$ 422.2325, encontrado 422.2333

Síntesis de la tetrahidroquinolina *N*-desprotegida 27¹²⁴

Se prepara una disolución 0.1 M del compuesto protegido **19b** (1 eq., 0.2 mmol) en metanol y se añade formiato de amonio (4 eq., 0.8 mmol) y un 10% de Pd/C (0.1 eq., 0.02 mmol). La mezcla se refluje durante 30 minutos, tras los cuales, se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en diclorometano y se lava con agua, obteniendo el compuesto **27** sin ser necesaria su purificación.

(3*S*,4*S*)-4-Hidroximetil-3-isobutil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (27)C₁₄H₂₁NO (219.32 g/mol)[α]_D²⁰ = + 15.5° (c 0.40, CHCl₃)R_f = 0.13 (Hexano/AcOEt 1:1)

IR 3421, 2956, 1640, 1467, 1262

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 6.73 (m, 4H), 4.25 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 15.0, 3.2 Hz, 2H), 3.72 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.15 – 2.93 (m, 1H), 2.56–2.52 (m, 1H), 1.80 – 1.46 (m, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.6, 6H).

¹³C RMN(75 MHz, CDCl₃): δ 137.4 (C), 135.2 (C), 128.7 (CH), 126.4 (CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 65.8 (CH₂), 55.2 (CH), 48.8 (CH₂), 41.7 (CH₂), 41.3 (CH), 24.6 (CH), 22.8 (2 × CH₃)

MS (ESI⁺) *m/z* (%): 220 ([M + H]⁺, 100), 218 (6)

HRMS (ESI⁺): Calculado para C₁₄H₂₁NO [M + H]⁺ 220.1695, encontrado 220.1701

Procedimiento general para la preparación de α-aminoésteres *N,N*-bis(*p*-metoxibencilados)

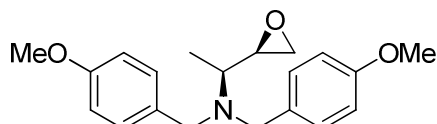
Los α-aminoésteres se obtienen a partir de los correspondientes *L*-aminoácidos naturales **I** mediante esterificación con etanol en presencia de TMSCl.¹⁴⁸ A continuación, se prepara una suspensión del correspondiente α-aminoéster de etilo (1 eq., 10 mmol) en THF (30 mL), DMSO (7 mL), NaHCO₃ (3.5 eq., 35 mmol), NaI (0.5 eq., 5 mmol) y cloruro de *p*-metoxibencilo (2.1 eq., 21 mmol). La suspensión resultante se refluje durante 12 h, tras las cuales se deja que alcance temperatura ambiente, y se diluye con agua. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 20 mL), y la capa orgánica se lava con agua y brine, se seca sobre Na₂SO₄ y se eliminan disolventes a presión reducida. Tras

purificación por cromatografía de columna (hexano/AcOEt 5:1), se obtienen los ésteres *N,N*-bis(*p*-metoxibencilados).

Preparación de *N,N*-bis(*p*-metoxibencil)-2-(1-aminoalquil)oxiranos **28**

Para sintetizar los epóxidos *sin* **28** se sigue una metodología análoga para la síntesis de los oxiranos **22**, partiendo de los correspondientes α -aminoésteres *N,N*-bis(*p*-metoxibencilados).

(2*R*,1'*S*)-2-{1'-[Bis(4-metoxibencilamino)]-2'-etil}oxirano (28a)



$C_{20}H_{25}NO_3$ (327.42 g/mol)
 $R_f = 0.30$ (hexano/AcOEt 5:1)
 IR 3433, 1511, 1250 cm^{-1}

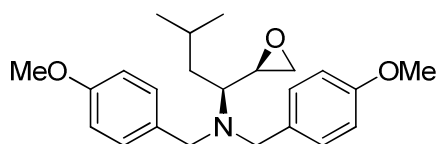
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 6.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 3.61 – 3.40 (m, 4H), 3.57 (s, 6H), 2.88 (ddd, $J = 5.8, 4.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 1H), 2.46 (dd, $J = 5.1, 4.0$ Hz, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 158.4 (2 \times C), 132.2 (2 \times C), 129.6 (4 \times CH), 113.5 (4 \times CH), 55.1 (2 \times CH_3), 54.1 (CH), 53.7 (CH), 53.4 (2 \times CH_2), 43.9 (CH_2), 11.1 (CH_3)

MS (ESI-TOF) m/z (%): 328 ($[M+H]^+$, 100), 121 (53)

HRMS (ESI $^+$): Calculado para $C_{20}H_{26}NO_3$ $[M+H]^+$ 328.1907, encontrado 328.1900

(2*R*,1'*S*)-2-{1'-[Bis(4-metoxibencilamino)]-2'-(3-metilbutil)}oxirano (28b)



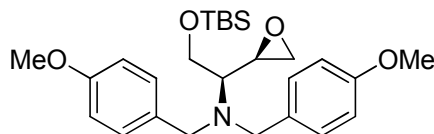
$C_{23}H_{31}NO_3$ (369.50 g/mol)
 $R_f = 0.45$ (hexano/AcOEt 5:1)
 IR 3433, 2955, 1642, 1511, 1249 cm^{-1}

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 – 7.14 (m, 4H), 6.82 – 6.73 (m, 4H), 3.74 – 3.55 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.04 – 2.99 (m, 1H), 2.62 (dd, $J = 5.1, 4.1$, 1H), 2.40 – 2.34 (m, 1H), 2.31 (dd, $J = 5.2, 2.7$ Hz, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 1H), 1.50 – 1.42 (m, 1H), 1.02 – 0.93 (m, 1H), 0.74 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 158.3 (2 \times C), 132.2 (2 \times C), 129.9 (4 \times CH), 113.5 (4 \times CH), 56.5 (CH), 55.0 (2 \times CH_3), 53.2 (2 \times CH_2), 52.4 (CH), 43.7 (CH_2), 37.8 (CH_2), 24.1 (CH), 23.4 (CH_3), 21.6 (CH_3)

MS (ESI-TOF) m/z (%): 370 ($[M+H]^+$, 100)

HRMS (ESI $^+$): Calculado para $C_{23}H_{32}NO_3$ $[M+H]^+$ 370.2377, encontrado 370.2376

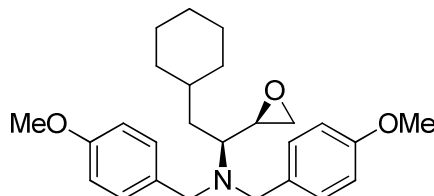
(2R,1'S)-2-{1'-[Bis(4-metoxibencilamino)]-2'-[(*tert*-butildimetilsilanil)oxi]-etil}oxirano (28c)C₂₆H₃₉NO₄Si (457.68 g/mol)R_f = 0.49 (hexano/AcOEt 5:1)IR 3425, 1515, 1249 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 6.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 3.81 (s, 4H), 3.79 – 3.71 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.17 (ddd, *J* = 6.8, 4.1, 2.6 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 5.4, 4.0 Hz, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 158.9 (2 × C), 132.9 (2 × C), 130.2 (4 × CH), 114.1 (4 × CH), 63.1 (CH₂), 61.1 (CH), 55.6 (2 × CH₃), 55.0 (2 × CH₂), 53.9 (CH), 45.1 (CH₂), 26.3 (3 × CH₃), 18.5 (C), -5.1 (2 × CH₃)

MS (ESI-TOF) *m/z* (%): 458 ([M+H]⁺, 100), 336 (4)

HRMS (ESI⁺): Calculado para C₂₆H₄₀NO₄Si [M+H]⁺ 458.2721, encontrado 458.2706

(2R,1'S)-2-{1'-[Bis(4-metoxibencilamino)]-2'-ciclohexiletil}oxirano (28d)C₂₆H₃₅NO₃ (409.56 g/mol)R_f = 0.45 (hexano/AcOEt 5:1)IR 3430, 1601, 1511, 1247 cm⁻¹

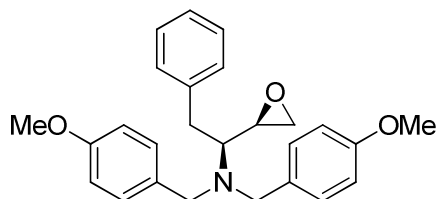
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 3.74 – 3.52 (m, 4H), 3.60 (s, 6H), 3.38 – 3.29 (m, 1H), 2.97 – 2.90 (m, 1H), 2.54 – 2.48 (m, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 1.60 – 1.29 (m, 5H), 1.22 – 0.89 (m, 5H), 0.85 – 0.65 (m, 2H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 158.0 (2 × C), 131.9 (2 × C), 129.6 (4 × CH), 112.9 (4 × CH), 55.3 (CH), 54.5 (2 × CH₃), 52.9 (2 × CH₂), 52.0 (CH), 43.3 (CH₂), 35.8 (CH₂), 33.8 (CH₂), 33.3 (CH), 32.0 (CH₂), 26.1 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.7 (CH₂)

MS (ESI-TOF) *m/z* (%): 410 ([M+H]⁺, 100)

HRMS (ESI⁺): Calculado para C₂₆H₃₆NO₃ [M+H]⁺ 410.2695, encontrado 458.2702

(2*R*,1'*S*)-2-{1'-[Bis(4-metoxibencilamino)]-2'-feniletil}oxirano (28e)



$C_{26}H_{29}NO_3$ (403.51 g/mol)
 $R_f = 0.40$ (hexano/AcOEt 5:1)
 IR 3434, 2934, 1612, 1511, 1248 cm^{-1}

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 – 7.10 (m, 6H), 6.93 – 6.92 (m, 2H), 6.83 – 6.68 (m, 5H), 3.72 – 3.68 (m, 4H), 3.70 (s, 6H), 3.07 – 3.02 (m, 1H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.68 – 2.61 (m, 2H), 2.50 (aparente t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J = 5.1, 2.6$ Hz, 1H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 158.2 (2 \times C), 139.1 (C), 131.7 (2 \times C), 129.5 (4 \times CH), 129.1 (2 \times CH), 127.9 (2 \times CH), 125.8 (CH), 113.3 (4 \times CH), 60.7 (CH), 54.9 (2 \times CH_3), 53.2 (2 \times CH_2), 51.8 (CH), 44.1 (CH_2), 34.7 (CH_2)

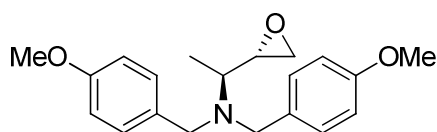
MS (ESI-TOF) m/z (%): 404 ($[M+H]^+$, 100)

HRMS (ESI $^+$): Calculado para $C_{26}H_{30}NO_3$ $[M+H]^+$ 404.2220, encontrado 404.2217

Preparación de *N,N*-bis(*m*-metoxibencil)-2-(1-aminoalquil)oxiranos 29

Para sintetizar los epóxidos *sin* 29 se sigue una metodología análoga para la síntesis de los oxiranos 23, partiendo de los correspondientes α -aminoésteres *N,N*-bis(*p*-metoxibencilados).

(2*S*,1'*S*)-2-{1'-[Bis(4-metoxibencilamino)]-2'-metil}oxirano (29a)



$C_{20}H_{25}NO_3$ (327.42 g/mol)
 $[\alpha]_D^{20} = +3.5^\circ$ (c 1.14, $CHCl_3$)
 $R_f = 0.28$ (hexano/AcOEt 5:1)
 IR 3423, 2934, 1611, 1511, 1250 cm^{-1}

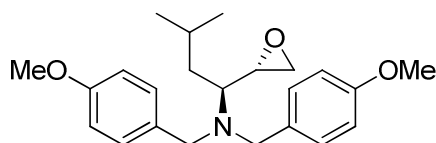
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 6.82 – 6.74 (m, 4H), 3.83 – 3.60 (m, 4H), 3.75 (s, 6H), 3.04 – 2.96 (m, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.62 (dd, $J = 13.9, 4.3$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 13.4, 6.5$ Hz, 1H), 1.09 (dd, $J = 5.4, 1.4$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 158.0 (2 \times C), 131.6 (2 \times C), 128.9 (4 \times CH), 113.0 (4 \times CH), 54.3 (2 \times CH_3), 53.6 (CH), 53.0 (CH), 52.8 (2 \times CH_2), 44.0 (CH_2), 8.2 (CH_3)

MS (ESI-TOF) m/z (%): 346 (43), 328 ($[M+H]^+$, 100), 121 (24)

HRMS (ESI $^+$): Calculado para $C_{20}H_{26}NO_3$ $[M+H]^+$ 328.1907, encontrado 328.1899

(2*S*,1'*S*)-2-{1'-[Bis(4-metoxibencilamino)]-2'-(3-metilbutil)}}oxirano (29b)



$C_{23}H_{31}NO_3$ (369.50 g/mol)
 $R_f = 0.42$ (hexano/AcOEt 5:1)
 IR 3409, 2956, 1611, 1513, 1251 cm^{-1}

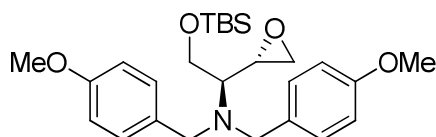
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 6.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 3.67 – 3.57 (m, 4H), 3.61 (s, 6H), 2.87 (dt, $J = 6.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.63 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 1H), 1.47 (ddd, $J = 13.8, 8.0, 5.6$ Hz, 1H), 1.19 – 1.01 (m, 1H), 0.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 158.2 (2 \times C), 131.7 (2 \times C), 129.3 (4 \times CH), 113.2 (4 \times CH), 55.9 (CH), 54.7 (2 \times CH_3), 53.0 (2 \times CH_2), 51.6 (CH), 45.5 (CH_2), 36.5 (CH_2), 24.0 (CH), 23.0 (CH_3), 21.8 (CH_3)

MS (ESI-TOF) m/z (%): 370 ($[M+H]^+$, 100)

HRMS (ESI $^+$): Calculado para $C_{23}H_{32}NO_3$ $[M+H]^+$ 370.2377, encontrado 370.23707

(2*S*,1'*S*)-2-{1'-[Bis(4-metoxibencilamino)]-2'-[(*tert*-butildimetilsilanil)oxi]-etil}}oxirano (29c)



$C_{26}H_{39}NO_4Si$ (458.68 g/mol)
 $R_f = 0.48$ (hexano/AcOEt 5:1)
 IR 3425, 1515, 1249 cm^{-1}

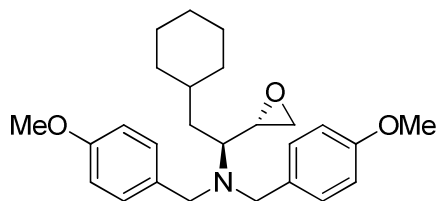
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 4.02 – 3.78 (m, 2H), 3.86 (s, 4H), 3.82 (s, 6H), 3.15 (ddd, $J = 6.3, 4.1, 2.8$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 5.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.71 – 2.63 (m, 1H), 2.58 (dd, $J = 5.3, 2.7$ Hz, 1H), 1.01 (d, $J = 1.6$ Hz, 9H), 0.16 (s, 6H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 158.3 (2 \times C), 132.1 (2 \times C), 129.4 (4 \times CH), 113.3 (4 \times CH), 60.8 (CH_2), 60.0 (CH), 54.8 (2 \times CH_3), 54.2 (2 \times CH_2), 50.8 (CH), 45.6 (CH_2), 25.7 (3 \times CH_3), 17.9 (C), -5.7 (CH_3), -5.8 (CH_3)

MS (ESI-TOF) m/z (%): 458 ($[M+H]^+$, 100), 336 (2)

HRMS (ESI $^+$): Calculado para $C_{26}H_{40}NO_4Si$ $[M+H]^+$ 458.2721, encontrado 458.2705

(2S,1'S)-2-{1'-[Bis(4-metoxibencilamino)]-2'-ciclohexiletil}oxirano (29d)

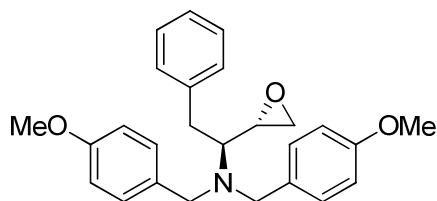


$C_{26}H_{35}NO_3$ (409.56 g/mol)
 $R_f = 0.43$ (hexano/AcOEt 5:1)
 IR 3420, 2953, 1600, 1517, 1241 cm^{-1}

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 6.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 3.86 – 3.76 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.59 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.05 (td, $J = 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.85 – 2.78 (m, 1H), 2.60 – 2.46 (m, 2H), 1.84 – 1.49 (m, 5H), 1.41 – 1.08 (m, 5H), 1.00 – 0.84 (m, 2H), 0.78 – 0.62 (m, 1H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 158.4 (2 \times C), 132.0 (2 \times C), 129.5 (4 \times CH), 113.3 (4 \times CH), 55.2 (CH), 54.9 (2 \times CH_3), 53.2 (2 \times CH_2), 51.8 (CH), 45.7 (CH_2), 35.1 (CH_2), 33.9 (CH_2), 33.6 (CH), 32.8 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.4 (CH_2), 26.0 (CH_2)

(2S,1'S)-2-{1'-[Bis(4-metoxibencilamino)]-2'-bencil}oxirano (29e)



$C_{26}H_{29}NO_3$ (403.51 g/mol)
 $[\alpha]_D^{20} = +10.8^\circ$ (c 0.87, $CHCl_3$)
 $R_f = 0.29$ (hexano/AcOEt 5:1)
 IR 3433, 3054, 1611, 1511, 1265 cm^{-1}

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24 – 7.14 (m, 3H), 7.04 – 6.96 (m, 6H), 6.74 – 6.66 (m, 4H), 3.73 – 3.53 (m, 4H), 3.69 (s, 6H), 3.04 (ddd, $J = 5.6, 4.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 15.4, 10.0$ Hz, 1H), 2.78 – 2.72 (m, 2H), 2.71 – 2.65 (m, 1H), 2.41 (dd, $J = 5.0, 2.8$ Hz, 1H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 158.1 (2 \times C), 139.2 (C), 131.1 (2 \times C), 128.9 (5 \times CH), 127.6 (2 \times CH), 126.9 (CH), 125.4 (CH), 113.1 (4 \times CH), 59.5 (CH), 54.5 (2 \times CH_3), 52.8 (2 \times CH_2), 51.6 (CH), 45.5 (CH_2), 33.2 (CH_2)

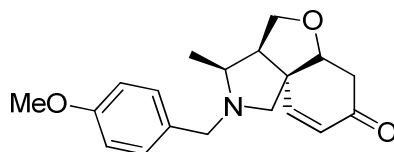
MS (ESI-TOF) m/z (%): 404 ($[M+H]^+$, 100)

HRMS (ESI $^+$): Calculado para $C_{26}H_{30}NO_3$ $[M+H]^+$ 404.2220, encontrado 404.2222

Síntesis de α,β -enonas tricíclicas 30 y 32

La síntesis de los compuestos **30** y **32** se lleva a cabo mediante el mismo procedimiento que para las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas **19**, **21**, **24** y **26**, en este caso partiendo de los correspondientes epóxidos **28** y **29**.

(3*S*,3*aR*,5*aS*,9*aS*)-3-Metil-2-(4-metoxibencil)-7-oxo-1,2,3*a*,4,5*a*,6-hexahidro-1*H*,7*H*-benzo[4,5]furo[3,4*c*]pirrol (30a)



$C_{19}H_{23}NO_3$ (313.39 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +16.0^\circ$ (c 0.50, $CHCl_3$)

$R_f = 0.38$ (Hexano/AcOEt 1:1)

IR 3429, 2987, 1641, 1265 cm^{-1}

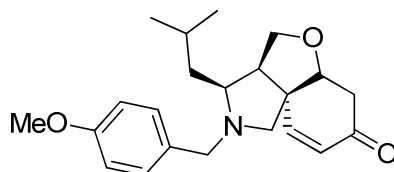
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.47 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.02-3.91 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.81 – 3.66 (m, 1H), 3.03 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 2H), 2.67 – 2.46 (m, 3H), 2.00 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 196.5 (C), 158.6 (C), 151.6 (CH), 130.7 (C), 129.5 (2 \times CH), 126.7 (CH), 113.6 (2 \times CH), 81.2 (CH), 67.5 (CH_2), 60.4 (CH), 60.2 (CH_2), 56.1 (CH), 55.6 (CH_2), 55.2 (CH_3), 51.9 (C), 38.8 (CH_2), 13.5 (CH_3)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 314 ([M+H]⁺, 100), 121 (16)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{19}H_{23}NNO_3$ [M + Na]⁺ 336.1570, encontrado 336.1562

(3*S*,3*aR*,5*aS*,9*aS*)-3-Isobutyl-2-(4-metoxibencil)-7-oxo-1,2,3*a*,4,5*a*,6-hexahidro-1*H*,7*H*-benzo[4,5]furo[3,4*c*]pirrol (30b)



$C_{22}H_{29}NO_3$ (355.47 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +107.5^\circ$ (c 1.00, $CHCl_3$)

$R_f = 0.63$ (Hexano/AcOEt 1:1)

IR 3430, 2956, 1678, 1512, 1249 cm^{-1}

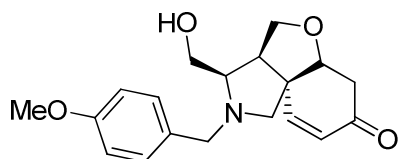
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19-7.12 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.39 (dd, $J = 10.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.85-3.62 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.94 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.60-2.41 (m, 3H), 1.51-1.22 (m, 3H), 0.88 (d, $J = 5.5$ Hz, 6H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 196.3 (C), 158.6 (C), 151.5 (CH), 130.7 (C), 129.5 (2 \times CH), 126.7 (CH), 113.6 (2 \times CH), 81.1 (CH), 67.7 (CH_2), 64.2 (CH), 60.3 (CH), 55.8 (CH_2), 55.1 (CH_3), 54.5 (CH_2), 51.8 (C), 38.8 (CH_2), 37.2 (CH_2), 26.4 (CH), 24.3 (CH_3), 22.1 (CH_3)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 378 ([M+Na]⁺, 100), 356 ([M+H]⁺, 84)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{22}H_{30}NO_3$ [M + H]⁺ 356.2220, encontrado 356.2211

(3S,3aR,5aS,9aS)-3-Hidroximetil-2-(4-metoxibencil)-7-oxo-1,2,3a,4,5a,6-hexahidro-1H,7H-benzo[4,5]furo[3,4c]pirrol (30c)



$C_{19}H_{23}NO_4$ (329.39 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +69.2^\circ$ (c 0.60, $CHCl_3$)

$R_f = 0.23$ (hexano/AcOEt 1:2)

IR 3433, 2934 1672, 1513, 1249 cm^{-1}

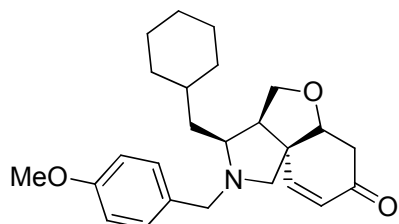
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 – 7.11 (m, 2H), 6.84 – 6.76 (m, 2H), 6.40 (dd, $J = 10.2, 2.1$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 10.2$, 1H), 4.05 – 3.86 (m, 4H), 3.79 – 3.68 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.18 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 3H), 2.47 (dd, $J = 17.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.16 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 196.2 (C), 158.9 (C), 150.7 (CH), 129.9 (C), 129.6 (2 \times CH), 127.4 (CH), 113.8 (2 \times CH), 80.6 (CH), 67.9 (CH_2), 66.4 (CH), 59.9 (CH_2), 59.7 (CH_2), 56.8 (CH_2), 55.2 (CH_3), 54.2 (CH), 52.3 (C), 38.8 (CH_2)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 344 (13), 330 ([M+H]⁺, 100), 121 (22)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{19}H_{24}NO_4$ [M + H]⁺ 330.1700, encontrado 330.1686

(3S,3aR,5aS,9aS)-3-Ciclohexilmetil-2-(4-metoxibencil)-7-oxo-1,2,3a,4,5a,6-hexahidro-1H,7H-benzo[4,5]furo[3,4c]pirrol (30d)



$C_{25}H_{33}NO_3$ (395.53 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +111.9^\circ$ (c 0.75, $CHCl_3$)

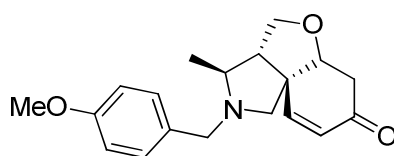
$R_f = 0.10$ (hexano/AcOEt 5:1)

IR 3447, 1647, 1511, 1248 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.81 – 6.75 (m, 2H), 6.39 (dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 2H), 3.85 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 5H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 2.92 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.76 – 2.66 (m, 2H), 2.50 (ddd, $J = 22.1, 16.6, 6.1$ Hz, 3H), 1.97 – 1.44 (m, 5H), 1.35 – 0.74 (m, 6H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 196.4 (C), 158.6 (C), 151.6 (CH), 130.7 (C), 129.5 (2 \times CH), 126.6 (CH), 113.7 (2 \times CH), 81.2 (CH), 67.7 (CH_2), 63.6 (CH), 60.3 (CH_2), 55.8 (CH_2), 55.2 (CH_3), 54.6 (CH), 51.8 (C), 38.8 (CH_2), 36.0 (CH), 35.7 (CH_2), 34.7 (CH_2), 33.1 (CH_2), 26.4 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.1 (CH_2)

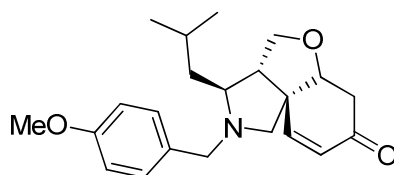
HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{25}H_{34}NO_3$ [M + H]⁺ 396.2533, encontrado 396.2539

(3S,3aS,5aR,9aR)-3-Metil-2-(4-metoxibencil)-7-oxo-1,2,3a,4,5a,6-hexahidro-1H,7H-benzo[4,5]furo[3,4c]pirrol (32a)C₁₉H₂₃NO₃ (313.39 g/mol)[α]_D²⁰ = +52.5° (c 0.80, CHCl₃)R_f = 0.25 (Hexano/AcOEt 1:1)IR 3451, 2962, 1681, 1511, 1250 cm⁻¹

P.f. 98-101°C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.20 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.91-3.78 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (dd, *J* = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.84-2.71 (m, 3H), 2.61 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.41-2.18 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 196.7 (C), 158.6 (C), 152.2 (CH), 130.7 (C), 129.4 (2 × CH), 126.2 (CH), 113.6 (2 × CH), 81.0 (CH), 71.0 (CH₂), 63.4 (CH), 59.8 (CH), 59.4 (CH₂), 55.1 (CH₃), 54.7 (CH₂), 53.4 (C), 38.9 (CH₂), 15.7 (CH₃)

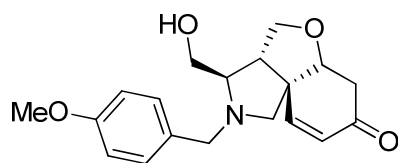
MS (ESI⁺-TOF) *m/z* (%): 346 (25), 328 (100), 314 ([M+H]⁺, 75), 121 (23)HRMS (ESI⁺): Calculado para C₁₉H₂₄NO₃ [M + H]⁺ 314.1751, encontrado 314.1758**(3S,3aS,5aR,9aR)-3-Isobutil-2-(4-metoxibencil)-7-oxo-1,2,3a,4,5a,6-hexahidro-1H,7H-benzo[4,5]furo[3,4c]pirrol (32b)**C₂₂H₂₉NO₃ (355.47 g/mol)[α]_D²⁰ = +56.7° (c 0.97, CHCl₃)R_f = 0.55 (Hexano/AcOEt 1:1).IR 3433, 2956, 1682, 1512, 1249 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (dd, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.90 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (dd, *J* = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.80-2.40 (m, 6H), 1.68-1.47 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 196.7 (C), 158.5 (C), 152.5 (CH), 130.7 (C), 129.3 (2 × CH), 125.8 (CH), 113.5 (2 × CH), 80.7 (CH), 71.8 (CH₂), 67.0 (CH), 59.9 (CH₂), 58.3 (CH), 55.0 (CH₃), 54.9 (CH₂), 53.8 (C), 39.8 (CH₂), 39.0 (CH₂), 25.5 (CH), 24.3 (CH₃), 21.8 (CH₃)

MS (ESI⁺-TOF) *m/z* (%): 356 ([M+H]⁺, 100), 121 (30)HRMS (ESI⁺): Calculado para C₂₂H₃₀NO₃ [M + H]⁺ 356.2220, encontrado 356.2231

(3S,3aS,5aR,9aR)-3-Hidroximetil-2-(4-metoxibencil)-7-oxo-1,2,3a,4,5a,6-hexahidro-1H,7H-benzo[4,5]furo[3,4c]pirrol (32c)



$C_{19}H_{23}NO_4$ (329.39 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +65.7^\circ$ (c 0.60, $CHCl_3$)

$R_f = 0.10$ (hexano/AcOEt 1:1)

IR 3437, 1670, 1512, 1249 cm^{-1}

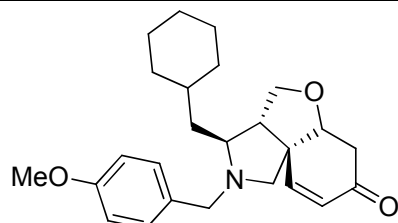
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 9.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.84 – 3.66 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.52 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.85 – 2.45 (m, 5H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 196.9 (C), 158.9 (C), 151.1 (CH), 130.2 (C), 129.6 (2 \times CH), 126.7 (CH), 114.0 (2 \times CH), 80.8 (CH), 71.2 (CH_2), 70.7 (CH), 61.6 (CH_2), 59.7 (CH_2), 55.9 (CH_2), 55.2 (CH_3), 53.8 (CH), 53.2 (C), 39.0 (CH_2)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 330 ([M+H]⁺, 100), 121 (4)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{19}H_{24}NO_4$ [M + H]⁺ 330.1700, encontrado 330.1687

(3S,3aS,5aR,9aR)-3-Ciclohexilmetil-2-(4-metoxibencil)-7-oxo-1,2,3a,4,5a,6-hexahidro-1H,7H-benzo[4,5]furo[3,4c]pirrol (32d)



$C_{25}H_{33}NO_3$ (395.53 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} = +53.5^\circ$ (c 1.02, $CHCl_3$)

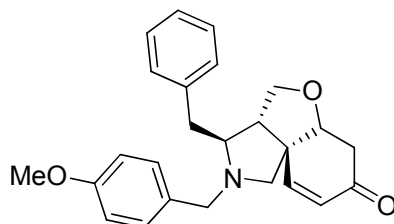
$R_f = 0.15$ (hexano/AcOEt 5:1)

IR 3448, 2922, 1682, 1512, 1248 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.61 (dd, $J = 10.1, 1.4$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.13 – 3.97 (m, 2H), 3.83 – 3.65 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (dd, $J = 9.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.64 – 2.27 (m, 4H), 1.66 – 1.53 (m, 6H), 1.23-0.79 (m, 5H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 196.8 (C), 158.5 (C), 152.6 (CH), 130.7 (C), 129.5 (2 \times CH), 125.8 (CH), 113.7 (2 \times CH), 80.8 (CH), 71.8 (CH_2), 66.3 (CH), 59.8 (CH_2), 58.3 (CH), 55.1 (CH_3), 54.9 (CH_2), 53.9 (C), 39.1 (CH_2), 38.2 (CH_2), 35.1 (CH), 34.8 (CH_2), 32.8 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.2 (CH_2), 26.0 (CH_2)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{25}H_{34}NO_3$ [M + H]⁺ 396.2533, encontrado 396.2531

(3*S*,3*aS*,5*aR*,9*aR*)-3-Bencil-2-(4-metoxibencil)-7-oxo-1,2,3*a*,4,5*a*,6-hexahidro-1*H*,7*H*-benzo[4,5]furo[3,4*c*]pirrol (32e)C₂₅H₂₇NO₃ (389.49 g/mol)[α]_D²⁵ = + 44.0° (c 1.00, CHCl₃)R_f = 0.53 (hexano/AcOEt 1:1).IR 3429, 1677, 1512, 1251 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.24-7.06 (m, 7H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (dd, *J* = 10.0, 1.2 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.57 (aparente t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 13.0, 3.8 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.62-2.38 (m, 5H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 196.7 (C), 158.8 (C), 152.2 (CH), 138.2 (C), 130.5 (C), 129.5 (2 × CH), 129.2 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 126.4 (CH), 126.1 (CH), 113.7 (2 × CH), 80.8 (CH), 71.4 (CH₂), 70.6 (CH), 60.3 (CH₂), 57.2 (CH), 55.3 (CH₂), 55.2 (CH₃), 53.4 (C), 39.0 (CH₂), 37.1 (CH₂)

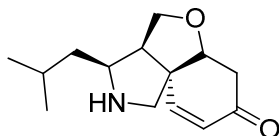
MS (ESI⁺-TOF) *m/z* (%): 412 ([M+Na]⁺, 100), 390 ([M+H]⁺, 95)

HRMS (ESI⁺): Calculado para C₂₅H₂₈NO₃ [M + H]⁺ 390.2064, encontrado 390.2063

Síntesis de las α,β-enonas *N*-desprotegidas 33 y 34¹²⁷

Se disuelve la correspondiente α,β-enona a desproteger (1 eq., 0.2 mmol) en 3 mL de acetonitrilo, y se enfría a 0 °C. Entonces se añade una disolución de nitrato de cerio y amonio (4 eq., 0.8 mmol) en 1 mL de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se observa por TLC la completa desaparición del producto de partida (0.5-1.5 h). Seguidamente, la reacción se hidroliza con una disolución acuosa saturada de Na₂SO₃, se extrae con Et₂O, y la fase orgánica se lava con brine, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se eliminan disolventes a presión reducida, obteniéndose tras purificación por columna cromatográfica (hexano/AcOEt 1:2), las correspondientes α,β-enonas desprotegidas.

(3S,3aR,5aS,9aS)-3-Isobutyl-7-oxo-1,2,3a,4,5a,6-hexahidro-1H,7H-benzo[4,5]furo[3,4c]pirrol (33)



$C_{14}H_{21}NO_2$ (235.32 g/mol)
 $[\alpha]_D^{20} = +6.2^\circ$ (c 0.50, $CHCl_3$)
 $R_f = 0.45$ (Hexano/AcOEt 1:2)

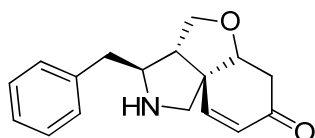
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.63 – 3.47 (m, 3H), 3.09 (dd, $J = 13.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 17.1, 3.3$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 17.0, 4.7$ Hz, 1H), 2.37 – 2.04 (m, 2H), 1.49 (m, 3H), 0.87 (dd, $J = 6.5, 3.8$ Hz, 6H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 196.0 (C), 150.9 (CH), 127.0 (CH), 81.2 (CH), 66.9 (CH_2), 59.9 (CH), 56.1 (CH), 55.5 (CH_2), 53.9 (C), 38.8 (CH_2), 38.5 (CH_2), 26.5 (CH), 22.9 (CH_3), 22.7 (CH_3)

MS (ESI⁺-TOF) m/z (%): 236 ([M+H]⁺, 100)

HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{14}H_{22}NO_2$ [M + H]⁺ 236.1651, encontrado 236.1650

(3S,3aS,5aR,9aR)-3-Bencil-7-oxo-1,2,3a,4,5a,6-hexahidro-1H,7H-benzo[4,5]furo[3,4c]pirrol (34)



$C_{17}H_{19}NO_2$ (269.34 g/mol)
 $[\alpha]_D^{20} = -20.0^\circ$ (c 0.50, $CHCl_3$)
 $R_f = 0.28$ (Hexano/AcOEt 1:2)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 – 7.02 (m, 5H), 6.57 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.10-3.94 (m, 2H), 3.35 (dd, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 3.01 (q, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.85-2.36 (m, 6H), 2.03 (s ancho, 1H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 196.3 (C), 151.4 (CH), 138.4 (C), 128.9 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 127.1 (CH), 126.6 (CH), 80.6 (CH), 71.6 (CH_2), 66.0 (CH), 58.2 (CH_2), 52.8 (CH), 40.5 (C), 38.8 (CH_2), 29.6 (CH_2)

MS (ESI⁺-TOF): m/z (%): 270 ([M+H]⁺, 100)

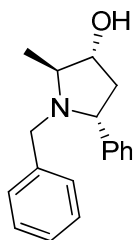
HRMS (ESI⁺): Calculado para $C_{17}H_{20}NO_2$ [M + H]⁺ 270.1494, encontrado 270.1498

CHAPTER 3

Synthesis of 3-hydroxypyrrolidines 35

To a solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (4 eq., 2 mmol), in THF (4 mL) at 0 °C was added MeLi (1.5 M in Et₂O, 2 mmol) dropwise. When the formation of LTMP is completed, over 30 minutes, a solution of the corresponding aminoepoxide **18** was added in one portion. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3h, and then the mixture was treated with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (5 mL) and extracted with diethyl ether (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with NaHCO₃ (until pH 7) dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. Purification by column chromatography (hexane/EtOAc 5/1) yielded to hydroxypyrrolidines **35**.

(2S,3R,5R)-1-benzyl-2-methyl-5-phenylpyrrolidin-3-ol (35a)



C₁₈H₂₁NO (267.37 g/mol)

R_f = 0.20 (Hexane/EtOAc 5:1)

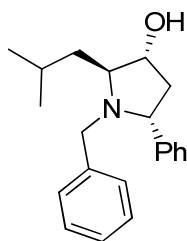
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.56 – 7.08 (m, 10H), 3.84 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 9.5, 5.8 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.15 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.65 (ddd, *J* = 15.1, 9.5, 6.1 Hz, 1H), 2.16 (br s, 1H), 1.73 (dd, *J* = 15.0, 5.4 Hz, 1H), 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 143.8 (C), 139.3 (C), 128.5 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 127.6 (2 × CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 76.0 (CH), 63.7 (CH), 62.3 (CH), 50.8 (CH₂), 43.1 (CH₂), 9.4 (CH₃)

MS (ESI⁺-TOF): *m/z* (%): 268 ([M+H]⁺, 100)

HRMS (ESI⁺): Calculado para C₁₈H₂₂NO [M + H]⁺ 268.1701, encontrado 268.1691

(2S,3R,5R)-1-benzyl-2-isobutyl-5-phenylpyrrolidin-3-ol (35b)

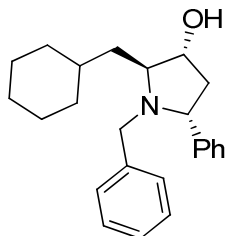


C₂₁H₂₇NO (309.45 g/mol)
 [α]_D²⁵ = +62.0° (c 1.37, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 6.69 (m, 10H), 3.92 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.58 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.60 (ddd, *J* = 15.1, 9.6, 5.9 Hz, 1H), 1.71 (dd, *J* = 14.5, 5.6 Hz, 1H), 1.46 – 1.31 (m, 2H), 0.94 – 0.85 (m, 1H), 0.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 143.8 (C), 139.1 (C), 128.4 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 128.0 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 73.4 (CH), 65.4 (CH), 64.0 (CH), 50.0 (CH₂), 43.4 (CH₂), 31.2 (CH₂), 25.6 (CH), 24.0 (CH₃), 21.6 (CH₃)

(2S,3R,5R)-1-benzyl-2-(cyclohexylmethyl)-5-phenylpyrrolidin-3-ol (35c)



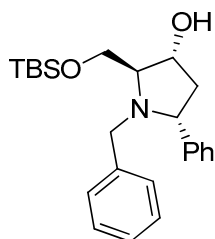
C₂₄H₃₁NO (349.51 g/mol)
 R_f = 0.47 (Hexane/EtOAc 5:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.52 – 7.05 (m, 10H), 3.92 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 9.5, 5.6 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.61 (ddd, *J* = 15.0, 9.7, 6.2 Hz, 1H), 2.36 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 1H), 1.62 – 1.34 (m, 6H), 1.18 – 0.95 (m, 4H), 0.95 – 0.76 (m, 2H), 0.65 – 0.47 (m, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 143.9 (C), 139.2 (C), 128.5 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 73.9 (CH), 65.0 (CH), 64.0 (CH), 50.2 (CH₂), 43.4 (CH₂), 35.1 (CH), 34.7 (CH₂), 32.5 (CH₂), 29.7 (CH₂), 26.4 (CH₂), 26.2 (CH₂), 26.0 (CH₂)

MS (ESI⁺-TOF): *m/z* (%): 350 ([M+H]⁺, 100)

HRMS (ESI⁺): Calculado para C₂₄H₃₂NO [M + H]⁺ 350.2484, encontrado 350.2480

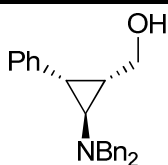
(2S,3R,5R)-1-benzyl-2-[[tert-butyl(dimethylsilyl)oxy]methyl]-5-phenylpyrrolidin-3-ol (35d)C₂₄H₃₅NO₂Si (397.63 g/mol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.96 – 7.10 (m, 10H), 4.45 – 4.39 (m, 1H), 4.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.00 – 3.58 (m, 5H), 3.21 (dd, *J* = 4.9, 2.5 Hz, 1H), 2.90 – 2.75 (m, 1H), 1.89 (ddd, *J* = 13.5, 6.9, 3.8 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.09 (s, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 144.2 (C), 139.0 (C), 128.3 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 127.4 (2 × CH), 126.9 (CH), 126.5 (CH), 74.3 (CH), 67.9 (CH), 66.6 (CH), 61.3 (CH₂), 50.8 (CH₂), 44.3 (CH₂), 25.8 (3 × CH₃), 18.0 (C), -5.6 (CH₃), -5.7 (CH₃)

Synthesis of cyclopropanes 36

According to general procedure described for the synthesis of compounds 35.

(1S,2S,3S)-2-(dibenzylamino)-1-hydroxymethyl-3-phenylcyclopropane (36a)C₂₄H₂₅NO (343.46 g/mol)

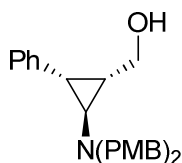
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.26 – 7.05 (m, 13H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.78 (dd, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.57 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.23 (dd, *J* = 7.1, 4.0 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 5.7, 4.0 Hz, 1H), 1.33-1.26 (m, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 141.1 (C), 137.2 (2 × C), 129.6 (4 × CH), 128.3 (4 × CH), 128.1 (2 × CH), 127.3 (2 × CH), 125.9 (2 × CH), 125.6 (CH), 59.6 (CH₂), 59.2 (2 × CH₂), 51.4 (CH), 29.8 (CH), 25.1 (CH)

MS (70eV): *m/z* (%): 325 ([M⁺ - H₂O], 25), 207 (100), 181 (89), 169 (79)

HRMS (70eV): Calculado para C₂₄H₂₃NO₂ [M⁺ - H₂O] 325.1830, encontrado 325.1844

**(1S,2S,3S)-2-[bis(4-methoxybenzylamino)]-1-hydroxymethyl-3-phenylcyclopropane
(36a)**



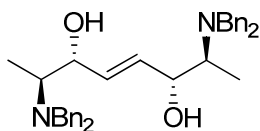
C₂₆H₂₉NO₃ (403.51 g/mol)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.23 – 7.04 (m, 6H), 6.88 – 6.67 (m, 7H), 3.87 – 3.43 (m, 6H), 3.70 (s, 6 H), 2.19 (dd, *J* = 6.9, 3.9 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J* = 6.0, 3.7 Hz, 1H), 1.32 – 1.24 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 158.7 (2 × C), 140.8 (C), 130.6 (4 × CH), 129.0 (2 × C), 128.0 (2 × CH), 125.8 (2 × CH), 125.5 (CH), 113.5 (4 × CH), 59.4 (CH₂), 58.1 (2 × CH₂), 55.0 (2 × CH₃), 50.9 (CH), 29.6 (CH), 24.7 (CH)

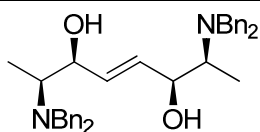
Synthesis of 2-ene-1,4-diols 37 and 38¹⁴⁴

To a solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (2 eq., 2 mmol), in *t*-BuOMe (1 mL) at -5 °C was added *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 2 mmol) dropwise over 2 min. The solution was stirred at this temperatura for 5 min at which point a precipitate of LTMP was observed. The solution was then warmed to 25 °C and allowed to stir st this temperatura for 15 min. The slurry of LTMP was cooled to -5 °C before addition of the corresponding epoxide (1 eq., 1mmol) dropwise over 5 min, after which time the precipitate dissolved. The reaction was stirred at -5 °C for 16 h before additon of MeOH (3 mL). This solution was dry loaded onto silica and flash cromatographed (hexane/EtOAc 5/1) to give the enediols.

(2*S*,3*R*,6*R*,7*S*)-(E)-2,7-Bis(dibenzylamino)oct-4-ene-3,6-diol (37a)C₃₆H₄₂N₂O₂ (534.73 g/mol)R_f = 0.15 (Hexano/EtOAc 5:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.63 – 7.02 (m, 20H), 5.80 – 5.75 (m, 2H), 3.98 (dd, *J* = 6.0, 2.6 Hz, 2H), 3.64 (d, *J* = 13.5 Hz, 4H), 3.27 (d, *J* = 13.6 Hz, 4H), 2.86 – 2.75 (m, 2H), 2.38 (br s, 2H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 139.6 (4 × C), 131.6 (2 × CH), 128.7 (8 × CH), 128.2 (8 × CH), 126.9 (4 × CH), 72.8 (2 × CH), 57.1 (2 × CH), 54.7 (2 × CH₂), 53.0 (2 × CH₂), 9.0 (2 × CH₃)

(2*S*,3*S*,6*S*,7*S*)-(E)-2,7-Bis(dibenzylamino)oct-4-ene-3,6-diol (38a)C₃₆H₄₂N₂O₂ (534.73 g/mol)IR 3349, 2929, 1603, 1495, 1139 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34 – 7.25 (m, 20H), 5.56-5.55 (m, 2H), 4.54 (br s, 2H), 3.89 – 3.83 (m, 2H), 3.82 (d, *J* = 13.1 Hz, 4H), 3.32 (d, *J* = 13.1 Hz, 4H), 2.59 (dq, *J* = 9.4, 6.5 Hz, 2H), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 138.6 (4 × C), 132.9 (2 × CH), 128.9 (8 × CH), 128.4 (8 × CH), 127.2 (4 × CH), 72.1 (2 × CH), 58.4 (2 × CH), 53.1 (4 × CH₂), 8.1 (2 × CH₃)

MS (70 eV): *m/z* (%): 516 ([M⁺-H₂O], 23), 231 (65), 219 (64), 169 (80), 131 (100)

HRMS (ESI⁺): Calculado para C₃₆H₄₀N₂O [M⁺-H₂O] 516.7156, encontrado 516.9697

CONCLUSIONES

Se ha puesto a punto una nueva metodología para sintetizar α -aminoésteres marcados isotópicamente en las posiciones 2 y 3 con deuterio empleando Sml_2 y D_2O , con altos rendimientos y grado de deuteración >99 %. Asimismo, se ha puesto a punto un proceso aldol-Tishchenko promovido por Sml_2 para sintetizar 4-amino-1,3-dioles, a partir de α' -amino α -clorocetonas (derivadas de α -aminoácidos naturales) y aldehídos, con buenos rendimientos y estereoselectividades moderadas. Se ha empleado el método para la síntesis estereoselectiva de dos derivados del enigmol

Se ha desarrollado una nueva metodología simple y general que permite obtener de forma enantiopura 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas 3,4-disustituidas tanto *cis* como *trans*, tetrahidranaftalenos, y α,β -enonas tricíclicas a partir de (2*R*,1'*S*)- ó (2*S*,1'*S*)-2-(1-aminoalquil)epóxidos. Los procesos tienen lugar de manera estereoespecífica, con total estereoselectividad y buenos rendimientos, a través de una reacción intramolecular tipo *orto* o *ipso*-Friedel-Crafts catalizada por el complejo $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$. También se ha puesto a punto la preparación tanto de nuevos (2*R*,1'*S*)- y (2*S*,1'*S*)-*N,N*-bis(*m*-metoxibencil)-, como (2*R*,1'*S*)- y (2*S*,1'*S*)-*N,N*-bis(*p*-metoxibencil)-2-(1-aminoalquil)epóxidos, que se han empleado en la síntesis de los productos anteriores.

Se ha llevado a cabo un estudio acerca de la reactividad de 2-(1-aminoalquil)epóxidos frente a amiduros de litio impedidos estéricamente. Se ha puesto a punto una metodología para sintetizar 3-hidroxipirrolidinas y ciclopropanos trisustituidos de manera estereoselectiva, a partir de (2*S*,1'*S*)-2-(1-aminoalquil)epóxidos y 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio. Asimismo, se ha iniciado el estudio de la reactividad de los aminoepóxidos anteriores en función de las condiciones de reacción.

Para cada uno de los procesos descritos en esta Memoria se ha propuesto el correspondiente mecanismo que explica tanto los productos obtenidos como el curso estereoquímico de cada transformación.