



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

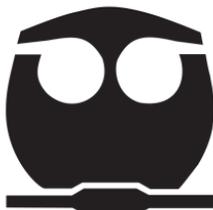
**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE LA PIRROLIDINA ACOPLADOS AL
 α -(+) PINENO Y SU APLICACIÓN EN ORGANOCATÁLISIS
ASIMÉTRICA.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO

PRESENTA

OMAR SÁNCHEZ ANTONIO



MÉXICO, D.F.

2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: García de la Mora Gustavo Alberto

VOCAL: Profesor: Calderón Pardo José Serafín

SECRETARIO: Profesor: Juaristi y Cosío Eusebio

1er. SUPLENTE: Profesor: Sánchez Mendoza Ana Adela

2° SUPLENTE: Profesor: García Osuna Adolfo

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO 19 DEL DR. EUSEBIO JUARISTI Y COSÍO EN EL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL, PROYECTO FINANCIADO POR EL CONACYT CON LA BECA DE AYUDANTES DE INVESTIGADOR NACIONAL NIVEL III O EMÉRITO CON NÚMERO DE EXPEDIENTE 9288.

ASESOR DEL TEMA: DR. EUSEBIO JUARISTI Y COSÍO.

ASESOR TECNICO: QFB. ALBERTO VEGA PEÑALOZA.

SUSTENTANTE (S): OMAR SANCHEZ ANTONIO.

Algunos resultados del presente trabajo dieron lugar a una publicación:

Stereoselective Synthesis of Chiral Pyrrolidine Derivatives of (+)- α -Pinene

Containing a β -Amino Acid Moiety, Alberto Vega-Peñaloza, Omar Sánchez-Antonio, Margarita Escudero-Casao, Gábor Tasnádi, Ferenc Fülöp and Eusebio Juaristi, *Synthesis*, **2013**, *45*, 2458-2468.

ÍNDICE GENERAL

Página

ÍNDICE DE FIGURAS	i
ÍNDICE DE TABLAS	iii
ABREVIATURAS	iv
INDICE DE COMPUESTOS	v
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	7
1. ACERVO DE QUIRALIDAD	
2. ORGANOCATÁLISIS ASIMÉTRICA	
3. MECANISMOS GENERALES DE ACTIVACIÓN E INDUCCIÓN.	
4. LA REACCIÓN ALDÓLICA ASIMÉTRICA ORGANOCATALÍTICA.	
III. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	28
IV. OBJETIVOS	29
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	30
VI. MATERIALES Y MÉTODOS	47
VII. CONCLUSIONES	68
VIII. BIBLIOGRAFÍA	69
IX. ANEXO	73

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Pareja de enantiómeros de un α -aminoácido.

Figura 2. Obtención de compuestos enantiopuros.

Figura 3. Modelo de 3 puntos de reconocimiento, en el que se presenta como pueden interaccionar moléculas con su entorno quiral.

Figura 4. Ejemplos de pares enantioméricos.

Figura 5. Estados de transición, a) Enantiomérico b) Diastereomérico.

Figura 6. Estructuras representativas del acervo quiral

Figura 7. Ejemplo de un fármaco y catalizadores sintetizados empleando el acervo quiral

Figura 8. Número de publicaciones en organocatálisis.

Figura 9. Catalizadores utilizados por los grupos de List y de MacMillan, con los cuales marcaron el renacimiento de la organocatálisis.

Figura 10. Ejemplos de derivados de la (S)-prolina utilizados frecuentemente como organocatalizadores.

Figura 11. Tipos de interacciones en organocatálisis; formación de aductos covalentes y no covalentes.

Figura 12. Tipos de catalizadores de acuerdo al modo en el que se inicia el ciclo catalítico, de acuerdo a List.

Figura 13. Principales vías de activación en aminocatálisis: Intermediarios iminio y enamina.

Figura 14. a) Catálisis vía ion iminio. b) Reacción de Michael (adición nucleofílica) c) α -fluoración de compuestos carbonílicos (sustitución nucleofílica).

Figura 15. Activación de un compuesto carbonílico a través de a) formación de una enamina: por aminas o aldolasas de tipo I. b) un ácido de Lewis o una aldolasa de tipo II.

Figura 16. α , β y γ funcionalización de aldehídos.

Figura 17. a) Reacción aldólica b) Condensación aldólica.

Figura 18. La reacción Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert.

Figura 19. Reacciones intermoleculares aldólicas catalizadas por la (S)-prolina.

Figura 20. Síntesis del ácido (S)-2-cilohexil-2-fenilglicólico.

Figura 21. Mecanismo de la reacción aldólica activada por la (S)-prolina.

Figura 22. Principales núcleos terpenoides y de sus derivados utilizados como plantillas en organocatálisis.

Figura 23. Primera hidroboración asimétrica del *cis*-2-buteno con Ipc_2BH .

Figura 24. Ejemplos de catalizadores derivados del pineno utilizados en síntesis asimétrica.

Figura 25. Reacción “dominó” multicomponente catalizada por un derivado de la (S)-prolina.

Figura 26. Organocatalizadores multifuncionales.

Figura 27. Derivados peptídicos utilizados como organocatalizadores en la reacción aldólica.

Figura 28. Catalizadores tripeptídicos utilizados por Wennemers y colaboradores.

Figura 29. Ejemplo de pseudopéptido usado como catalizador en la reacción aldólica.

Figura 30. a) Reacción aldólica con una gran cantidad de acetona en exceso. b) Reacción aldólica en ausencia de disolvente.

Figura 31. Ruta sintética para la preparación de los Organocatalizadores derivados del α -(+)-pineno.

Figura 32. Funcionalización de la doble ligadura del α -(+)-pineno.

Figura 33. Reacciones de acoplamiento por el método del anhídrido mixto.

Figura 34. Ruta sintética para la obtención de la amina derivada de la pirrolidina para la preparación (S)-**10a**.

Figura 35. Preparación del compuesto (S)-**7b**.

Figura 36. Ruta sintética para la obtención de los organocatalizadores quirales.

Figura 37. Síntesis del organocatalizador (-)-**16**.

Figura 38. Síntesis del organocatalizador (-)-**18** a partir (-)-**12d**.

Figura 39: Estructura por rayos X del compuesto (+)-**6a**.

Figura 40. Mejores resultados en la reacción aldólica asimétrica catalizada con (-)-**13b**.

Figura 41: Estado de transición propuesto para la obtención del producto aldólico, se representa el efecto de apilamiento π .

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Métodos generales de activación en organocatálisis.

Tabla 2: Experimentos realizados con el catalizador (+)-**13a**, para determinar las condiciones óptimas de reacción.

Tabla 3: Resultados con los catalizadores (+)-**13d**, (-)-**16**, (-)-**18** y (+)-**19**. El ensayo 6 se realizó a 0°C.

Tabla 4: Evaluación de los 7 catalizadores sintetizados en la reacción aldólica asimétrica.

Tabla 5: Experimentos realizados a -23°C.

ABREVIATURAS

¹H RMN: Resonancia magnética nuclear de protón.

¹³C RMN: Resonancia magnética nuclear de carbono 13.

MS-TOF: Espectrometría de masas por tiempo de vuelo.

IR: Espectroscopia de Infrarrojo.

DMAPP: Dimetil alil pirofosfato.

IPP: Isopentenil Fosfato.

LUMO: Orbital molecular desocupado de más baja energía.

HOMO: Orbital molecular ocupado de más alta energía.

CDCl₃: Cloroformo deuterado.

D₂O: Agua deuterada.

DMSO-*d*₆: Dimetil sulfóxido deuterado.

CC: Cromatografía en columna.

HPLC: Cromatografía de líquidos de alta presión.

IPA: Isopropanol

THF: Tetrahidrofurano.

RO, [α]_D²⁴: Rotación óptica, rotación específica a 24 °C con lámpara de sodio.

CSI: Clorosulfonil isocianato.

T.A.: Temperatura ambiente.

N-MM: N-Metil morfolina.

(BOC)₂O: dicarbonato de di terbutilo.

p.f.: Punto de fusión.

R_f: Factor de retención.

FT: Transformada de Fourier.

δ : Desplazamiento químico en ppm.

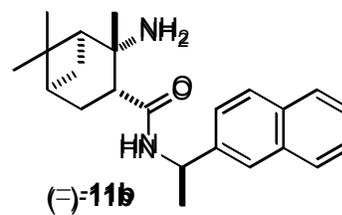
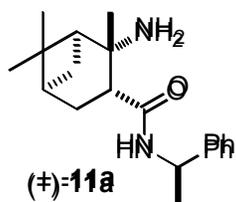
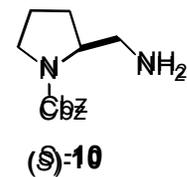
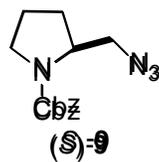
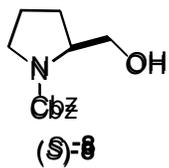
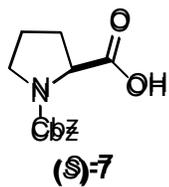
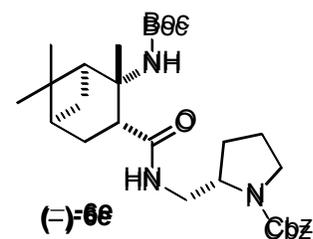
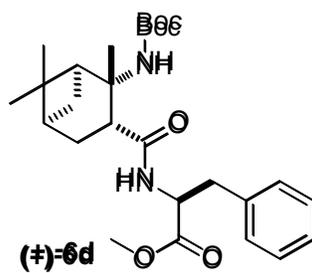
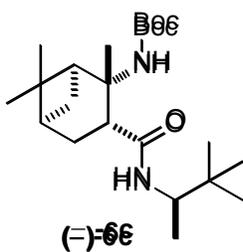
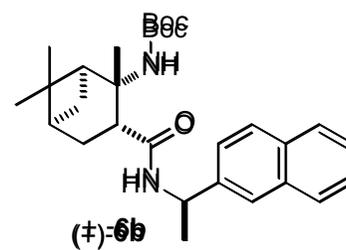
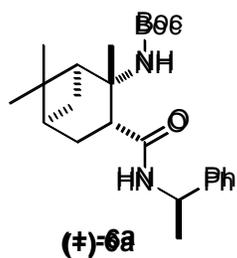
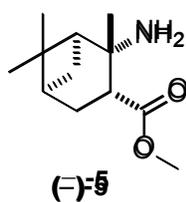
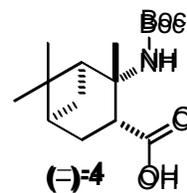
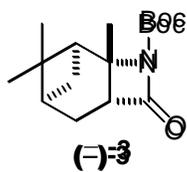
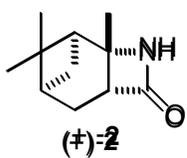
Cbz: Benzoilo.

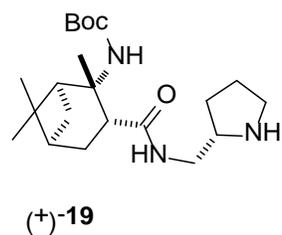
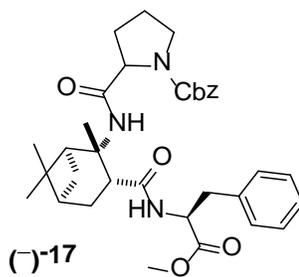
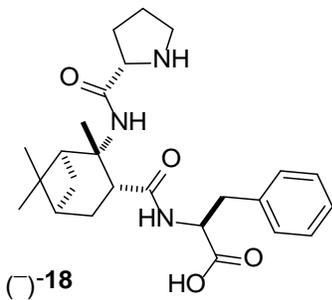
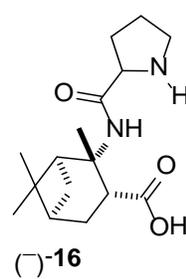
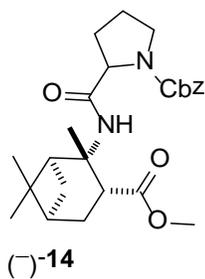
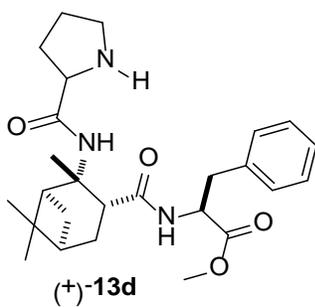
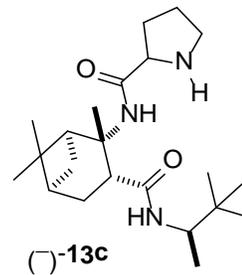
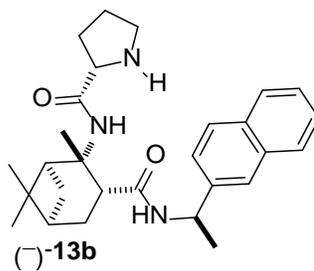
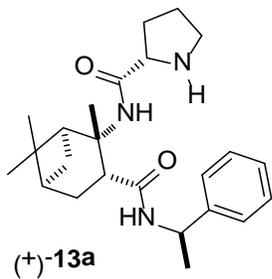
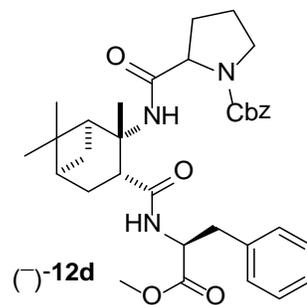
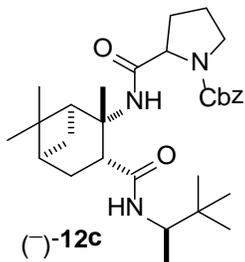
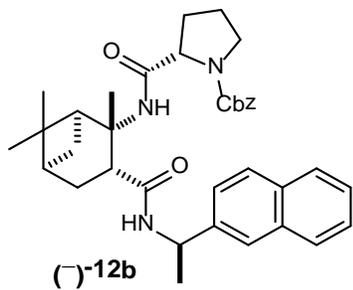
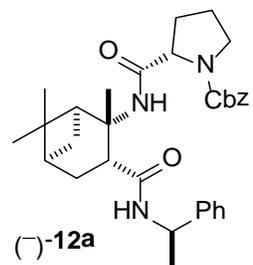
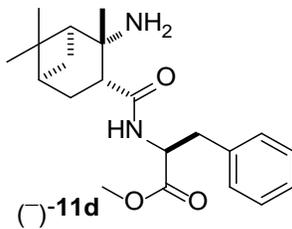
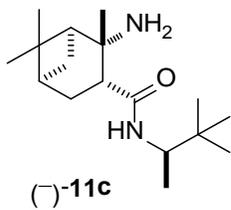
DIAD: di isopropil azo dicarboxilato.

BF₃OEt₂: Trifluoroeterato de boro.

PhCOOH: Ácido benzoico.

ÍNDICE DE COMPUESTOS





I. INTRODUCCIÓN

1. Síntesis asimétrica.

Dos contribuciones importantes en el desarrollo de la química orgánica fueron la introducción del concepto de isómero y los estudios cristalográficos de Louis Pasteur sobre los isómeros del ácido tartárico un constituyente de la uva el cuál era bien conocido por los vinicultores y se separaba del vino durante la fermentación.

A principios del siglo XIX se encontró un tipo especial de este ácido que tenía propiedades distintas a las del ácido tartárico conocido, el cual Gay-Lussac denominó “ácido racémico”, del latín “racemus” (uva). Louis Pasteur separó los dos tipos de cristales que formaban el ácido racémico y comprobó que eran imágenes especulares una de la otra, además observó que cuando disolvía cantidades iguales de ambos cristales la disolución resultante era ópticamente inactiva.

En 1858 Kekulé estableció las cuatro valencias del átomo de carbono; por otro lado Van't Hoff y Le Bel de manera independiente, sugirieron que estas cuatro valencias se orientan espacialmente en una geometría tetraédrica, con lo que se sentaron las bases de una propiedad fundamental de algunas moléculas: la asimetría del átomo de carbono.⁽¹⁾ Esto se ilustra en la figura 1, el caso de un α -aminoácido con un sustituyente R diferente a H, es decir el carbono presenta 4 sustituyentes diferentes orientados a los vértices del tetraedro. La quiralidad da origen a un tipo especial de isomería espacial, donde los enantiómeros son moléculas que se relacionan entre sí como imágenes especulares no superponibles.

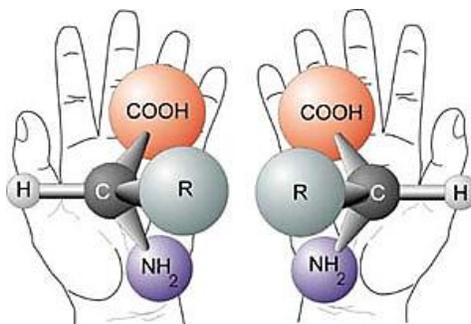


Figura 1. Pareja de enantiómeros de un α -aminoácido.

Se pueden considerar las siguientes estrategias para la obtención de compuestos enantioméricamente puros (Figura 2):

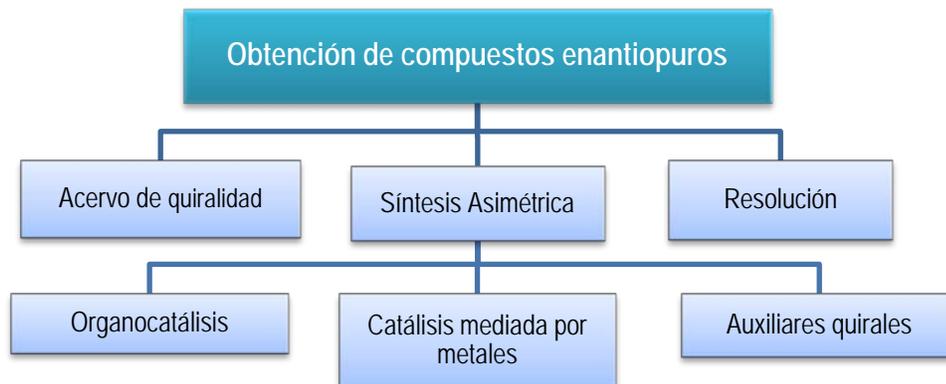


Figura 2: Obtención de compuestos enantiopuros.

Uno de los métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros es la síntesis asimétrica, la cual es definida por Morrison y Mosher como:

“Una reacción en la que un segmento aquiral del sustrato se convierte, mediante un reactivo en una unidad quiral, de tal manera que los productos estereoisoméricos se producen en cantidades distintas”. ^(2a)

La inducción quiral abordada en la definición anterior, puede provenir de auxiliares quirales, enzimas o de catalizadores quirales no enzimáticos. ^(2b,c,d)

Actualmente, dentro de la Química Orgánica, una de las líneas de investigación que genera mayor número de publicaciones es la preparación de compuestos enantioméricamente puros.⁽³⁾ El interés por el tema ha llegado a ser tan pronunciado que se dedican periódicamente congresos o revistas específicas, con títulos encabezados por palabras como "Asymmetry" o "Chirality", en donde un gran número de investigadores se dedican al estudio de la síntesis asimétrica mediante la utilización de cantidades estequiométricas o catalíticas de algún agente inductor de la quiralidad. Este tipo de investigaciones ha ayudado a que la industria química mundial haya florecido en la producción de fármacos, saborizantes, insecticidas, etc., e incluso a que la síntesis asimétrica alcance áreas interdisciplinarias como la biología, la medicina, y la ciencia de materiales, entre otras. ^(4, 5a)

Los compuestos enantioméricos presentan diferentes efectos en los seres vivos debido a que los receptores biológicos están constituidos por moléculas quirales dando lugar a una biodiferenciación de los enantiómeros como consecuencia de una discriminación diastereoisomérica ⁽⁴⁾.

Para el reconocimiento de moléculas quirales por receptores biológicos es necesaria una orientación adecuada de los sustituyentes de la molécula para que pueda dar lugar a una función específica en la célula o en el organismo vivo, esto se esquematiza en el modelo de 3 puntos: cuando el receptor presenta solo dos centros de reconocimiento no puede distinguir los enantiómeros, en cambio cuando el receptor tiene 3 o más centros de unión si existe diferenciación (Figura 3). De esta manera, los compuestos enantioméricos, a pesar de que presentan la misma constitución y conectividad, pueden llegar a producir diversos efectos en los seres vivos, Tal es el caso de la talidomida que se administró en 1961 como sedante en su forma racémica en mujeres durante las primeras etapas del embarazo y que después de algunos años se comprobó que el enantiómero (*R*) causa deformaciones fetales ^(5a) (Figura 4).

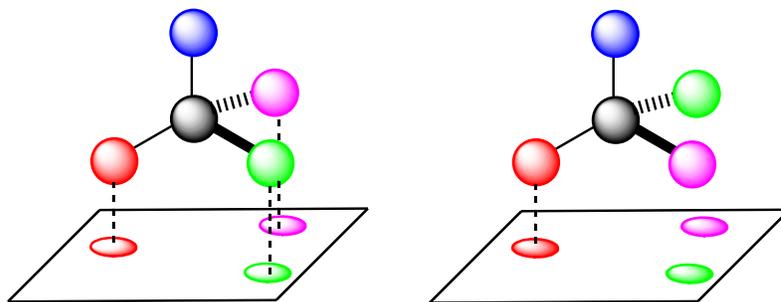


Figura 3: Modelo de 3 puntos de reconocimiento, en el que se presenta como pueden interactuar moléculas con su entorno quiral.

En la Figura 4 se muestran diversos pares enantioméricos que poseen actividad biológica contrastante, por lo que es de vital importancia desarrollar metodologías eficientes para la obtención de compuestos enantioméricamente puros. De hecho, para el caso de fármacos o pesticidas, ambos enantiómeros deben someterse a pruebas farmacológicas antes de comercializarse. ^(2b)

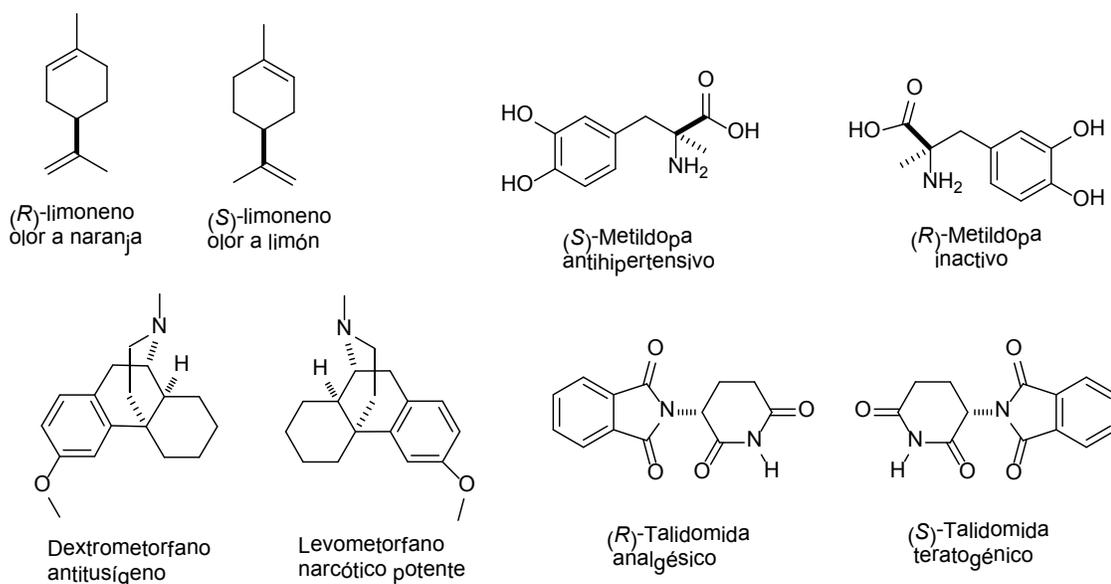


Figura 4. Ejemplos de pares enantioméricos con actividad biológica contrastante.

Otra razón de la importancia de la síntesis asimétrica se da en términos de eficiencia, es decir una síntesis que proporcione racematos es inherentemente insatisfactoria ya que su rendimiento químico máximo será menor o igual al 50%. Considere un molécula con 64 carbonos asimétricos y 7 dobles enlaces de configuración determinada, una síntesis no estereoselectiva proporcionará una molécula con la estereoquímica correcta por cada mol de sustancia (una de cada 10^{23} moléculas). Por lo cual una de las condiciones para que una síntesis asimétrica sea útil es que nos proporcione una alta estereoselectividad; es decir, que el nuevo centro de quiralidad se forme con el predominio mayor al 80%.^(2b)

La manera más adecuada para predecir la estereoselectividad de una reacción es analizando el estado de transición para la formación de cada uno de los compuestos. En una reacción no estereoselectiva los estados de transición son enantioméricos, es decir tendrán la misma energía, dando como resultado que ambos productos (*R* y *S*) presentan la misma energía de activación, lo que conduce a una mezcla racémica (Figura 5a). Por otro lado si se hace uso de un auxiliar quiral o un catalizador quiral como se muestra en la Figura 5b, se tiene la posibilidad de disminuir la energía de activación de uno de los estereoisómeros mediante la formación de un estados de transición diastereoméricos y así favorecer la formación de uno de los enantiómeros posibles, obteniendo una proporción mayor de uno sobre el otro.^(2a) En la Figura 5 se muestran los perfiles energéticos de la

reacción entre una cetona y un nucleófilo de manera racémica y asimétrica respectivamente.

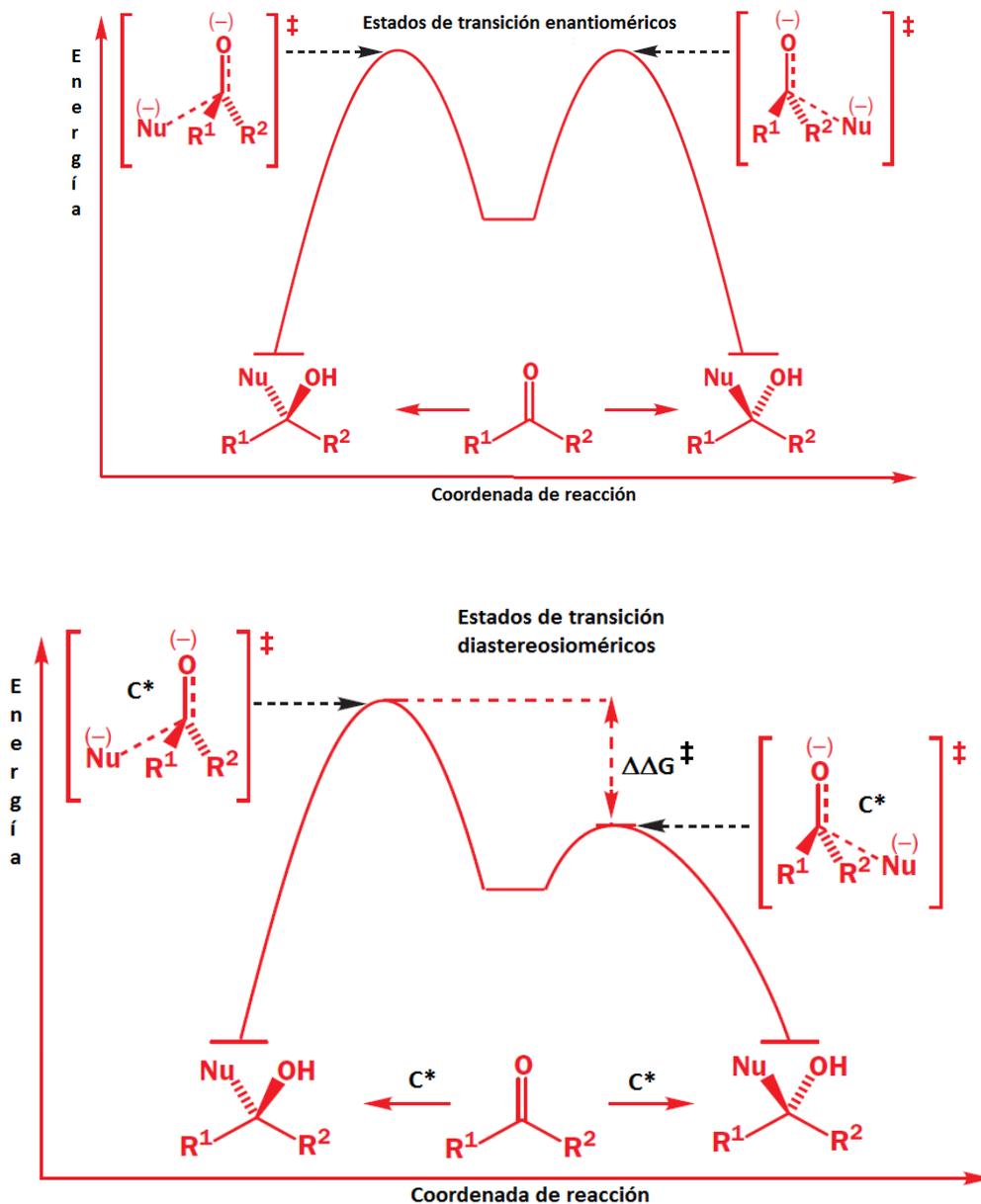


Figura 5: Estados de transición, a) Enantiomérico b) Diastereomérico.

II. ANTECEDENTES

1. ACERVO DE QUIRALIDAD.

Las diversas rutas metabólicas presentes en las plantas nos proporcionan una inmensa variedad de compuestos que presentan una alta pureza enantiomérica.⁽⁴⁾ El aislamiento de los productos naturales es relativamente abundante y conduce a disminuir los costos, permitiendo realizar posteriores modificaciones estructurales para dar lugar a compuestos quirales novedosos y versátiles, capaces de acelerar reacciones químicas, utilizarse para la preparación de derivados en los que se conservan los centros de quiralidad originales o inducir la formación selectiva de nuevos centros quirales.^(4,5a)

Entre los requisitos para que un compuesto natural pueda ser usado eficientemente como materia prima, es que sea accesible y de bajo costo, que presente alta pureza enantiomérica y que contenga grupos funcionales versátiles para su transformación. Dentro del acervo de quiralidad podemos encontrar carbohidratos, amino ácidos, hidroxiácidos, alcaloides y terpenos como los mostrados en la Figura 6^(5b).

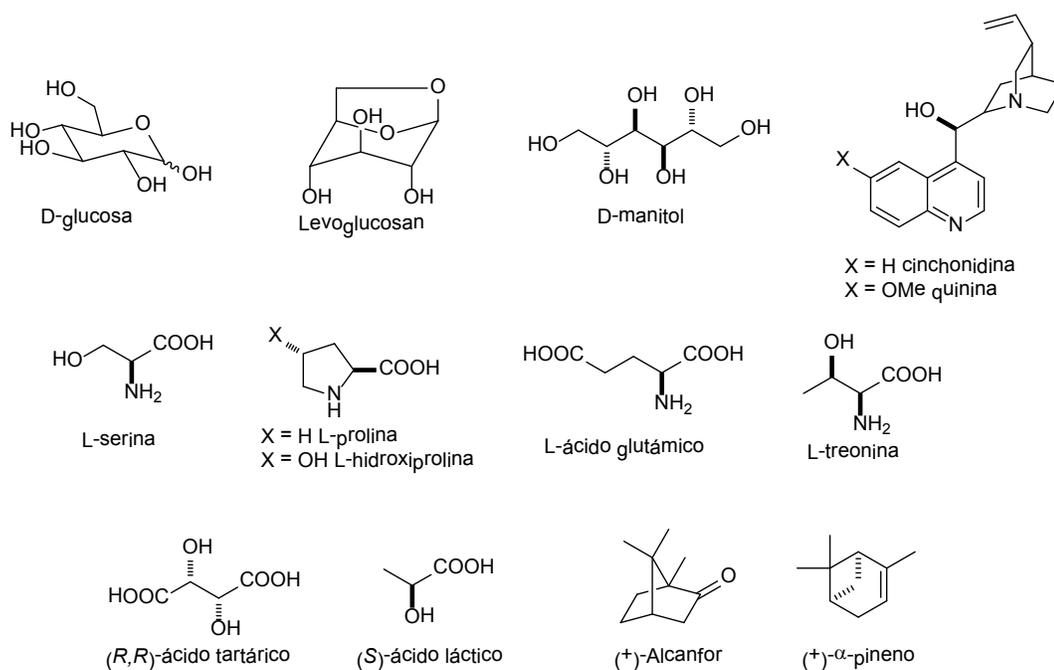


Figura 6: Estructuras representativas del acervo quiral

En la Figura 7 se muestran varios compuestos sintetizados a partir de productos naturales, como la (*S*)-prolina y el alcanfor, que son utilizados como catalizadores, ligandos y auxiliares quirales en síntesis asimétrica. Un ejemplo ilustrativo es la síntesis

del enalapril, un fármaco utilizado para la hipertensión e insuficiencia cardiaca, a partir de L-alanina. ^(5c)

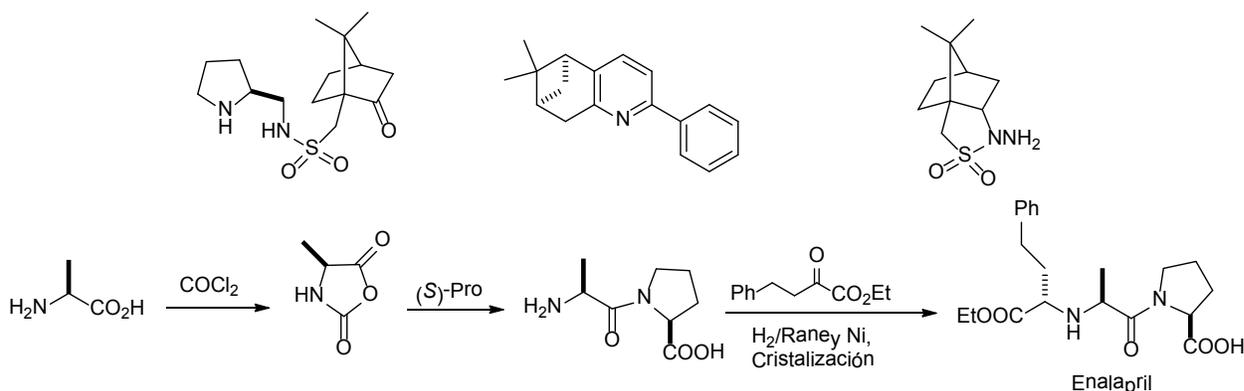


Figura 7: Ejemplo de un fármaco y catalizadores sintetizados empleando el acervo quiral

2. ORGANOCATÁLISIS ASIMÉTRICA.

La organocatálisis se define como la aceleración de reacciones químicas mediante el empleo de una cantidad subestequiométrica de un compuesto orgánico que no contiene átomos metálicos, recibiendo del término asimétrica cuando el organocatalizador es capaz de realizar una discriminación parcial o total de los diferentes productos estereoisoméricos. ⁽⁶⁾

A pesar de que la organocatálisis es un área relativamente nueva en el campo de la química orgánica, se ha encontrado evidencia de que este tipo de catálisis desempeñó un papel determinante en la formación de bloques de construcción clave de tipo prebiótico; tales como los azúcares, permitiendo la introducción y propagación de la homquiralidad en los organismos vivos. De acuerdo con esta hipótesis, se puede explicar el enriquecimiento enantiomérico de algunos aminoácidos, tales como (S)-alanina y (S)-isovalina, que pueden estar presentes hasta con 15% ee en meteoritos carbonosos. ⁽⁷⁾

Aunque el primer ejemplo de una transformación enantioselectiva organocatalítica data de 1904, cuando Mackwald llevó a cabo la descarboxilación de un derivado de un ácido en presencia de brucina, no ha sido sino hasta hace unos 10 años cuando este campo ha experimentado un resurgimiento espectacular. Para dar una idea del impacto actual de la organocatálisis, en la Figura 8 se muestra la evolución en el número de publicaciones referidas a organocatálisis. ⁽⁸⁾

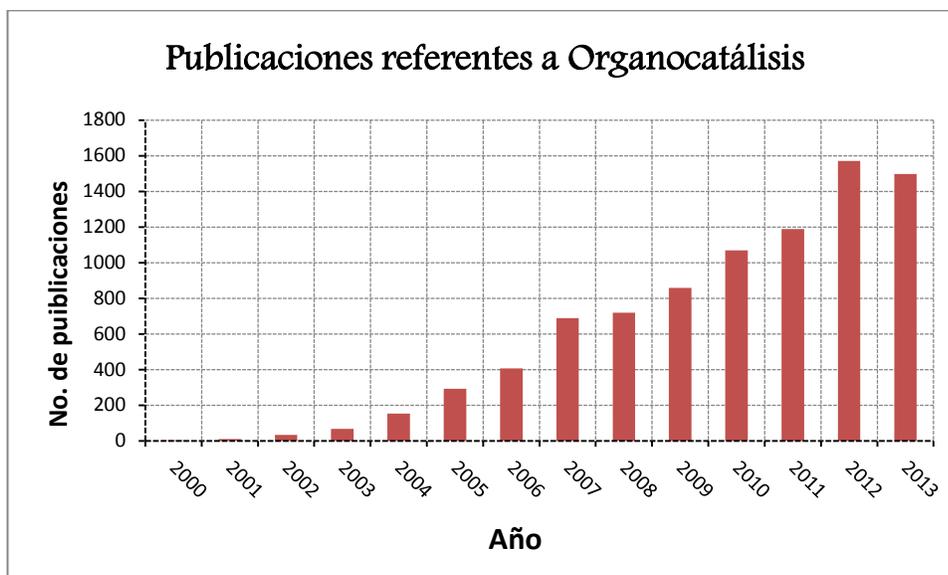


Figura 8. Numero de publicaciones en organocatálisis.

Efectivamente, la Química es una ciencia en pleno desarrollo y un ejemplo sobresaliente lo constituye la organocatálisis. Aunque las primeras aplicaciones en esta área se llevaron a cabo con compuestos aquirales de modo que los productos obtenidos resultaron racémicos. Posteriormente se descubrió que los organocatalizadores enantioméricamente puros promueven la reacción de interés e inducen alta estereoselectividad, lo que explica el enorme desarrollo del campo de la organocatálisis asimétrica en los últimos años. ^(9a,b)

Los trabajos realizados en el año 2000 por Barbas y List con la primera reacción aldólica organocatalítica con la (S)-prolina ⁽¹⁰⁾ y MacMillan, quien describió algunos derivados de imidazolidinonas que usados como catalizadores para la reacción de Diels-Alder estereoselectiva ^(11a) (Figura 9) fueron claves para el resurgimiento de la organocatálisis. Las ventajas que destacan estos autores acerca del uso de organocatalizadores son:

1. No se requieren de condiciones inertes para su empleo; en contraste, los complejos organometálicos o de coordinación son generalmente sensibles a la humedad y al oxígeno.
2. No es necesario utilizar disolventes anhidros, lo que permite reducir costos en la planta de producción.

3. Las moléculas orgánicas presentan una mayor estabilidad. En contraste, las algunas enzimas generalmente se degradan a temperaturas superiores a los 25 °C.
4. Bajo costo en comparación con el precio de enzimas y muchos metales de transición y sus complejos.
5. Accesibilidad, ya sea mediante el aprovechamiento de sustancias naturales abundantes (acervo quiral), o porque su preparación en el laboratorio es sencilla ^(5a, 11b).

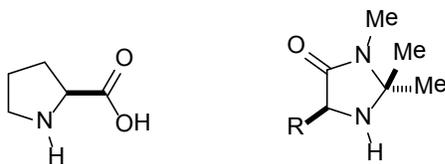


Figura 9: Catalizadores utilizados por los grupos de List y de McMillan con los cuales marcaron el renacimiento de la organocatálisis.

3. MECANISMOS GENERALES DE ACTIVACION E INDUCCIÓN.

A partir de la identificación del comportamiento químico de los organocatalizadores, se han podido elucidar las especies responsables de la inducción quiral y de la aceleración de las reacciones en las que participan lo que ha llevado al establecimiento de diversos mecanismos de activación. A partir de dichos mecanismos se han diseñado y sintetizado nuevos catalizadores para diversas reacciones (cabe destacar que un área dentro de la organocatálisis se enfoca al descubrimiento de nuevos mecanismos de activación). ^(11c) En particular, la prolina ha destacado como un catalizador versátil en diferentes tipos de reacciones por lo que se le ha considerado “la enzima más simple”. ^(12a) Una de las estrategias en el diseño de nuevos organocatalizadores es la modificación estructural de la prolina, como es el caso de la introducción de otros grupos donadores de puentes de hidrógeno, el incremento de la acidez de los protones direccionales, así como modificando la solubilidad de los catalizadores en el medio de reacción ^(12b) (Figura 10).

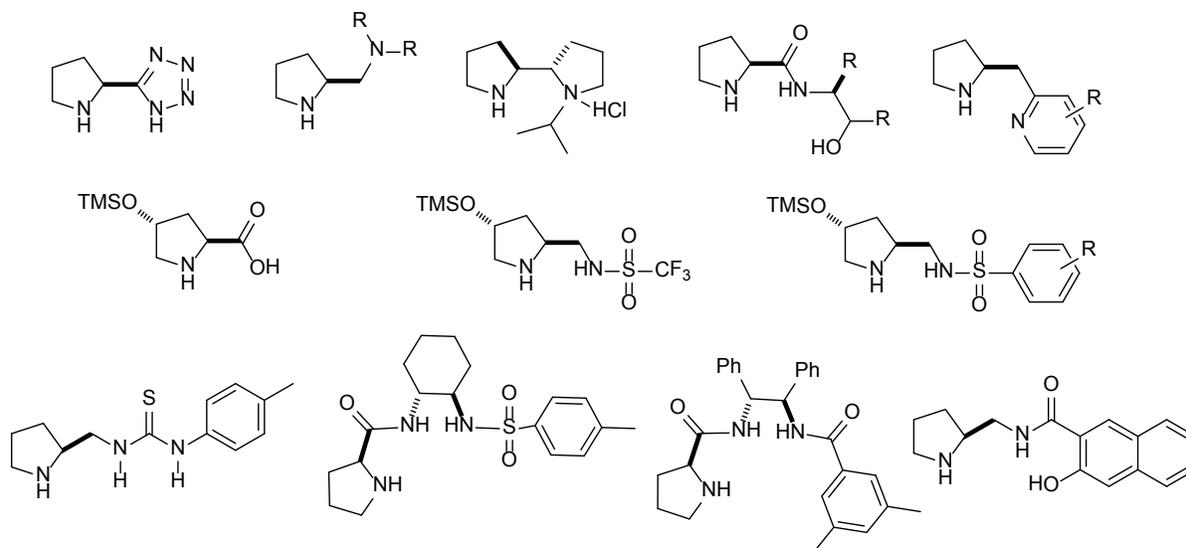


Figura 10. Ejemplos de derivados de la (S)-prolina utilizados frecuentemente como organocatalizadores.

Los organocatalizadores pueden activar las reacciones químicas dependiendo de los grupos funcionales que contengan; por ejemplo, en la figura 10 se muestran varios derivados que presentan protones ácidos en su estructura (tioureas, amidas, sulfonamidas) que catalizan transformaciones químicas a través de la formación de puentes de hidrógeno con los sustratos. Por otro lado, los derivados que contienen aminas primarias o secundarias pueden formar enaminas altamente reactivas como intermediarios. ^(13a, b)

Cuando un organocatalizador posee ambas características, se dice que es bifuncional o de que es capaz de realizar una doble activación. En este sentido se puede hacer una distinción entre los procesos que involucran la formación de aductos covalentes entre el catalizador y los sustratos así como aquéllos que involucran puentes de hidrogeno o la formación de pares iónicos (interacciones no covalentes). (Figura 11) ^(13c)

La organocatálisis se puede dividir en catálisis de tipo covalente y no covalente dando lugar a la formación de diversos intermediarios que favorecen a la obtención de los productos esperados ⁽¹⁴⁾.

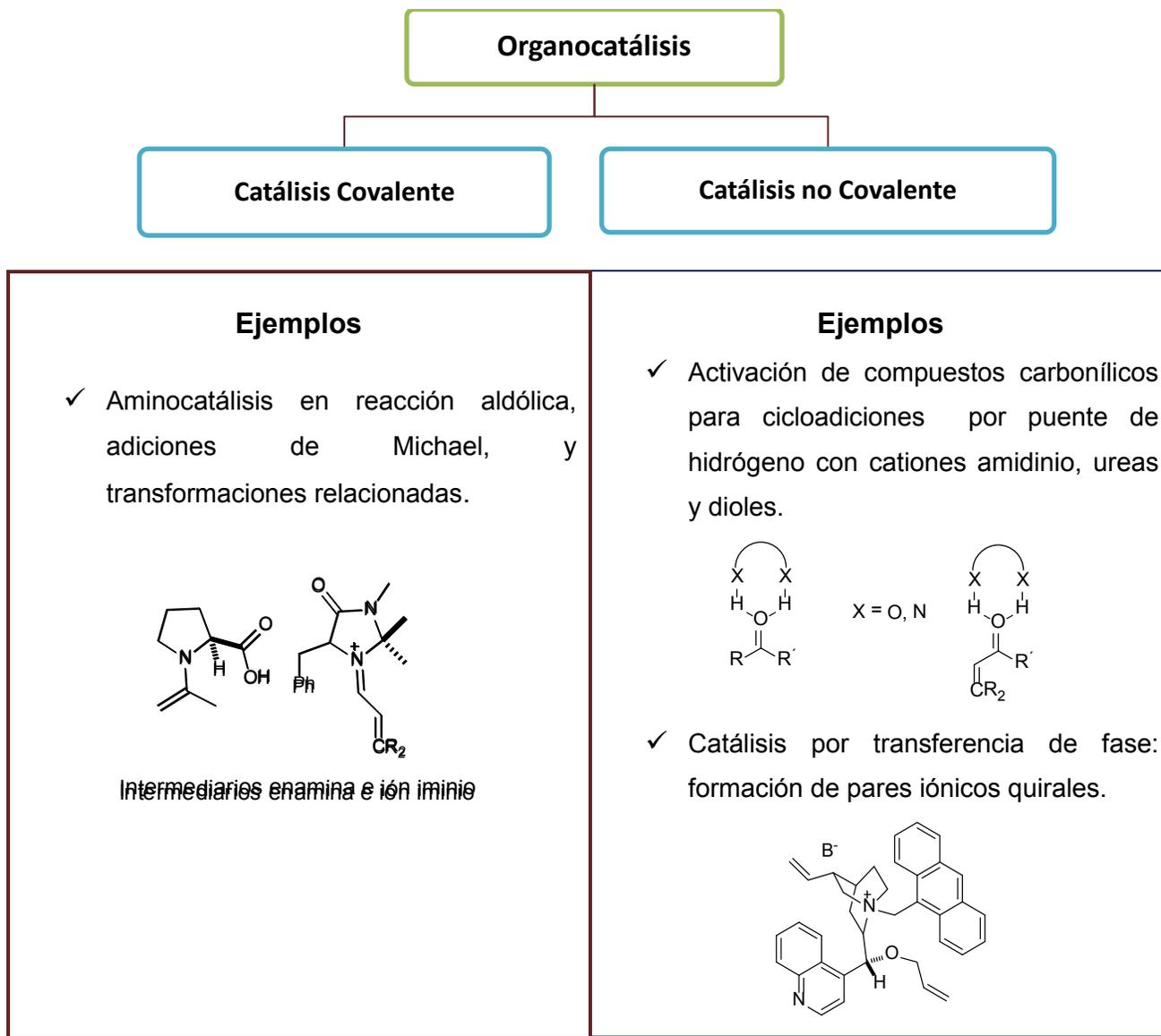


Figura 11: Tipos de interacciones en organocatálisis; formación de aductos covalentes y no covalentes.

List clasifica a los organocatalizadores de acuerdo a sus propiedades nucleofílicas o electrofílicas como ácidos o bases de Lewis o de Brønsted y ha propuesto ciclos catalíticos para cada caso.⁽¹⁰⁾ (Figura 12)

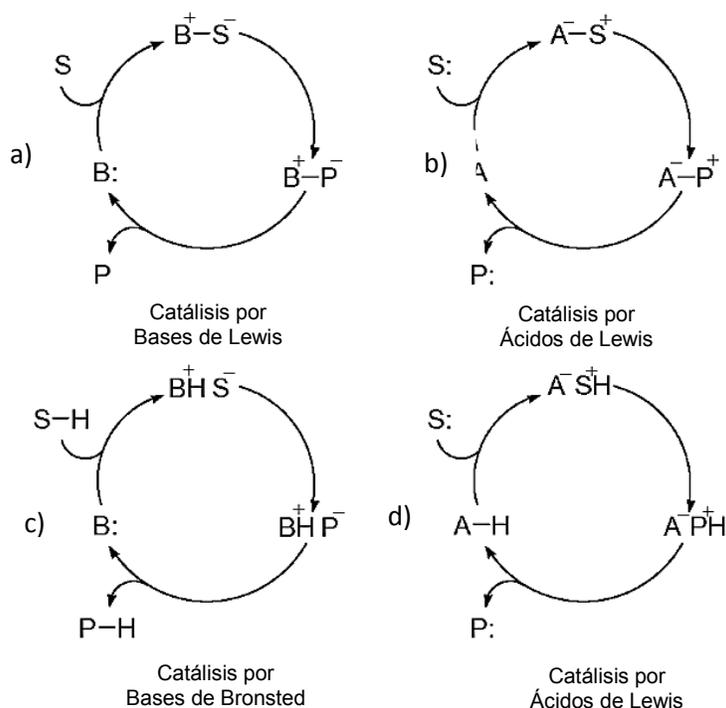
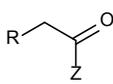
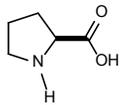
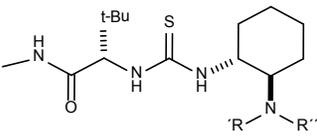
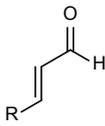
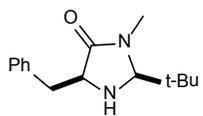
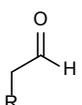
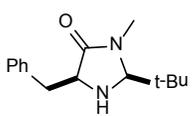
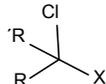
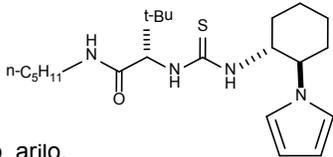


Figura 12: Clasificación de catalizadores de acuerdo al modo en el que se inicia el ciclo catalítico, de acuerdo a List.

- Catálisis por base de Lewis: Se inicia el ciclo catalítico con la adición nucleofílica al sustrato. El complejo resultante sufre una transformación para dar lugar al producto y regenerar el catalizador.
- Catálisis por ácido de Lewis: Activan el sustrato formando el aducto A^-S^+ . El complejo formado da lugar al producto con la recuperación del catalizador.
- Catálisis por base de Brønsted: Se inicia con la desprotonación del sustrato el cual reacciona para dar lugar al producto P protonado antes de regenerar el catalizador en su forma de base libre.
- Catálisis por ácido de Brønsted: Se inicia el ciclo catalítico con la protonación del sustrato. El complejo resultante da lugar al producto P en forma de base libre y el catalizador en su forma protonada ^(10, 15a).

Con base en esta clasificación y en el análisis de más de 130 reacciones organocatalíticas, MacMillan encontró que estas reacciones se llevan a cabo a través de por 5 modos de activación. (Tabla 1): ^(11b)

Tabla 1 | Modos generales de activación relevantes en organocatálisis

Sustrato	Catalizador	Modo de activación	Ejemplos de reacciones
<p>Catálisis vía enamina</p>  <p>R = sustituyente alifático o arilo. X = C,N,O,S. Y = Átomo generico orgánico. Z = alquilo, H.</p>		Activación HOMO	<p>Acooplamiento aldólico cruzado entre 2 aldehídos. α-alkilación intramolecular. Reacción de Mannich. Reacción Michael. α-Aminación. α-Oxigenación. α-Halogenación. α-Sulfenilación.</p>
<p>Catálisis vía puente de hidrógeno</p>  <p>X = O, NR R, R', R'' = Alquilo, arilo.</p>		Activación LUMO	<p>Reacción de Strecker. Reacción de Mannich. Cianosililación de cetonas. Reacción de Biginelli. Reacción Pictet-Spengler. Aminación Reductiva.</p>
<p>Catálisis vía Ion Iminio</p>  <p>R = Alquilo, arilo.</p>		Activación LUMO	<p>Reacción conjugada Friedel-Crafts. Diels-Alder con cetonas. Reacción exo selectiva Diels-Alder. Reacción Mukayama-Michael. Aminación conjugada. Oxigenación conjugada Sulfenilación conjugada. Cloropropación. Epoxidación, aziridinación.</p>
<p>Catálisis SOMO</p>  <p>R = Alquilo, arilo.</p>		Activación SOMO	<p>α-Alilación. α-Enolación. α-Vinilación. α-Heteroarilación.</p>
<p>Catálisis por contraión</p>  <p>X = O, NR R, R', R'', R''' = Alquilo, arilo.</p>		Activación LUMO	<p>Reacción de Acil-Pictet-Spengler Adición de Oxocarbenios.</p>

Aminocatálisis asimétrica.

La mayoría de los organocatalizadores que funcionan como bases de Lewis poseen átomos de N, S, O, C y P en sus estructuras y operan a través de la transformación de sustratos carbonílicos en nucleófilos o electrófilos. Los intermediarios frecuentemente son iones iminio, enaminas, iones acilamonio, 1, 2 o 3-enolatos de amonio, etc. ⁽¹⁵⁾.

Dentro de la organocatálisis, la activación de sustratos mediante compuestos que presentan aminas primarias o secundarias han destacado como una herramienta poderosa para la obtención de diferentes derivados en forma enantioselectiva. Esta área de estudio es conocida como aminocatálisis y de manera general involucra 2 modos de activación: vía ion iminio y vía enamina (Figura 13).

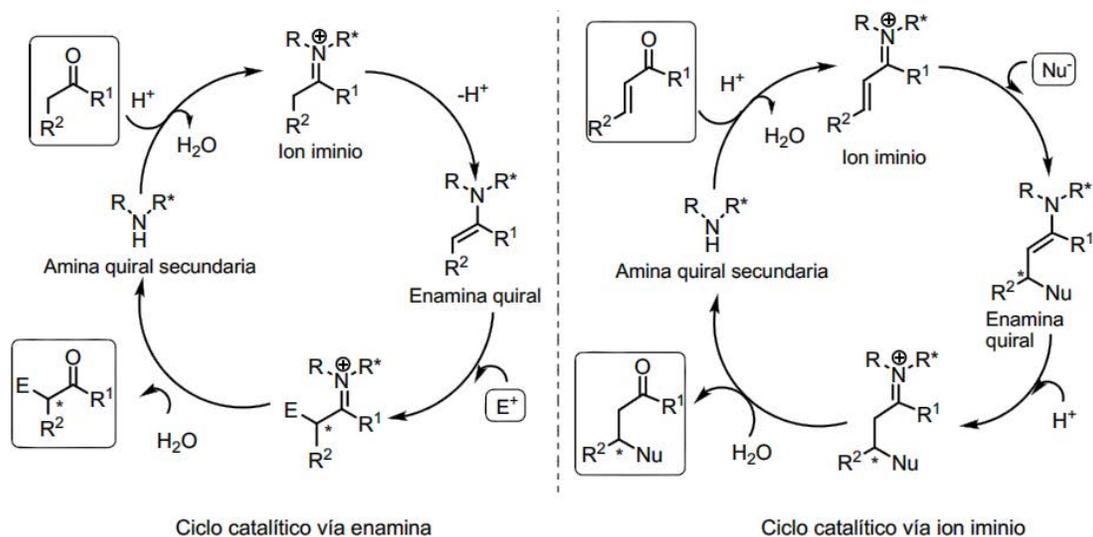


Figura 13: Principales vías de activación en aminocatálisis: Intermediarios iminio y enamina.

En la catálisis via un ión iminio, (Figura 13, 14a) éste se forma a partir de la reacción reversible entre el amino catalizador con un sustrato carbonílico. La alta reactividad de esta especie es utilizada para facilitar las condensaciones de Knoevenagel, adiciones nucleofílicas, reacciones de Diels-Alder enantioselectivas y alquilaciones de Friedel-Crafts. ^(11a) En el segundo modo de activación, el intermediario de reacción es una enamina que se produce mediante la desprotonación de un ion iminio obtenido a partir de un compuesto carbonílico y una amina primaria o secundaria (en relación estequiométrica con la cantidad de catalizador utilizado). La enamina puede reaccionar con diversos electrófilos como por ejemplo aldehídos, iminas o aceptores de Michael para dar lugar a reacciones de adición (Figura 14b) y una sustitución nucleofílica en el caso de halogenuros de alquilo (Figura 14c). ^(12b)

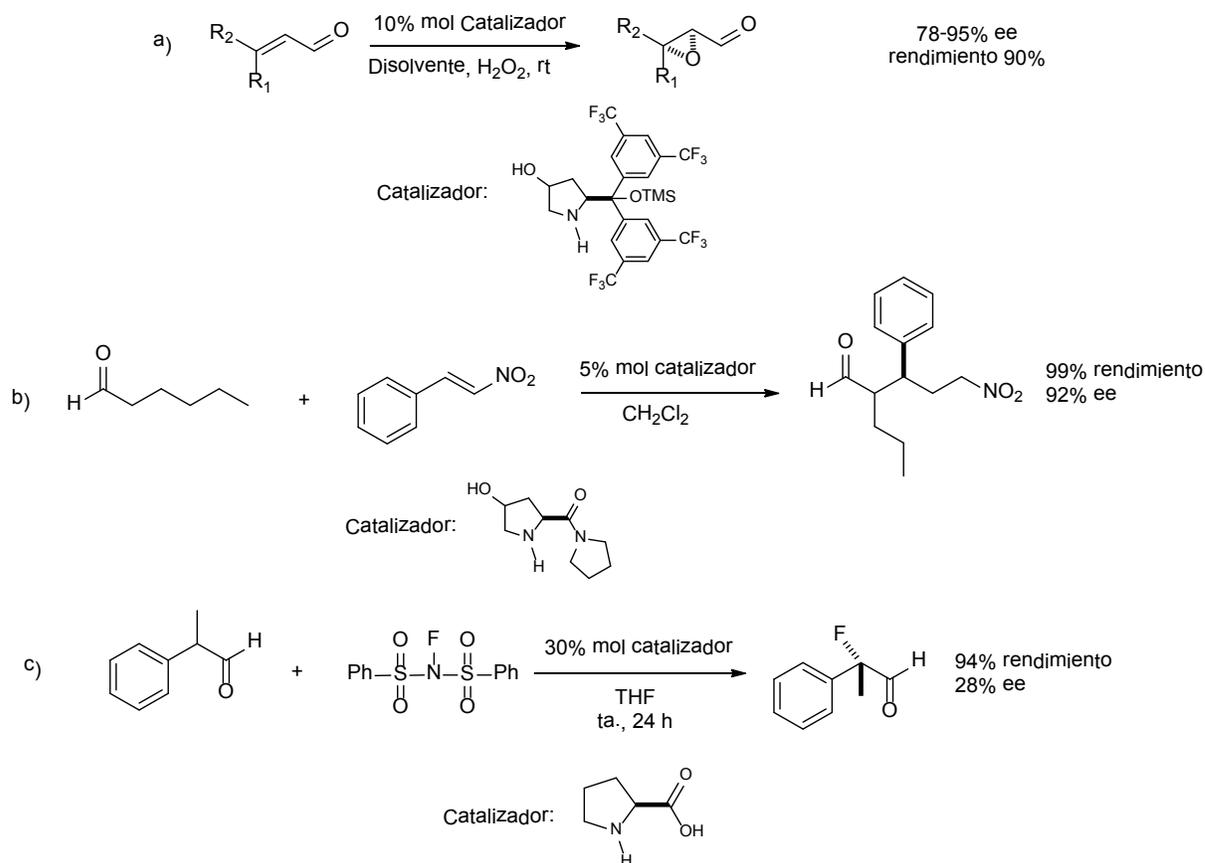


Figura 14: a) Catálisis vía ion iminio. b) Reacción de Michael (adición nucleofílica) ^(16a) c) α -fluoración de compuestos carbonílicos (sustitución nucleofílica) ^(16b)

La aminocatálisis como proceso organocatalítico imita los procesos biológicos llevados a cabo por enzimas. En ese sentido las estrategias de activación de compuestos carbonílicos mediante aminocatalizadores se basan en el mecanismo que siguen las aldolasas de Tipo I: adición de la amina para la formación de un ión iminio, posterior formación de la enamina y ataque al electrófilo. Cabe señalar que la activación inducida por ácidos de Lewis se basa en el mecanismo de las aldolasas tipo II, en donde el metal se coordina al oxígeno del grupo carbonílico para su activación (Figura 15) ^(16c).

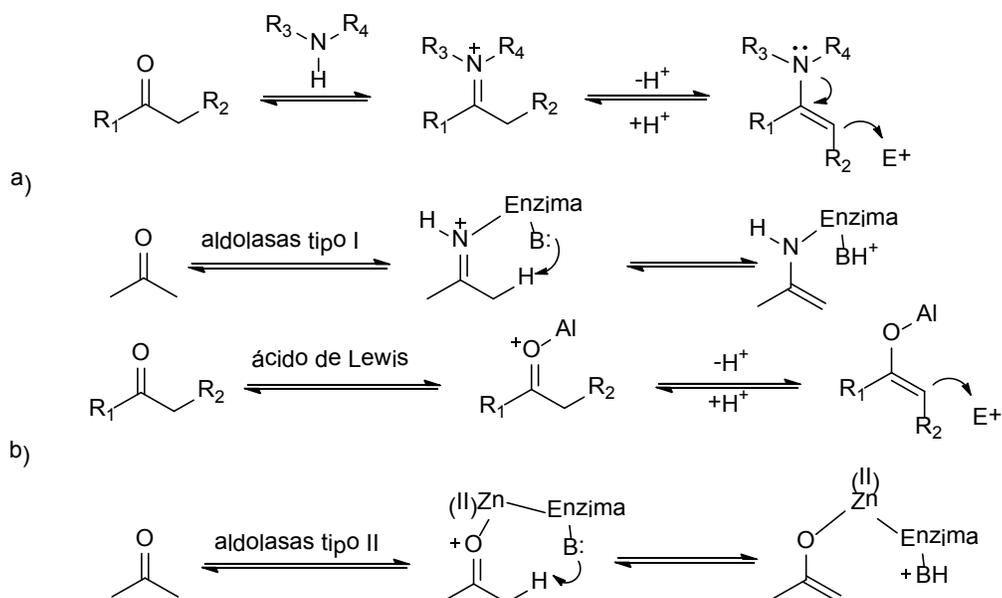


Figura 15: Activación de un compuesto carbonílico a través de a) formación de una enamina: por aminas o aldolasas de tipo I. b) un ácido de Lewis o una aldolasa de tipo II.

Dependiendo del tipo de sustrato utilizado, un aminocatalizador puede llevar a cabo diferentes tipo de funcionalizaciones. De manera general, se han descrito 4 tipos de funcionalización en compuestos carbonílicos: dos para aldehídos y dos para aldehídos α,β -insaturados. Para el caso de aldehídos saturados una α -funcionalización nucleofílica o electrofílica puede llevarse a cabo a través de activaciones SOMO Y HOMO; mientras que para aldehídos α,β -insaturados puede darse una adición del nucleófilo en la posición β o con electrófilos en la posición γ ^(11c) (Figura 16).

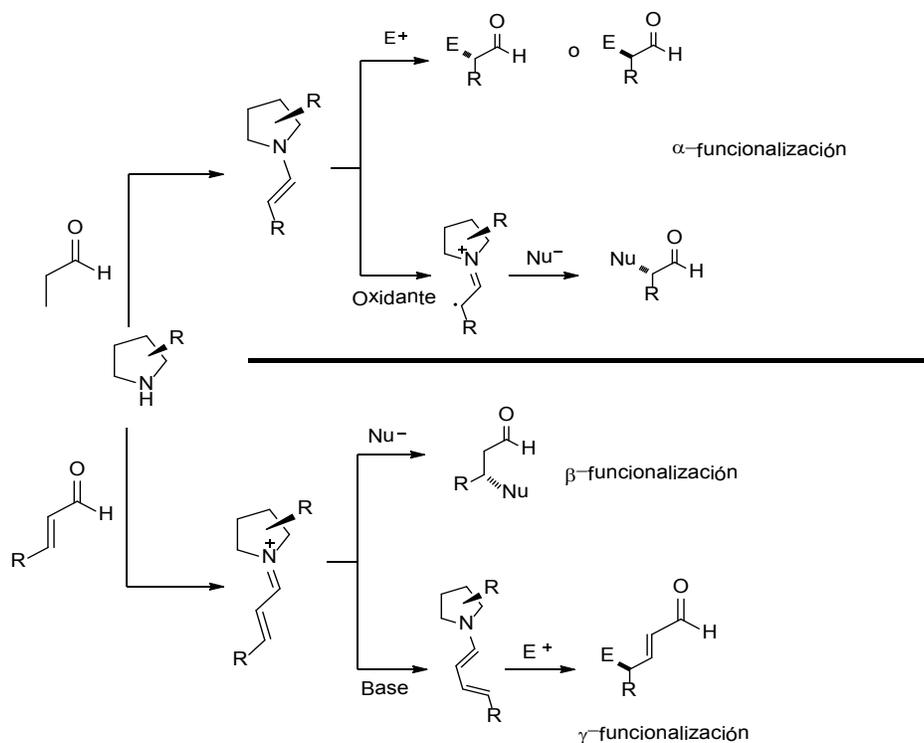


Figura 16: α , β y γ funcionalización de aldehídos.

4. LA REACCIÓN ALDOLICA ASIMÉTRICA ORGANOCATALÍTICA.

La reacción aldólica es una valiosa herramienta en síntesis orgánica y se encuentra entre las más utilizadas para la formación de enlaces C-C a partir de aldehídos o cetonas, para dar un β -hidroxi aldehído o una β -hidroxi cetona. La versatilidad de esta reacción ha sentado las bases para la preparación de bloques de construcción quirales mediante la formación estereoselectiva de dichos enlaces y ha sido útil para la síntesis de moléculas complejas o para la preparación de precursores de fármacos. ^(17a, b)

La reacción aldólica se da entre un compuesto carbonílico enolizable (nucleófilo) con otro compuesto carbonílico (electrófilo) bajo condiciones ácidas o básicas, generando el correspondiente compuesto β -hidroxicarbonílico. Cuando el producto formado sufre un proceso de deshidratación subsecuente da lugar al correspondiente compuesto carbonílico α - β insaturado (condensación aldólica). ^(17 c) (Figura 17)

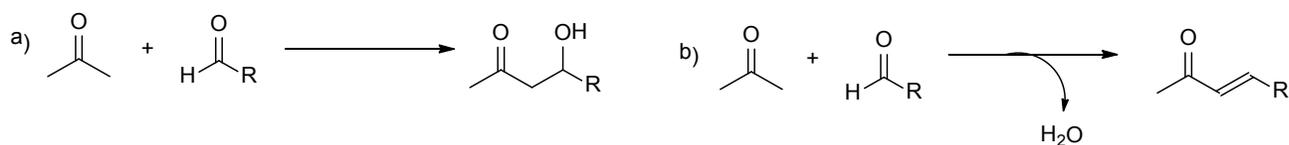


Figura 17: a) Reacción aldólica. b) Condensación aldólica.

La adición y condensación aldólica de aldehídos y cetonas se conoce desde hace tiempo. En 1970 Hajos, Parrish, Eder, Sauer, y Wiechert demostraron el potencial que tiene la (*S*)-prolina para actuar como un eficiente organocatalizador quiral enantioselectivo en una reacción aldólica intramolecular^(11c, 12a) (Figura 18).

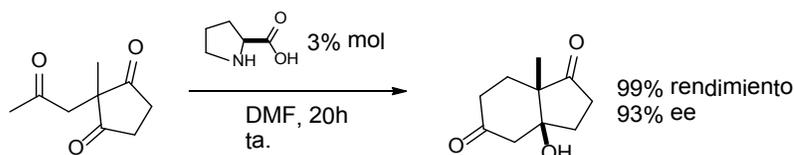


Figura 18: La reacción Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert.

En el año 2000 List, Lerner y Barbas establecieron a la (*S*)-prolina como un eficiente catalizador para la reacción aldólica intermolecular utilizando a la acetona como nucleófilo y una variedad de aldehídos como electrófilos. El uso de la (*S*)-prolina se consolidó como la reacción modelo con activación vía enamina en organocatálisis asimétrica.^(15a-c) (Figura 19)

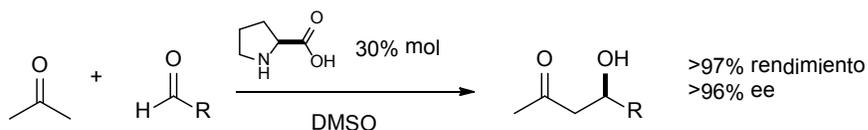


Figura 19. Reacciones intermoleculares aldólicas catalizadas por la (*S*)-prolina.

Otro ejemplo importante, es la reacción entre la ciclohexanona y el fenil glicoxilato de etilo organocatalizada por la (*S*)-prolina, generando el producto aldólico con un 96% ee y una excelente diastereoselectividad. El producto obtenido se transformó en el ácido (*S*)-2-ciclohexil-2-fenilglicólico, el cual es una materia prima para la síntesis de la (*S*)-Oxibutinina, un fármaco empleado para el tratamiento de la incontinencia urinaria^(17d) (Figura 20).

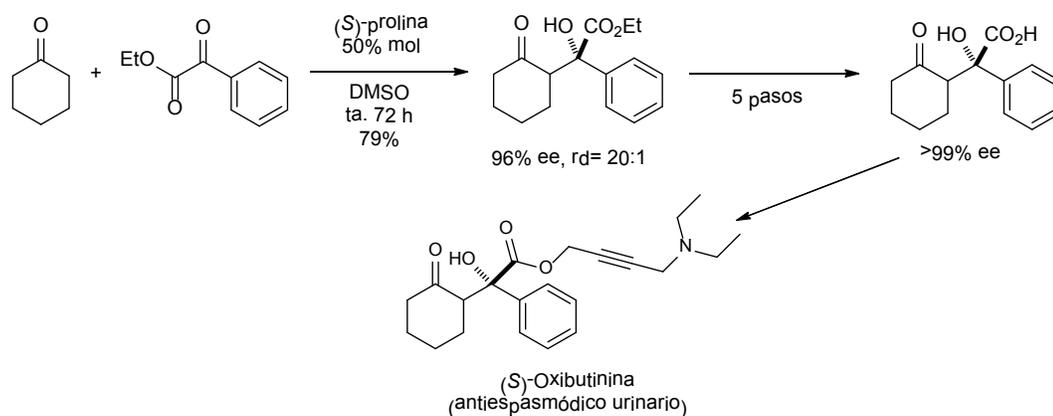


Figura 20: Síntesis del ácido (S)-2-ciclohexil-2-fenilglicólico.

Mecanismo de la reacción aldólica catalizada por (S)-prolina.

El mecanismo aceptado para la reacción aldólica organocatalítica comienza con la formación de la enamina (**A**), seguida por la adición nucleofílica al grupo carbonilo (**B**), el producto entonces es activado por el ácido carboxílico de la prolina mediante un puente de hidrógeno y por último la hidrólisis del ion iminio (**C**) para obtener el producto aldólico (**D**) y la (S)-prolina. La presencia del ácido carboxílico de la (S)-prolina es muy importante ya que orienta al aldehído entrante a través de un puente de hidrógeno asegurando que la reacción proceda mayoritariamente en una de las caras del anillo de pirrolidina, y en segundo lugar disminuye la energía de activación de la reacción debido a la estabilización de la carga mediante el puente de hidrógeno intramolecular (Figura 21) ^(17e).

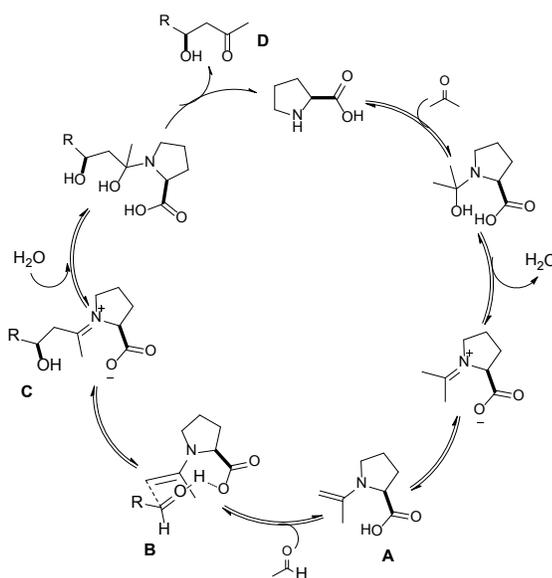


Figura 21: Mecanismo de la reacción aldólica mediante la (S)-prolina.

Terpenos como Organocatalizadores

Uno de los grupos de productos naturales cuya utilización ha despertado más interés desde hace muchos años es el de los terpenos, una serie de compuestos aislados de diversas especies del reino vegetal que constituyen una de las fuentes más baratas y accesibles de quiralidad intrínseca, los cuales se han utilizado en síntesis asimétrica como ligandos en la adición enantioselectiva de dietil zinc a aldehídos, en hidroborationes asimétricas y en reacciones aldólicas. Los más utilizados son los derivados del (+)-alcanfor, la (-)-fenchona, el (-)-borneol, el (+)-mentol, el β -pineno, ambos enantiómeros del óxido de limoneno, así como del α -(+) pineno. Otro ejemplo lo constituye el sintón de Eliel preparado a partir de la (+)-pulegona, que se ha utilizado exitosamente como auxiliar quiral en reacciones como la formación de diversos aminoalcoholes.^(18 a-e)

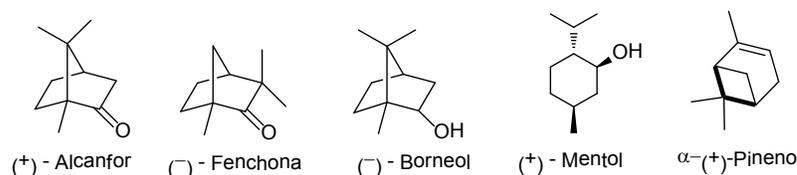


Figura 22: Principales núcleos terpenoides utilizados como plantillas en organocatálisis.

Derivados del α -(+) pineno como catalizadores quirales.

El α -(+) pineno es un monoterpeno proveniente de dos rutas metabólicas en las plantas: la vía del mevalonato y la ruta del fosfato de desoxixilulosa y es resultado de la combinación de la DMAPP e IPP mediante la enzima prenil transferasa.⁽⁴⁾

El potencial del α -(+)-pineno en síntesis asimétrica se hizo evidente en 1961 cuando H.C. Brown realizó la primera hidroboratione asimétrica del *cis*-2-buteno, con Dipinanilborano (Ipc_2BH) preparado a partir de α -(+)-pineno y borano⁽¹⁹⁾ (Figura 23).

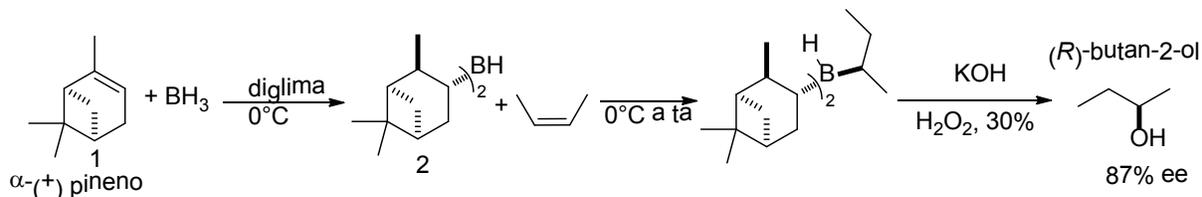


Figura 23: Primera hidroboratione asimétrica del *cis*-2-buteno con Ipc_2BH .

A partir del conocimiento de esta reacción, varios autores han desarrollado diversos derivados del α -(+)-pineno como catalizadores en síntesis asimétrica. Por ejemplo para la síntesis de alcoholes homoalílicos se han utilizado reacciones entre aldehídos y aliltriclorosilanos catalizadas con bases de Lewis quirales,^(20a,b) adiciones de Heck,^(20c) derivados difosfínicos para hidrogenaciones enantioselectivas,^(20d) reacciones de adición de dietil zinc a benzaldehído^(20e,f), ciclopropanaciones asimétricas^(20g), entre otras (Figura 24).

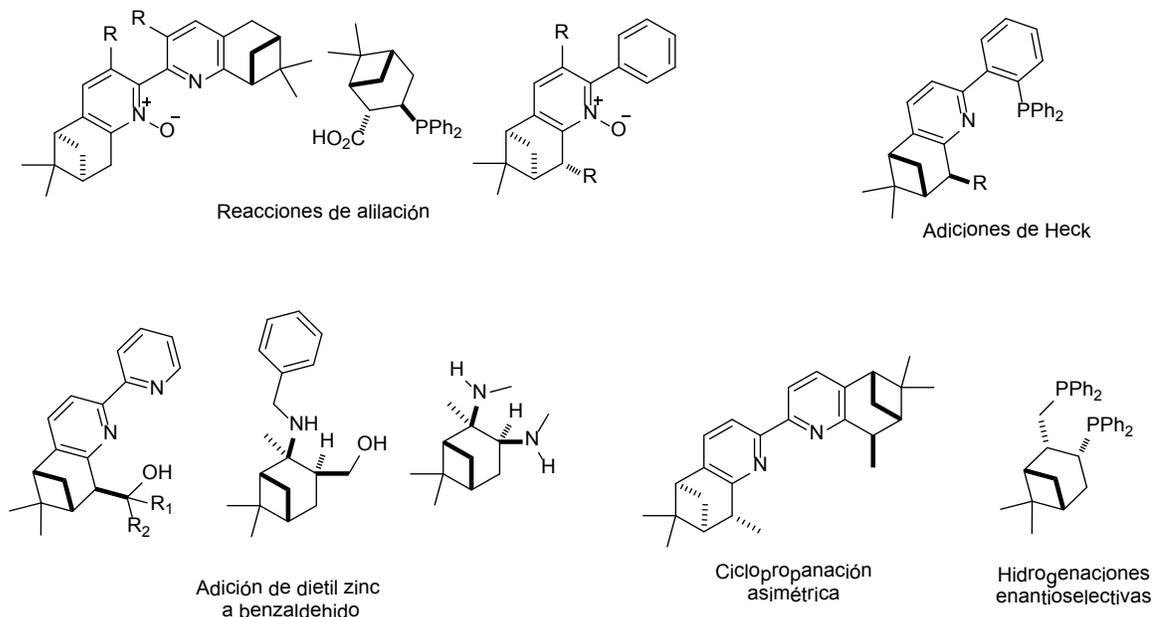


Figura 24: Ejemplos de catalizadores derivados del pineno utilizados en síntesis asimétrica.

En organocatálisis asimétrica los compuestos basados en monoterpenos constituyen excelentes materias primas para el diseño de nuevos organocatalizadores. En particular, un gran número de derivados de la pirrolidina con alcanfor han sido probados como catalizadores en diversas transformaciones asimétricas.^(21 a-d)

Como se ha descrito, los derivados de la (*S*)-prolina se han utilizado para acelerar reacciones enantioselectivas.^(22a) Un claro ejemplo de la aplicación y versatilidad de este tipo de organocatalizadores es el trabajo desarrollado por Enders y colaboradores en donde describen una reacción dominó de tres componentes con alta quimio, diastereo y enantioselectividad a partir de un derivado de la (*S*)-prolina de bajo costo. Los productos generados cuentan con 4 centros estereogénicos y se da a conocer un ee mayor del 99% (1 compuesto de 16 posibles). La reacción organocatalizada se lleva a cabo mediante un mecanismo enamina-iminio-enamina (Figura 25).^(22 b-d)

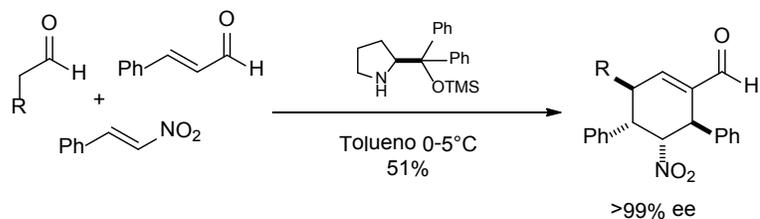


Figura 25: Reacción “dominó” multicomponente catalizada por un derivado de la (S)-prolina.

En otros ejemplos apreciados en la Figura 26 una serie de organocatalizadores multifuncionales derivados de la piridina y del imidazol acoplados a la (S)-prolina que han sido evaluados en reacciones aldólicas, Michael y Diels-Alder ⁽²³⁾.

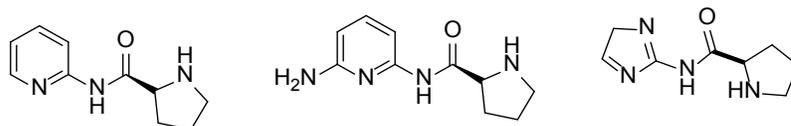


Figura 26: Organocatalizadores multifuncionales utilizados con éxito en la reacción aldólica.

Los derivados peptídicos ofrecen una excelente plataforma para el diseño racional de nuevos catalizadores debido a características tales como su naturaleza modular y diversidad estructural. Además, la incorporación de β -amino ácidos aumenta el potencial en este campo, debido al particular comportamiento conformacional de estos. En este sentido algunos aminoácidos importantes en la preparación de organocatalizadores, son la (S)-fenilalanina, la (S)-alanina, la (S)-valina, la (R)-prolina, la (S)-glicina, entre otros, su uso como bloques de construcción para la síntesis de organocatalizadores peptídicos, incluyendo derivados con β^2 y β^3 aminoácidos alcanzan rendimientos de hasta 92%, diastereoselectividad 8:1 y un ee del 99% en la reacción aldólica ^(24a-c) (Figura 27).

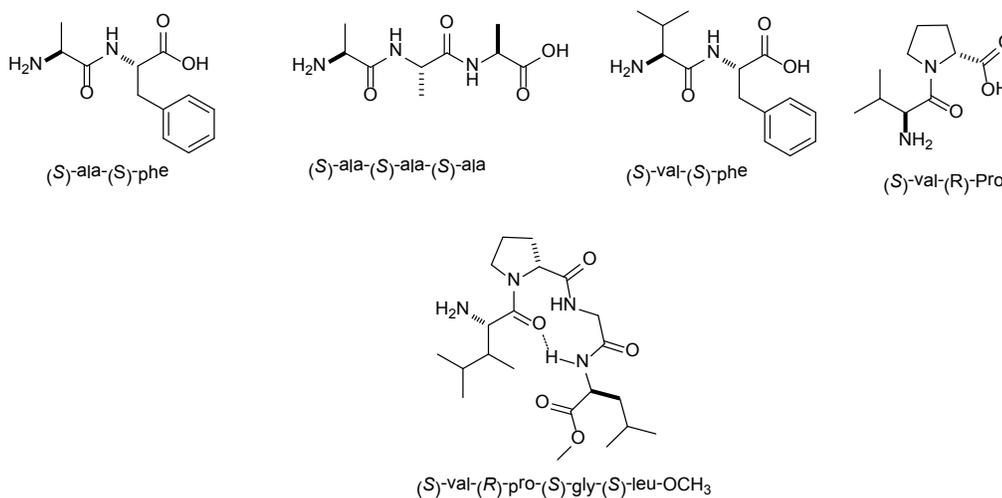


Figura 27: Derivados peptídicos utilizados como organocatalizadores en la reacción aldólica.

La gran variedad de condiciones de reacción ha motivado el desarrollo de nuevos organocatalizadores con propiedades diferentes de acuerdo a las necesidades empleadas. Es así como en el 2009, el grupo de H. Wennemers desarrolló una serie de catalizadores tripeptídicos basados en el acoplamiento entre dos prolinas (una (*S*) y otra (*R*)) con un aminoácido de cadena variable. Los resultados muestran un rendimiento mayor del 99%, y un exceso enantiomérico del 95-99% en la reacción de Michael entre un aldehído y una nitroolefina ^(25 a) (Figura 28).

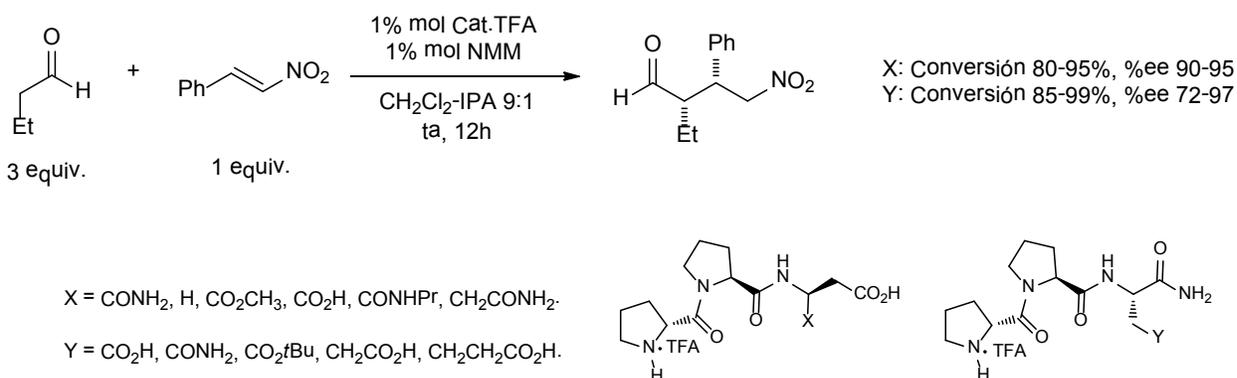


Figura 28: Catalizadores tripeptídicos utilizados por Wennemers y colaboradores.

Posteriormente, en el año 2011, Panda Santanu y colaboradores, describieron la preparación de pseudotripéptidos que dan buenos resultados en la reacción aldólica asimétrica ^(25b) (Figura 29).

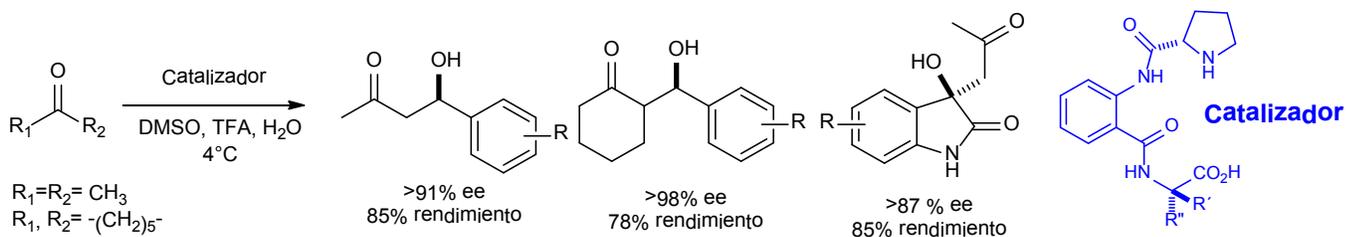


Figura 29: Ejemplo de pseudopéptido usado como catalizador en la reacción aldólica.

Estas publicaciones, enfatizan la relevancia que tiene el hecho que el grupo amino y el grupo carboxilo estén orientados hacia la misma dirección con el fin de promover un efecto sinérgico en la catálisis, mimetizando así a las enzimas, que en su estructura primaria presentan grupos funcionales en cada uno de sus extremos y que al cambiar su conformación estos grupos pueden acercarse, en el espacio dando lugar a lo que se

conoce como centro activo y de esta forma los grupos funcionales involucrados, trabajen de forma sinérgica.

Reacciones asimétricas organocatalíticas sin disolvente.

Los procesos organocatalíticos, emplean moléculas orgánicas con el fin de favorecer la activación de sustratos sin que se requiera la participación de átomos metálicos en el transcurso de la reacción, lo cual convierte a la organocatálisis en una opción “verde” para llevar a cabo diversas transformaciones químicas. Por una parte la economía atómica en el caso de la reacción aldólica se ve incrementada mediante un proceso organocatalítico, debido a que en la actualidad no se requiere del uso de los enolatos preformados para su preparación. La ausencia de metales, las convierte en metodologías menos riesgosas o tóxicas y en muchos casos más económicas, ya que en comparación con los metales preciosos o de transición, los compuestos orgánicos como la (S)-prolina son usualmente más estables, menos costosos, más seguros y fáciles de aplicar a una amplia variedad de sustratos.

Una manera de evitar los inconvenientes relacionados con el empleo de disolventes orgánicos u otros medios de reacción ha sido el desarrollo de metodologías libres de disolvente. En particular en las reacciones aldólicas organocatalizadas entre cetonas y aldehídos es posible eliminar el disolvente orgánico mediante el empleo de un exceso de cetona, que actúa simultáneamente como nucleófilo y como medio de reacción como se aprecia en diferentes ensayos de la reacción aldólica entre aldehídos aromáticos y acetona (27-45 equivalentes) en ausencia de disolvente. ^(26 a-c) Bajo estas condiciones de reacción los organocatalizadores utilizados dieron lugar a productos aldólicos con un buen rendimiento y enantioselectividad. Una alternativa mucho más verde, consiste en el empleo de cantidades casi equimolares de los reactivos de partida para la reacción aldólica. Uno de los primeros ejemplos fue el realizado por Worch cuando una pareja de sulfonimidamidas catalizaron la reacción aldólica en ausencia de disolvente empleando sólo 5 equivalentes de ciclohexanona. La reacción, generó los aductos aldólicos con muy buenos rendimientos y excelente estereoselectividad. (Figura 30) ^(27a,b)

En este sentido, nuestro grupo de investigación ha estado interesado en el desarrollo de metodologías más amigables desde el punto de vista ambiental. Por ejemplo se publicó el uso de dipéptidos como organocatalizadores en la reacción aldólica asimétrica en condiciones libres de disolvente haciendo uso de molinos de balines como reactores, logrando un incremento en la velocidad de reacción y en la selectividad. ^(27c)

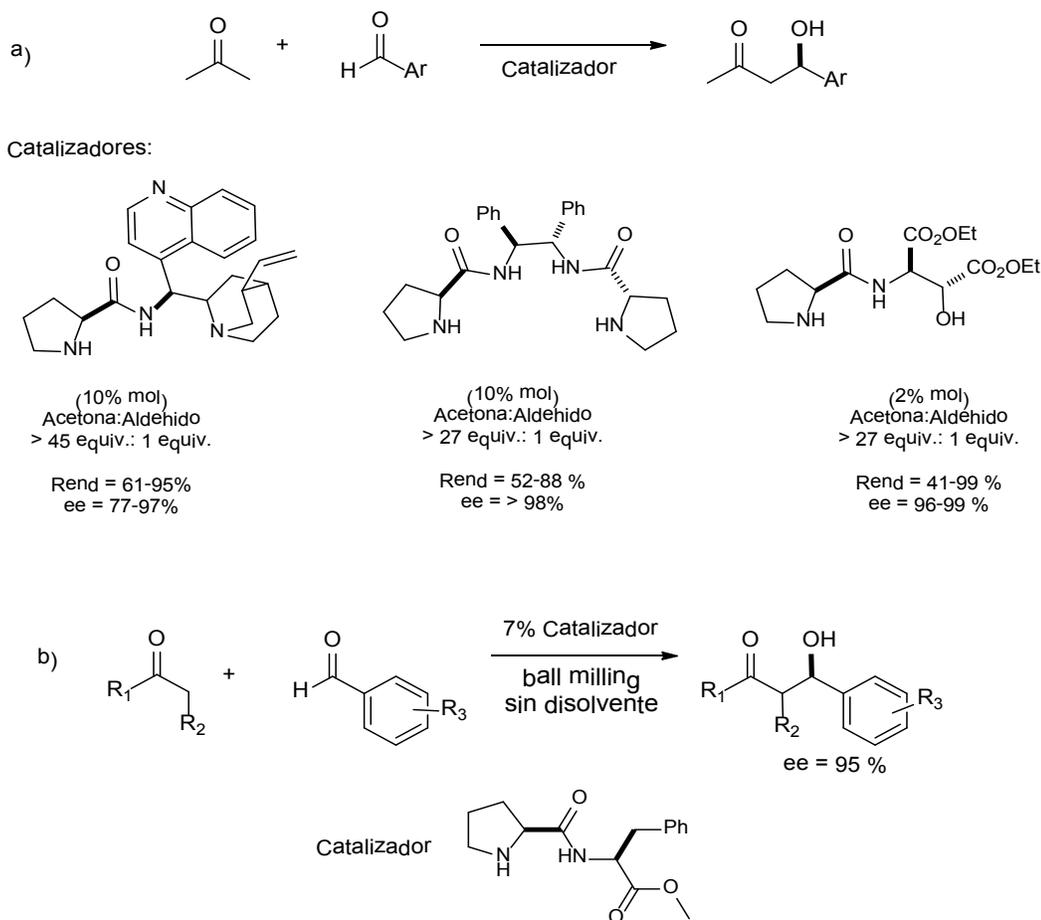


Figura 30: a) Reacción aldólica con acetona en exceso. b) Reacción aldólica en condiciones sin disolvente.

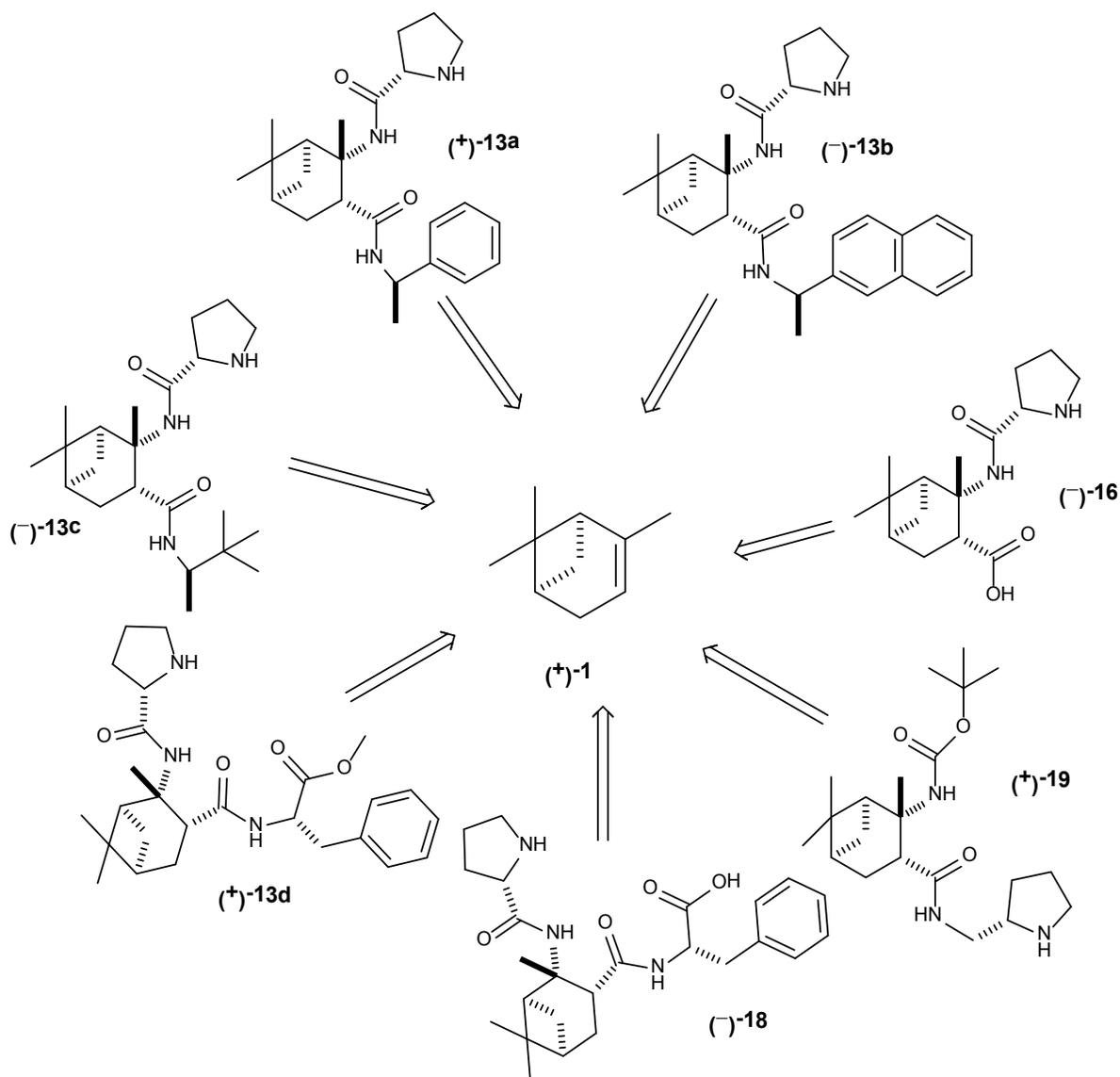
III. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Debido a la importancia que tienen los compuestos que contienen en su estructura uno o varios centros quirales, en el presente trabajo se describe la síntesis de diversos compuestos derivados del α -(+)-pineno que contienen un fragmento de un β -amino ácido no natural, y se evalúa su aplicación como organocatalizadores en la reacción de condensación aldólica asimétrica.

En el trabajo se dan a conocer las rutas sintéticas empleadas para la preparación de los potenciales organocatalizadores derivados del terpeno α -(+)-pineno como un excelente ejemplo del uso del acervo quiral, evaluándose la actividad catalítica en la condensación aldólica asimétrica. Los compuestos sintetizados han sido diseñados de tal manera que contienen los grupos funcionales requeridos, para llevar a cabo una activación vía enamina de los sustratos, mientras que el esqueleto rígido del fragmento terpenoide pueda promover estereoinducción y generar los productos aldólicos con alta selectividad.

IV. OBJETIVOS

- Llevar a cabo el diseño de organocatalizadores quirales potenciales con base en los modelos de reactividad publicados anteriormente.
- Desarrollar una estrategia sintética para la obtención de una serie de 7 compuestos derivados del α -(+)-pineno que contengan un fragmento de un β -amino ácido no natural.
- Evaluar los derivados del α -(+)-pineno como organocatalizadores en la reacción de aldólica asimétrica.
- Optimización de las condiciones que lleven a la reacción aldólica enantioselectiva mediante la búsqueda de los mejores disolventes, cantidad de catalizador, tiempo de reacción, uso de aditivos y la temperatura.



V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este estudio se llevó a cabo la preparación de 7 organocatalizadores que fueron evaluados en la reacción aldólica modelo entre la ciclohexanona y el *p*-nitro benzaldehído.

La discusión de los resultados se divide en 2 secciones: la síntesis de los organocatalizadores y su posterior evaluación.

En la Figura 31 se muestra la ruta sintética que se siguió para preparar los derivados del (+) - α -pineno.

Parte 1: Síntesis de los organocatalizadores quirales.

La lactama (+)-**2** se sintetizó de acuerdo a lo descrito en la literatura, mediante la adición selectiva de clorosulfonil isocianato al (+)- α -pineno **1**, con un rendimiento del 70 %. Este es un ejemplo destacado del uso del acervo de quiralidad. Posteriormente se llevó a cabo la *N*-protección de (+)-**2** con Boc₂O y la apertura de la lactama protegida resultante con LiOH/H₂O en THF a temperatura ambiente para obtener el β -amino ácido *N*-protegido (-)-**4** (Figura 32).

Por otro lado, la lactama (+)-**2** se sometió a una apertura en metanol conteniendo HCl al 10% bajo radiación de microondas a 110 watts y 80°C, para dar lugar al β -amino éster (-)-**5** (Figura 32). Los compuestos (-)-**4** y (-)-**5** sirven como materias primas para la síntesis de todos los compuestos sintetizados.

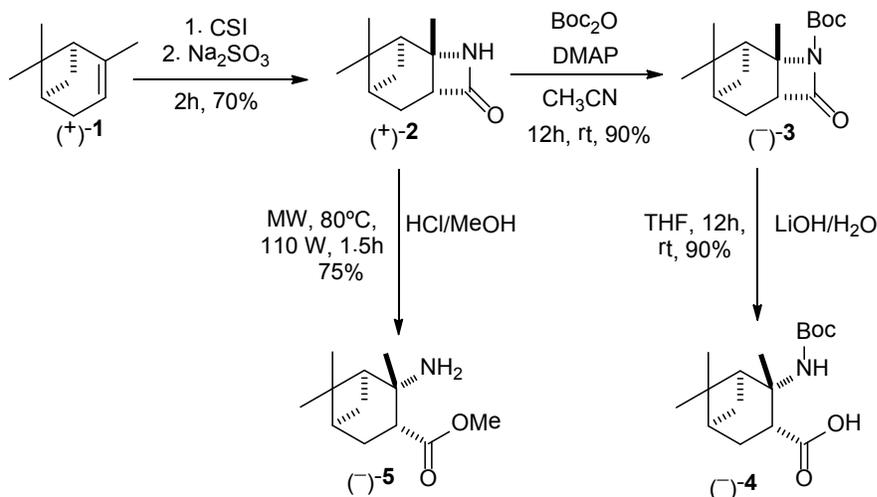


Figura 32: Apertura de la doble ligadura del α -(+)-pineno.

Una vez obtenido el β -amino ácido (-)-**4** derivado del (+)-pineno se procedió a acoplarlo con diferentes aminas estéricamente impedidas, así como con derivados de α -amino ácidos, para obtener las β -amino amidas *N*-protegidas **6a-d**. Para todos los acoplamientos se decidió utilizar el método del anhídrido mixto mediante el empleo del cloroformiato de isobutilo como agente activante en condiciones “one pot”, alcanzando rendimientos de hasta el 70%; por lo general para los α -amino ácidos se obtienen acoplamientos con rendimientos de entre 60 y el 80% (Figura 33).

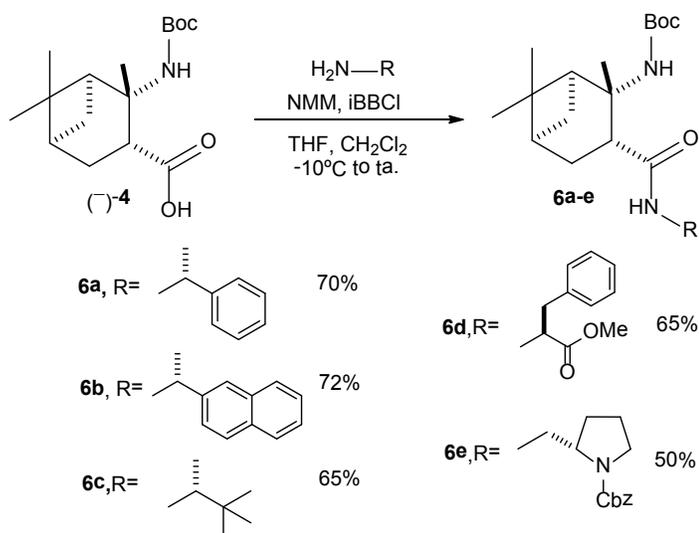


Figura 33: Reacciones de acoplamiento por el método del anhídrido mixto.

En particular, destacamos la preparación de la prolinamina *N*-monoprotegida (*S*)-**10a** (utilizada en la preparación del organocatalizador (+)-**19**), ya que se considera un bloque de construcción importante en síntesis asimétrica para la preparación de compuestos con actividad organocatalítica. ^(19b-d, 30a) En este trabajo desarrollamos una metodología alterna a la descrita en la literatura para su preparación, entre las ventajas de la metodología descrita en esta tesis, destaca el hecho de que se trata de un método relativamente fácil con un rendimiento global del 40%. Cabe destacar que aunque el reactivo está disponible comercialmente resulta más económico prepararlo en el laboratorio (Figura 34).

Para la obtención del compuesto (*S*)-**10a**, la (*S*)-prolina *N*-Cbz (*S*)-**7a** se sometió a una reacción de reducción en condiciones suaves con NaBH_4 y BF_3OEt_2 en THF anhidro a 0°C con el fin de generar el BH_3 *in situ* para dar el amino alcohol (*S*)-**8a** con un rendimiento del 75%. El aminoalcohol (*S*)-**8a** fue transformado a la azida (*S*)-**9a** bajo condiciones de la reacción de *Mitsunobu* con ácido hidrazoico, ^(29c) DIAD, PPh_3 en benceno (realizando la adición de los reactivos a 0°C y dejándola alcanzar la temperatura ambiente por 50 min) con un buen rendimiento del 70%. Posteriormente mediante una reacción Redox con el protocolo de la reacción de Staudinger, se obtuvo la prolinamina (*S*)-**10** con un rendimiento del 82%. Este compuesto es un precursor para la preparación del compuesto (+)-**19**.

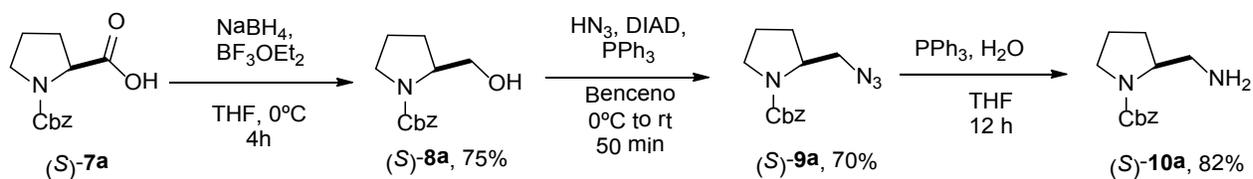


Figura 34: Ruta sintética para la preparación (S)-10a.

A continuación, se llevó a cabo la remoción del grupo protector Boc para los compuestos **6a-d** con TFA en CH_2Cl_2 (v/v) a temperatura ambiente, para obtener las amino amidas **11a-d** en excelentes rendimientos (figura 36).

Una vez obtenidos los compuestos **11a-d** se procedió a acoplarlos con la (S)-prolina N-protégida. En primera instancia se realizó el acoplamiento por la vía del anhídrido mixto empleando las condiciones presentadas en la Figura 29, sin embargo, debido al esqueleto rígido de la prolina, la reacción no procede eficientemente. Se decidió entonces llevar a cabo la activación del ácido carboxílico (S)-**7b** mediante su transformación al cloruro de ácido (S)-**7b** mediante el empleo del cloruro de oxalilo (Figura 35).



Figura 35. Preparación del compuesto (S)-7b

Una vez preparado el compuesto (S)-**7b** se llevó a cabo la reacción de acoplamiento en medio básico empleando trietilamina con el fin de activar las aminas **6a-d** hacia una reacción S_NAc en frío, tal y como se presenta en la Figura 36, y dar como resultado los compuestos **12a-d** con rendimientos moderados a buenos.

En esta serie de acoplamientos, los rendimientos en los casos (–)-**12a, b y d** son muy buenos tal y como se muestra en la Figura 36. Efectivamente, el impedimento estérico juega un papel importante en los rendimientos de cada una de las reacciones químicas realizadas; por ejemplo en el compuesto (–)-**12a** al (–)-**12b** el rendimiento se merma un poco debido al aumento del volumen del fragmento aromático (de un fenilo a un naftilo) en la cadena lateral del β-aminoácido. Más afectado es el caso de (–)-**12c** en el cual, la presencia de un grupo muy voluminoso como es el fragmento del terbutiletilo que provoca que el rendimiento disminuya hasta 30%.

Posteriormente, se realizaron las reacciones de hidrogenólisis con Pd/C (10%) de los compuestos (-)-**12a-d** y (-)-**6e**, obteniéndose los catalizadores potenciales **13a-b** y (+)-**19** con rendimientos de moderados a excelentes. De nuevo en la Figura 36 se observa que el impedimento estérico del derivado (-)-**13c** provoca que el rendimiento en su reacción de hidrogenólisis sea el más bajo (Figura 36).

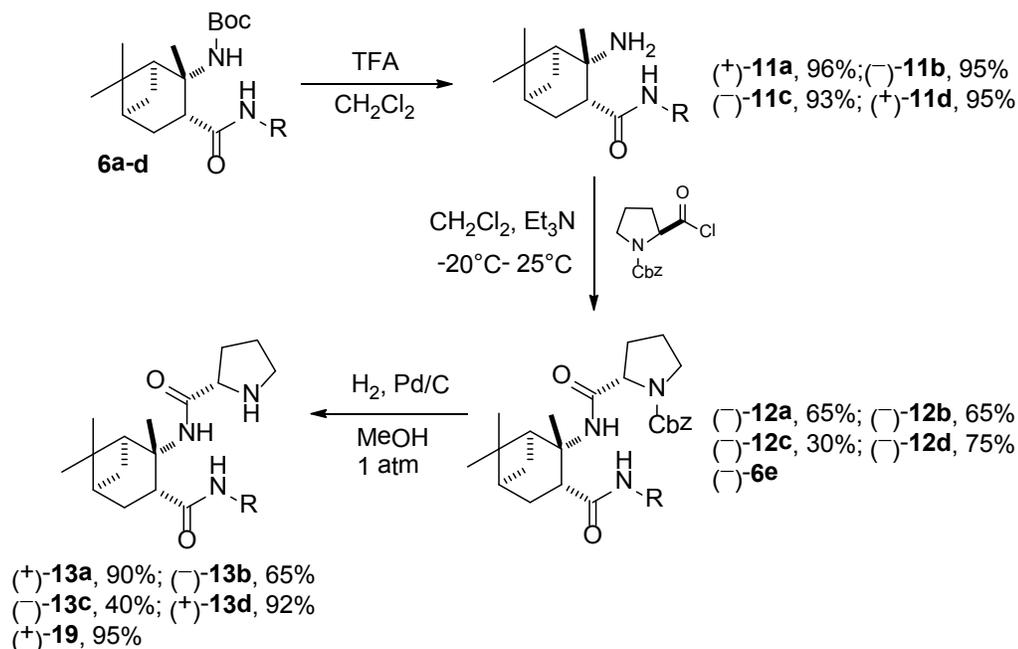


Figura 36: Ruta sintética para la obtención de los organocatalizadores quirales.

Para el acoplamiento entre el compuesto (-)-**5** y (S)-prolina para obtener el α,β -dipéptido (-)-**14** se empleó la metodología del cloruro de ácido con un rendimiento del 78%. Este resultado es superior al observado anteriormente (Figura 36), debido a que la materia prima presenta menor impedimento estérico lo que hace que la introducción del grupo (S)-prolina-Cbz sea menos complicada. Posteriormente se realizó una hidrólisis del α,β -dipéptido (-)-**14** en medio básico bajo radiación de microondas durante 50 minutos a 80 watts para la hidrólisis del ácido carboxílico, al término del tiempo de reacción solo es necesario una extracción ácido-base para obtener el compuesto (-)-**15** con un rendimiento del 95%. Por último una hidrogenólisis con Pd/C remueve el grupo protector para dar lugar al organocatalizador (-)-**16** con un excelente rendimiento del 95% (Figura 37).

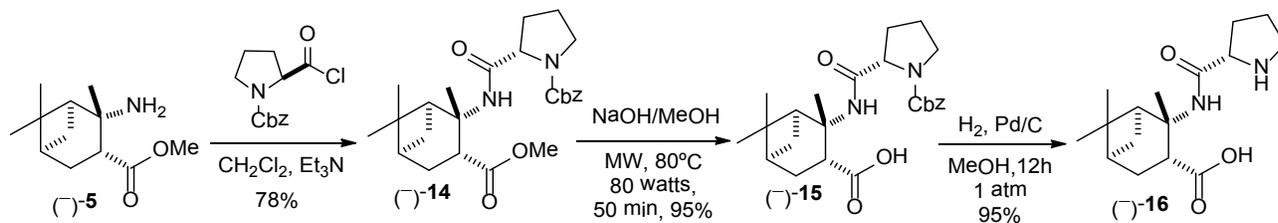


Figura 37: Síntesis del organocatalizador (-)-16.

Los mismos procedimientos utilizados para la síntesis del compuesto (-)-16 (Figura 36), fueron empleados para la obtención del tripéptido α,β,α -(-)-18 a partir del compuesto (-)-12d con un buen rendimiento (Figura 38).

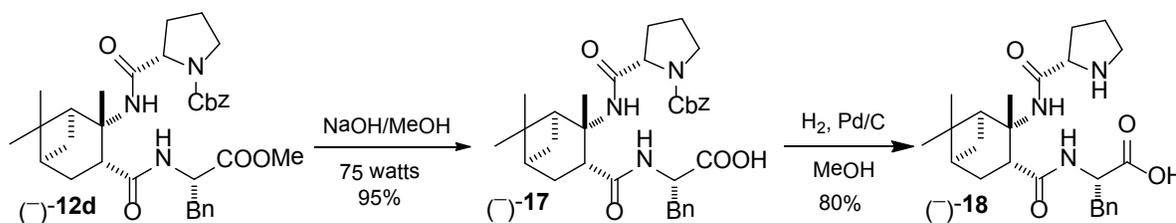
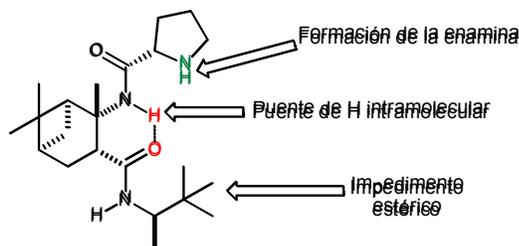


Figura 38: Síntesis del organocatalizador (-)-18 a partir (-)-12d.

Los compuestos (-)-16 y (-)-18 presentan un grupo carboxílico y se prepararon con la finalidad de evaluar el efecto del grupo ácido en la catálisis así como el papel que juegan en la discriminación quiral en la reacción aldólica ya que existen reportes de organocatalizadores que presentando estas características producen un aumento en el exceso enantiomérico en la reacción aldólica. ^(25 b)

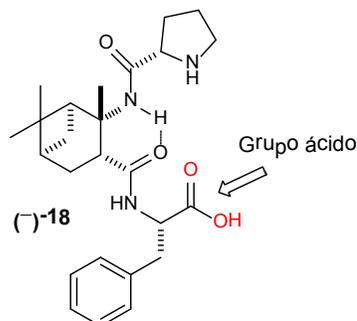
Los siete organocatalizadores sintetizados se pueden clasificar de la siguiente manera:

13a-d: Con amidas voluminosas en el grupo carbonilo del β -aminoácido original. Se anticipa que el impedimento estérico sea capaz de inducir discriminación enantiofacial en la reacción aldólica asimétrica.

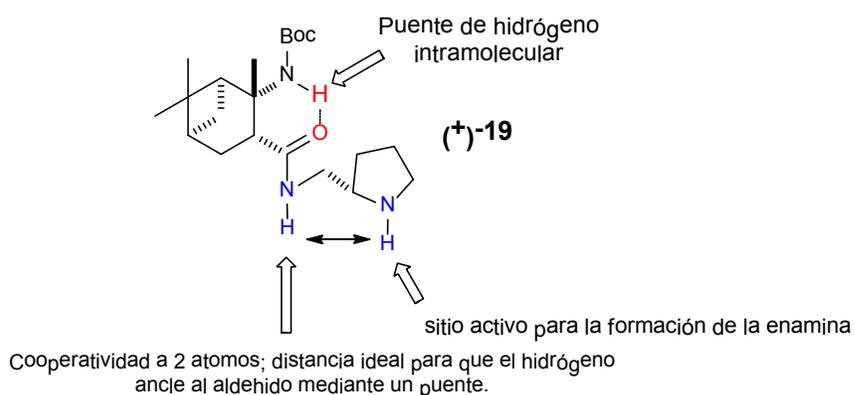


(-)-13e

(-)-16 y (-)-18: Presencia del grupo carboxílico en la cadena lateral del β -aminoácido. Panda Santanu y colaboradores, ^(25b) obtuvieron buenos resultados con una serie de catalizadores pseudopeptídicos que presentaban un grupo carboxílico terminal, por lo que funcionalizamos estos catalizadores con un grupo similar.



(+)-19: En este catalizador se incorporó una unidad de (S)-prolinamina en el grupo carbonilo del β -aminoácido en forma de amida, con la intención de formar una enamina altamente reactiva (aumento de energía del HOMO) en el estado de transición diastereomérico.



Después de una recristalización en Hexano- AcOEt (90:10) del compuesto (+)-6a se obtuvieron cristales de una calidad adecuada para difracción de rayos X de monocristal, en donde se puede apreciar la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular (Figura 39) entre el carbonilo de amida unido al sustituyente de fenilalanina y el hidrógeno de la amina de la amida de carbamato del Boc. Esta interacción le confiere una rigidez adicional a los organocatalizadores que puede ser ventajosa al momento de llevar a cabo la discriminación enantiofacial en la reacción aldólica asimétrica.

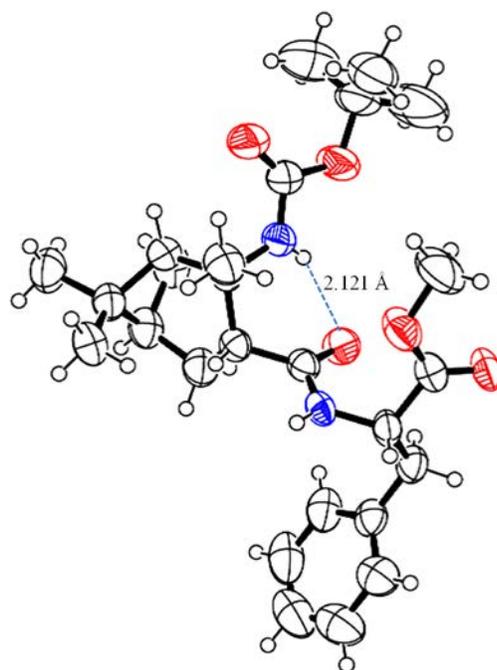


Figura 39: Estructura por rayos X del compuesto (+)-6a, en ella se muestra la conformación en estado sólido y el puente de hidrógeno intramolecular que confiere mayor rigidez a la molécula.

Parte 2: Evaluación de los organocatalizadores quirales en la reacción aldólica enantioselectiva.

Los compuestos (+)-**13a**, cuyo rendimiento global fue el más alto, y (-)-**16** que involucra menor cantidad de pasos para su preparación, se tomaron como base para las pruebas de organocatálisis. Estos 2 compuestos se consideran representativos de los 7 derivados sintetizados. En particular, fue factible optimizar las condiciones de reacción antes de realizar las pruebas con los 5 organocatalizadores restantes que se obtuvieron en menor cantidad.

Las condiciones iniciales fueron a temperatura ambiente, en condiciones libres de disolvente y por un tiempo 48 h en la reacción aldólica entre ciclohexanona y p-nitrobenzaldehído. La reacción fue monitoreada por CCF y se finalizó la adición de CH_2Cl_2 .

En los resultados de los ensayos 1, 2 y 3 de la tabla 2 se evaluó la cantidad de catalizador a utilizar, los experimentos se realizaron con el catalizador (+)-**13a** y se aprecia que los mejores rendimientos, diastereoselectividades y %ee se obtienen con 10

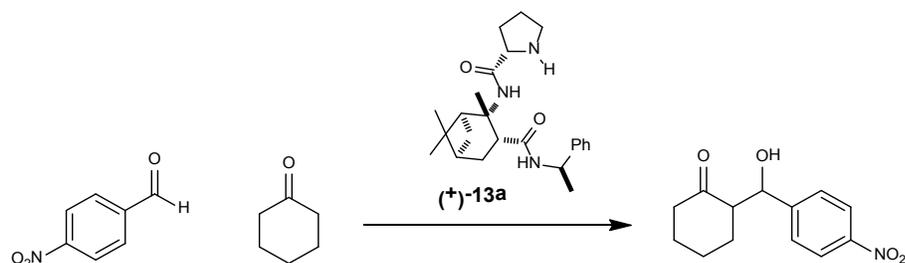
y 20 % de catalizador, por lo que estas fueron las cantidades de catalizador empleada para la optimización de las posteriores condiciones de reacción.

En los ensayos 4, 5 y 6 (20% mol de catalizador) evaluaron disolventes polares como el DMSO y el H₂O. La reacción no se completó para el caso del DMSO (ensayo 4, Tabla 2) proporcionando apenas un 35 % de rendimiento, sin diastereoselectividad y 40% de ee.

En el ensayo 5 de la Tabla 2 podemos observar los resultados de la reacción en presencia de agua cuyo fin es inducir un aumento en la cantidad de puentes de hidrógeno en comparación con el sistema sin disolvente ayudando a la activación de los reactivos, así como facilitar la proximidad requerida entre el catalizador y los sustratos, en este sentido, se ha reportado que la adición de agua en los procesos organocatalíticos induce la aceleración de la velocidad de reacción y la selectividad.^(28a) En efecto: se observó un aumento notable en el rendimiento de la reacción (95%), diastereoselectividad 33/67 y el %ee disminuye a 20% en comparación con los ensayos *neat*. En el ensayo 6 se usó ácido benzoico (PhCOOH) como aditivo (en la misma proporción estequiométrica que el catalizador). El resultado fue que después de 48 h, la presencia del aditivo ácido aceleró la reacción alcanzando un excelente rendimiento del 99%, con una diastereoselectividad del 40% pero un pobre ee del 10%.

Con base en los resultados de los ensayos 1-6 de la Tabla 2 y en vista de que los disolventes polares (H₂O y DMSO) mantienen o disminuyen el % ee, se decidió realizar los experimentos 7-11 con 10% de catalizador (los resultados con 10 y 20% no tienen variaciones considerables y se prefiere gastar menor cantidad de catalizador (por economía atómica) y 1 mL del disolvente indicado en la Tabla 2.

En estos ensayos se puede observar que la reacción aldólica catalizada por (+)-**13a**, se debe realizar en condiciones sin disolvente ni aditivos (condiciones *neat*) con 10% mol de catalizador, debido a que la adición de disolventes de diversas polaridades (MeCN, EtOH, H₂O, CH₂Cl₂, THF) no ayudan a incrementar la eficiencia del catalizador.



Ensayo ^a	% mol cat.	Solvente	Aditivo	Tiempo	% Rend. ^b	(syn/anti) ^c	% ee ^d
1	10	----	----	48h	85	40/60	40
2	20	----	----	48h	85	40/60	40
3	30	----	----	48h	80	40/60	35
4	20	DMSO	----	48h	35	50/50	40
5	20	H ₂ O	----	48h	95	33/67	20
6	20	----	PhCOOH	48h	99	30/70	10
7	10	MeCN	----	48h	76	30/70	23
8	10	EtOH	----	48h	15	36/64	25
9	10	H ₂ O	----	48h	99	22/78	20
10	10	CH ₂ Cl ₂	----	48h	60	36/64	24
11	10	THF	----	48h	42	44/56	13

Tabla 2: Experimentos realizados con el catalizador (+)-13a, para determinar las condiciones óptimas de reacción. ^a Condiciones de reacción: Cetona (2.5 mmol), aldehído (0.5 mmol); ^b Rendimiento aislado; ^c Determinado por análisis de RMN de ¹H; ^d Determinado por análisis de HPLC por columna quiral para el diastereómero *anti*.

A continuación, se decidió realizar los experimentos con el catalizador (–)-16; presenta un grupo ácido que pudiese tener una participación en el aumento de la velocidad de la reacción aldólica.

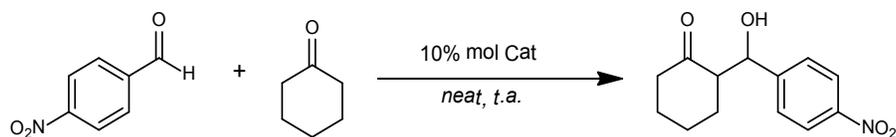
De esta manera, se realizó el ensayo 1 de la Tabla 3, en la que podemos observar que el rendimiento es comparable con los obtenidos anteriormente; sin embargo, la diastereoselectividad y el %ee disminuyen. Debido a esto, se decidió realizar los experimentos en diversas condiciones manteniendo constante al DMSO como disolvente, así como el empleo de agua y TFA como aditivos. Los resultados se presentan en los ensayos (2-5) de la Tabla 3.

El empleo de DMSO como disolvente se llevó a cabo con el objetivo de incrementar la homogeneidad del sistema, sin embargo en todos los casos el rendimiento disminuyó considerablemente seguido de un ligero aumento en la diastereoselectividad (ensayos 2 y 3) y solo para el ensayo 2 un aumento moderado en el ee.

El uso del DMSO no mejoró los parámetros deseados en la reacción aldólica, siendo el mejor resultado el ensayo 1 en condiciones *neat* donde se observa que en 48h se obtiene un rendimiento del 85% sin diastereoselectividad y con un exceso enantiomérico del 15%, por lo cual se decidió analizar el efecto de la temperatura en este sistema (ensayo 1) con el fin de tratar de mejorar la selectividad de la reacción en condiciones *neat*. El ensayo 6 se llevó a cabo a 0°C y como era de esperarse la velocidad de reacción disminuyó por lo que fue necesario aumentar el tiempo de reacción a 72 h. El rendimiento aumentó hasta un 98%, la diastereoselectividad aumentó ligeramente a un 37/63 y el ee se incrementó a 18%; es decir se observó un ligero incremento en la selectividad del sistema.

De la misma manera, los ensayos 7 y 8 fueron realizados en condiciones *neat* con los catalizadores (+)-**13d** y (-)-**18** con el fin de evaluar el efecto del grupo carboxílico del residuo de fenilalanina del tripéptido presente en el catalizador en la reacción aldólica. Los resultados se muestran en la Tabla 3, donde se observa que el rendimiento químico aumentó en presencia del catalizador (-)-**18**, lo cual sugiere que el grupo carboxílico promueve la activación del grupo aldehído, alcanzándose un rendimiento del 90% contra 73% del compuesto (+)-**13d**; sin embargo, la diastereoselectividad y el ee fueron menores.

En los ensayos 9 y 10 de la Tabla 3, se evaluó el catalizador (+)-**19** en condiciones *neat* a 24 h de reacción y con DMSO como disolvente a 48 h. Los mejores resultados se encontraron en las condiciones del ensayo 9 (*neat*), en 24h se obtuvo un rendimiento del 92%, una diastereoselectividad 60/40 y un ee del 20%.



Ensayo	Catalizador	Disolvente	Aditivo	Tiempo	%Rend.	(syn/anti)	%ee (anti)
1	(-)-16	----	----	48h	85	50/50	15
2	(-)-16	DMSO	----	72h	44	60/40	30
3	(-)-16	DMSO	H ₂ O	72h	70	56/44	14
4	(-)-16	DMSO	TFA	72h	55	50/50	14
5	(-)-16	DMSO	H ₂ O/TFA	72h	28	50/50	2
6*	(-)-16	----	----	72h	98	37/63	18
7	(+)-13d	----	----	48h	73	30/70	20
8	(-)-18	----	----	48h	90	40/60	15
9	(+)-19	----	----	24h	92	60/40	20
10	(+)-19	DMSO	----	48h	50	36/64	25

Catalizadores

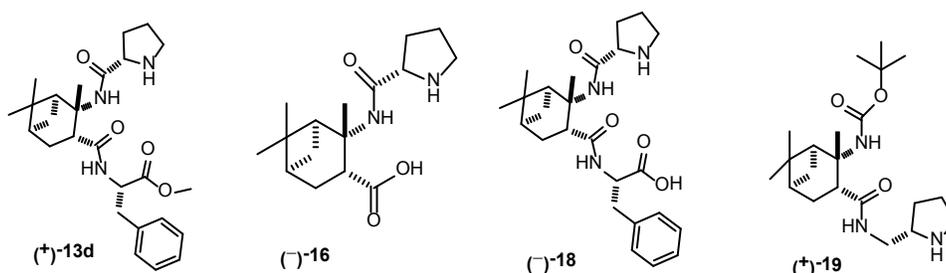
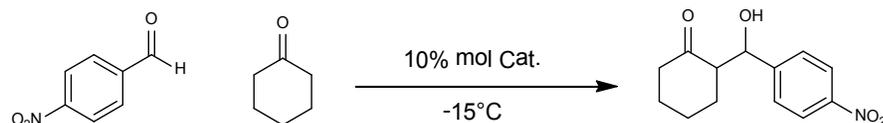


Tabla 3: Resultados con los catalizadores (+)-13d, (-)-16, (-)-18 y (+)-19. ^aCondiciones de reacción: Cetona (2.5 mmol), aldehído (0.5 mmol); ^bRendimiento aislado; ^cDeterminado por análisis de RMN de 1H; ^dDeterminado por análisis de HPLC por columna quiral para el diastereómero mayoritario (anti). *El ensayo 6 se realizó a 0°C.

Hasta este punto, solo tenemos compuestos que aceleran la reacción aldólica y que en las condiciones utilizadas en la Tabla 3 no tienen un efecto significativo en la discriminación enantiofacial. De esta manera, hemos evaluado catalizadores con impedimento estérico ((+)-13a, (+)-13d), con un grupo carboxílico en uno de los extremos ((-)-18), con el grupo carboxílico en forma de éster ((+)-13d) y uno que presenta dos átomos de nitrógeno capaces de llevar a cabo una catálisis cooperativa (-)-19, siendo el impedimento estérico y la presencia del anillo en derivado la ((+)-13a) el que proporciona mejores resultados en la reacción aldólica asimétrica desde el punto de vista de inducción quiral en condiciones libres de disolvente. El hecho de que las reacciones

procedan mejor en condiciones libres de disolvente representa una ventaja desde el punto de vista de la química verde, ya que con el fin de hacer la organocatálisis más sustentable se han desarrollado novedosas técnicas como evitar el uso de solventes tóxicos y volátiles, reemplazándolas con líquidos iónicos, medios acuosos o haciendo uso de catalizadores heterogéneos anclados a diversas resinas. En particular, se ha puesto mucha atención a los procesos organocatalíticos sin disolvente, debido a sus beneficios como el ahorro de costos, disminución del consumo de energía y la reducción de tiempos de reacción. Tomando como base el ensayo 6* de la Tabla 3, el cuál presenta un alto rendimiento y una mejora en el %ee, se concluyó que bajar la temperatura era el camino a seguir para mejorar los resultados, de esta manera, se realizaron los ensayos 1-7 con todos los organocatalizadores (Tabla 4), incrementando el tiempo de reacción de 48h a 72h en condiciones *neat* a -15°C .



Ensayo ^a	Catalizador	Tiempo	% Rend ^b	(syn/anti) ^c	%ee (anti) ^d
1	(+)-13a	72h	98	30/70	47
2	(-)-13b	72h	88	25/75	40
3	(-)-13c	72h	91	25/75	40
4	(+)-13d	72h	91	18/82	Racémico
5	(-)-16	72h	90	55/45	Racémico
6	(-)-18	72h	76	19/81	Racémico
7	(+)-19	72h	93	36/64	Racémico

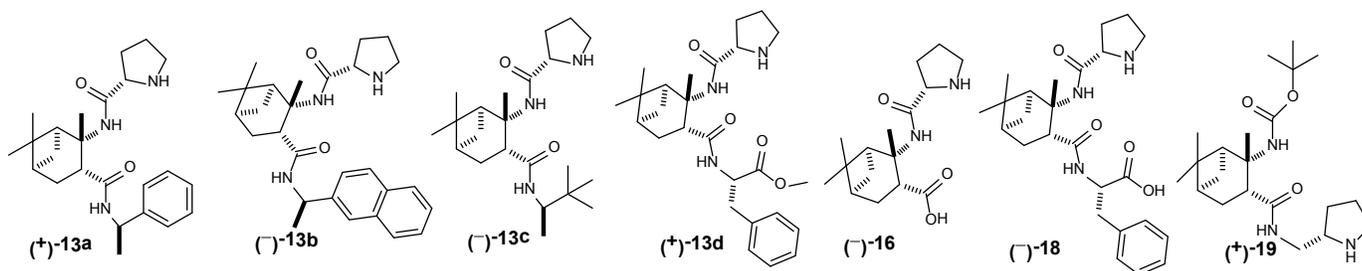


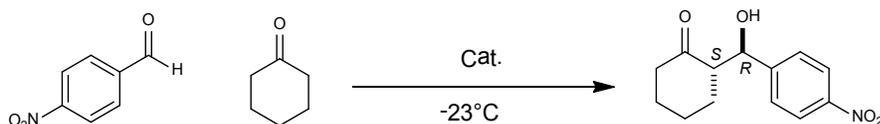
Tabla 4: Evaluación de los 7 catalizadores sintetizados para la reacción aldólica asimétrica.

^aCondiciones de reacción: Cetona (2.5 mmol), aldehído (0.5 mmol); ^b Rendimiento aislado; ^c Determinado por análisis de RMN de ^1H ; ^d Determinado por análisis de HPLC por columna quiral para el diastereómero mayoritario (*anti*).

Los resultados mostrados en la Tabla 4 son contundentes: al disminuir la temperatura se puede apreciar que los rendimientos se mantienen mayores al 76%, y que en general la diastereoselectividad aumenta en favor del diastereómero *anti*. Sin embargo el valor del ee es moderado. Para el ensayo 1 se obtuvo un 47% de ee con un excelente rendimiento del 98% y una diastereoselectividad aceptable de 7:3, con lo que se ha aumentado el %ee en 7 puntos porcentuales. En comparación con el experimento presentado en el ensayo 1 de la tabla 2 se mejora por mucho el rendimiento, así como estereoselectividad.

En los ensayos 2 y 3 se probaron los organocatalizadores (-)-**13b** y (-)-**13c**, los cuales presentan buenos rendimientos de 88 y 91%, respectivamente, y diastereoselectividades 25/75 en favor de la pareja de adición *anti*, (5 puntos mayor que para el ensayo 1 de la Tabla 2) y un exceso enantiomérico del 40%. Así mismo, los ensayos 4-7 presentan buenos rendimientos y diastereoselectividades, en especial los ensayos 4 y 6 (donde la presencia del grupo carboxílico en el organocatalizador influye de manera importante en el rendimiento de la reacción). Sin embargo, no hay enantiodiscriminación, dando como resultado productos racémicos (Tabla 4). Cabe concluir que los derivados con grupos voluminosos (ensayo 1-3, Tabla 4), fueron los más efectivos desde el punto de vista estereoselectivo.

Con los resultados obtenidos se decidió bajar más la temperatura hasta -23°C en condiciones *neat* con los catalizadores (+)-**13a**, (-)-**13b** y (-)-**13c** (Tabla 5), de manera general con los compuestos (+)-**13a** y (-)-**13b** se obtienen los mejores resultados en términos de estereoselectividad. La disminución de la temperatura permitió obtener una notable mejoría en rendimiento (88%), diastereoselectividad (15/85 en favor del producto *anti*) y un exceso enantiomérico del 80% con el catalizador (-)-**13b**.



Ensayo	Catalizador	%mol cat	Tiempo	% Rend	(syn/anti)	%ee (anti)
1	(+)- 13a	10	72h	85	15/85	78 (S,R)
2	(-)- 13b	10	72h	89	15/85	80 (S,R)
3	(-)- 13c	10	72h	93	28/72	20 (S,R)

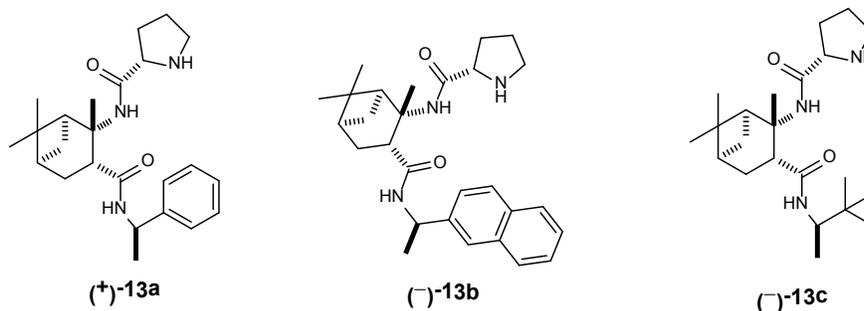


Tabla 5: Experimentos realizados a -23°C. ^aCondiciones de reacción: Cetona (2.5 mmol), aldehído (0.5 mmol); ^b Rendimiento aislado; ^c Determinado por análisis de RMN de ¹H; ^d Determinado por análisis de HPLC por columna quiral para el diastereómero mayoritario (*anti*).

La Tabla 5 refleja que el catalizador con la mayor eficiencia a -23°C es (-)-13b que da el producto de adición *anti* de configuración *S, R*. Se observa como el incremento en el efecto estérico al pasar del compuesto (+)-13a al (-)-13b tiene un efecto benéfico, sin embargo si el impedimento estérico fuera determinante en la discriminación quiral, el derivado (-)-13c que posee el sustituyente con mayor volumen debería tener una mayor discriminación quiral, sin embargo, como se puede apreciar en la Tabla 5, en este caso, el ee se abate. Por lo que asumimos que al disminuir la temperatura, estaríamos restringiendo los grados de libertad de la molécula por lo que el estado de transición diastereomérico sería más rígido en comparación con el que se tiene cuando la temperatura es de -15°C (en el momento de la formación de la enamina) lo que hace más difícil que el aldehído se oriente de manera adecuada para que el ataque se dé por la cara *Re* del mismo y por consecuencia aumente el rendimiento y disminuya el ee.

Por otro lado se puede observar que en los ensayos 1 y 2 de la Tabla 5, la presencia de los anillos aromáticos tienen un efecto positivo en la discriminación quiral un ya que de fenilo a naftilo da como resultado un aumento en el rendimiento (89%) y en el ee (80): 90% del enantiómero (*S, R*) y solo 10% del catalizador. (Figura 40).

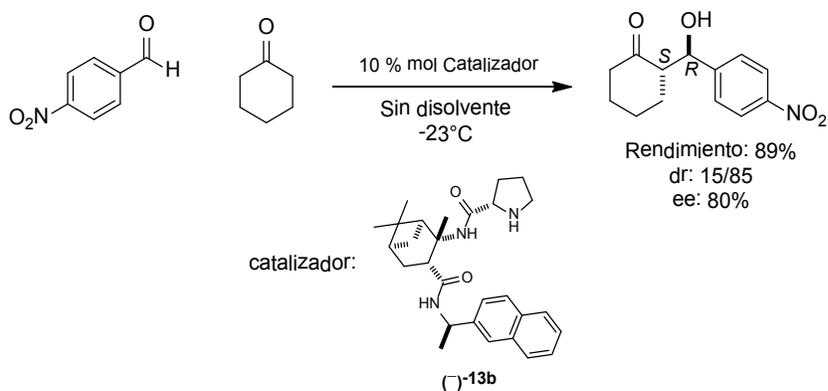


Figura 40: Mejores resultados en la reacción aldólica asimétrica catalizada con (-)-13b.

Con los resultados de la Tabla 5, podemos proponer un estado de transición para la reacción aldólica promovida con nuestros catalizadores (-)-13a y (-)-13b (Figura 41) donde tenemos la hipótesis de que el nitrógeno de la prolina forma una enamina *sin* (de acuerdo a la orientación del grupo amino y carboxilo), la enamina ataca la cara *pro-R* del aldehído ^(17e), el cual ya está orientado en esa posición debido a una interacción tipo apilamiento π con los sustituyentes fenilo y naftilo respectivamente, y de esta manera obtener el compuesto aldólico de configuración *S,R*.

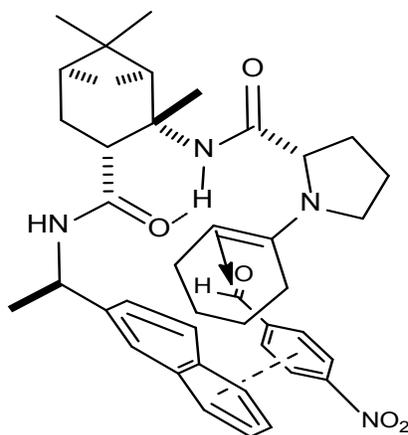


Figura 41: Estado de transición propuesto para la obtención del producto aldólico, se representa el efecto de apilamiento π .

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

El material utilizado: barras de agitación magnética, cánulas, matraces, embudos de adición, tapones y columnas de vidrio fueron secados en la estufa a 150°C antes de utilizarse, la cromatografía en placa fina se desarrolló en cromatofolios Merck de silica gel 60 F₂₅₄, utilizando luz UV y vapores de yodo como reveladores. La purificación mediante cromatografía en columna se realizó con silica gel Merck 230-400 mesh y disolventes de grado técnico. Todos los disolventes para las reacciones fueron grado analítico, solo aquellos empleados en las reacciones anhidras fueron destilados antes de su uso bajo atmosfera de N₂; el CH₂Cl₂ con P₂O₅, el THF y el éter etílico con Na⁰ y benzofenona como indicador de humedad. Los espectros de RMN ¹H y ¹³C fueron obtenidos en un equipo JEOL 500 (500.15 y 125.76 Mhz respectivamente), la temperatura se indica en aquellos casos en los cuales la muestra fue calentada para la determinación de dicho parámetro, se utilizaron CDCl₃, D₂O y DMSO-*d*₆ en la determinación de los espectros, los desplazamientos químicos están expresados en ppm de acuerdo a TMS, el cual fue nuestra referencia interna, para indicar la multiplicidad de las señales, se utilizan las abreviaturas, (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (m) múltiple y combinaciones de las anteriores.

Los espectros de masas fueron obtenidos en un equipo Hewlett-Packard HP-5986. Los espectros de masas de alta resolución, fueron obtenidos en un HPLC 1100 acoplado a MSD-TOF Agilent Technologies modelo 1969A.

En las reacciones aldólicas, la determinación de la relación diastereomérica se obtuvo a partir del espectro de RMN ¹H del crudo de reacción integrando las señales en 4.90 ppm para la pareja de diastereómeros anti y 5.49 ppm para la pareja de diastereómeros syn, en el caso de los %ee, se purificó el crudo aldólico por CC, una vez obtenido el producto aldólico purificado se inyectó en un equipo HPLC marca Waters a través de una columna quiral Chiralpak AD-H a un flujo de 1mL/min., con una fase Hexano-IPA 90:10 y se determinaron los excesos en función de las áreas obtenidas en el cromatograma.

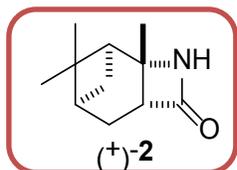
Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Electrothermal utilizando un tubo capilar abierto y no están corregidos. Las rotaciones ópticas fueron obtenidas en un polarímetro Perkin Elmer modelo 241, utilizando celdas de 0.1 dm., de longitud, para la determinación se empleó la línea D del Sodio (589 nm), la temperatura del

compartimiento de la celda se reporta en cada una de las lecturas realizadas junto con la concentración de la muestra en g/100 ml, así como el disolvente en el que se realizó la determinación. El (+) α -pineno, los reactivos, las aminas utilizadas fueron comprados a Aldrich.

Los espectros de IR fueron obtenidos en un equipo Varian y las condiciones de obtención de los espectros se detallan en cada caso.

Las reacciones activadas en microondas se realizaron en un equipo CEM de 175 watts de potencia máxima. Para las reacciones a baja temperatura se utilizó un recirculador con enfriamiento Lauda.

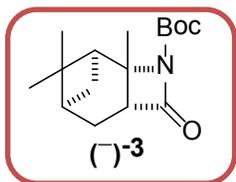
(1S,2S,5R,7S)-2,8,8-Trimetil-3-azatriciclo[5.1.1.0^{2,5}]nonan-4-ona, (+)-2.



Se siguió la metodología descrita en la literatura y sus propiedades físicas y químicas concuerdan con la misma. ^(28 b-d)

En un matraz redondo provisto de agitación magnética se colocó un embudo de adición y se purgo con N₂. Se adicionaron 5g (36.73 mmol) de (+)-1, en éter anhidro (50mL). Por otro lado, en un embudo de adición se colocaron vía cánula 10 mL de éter anhidro y 3.19 mL de CSI, se goteó la disolución de CSI al matraz con (+)-1 a T.A. Al término del goteo se mantuvo la mezcla de reacción bajo agitación durante 1h, posteriormente se añadió 100 mL de una solución 1 M de Na₂SO₃, se dejó bajo agitación vigorosa durante una hora más y a continuación se agregaron 60 mL de una solución 3.5 M de KOH. La solución llegó a un pH = 8, a partir de ese momento se dejó 12 h bajo agitación. Se extrajo con éter (3 x 30 mL), se juntaron las fases orgánicas y se concentraron en el rotavapor. Finalmente, se recristalizó de Hexano-AcOEt (9:1). Para dar 4.87 g (27.16 mmol) cristales blancos con un rendimiento del 70 %.

(1S,2S,5R,7S)-2,8,8-Trimetil-4-oxo-3-azatriciclo[5.1.1.0^{2,5}]nonano-3-carboxilato de terButilo, (-)-3.

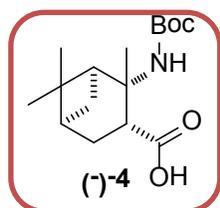


Se siguió la metodología descrita en la literatura ^(28c,d) y las propiedades químicas y físicas del producto obtenido concuerdan con las esperadas.

A una disolución de (+)-2 (4.0 g, 22.31 mmol), en 30 mL de CH₃CN a 0°C, se añadieron 10.23 g (44.62 mmol) de Boc₂O, 0.286 g (2.3 mmol) de DMAP y 30 mL

de CH₃CN. La reacción se mantuvo a 0°C por 30 minutos y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Continuando la agitación durante 24 horas. Finalmente, se evaporó el crudo de reacción y se purificó por CC en hexano-AcOEt 9:1, obteniéndose 7.18 g (90% de rendimiento) de un sólido parafinado de color.

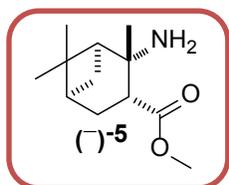
Ácido-(1S,2S,3R,5S)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxílico, (-)-4.



Se siguió el procedimiento descrita en la literatura ^(28c) y las propiedades químicas y físicas del producto concuerdan con la literatura.

En un matraz redondo provisto de agitación magnética se disolvieron 6.55 g (22.06 mmol) de la lactama (-)-3 en 180 mL de THF. Por otro lado, en un matraz Erlenmeyer se disolvieron 3.93 g LiOH en 65.58 mL de H₂O, posteriormente se añadió la disolución de LiOH a la disolución de la lactama (-)-3 y se dejó en agitación por 48 horas. Se evaporó la mezcla de reacción y se le añadió 5 mL de H₂O, se aciduló con HCl (1N) hasta pH = 3.5 y se extrajo de AcOEt (3x15 mL). Se secó con Na₂SO₄, se obtuvieron 5.90 g (90% de rendimiento) de una espuma amarilla.

(1S,2S,3R,5S)-Metil 2-amino-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato, (-)-5.



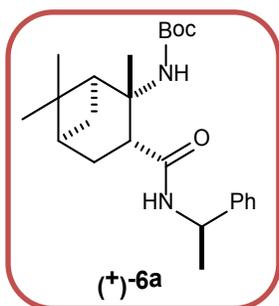
En un matraz para calentamiento en microondas, se disolvieron 0.2 g (1.11 mmol) de la lactama (+)-2 en 15 mL de una disolución al 10% v/v de HCl (conc.) en metanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo irradiación de microondas (100 Watts, 80°C, 1.5 h), se evaporó, el residuo se resuspendió en la mínima cantidad de H₂O, se basificó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Se juntaron las fases orgánicas y se evaporaron, se purificó por CC en Hexano:AcOEt (7:3) obteniéndose 0.180 g (75% de rendimiento) de un aceite ámbar sus propiedades concuerdan con la de la literatura. ^(23c)

Procedimiento general 1: Reacción de acoplamiento; compuestos 6a-e.

En un matraz de dos bocas provisto de agitación magnética se colocaron 1 equivalente del compuesto (-)-4, 1 equivalente de Et₃N en THF anhidro, la mezcla se enfrió a -10°C bajo atmósfera de N₂, posteriormente se adicionó muy lentamente 1.1 equivalentes de cloroformiato de isobutilo disuelto en THF anhidro. La mezcla resultante se dejó en agitación 2 horas a -10°C y se le adicionó gota a gota la amina correspondiente 1.05

equivalentes **6a-e** con 1.1 equivalentes de N-MM disueltos en CH₂Cl₂ anhidro. Se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se dejó bajo agitación 48 h. El disolvente se evaporó y al residuo se le adicionó 30 mL H₂O y se extrajo con 30 mL AcOEt. Posteriormente se lavó la fase orgánica con 30 mL de HCl (1N), 30 mL de solución saturada de NaHCO₃, 30 mL de salmuera y 30 mL de H₂O. La fase orgánica se secó y se evaporó. Finalmente, el producto fue purificado por CC en Hexano- AcOEt 7:3.

(1S,2S,3R,5S)-2,6,6-Trimetil-3-((R)-1-pheniletilcarbamoil)biciclo[3.1.1]heptan-2-il carbamato de terButilo, (+)-6a.



Se siguió el procedimiento general de acoplamiento utilizando 1.13 g (3.81 mmol) del compuesto (-)-**4** así como los correspondientes equivalentes de los demás reactivos, obteniéndose 1.06 g (2.54 mmol) de un sólido blanco que corresponde a un rendimiento del 70%. p.f.: 118-120°C. R_f: 0.33 (Hexano-AcOEt 9:1), [α]₂₄^D +70 (c 1, MeOH).

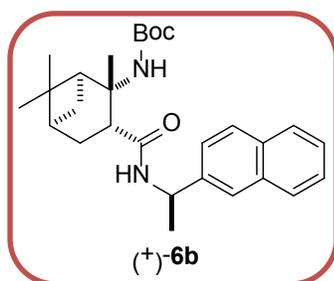
IR (FT, Sin disolvente): 3510, 3361, 3056, 2978, 1695, 1640, 1516, 1365, 1274, 1065, 761 cm⁻¹.

¹H NMR (500.16 MHz, CDCl₃): δ= 1.02 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 1H, CH), 1.26 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 9H, tBu), 1.51 (d, J= 7 Hz, 3H) CH₃, 1.55 (s, 3H, CH₃), 1.96-2.20 (m, 4H), 2.6-2.72 (m, 2H), 5.15 (q, J= 7.15 Hz, 1H, CH), 5.98 (d, J= 7.45 Hz, 1H, NH), 6.27 (s, 1H, NH), 7.25 (m, 1H, H_{AR}), 7.33 (m, 4H, H_{AR}).

¹³C NMR (125.76 MHz, CDCl₃): δ= 21.3, 23.6, 27.1, 28.5, 28.8, 29.4, 31.1, 38.4, 40.2, 48.3, 49.1, 50.8, 57.6, 78.2, 126.2, 127.4, 128.7, 142.7, 154.6, 173.5.

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calculado para: C₂₄H₃₇N₂O₃: 401.2799; encontrado: 401.2804.

(1S,2S,3R,5S)-2,6,6-Trimetil-3-((R)-1-(naftalen-2-yl)etilcarbamoil)biciclo[3.1.1]heptan-2-ilcarbamato de Terbutilo, (+)-6b.



Se siguieron las condiciones del procedimiento de acoplamiento empleando 0.576 g (1.28 mmol) del compuesto (-)-**4**. Obteniéndose 0.417 g de una espuma blanca que corresponde a un rendimiento del 72%, R_f: 0.5 (Hexano:AcOEt 7:3), [α]₂₄^D +58 (c 1, MeOH).

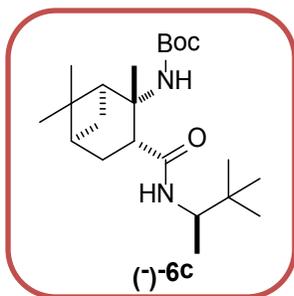
IR (FT, sin disolvente): 3310, 2974, 2927, 1714, 1690, 1496, 1364, 1249, 1162, 1060, 777 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (s, 3H, CH_3), 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.31 (d, J = 11.45 Hz, 1H, CH), 1.34 (s, 3H, CH_3), 1.41 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.70 (d, J =6.45 Hz, 3H, CH_3), 1.97-2.23 (m, 4H), 2.61-2.69 (m, 2H), 5.90 (q, J = 7.10 Hz, 1H, CH), 6.01 (d, J = 7.25 Hz, 1H, NH), 6.60 (s, 1H, NH), 7.43-7.54 (m, 4H, H_{AR}), 7.83 (dd, J = 8.10, 25.4 Hz, 2H, H_{AR}), 8.06 (d, J = 8.35 Hz, 1H, H_{AR}).

^{13}C NMR (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 20.10, 23.56, 26.85, 28.69, 28.95, 29.55, 31.40, 38.45, 40.33, 45.43, 48.27, 50.78, 57.61, 78.29, 122.76, 123.84, 125.16, 126.11, 126.76, 128.72, 128.79, 131.11, 134.00, 137.37, 154.68, 173.34.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3$: 451.2955; encontrado: 451.2967.

(1S,2S,3R,5S)-3-((R)-3,3-dimetilbutan-2-ilcarbamoil)-2,6,6 trimetil bicyclo [3.1.1] heptan-2-il carbamato de terButilo, (-)-6c.



Se siguió el procedimiento general de acoplamiento 0.460 g (1.55 mmol) del compuesto (-)-4, obteniéndose 0.384 g (1.0 mmol) de un sólido blanco que corresponde a un rendimiento del 65%, p.f.: 64-66 $^{\circ}\text{C}$; R_f : 0.5 (Hexano-AcOEt 7:3), $[\alpha]_{24}^D$ -12 (c 1, MeOH).

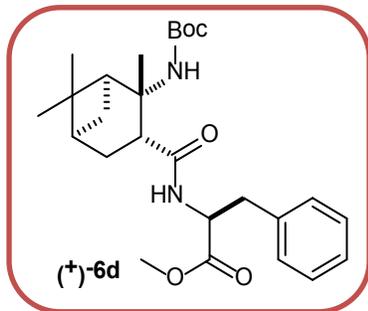
IR (FT, sin disolvente): 3353, 3220, 2973, 2872, 1697, 1636, 1513, 1366, 1253, 1167, 1064 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.03 (s, 3H, CH_3), 1.07 (d, J =6.90, 3H, CH_3), 1.26 (s, 4H, CH_3 y CH traslapados), 1.33 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 1.61 (s, 3H, CH_3), 1.93-2.20 (m, 4H), 2.66 (t, J =8.75 Hz, 2H), 3.95 (q, J =2.85 Hz, 1H, CH), 5.52 (d, J =9.75 Hz, 1H, NH), 6.28 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 16.40, 23.71, 26.27, 26.94, 28.54, 28.80, 30.85, 34.39, 38.50, 40.29, 49.23, 50.75, 53.12, 57.32, 78.17, 154.56, 173.27.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para: $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3$: 381.3112; encontrado: 381.3113.

(S)-2-(((1S,2S,3R,5S)-2-((terbutoxicarbonil)amino)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1] heptano-3-carboxamido)-3-fenil propanoato de metilo, (+)-6d.



Se siguió el procedimiento general de acoplamiento utilizando 0.562 g (1.67 mmol) del compuesto (-)-4, obteniéndose 0.498g (1.08 mmol) de un sólido blanco; con un rendimiento del 65%, p.f. = 118°C, R_f = 0.33 (Hexano-AcOEt 9:1), $[\alpha]_D^{24}$ +53 (c 1, CHCl₃).

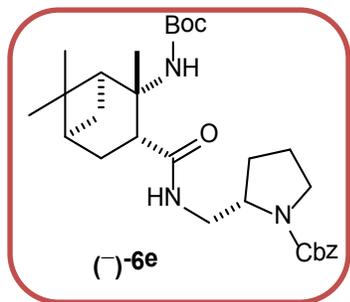
IR (FT, sin disolvente): 3332, 2954, 2928, 1743, 1714, 1658, 1497, 1443, 1365, 1251, 1211, 1173, 1060. 752 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (s, 3H, CH₃), 1.25 (m, 1H), 1.26 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 9H, *t*-Bu), 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.93-2.20 (m, 4H), 2.66-2.69 (m, 2H), 3.19 (ddd, J = 5.6, 13.95, 33.6 Hz, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.93 (m, 1H, CH), 6.17 (d, J = 7.30 Hz, 1H, NH), 6.25 (s, 1H, NH), 7.20-7.30 (m, 5H, H_{AR}).

¹³C NMR (125.76 MHz, CDCl₃): δ = 19.06, 23.63, 28.62, 31.10, 37.64, 38.48, 40.19, 48.11, 50.85, 52.62, 53.61, 54.77, 57.54, 71.40, 78.42, 127.39, 128.71, 129.36, 129.56, 135.48, 154.55, 172.01, 174.01.

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calculado para: C₂₆H₃₉N₂O₅: 459.2853; encontrado: 459.2853.

(S)-2-(((1S,2S,3R,5S)-2-((terbutoxicarbonil)amino)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1] heptano-3-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo, (-)-6e.



Se siguió el procedimiento general de acoplamiento utilizando 0.736 g (2.48 mmol) del compuesto (-)-4, obteniéndose 0.472 g (0.91 mmol) de una espuma blanca, con un rendimiento del 50%, R_f = 0.32 (Hexano-AcOEt 7:3) $[\alpha]_D^{24}$ - 42 (c 0.56, CH₃Cl).

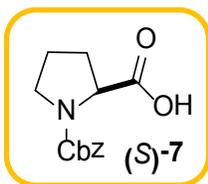
IR (FT, neat): 3225, 2941, 1695, 1499, 1412, 1249, 1167, 1103, 1061, 1020 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (s, 3H, CH₃), 1.21 (d, J = 10 Hz, 1H, CH), 1.24, (s, 3H, CH₃), 1.30 (s, 9H, *t*Bu), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.71- 2.11 (m, 10H), 2.60 (t, J = 5.75 Hz, 1H), 3.01-3.08 (m, 1H), 3.30-3.37 (señal ancha, 4H), 3.72 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 5.07 (d, J= 1.7 Hz, 2H), 6.9 (s, 1H, NH), 7.30-7.35 (m, 5H, H_{AR}), 8.0 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 19.26, 23.36, 23.47, 26.93, 28.16, 28.82, 29.56, 29.74, 31.94, 38.45, 40.88, 41.86, 43.81, 46.08, 46.96, 51.75, 66.50, 77.80, 127.86, 128.1, 128.79, 137.75, 154.10, 154.91. 175.29.

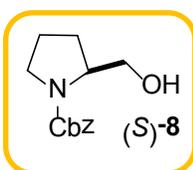
MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para: $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5$: 514.3275; encontrado: 514.3277.

Ácido-(S)-1-((benciloxi)carbonil)pirrolidin-2-carboxílico, (S)-7.



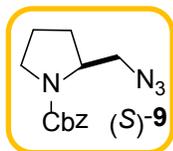
Se siguió el procedimiento utilizado por Juaristi y colaboradores para su preparación. En un matraz de dos bocas, a una disolución de 5g (20.05 mmol) de (S)- prolina en 30 mL de NaOH 3N, se colocaron 2 embudos de adición uno cargado con 30 mL de solución de NaOH 3N y otro con 6.8 mL (47.63) de Cbz-Cl, se adicionó el contenido de los dos embudos de tal manera que la velocidad de adición de la disolución de NaOH fue mayor que la velocidad de adición del Cbz. Se dejó bajo agitación vigorosa durante 48 h, la mezcla de reacción se extrajo con éter etílico (3 x 10 mL) y posteriormente se llevó a pH = 3, se reextrajo con AcOEt (3 x 30 mL), finalmente se evaporó el disolvente, obteniéndose 9.7g (38.91 mmol) de un sólido blanco con un rendimiento del 90% (3 x 30 mL) y $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -62.4$. Las propiedades del producto obtenido concuerdan con los datos de la literatura $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -60.4$, rendimiento 87%.^(29 a,b)

(S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo, (S)-8.



A una mezcla heterogénea de NaBH_4 (3.71 mmol) en THF (15 mL), se le agregó 548 mg de (S)-7 (2.32 mmol), a 0°C . La mezcla resultante se agitó por 1 hora, (desprendimiento de H_2) antes de agregar 4.64 mmol de BF_3OEt_2 . Después de 4 horas bajo agitación, se le agregó poco a poco 3 mL de agua, así como NaOH en forma de pellets hasta que se dejó de burbujear, y se continuó la agitación por 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 30 mL de AcOEt y se lavó con HCl (1 N). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por CC (Hexano.AcOEt 3:1), obteniéndose 380 mg (1.62 mmol) de un aceite incoloro que representa un 70% de rendimiento, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -44.5$, lo cual concuerda con la literatura $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -40.2$, rendimiento: 74%.^(29c)

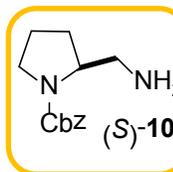
(S)-2-(azidometil) pirrolidin-1-carboxilato de bencilo, (S)-9.



Procedimiento similar al reportado en la literatura: Una solución de HN₃ en benceno se preparó a partir de NaN₃ y H₂SO₄, y su concentración se determinó por titulación con NaOH (0.1 N) y fenolftaleína como indicador. ^(29d)

A una disolución 0.13 M de (S)-8 (0.235 g, 1 mmol) en benceno y enfriada a 0°C, se añadió 1.1 mmol (0.288 g) de Ph₃P, seguido de la solución (valorada) gota a gota de HN₃ (1.1 mmol) y el DIAD 1.1 mmol (di isopropil azo dicarboxilato). La solución resultante se agitó por 50 min a temperatura ambiente. El benceno fue evaporado y el producto se purificó por CC (Hexano-AcOEt 3:1). Obteniéndose 0.182 g (0.7 mmol) de un aceite incoloro con un rendimiento del 70%, $[\alpha]_D^{24} = -44.7$. Literatura $[\alpha]_D^{24} = -46.57$, rendimiento= 78%. ^(29e)

(S)-2-(aminometil) pirrolidin-1-carboxilato de bencilo, (S)-10.



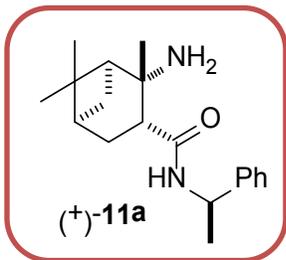
Se preparó una disolución (1 M) de (S)-9 (4.03 mmol) en 4 mL de THF y se añadió 4.03 mmol (0.910 g) PPh₃ y 6.04 mmol (0.108 g) de H₂O. La solución se dejó bajo agitación durante 12 h a temperatura ambiente, el crudo de reacción, fue concentrado y purificado por CC (MeOH: CH₂Cl₂). Obteniéndose 0.773 g (82% de rendimiento) de un aceite ligeramente amarillo literatura $[\alpha]_D^{24} = -40.9$, rendimiento= 40%. ^(29f)

Procedimiento general 2: Remoción del grupo Boc. Compuestos 11 (a-d).

Las amido-amidas 6a-d (1 equivalente) se trataron con ácido trifluoro acético (0.4 mL/mmol) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente por 12h. La mezcla resultante fue concentrada y el producto se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío.

Los compuestos numerados como: (+)-11a, (-)11b, (-)11c, (+)-11d se obtuvieron siguiendo el procedimiento general 2.

(1S,2S,3R,5S)-2-Amino-2,6,6-trimetil-N-((R)-1-feniletil)biciclo[3.1.1]heptane-3-carboxamida, (+)-11a.



Se obtuvieron 0.329 g (1.09 mmol) de un aceite amarillo que corresponde a un rendimiento 96%, $R_f = 0.60$ (CH_2Cl_2), $[\alpha]_D^{24} = +47$ (c 1, MeOH)

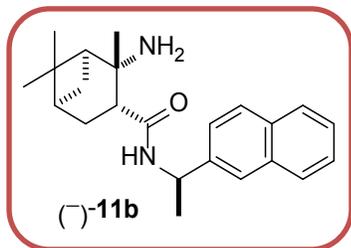
IR (FT, sin disolvente): 3737, 3362, 3301, 3217, 3030, 2980, 2916, 1175, 1645, 1556, 1453, 1383, 1264, 1128, 890 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ (s, 3H, CH_3), 1.18 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH), 1.22 (s, 3H, CH_3), 1.24 (s, 3H, CH_3), 1.49 (d, $J = 5$ Hz, 3H, CH_3), 1.73 (dd, $J = 5.65, 11.1$ Hz, 1H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 2H), 2.73 (dd, $J = 6.9, 10$ Hz, 1H), 5.13 (m, 1H, CH), 6.34 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, NH), 7.22-7.37 (m, 5H, H_{AR}).

^{13}C NMR (125.76 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.02, 23.73, 28.12, 28.35, 30.12, 31.36, 39.36, 39.95, 48.08, 49.11, 55.20, 55.74, 126.27, 127.44, 128.82, 143.77, 173.83$.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$: 301.2274; encontrado: 301.2269.

(1S,2S,3R,5S)-2-Amino-2,6,6-trimetil-N-((R)-1-(naftalen-2-il)etil)bicyclo[3.1.1]heptanil-3-carboxamida, (-)-11b.



Se obtuvieron 0.396 g (1.12 mmol) de un aceite amarillo, con un rendimiento del 95%; $R_f = 0.60$ (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1), $[\alpha]_D^{24} = -16$ (c 1, MeOH).

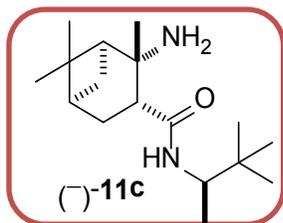
IR (FT, sin disolvente): 3249, 3053, 2924, 2250, 2165, 2039, 1647, 1597, 1536, 1509, 1199, 1775, 1127, 829 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (s, 3H, CH_3), 1.11 (s, 3H, CH_3), 1.22 (s, 3H, CH_3), 1.68 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.91-2.04 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 2H), 2.72 (dd, $J = 7.05, 10.3$ Hz, 1H), 5.96 (quin, $J = 7.15, 10.62, 21.58$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, NH), 7.46-7.56 (m, 4H, H_{AR}), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{AR}).

^{13}C NMR (125.76 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.08, 23.70, 28.14, 28.45, 30.35, 31.31, 39.36, 39.98, 44.97, 48.27, 55.16, 55.78, 122.61, 123.66, 125.29, 126.08, 126.62, 128.43, 128.92, 134.06, 138.77, 173.75$.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$: 351.2431; encontrado: 351.2436.

(1S,2S,3R,5S)-2-Amino-N-((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptanil-3-carboxamida, (-)-11c.



Se obtuvieron 0.357g (1.26 mmol) de un aceite amarillo; rendimiento: 93%; $R_f = 0.60$ (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1), $[\alpha]_D^{24} = -37$ (c 1, MeOH).

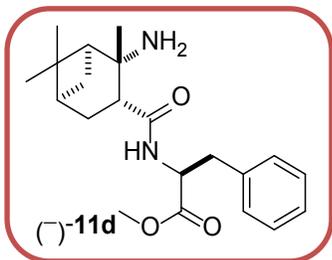
IR (FT, sin disolvente): 3440, 3316, 2959, 2869, 1639, 1547, 1474, 1377, 1201, 1129, 1068, 932 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91$ (s, 9H, *t*-Bu), 1.01 (s, 3H, CH_3), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.23 (s, 3H, CH_3), 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.81 (t, $J = 5.6$, 1H), 1.90-1.94 (m, 1H), 2.02-2.04 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.33 (s, 2H, NH_2), 2.73 (dd, $J = 7.3$, 10.15, 1H), 3.78-3.87 (m, 1H), 6.02 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, NH).

^{13}C NMR (125.76 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.5$, 23.7, 26.19, 26.57, 28.19, 28.56, 30.72, 31.25, 33.93, 39.37, 40.06, 48.24, 53.20, 55.25, 55.62, 70.88, 173.88.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$: 281.2587; encontrado: 281.2584.

(S)-2-((1S,2S,3R,5S)-2-Amino-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptane-3-carboxamido)-3-fenilpropanoato de metilo, (+)-11d.



Se obtuvieron 0.306 g (0.85 g) de un aceite amarillo; rendimiento: 95%; $R_f = 0.40$ (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1), $[\alpha]_D^{24} = +30$ (c 1, MeOH).

IR (FT, sin disolvente): 3277, 3070, 3030, 2916, 2869, 1737, 1637, 1552, 1454, 1379, 1217, 1036, 983, 929, 848, 821.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (s, 3H, CH_3), 1.23 (s, 3H, CH_3), 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.84 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.91-1.99 (m, 3H), 2.1-2.23 (m, 3H), 2.7533-2.7872 (dd, $J = 6.85$, 10.1 Hz, 1H), 3.08-3.12 (dd, $J = 6.25$, 13.9 Hz, 1H), 3.17-3.21 (dd, $J = 5.7$, 13.9, 1H), 3.72 (s, 3H, OMe), 4.84-4.88 (dd, $J = 6.1$, 13.3, 1H), 6.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, NH) 7.1-7.29 (m, 5H, H_{AR}).

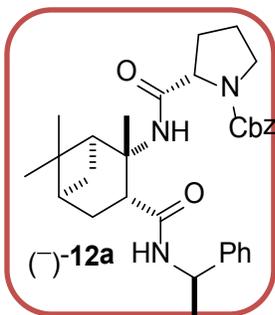
^{13}C NMR (125.76MHz, CDCl_3): $\delta = 23.71$, 28.05, 28.23, 30.10, 30.65, 31.03, 37.56, 39.33, 39.90, 47.26, 52.54, 53.44, 55.09, 127.22, 128.70, 129.30, 136.07, 172.55, 174.35.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$: 359.232919; encontrado: 359.232912.

Procedimiento general 3: reacción de acoplamiento; compuestos **12 a-d** y **(-)-14**.

El cloruro de oxalilo, (1.2 equivalentes) se agregó a una disolución en agitación de **(S)-7** y DMF (1%) en CH₂Cl₂ anhidro a 0°C, observándose un desprendimiento de gas (HCl). Terminada la adición se dejó llegar a temperatura ambiente, la reacción se monitoreó mediante cromatografía en placa. Después de 2h, el disolvente se removió y se secó el producto en la bomba de vacío, posteriormente se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro y se le agregó muy lentamente a una disolución de los compuestos **11 (a-d)** y **(-)-5** (1 eq), con Et₃N (2.0 eq) en CH₂Cl₂ anhidro a -20 °C. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente bajo agitación por 48 h. Al crudo de reacción, se le agregó CH₂Cl₂ y agua y se extrajo. La fase orgánica se lavó con HCl (1N), con solución saturada de NaHCO₃ y finalmente con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó. Y los productos **12 (a-d)** y **(-)-14** fueron purificados por CC (CH₂Cl₂: AcOEt, (9:1)).

(S)-2-(((1S,2S,3R,5S)-2,6,6-Trimetil-3-(((R)-1-feniletil)carbamoil)biciclo[3.1.1] heptan-2-il)carbamoil)pirrolidinil-1-carboxilato de bencilo, (-)-12a.



Se siguió el procedimiento general 3 de acoplamiento; obteniéndose 0.143 g (0.27 mmol) de una espuma blanca; rendimiento: 65%; $R_f = 0.37$ (CH₂Cl₂-AcOEt 9:1); $[\alpha]_D^{24} = -8$ (c 0.5, CHCl₃).

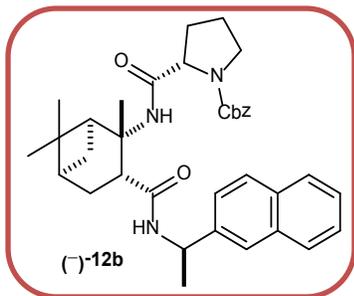
IR (FT, sin disolvente): 3286, 3064, 3031, 2956, 2925, 2871, 2233, 2214, 2183, 2163, 2111, 1708, 1645, 1518, 1407, 1355, 1118 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): $\delta = 1.05$ (s, 3H, CH₃), 1.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H, CH₃), 1.37 (d, J = 6.95 Hz, 3H, CH₃), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.63-1.65 (m, 1H, CH), 1.72-1.81 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 3H), 2.01-2.05 (m, 2H), 2.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 9.35 Hz, 1H, CH), 3.36-3.38 (m, 1H), 3.47-3.49 (m, 1H), 3.85-3.87 (m, 1H), 4.87 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 7.16-7.30 (m, 10H, H_{AR}), 8.42 (d, J = 22.05, 1H, NH).

¹³C NMR (125.76 MHz, DMSO-d₆ 120°C): $\delta = 22.05, 23.40, 23.80, 26.28, 29.56, 30.08, 32.26, 39.51, 45.55, 45.61, 47.15, 48.56, 48.68, 51.40, 58.58, 61.79, 61.88, 66.42, 126.63, 127.14, 128.63, 137.64, 144.25, 154.28, 170.27, 174.25$.

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calculado para C₃₂H₄₁N₃O₄: 532.3169; encontrado: 532.3166.

(S)-2-(((1S,2S,3R,5S)-2,6,6-Trimetil-3-(((R)-1-(naftalen-2-il)etil)carbamoil)biciclo [3.1.1]heptan-2-il)carbamoil)pirrolidinil-1-carboxilato de bencilo, (-)-12b.



Se siguió el procedimiento general 3, obteniéndose 0.312 g (0.54 mmol) de una espuma amarilla; rendimiento: 65%; $R_f = 0.48$ (CH_2Cl_2 -AcOEt 9:1); $[\alpha]_D^{24} = -9.6$ (c 0.52, CHCl_3).

IR (FT, sin disolvente): 3282, 2974, 2362, 2162, 1983, 1846, 1704, 1642, 1519, 1446, 1407, 1356, 1119, 990 cm^{-1} .

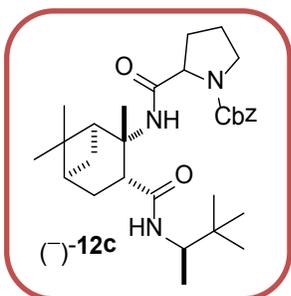
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 , 120 °C): $\delta = 1.03$ (s, 3H, CH_3),

1.11 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.20 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3), 1.53 (d, $J = 6.80$ Hz, 3H, CH_3), 1.73-1.91 (m, 5H), 2.05 (m, 2H), 2.72 (t, $J = 5.65$ Hz, 1H, CH), 3.05 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.46 (ancha, 1 H), 3.85-3.87 (m, 1H), 4.80-4.84 (m, 2H), 5.68-5.73 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 5H, H_{AR}), 7.42-7.51 (m, 3H, H_{AR}), 7.56 (d, $J = 6.95$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.86 (d, $J = 7.90$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.07 (d, $J = 8.35$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.58 (ancha, 2H, 2NH).

^{13}C NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 21.36, 23.35, 23.85, 26.26, 29.62, 30.21, 30.71, 32.43, 38.51, 41.07, 45.25, 47.13, 51.43, 58.64, 61.64, 66.37, 123.34, 124.04, 125.72, 126.02, 126.62, 127.56, 127.89, 128.03, 128.54, 129.02, 131.23, 134.20, 137.63, 139.60, 154.64, 170.17, 174.52$.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_4$: 582.3326; encontrado: 532.3320.

(S)-2-(((1S,2S,3R,5S)-3-(((R)-3,3-Dimetilbutan-2-il)carbamoil)-2,6,6-trimetilbiciclo [3.1.1]heptan-2-il)carbamoil)pirrolidinil-1-carboxilato de bencilo, (-)-12c.



Se siguió el procedimiento general 3, obteniéndose 0.130 g (0.25 mmol) de un aceite amarillo; rendimiento: 30%; $R_f = 0.34$ (CH_2Cl_2 -AcOEt 9:1), $[\alpha]_D^{24} = -20$ (c 0.5, CHCl_3).

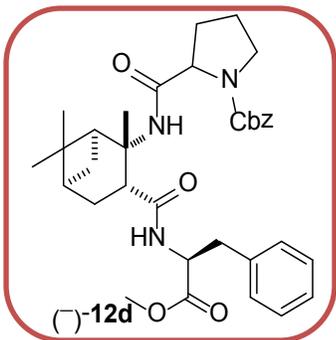
IR (FT, sin disolvente): 3304, 2965, 2361, 2341, 2167, 2036, 1980, 1708, 1645, 1516, 1444, 1406, 1357, 1243, 1176, 1122, 1092, 746, 697 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 , 120 °C): $\delta = 0.83$ (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.06 (s, 3H, CH_3), 1.11 (d, $J = 9.85$ Hz, 1H), 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.73-1.89 (m, 5H), 1.96-2.02 (m, 3H), 2.78 (t, $J = 5.45$ Hz, 1H), 3.04 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H),

3.37-3.51 (m, 2H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.94 (dd, $J = 3.15, 8.6$, 1H), 5.01-5.05 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 5H, H_{AR}), 7.70 (d, $J = 8.95$ 1H, NH), 8.52 (s, 1H, NH).

MS-TOF: m/z $[M + H]^+$ calculado para $C_{36}H_{46}N_3O_4$: 512.3482; encontrado: 512.3480.

(2S)-2-(((1S,2S,3R,5S)-3-((1-Metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamoil)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)carbamoil)pirrolidinil-1-carboxilato de bencilo, (-)-12d.



Se siguió el procedimiento general 3, obteniéndose 0.355 g (0.61 mmol) de un aceite amarillo; rendimiento: 75%; $R_f = 0.33$ (CH_2Cl_2 -AcOEt 9:1, $[\alpha]_D^{24} = -20$ (c 1, MeOH).

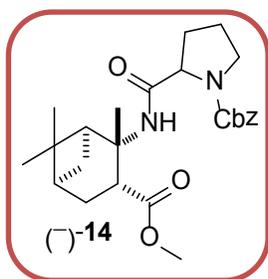
IR (FT, sin disolvente): 3272, 3059, 3029, 2972, 2948, 2358, 2257, 2125, 1744, 1702, 1652, 1518, 1442, 1407, 1356, 1246, 1209, 1177, 1116, 1089, 1051, 1026, 1007, 820, 739, 698, 620 cm^{-1} .

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$, 120 °C): $\delta = 1.03$ (s, 3H, CH_3), 1.08 (d, $J = 10.25$ Hz, 1H), 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H, CH_3), 1.75-1.86 (m, 5H), 1.96-2.01 (m, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.38-3.41 (m, 1H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.94-3.96 (m, 1H), 4.61 (dd, $J = 7.4, 14.60$ Hz), 4.98 (s, 2H), 7.13-7.29 (m, 10H, H_{AR}), 7.93 (s, 1H, NH), 8.45 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (125.76 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 23.39, 23.83, 26.08, 29.52, 30.03, 30.81, 31.36, 32.14, 37.37, 38.47, 45.09, 45.17, 47.20, 51.42, 52.15, 54.23, 58.62, 61.91, 66.60, 126.95, 126.99, 127.68, 127.99, 128.69, 129.48, 137.38, 137.58, 154.75, 170.31, 172.01, 175.58$.

MS-TOF: m/z $[M + H]^+$ calculado para $C_{34}H_{44}N_3O_6$: 590.3224; encontrado: 590.3227

(S)-2-(((1S,2S,3R,5S)-3-(Metoxicarbonil)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)carbamoil)pirrolidinil-1-carboxilato de bencilo, (-)-14.



Se siguió la metodología descrita por el procedimiento general 3, obteniéndose 0.833 g (1.87 mmol) de una espuma amarilla; rendimiento: 78%; $R_f = 0.35$ (CH_2Cl_2 -AcOEt 9:1); $[\alpha]_D^{24} -60$ (c 0.5, $CHCl_3$).

IR (FT, sin disolvente): 3380, 2949, 2362, 2163, 1707, 1680, 1521, 1404, 1355, 1198, 1176, 1114, 697 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C): 1.00 (s, 3H, CH₃), 1.11 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H, CH₃), 1.49 (s, 3H, CH₃), 1.78-2.11 (m, 7H), 2.56 (t, J = 5.65 Hz, 1H, CH), 3.05 (t, J = 9.15 Hz, 1H, CH), 3.18 (s, 1H, CH), 3.41 (t, J = 1.05, 2H, CH₂), 3.58 (s, 3H, CH₃), 4.07 (dd, J = 3.35, 8.9 Hz, 1H, CH), 5.05 (s, 2H, CH₂), 6.99 (s, 1H, NH), 7.25-7.31 (m, 5H, H_{AR}).

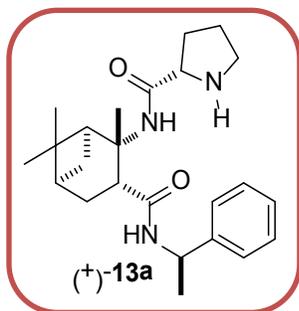
^{13}C NMR (125.76 MHz, DMSO- d_6): δ = 23.52, 23.91, 26.95, 29.17, 30.6, 29.59, 31.17, 38.6, 46.05, 47.37, 52.20, 52.36, 59.04, 61.81, 66.79, 127.82, 128.14, 128.72, 137.43, 154.99, 170.86, 175.49.

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calculado para C₂₅H₃₅N₂O₅: 443.2540; encontrado: 443.2540.

Procedimiento general 4: Remoción del grupo Cbz; obtención de los compuestos **13 a-d**, (-)-**16**, (-)-**18**, (+)-**19**.

A una disolución de los compuestos **12 a-d**, (-)-**15**, (-)-**17** y (-)-**6e** en metanol, se le agregó 10% p/p de catalizador Pd/C (10% p/p), y posteriormente se dejó bajo agitación en atmosfera de H₂ (1 atm.). Después de transcurridas 48 horas, la mezcla de reacción fue filtrada y lavada con metanol y el filtrado se concentró. Los productos se purificaron por CC (CH₂Cl₂: MeOH 9:1).

(S)-N-((1S,2S,3R,5S)-2,6,6-Trimetil-3-(((R)-1-feniletil)carbamoil)biciclo[3.1.1]heptan-2-il) pirrolidinil-2-carboxamida, (+)-**13a**.



Se obtuvieron 0.306 g (0.768 mmol) de una espuma amarilla; rendimiento: 90%; R_f = 0.35 (CH₂Cl₂-MeOH 9:1); $[\alpha]_D^{24}$ = +14 (c 0.48, CHCl₃).

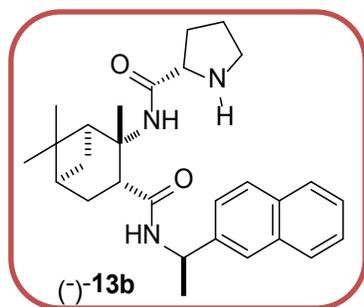
IR (FT, sin disolvente): 3265, 2928, 2869, 2356, 2343, 2164, 2031, 1970, 1638, 1509, 1446, 1241, 756, 698 cm⁻¹.

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (s, 3H, CH₃), 1.08 (d, J = 10.45 Hz 1H, CH), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.48 (d, J = 7.00 Hz, 3H, CH₃), 1.51-1.64 (m, 1H, CH), 1.62-1.68 (m, 1H), 1.72 (s, 3H, CH₃), 1.81-1.89 (m, 1H), 1.94-2.01 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.27-2.31 (m, 1H, CH), 2.72-2.82 (m, 4H, 2 CH₂), 3.20-3.23 (m, 1H), 5.09 (quin, J = 7.00, 10.65, 14.20 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H, H_{AR}) 7.28-7.31 (m, 4H, H_{AR}), 8.45 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 22.36, 23.64, 25.76, 26.84, 28.54, 29.32, 30.56, 30.61, 38.55, 40.17, 47.05, 48.39, 49.70, 50.66, 58.42, 61.34, 126.40, 127.18, 128.47, 143.95, 172.91, 174.48.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$: 398.2802; encontrado: 398.2803.

(S)-N-((1S,2S,3R,5S)-2,6,6-Trimetil-3-(((R)-1-(naftalen-2-il)etil)carbamoil)biciclo[3.1.1]heptan-2-il) pirrolidinil-2-carboxamida, (-)-13b.



Se obtuvieron 0.139 g (0.310 mmol) de una espuma blanca; rendimiento: 65%; R_f = 0.38 (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1); $[\alpha]_D^{24}$ = -0.14 (c 0.50, CHCl_3).

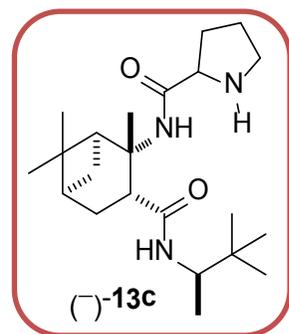
IR (FT, sin disolvente): 3254, 3052, 2985, 2929, 2868, 2357, 2162, 2035, 1638, 1509, 1374, 1241, 1119, 1028, 799, 777, 749 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (s, 3H CH_3), 1.14 (m, 1H), 1.23 (s, 3H, CH_3), 1.54 (s, 3H, CH_3), 1.67 (d, J = 3.25 Hz, 3H, CH_3), 1.82-1.88 (m, 1H), 1.94-1.96 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.12-2.16 (m, 4H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.73-2.83 (m, 4H), 3.38-3.40 (m, 1H), 5.91 (dd, J = 7Hz, 13Hz, 1H,) 6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H, NH), 7.41-7.51 (m, 4H, H_{AR}), 7.75-7.84 (m, 2H, H_{AR}), 8.11-8.13 (m, 1H, H_{AR}), 8.73 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 20.95, 23.53, 25.80, 26.57, 28.67, 29.52, 30.81, 31.09, 38.52, 40.24, 45.57, 47.08, 48.11, 50.59, 58.58, 61.35, 122.90, 123.57, 125.21, 126.02, 126.45, 128.27, 128.85, 130.96, 133.91, 138.67. 173.13, 173.97.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$: 448.2958; encontrado: 448.2962.

(S)-N-((1S,2S,3R,5S)-2,6,6-Trimetil-3-((R)-2,3,3-trimetilbutanoil)biciclo[3.1.1]heptan-2-il)pirrolidinil-2-carboxamida, (-)-13c.



Se obtuvieron 0.040 g (0.105 mmol) de una espuma blanca; rendimiento: 40%; R_f = 0.33 (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1); $[\alpha]_D^{24}$ = -44 (c 0.45, CHCl_3).

IR (FT, sin disolvente): 3735, 3621, 2999, 2896, 2779, 2356, 1982, 1715, 1647, 1506, 1366, 1163, 1038, 1026, 718.

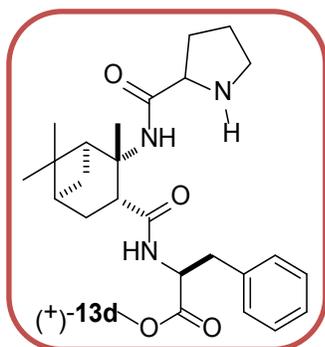
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 , 120 $^\circ\text{C}$): δ = 0.86 (s, 9H, ^tBu), 0.99 (s, 3H, CH_3), 1.06 (s, 3H, CH_3), 1.13-1.18 (m, 1H), 1.23 (s, 3H, CH_3), 1.52 (d, J = 7.8 Hz, 3H, CH_3), 1.55-1.65 (m, 3H), 1.79-1.99 (m, 3H), 2.04-2.07 (m,

1H), 2.73 (dd, J = 5.10, 10.8 Hz), 2.84-2.87 (m, 2H), 3.02-3.06 (m, 2H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 7.59 (s, 1H, NH), 8.65 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (125.76 MHz, CDCl₃): δ = 16.10, 23.47, 25.7, 26.49, 26.80, 29.52, 29.92, 31.81, 31.6, 34.3, 34.49, 38.57, 46.43, 46.92, 51.36, 53.04, 58.48, 62.15, 173.75.

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calculado para C₂₂H₄₀N₃O₂: 378.3115; encontrado: 378.3117.

(S)-3-fenil-2-((1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-2-((S)-pirrolidina-2-carboxamido)bicyclo [3.1.1]heptane-3-carboxamido)propanoato de metilo, (+)-13d.



Se obtuvieron 0.160 g (0.35 mmol) de una espuma blanca; rendimiento: 92%; R_f = 0.5 (CH₂Cl₂-MeOH 9:1); [α]_D²⁴ = +17 (c 0.5, CHCl₃).

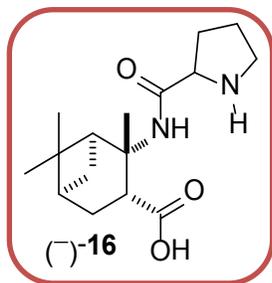
IR (FT, neat): 3186, 3029, 2932, 2441, 2166, 1982, 1743, 1660, 1650, 1524, 1443, 1378, 1247, 1212, 1177, 1114, 1082, 1031, 993, 747, 700, 591 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (s, 3H, CH₃), 1.11 (d, J = 10.6 Hz), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.49 (s, 3H, CH₃), 1.69-1.81 (m, 2H), 1.97-2.10 (m, 4H), 2.16-2.25 (m, 2H), 2.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 9.15 Hz, 1H), 3.04-3.08 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.76 (s, 3H, OMe), 4.07-4.13 (m, 1H), 4.81-4.85 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH), 7.14-7.26 (m, 5H, H_{AR}), 8.73 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (125.76 MHz, CDCl₃): δ = 23.48, 25.15, 26.22, 28.79, 29.89, 30.49, 31.99, 37.73, 38.47, 40.17, 46.23, 46.60, 50.37, 52.73, 53.92, 59.72, 60.12, 127.23, 128.67, 128.83, 129.45, 136.11, 167.98, 172.07, 174.93.

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calculado para C₂₆H₃₈N₃O₄: 456.2857; encontrado: 456.2857.

Ácido-(1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-2-((S)-pirrolidinil-2-carboxamido)bicyclo [3.1.1] heptane-3-carboxílico, (-)-16.



Se obtuvieron 0.294 g (1 mmol) de una espuma color rosa pálido; Rendimiento: 95%; R_f = 0.33 (CH₂Cl₂-MeOH 9:1); [α]_D²⁴ = -32 (c 0.56, CHCl₃).

IR (FT, sin disolvente): 2925, 2913, 2357, 2232, 2166, 1677, 1591, 1504, 1378, 1270, 953, 934, 822, 730 cm⁻¹.

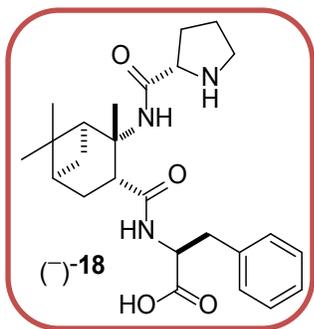
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.02 (s, 3H, CH₃), 1.09 (d, J =

10.1 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H, CH₃), 1.57 (s, 3H, CH₃), 1.59 (m, señal traslapada, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.84-1.89 (m, 2H), 2.03-2.10 (m, 3H), 2.71-2.98 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 8.51 (s, 1H).

¹³C NMR (125.76 MHz, DMSO-d₆): δ = 23.60, 25.86, 27.03, 29.34, 29.75, 30.76, 31.10, 38.54, 46.63, 47.06, 52.05, 52.2, 58.75, 61.77, (2 señales) 173.02.

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calculado para C₁₆H₂₇N₂O₃: 295.2016; encontrado: 295.2019 .

Ácido (S)-3-fenil-2-((1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-2-((S)-pirrolidinil-2-carboxamido) bicciclo [3.1.1]heptane-3-carboxamido)propanoico, (-)-18.



Se obtuvieron 0.113 g (0.25 mmol) Espuma blanca; rendimiento: 80%; R_f = 0.15 (CH₂Cl₂-MeOH 8:2); [α]_D²⁴ = 14 (c 0.6 CHCl₃).

IR (FT, sin disolvente): 3256, 2918, 2850, 2161, 1978, 1681, 1681, 1557, 1412, 1207, 1184, 1134, 1044, 924, 842, 723, 699, 651, 620, 581 cm⁻¹.

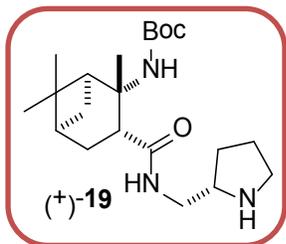
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (s, 3H, CH₃), 1.23 (ancha 5H), 1.44-1.56 (m, 4H), 1.92-2.26 (m, 7H), 2.49 (s, 1H), 2.91

(ancha, 2H), 3.13-3.48 (M, 3H), 4.23 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 7.08-7.42 (m, 5H, H_{AR}), 8.83 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (125.76 MHz, CDCl₃): δ = 23.41, 25.95, 28.84, 29.78, 32.01, 37.84, 38.47, 40.28, 45.92, 46.96, 50.32, 55.53, 55.81, 59.47, 60.03, 126.79, 128.32, 129.62, 129.72, 137.39, 166.88, 174.68, 175.80

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calculado para C₂₅H₃₆N₃O₄: 442.2700; encontrado: 442.2704.

((1S,2S,3R,5S)-2,6,6-Trimetil-3-(((S)-pirrolidin-2-ilmetil)carbamoil)bicciclo[3.1.1] heptan-2-il)carbamato de terButilo, (+)-19.



Se obtuvieron 0.120 g (0.32 mmol) de una espuma amarilla; rendimiento: 95%; R_f = 0.33 (CH₂Cl₂-MeOH 1:1); [α]_D²⁴ = +40 (c 0.5, CHCl₃).

IR (FT, neat): 3589, 3385, 3320, 3093, 2998, 2361, 2165, 2040, 1716, 1633, 1495, 1444, 1367, 1249, 1161, 1024 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H, CH₃), 1.26 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 9H, t-Bu), 1.56 (s, 3H, CH₃), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.75-1.81 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.28-2.33 (b, 1H), 2.61-2.64 (m, 1H),

2.72-2.76 (m, 1H), 2.80-2.99 (m, 3H), 3.31-3.32 (m, 1H), 3.51-3.52 (m, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.65 (s, 1H).

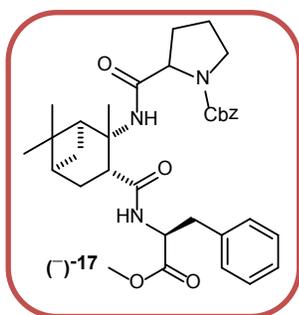
^{13}C NMR (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 23.6, 26.0, 26.9, 28.5, 28.9, 29.1, 29.3, 31.3, 38.5, 40.2, 43.9, 46.4, 47.9, 51.1, 57.5, 57.7, 78.3, 154.7, 174.5, 179.0.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_3$: 380.2907; encontrado: 380.2908.

Procedimiento general 5. Preparación del α,β -di péptido (-)-15 y del α,β,α -tripéptido (-)-17.

A una solución de los compuestos (-)-14 y (-)-12d (1 equivalente) en metanol (1 mmol en 15 mL) se le agregaron 2.5 equivalentes de NaOH y se dejó bajo agitación durante 10 min. La mezcla se calentó a reflujo bajo irradiación de microondas (90 watts, 80°C, 50 min). La mezcla se evaporó en rotavapor, el crudo se disolvió en agua, se llevó a pH= 2, y se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase orgánica separada fue secada con Na_2SO_4 y se concentró.

2-(((1S,2S,3R,5S)-3-(((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamoil)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)carbamoil)pyrrolidina-1-carboxilato de bencilo, (-)-17.



Se obtuvieron 0.180 g (0.31 mmol) de una espuma blanca que corresponde a un rendimiento del 95%, R_f = 0.3 (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1). $[\alpha]_D^{24} = -29$ (c 0.5, CHCl_3).

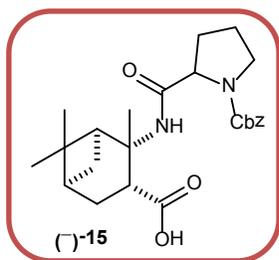
IR (FT, sin disolvente) 3299, 3254, 3064, 3031, 2930, 2360, 2224, 2184, 2161, 2017, 1979, 1647, 1603, 1521, 1498, 1442, 1409, 1357, 1263, 1243, 1181, 1117, 1090, 988, 738, 697, 615, 563 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 120 °C) δ = 1.01 (s, 3H, CH_3), 1.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H, CH_3), 1.24 (s, 1H), 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.80-1.88 (m, 5H), 1.98-2.05 (m, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.71-2.75 (m, 1H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.39-3.51 (m, 2H), 3.93-3.98 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 7.04-7.31 (m, 10 H, $\text{H}_{\text{aromático}}$), 7.74 (s, 1H, NH), 8.58 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (125.76 MHz, CDCl_3) δ = 23.5, 23.9, 26.1, 29.6, 30.1, 30.9, 32.4, 34.0, 38.4, 44.2, 45.7, 47.2, 51.3, 55.9, 58.7, 61.9, 66.5, 126.1, 127.7, 128.1, 128.7, 130.1, 137.7, 139.4, 170.3, 174.1, 174.4, 175.0.

MS-TOF m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_6$: 576.3068; encontrado: 576.3068.

Ácido-(1S,2S,3R,5S)-2-(1-((Benziloxi)carbonil)pirrolidin-2-carboxamido)-2,6,6-trimetil- biciclo[3.1.1]heptano-3-carboxílico, (-)-15.



Se obtuvieron 0.320 g (0.74 mmol) de una espuma blanca que corresponde a un rendimiento del 95. Rf = 0.5 (CH₂Cl₂-MeOH, 8:2).

$[\alpha]_D^{24} = -90$, (c 0.56, CHCl₃).

IR (FT, sin disolvente) 2972, 2924, 2359, 1659, 1521, 1416, 1355, 1117, 1029, 986, 955, 919, 743 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 120 °C) δ = 1.00 (s, 3H CH₃), 1.12 (d, J = 9.80 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 1H), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.76- 1.86 (m, 4H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.06-2.13 (m, 2H), 2.77 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 4.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 7.24-7.32 (m, 5H, H_{aromático}), 9.03 (s, 1H).

¹³C NMR (125.76 MHz, CDCl₃) δ = 23.6, 24.3, 26.5, 29.3, 30.0, 30.4, 31.6, 32.7, 38.3, 46.8, 47.5, 50.7, 57.9, 61.4, 66.3, 127.5, 128.0, 128.1, 128.7, 128.9, 137.7, 154.6, 170.3, 179.0

MS-TOF m/z [M + H]⁺ calculado para C₂₄H₃₃N₂O₅: 429.2383; encontrado: 429.2384

Método general 6: Reacción aldólica enantioselectiva; evaluación de los catalizadores.

Procedimiento *neat* (en ausencia de disolvente)

En un vial limpio y seco y provisto de agitación magnética, se pesó 10% mol del organocatalizador y se le añadieron 5 equivalentes de ciclohexanona. La mezcla resultante se dejó bajo agitación por 30 min para favorecer la formación de la enamina. Una vez transcurridos 30 min, se le agregó 1 equivalente del *p*-nitro benzaldehído y se dejó bajo agitación durante el tiempo indicado marcado en las tablas 2-5. En el caso de las reacciones a baja temperatura, la mezcla catalizador-ciclohexanona se enfrió antes de la adición del *p*-nitro benzaldehído.

Procedimiento para las reacciones en presencia de aditivos.

En un vial limpio y seco y provisto de agitación magnética, se pesó 10% mol del organocatalizador y del aditivo. A esta mezcla se añadió 5 equivalentes de ciclohexanona, se dejó bajo agitación por 30 min para favorecer la formación de la

enamina. Posteriormente, se agregó 1 equivalente del *p*-nitro benzaldehído y se dejó bajo agitación durante el tiempo que marcan las tablas 2-5. En el caso de las reacciones a baja temperatura, la mezcla catalizador-ciclohexanona se enfrió antes la adición del *p*-nitro benzaldehído.

Procedimiento para reacciones en disolvente.

En un vial limpio y seco y provisto de agitación magnética, se pesó 10% mol del organocatalizador, se añadió 5 equivalentes de ciclohexanona, y el disolvente a utilizar. La mezcla resultante se agitó por 30 min para favorecer la formación de la enamina. Posteriormente se le agregó 1 equivalente de *p*-nitro benzaldehído y se continuo la agitación durante el tiempo que marcan las tablas 2-5. En el caso de las reacciones a baja temperatura, la mezcla catalizador-ciclohexanona se enfrió antes de la adición del *p*-nitro benzaldehído.

VI. CONCLUSIONES

- I) Se sintetizaron y caracterizaron 7 organocatalizadores quirales derivados de la pirrolidina acoplados al α -(+)-pineno mediante la ruta sintética presentada en la figura 31, así como la evaluación de dichos organocatalizadores, llevando a cabo la optimización de las condiciones para la catálisis de la reacción aldólica asimétrica, alcanzando buenos rendimientos y un buen ee en condiciones libres de disolvente (Figura 40).
- II) La reacción de acoplamiento de la (S)-prolina con el β -aminoácido derivado del (+)- α -pineno no procede a través del método del anhídrido mixto así que se prefirió utilizar el cloruro de ácido de la (S)-prolina para llevar a cabo dicha transformación.
- III) Las reacciones efectuadas bajo radiación de microondas presentaron un ahorro considerable de tiempo ya que en 1 hora se realizó la hidrólisis de los compuestos (+)-**13d** y (-)-**15** así como la apertura de la lactama (+)-**2** en condiciones ácidas.
- IV) En las pruebas de organocatalisis las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción aldólica fueron a -23°C siendo el organocatalizador (-)-**13b** el que presenta la mayor eficiencia en la reacción aldólica asimétrica (Figura 40).

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Aitken, R. A.; Kilényi, S. N. *Asymmetric Synthesis*. **1992**, Chapman & Hall. Cambridge.
2. a) Morrison, J. D.; Mosher, H. S. *Asymmetric Organic Reactions*, **1976**, American Chemical Society: Washington. b) Juaristi, E. *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*. Wiley: New York, **1991**. c) Blaser, H.-U. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935-952. d) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*. Wiley: New York, **1994**.
3. Hannesian, S. *Total Synthesis of Natural Products, the "Chiron" Approach*; Pergamon, Oxford, **1983**.
4. Dewick, M. P. *Medicinal Natural Products*, John Wiley and Sons: New York, **2001**.
5. a) Juaristi, E. "Obras 1 Artículos de Divulgación", *El Colegio Nacional*, México, **2012**. b) Collins, A. N.; Sheldrake, G.; Crosby, J. *Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*, John Wiley & Sons: New York **1995**. c) Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas III, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 734-735. d) Malkov, A. V.; Stewart-Liddon Angus, J.P.; Teplý, F.; Kober, L. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 4011-4025. e) Weng, J.; Al, H.-B.; Luo, R.-S.; and Lu, G. *Chirality*, **2012**, 24, 271-275.
6. Dalko, I. P.; Moisan L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138 – 5175.
7. S. Pizzarello.; Weber A. L.. *Science*. **2004**, 303, 1151.
8. Fuente: SciFinder bajo el término organocatalysis.
9. a) List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1730 – 1734 b) Juaristi, E. *Educación Química*. **2010**, 22 (1), 12-14.
10. List, B.; Lerner R. A.; Barbas III, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396.
11. a) Ahrendt, K. A.; Borths, MacMillan, W. C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244. b) MacMillan, W. C. D. *Nature*. **2008**, 455, 304-307. c) Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend B.; Bertelsen, S.; Jorgensen, K. A. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 632-649. d) Liang-Qiu L.; Xiao-Lei, A.; Jia-Rong, C.; Wen-Jing. X. *Synlett* **2012**, 23, 490–508.
12. a) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138-6171. b) Dalko, P.I. *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and experimental procedures*, Wiley-VCH New York, **2007**.

13. a) Probst, N.; Madarász, Á.; Valkonen, A.; Pápai, I.; Rissanen, K.; Neuvonen, A.; Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8495-8499. b) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012-10014. c) Dudziski, K.; Pakulska, M. A.; Kwiatkowski P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4222-4225.
14. Berkersel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH Verlag: Weinheim, **2005**, 10.
15. a) List, B.; Seayad, J.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *22*, 719-724.
16. a) Palomo, C.; Vera, S.; Mielgo, A.; Gómez-Bengoia, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984 –5987. b) Steiner, D. D.; Mase, N.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3706 –3710. c) Machajewski, D. T.; Wong, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352 –1374.
17. a) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569. b) Modern aldol reaction; Marhrwald, R., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**; Vols. 1-2. c) Aldol Reaction; Marhrward, R. Ed.; Springer: Berlin Heidelberg, **2009**. d) Tokuda, O.; Kano, T.; Gao, W.-G.; Ikemoto, T.; Marouka, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5103-5105. e) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475-2479.
18. a) Panev, S.; Linden, A.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2001**, *12*, 1313–1321. b) Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; Khan, Saeed I.; Houk K. N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 77-82. c) Dimitrov, V.; Dibrikov, G.; Genov M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1323–1329. d) Rosner, T.; Sears, P. T.; Nugent, W. A.; Blackmond, D. G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2511–2513. e) Steiner, D.; Sethofer, S. D.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1477–1483.
19. Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 486.
20. a) Malkov, A. V.; Bell, M.; Vassieu, M.; Bugatti, V.; Kocovský, P. *J. Mol. Catal.*, **2003**, *196*, 179-186. b) Knühl, G.; Sennhenn, P.; Helmchen, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1845. c) Malkov, A. V.; Bell, M.; Stara, I. G.; Kocovský, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3045-3047. d) Gavryushin, A.; Polborn, K.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2004**, *15*, 2279. e) Collomb, P.; von Zelewsky, A. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1998**, *9*, 3911-3917. f) Szakonyi, Z.; Balázs, Á.; Martinek, T.; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry.* **2006**, *17*, 199-204. g) Malkov, A. V.; Pernazza, D.; Bell, M.;

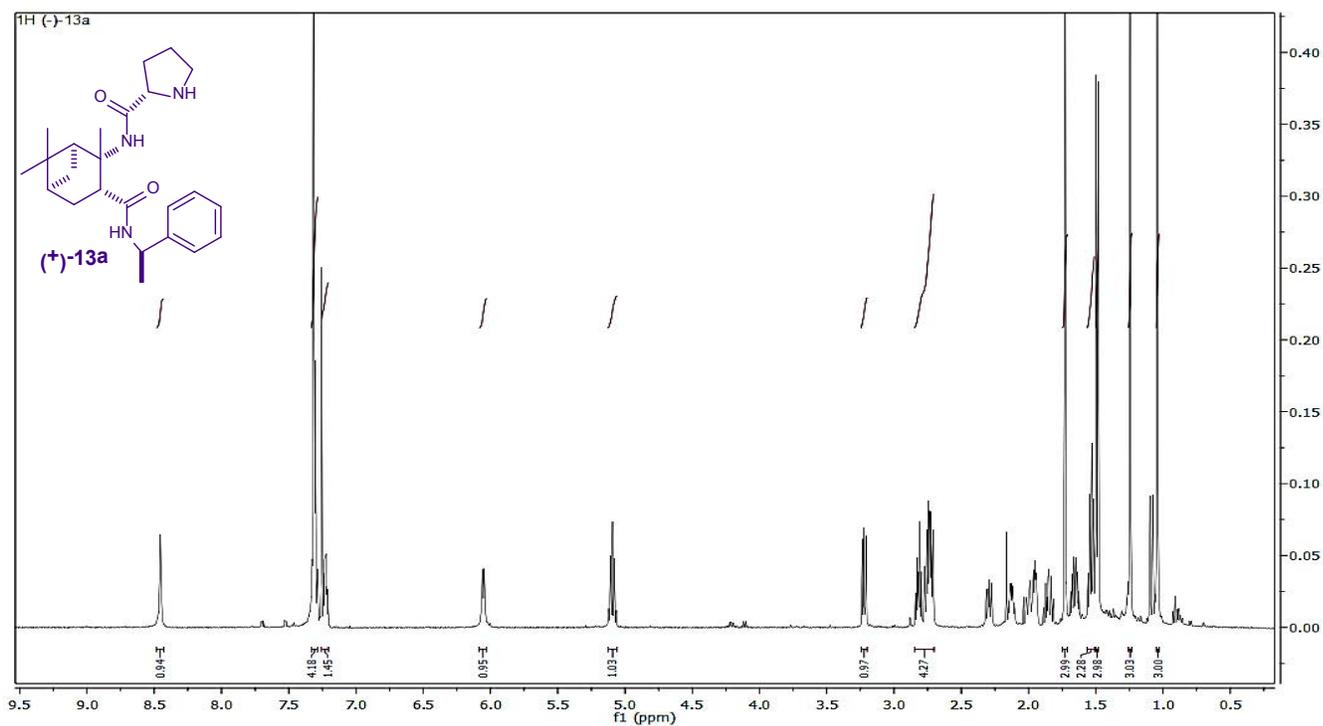
- Bella, M.; Massa, A.; Teplý, F.; Meghani, P.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4727.
21. a) Groselj, U.; Ricko, S.; Steve, J.; Stanovnik, B. *Chirality* **2012**, *24*, 412. a) Reddy, R. J.; Lee, P.-H.; Magar, D. R.; Chen, J.-H.; Chen, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 353. b) Zhou, Y.; Liu, Q.; Gong, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7618. c) Weng, J.; Ai, H.-B.; Luo, R.-S.; Lu, G. *Chirality*. **2012**, *24*, 271. d) Anwar S.; Lee P.-H.; Chou, T.-Y.; Chang, C.; Chen, K. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1171.
22. a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748. Ver los ejemplos de reacciones en cascada y dominó: b) Enders, D.; Hüttl, Grondall, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570-1581. c) Enders, D.; Hüttl M. R. M.; Grondall, C.; Raabe, G. *Nature*, **2006**, *441*, 861-863. d) Enders, D.; Hüttl, M. R. M.; Runsink, J.; Raabe, G.; Wendt, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 467-469.
23. Orlandi, M.; Benaglia, M.; Raimondi, L.; Celentano, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2346-2354.
24. a) Zou, W.; Ibrahim, I.; Dziedzic, P.; Sundén, H.; Córdova, A. *Chem. Comm.* **2005**, 4946-4948. b) Durini, M.; Sahr, F. A.; Kuhn, M.; Civera, M.; Gennari, C.; Piarulli, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5599-5607. c) Wu, F.-C.; Da, C.-S.; Du, Z.-X.; Guo, Q.-P.; Li, W. P.; Yi, L.; Jia, Y.-N.; Ma, X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4812-4818.
25. a) Wennemers, H.; Neuburguer, M.; Wiesner, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10103-10109. b) Santanu, P. Pearson, A. *J. Org. Lett.* **2011**, *13*, 5548-5551.
26. a) Chen, J.-R.; An, X.-L.; Zhu, X.-Y.; Wang, X.-F.; Xiao, W.-J. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 6006-6009. b) Samanta, S.; Liu, J.; Bodda, R.; Zhao, C.-G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8464-8473. c) Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Chen, X.-H.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 9285-9289.
27. a) Hernández J., G.; Juaristi E. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 5396-5409. b) Hernández J., G.; Juaristi E. *Educ. Quím.* **2013**, *24*, 96-102. c) Hernández J., G.; Juaristi E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1464-1467.
28. a) Young, Y.; Marcus, R. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5492-5502. b) Szakonyi, Z.; Fülöp, F. *Arkivok*. **2003**, *XIV*, 225-232. c) Szakonyi, Z.; Martinek, T. A.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2007**, *18*, 2442-2447. d) Szakonyi, Z.; Martinek, T. A.; Sillanpää R.; Fülöp F. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2008**, *19*, 2296-2303.

29. a) Wünsch, E.; Graf, W.; Keller, O.; Keller, W.; Wersin, G. *Synthesis*, **1986**, *11*, 958-960. b) El Faram, A.; Albericio, F.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557-6602 b) Lu, L.; An, X.; Chen, J.; Xiao, W. *Synlett.* **2012**, *23*, 490.c) Marc Rodriguez, M.; Llinares, M.; Doulut, S.; Heitz, A.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32 (7)*, 923-926. d) Wolff, H. *The Schmidt Reaction. Organic Reactions.* **2004**, 307–336. e) Lelais, G.; Micuch, P.; Josien-Lefebve, D.; Rossi, F.; Seebach D. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 3131-3159. f) Wang, J.; Li, H.; Lou B.; Zu, L.; Hua Guo, H.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4321 – 4332.

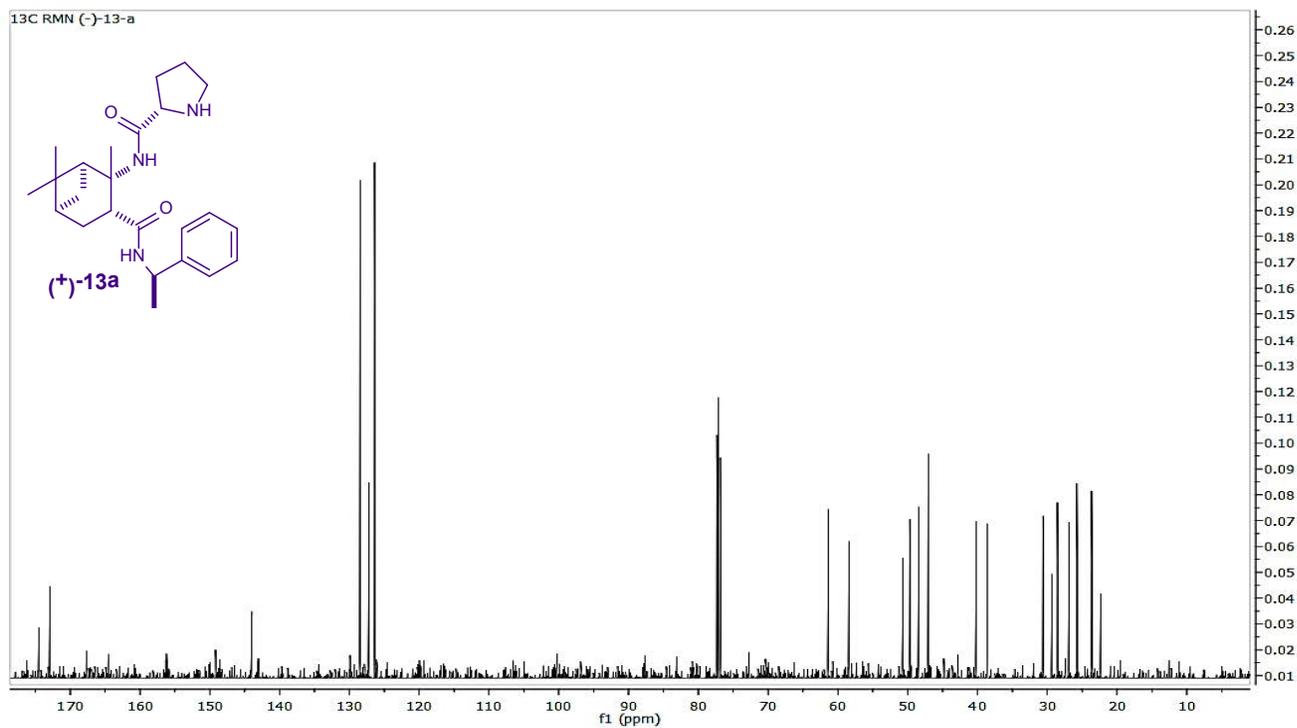
VIII. ANEXO

Espectros RMN ^1H , ^{13}C , MS-TOF e IR.

Compuesto (-)-13a

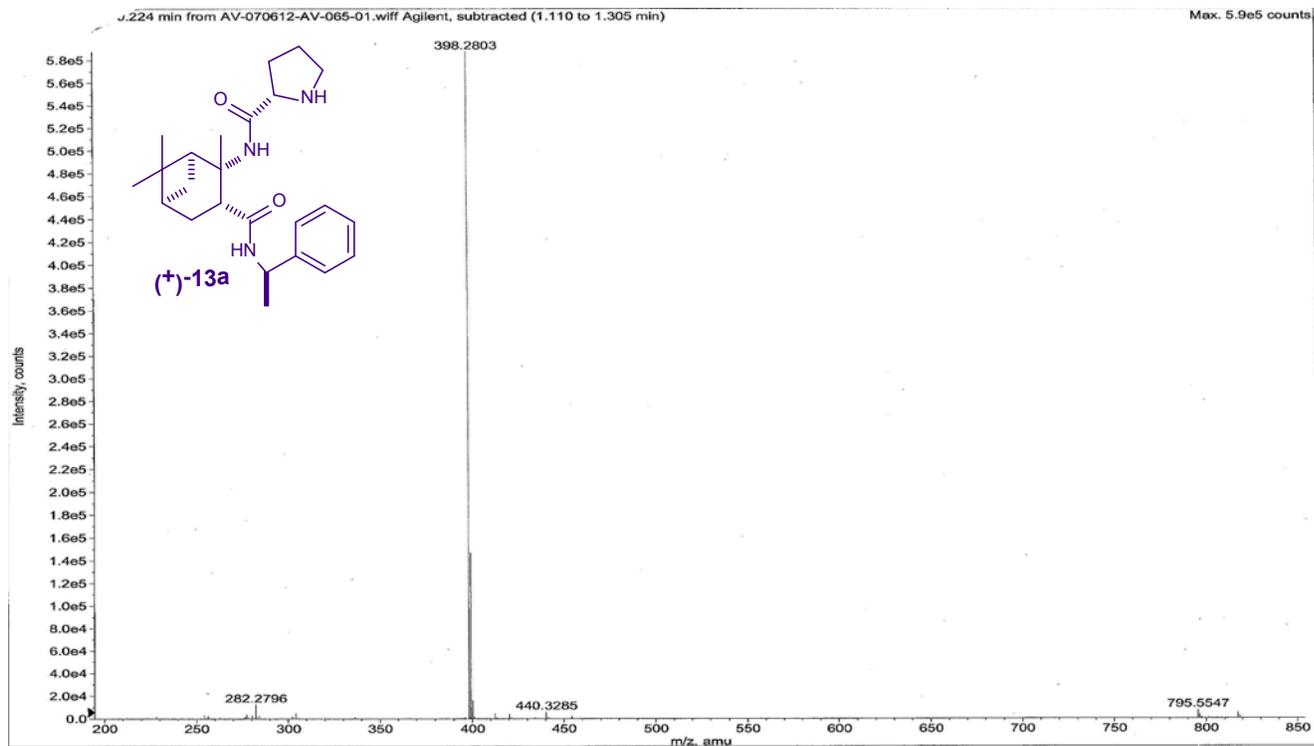


Espectro de ^1H del compuesto (+)-13a (500.16 MHz).

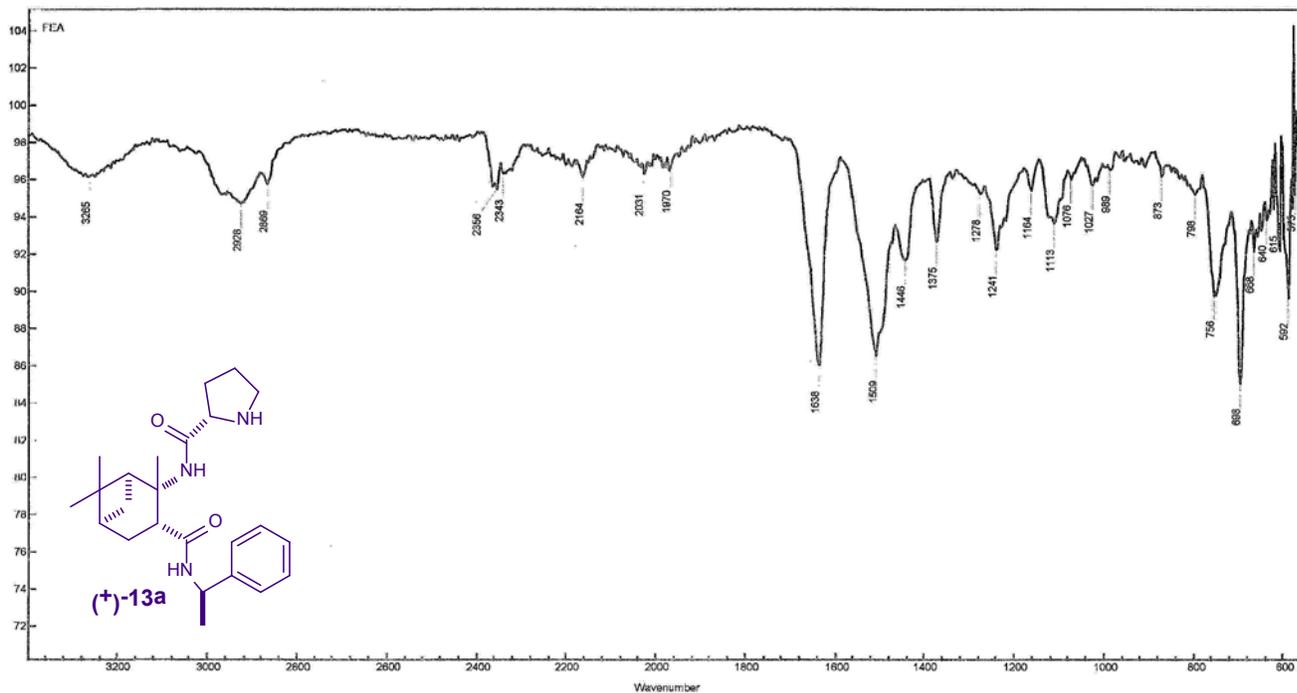


Espectro ^{13}C del compuesto (+)-13a (125.76 MHz)

Espectro MS-TOF del compuesto (+)-13a.

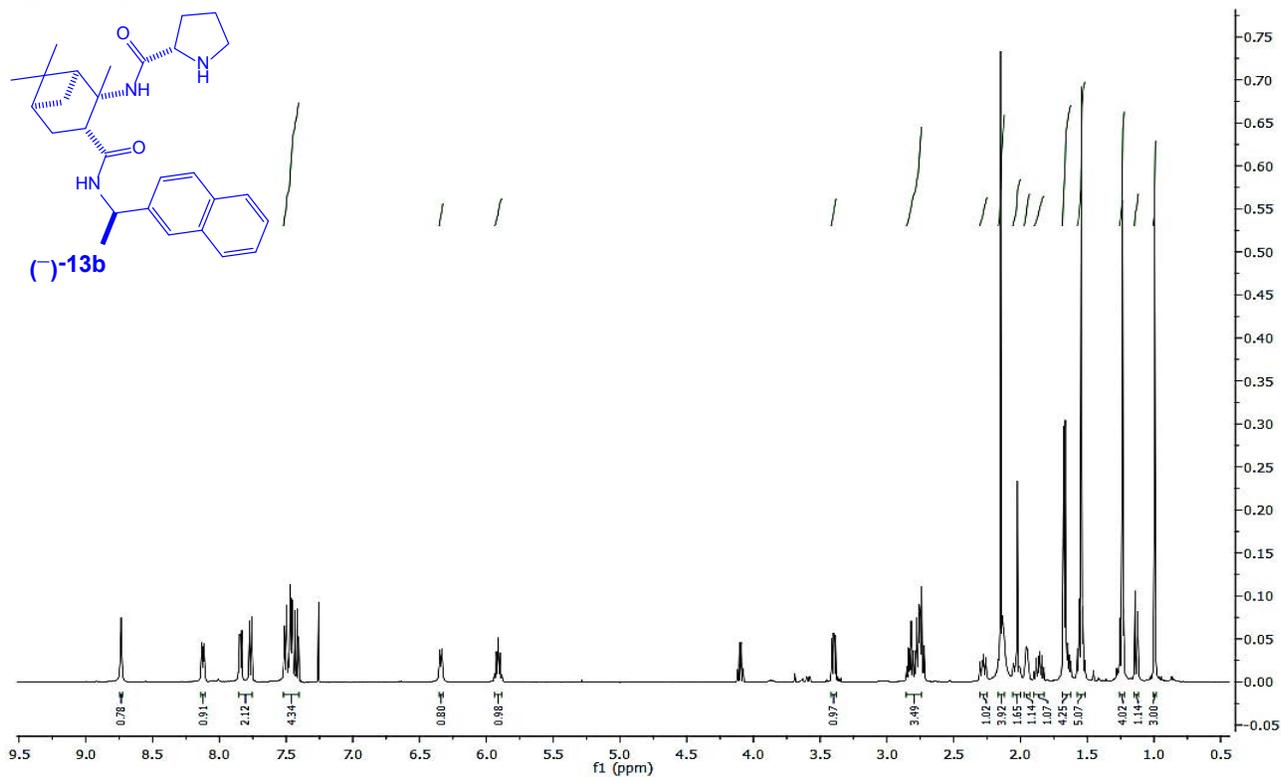


Espectro de IR del compuesto (+)-13a.

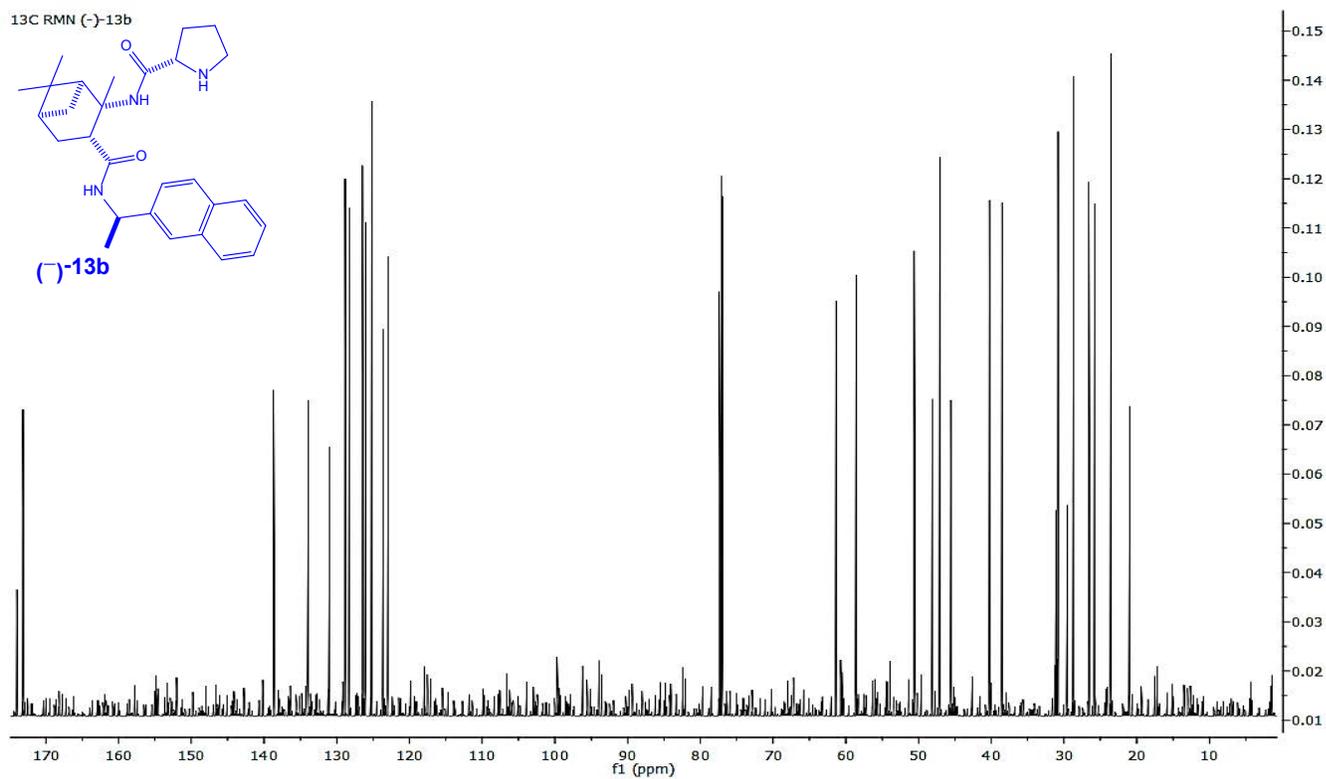


Compuesto (-)-13b

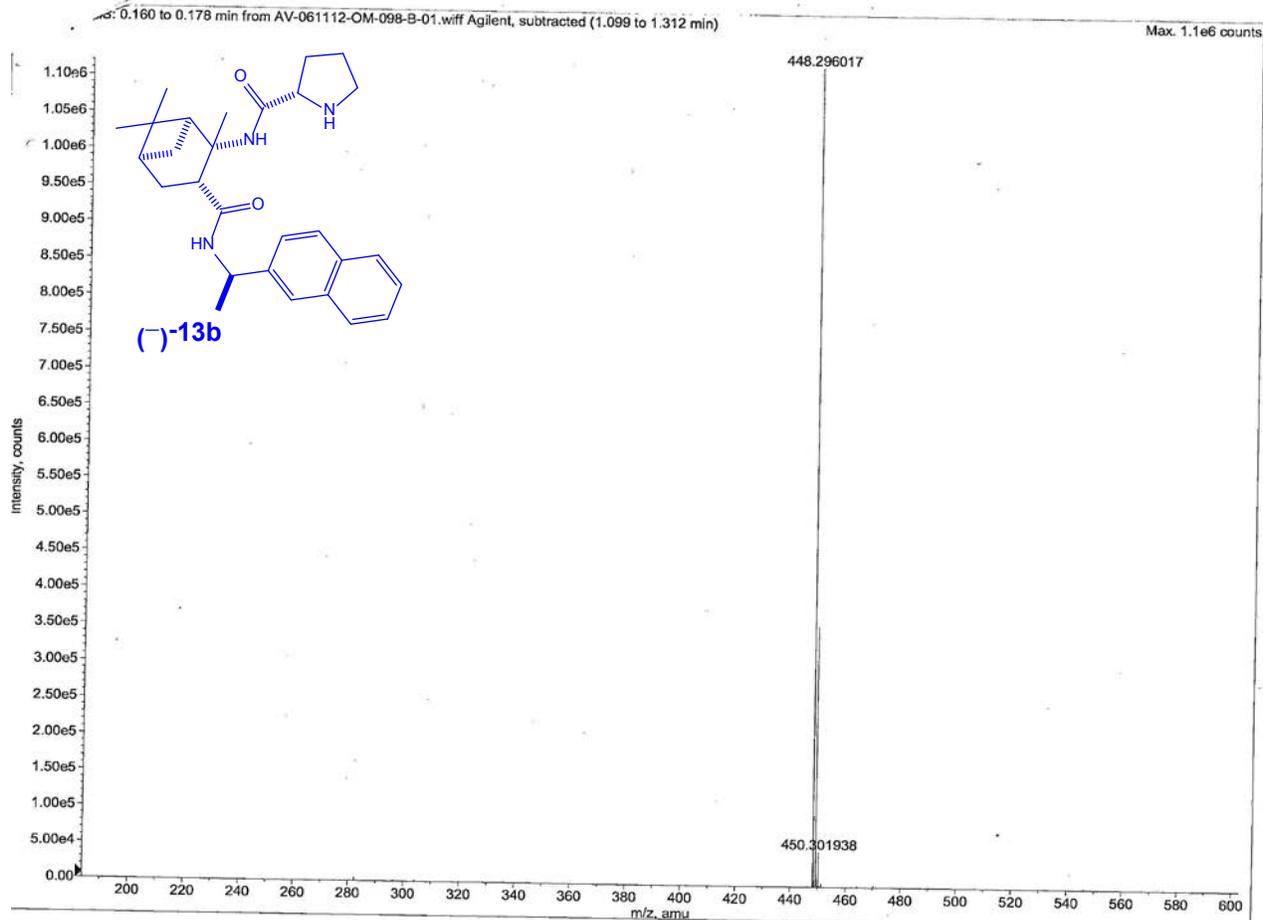
Espectro de ^1H del compuesto (+)-13b (500.16 MHz).



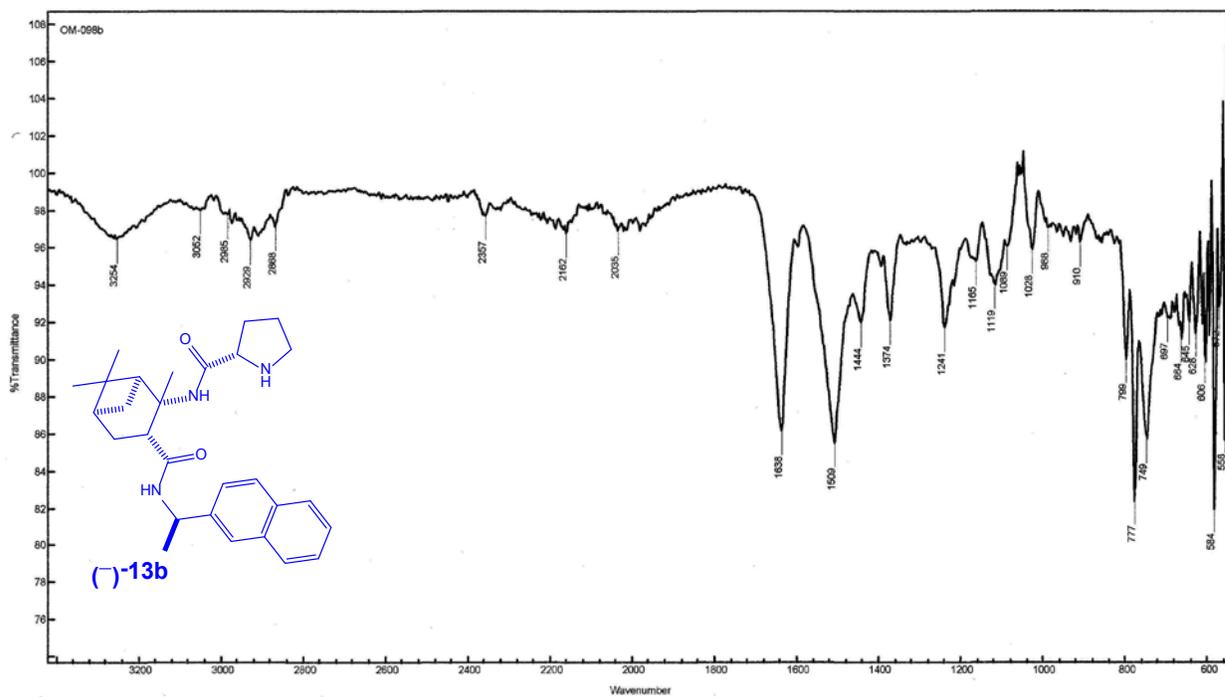
Espectro ^{13}C del compuesto (+)-13b (125.76 MHz)



Espectro MS-TOF del compuesto (-)-13b.



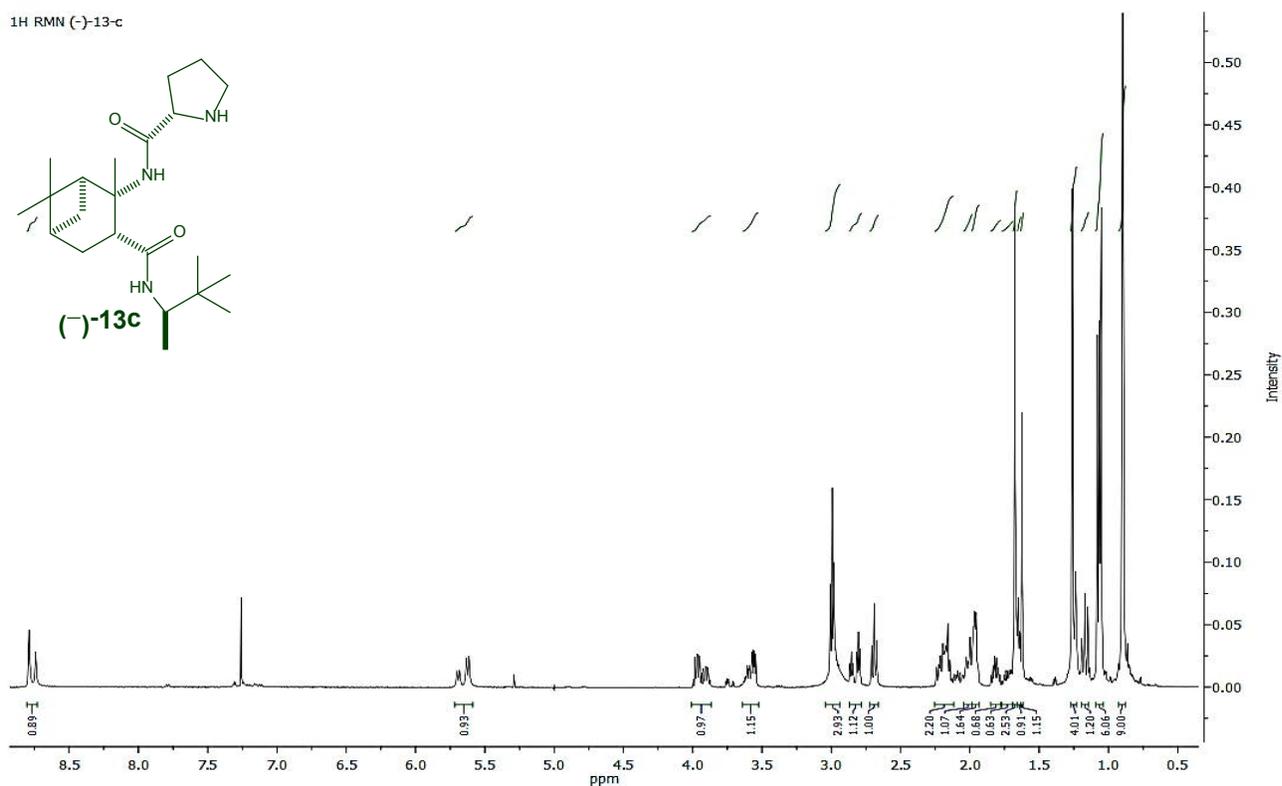
Espectro de IR del compuesto (-)-13b.



Compuesto (-)-13c

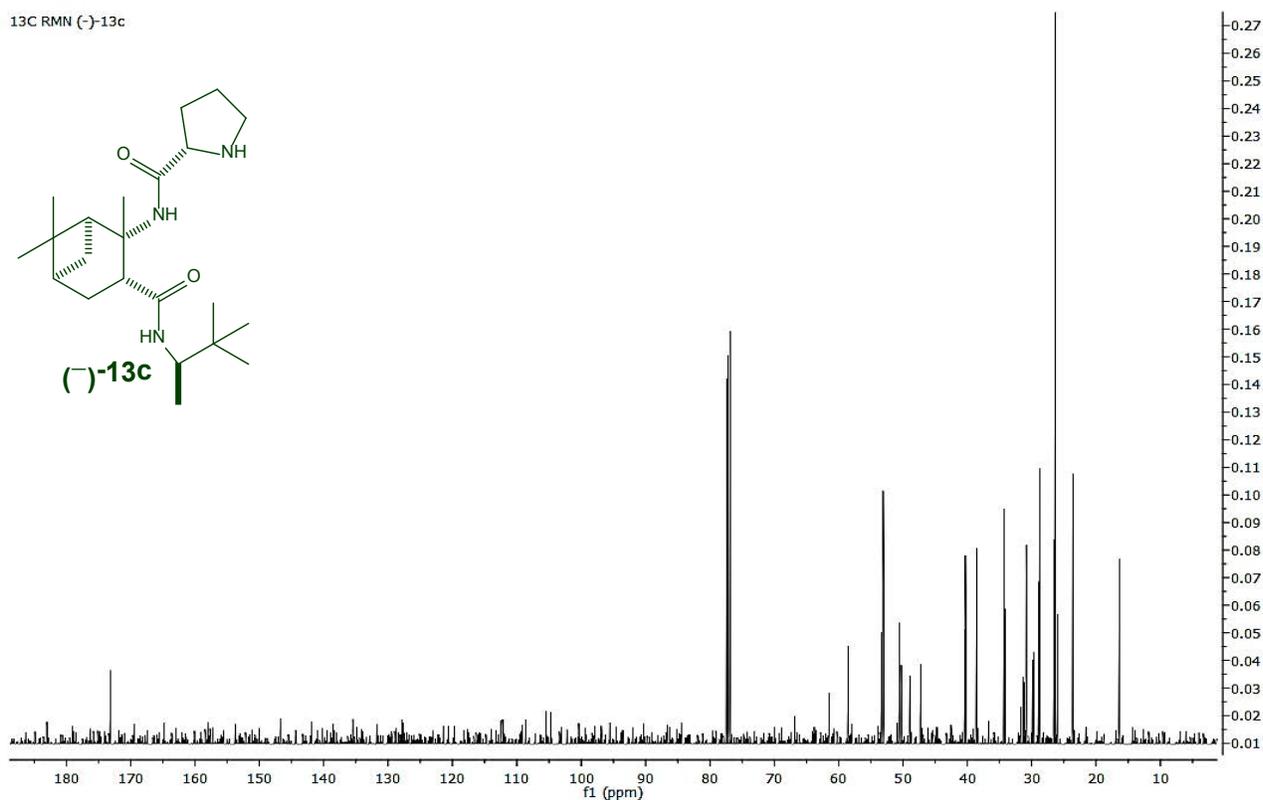
Espectro de ^1H del compuesto (-)-13c (500.16 MHz).

^1H RMN (-)-13c

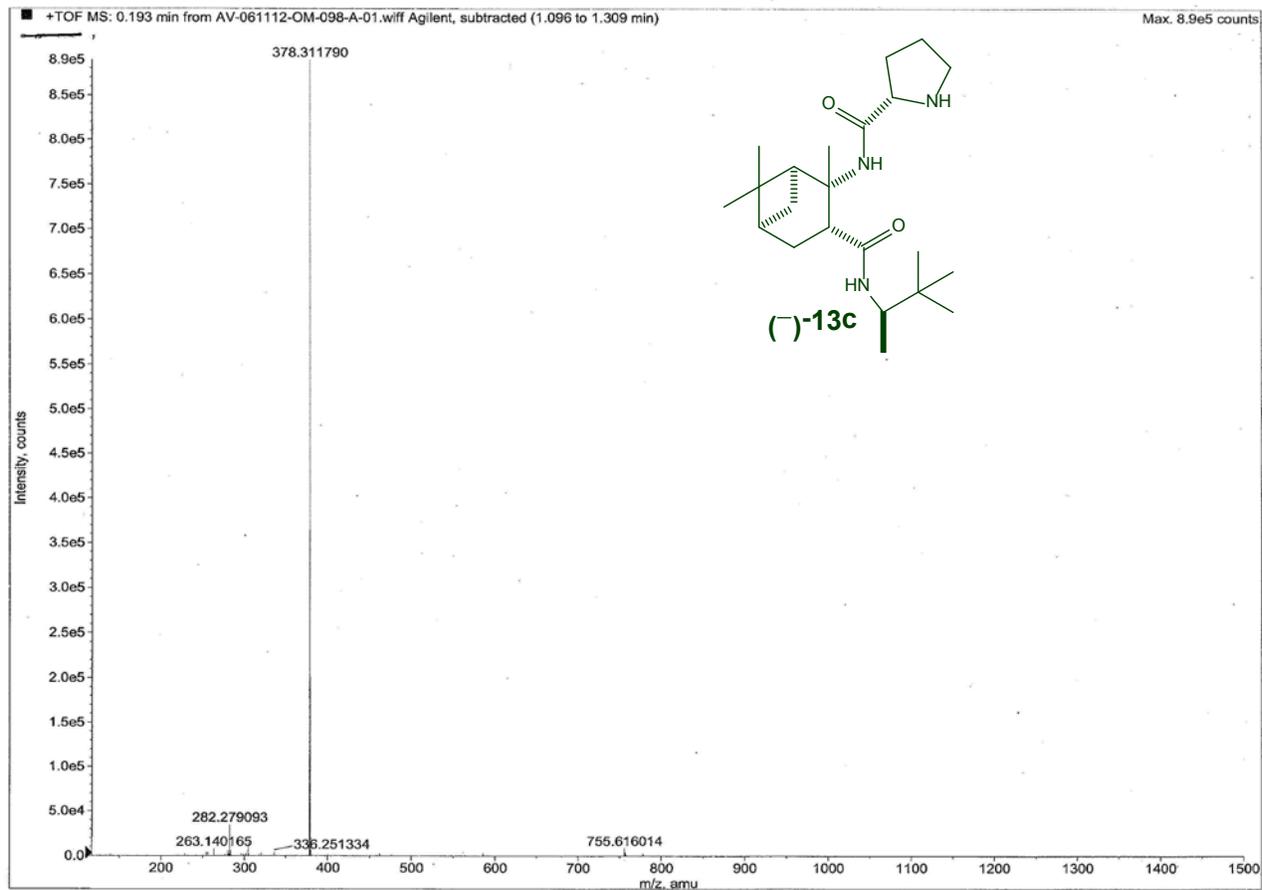


Espectro ^{13}C del compuesto (-)-13c (125.76 MHz)

^{13}C RMN (-)-13c

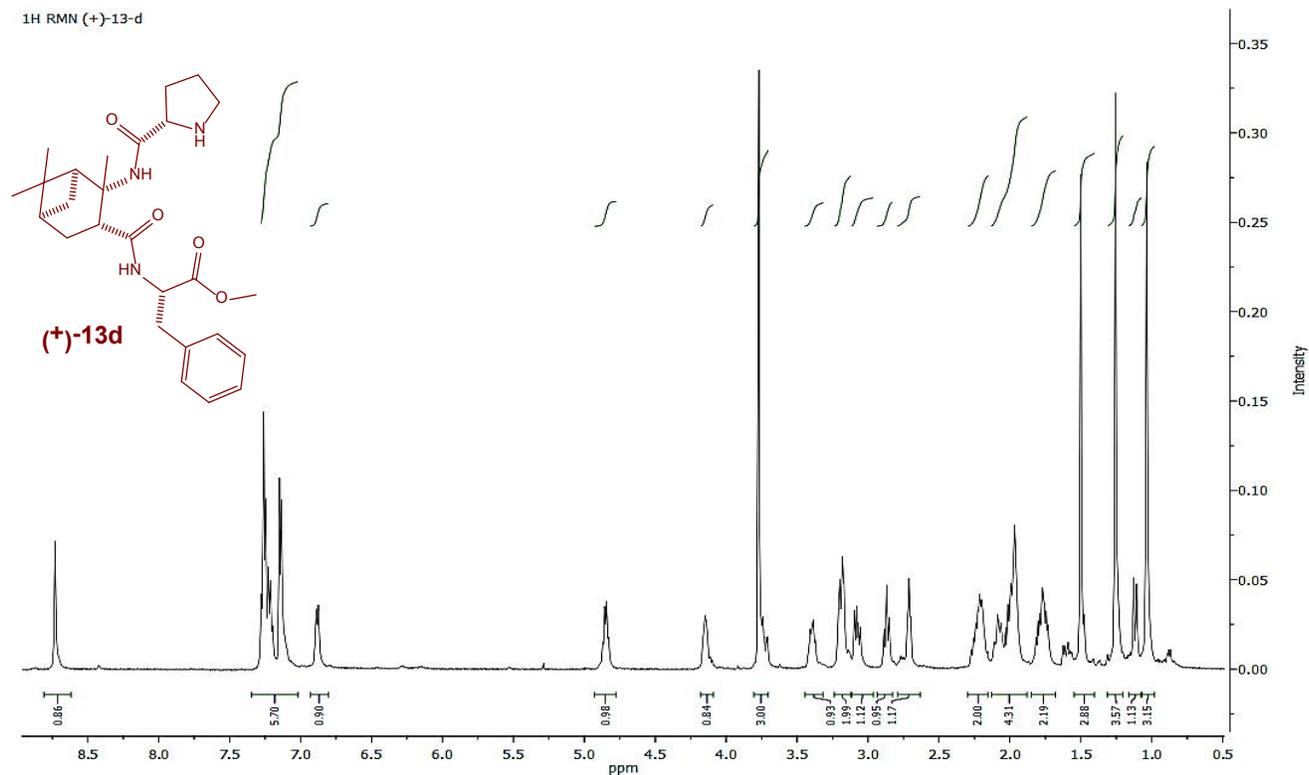


Espectro MS-TOF del compuesto (-)-13c.

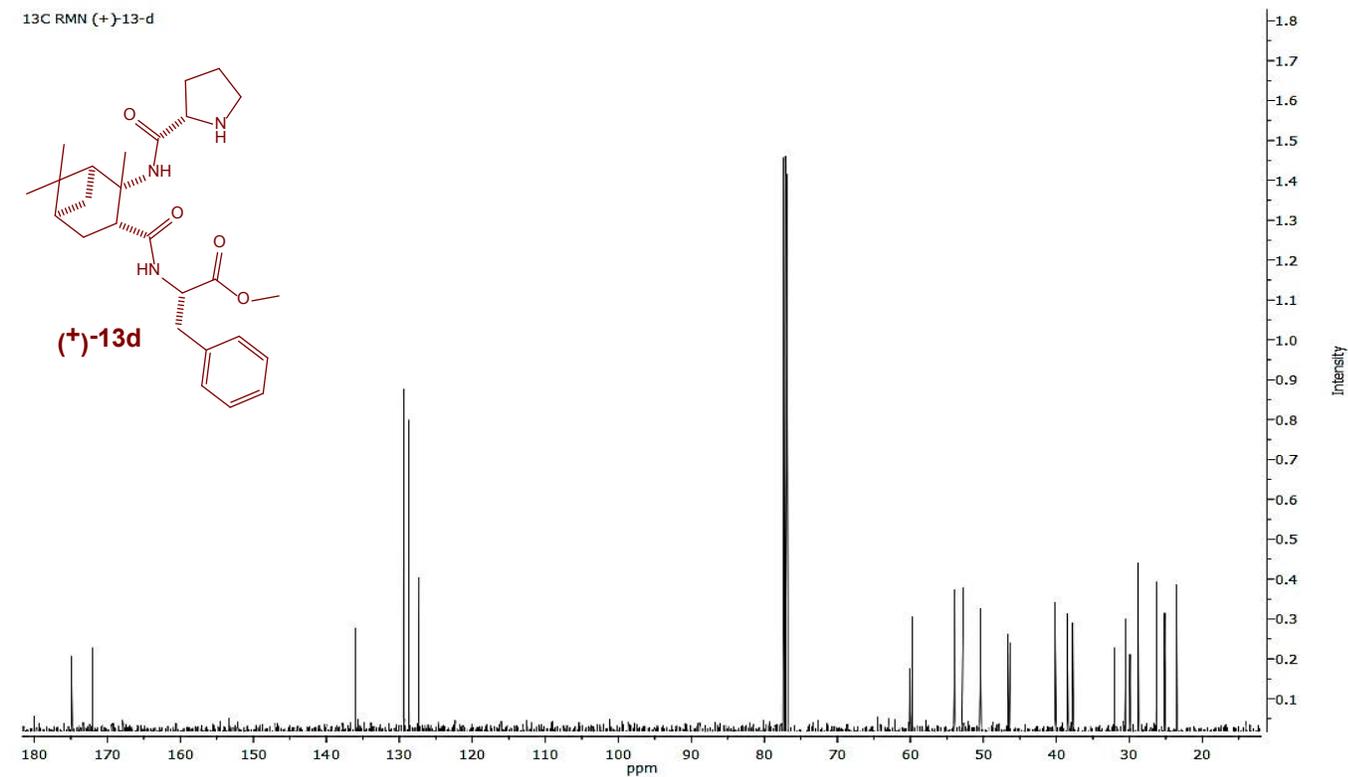


Compuesto (+)-13d

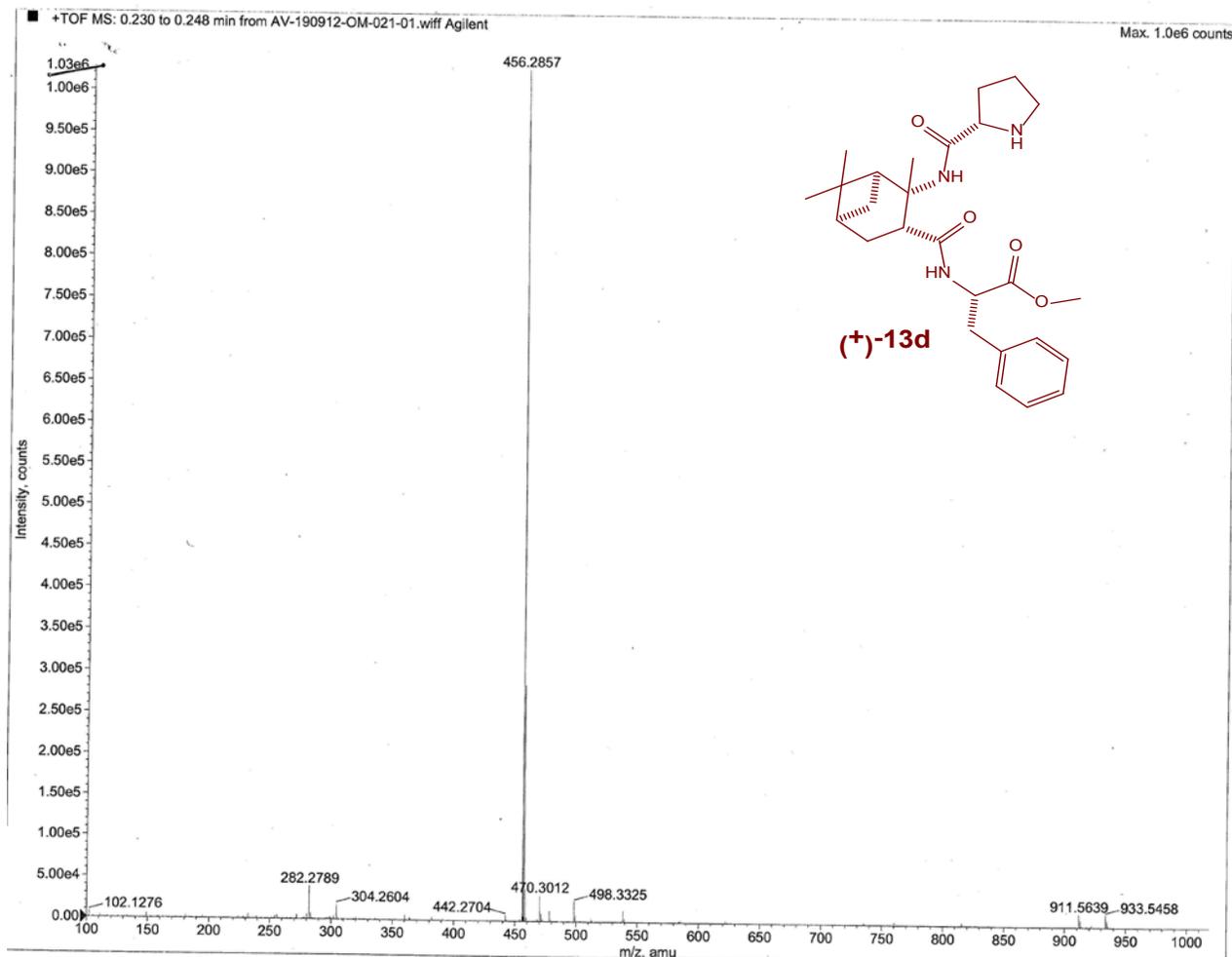
Espectro de ^1H del compuesto (+)-13d. (500.16 MHz).



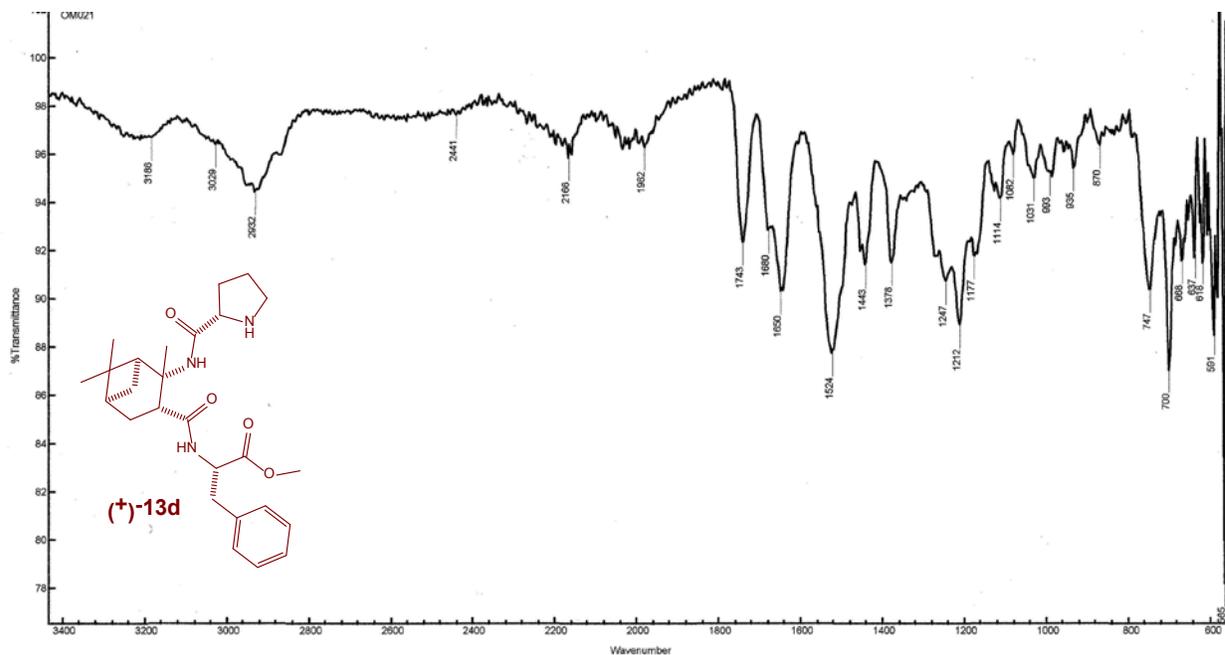
Espectro ^{13}C del compuesto (+)-13d. (125.76 MHz)



Espectro MS-TOF del compuesto (+)-13d.

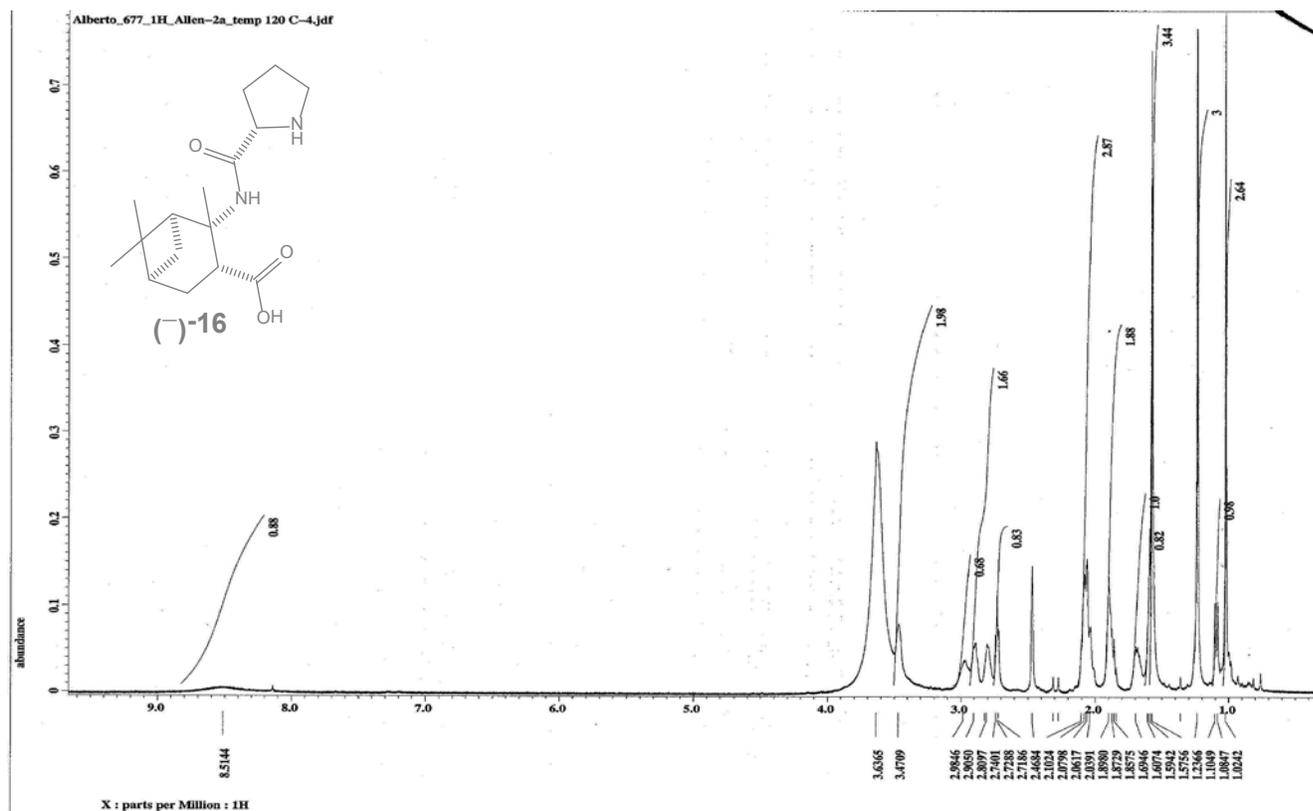


Espectro de IR del compuesto (+)-13

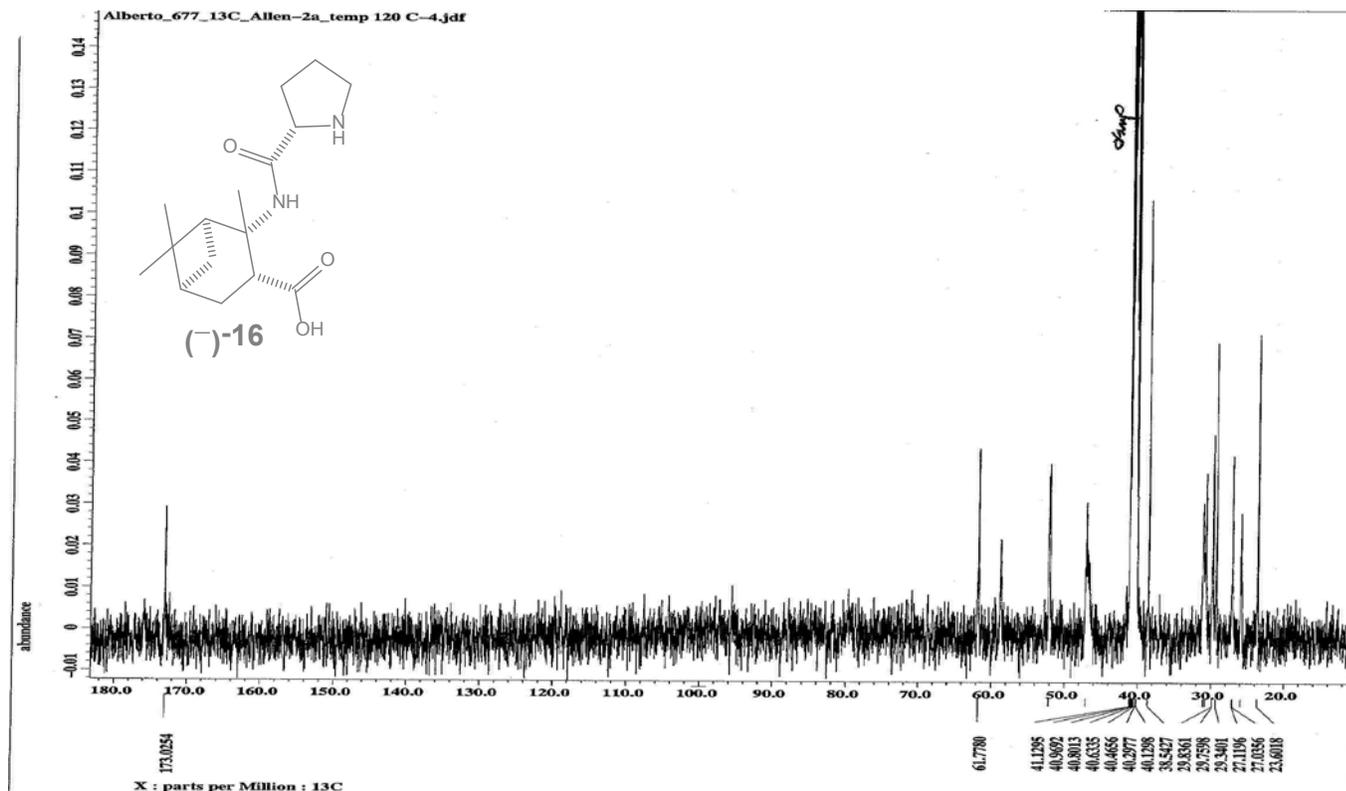


Compuesto (-)-16

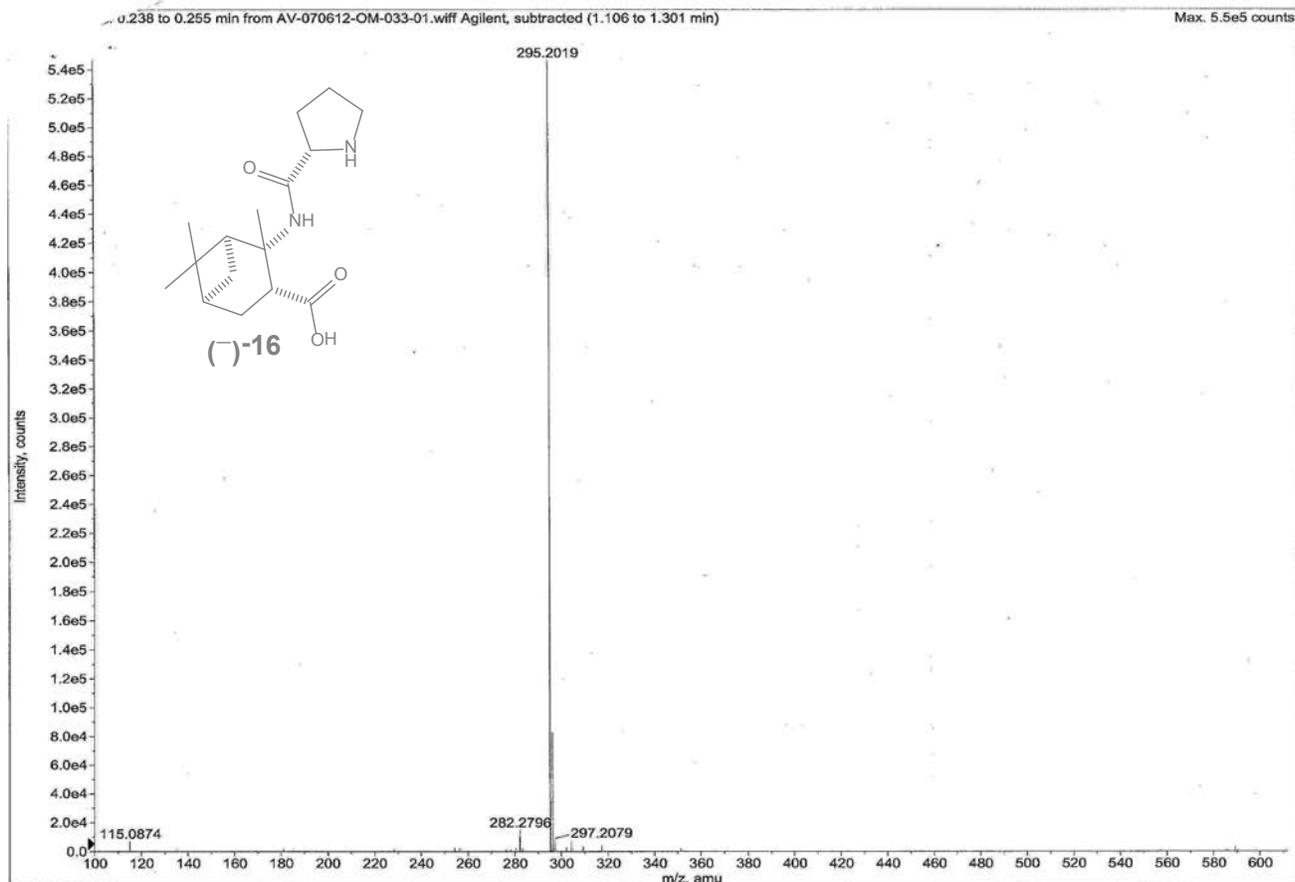
Espectro de ^1H del compuesto (-)-16 (500.16 MHz).



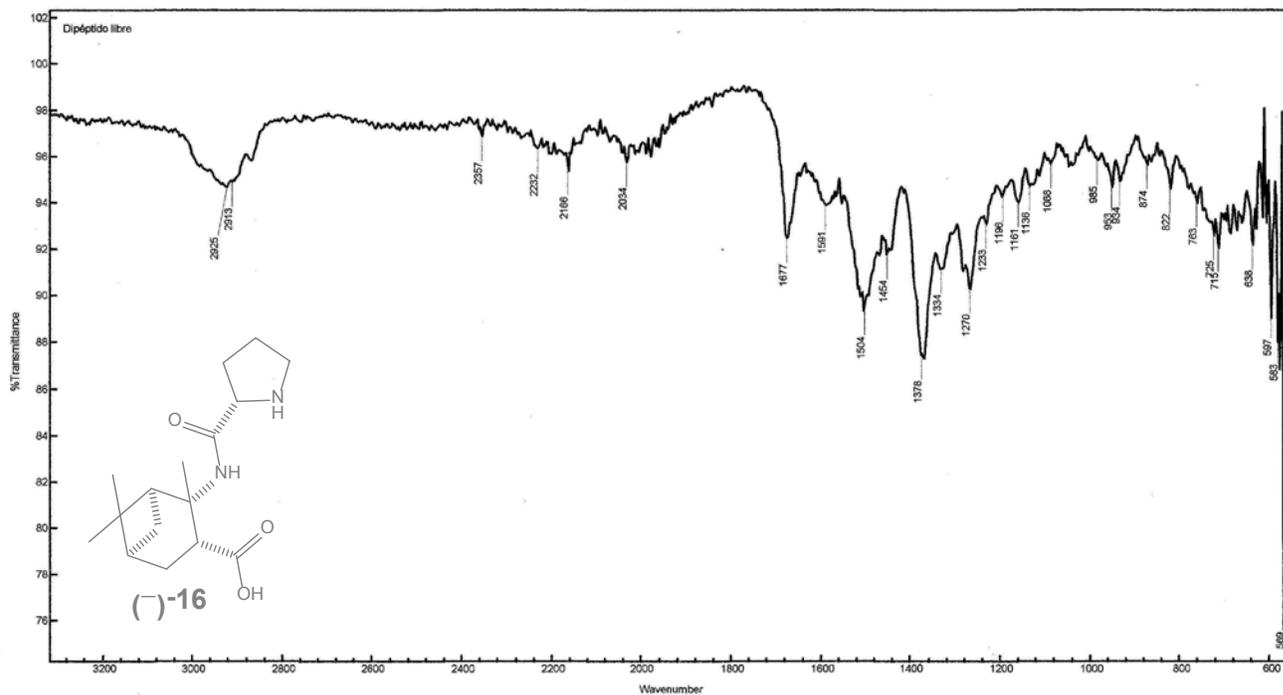
Espectro ^{13}C del compuesto (-)-16a (125.76 MHz)



Espectro MS-TOF del compuesto (-)-16.

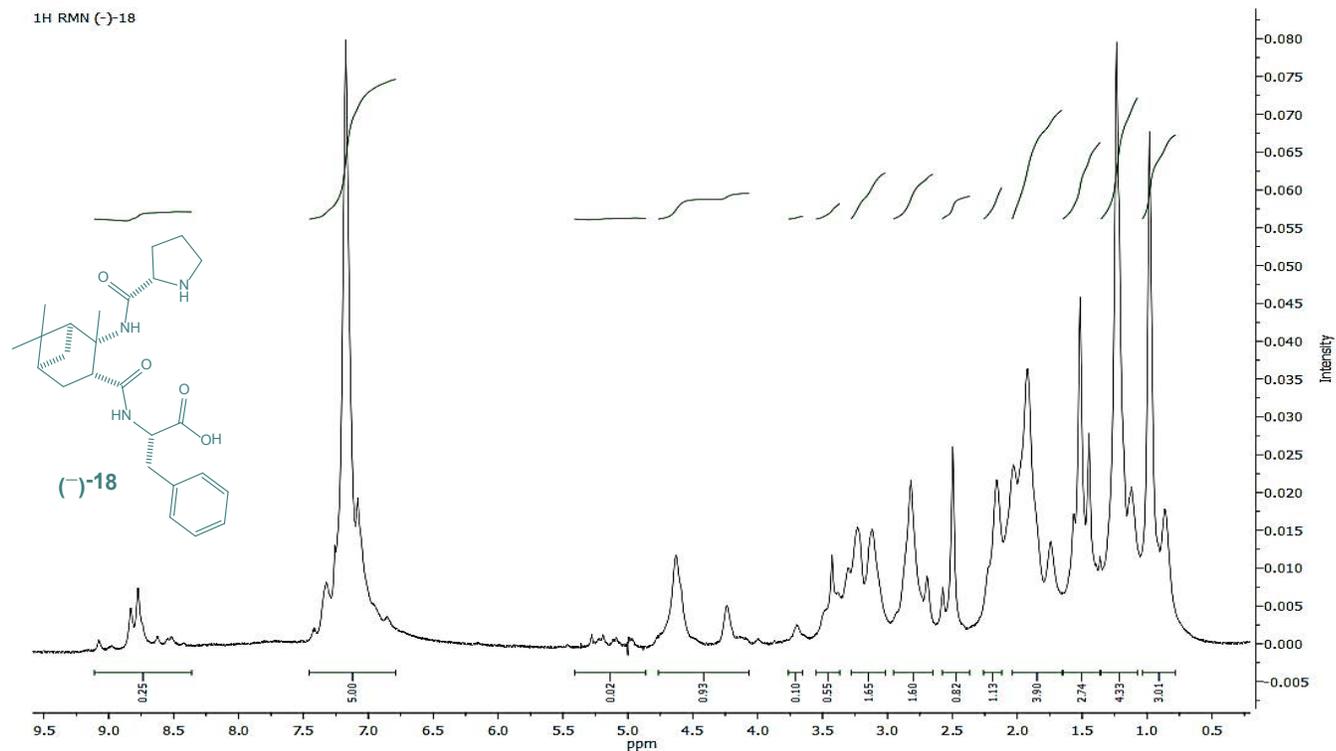


Espectro de IR del compuesto (-)-16.

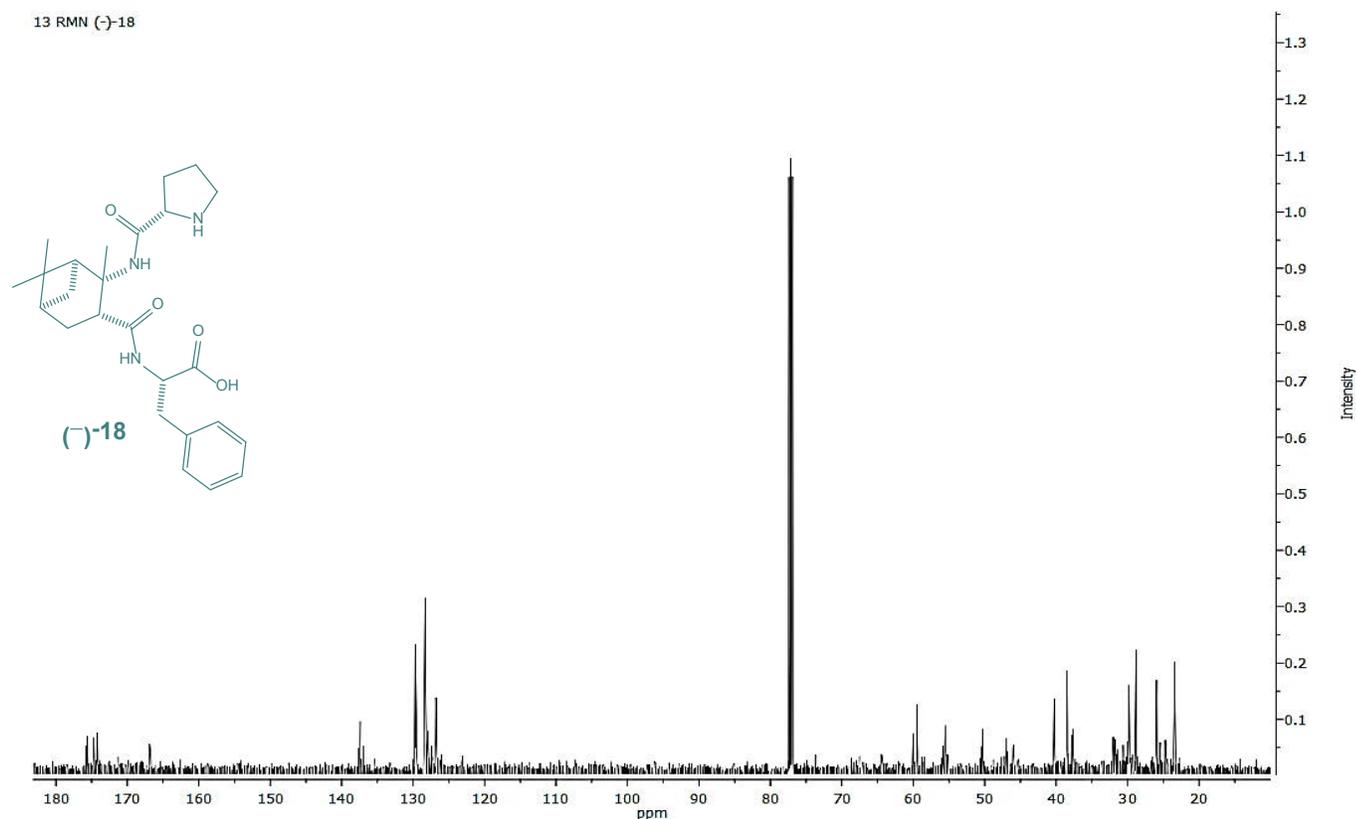


Compuesto (-)-18

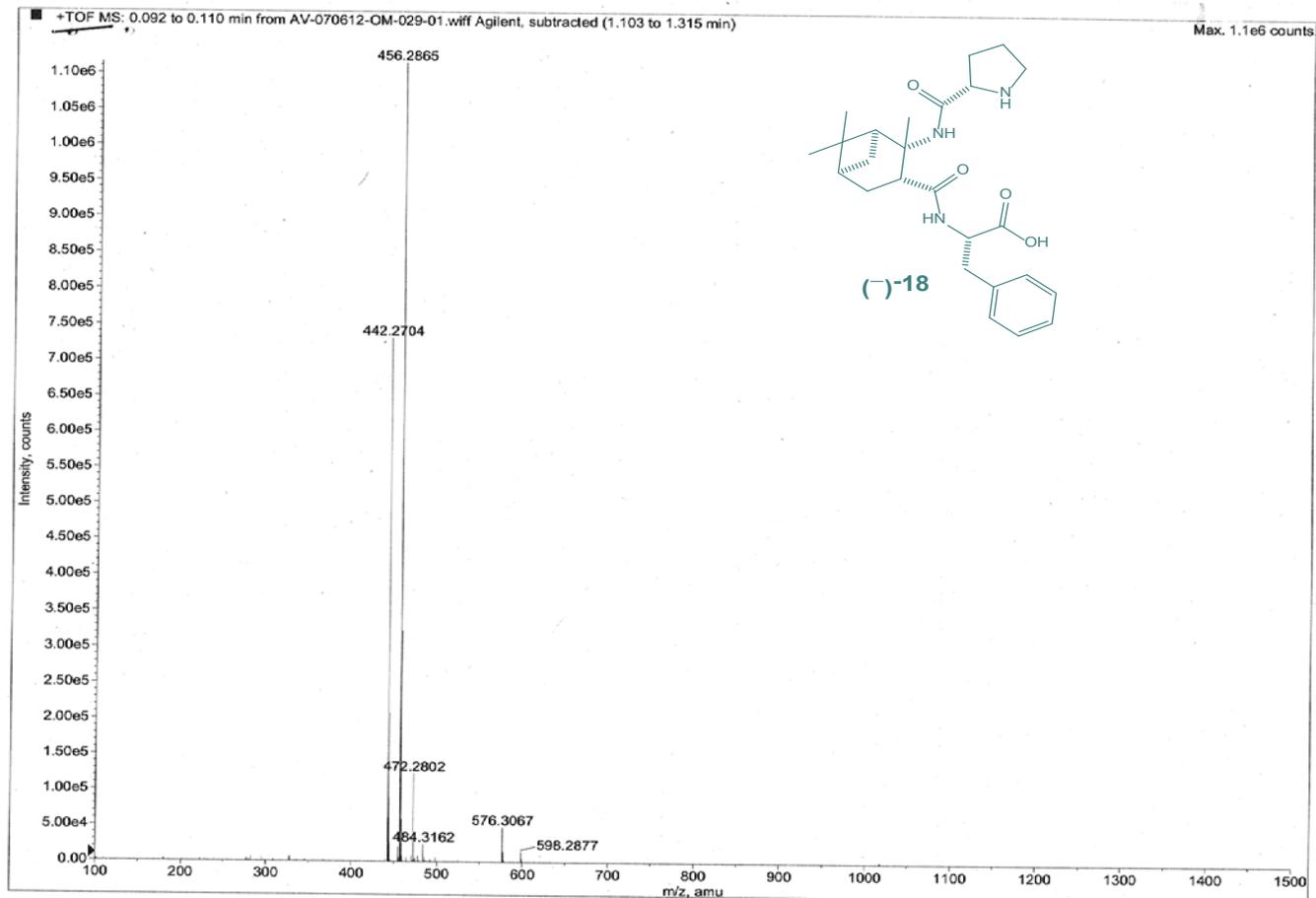
Espectro de ^1H del compuesto (-)-18 (500.16 MHz).



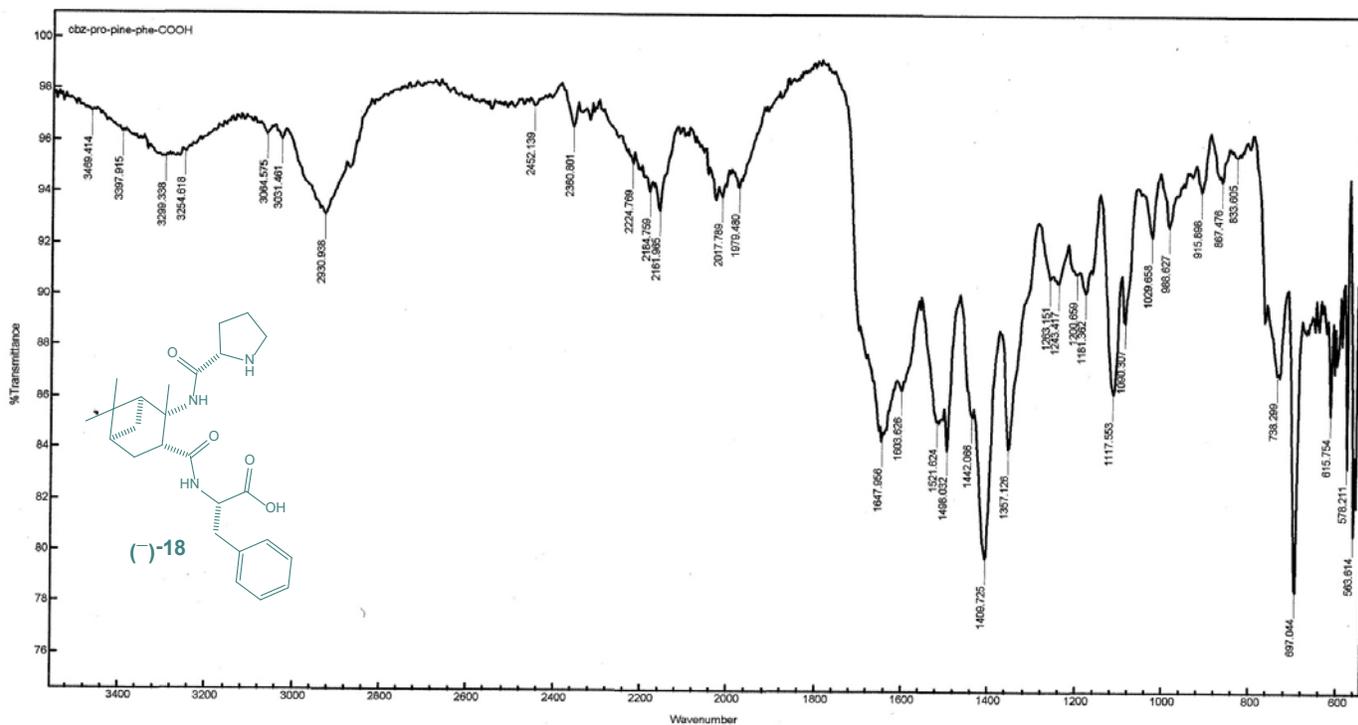
Espectro ^{13}C del compuesto (+)-13a (125.76 MHz)



Espectro de IR del compuesto (-)-18.

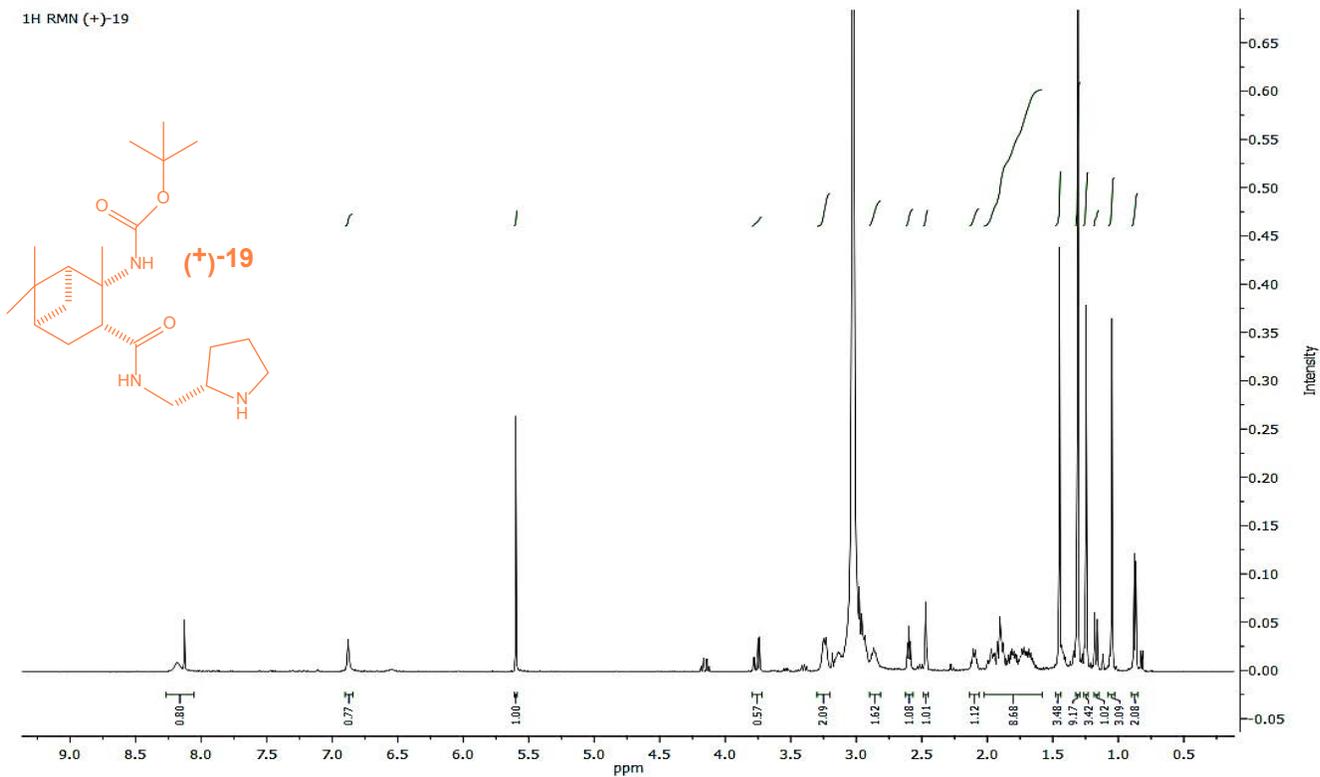


Espectro MS-TOF del compuesto (-)-18.

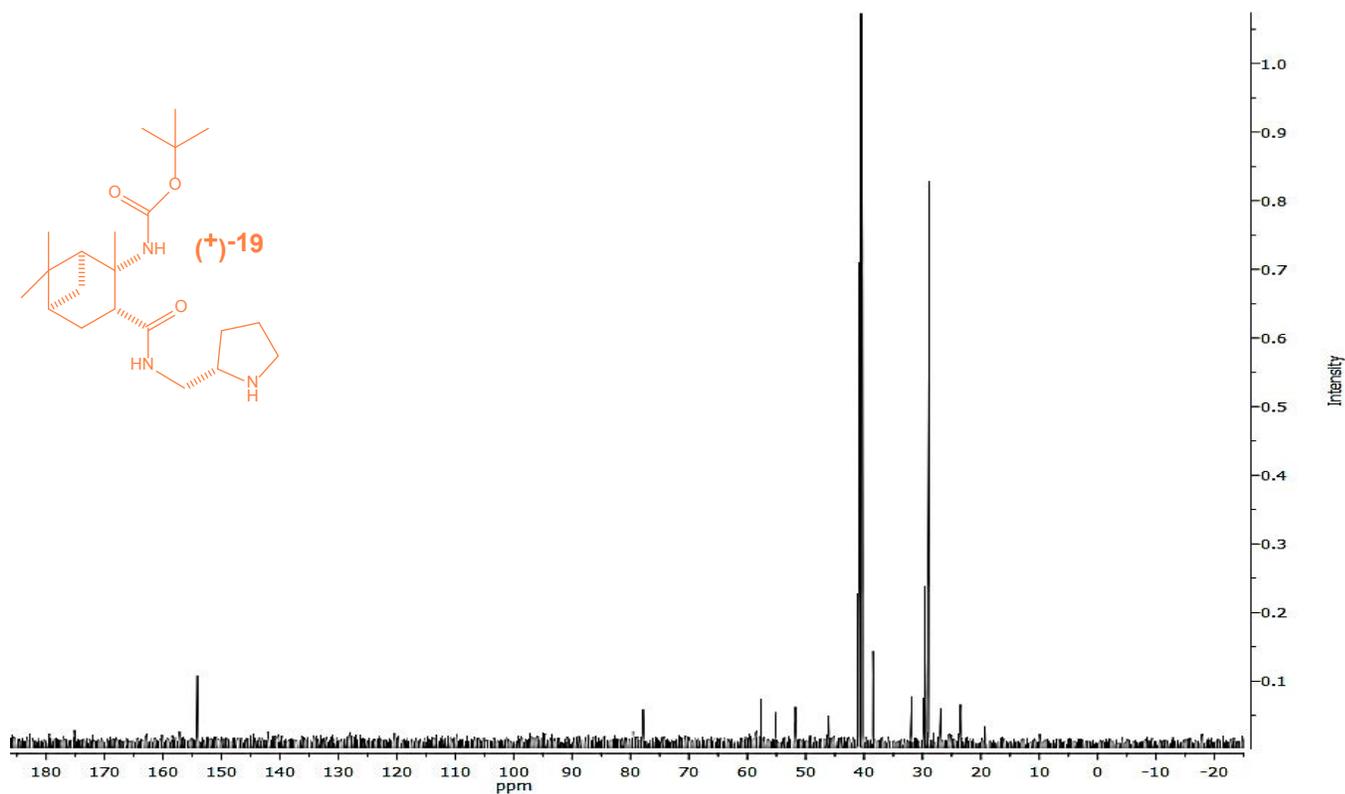


Compuesto (+)-19.

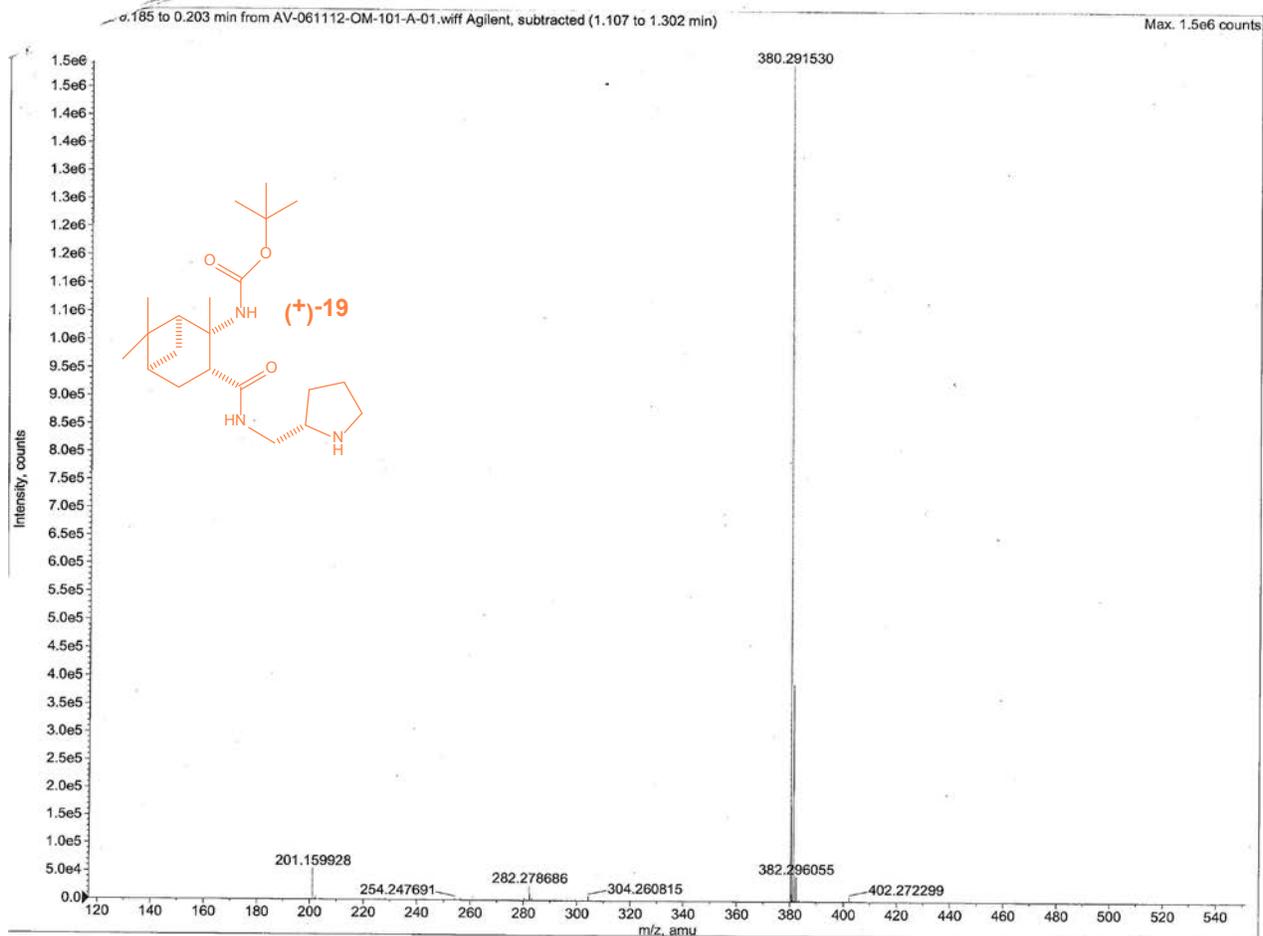
Espectro de ^1H del compuesto (+)-19 (500.16 MHz).



Espectro ^{13}C del compuesto (+)-19 (125.76 MHz)



Espectro MS-TOF del compuesto (+)-19.



Reacción aldólica

Espectro de ^1H del producto aldólico (500.16 MHz).

