BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

INSTITUTO DE CIENCIAS

TESIS:

REACCIÓN *anti*-MANNICH CATALITICA ASIMÉTRICA DE ALDEHÍDOS CON BASES DE SCHIFF

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

Q.F.B. SHEILA JEANNETTE NIETO RAMÍREZ

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. JACQUELINE JIMÉNEZ HERNÁNDEZ

DR. JORGE R. JUÁREZ POSADAS

H. PUEBLA DE ZARAGOZA, JUNIO 2021.

El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Química Orgánica Básica del Centro de Química del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla bajo la dirección de la Dra. Jacqueline Jiménez Hernández y el Dr. Jorge R. Juárez Posadas.

La realización de este trabajo se desarrolló con el apoyo económico recibido con la asignación de la beca CONACyT con número de registro 966522 y con el financiamiento del Proyecto CONACyT A1-S-308049. Así también con el otorgado por la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado proyectos 100525136-VIEP2019/2020 y 100148077-VIEP2019/2020.

Índice

	Pág.
Abreviaturas	**1**
Introducción	**4**
Antecedentes	**6**
Reacción Mannich asimétrica vía organocatálisis	**9**
Reacción Mannich syn-selectiva vía enamina	**9**
Reacción Mannich syn-selectiva utilizando catalizadores con otros métodos de activación	**13**
Reacción Mannich anti-selectiva vía enamina	**15**
Reacción Mannich anti-selectiva utilizando catalizadores con otros métodos de activación	**22**
Objetivo	**25**
Objetivo General	**25**
Objetivos particulares	**25**
Discusión de Resultados	**26**
Preparación de (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina	**26**
Obtención de iminas	**31**
Perspectivas	**46**
Conclusiones	**48**
Parte Experimental	**49**
Materiales y métodos	**49**
Preparación del catalizador (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina	**50**
Preparación de iminas	**53**
Preparación de β-aminoalcoholes	**55**
Referencias	**56**

Abreviaturas

Aq	Acuosa
Ar	Arilo
Bu	Butanol
Bn	Bencilo
BINOL	[1,1'-Binaftaleno]-2,2'-diol
Boc	*tert*-butoxicarbonilo
cat	Catalizador
Cbz	Benciloxicarbonilo
δ	Desplazamiento químico
d	Señal doble
dd	Señal doble de doble
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ee	Exceso enantiomérico
Et	Etilo
eq	Equivalentes
EWG	Grupo electroatractor
g	Gramos
GP	Grupo protector
h	Horas
Hz	Hertz

^{i}Pr	Isopropilo
J	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
Me	Metilo
mL	Mililitro
mmol	Milimol
^{n}Bu	Butilo
^{n}Hex	Hexilo
^{n}Pent	Pentilo
$NaBH_4$	Borohidruro de sodio
Nos	Nosilo
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
PMP	*p*-Metoxifenilo
PNBA	Ácido *p*-nitrobenzoico
ppm	Partes por millón
rd	Relación diastereomérica
Rto	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN-^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13.
RMN-^{1}H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
s	Señal simple
t	Señal triple
T.a.	Temperatura ambiente
TADDOL	α,α,α',α'-tetraaril-2,2-disustituido 1,3-dioxolano-4,5-dimetanol

^{t}Bu	*tert*-butilo
TBS	*tert*-butitildimetilsililo
TMS	Tetrametilsilano
TMS-	Trimetilsililo
TMSCl	Cloruro de Trimetilsilano
TMSOTf	Trifluorometansulfonato de trimetilsililo
Tos	Tosilo
$[\alpha]_D$	Rotación específica
°C	Grados centígrados

Introducción

La quiralidad es una característica universal presente en varios niveles de la materia. A nivel molecular, esta propiedad, entendida como la no superponibilidad entre una entidad química y su imagen especular, juega un papel importante tanto en ciencia como en tecnología. [1] Los seres vivos estamos compuestos por moléculas quirales como las proteínas, los ácidos nucleicos o los hidratos de carbono y las funciones biológicas de las que depende el curso de la vida se basan en el reconocimiento entre estas moléculas. Es en este reconocimiento donde la quiralidad de las moléculas puede ser determinante.

Es destacable el hecho de que los principios activos quirales que se extraen de fuentes naturales suelen contener una única forma enantiomérica y que frecuentemente las propiedades biológicas de ambas formas enantioméricas son dispares. En contraposición, los procesos de síntesis convencionales desarrollados por los químicos suelen conducir a mezclas racémicas.

Es comprensible, por lo tanto, que durante los últimos años la demanda de compuestos quirales enantioméricamente puros por parte de diversas industrias como la agroquímica, la ciencia de materiales o la farmacéutica hayan crecido extraordinariamente y como consecuencia el desarrollo de procedimientos para su preparación haya cobrado gran importancia práctica.[2] Por lo que, desde finales del siglo XIX, la síntesis de moléculas quirales de forma estereoselectiva ha constituido un reto sintético de gran magnitud al que los químicos orgánicos han respondido con gran ingenio al desarrollar varias estrategias para obtener compuestos enantioméricamente puros, como son la resolución de racematos, la utilización de moléculas naturales ópticamente activas (“chiral pool”) y la síntesis asimétrica. [3]

La síntesis asimétrica, [4] se puede definir como la obtención estereoselectiva de compuestos quirales a partir de compuestos no quirales a base de la participación de un auxiliar quiral. Dentro de este método podemos distinguir dos grandes estrategias en función de cómo se produce el fenómeno de transferencia de la quiralidad, que puede ser empleando una cantidad estequiométrica del agente quiral enantiopuro, ya sean auxiliares quirales o reactivos quirales y de forma catalítica empleando enzimas o catalizadores quirales enantiopuros, Figura 1.

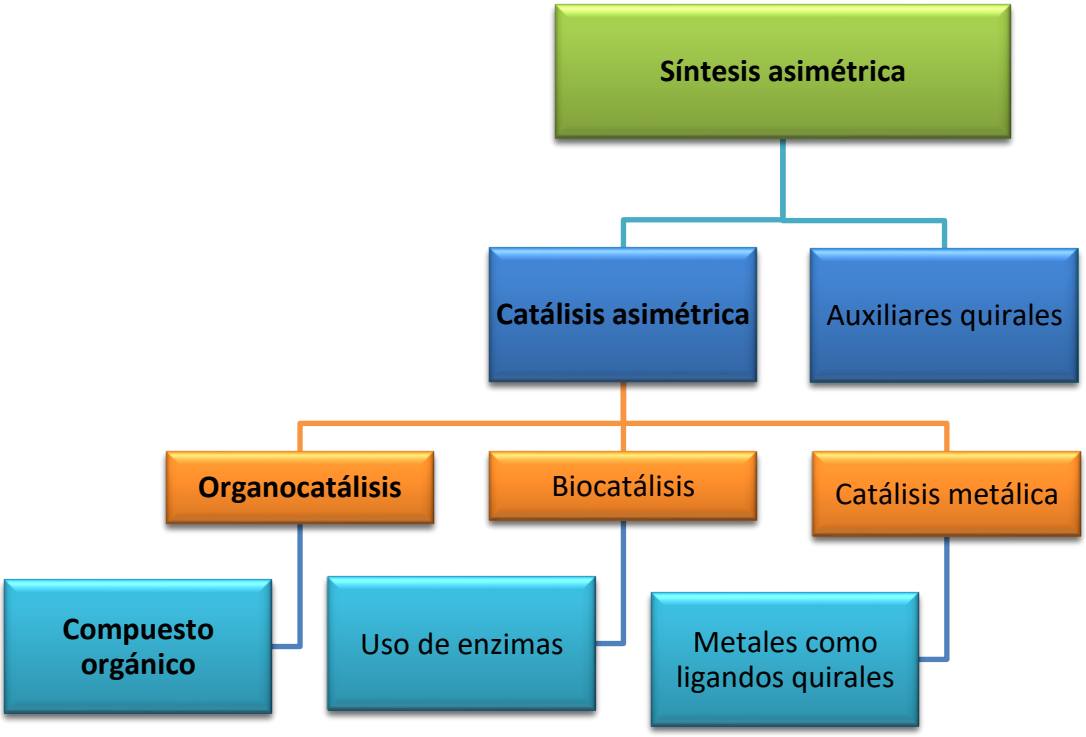


Figura 1. Métodos para obtener compuestos enantioméricamente puros.

Es importante tener en cuenta que la formación de enlaces C-C es la base fundamental para la construcción de fragmentos moleculares útiles en síntesis de moléculas orgánicas. La reacción de Mannich es un recurso útil para la formación de enlaces C-C en compuestos que contienen Nitrógeno, esta reacción tiene numerosas aplicaciones, siendo de mayor importancia la obtención de moléculas bioactivas con aplicación en la industria farmacéutica. En el presente trabajo se describe la metodología para la reacción Mannich con selectividad *anti* de aldehídos con bases de Schiff utilizando un organocatalizador de tipo (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina éter y el PNBA con la posterior reducción *in situ* para la obtención de β-aminoalcoholes con dos centros estereogénicos continuos con buenas diastereoselectividades.

Antecedentes

La reacción de Mannich es una de las reacciones más útiles para la síntesis de compuestos que contienen nitrógeno, así como un método efectivo para la construcción de enlaces C-C en la síntesis orgánica.[5] Los compuestos β-aminocarbonílicos obtenidos a través de esta reacción constituyen importantes intermediarios sintéticos, como son α- y β-aminoácidos, 1,2-aminoalcoholes, β-lactamas o peptidomiméticos, teniendo sus aplicaciones más importantes en el área de los productos farmacéuticos, auxiliares quirales y ligandos quirales. Las múltiples aplicaciones de los compuestos β-aminocarbonílicos enantioméricamente puros, sobre todo en química farmacéutica, ha estimulado el desarrollo de variantes eficaces de la reacción de Mannich asimétrica.[6] Figura 2.

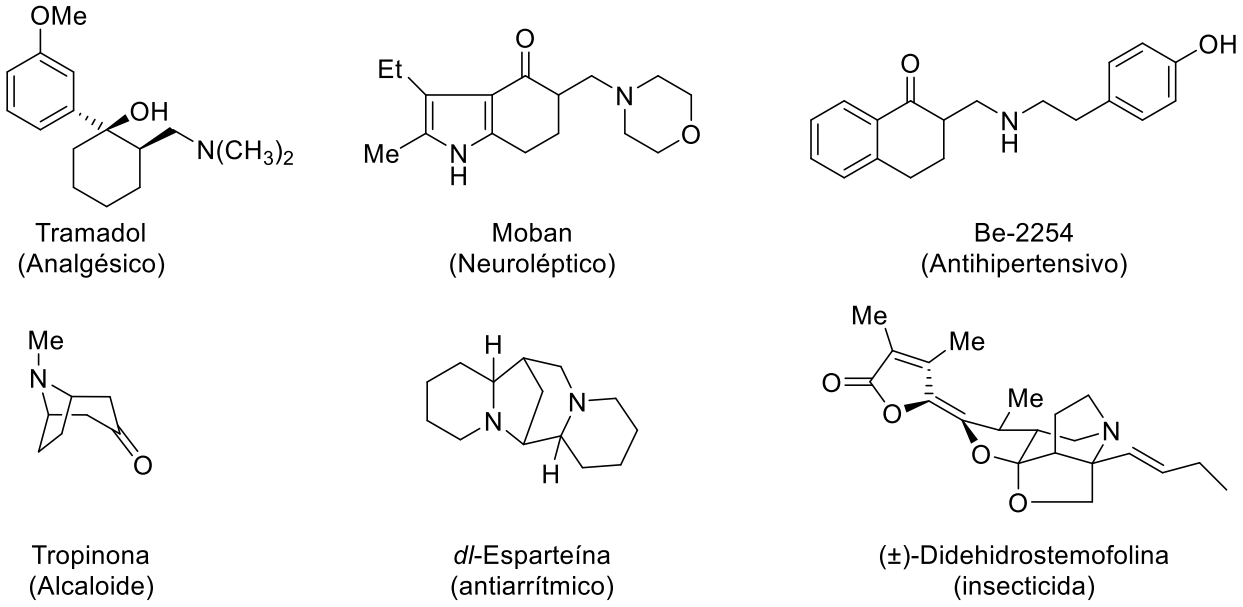
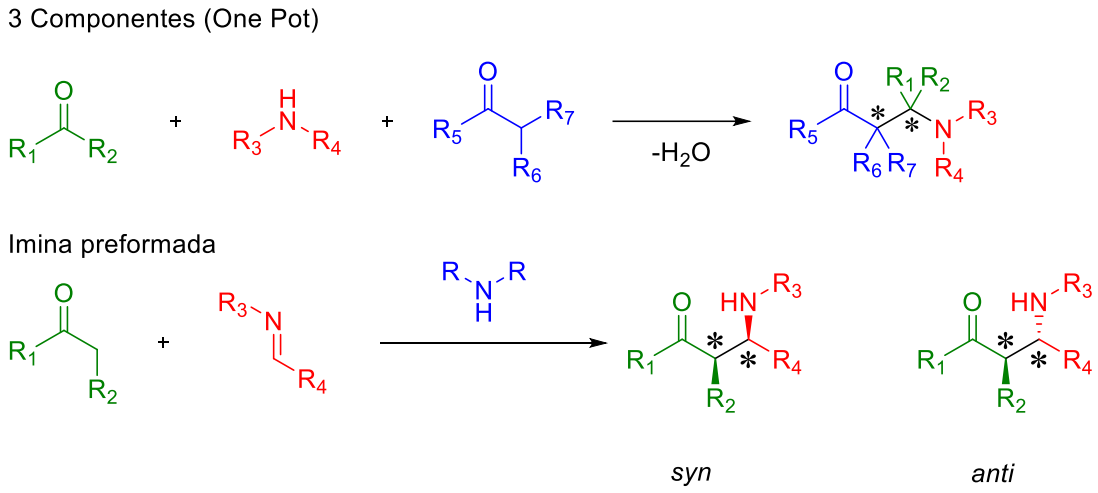


Figura 2. Aplicación de bases Mannich y sus derivados en medicina.

La utilidad sintética de estos productos ha creado una demanda para las reacciones catalíticas de Mannich altamente enantioselectiva, ya sea *syn* o *anti*-selectiva.[7] Varios compuestos han sido desarrollados para la catálisis directa de reacciones Mannich *syn*-selectivas. En este contexto, han sido utilizados diversos organocatalizadores, como ácidos de Bronsted,[8]

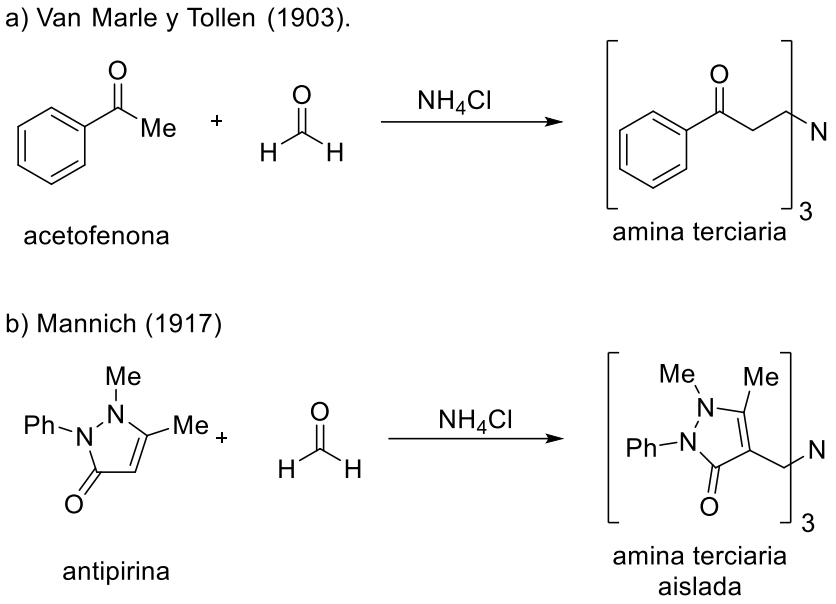
alcaloides cincona,[9] prolina (y sus derivados),[10] tetrazoles prolina,[11] y aminoácidos en la reacción directa de Mannich con alta selectividad *syn* y enantioselectividades. Sin embargo, solo hay pocos ejemplos de la reacción asimétrica catalítica de Mannich *anti*-selectiva. Por lo que, el desarrollo de esta reacción es importante.

La reacción de Mannich es un ejemplo de adición nucleofílica de una amina al carbonilo de un compuesto no enolizable, seguida de eliminación de agua, en lo que globalmente sería una reacción de condensación, para formar con amoniaco o una amina primaria la imina, que en las condiciones de catálisis ácida está presente en la forma de la sal de iminio, o con una amina secundaria directamente el ion iminio. Este ion es un buen electrófilo que reacciona con la forma enólica nucleofílica del compuesto carbonílico enolizable, en lo que sería una reacción similar a la aldólica, para dar la base de Mannich, esquema 1. El nombre de la reacción se debe a Carl Mannich, un químico alemán que elucidó el mecanismo de esta reacción en 1912.



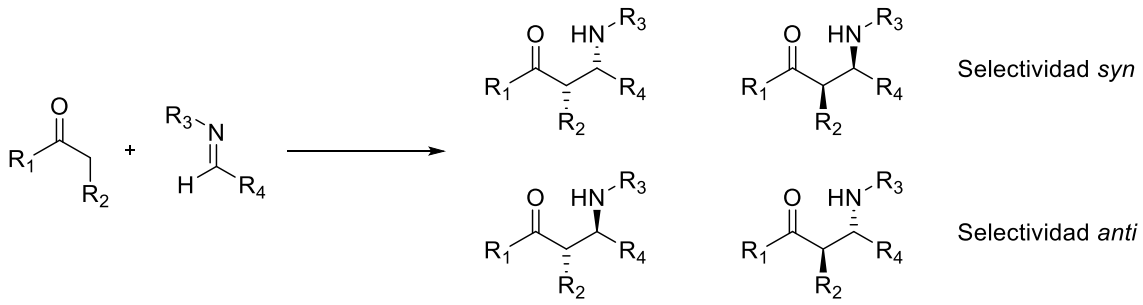
Esquema 1. Reacción de Mannich

Van Marle y Tollens en 1903 observaron que la reacción de acetofenona con formaldehído y cloruro de amonio conducía a la formación de una amina terciaria.[12] Sin embargo, no fue hasta 1917 que Carl Mannich aisló la amina terciaria que se produjo al someter la antipirina a las mismas condiciones de reacción,[13] siendo éstas las primeras publicaciones sobre la reacción Mannich, esquema 2.



Esquema 2. Primeras publicaciones sobre la reacción Mannich.

Dependiendo de la naturaleza del átomo dador (componente carbonílico) y del aceptor (componente imínico), pueden generarse hasta dos centros estereogénicos en esta transformación, por lo que el control tanto de la configuración absoluta (enantioselectividad) como de la relativa (diastereoselectividad o selectividad *syn/anti*) es fundamental, esquema 3.



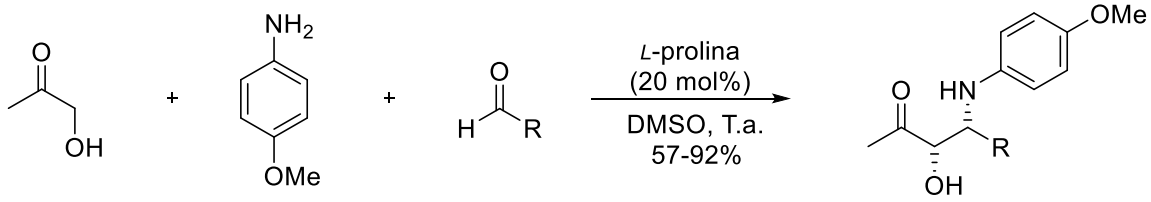
Esquema 3. Posibles estereoisómeros que resultan de la reacción Mannich.

Reacción Mannich asimétrica vía organocatálisis.

Reacción Mannich *syn*-selectiva vía enamina.

List y colaboradores [14] en el 2000 describieron la primera reacción Mannich directa vía organocatálisis, utilizando *L*-prolina como catalizador para llevar a cabo la reacción entre una cetona, un aldehído y *p*-metoxianilina, esquema 4a, para dar lugar a 1,2-amino alcoholes. Poco después, los grupos de Barbas, Cordova y Hayashi [15] describieron la reacción Mannich directa entre dos aldehídos diferentes, teniendo aldehídos alifáticos como donadores y aldehídos aromáticos y heteroaromáticos como aceptores, seguida de una reducción *in situ* para obtener 1,3-amino alcoholes, con buenos rendimientos, diastereo y enantioselectividades, esquema 4b.

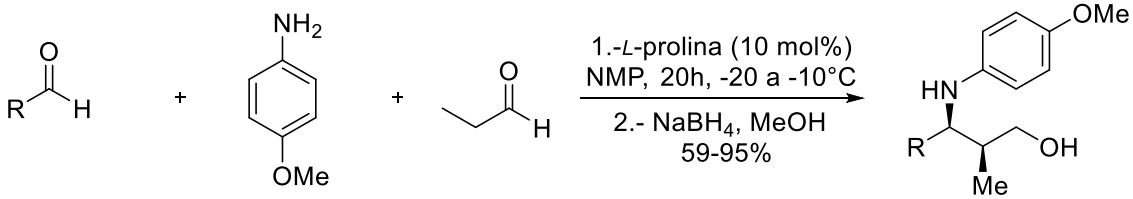
a) Primera reacción de Mannich *syn*-selectiva vía organocatalítica.



R= ^{i}Pr, 4-XC_6H_4
X=(H, Me, Ph, CH_3O, Br, CN, NO_2.)

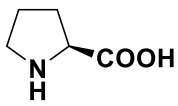
75:25-95:5 rd
61->99% ee

b) Reacción Mannich *syn*-selectiva vía organocatalítica entre dos aldehídos y una amina.



R= Ph, 4-XC_6H_4
X=(NO_2, Br, Cl, Me, 2-Nf, 2-Fur, 4-Pir)

95:5 rd
64->99% ee

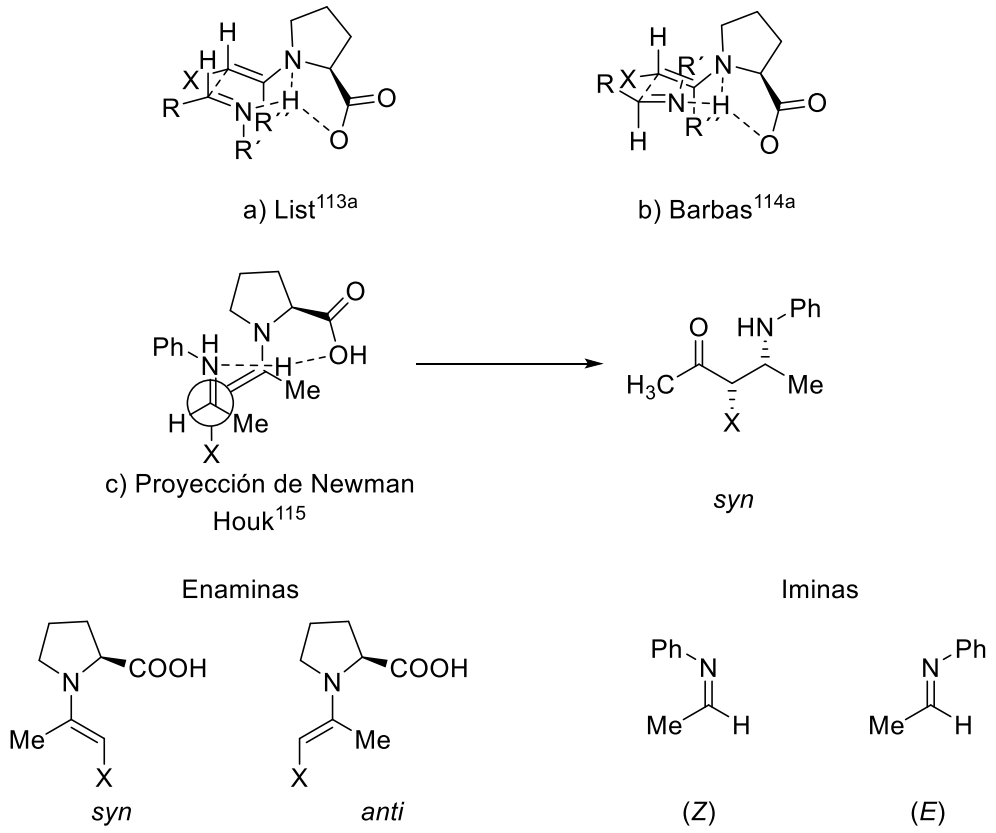


***L*-prolina**

Esquema 4. Reacción Mannich *syn* selectiva vía organocatalítica

List y Barbas han propuesto estados de transición para explicar la estereoquímica de los aductos obtenidos en la reacción Mannich. [14a y 15a] Estos modelos postulan la reacción entre la

imina (*Z*), la enamina derivada de la cetona y de *L*-prolina a través de estados de transición de tipo silla y bote, en los cuales se detecta la transferencia del protón carboxílico de la L-prolina al átomo de nitrógeno, esquema 5a y 5b. Sin embargo, Houk y colaboradores [16] realizaron posteriormente estudios computacionales donde analizan la reacción que involucra a las enaminas *syn* y *anti* formadas entre la *L*-prolina y acetona con las iminas (*Z*) y (*E*). De entre todos los estados de transición posibles, el de menor energía de activación resultó ser el modelo representado en el esquema 5c, que concuerda con la evidencia existente de que las iminas (*E*) son mucho más estables que las (*Z*), [17] además de explicar satisfactoriamente la estereoquímica observada experimentalmente.



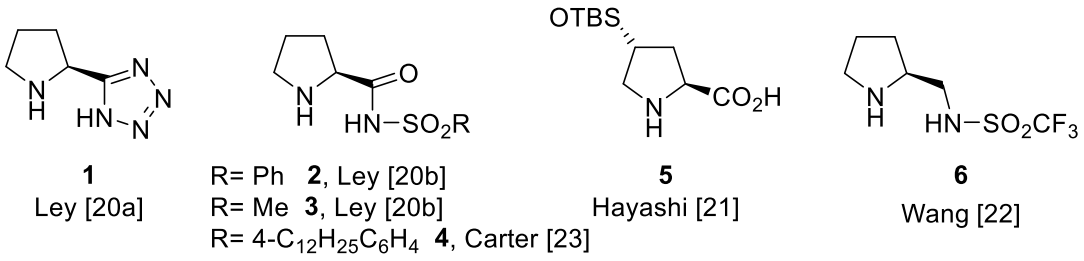
Esquema 5. Estereoquímica obtenida para la reacción Mannich con *L*-prolina.

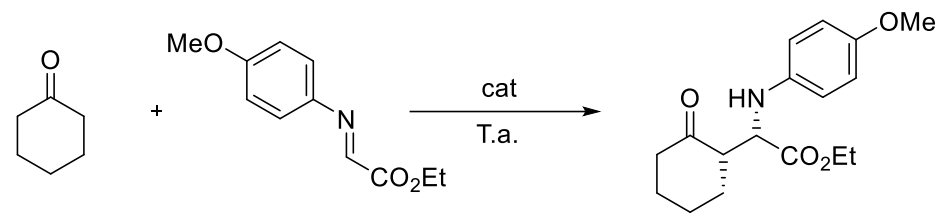
A partir de estos primeros trabajos de List y Barbas, les siguieron los trabajos de varios grupos de investigación que utilizaron L-prolina y sus posteriores versiones, [18] incluida la extensión a *N*-Boc-iminas como aceptores Mannich, [19] surgiendo así diversos catalizadores derivados de *L*-prolina mostrando selectividad *syn*. La finalidad de diseñar estos catalizadores fue

mejorar las limitaciones observadas con *L*-prolina, una de ellas es la poca solubilidad de *L*-prolina, teniendo que utilizarse disolventes muy polares como el DMSO, DMF, H_2O. Otra limitación es la cantidad de catalizador relativamente alta requerida (20-30 mol%) para efectuar la reacción Mannich en un periodo de tiempo razonable.

Algunos catalizadores derivados de *L*-prolina han sido sintetizados y probados en reacciones organocatalíticas Mannich por Ley, [20] Hayashi, [21] Wang [22] y Carter, [23] Tabla 1, que son efectivos en disolventes menos polares como el diclorometano y THF, además de requerir menor cantidad catalítica para obtener resultados similares a los obtenidos con *L*-prolina.

Tabla 1. Derivados de la *L*-prolina descritos para la reacción Mannich *syn*-selectiva.





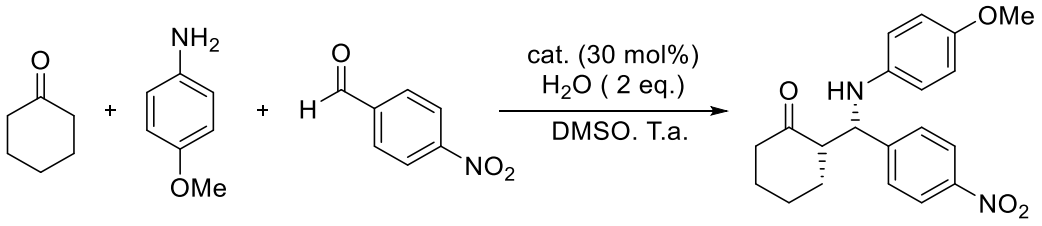
.

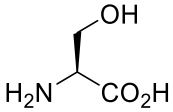
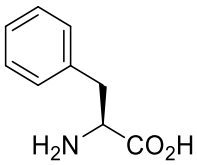
Ensayo	cat (mol%)	Disolvente	Tiempo (h)	Rto (%)	rd (*syn/anti*)	ee (%)
1	**1**(5)	CH_2Cl_2	2	65	>95:5	>99
2	**1**(1)	CH_2Cl_2	16	70	>95:5	>99
3	**2**(20)	THF	24	87	>95:5	>99

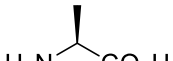
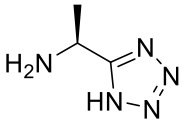
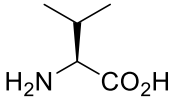
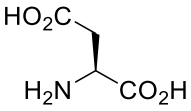
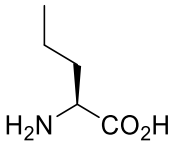
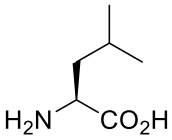
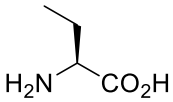
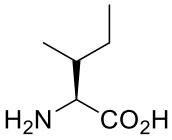
4	**2**(20)	CH_2Cl_2	24	75	>95:5	>99
5	**3**(20)	CH_2Cl_2	24	82	>95:5	96
6	**3**(5)	CH_2Cl_2	24	65	>95:5	83
7	**6**(20)	DMSO	2	90	>99	>95:5
8	**6**(20)	THF	4.5	89	97	>95:5

Aparte de *L*-prolina y de los catalizadores derivados de L-prolina utilizados para efectuar la reacción Mannich, Córdova y colaboradores [24] descubrieron que aminoácidos quirales acíclicos (aminas primarias), como la serina pueden también catalizar la reacción directa Mannich entre la ciclohexanona, *p*-nitrobenzaldehído y la *p*-anisidina en DMSO, tabla 2, para obtener el aducto *syn*-Mannich. En la reacción se observan sólo trazas del producto de una reacción aldólica. Después de un amplio estudio observaron que casi todos los aminoácidos naturales son capaces de catalizar la reacción con mayor o menor efectividad.

Tabla 2. Aminas primarias descritas para la reacción Mannich *syn*-selectiva.



cat (mol%)	Rto (%)	rd (*syn/anti*)	ee (%)	cat (mol%)	Rto (%)	rd (*syn/anti*)	cat (mol%)
	60	85:15	99		75	67-33	79

	42	75:25	98		89	75-25	94
	65	67:33	99		82	75:25	58
	60	75:25	82		38	85:15	93
	61	80:20	85		18	75:25	91

Reacción Mannich *syn*-selectiva utilizando catalizadores con otros métodos de activación.

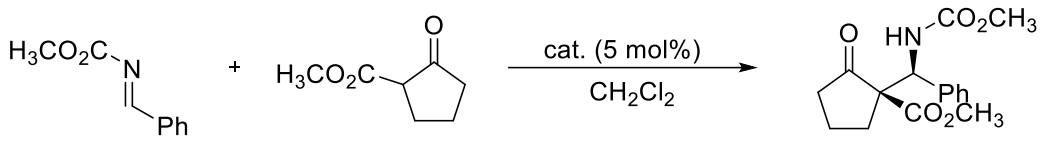
Los organocatalizadores mencionados hasta este momento, actúan por la activación del correspondiente sustrato carbonílico (cetona o aldehído) al formar una enamina; sin embargo, se han descrito otros organocatalizadores para la reacción Mannich, los cuales actúan bien como bases, como ácidos de Brønsted o de forma bifuncional.

En el caso de organocatalizadores con carácter de base de Brønsted quirales tiene lugar una desprotonación del pronucleófilo por parte del catalizador, formándose un par iónico quiral, donde el anión reacciona con la correspondiente imina de forma estereoselectiva. Es necesario tener iminas con sustituyentes electroatrayentes en el nitrógeno imínico con el fin de hacerlas más electrofílicas. Los catalizadores que mayor éxito han tenido dentro de este grupo, son los alcaloides de la cincona [25] y sus derivados, especialmente los portadores de un grupo tiourea [26] capaz de activar simultáneamente el componente imínico.

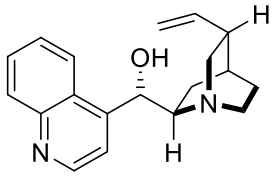
Schaus y colaboradores [25b] emplearon catalizadores derivados de la cincona en la reacción Mannich entre compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos y *N*-carbamoil aril-iminas, obteniendo los aductos Mannich con similar diastereoselectividad, pero enantioselectividad invertida, dependiendo del catalizador empleado, esquema 6a.

También se encuentra dentro de estos tipos de catalizadores, la reacción descrita por Takemoto [25b] en el cual emplea la tiourea quiral **7** como catalizador en la reacción entre una *N*-Boc imina y un *β*-cetoéster, obteniendo buenas diastereo- y enantioselectividades, aunque no se pudo extender la reacción a una variedad de sustratos, esquema 6b.

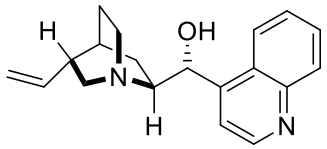
a) Reacción Mannich asimétrica catalizada por alcaloides de la cincona.



Catalizadores

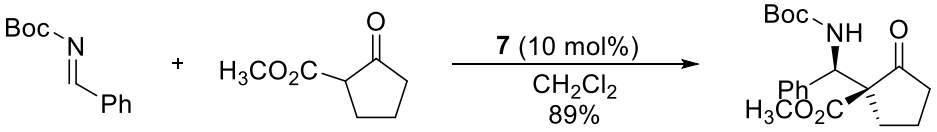


Cincorina
96%
93:7 rd
90% ee

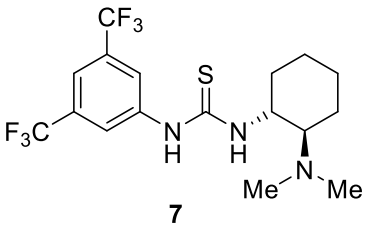


Cinconidina
96%
94:6 rd
88% ee

b) Reacción Mannich asimétrica catalizada por una tiourea quiral.



92:8 rd
88% ee

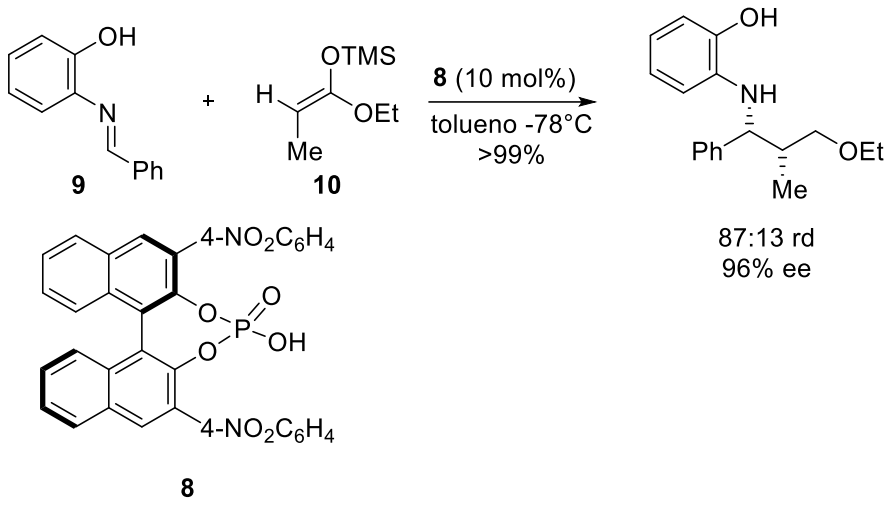


7

Esquema 6. Reacción Mannich utilizando organocatalizadores con carácter de base de Brønsted

En el caso de organocatalizadores con carácter de ácidos de Brønsted, la imina es protonada por el ácido formando de esta forma un ion imínico con su contraión quiral. Este contraión dirige la adición del nucleófilo y permite la formación del aducto Mannich quiral. Los catalizadores más comunes de este grupo son los diseñados a partir de ácidos fosfóricos quirales [27] y derivados del TADDOL [28] o del BINOL. [29] Uno de los primeros estudios realizados con estos catalizadores, fue descrito por Akiyama y colaboradores [27a] quienes utilizaron el ácido fosfórico quiral **8** como catalizador en la reacción Mannich entre la *N*-*o*-hidroxifenilimina **9** y

enolato de silicio **10**, obteniendo los aductos Mannich con excelente rendimiento y buenos excesos diastereo- y enantioméricos, esquema 7.

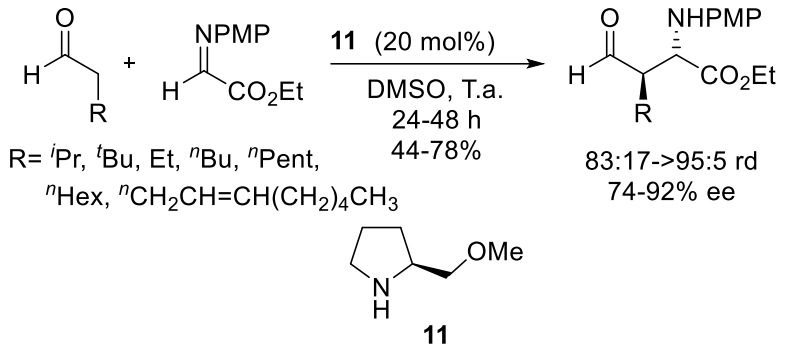


Esquema 7. Reacción Mannich utilizando organocatalizadores con carácter de ácido de Brønsted.

Reacción Mannich *anti*-selectiva vía enamina.

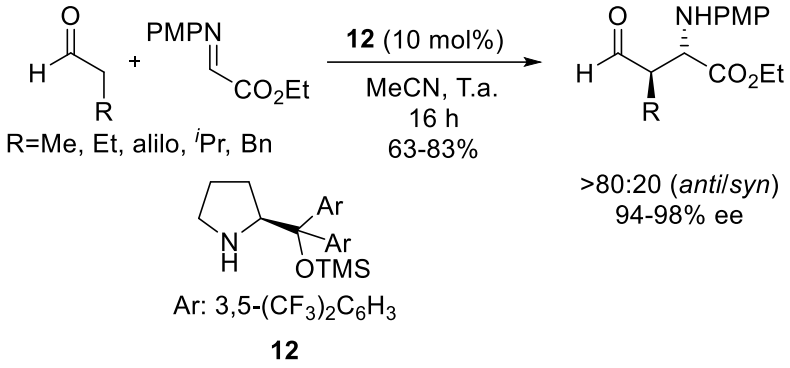
Gran éxito se ha logrado en el desarrollo de la reacción Mannich asimétrica directa *syn*-selectiva, mientras que los métodos para la reacción Mannich *anti*-selectiva son más escasos y limitados.

Córdova y Barbas [30] describieron la primera reacción Mannich asimétrica *anti*-selectiva, utilizando la (*S*)-2-(metoximetil)pirrolidina (SMP) **11** como catalizador para llevar a cabo la reacción Mannich entre aldehídos y *N*-PMP-iminas derivadas del glioxilato de etilo. La reacción conduce a los aductos Mannich con selectividad *anti* principalmente, con rendimientos moderados, así como diastereo- y enantioselectividades de moderadas a buenas, esquema 8.



Esquema 8. Primera reacción Mannich *anti*-selectiva vía organocatálisis.

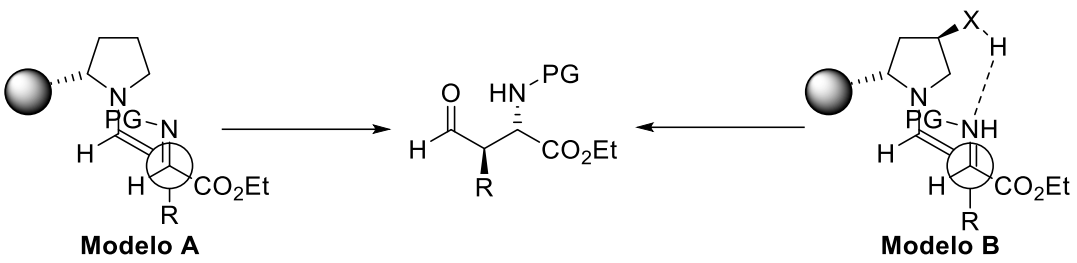
Posteriormente Jørgensen y colaboradores [31] utilizaron la (*S*)-2-(bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina **12** como catalizador en la reacción Mannich entre aldehídos y *N*-*p*-metoxifenil iminas derivadas del glioxilato de etilo, obteniendo mejores rendimientos y enantioselectividades, esquema 9.



Esquema 9*:* Reacción Mannich *anti*-selectiva catalizada por el compuesto ***12***.

El modelo general para explicar esta selectividad es el **A**, esquema 10, modelo que puede verse reforzado cuando existe un grupo dador de hidrógeno estratégicamente colocado en la pirrolidina como en el modelo **B,** esquema 10.

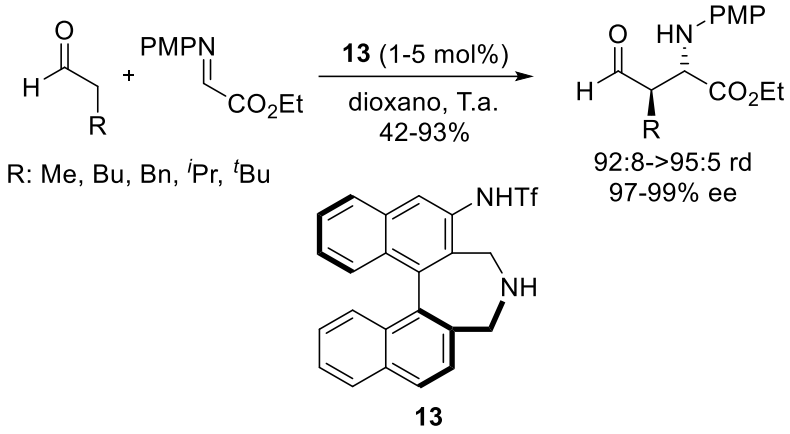
Los estados de transición propuestos [32] para esta reacción comprenden un ataque de la cara *Re* de la enamina quiral a la cara *Si* de la imina, siendo ésta de configuración (*E*), conduciendo al correspondiente aducto *anti* mostrado en el esquema 10.



Esquema 10. Explicación de la estereoquímica obtenida para la reacción Mannich *anti*-selectiva catalizada por derivados de la *L*-prolina que funcionan por bloqueo estérico.

Esta pauta se cumple en la mayoría de los casos, es decir que la *L*-prolina y catalizadores derivados que actúan por enlace de hidrógeno conducen a aductos *syn*, mientras que las aminas derivadas del *L*-prolinol, que actúan por impedimento estérico, conducen principalmente a los aductos *anti*.

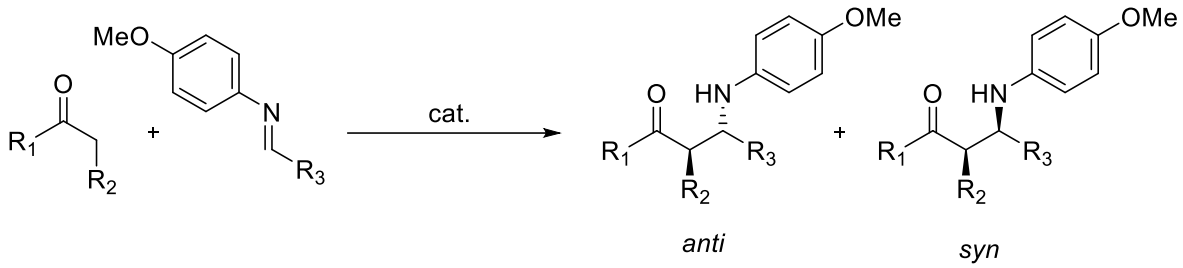
El grupo de Maruoka [33] desarrolló una amino sulfonamida quiral **13** como catalizador para mejorar la formación de los productos *anti*-Mannich entre aldehídos y *α*-imino ésteres. Este catalizador mejoró la relación diastereomérica del proceso, con valores superiores a 90:10 en todos los casos con cantidades del catalizador de tan solo 1-5 mol% esquema 11.

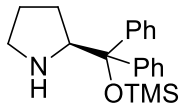
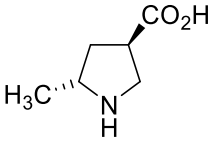
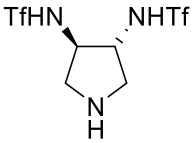
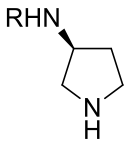
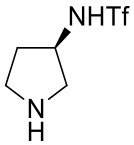
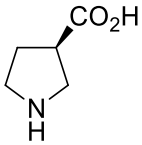


Esquema 11. Reacción Mannich *anti*-selectiva catalizada por amino sulfonamidas quirales.

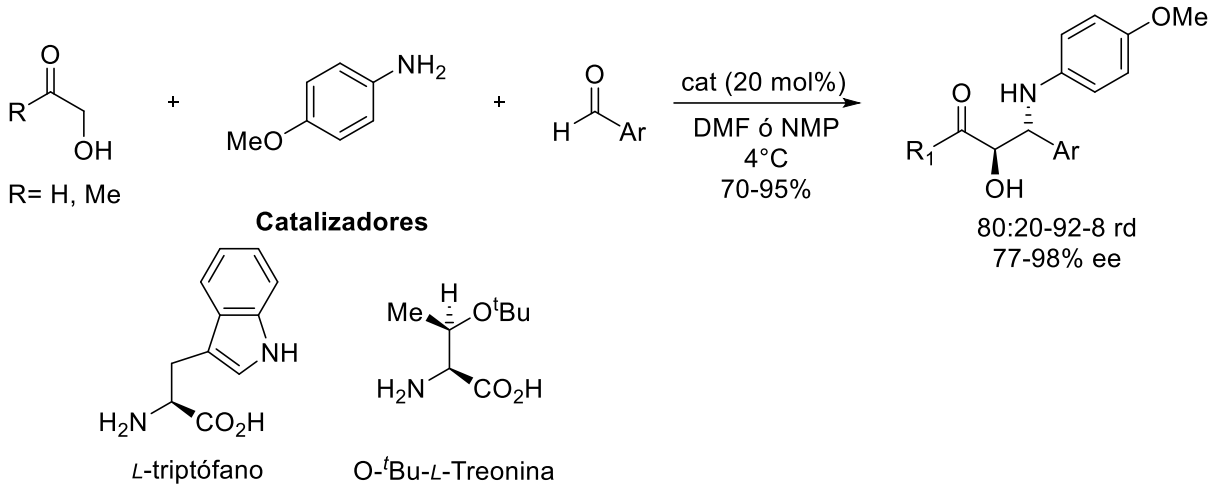
Después de los trabajos antes mencionados se han descrito otros organocatalizadores de tipo amina secundaria [34] para efectuar la reacción Mannich *anti*-selectiva, de los cuales los más representativos se muestran en la tabla 3, donde se puede observar que todos los métodos se limitan al uso de iminas reactivas, como las derivadas de glioxilatos. La extensión del método a iminas menos reactivas ha mostrado ser problemática y tardía.

Tabla 3. Aminas secundarias como catalizadores para la reacción Mannich *anti*-selectiva.



Autor (año)	**cat**	**Dadores**	**R_3**	**Rto (%)**	**rd (*anti/syn*)**	**ee (%)**
Córdova [32a] (2006)		Aldehídos	CO_2Et	45-75	93:7-95:5	97-99
Barbas [34a] (2006)		Aldehídos	CO_2R	54-92	94:5-98:2	97-99
Maruoka [34b] (2006)		Aldehídos Cetonas	CO_2Et	56-99	83:17-95:5	90-95
Maruoka [34c] (2008)	 R= Tf, Nf	Aldehídos Cetonas	CO_2Et	50-99	82:18-95:5	90-99
Blanchet [34d] (2008)		Aldehídos Cetonas	CO_2Et	56-95	80:20-95:5	60-99
Barbas [34c] (2008)		Aldehídos Cetonas	CO_2R	68-93	90:10-99:1	84:99

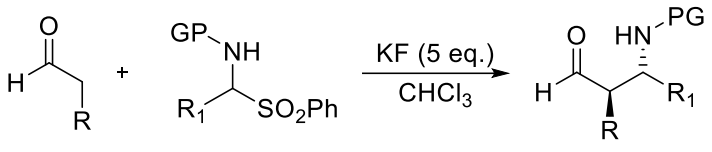
Aparte de las aminas secundarias utilizadas como catalizadores para efectuar la reacción *anti*-Mannich, Barbas III y colaboradores [35] han descrito el uso de aminas primarias de aminoácidos naturales o sus derivados, como catalizadores, esquema 12. Además, las iminas utilizadas en este caso son aromáticas, siendo este uno de los pocos ejemplos descritos con iminas poco reactivas.



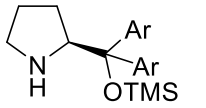
Esquema 12. Aminas primarias que catalizan la reacción Mannich *anti*-selectiva de tres componentes.

Posteriormente Melchiorre y colaboradores [36] describieron la primera reacción Mannich *anti*-selectiva con *N*-Cbz y *N*-Boc-iminas aromáticas. Estas iminas se forman *in situ* a partir de las correspondientes *α*-amidosulfonas, obteniendo los aductos *anti*-Mannich con alto estereocontrol utilizando el catalizador **12**. [37] Después, este grupo de investigación amplió su trabajo al seguir realizando reacciones Mannich *anti*-selectivas con *N*-Cbz y *N*-Boc-iminas aromáticas y aldehídos, utilizando ahora el catalizador **14** para llevar a cabo la reacción. (Tabla 4).

Tabla 4. Reacción Mannich *anti*-selectiva con *N*-Boc y *N*-Cbz iminas.

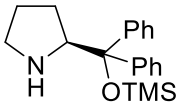


Catalizadores



Ar: $3,5^{-}(CF_3)_2C_6H_3$

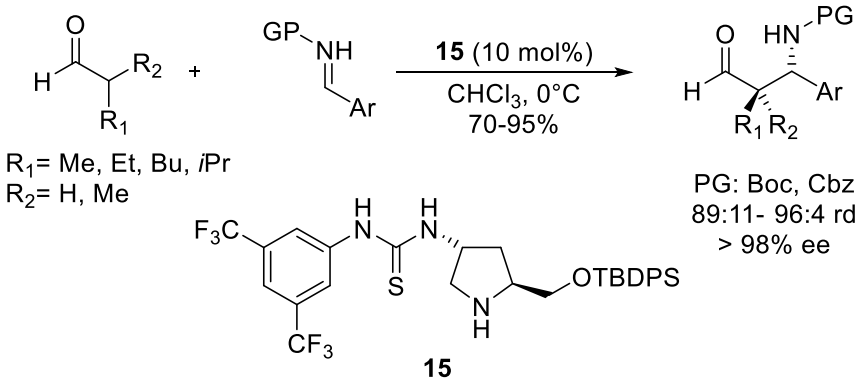
12



14

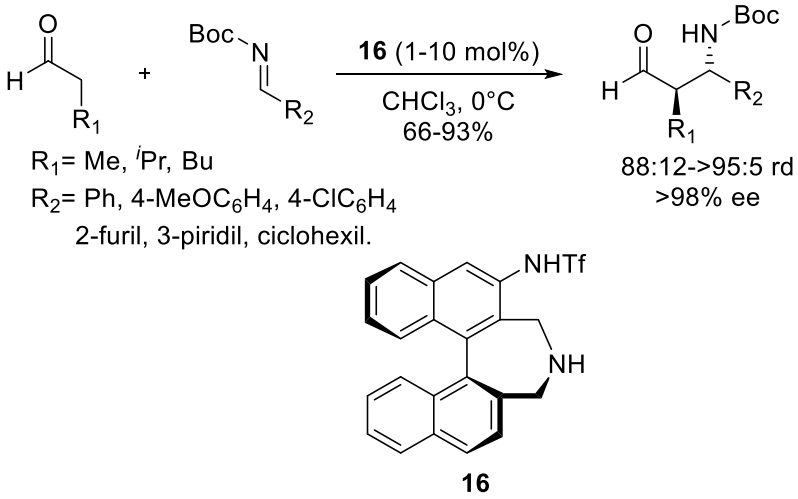
R	R_1	GP	cat	Rto (%)	Rd (*anti/syn*)	ee(%)
Me	Ph	Boc	**12**	87	92:8	98
Me	Ph	Cbz	**12**	94	86:14	94
Me	Ph	Boc	**14**	95	84-16	94
Bu	Ph	Boc	**14**	90	83:17	96
Bn	Ph	Boc	**14**	70	84:16	76
^{i}Pr	Ph	Boc	**14**	94	90:10	98
^{i}Pr	4-MeC_6H_4	Boc	**14**	74	86:14	84
^{i}Pr	4-MeC_6H_4	Cbz	**14**	74	89:11	93

Por otro lado, Peng [38] realizó la reacción Mannich *anti*-selectiva entre aldehídos ramificados con *N*-Boc y *N*-Cbz iminas preformadas, utilizando como catalizador la pirrolidina bifuncional **15,** obteniendo buenos rendimientos, así como diastereo- y enantioselectividades, esquema 13.



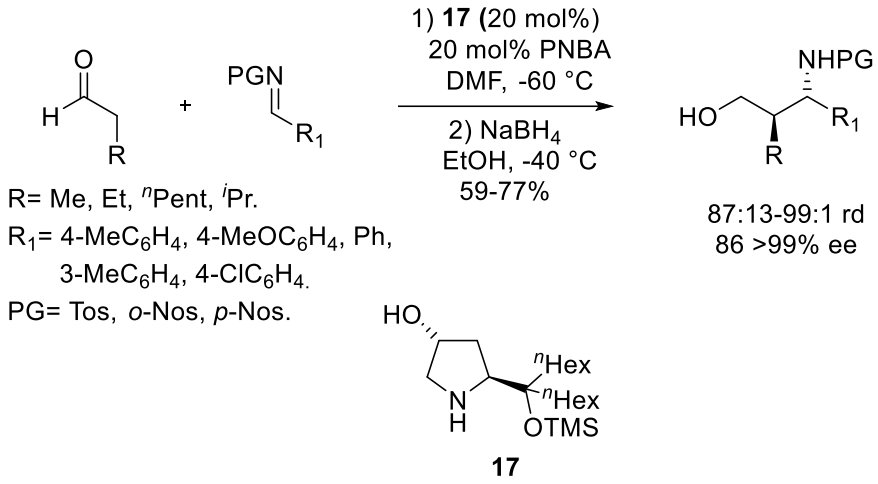
Esquema 13. Reacción Mannich *anti*-selectiva entre *N*-Boc y *N*-Cbz-iminas y aldehídos ramificados.

El grupo de Maruoka y colaboradores [39] en 2009 describieron la reacción Mannich *anti*-selectiva entre varios aldehídos y *N*-Boc iminas aromáticas, utilizando como catalizador la amina secundaria **16** derivada del binaftol, obteniendo buenas diastereo- y enantioselectividades. Cabe destacar que incluyen un primer ejemplo para una *N*-Boc imina alifática, esquema 14.



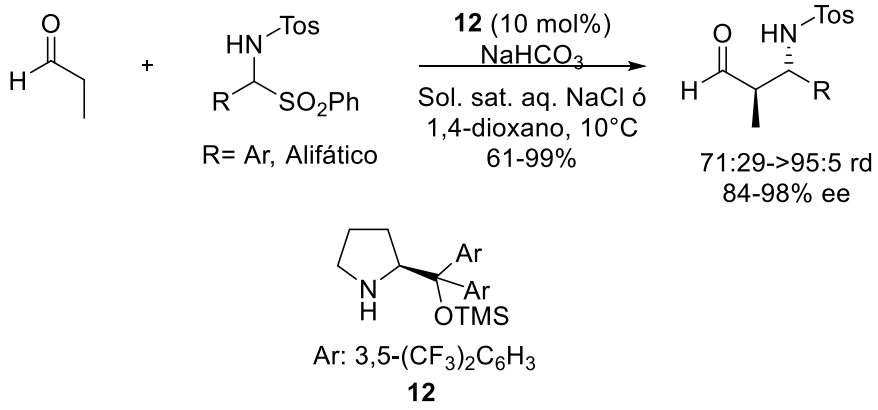
Esquema 14. Reacción Mannich *anti*-selectiva entre *N*-Boc iminas y aldehídos.

Posteriormente Palomo y colaboradores [40] describieron en la reacción Mannich *anti*-selectiva con varios aldehídos alifáticos y *N*-sulfonil iminas aromáticas utilizando como catalizador la 4-hidroxipirrolidina **17** en combinación con un ácido de Brønsted externo, ya que observaron que al emplear el PNBA se mejoraron tanto los rendimientos como las diastereo- y enantioselectividades, esquema 15.



Esquema 15. Reacción Mannich *anti*-selectiva entre *N*-sulfonil iminas y aldehídos.

Recientemente, Hayashi y colaboradores [41] publicaron la reacción Mannich asimétrica enantioselectiva entre *N*-tosil-iminas aromáticas y alifáticas formadas *in situ* y el propanal catalizada por el (*S*)-2-(bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina **12**, obteniendo diastereo- y enantioselectividades de moderadas a buenas esquema 16.



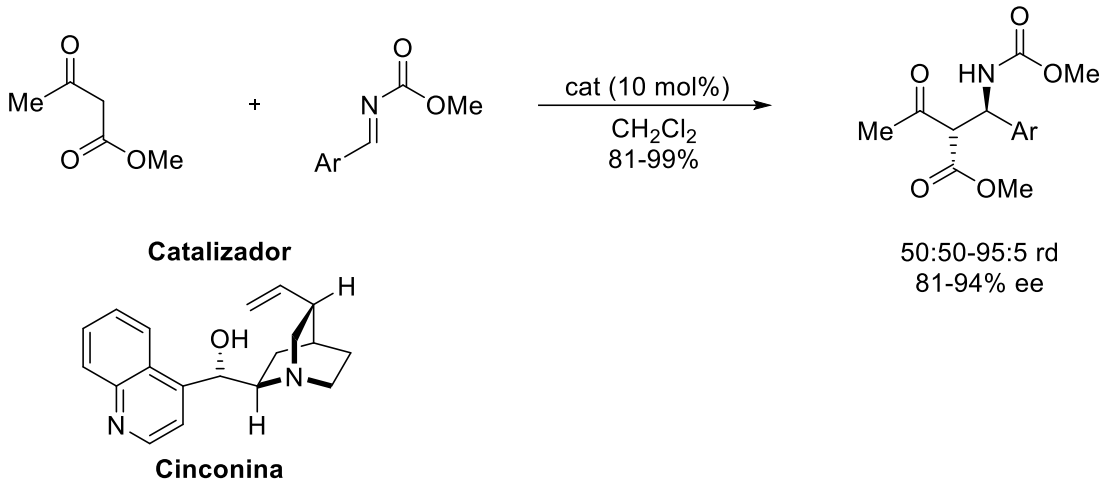
Esquema 16. Reacción Mannich *anti*-selectiva entre *N*-tosil iminas aromáticas y alifáticas y el propanal.

Reacción Mannich *anti*-selectiva utilizando catalizadores con otros métodos de activación.

Además de los organocatalizadores de tipo amina secundaria antes mencionados, se han descrito otros organocatalizadores de tipo ácido o base de Brønsted o catalizadores bifuncionales para la reacción Mannich.

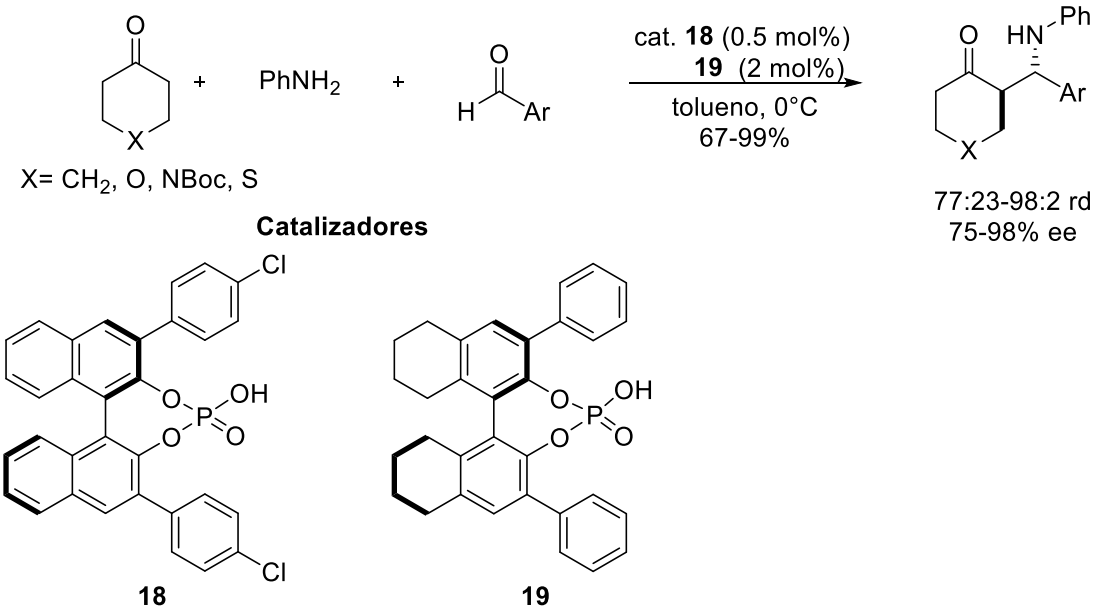
Dentro de este tipo de organocatalizadores podemos mencionar el trabajo descrito por Schaus y colaboradores, [42] en el cual realizaron la reacción Mannich entre *β*-cetoésteres y varias

N-aciliminas, utilizando como catalizador la cinconina que actúa de forma bifuncional, es decir como base de Lewis-ácido de Brønsted quiral, esquema 17.



Esquema 17. Reacción Mannich *anti*-selectiva catalizada por cinconina.

Por otro lado, Gong y colaboradores [43] realizaron la reacción Mannich de tres componentes entre cetonas cíclicas, anilina y aldehídos aromáticos, promovida por los catalizadores **18** y **19** derivados del ácido fosfórico que actúan como ácidos de Brønsted, esquema 18.



Esquema 18. Reacción Mannich *anti*-selectiva de tres componentes catalizada por ácidos de Brønsted quirales.

De los numerosos estudios realizados en la reacción Mannich organocatalítica, se ha observado que la prolina y catalizadores análogos generan preferencialmente aductos Mannich de configuración *syn*, y que catalizadores como los *α*,*α*-diarilprolinol éteres son capaces de promover la reacción Mannich de forma directa con selectividad *anti*; sin embargo, una limitación común a los métodos descritos con anterioridad es que solamente las iminas activadas parecen ser lo suficientemente reactivas para dar los aductos Mannich de configuración *anti* con eficiencia tanto química como estereoinducción. Las únicas excepciones, como se ha visto en las aportaciones anteriores, se han descrito durante los últimos años.

Objetivos

Objetivo general

El principal objetivo de esta tesis es estudiar la capacidad del organocatalizador (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina **25** para promover la reacción Mannich entre un aldehído y una base de Schiff.

Objetivos particulares

1.- Preparar el organocatalizador (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina **25** a partir del aminoácido *L*-prolina.

2.- Preparar diferentes bases de Schiff (iminas no activadas) las cuales se emplearán en la reacción Mannich enantioselectiva, con la finalidad de ampliar el potencial de la reacción Mannich.

3.- Estudiar la reacción Mannich de aldehídos con bases de Schiff para obtener los aductos Mannich con dos centros estereogénicos continuos en un solo paso, buscando controlar la configuración relativa (*anti*).

4.- Proponer un mecanismo de reacción para el producto obtenido de la reacción de Mannich enantioselectiva.

5.- Determinar el rendimiento químico y la relación diastereómerica, así como realizar la caracterización del producto obtenido de la reacción de Mannich enantioselectiva empleando diferentes métodos espectroscópicos.

Discusión de resultados

Una imina activada es aquella que posee grupos electroatractores (EWG) ya sea en el átomo de nitrógeno, en el carbono o en ambos, aumentando de este modo su carácter electrofílico y haciéndolas de esta forma más reactivas. A diferencia de estas iminas, una base de Schiff o azometino es una imina que contiene un átomo de nitrógeno unido a un grupo arilo o alquilo, lo que hace que sea menos electrofílica y por lo tanto menos reactiva en la reacción Mannich, figura 3.

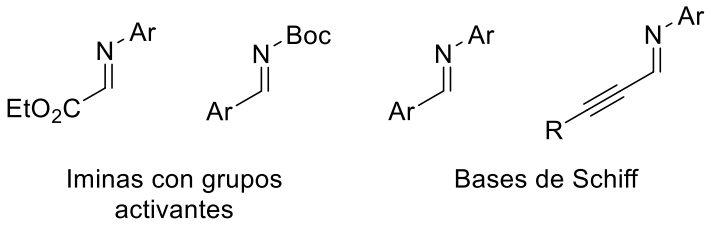
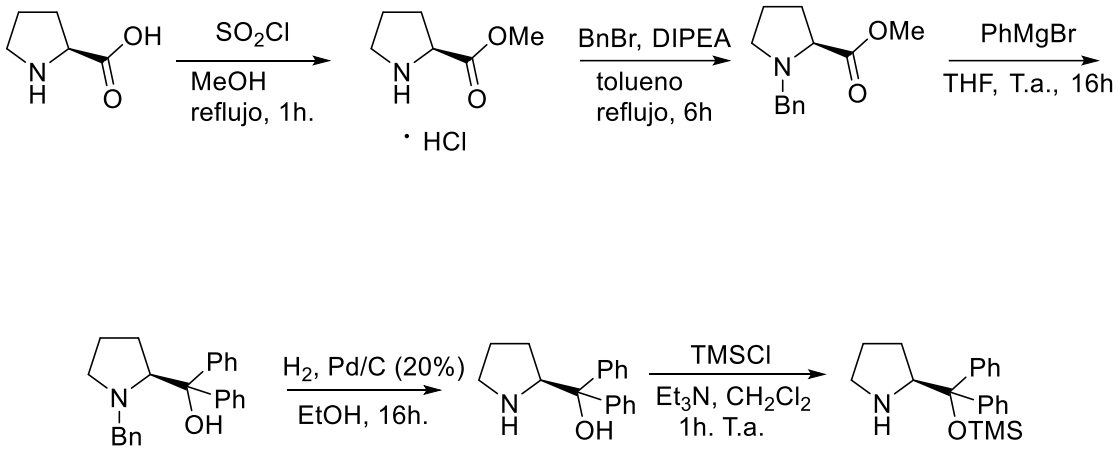


Figura 3. Distintas clases de iminas utilizadas en la reacción Mannich

Por ello no resulta sorprendente que la reacción Mannich organocatalítica y enantioselectiva con estas bases de Schiff esté poco desarrollada. Por lo que el desarrollo de la reacción Mannich de forma eficiente con este tipo de iminas es un gran reto, especialmente la reacción dirigida para obtener los aductos con selectividad *anti*.

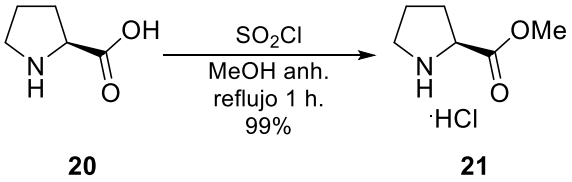
Preparación de (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina.

Se preparó el organocatalizador (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina **25** empleando como materia prima la *L*-prolina. La secuencia sintética seguida para la preparación de este se muestra en el esquema 18. Primero se formó el clorhidrato del éster metílico de la L-prolina, seguido de la protección del grupo amino mediante una reacción de bencilación. Posteriormente se realizó la reacción de adición de reactivo de Grignard correspondiente al éster metílico que se generó en la etapa anterior y por medio de una reacción de hidrogenación se llevó a cabo la desprotección del grupo amino del prolinol *N*-protegido y como última etapa se realizó la sililación del (*S*)-difenil(pirrolidin-2-il)metanol para la obtención del catalizador de tipo prolinol silil éter.



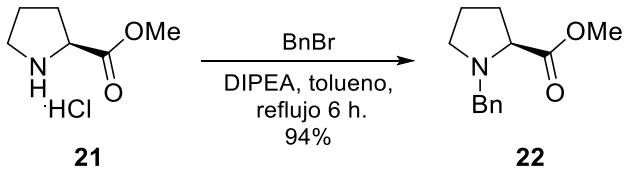
Esquema 18. Metodología general para la obtención del organocatalizador

La primera etapa en la formación del catalizador quiral es la transformación de la *L*-prolina al clorhidrato del metil-*L*-prolinato **21**, [44] el cual se preparó al exponer la *L*-prolina **20** con cloruro de tionilo en metanol anhidro. Para evitar la descomposición de la prolina con el cloruro de hidrógeno, que se genera en el medio de reacción, es necesario agregar el cloruro de tionilo a 0°C, seguido de reflujo para obtener el producto **21** con un excelente rendimiento, esquema 19.



Esquema 19. Preparación del clorhidrato del metil-*L*-prolinato **21**

La siguiente etapa de la síntesis del catalizador es la protección del grupo amino del clorhidrato del metil-*L*-prolinato **21**. [45] La bencilación del grupo amino se llevó a cabo al adicionar a 0°C, bromuro de bencilo a una solución del éster metílico **21** y diisopropiletilamina en tolueno, posteriormente la mezcla de reacción se mantiene a reflujo por 6 horas, para producir el producto **22** con un rendimiento del 94%, esquema 20.



21 **22**

Esquema 20. *N*-Bencilación del clorhidrato del metil-*L*-prolinato **22**

En la figura 4 se muestra el espectro de RMN de ^{1}H del metil bencil-*L*-prolinato **22**, en donde se observa en la región de 7.33 a 7.23 ppm una señal múltiple que integra para 5 hidrógenos correspondiente al aromático del grupo bencilo, además se observa en 3.89 y 3.59 ppm señales dobles características del CH_2 bencílico, las cuales integran cada una para un hidrógeno. También se observa en 3.65 ppm una señal simple correspondiente al grupo OCH_3. Así mismo se observan las señales características del ciclo de la prolina en la región de 3.26 a 1.75 ppm.

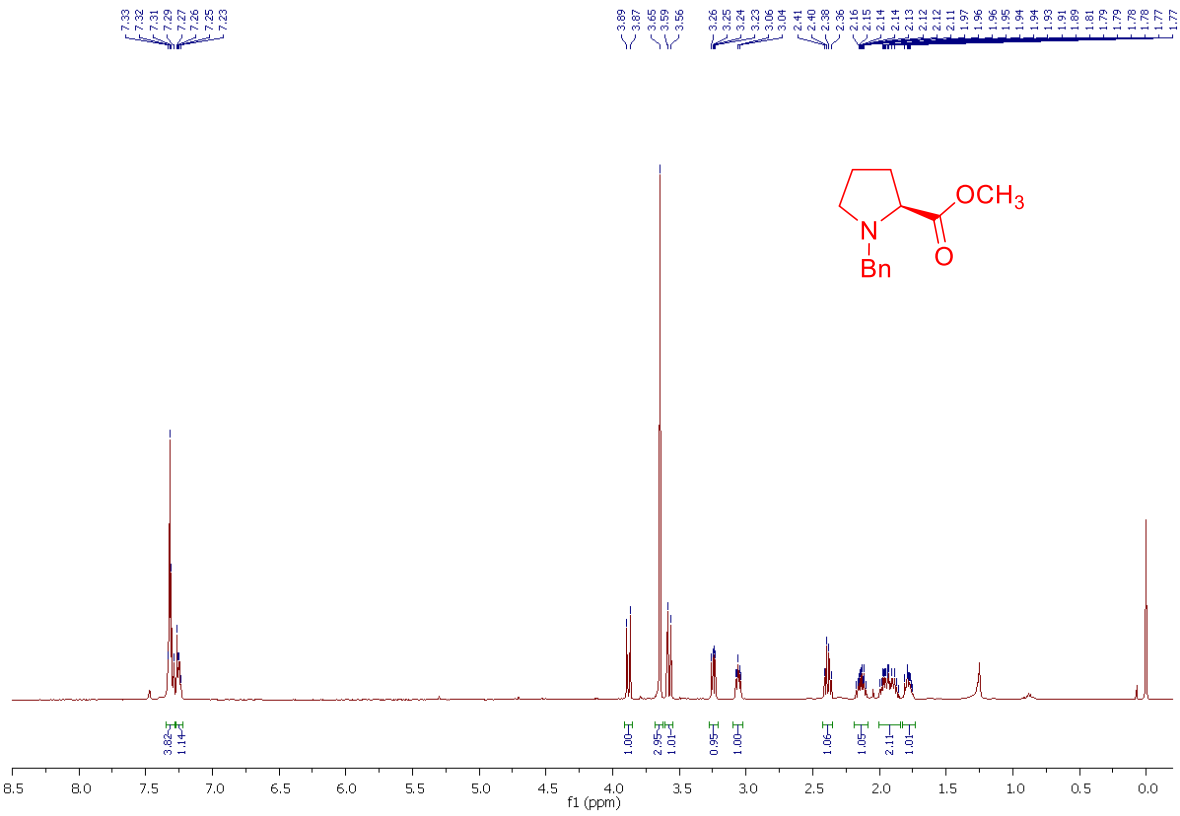


Figura 4. Espectro de RMN de ^{1}H a 500 MHz en $CDCl_3$ del compuesto **22**.

En el espectro de RMN-^{13}C del metil bencil-*L*-prolinato **22**, se observa en 51.7 ppm una señal que se asignó al C-OCH_3. También se observa en 53.3 ppm la señal correspondiente al

carbono bencílico y en 65.3 ppm la señal del carbono asimétrico. En la región de 127.1 a 138.2 ppm se encuentran las señales correspondientes a los anillos aromáticos. Mientras que en 174.6 ppm se observa una señal que se asignó al carbonilo del éster metílico, confirmando de esta manera la obtención del compuesto **22**, figura 5.

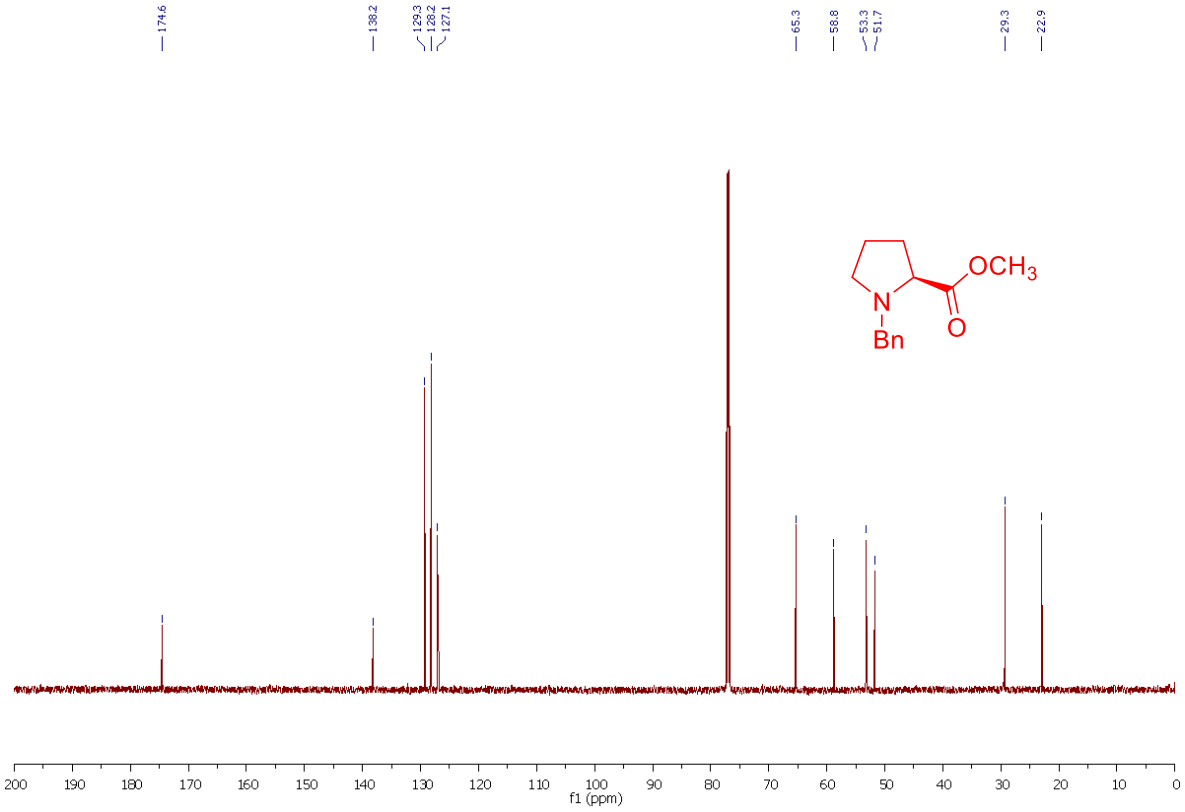
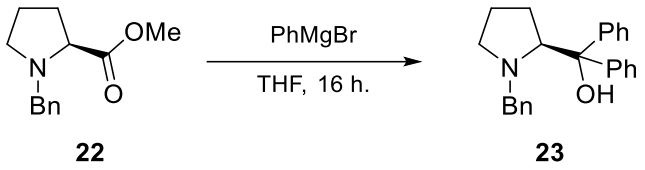


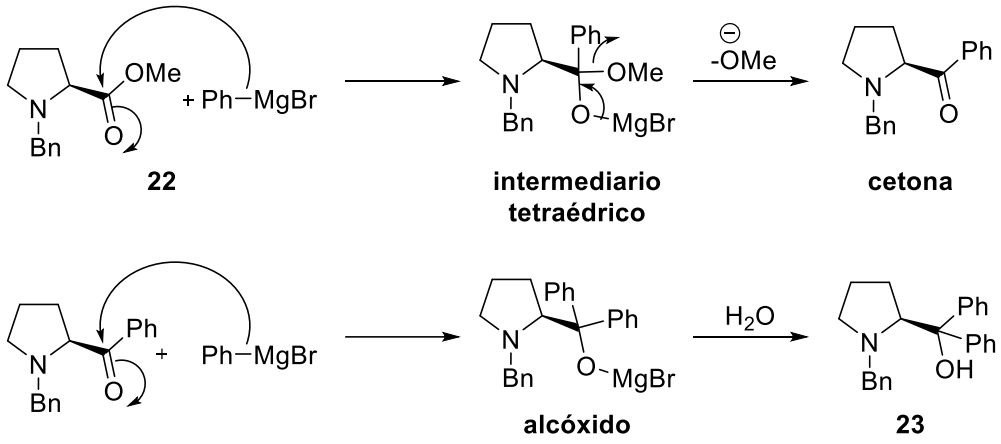
Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en $CDCl_3$ del éster metílico del compuesto **22**

Posteriormente se llevó a cabo la obtención del aminoalcohol **23**, la cual se realizó por medio de la reacción de adición del reactivo de Grignard, al éster metílico **22**. La reacción se efectuó al adicionar en frío una disolución del bromuro de fenilmagnesio 1.0 M en THF a una disolución del metil bencil-*L*-prolinato **22** en THF, la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, para generar el (*S*)-(1-bencilpirrolidin-2-il)difenilmetanol **23** en un rendimiento del 85%, esquema 21.



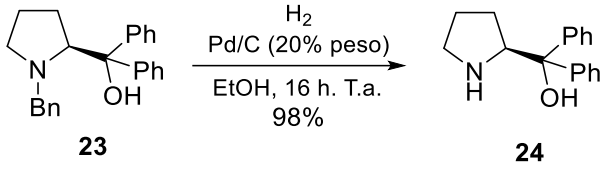
Esquema 21: Preparación del (*S*)-(1-bencilpirrolidin-2-il)difenilmetanol **23**

El primer paso de la reacción de adición del reactivo de Grignard es el ataque nucleofílico del reactivo de Grignard sobre el éster metílico **22** para formar un intermediario tetraédrico que se transforma fácilmente a una cetona por la pérdida de un ion metóxido. Posteriormente la cetona reacciona con un segundo equivalente del reactivo de Grignard para obtener un alcóxido. Posteriormente al tratar la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio se protona el alcóxido para generar el (*S*)-(1-bencilpirrolidin-2-il)difenilmetanol **23,** esquema 22.



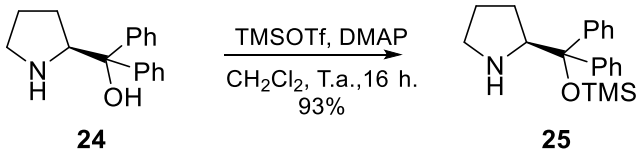
Esquema 22. Mecanismo de la reacción de Grignard

A continuación, se procedió a realizar la desbencilación del grupo amino del (*S*)-(1-bencilpirrolidin-2-il)difenilmetanol **23**. La desprotección se lleva a cabo a través de una hidrogenación del producto **23**, el cual fue expuesto a condiciones de hidrogenación catalítica utilizando 20% en peso de paladio sobre carbono Pd/C en etanol a temperatura ambiente y a presión atmosférica. La agitación de esta mezcla durante 16 horas bajo atmósfera de hidrógeno produjo el (*S*)-difenil(pirrolidin-2-il)metanol deseado **24**, esquema 23.



Esquema 23. Desprotección del grupo amino

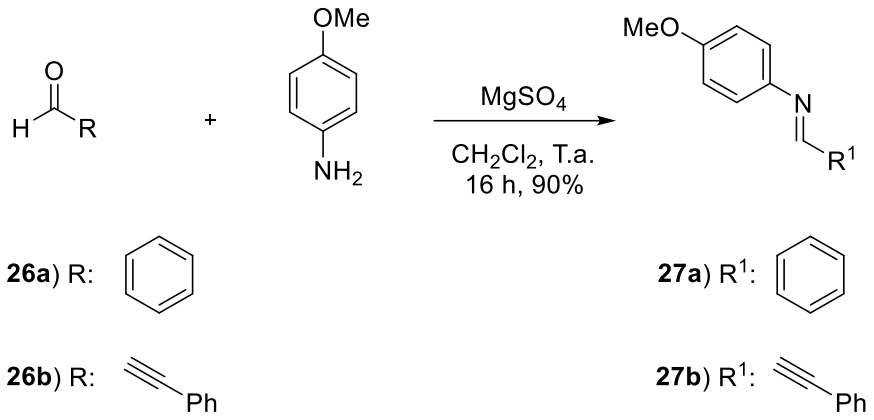
La quinta y última etapa para la obtención del catalizador de tipo (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina éter **25** consiste en la sililación del grupo hidroxi del (*S*)-difenil(pirrolidin-2-il)metanol **24**, la cual se llevó a cabo al preparar una disolución del compuesto **24** y dimetilaminopiridina (DMAP) en CH_2Cl_2, a la que se adiciona en frío trifluorometansulfonato de trimetilsililo (TMSOTf), posteriormente esta mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 16 horas para producir el catalizador (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina **25** como un aceite en un rendimiento del 93% esquema 24.



Esquema 24. Sililación del (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina **5**.

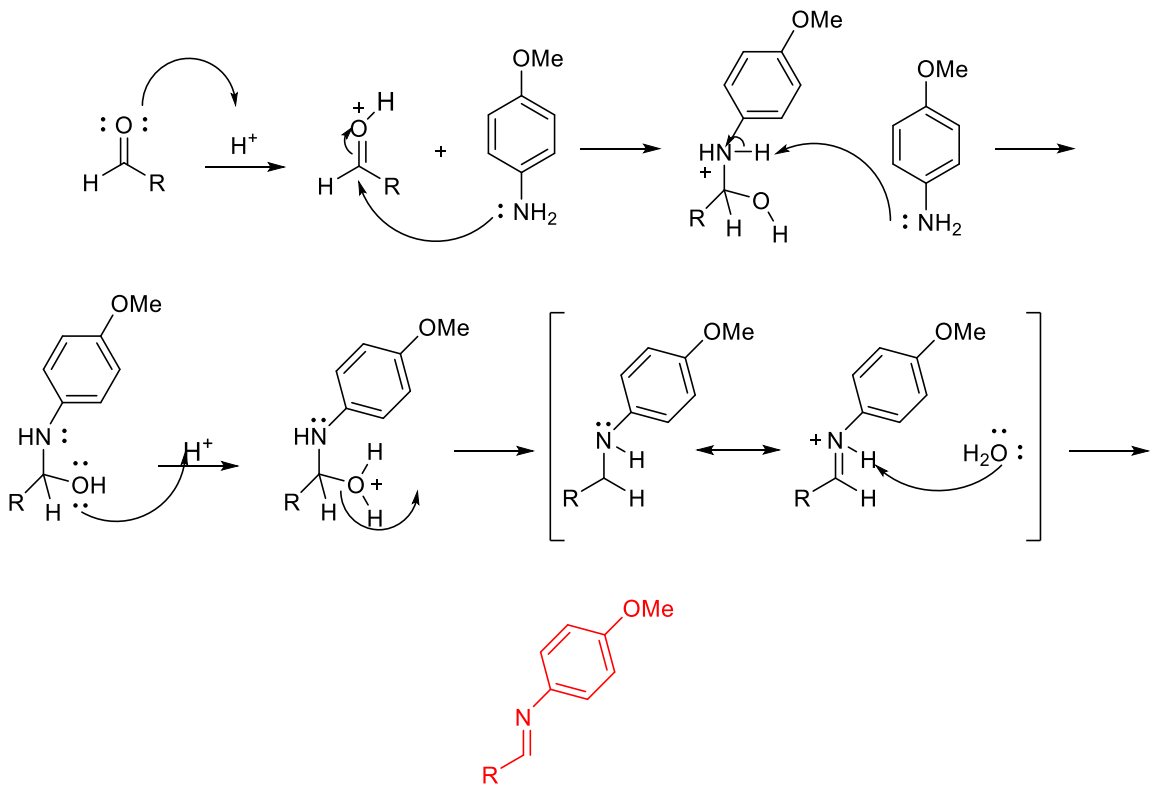
Obtención de iminas.

Se obtuvo la *N*-(4-metoxifenil)-1-fenilmetanimina **27a**, al hacer reaccionar benzaldehído y 4-metoxianilina en CH_2Cl_2 y $MgSO_4$ a temperatura ambiente en un rendimiento del 92 %. Así también se obtuvo la 4-metoxi-*N*-(3-fenilprop-2-inilideno) anilina **27b**, a partir del 3-fenilpropiolaldehído y la 4-metoxianilina en un rendimiento del 90%, de acuerdo con el procedimiento general descrito en la metodología, esquema 25. Se confirmó la obtención de las iminas **27a** y **27b** por los espectros de ^{1}H-RMN de los compuestos, los cuales se realizaron a 300 y 500 MHz.



Esquema 26. Obtención de iminas.

El mecanismo de reacción procede como una reacción de adición nucleófilica-eliminación, comienza con el ataque nucleofílico de la amina al carbono del grupo carbonilo del aldehído, la ganancia de un protón por el ion alcóxido y la pérdida de un protón por el ión amonio forman un intermediario de reacción llamado carbinolamina, la eliminación de agua del intermediario protonado en el oxígeno forma una imina protonada que pierde un protón para que se forme la imina deseada, esquema 27.



Esquema 27. Mecanismo de reacción para la obtención de iminas.

La figura 6 corresponde al espectro de ^{1}H-RMN del 4-metoxi-*N*-(3-fenilprop-2-inilideno) anilina **27b**, en la cual se observa una señal simple característica de imina en 7.98 ppm. En la región de 7.41 a 7.63 ppm se encuentra una señal múltiple correspondiente a 5 hidrógenos del anillo aromático monosustituido. Así también se observa en 7.29 y 6.93 ppm señales que corresponden a un sistema AA'XX' que integran para 4 hidrógenos del anillo aromático di sustituido y finalmente en 3.85 ppm una señal simple que corresponde al grupo OCH_3, confirmando de esta manera la obtención de la imina **27b**.

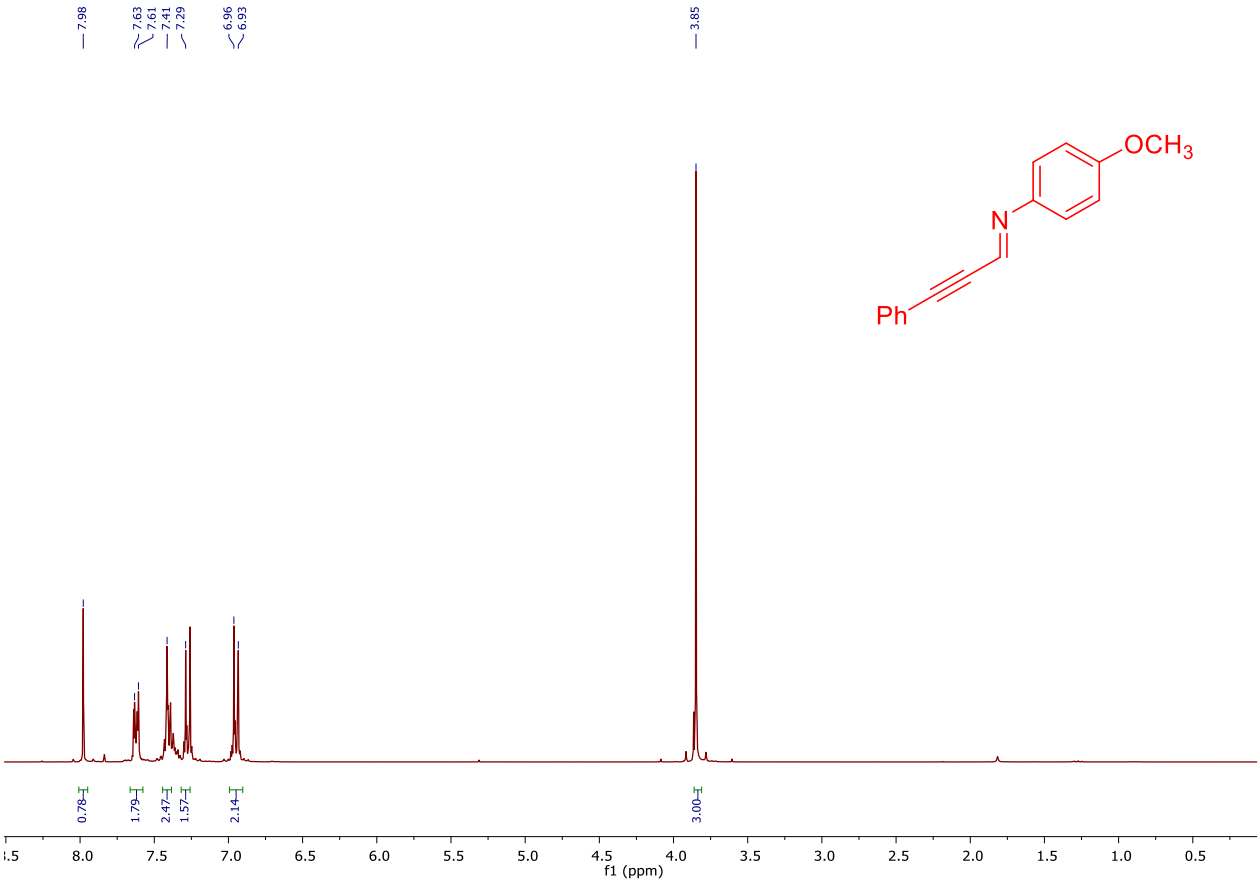


Figura 6. Espectro de RMN de ^{1}H a 500 MHz en $CDCl_3$ de 4-metoxi-N-(3-fenilprop-2-inilideno) anilina **27b**.

En el espectro de ^{13}C-RMN del 4-metoxi-*N*-(3-fenilprop-2-inilideno) anilina **27b**, se observa una señal en 159.3 ppm correspondiente al C-O, mientras que en 143.9 ppm se encuentra la señal que se asignó a C-N, además se observa en un desplazamiento de 140.8 ppm una señal correspondiente al C=N. También se observan en 94.2 ppm y en 87.4 ppm las señales de los C≡C y finalmente en 55.4 ppm una señal que se asignó al OCH_3, las demás señales corresponden con la estructura propuesta confirmando de esta manera la obtención de la imina **27b**, figura 7.

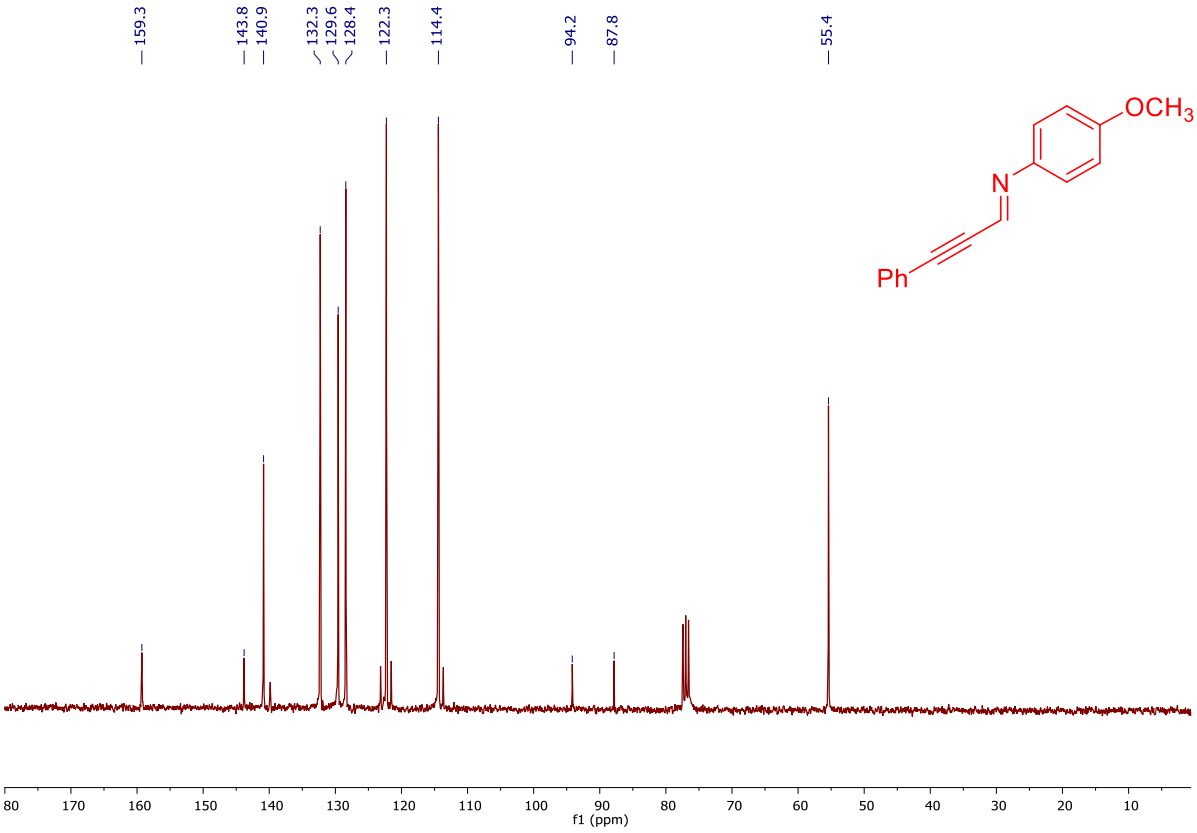
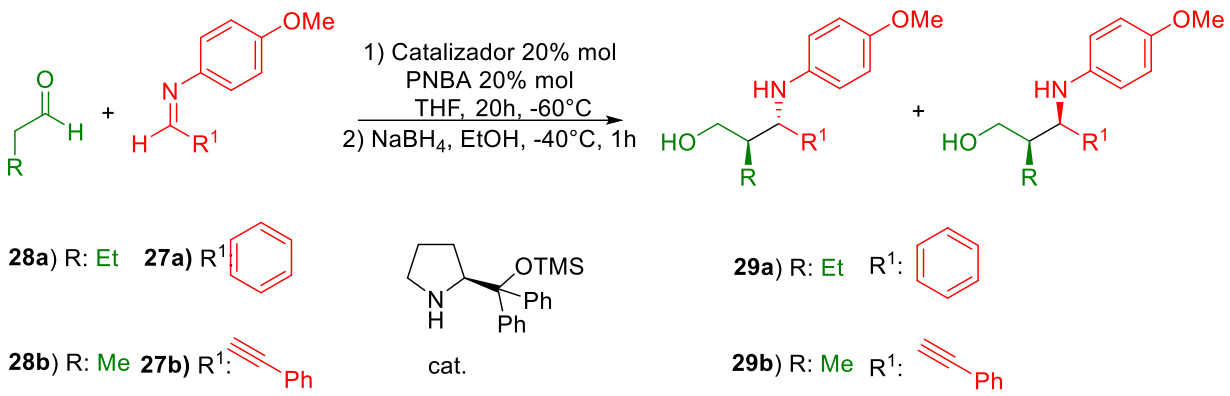


Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en $CDCl_3$ de 4-metoxi-*N*-(3-fenilprop-2-inilideno) anilina **27b**

Se realizó la reacción de Mannich, utilizando como organocatalizador al (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina **25**. Se llevó a cabo la reacción entre el butanal y la imina **27a** obteniendo el aducto Mannich; sin embargo, el aldehído obtenido no es estable, observándose una descomposición total o parcial al almacenar el producto o durante su purificación por columna cromatográfica, por lo que se realizó una reducción in situ del aldehído utilizando $NaBH_4$ en etanol a -40 °C obteniendo el correspondiente β-aminoalcohol **29a** en un rendimiento del 76% con una configuración *anti* principalmente, esquema 28. Se llevó a cabo también la reacción con el propanal y la imina **27b** obteniendo un rendimiento del 85% del (2*R*,3*S*)-3-(4-Metoxifenilamino)-2-metil-5-fenilpent-4-in-1-ol **29b** de la misma manera que con el producto anterior se realizó una reducción para obtener el β-aminoalcohol.



Esquema 28. Reacción de Mannich y reducción

La figura 8 corresponde al espectro de ^{1}H-RMN del (*R*)-2-((*S*)-((4-metoxifenil)amino)(fenil)metil)butan-1-ol **29a**, en el cual se observa una señal múltiple en la región de 1.83 a 1.77 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente a CH-CH_2. Asimismo, se observa una señal simple en 3.67 ppm que corresponde al grupo OCH_3. También se observa una señal doble en 4.34 ppm que integra para un hidrógeno que corresponde al CH-NH con una constante de acoplamiento de *J* = 6.8 Hz. En la región de 7.30 a 7.18 ppm se observa una señal múltiple que integra para 5 hidrógenos que corresponden al grupo fenilo, de igual manera se observan dos señales dobles en 6.66 y 6.49 ppm que integran para dos hidrógenos cada una, correspondientes al anillo aromático disustituido, confirmando con este conjunto de señales la obtención de **29a**.

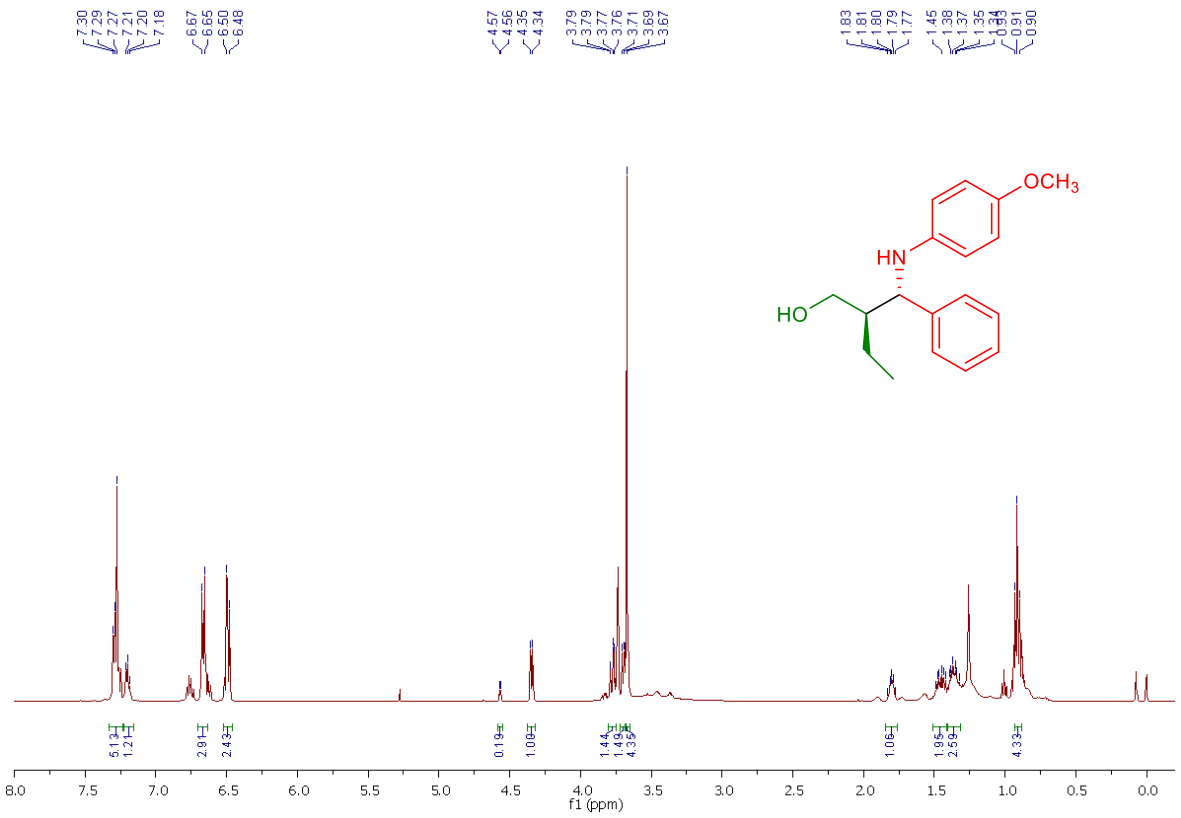


Figura 8. Espectro de RMN de ^{1}H a 500 MHz en $CDCl_3$ de (*R*)-2-((*S*)-((4-metoxifenil)amino)(fenil)metil)butan-1-ol **29a**.

La relación diasteromérica se determinó por el análisis del espectro de ^{1}H-RMN del (*R*)-2-((*S*)-((4-metoxifenil)amino)(fenil)metil)butan-1-ol **29a** observándose las señales correspondientes de los diasteroisómeros *anti:syn* en una relación 85/15. En 4.34 ppm se observó una señal doble que se asignó al CH-NH, con una constante de acoplamiento de J = 6.8 Hz para la interacción con el hidrógeno CH-CH_2, la cual corresponde al isómero con configuración relativa *anti*. Así también se observó una señal doble en 4.57 ppm con una constante de acoplamiento de J = 4.1 Hz para la misma interacción correspondiente al isómero con configuración relativa *syn*. Figura 9

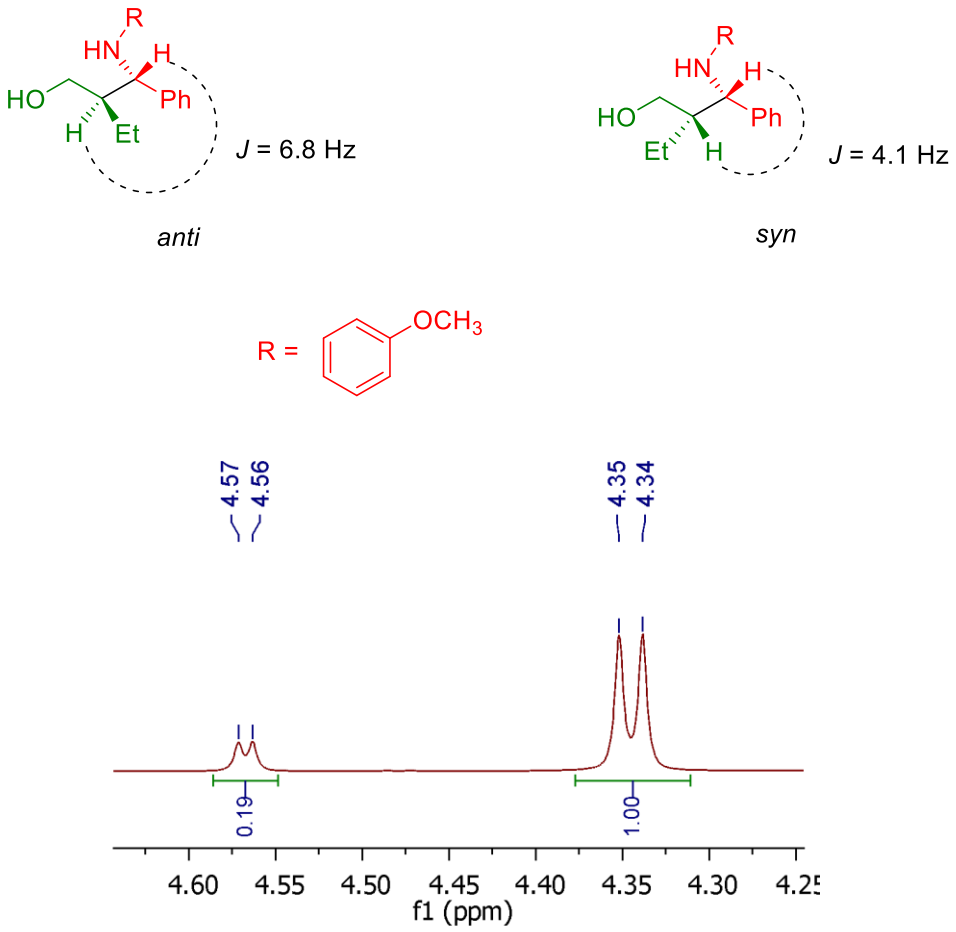


Figura 9. Expansión del espectro de RMN de ^{1}H para determinar la relación diasteromérica correspondiente al compuesto **29a**.

La figura 10 corresponde al espectro de ^{13}C-RMN del ((*R*)-2-((*S*)-((4-metoxifenil)amino)(fenil)metil)butan-1-ol **29a**, en 152.2 ppm se asignó la señal que corresponde al C-O. En el rango de 142.7 a 114.6 ppm se observan las señales que corresponden a los anillos aromáticos. Posteriormente en 63.8 ppm se asignó la señal del CH_2-OH y en 63.2 ppm la señal del C-N. La señal que corresponde al OCH_3 se asignó en 55.6 ppm. Por último, las señales correspondientes al etilo se encuentran en 21.8 ppm y 11.8 ppm, las demás señales corresponden con la estructura propuesta.

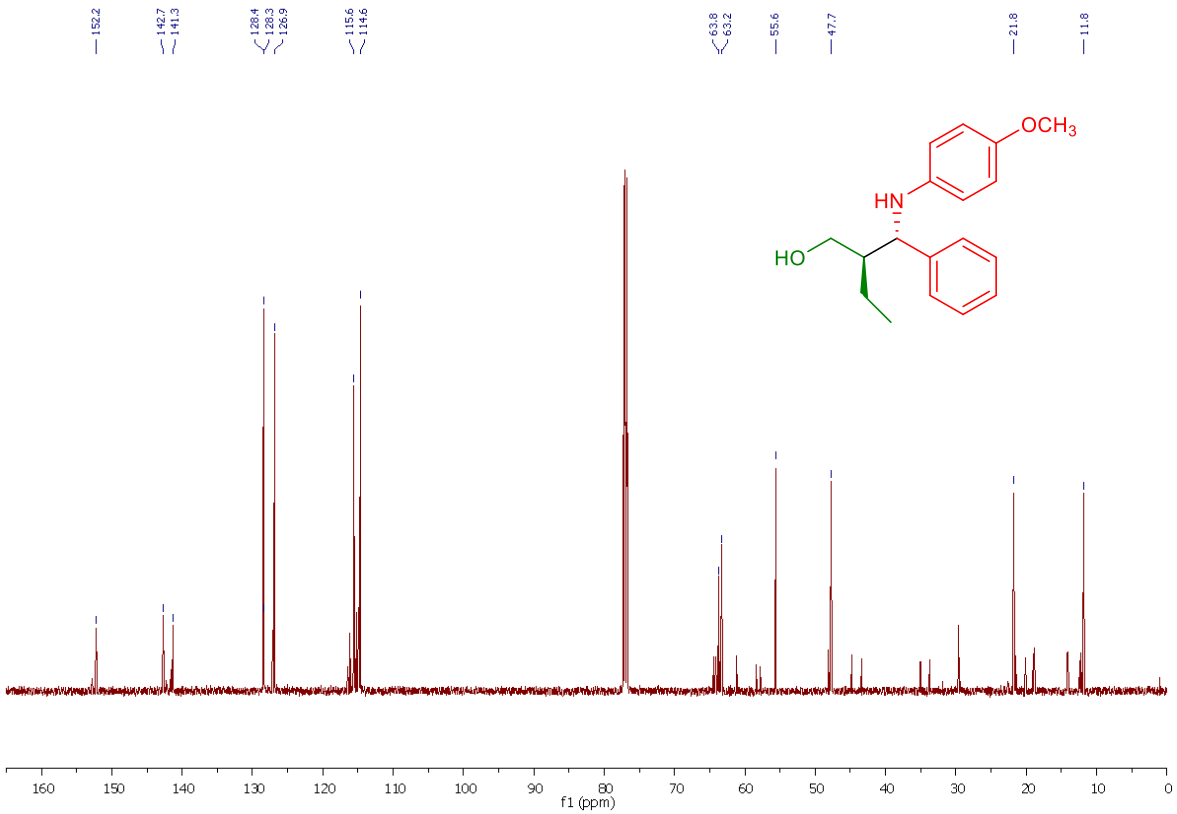


Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en $CDCl_3$ de (*R*)-2-((*S*)-((4-metoxifenil)amino)(fenil)metil)butan-1-ol **29a.**

La figura 11 corresponde al espectro de ^{1}H-RMN del (2*R*,3*S*)-3-(4-Metoxifenilamino)-2-metil-5-fenilpent-4-in-1-ol **29b**, en el cual se observa una señal doble en 1.07 ppm con una constante de acoplamiento de *J* =11.5 Hz correspondiente al CH_3. En la región de 2.15 a 2.05 ppm se observa una señal múltiple que integra para un hidrógeno que se asignó al CH-CH_2. Así también se observó una señal simple en 3.81 ppm que corresponde al grupo OCH_3. En 4.21 ppm se observa una señal doble que integra para un hidrógeno correspondiente al CH-NH con una constante de acoplamiento de *J* =11.9 Hz. En la región de 6.68 a 6.81 ppm se observa una señal múltiple que integra para 4 hidrógenos que corresponden al anillo aromático disustituido y finalmente en la región de 7.31 a 7.40 ppm se observan las señales correspondientes al otro anillo aromático, confirmando la obtención de **29b**.

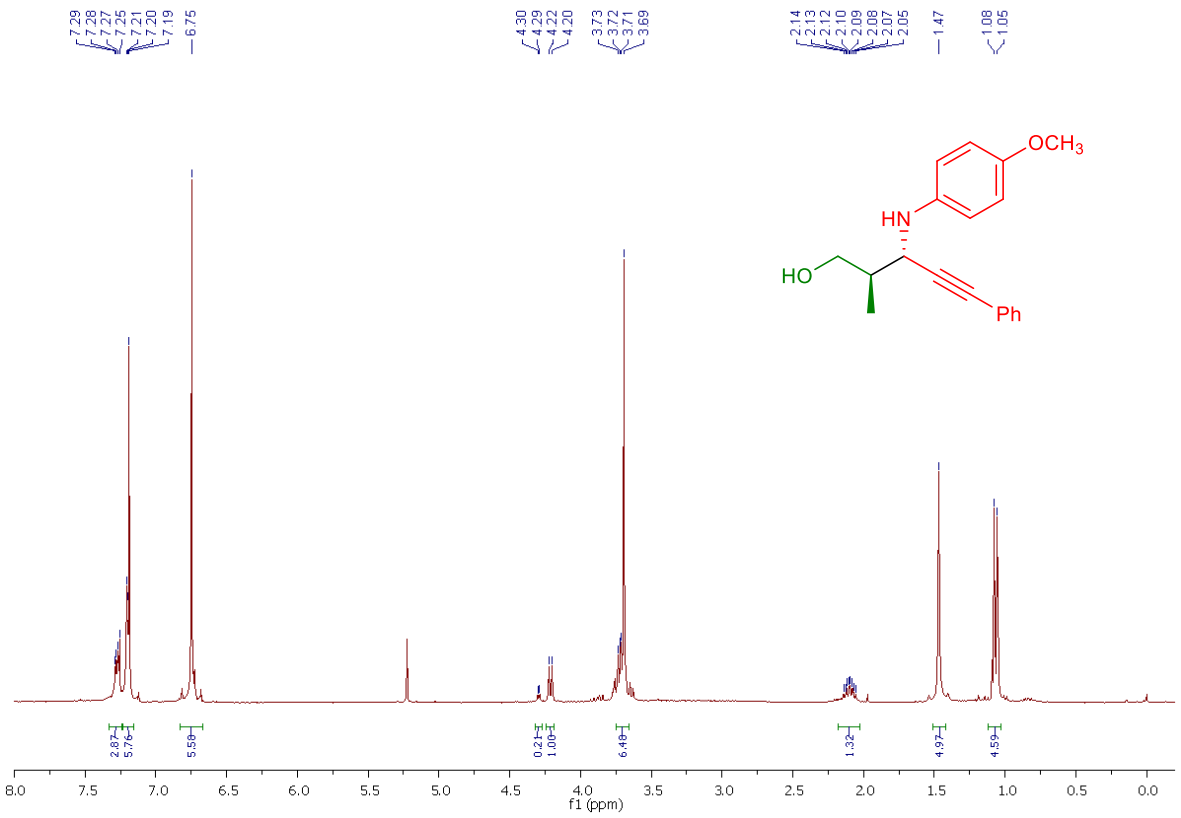


Figura 11. Espectro de RMN de ^{1}H a 500 MHz en $CDCl_3$ de (2*R*,3*S*)-3-(4-Metoxifenilamino)-2-metil-5-fenilpent-4-in-1-ol **29b**.

La relación diasteromérica se determinó por el análisis del espectro de ^{1}H-RMN del (2*R*,3*S*)-3-(4-Metoxifenilamino)-2-metil-5-fenilpent-4-in-1-ol **29b** observándose las señales correspondientes de los diasteroisómeros *anti:syn* en una relación 80/20. En 4.21 ppm se observó una señal doble que se asignó al CH-NH, con una constante de acoplamiento de *J* = 11.9 Hz para la interacción con el hidrógeno CH-CH_3, la cual corresponde al isómero con configuración relativa *anti*. Así también se observó una señal doble en 4.29 ppm con una constante de acoplamiento de *J* = 6.8 Hz para la misma interacción correspondiente al isómero con configuración relativa *syn*. Figura 11

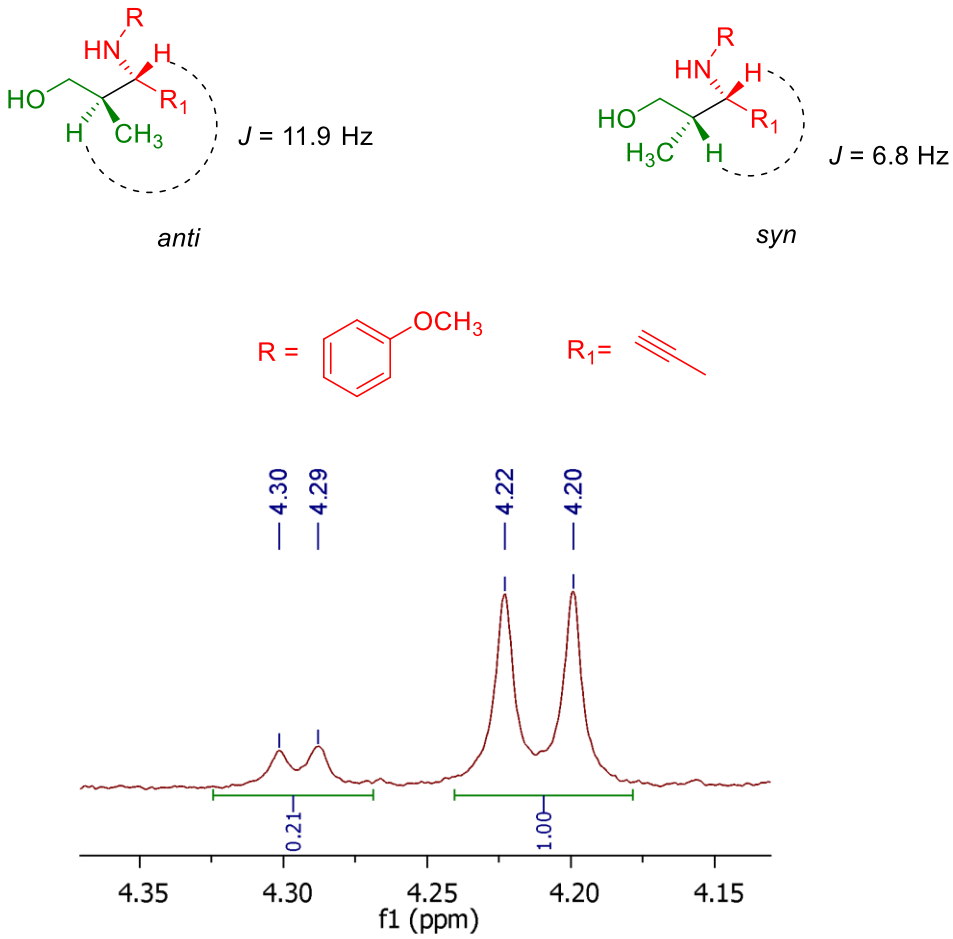


Figura 11. Expansión del espectro de RMN de ^{1}H para determinar la relación diastereomérica correspondiente al compuesto **29b**.

La figura 12 corresponde al espectro de ^{13}C-RMN del (*R*)-2-((*S*)-((4-metoxifenil)amino)(fenil)metil)butan-1-ol **29b,** la señal en 153.7 ppm corresponde al C-O, en el rango de 140.4 ppm a 116.7 ppm se asignaron las señales de los grupos aromáticos. Posteriormente en 88.5 ppm y en 84.6 ppm se observan las señales de los carbonos C≡C y la señal en 67.2 ppm se asignó para el CH_2-OH, mientras que la señal del C-N se encuentra en 53.1 ppm. Finalmente, en 13.6 ppm se asignó la señal del CH_3, las demás señales corresponden con la estructura correspondiente.

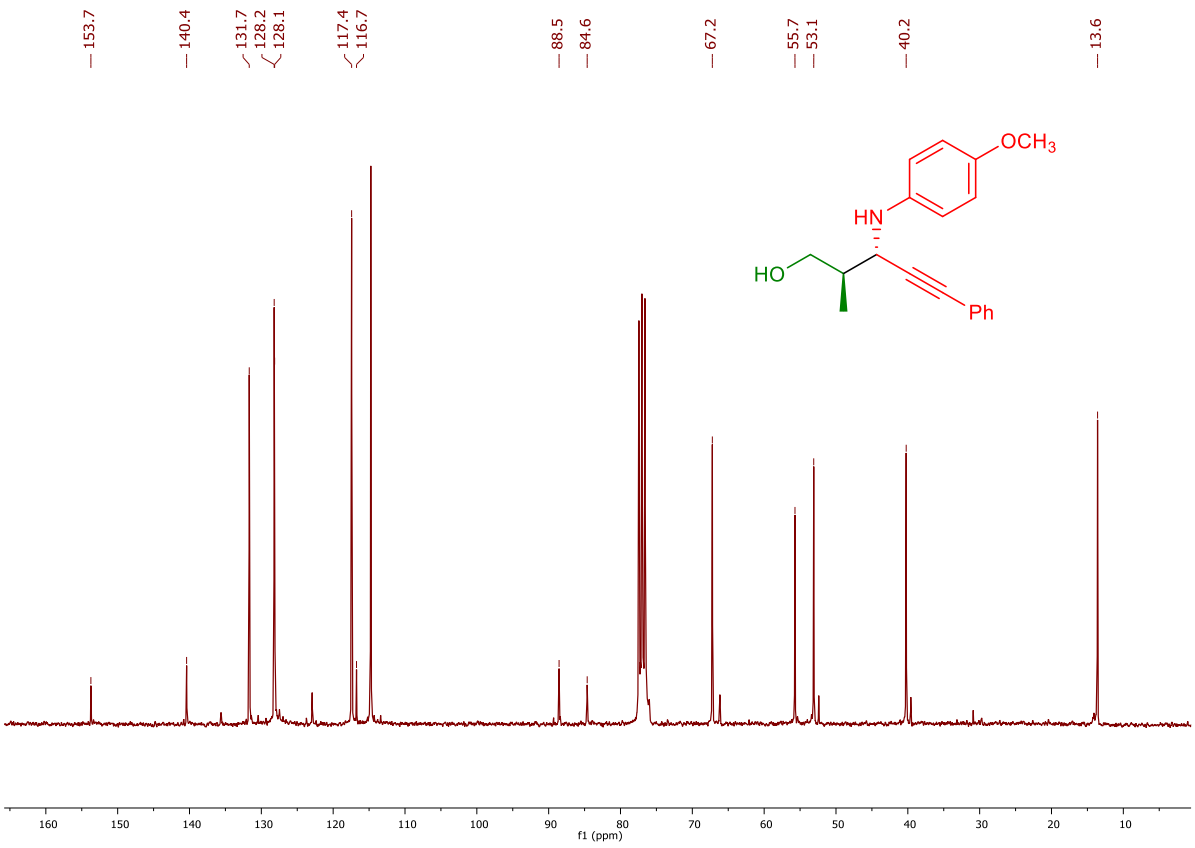


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en $CDCl_3$ de (2*R*,3*S*)-3-(4-Metoxifenilamino)-2-metil-5-fenilpent-4-in-1-ol **29b**.

El control de la estereoquímica en las reacciones vía enamina depende de la conformación y la configuración del intermediario enamínico [46] involucrado en el estado de transición. La enamina formada al reaccionar el catalizador (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina **25** y el aldehído butanal / propanal posee dos posibles isómeros configuracionales, *E* y *Z*, los cuales se encuentran en equilibrio termodinámico, siendo generalmente la enamina de configuración *E* la más estable. Figura 13

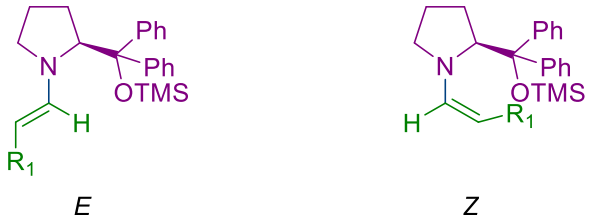


Figura 13. Isómeros configuracionales de la enamina.

Asimismo, la enamina *E* tiene dos posibles confórmeros debido a la rotación sobre su enlace simple, teniendo la enamina *E-anti* y la enamina *E-syn*, figura 14. La enamina E-*anti* es la que tiene el doble enlace del lado opuesto al grupo voluminoso del catalizador (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina **25**, mientras que la enamina *E-syn* es la que tiene el doble enlace del mismo lado que el grupo voluminoso. Por lo general, para enaminas provenientes de aldehídos, la disposición *anti* es más estable.

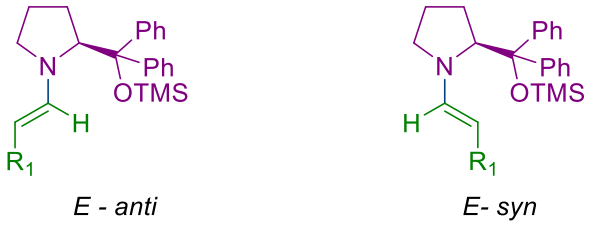
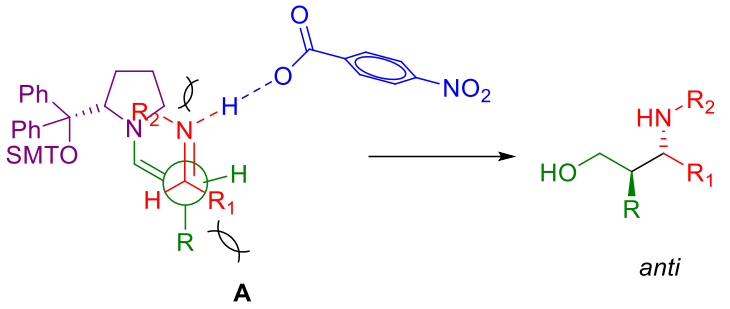


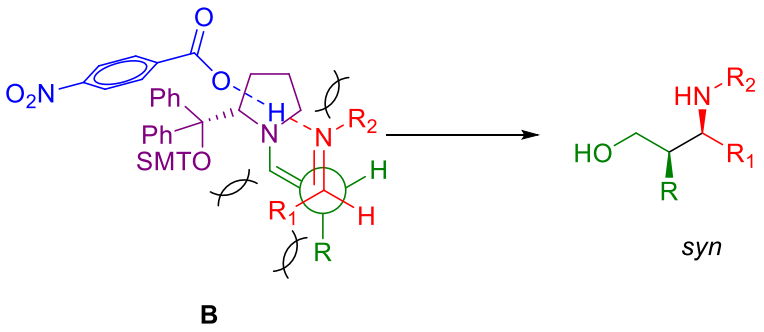
Figura 14. Confórmeros de la enamina *E*

El estado de transición que podría justificar la formación mayoritaria de los aductos de configuración *anti*, sería la disposición **A** representada en el esquema 29, donde el ion iminio se aproxima por la cara *Si* de la enamina, colocándose el grupo voluminoso del catalizador lo más alejado posible tanto del anillo aromático del PNBA como del sustituyente del PNBA así como del sustituyente R_1 de la imina.



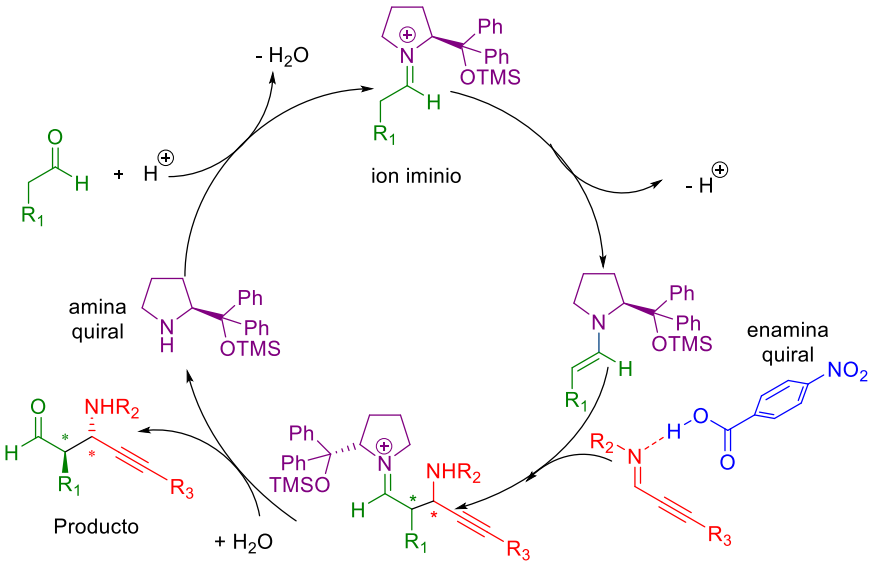
Esquema 29. Estado de transición propuesto

Por otro lado, el acercamiento del ion iminio por la cara *Si* de la enamina, pero con su grupo voluminoso orientado hacia el mismo lado que el de la enamina conduciría a los aductos de configuración *syn* (representación **B** en el esquema 30. De acuerdo con los datos experimentales, el estado de transición **A** (dos interacciones) está favorecido frente al **B** (tres interacciones), obteniéndose, principalmente, los aductos *anti.*



Esquema 30. Estado de transición propuesto

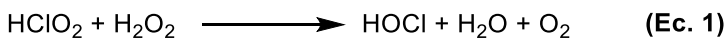
En el esquema 31 se muestra una propuesta que describe el ciclo catalítico de activación vía enamina para la reacción Mannich, el cual comienza con la condensación del aldehído con el organocatalizador (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina aumentando de esta forma la reactividad del aldehído al formar un ion iminio, este al desprotonarse genera una enamina quiral que actúa como nucleófilo reaccionado con la imina activada con el PNBA dando como resultado el producto iminio de la reacción de condensación, el cual después de una hidrólisis libera el aldehído deseado y el organocatalizador que se incorpora nuevamente al ciclo catalítico.

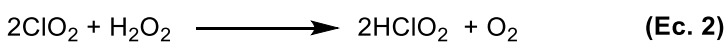


Esquema 31. Ciclo catalítico vía enamina

Perspectivas

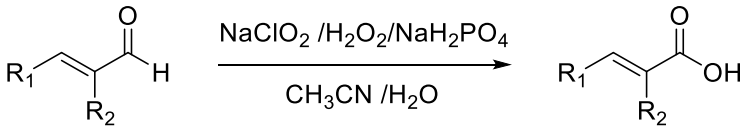
En el año de 1986 Dalcanale y Montanari proponen un método de oxidación de aldehídos a los correspondientes ácidos carboxílicos, mejorando los costos, selectividades y con condiciones de reacción menos complejas, con el uso de $NaClO_2$. Para remover el hipoclorito formado en la reacción y evitar los subproductos no deseados, emplean H_2O_2 el cual reduce la formación del ión clorito en un medio de reacción ligeramente ácido, ecuación 1 y reduciendo también el dióxido de cloro a ácido cloroso, ecuación 2. [47]





A partir de este método se han desarrollado diferentes propuestas para neutralizar el ácido cloroso y el dióxido de cloro generados en la oxidación, para lo cual se adiciona generalmente H_2O_2 o el 2-metil-2-buteno que consumen estos reactivos.

En el año 2000 Raach y colaboradores proponen un método de oxidación de aldehídos que minimiza los subproductos de reacción como el hipoclorito, que es capaz de oxidarse a dióxido de cloro [48]. En esta metodología emplea $NaClO_2$ – H_2O_2 a 0°C llevando a cabo la síntesis de ácidos carboxílicos con altos rendimientos, esquema 32.

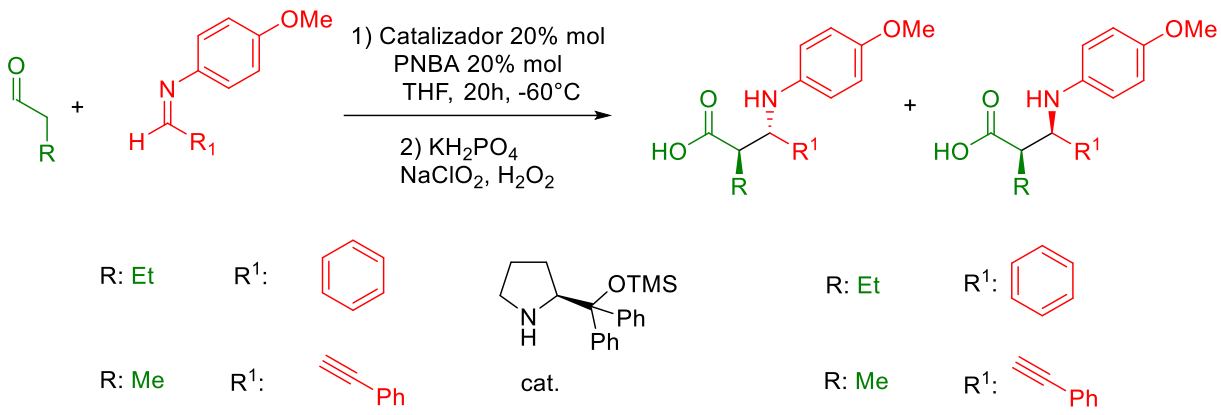


R_1 = Ph ; R_2 = H, Me, Cl, Br (>90%)
R_1 = Me (53%), ^{n}Pr (88%); R_2 = H
R_1 = OEt; R_2 = Me (compuestos clorados unicamente)

Esquema 32. Oxidación de aldehídos α,β-insaturados

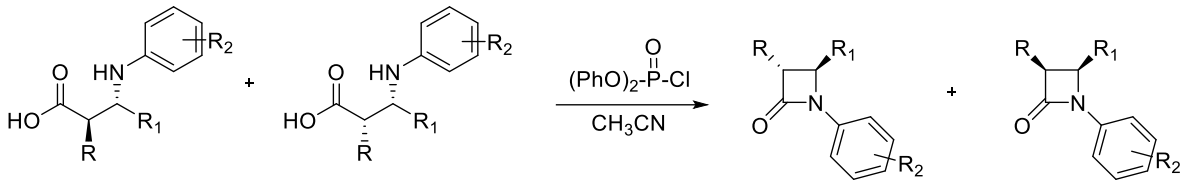
Oxidación de aductos de Mannich

En base a las metodologías antes mencionadas se propone continuar este proyecto de tesis, llevando a cabo la oxidación *in situ* de los aductos de Mannich obtenidos, con la finalidad de obtener los correspondientes ácidos carboxílicos, esquema 33.



Esquema 33. Método general para la Reacción *anti*-Mannich y oxidación

Posteriormente a partir de los aminoácidos, llevar a cabo una reacción de ciclación para obtener β-lactamas ópticamente activas, las cuales tienen gran importancia farmacéutica y bioquímica, esquema 34.



Esquema 34. Oxidación de aductos de Mannich para formación de β-lactamas

Conclusiones

Se preparó el organocatalizador (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina **25** a partir de la *L*-prolina en cinco etapas de reacción obteniéndose como un aceite en un rendimiento global del 73%.

El sistema catalítico presentado introduce una metodología operativamente simple para la reacción de Mannich de aldehídos con bases de Schiff con selectividad *anti*. Una característica de este método es que en el paso de la formación del nuevo enlace C-C se generan simultáneamente dos estereocentros contiguos con buena diastereoselectividad (80/20 a 85/15). Así también se propuso un mecanismo de reacción en donde se explica la obtención de los aductos de Mannich con configuración mayoritaria *anti*.

Parte Experimental

Materiales y métodos

El material de reacción se secó previamente en una estufa a 100 °C toda la noche. El diclorometano fue secado con CaH_2 y destilado bajo atmósfera de argón. El tetrahidrofurano anhidro se destiló con Na/benzofenona en atmósfera de argón. Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en placa fina utilizando cromatoplacas comerciales de gel de sílice 60. Se utilizó para su revelado una lámpara ultravioleta o una cámara con vapores de yodo. La purificación de productos mediante cromatografía de columna se realizó bajo presión, empleando gel de sílice Macherey-Nagel 60 como fase estacionaria y mezclas de disolventes en proporciones adecuadas (acetato de etilo, hexano) como eluyentes.

Los espectros de RMN de ^{1}H y de ^{13}C se determinaron en espectrómetros Varian 300 MHz y Bruker 500 MHz, utilizando cloroformo deuterado ($CDCl_3$) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los valores de los desplazamientos químicos se encuentran en partes por millón (ppm) respecto al TMS y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hertz (Hz). Para la multiplicidad de las señales para un espectro de ^{1}H se utilizan las siguientes abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (dd) doble de doble, (dq) doble de cuartetos, (ddq) doble de doble de cuartetos, (t) triple, (q) cuádruple, (m) múltiple, (sa) señal ancha.

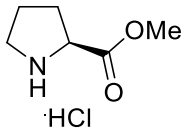
Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Bamstead Electrothermal 9100 en capilares abiertos.

Las rotaciones ópticas se realizaron en el polarímetro Perkin Elmer Instruments Modelo 341 y se expresan como valores específicos [α] (longitud de onda empleada: línea D del Na (589 nm)), con indicación del disolvente y la concentración utilizados en (g/100 mL). Las mediciones se realizaron a temperatura ambiente.

La determinación de la relación diastereomérica (*rd*) de los crudos de reacción se realizó generalmente por integración de las señales de los diastereómeros presentes en los espectros de ^{1}H-RMN.

Preparación del catalizador (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina

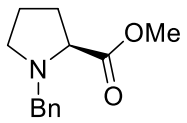
1) Clorhidrato del metil-*L*-prolinato **21**



21

En un matraz redondo bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de *L*-Prolina **20** (1.00 g, 8.68 mmol) en MeOH anhidro (10 mL) se adicionó a 0 °C durante 5 minutos cloruro de tionilo (1.14 g, 0.69 mL, 9.55 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a reflujo. Transcurrido este tiempo, el exceso de cloruro de tionilo y el metanol se evaporaron a presión reducida obteniéndose así el producto **21** como un aceite amarillo que se utilizó en la siguiente reacción sin previa purificación. Rendimiento esencialmente cuantitativo (1.12 g, 8.68 mmol).

2) Metil-*L*-prolinato **22**

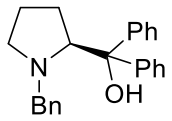


22

En un matraz redondo bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del Clorhidrato del metil-*L*-prolinato **21** (1.12 g, 8.68 mmol) y diisopropiletilamina (3.36 g, 4.53 mL, 26.04 mmol) en tolueno (15 mL), se enfrió a 0 °C y se adicionó lentamente bromuro de bencilo (1.63 g, 1.13 mL, 9.55 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 110 °C. Posteriormente la mezcla se trató con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (40 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida obteniéndose el producto **22** como un aceite marrón. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente hexano:AcOEt, 95:5), para obtener el producto **22** con un rendimiento del 94% (1.79 g, 8.20 mmol). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz), δ: 7.33-7.23 (5H, m, Ph), 3.88 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, CH_a-Ph), 3.65 (3H, s, OCH_3), 3.58 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, CH_b-Ph), 3.25 (1H, dd, *J* = 9.0, 6.5 Hz, CH), 3.08-3.04 (1H, m, CH_a-N), 2.39 (1H, dd, *J* = 16.7, 8.5 Hz, CH_b-N), 2.17-2.10 (1H, m, CH_a-CH), 1.98-1.89 (2H, m, CH_b-CH, CH_a-CH_2), 1.81-1.75 (1H, m, CH_b-CH_2). ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$), δ

(ppm): 174.6 (C=O), 138.2 (Ph), 129.3 (Ph), 128.2 (Ph), 127.2 (Ph), 65.3 (CH), 58.8 (CH_2-Ph), 53.3 (CH_2-N), 51.7 (OCH_3), 29.3 (CH_2-CH), 22.9 (CH_2).

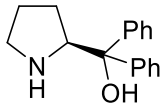
3) (*S*)-(1-bencilpirrolidin-2-il)difenilmetanol **23**



23

En un matraz redondo bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del metil-*L*-prolinato **22** (1.79 g, 8.20 mmol) obtenido en la etapa anterior en THF (20 mL). Sobre esta disolución enfriada a 0 °C se adicionó lentamente vía cánula la correspondiente disolución del bromuro de fenilmagnesio 1.0 M en THF (24.60 mL, 24.60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y sobre ella se adicionó una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL). El líquido sobrenadante se separó dejando un precipitado blanco que fue lavado con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Las fases orgánicas de CH_2Cl_2 se combinaron junto con el líquido sobrenadante, se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl (3 x 10 mL) y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida se obtuvo el producto **23** como un sólido blanco. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente MeOH:CH_2Cl_2, 95:5), para obtener el producto **23** con un rendimiento del 85% (2.39 g, 6.97 mmol). p.f. = 119.6 °C. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz), δ: 7.65 (2H, dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, Ph), 7.51 (2H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, Ph), 6.85-7.30 (11H, m, Ph), 4.85 (1H, sa, OH), 3.90 (1H, dd, *J* = 9.4, 4.7 Hz, CH-N), 3.16 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, CH_a-Ph), 2.95 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, CH_b-Ph), 2.80-2.85 (1H, m, CH_a-N), 2.20-2.45 (1H, m, CH_b-N), 1.80-1.95 (H, m, CH_a-CH), 1.65-1.75 (1H, m, CH_b-CH), 1.65 (2H, m, CH_2-CH_2). ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 148.1 (Ph), 146.7 (Ph), 139.7 (Ph), 128.6 (Ph), 128.2 (Ph), 128.2 (Ph), 128.1 (Ph), 128.1 (Ph), 126.8 (Ph), 126.4 (Ph), 126.2 (Ph), 125.6 (Ph), 125.6 (Ph), 77.9 (C-OH), 70.7 (CH), 60.6 (CH_2-Ph), 55.5 (CH_2-N), 29.8 (CH_2-CH), 24.1 (CH_2).

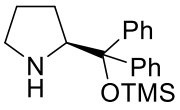
4) (*S*)-difenil(pirrolidin-2-il)metanol **24**



24

En un matraz redondo se preparó una disolución del correspondiente (*S*)-(1-bencilpirrolidin-2-il)difenilmetanol **23** (2.39 g, 6.97 mmol) resultante de la etapa anterior en EtOH (15 mL) se adicionó Pd (10 wt.% Pd sobre carbono activado), (0.48 g, 20% en peso). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm.) a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo, la disolución se filtró sobre celita y el filtrado se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purifico mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente MeOH:CH_2Cl_2, 15:85), obteniéndose el (*S*)-difenil(pirrolidin-2-il)metanol **24** deseado como un sólido blanco en un rendimiento del 98% (1.73 g, 6.83 mmol). p.f. = 78.3-79.5 °C. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.60-7.65 (2H, m, Ph), 7.53-7.59 (2H, m, Ph), 7.15-7.35 (6 H, m, Ph), 4.30 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, CH-N), 3.15-2.90 (2H, m, CH_2-N), 1.55-1.85 (4H, m, CH_2-CH y CH_2-CH_2). ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 148.1 (Ph), 145.4 (Ph), 128.3 (Ph), 128.0 (Ph), 126.5 (Ph), 126.4 (Ph), 125.9 (Ph), 125.6 (Ph), 77.1 (C-OH), 64.5 (CH), 46.8 (CH_2-N), 26.3 (CH_2-CH), 25.5 (CH_2- CH_2).

5) (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina **25**



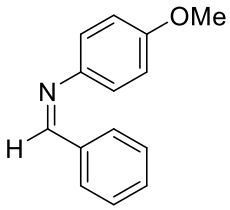
25

En un matraz redondo bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del correspondiente (*S*)-difenil(pirrolidin-2-il)metanol **24** obtenido en la etapa anterior (1.73 g, 6.83 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20 mL) y DMAP (1.08 g, 8.88 mmol). Sobre la disolución enfriada a 0 °C, se adicionó lentamente triflato de trimetilsililo (1.97 g, 1.61 mL, 8.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y transcurrido ese tiempo se lavó con agua (2 x 20 mL), con HCl 0.1 M (1 x 20 mL) y con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 20 mL). Las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó

mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, CH_2Cl_2:MeOH, 95:5). El producto resultante se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (10 mL). Por último, la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose el producto **25** como un aceite en un rendimiento del 93% (2.07 g, 6.35 mmol). $[\alpha]_D^{25}$ = -50.0 (*c* 1.0, $CHCl_3$). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.36-7.30 (10H, m, Ph), 4.89 (1H, sa, NH), 4.50 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, CH-N), 3.10 (1H, dt, *J* = 10.7, 6.7 Hz, CH_a-N), 2.84 (1H, dt, *J* = 10.7, 7.0 Hz, CH_b-Ph), 2.05-1.99 (1H, m, CH_a-CH), 1.96-1.82 (2H, m, CH_2-CH_2), 1.58-1.51 (1H, m, CH_b-CH), -0.01 (9H, s, CH_3). ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 143.7 (Ph), 143.7 (Ph), 128.3 (Ph), 128.1 (Ph), 128.0 (Ph), 127.9 (Ph), 127.8 (Ph), 127.7 (Ph), 82.4 (C-OH), 66.4 (CH), 47.1 (CH_2-N), 27.3 (CH_2-CH), 24.6 (CH_2- CH_2), 1.8 (CH_3).

Preparación del Iminas.

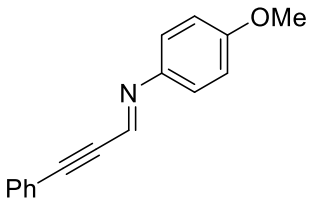
6) *N*-(4-metoxifenil)-1-fenilmetilimina **27a**



27a

En un matraz redondo bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una disolución de benzaldehído **26a** (0.50 g, 0.48 mL, 4.72 mmol) y la 4-metoxianilina (0.58 g, 4.72 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL), en la misma mezcla de reacción se adicionó Na_2SO_4 (1.89 g, 0.40 g/mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, posteriormente se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose el producto **27a** como un sólido café, con un rendimiento de 92% (0.92 g, 4.34 mmol) el cual se utilizó sin purificar. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.48 (1H, s, NH), 7.87 (2H, m, Ph), 7.47-7.45 (3H, m, Ph), 7.24 (2H, d, *J* = 9.3 Hz, Ph), 6.93 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, Ph), 3.83 (3H, s, OCH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 158.6 (C-O), 158.5 (C=N) 145.1 (Ph), 136.5 (Ph), 131.3 (Ph), 129.0 (Ph), 128.8 (Ph), 122.4 (Ph), 114.6 (CH_2-N), 55.7 (OCH_3).

7) 4-Metoxi-*N*-(3-fenilprop-2-inilideno)anilina **27b**

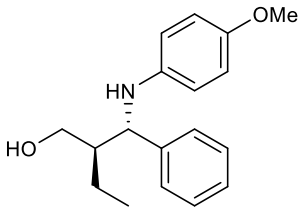


27b

El compuesto **27b** se preparó a partir del 3-fenilpropiolaldehído **26b** (0.65 g, 0.61 mL, 5.0 mmol) y la 4-metoxianilina (0.62 g, 5.0 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito arriba el rendimiento de la reacción fue del 90% (1.06 g, 4.50 mmol), obteniendo el producto **27b** como un sólido café. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) 7.94 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.7, 2.1 Hz, 2H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.24 (dt, *J* = 9.5, 2.3 Hz, 2H), 6.91 (dt, *J* = 9.5, 2.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 159.3 (C-O), 143.8 (Ph), 140.9 (C=N), 132.3 (Ph), 129.6 (Ph), 128.4 (Ph), 122.3 (Ph), 114.4 (Ph), 94.2 (C≡C), 87.8 (C≡C), 55.4 (OCH_3).

Preparación de β-aminoalcoholes.

8) (*R*)-2-((*S*)-((4-metoxifenil)amino)(fenil)metil)butan-1-ol **29a**

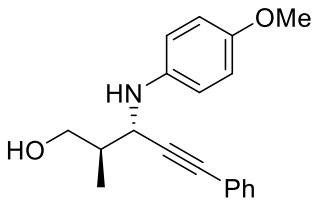


29a

En un matraz redondo se preparó una solución de la *N*-(4-metoxifenil)-1-fenilmetilimina **27a** (0.10 g, 0.47 mmol), PNBA (0.02 g, 0.09 mmol) y (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina **25** (0.03 g, 0.09 mmol) en THF anhidro (2 mL), posteriormente se mezcló con ayuda de una barra magnética, se adicionó el butanal (0.10 g, 0.13 mL, 1.42 mmol), se llevó esta mezcla de reacción a -60 °C y se agitó por 20 horas. Transcurrido este tiempo, se realizó la reducción con $NaBH_4$ (0.16 g, 4.26 mmol) y EtOH (1 mL), se agitó durante 60 minutos a -40 °C. La reacción se terminó con una disolución saturada de NaCl (2 mL). Las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con CH_2Cl_2 (2 x 20 mL. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida

obteniéndose el producto **29a** como un sólido amarillo en un rendimiento del 76%, (0.10 g, 0.36 mmol) El crudo de reacción resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, Hexano:AcOEt, 90:10) ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.30 - 7.18 (5H, m, Ph), 6.66 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, Ph), 6.49 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, Ph), 4.34 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, CH-NH), 3.69 (2H, dd, *J* = 11.0, 2.9 Hz, CH_2-OH), 3.67 (3H,s, OCH_3), 1.82 -1.77 (1H, m, CH-CH2), 1.39 - 1.34 (2H, m, CH_2-CH_3), 0.92 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH_3) ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 152.2 (C-OCH_3), 142.7 (Ph), 141.3 (Ph), 128.4 (Ph), 128.3 (Ph), 126.9 (Ph), 115.6 (Ph), 114.6 (Ph), 63.8 (CH_2-OH), 63.2 (C=N), 55.6 (CH_3-O), 47.7 (CH-CH_2), 21.8 (CH_2-CH_3), 11.8 (CH_3). La relación diastereomérica fue determinada por ^{1}H RMN siendo de 85:15 (*anti*:*syn*).

9) (2*R*,3*S*)-3-(4-Metoxifenilamino)-2-metil-5-fenilpent-4-in-1-ol **29b**



29b

El compuesto **29b** se preparó a partir del propanal (0.087 g, 0.11 mL, 1.5 mmol) y 4-metoxi-*N*-(3-fenilprop-2-inilideno)anilina **27b** (0.12 g, 0.50 mmol), PNBA (0.017 g, 0.10 mmol) y del (*S*)-2-(difenil((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina **25** (0.047 g, 0.10 mmol) de acuerdo con el procedimiento general descrito arriba. El crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente hexano:AcOEt, 80:20), el rendimiento de la reacción fue del 85% (0.13 g, 0.43 mmol), obteniendo el producto **29b** como un aceite amarillo. $[\alpha]_D^{22}$ = -135.5 (*c* 1.0, CH_2Cl_2). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) 7.36-7.32 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 6.83-6.79 (m, 4H), 4.28 (d, *J* = 7.2Hz, 1H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.9Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 153.7 (C-O), 140.4 (Ph-N), 131.7 (Ph), 128.2 (Ph), 128.1 (Ph), 117.4 (Ph), 116.8 (Ph), 88.5 (C≡C), 84.6 (C≡C), 67.2 (CH_2-OH), 55.7 (OCH_3), 53.1 (CH-N), 40.2 (CH-CH_3), 13.6 (CH_3). La relación diastereomérica fue determinada por ^{1}H RMN siendo de 80:20 (*anti*:*syn*).

Referencias

[1] a) Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palácios, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 2845-2874. b) Cintas, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4016-4024.

[2] a) Blaster, H.U.; Schmidt, E. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale-Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley-VCH, **2004**. b) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. *J. Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734-2793. c) Hawkins, J. M.; Watson, T. J. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3224-3228.

[3] Beck, G. *Synlett* **2002**, 837-850.

[4] Aitken, R. A.; Kilényi, S. N. *Asymmetric Synthesis*, **1992**, Chapman & Hall. Cambridge. b) Nógrádi, M. *Stereoselective Synthesis: A Practical Approach*, **1995**, Weinheim, New York; VCH.

[5]a) Kleinmann, E. F. *Comprehensive Organic Synthesis*, *Vol. 2* (Ed.: B.M. Trost), Pergamon, New York, 1991, Cap. 4.1; b) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1096; *Angew. Chem. Int. Ed*. **1998**, *37*, 1044.

[6] Denmark, S.; Nicaise O. J. C. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 2 (Eds.: E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yakamoto), Springer, Berlin, **1999**, p 93.

[7] a) Bravo, P.; Fustero, S.; Guidetti, M.; Volonterio, A.; Zanda, M. *J. Org. Chem*, **1999**, *64*, 8731; b) Hagiwara, E.; Fujii, A.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc*, **1998**, *120*, 2474; c) Juhl, K.; Gathergood, N.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem*, **2001**, *113*, 1083; *Angew. Chem. Int. Ed*., **2001**, *40*, 2995; d) Jacobsen, M.F.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem,* **2003**, *68*, 7112; e) Nakamura, Y.; Matsubara, R.; Kiyohara, H.; Kobayashi, S. *Org. Lett,* **2003**, *5*, 2481; f) Jaber, N.; Carrée, F.; Fiaud, J.-C.; Collin, J. *Tetrahedron: Asymmetry,* **2003**, *14*, 2067; g) Kobayashi, S.; Hamada, T.; Manabe, K. *J. Am. Chem. Soc*, **2002**, *124*, 5640.

[8] Guo, Q.-X.; Liu, H.; Guo, C.; Luo, S.-W.; Gu, Y.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc*, **2007**, *129*, 3790.

[9] Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Shubina, T. E.; Martynova, I. M.; Clark, T. *Angew. Chem*, **2008**, *120*, 6726; *Angew. Chem. Int. Ed*, **2008**, *47*, 6624.

[10] a) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem*, **2005**, *117*, 470; *Angew. Chem,. Int. Ed*, **2005**, *44*, 466; b) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc*, **2002**, *124*, 12964; c) Liu, T.-Y.; Cui, H.-L.; Long, J.; Li, B.-J.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *J. Am. Chem. Soc*, **2007**, *129*, 1878.

[11] Wang, C.; Yu, C.; Liu, C.-L.; Peng, Y.-G. *Tetrahedron Lett*, **2009**, *50*, 2363.

[12] Van Marle, C. M.; Tollens, B. *Ber*. *Dtsch. Chem. Ges.* (actualmente parte del *Eur. J. Inorg. Chem.*) **1903**, *36*, 1351-1357.

[13] a) Mannich, C. *Arch. Pharm.* **1917**, *255*, 261-276. b) Mannich, C. *J. Chem. Soc., Abstr.,* **1917**, *112*, i634.

[14] a) List, B. *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 9336-9337. b) List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 827-833. c) List, B. *Synlett* **2001**, 1675-1686. d) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590.

[15] a) Notz, W.; Sathivel, K.; Bui, T.; Zhong, G.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 199-201. b) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580-591. c) Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1987-1997. d) Hayashi, Y., Tsuboi, W., Ashimine, I., Urushima, T., Shoji, M.; Sakai, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677-3680, e) Notz, W.; Tanaka, F.; Watanabe, S.; Chowdari, N. S.; Turner, J. M.; Thayumanavan, R.; Barbas III, C. F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624-9634.

[16] Bahamanyar, S.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1249-1251.

[17] Yeh, H. J. C.; Ziffer, H.; Jerina, D. M.; Boyd, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2741-2743.

[18] a) Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Ashimine, I.; Urushima, T.; Shoji, M.; Sakai, K. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2003**, *42*, 3677-3680. b) Notz, W.; Watanabe, S.; Chowdari, N. S.; Zhong, G.; Betancort, J. M.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Adv. Synth. Catal*. **2004**, *346*, 1131-1140. c) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Acc. Chem. Res*. **2004**, *37*, 580-591. d) Córdova, A. *Chem. Eur. J*. **2004**, *10*, 1987-1997. e) Hayashi, Y.; Urushima, T.; Shin, M.; Shoji, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11393-11404. f) Fustero, S.; Jiménez, D.; Sanz-Cervecera, J. F.; Sánchez-Roselió, M.; Esteban, E.; Simón-Fuentes, A. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 3433-3436. g) Westermann, B.; Neuhaus, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4077-4079. h) Enders, D.; Grondal, C.; Vrettou, M.; Raabe, G. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2005**, *44*, 4079-4083. i) Ibrahem, I.; Zou, W.; Enqvist, M.; Xu, Y.; Córdova, A. *Chem. Eur. J*. **2005**, *11*, 7024-7029. j) Ibrahem, I.; Zou, W.; Xu, Y.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal*. **2006**, *348*, 211-222.

[19] a) Enders, D.; Grondal, C.; Vrettou, M. *Synthesis* **2006**, 3597-3604. b) Vesely, J.; Rios, R.; Ibrahem, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 421-425. c) Yang, J. W.; Stadtler, M.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 609-611.

[20] a) Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Ley, S. V. *Synlett* **2004**, 558-560. b) Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Longbotton, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem*. **2005**, *3*, 84-96. c) Chowdari, N. S.; Ahmad, M.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 2839-2842. d) Galzerano, P.; Agostino, D.; Bencivenni, G.; Sambri, L.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Chem. Eur. J*. **2010**, *16*, 6069-6076.

[21] Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Hibino, K.; Sumiya, T.; Urushima, T.; Shoji, M.; Hashizume, D.; Koshino, H. *Adv. Synth. Catal*. **2004**, *346*, 1435-1439.

[22] Wang, W.; Wang, J.; Li, H. *Tetrahedron Lett.* **2004,** *45*, 7243-746.

[23] Yang, H.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2246-2249.

[24] Ibrahem, I.; Zou, W.; Engqvist, M.; Xu, Y.; Córdova, A. *Chem. Eur. J*. **2005**, *11*, 7024-7029.

[25] a) Poulsen, T.; Alemparte, C.; Saaby, S.; Bella, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2005**, *44*, 2896-2899. b) Ting, A.; Lou, S.; Schaus, S. E. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 2003- 2006. c) Bode, C.

M.; Ting, A.; Schaus, S. E. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11499-11505. d) Song, J.; Wang, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 6048-6049. e) Tillman, A. L.; Ye, J.; Dixon, D. J. *Chem. Commun*. **2006**, 1191-1193. f) Song, J.; Shih, H.-W.; Deng, L. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 603-606. g) Fini, F.; Bernardi, L.; Herrera, R. P.; Pettersen, D.; Ricci, A.; Sgarzani, V. *Adv. Synth. Catal*. **2006**, *348*, 2043-2046.

[26] a) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965. b) Yamaoka, Y.; Miyabe, H.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *Synthesis* **2007**, 2571-2575. c) Lee, J. H.; Kim, D. Y. *Synthesis* **2010**, 1860-1864. d) Sohtome, Y.; Tanaka, S.; Takada, K.; Yamaguchi, T.; Nagasawa, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9254-9257.

[27] a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2004**, *43*, 1566-1568. b) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357. c) Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756-6764. d) Rueping, M.; Sugiono, E.; Schoepke, F. R. *Synlett* **2007**, 1441-1445. e) Guo, Q.-X.; Liu, H.; Guo, C.; Luo, S.-W.; Gu, Y.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3790-3791.

[28] Akiyama, T.; Saitoh, J.; Morita, H.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal*. **2005**, *347*, 1523-1526.

[29] a) Hasegawa, A.; Naganawa, Y.; Fushimi, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 3175-3178. b) Tillman, A. L.; Dixon, D. J. *Org. Biomol. Chem*. **2007**, *5*, 606-609.

[30] Córdova, A.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7749-7752.

[31] Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenach, D; Wabnitz, T. C.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296-18304.

[32] a) Ibrahem, I.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2006**, 1760-1762. b) Mitsumori, S.; Zhang, H.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040-1041.

[33] Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 16408-16409.

[34] a) Chowdari, N. S.; Ahmad, M.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 2839-2842. b) Kano, T.; Hato, Y.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 8467-8469. c) Kano, T.; Hato, Y.; Yamamoto, A.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1197-1203. d) Pouliquen, M.; Blanchet, J.; Lasne, M.-C.; Rouden, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1029-1032. e) Zhang, H.; Mitsumori, S.; Utsumi, N.; Imai, M.; García-Delgado, N.; Mifsud, M.; Albertshofer, K.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 875-886.

[35][1] Ramasastry, S. S. V.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 288-289.

[36] Galzerano, P.; Agostino, D.; Bencivenni, G.; Sambri, L.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Chem. Eur. J*. **2010**, *16*, 6069-6076.

[37] Gianelli, C.; Sambri, L.; Carlone, A.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2008**, *47*, 8700-8702.

[38] Chuan, Y.-M.; Chen, G.-H.; Gao, J.-Z.; Zhang, H.; Peng, Y.-G. *Chem. Commun*. **2011**, 3260-3262.

[39] Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2009**, *48*, 1838-1840.

[40] Gómez-Bengoa, E.; Maestro, M.; Mielgo, A.; Otazo, I.; Palomo, C.; Velilla, I. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5333-5342.

[41] Urushima, T.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J*. **2011**, *17*, 8273-8276.

[42] Lou, S.; Taoka, B. M.; Ting, A.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 11256-11257.

[43] Guo, Q.-X.; Liu, H.; Guo, C.; Luo, S.-W.; Gu, Y.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 3790-3791.

[44] Confalone, P. N.; Huie, E. H.; Ko, S. S.; Cole, G. H. *J. Org. Chem*. **1988**, 53, 482-487.

[45] Kunabashi, K.; Jachman, M.; Kanai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2003**, *42*, 5489-5492.

[46] a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273-11283. b) Cheong, P. H-Y; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13912-13913. c) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Matin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2479-2479. d) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1249-1251. e) Seebach, D. S.; Badine, D. M.; Schweizer, W. B.; Bech, A. K.; Krossing, I.; Klose, P.; Uchiman, T. *Helv. Chimica. Acta* **2009**, *92*, 1225-1259. f) Schmid, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M.; *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1793-1803.

[47] Dalcanale, E.; Montanari, F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567-569.

[48] Raach, A.; Reiser, O. *J. Prakt Chem.* **2000**, *342*, 605-607.