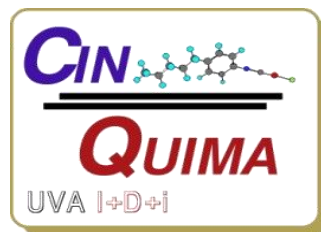




Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias



TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster Interuniversitario en Química Sintética e Industrial

**Nuevas investigaciones dirigidas hacia la síntesis de carbenos
N-heterocíclicos quirales soportados. Estudio de nuevos
procesos enantioselectivos catalizados por NHCs para preparar
compuestos espiro- y heterocíclicos quirales**

Autor: Javier Laguna Humayor

*Tutor/es: Alicia Maestro Fernández
Marta Gil Ordóñez*

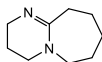
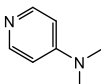
RESUMEN

Uno de los problemas asociados al empleo de cualquier catalizador que puede limitar su aplicación en procesos industriales es su separación del resto de los componentes de la masa de reacción. Una solución que permite no solo la separación, sino también la recuperación para una posible reutilización es su inmovilización sobre un soporte sólido. Por ello, la primera parte de este trabajo se ha centrado en desarrollar nuevas estrategias para preparar sales de triazolium quirales soportadas sobre una resina de poliestireno para su posterior uso como precursores de carbenos *N*-heterocíclicos quirales. En la segunda parte se estudiaron nuevas reacciones cascada enantio- y/o diastereoselectivas catalizadas por carbenos *N*-heterocíclicos para la obtención de compuestos espirocíclicos quirales de interés.

ABSTRACT

One of the problems associated with the use of any catalyst which can limit its application in industrial processes is its separation from the other components of the reaction. A solution that allows not only separation, but also recovery for a possible reuse is its immobilization on a solid support. Therefore, the first part of this work has focused on developing new strategies to prepare chiral triazolium salts supported on a polystyrene resin for later use as precursors of chiral *N*-heterocyclic carbenes. In the second part, new enantio- and/or diastereoselective cascade reactions catalysed by *N*-heterocyclic carbenes were studied to obtain interesting chiral spirocyclic compounds.

ABREVIATURAS

Cat		Catalizador
DBU		1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno
DCM		Diclorometano
DCE		Dicloroetano
Disolv.		Disolvente
DMAP		4-(Dimetilamino)piridina
DMF		<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO		Dimetilsulfóxido
EDC		<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
Equiv.		Equivalentes
Er		Relación enantiomérica
<i>f</i>		Funcionalización efectiva
<i>f_{max}</i>		Funcionalización máxima
HMOPNs		Nanoesferas mesoporosas poliméricas
IR		Infrarrojo
Mes		Mesitilo
MR		Resina de Merrifield
MR-DHP		Resina de Merrifield funcionalizada con un grupo hidroximetildihidropirano
NHC		Carbeno <i>N</i> -Heterocíclico
NCS		<i>N</i> -clorosuccinimida
Rdto		Rendimiento

RMN	Resonancia Magnética Nuclear
PPTs	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
Ta	Temperatura ambiente
TBS	<i>terc</i> -Butildimetisililo
Tf	Triflato
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Trimetilsililo

ÍNDICE

<i>RESUMEN</i>	I
<i>ABSTRACT</i>	I
<i>ABREVIATURAS</i>	III
<i>INTRODUCCIÓN</i>	3
<i>ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS</i>	8
<i>OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO</i>	16
<i>RESULTADOS OBTENIDOS Y DISCUSIÓN</i>	18
<i>EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS</i>	35
<i>CONCLUSIONES</i>	53
<i>ANEXO</i>	S1

INTRODUCCIÓN

Los procesos de formación enantioselectiva de enlaces carbono-carbono desempeñan un papel indiscutible en la preparación de nuevos compuestos enantioméricamente puros. Entre todos ellos se encuentran aquellas reacciones en las que se produce la inversión de la reactividad clásica (*umpolung*) y que recuerdan a complejos procesos bioquímicos que se producen en los sistemas biológicos como son, por ejemplo, las acilaciones nucleofílicas catalizadas por transcetolasas, enzimas dependientes de la coenzima tiamin-difosfato¹ (vitamina B1), una sal de tiazolio natural.

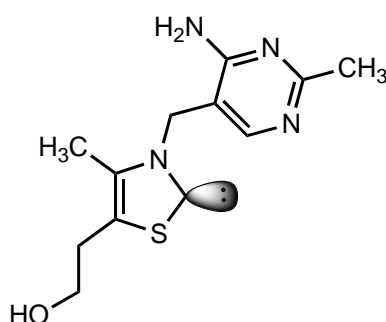


Figura 1. Coenzima tiamina (vitamina B₁).

Inspirados en estos procesos biológicos catalizados por enzimas enormemente eficaces y selectivas, los químicos han desarrollado un amplio abanico de moléculas que tratan de emularlas y que son capaces de catalizar procesos de formación de enlaces carbono-carbono *in vitro*,² como es el caso de los carbenos *N*-heterocíclicos. En el inicio de las investigaciones con NHCs en el campo de la organocatálisis,³ los derivados de tiazol (A) e imidazol (B) fueron los más empleados (Figura 2). Desde entonces, otros han conseguido una enorme popularidad como son los carbenos basados en núcleos de imidazolina (C) y especialmente los derivados de triazol (D),⁴ debido a su mayor estabilidad, variedad estructural y reactividad.

¹ R. Kluger, K. Tittmann *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1797.

² D. Enders, A. A. Narine *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7857.

³ D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606.

⁴ D. M. Flanigan, F. Romanov-Michailidis, N. A. White, T. Rovis *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307.

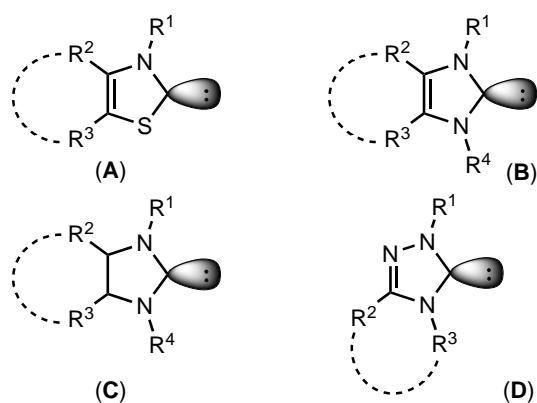
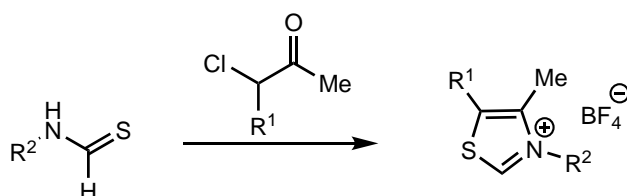


Figura 2. NHCs más usuales como organocatalizadores.

La preparación de las sales precursoras de los carbenos mencionados previamente ha sido objeto de un intenso estudio fruto del cual se pueden establecer unos métodos generales para llevarla a cabo.⁵ En el caso de los precursores basados en unidades de tiazolio puede utilizarse la reacción entre una α -cloro cetona y una tioformamida *N*-sustituida,⁶ (Esquema 1), mientras que para los derivados de sales de imidazolio⁷ e imidazolidinio⁸ las estrategias más habituales y que permiten conseguir derivados con gran diversidad estructural se basan en la ciclación de diaminas o diiminas con un reactivo que aporte el átomo de carbono precarbénico (Esquema 2A y 2B).



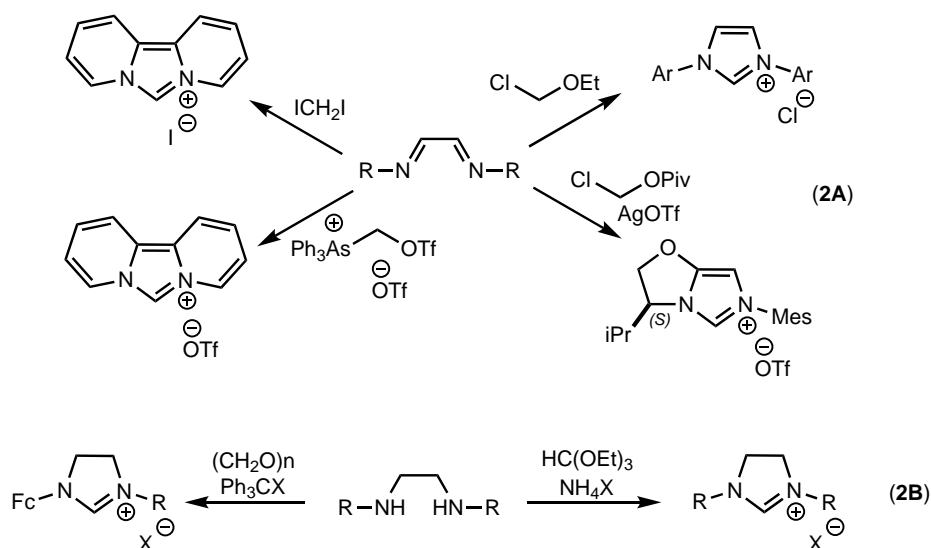
Esquema 1. Síntesis de sales de tiazolio por condensación de tioformamida.

⁵ L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Lapponnaz, V. César *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2705–2733.

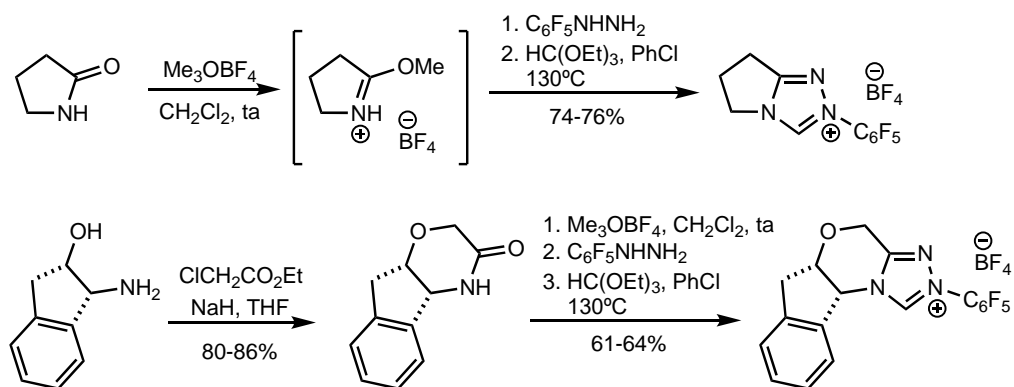
⁶ G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2234–2245.

⁷ (a) I. C. Calder, T. M. Spotswood, W. H. P. Sasse *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 95–100. (b) R. Weiss, S. Reichel, M. Handke, F. Hampel *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 344–347. (c) A. J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523–14534. (d) S. Würtz, F. Glorius *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1523–1533.

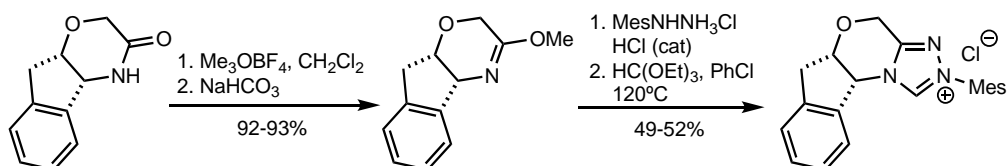
⁸ (a) S. Saba, A. Brescia, M. K. Kaloustian *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5031–5034. (b) R. A. Donia, J. A. Shotton, L. O. Bentz, G. E. P. Smith *J. Org. Chem.* **1948**, *14*, 952–961.



En contraste con los numerosos métodos descritos para sintetizar las sales de tiazolio, imidazolio e imidazolidinio ya comentadas, son pocos los caminos realmente eficaces que permiten disponer de los precursores de carbenos *N*-heterocíclicos basados en núcleos de triazolio. Destaca por su versatilidad el procedimiento en tres etapas descrito por Rovis y col.^{9a-b} (Esquema 3) con el que se pueden preparar una gran variedad de sales de triazolio quirales y aquirales a partir de lactamas derivadas de aminoácidos y amino indanol, así como la variante introducida por Bode,^{9c-d} especialmente adecuada cuando se trabaja con aril hidracinas poco estables como son las que presentan grupos electrodonadores (Esquema 4).



⁹ (a) M. S. Kerr, J. Read de Alaniz, T. Rovis *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5725. (b) H. U. Vora, S. P. Lathrop, N. T. Reynolds, M. S. Kerr, J. Read de Alaniz, T. Rovis *Org. Synth.* **2010**, *87*, 350. (c) J. W. Bode, J. R. Struble, Y. Lian *Org. Synth.* **2010**, *87*, 362. (d) X. Bugaut, F. Liu, F. Glorius *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8130.



Esquema 4. Síntesis de sales de triazolío quirales con aril hidracinas poco estables.

En la organocatálisis umpolung, al igual que ocurre con las enzimas, el papel de los NHCs depende de la formación reversible de los intermedios Breslow.¹⁰ Químicamente se trata de (di)amino enoles (Figura 3a) en los que la polaridad electrofílica propia de un aldehído sencillo se invierte de modo que pueden actuar como nucleófilos frente a nuevos aldehídos (condensación Benzoínica, a^1-d^1),¹¹ o frente a aldehídos α,β -insaturados (reacción de Stetter, a^3-d^1). La generación y caracterización de estos intermedios mediante espectroscopía de RMN ha sido descrita hace unos años por Berkessel y col.¹²

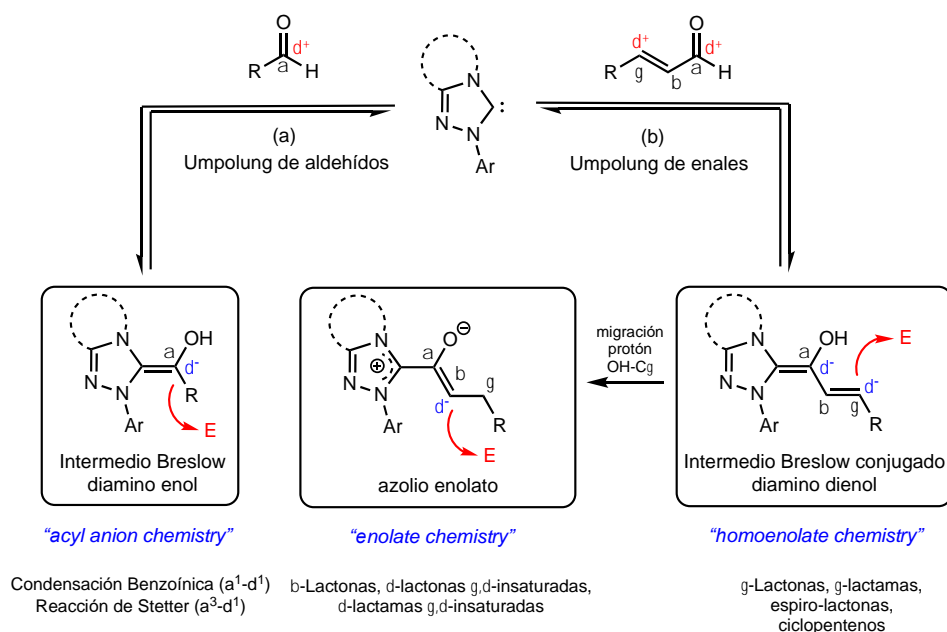


Figura 3. Catálisis *umpolung* con NHCs de aldehídos^(a) y de aldehídos α,β -insaturados^(b).

Sin embargo, dentro de la organocatálisis con carbenos, el área de investigación que probablemente sea más prolífica y fascinante se refiere a lo que se puede denominar “catálisis *umpolung* conjugada”, es decir, la química derivada de la interacción de un

¹⁰ R. Breslow *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.

¹¹ D. Seebach *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239.

¹² A. Berkessel, S. Elfert, V. -R. Yatham, J. -M. Neudörfel, N. E. Schlörer, J. H. Teles *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 12370.

carbeno *N*-heterocíclico con un aldehído α,β -insaturado (Figura 3b).^{13,14} En esta ocasión se forma también un intermedio tipo Breslow pero conjugado, un diamino dienol capaz de reaccionar como nucleófilo en su posición γ (posición β electrofílica del enal de partida), o lo que es lo mismo, como un homoenolato. También estos intermedios tipo Breslow conjugados han sido caracterizados mediante espectroscopía de RMN y análisis por Rayos X por el grupo de Berkessel, tanto los formados a partir de carbenos saturados¹⁵ como los que emplean carbenos aromáticos.¹⁶ La migración de un protón desde el grupo OH hasta la posición γ en el diamino dienol,¹⁷ proporciona un azolio-enolato¹⁸ con una carga parcial negativa en la posición β (o posición α del enal de partida) que permite considerarlo como un enolato donador d^2 , capaz de evolucionar hacia estructuras especialmente interesantes como por ejemplo, δ -lactonas o δ -lactamas γ,δ -insaturadas. Finalmente, la oxidación del intermedio de Breslow conjugado puede conducir a una sal de acil azolio insaturada¹⁹ (Figura 4a) que actuará como aceptor a^1 o a^3 (no umpolung), o a un intermedio dienolato (donador d^2 o d^4) después de un proceso de oxidación/eliminación de un protón (Figura 4b).

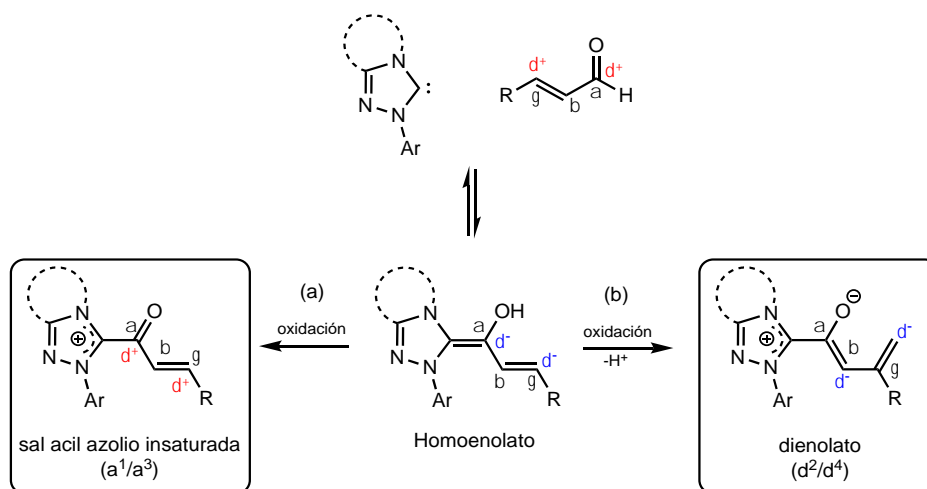


Figura 4. Otros intermedios a partir del homoenolato de Breslow conjugado.

¹³ S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370.

¹⁴ (a) C. Burstein, F. Glorius *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205. (b) C. Burstein, S. Tschan, X. Xie, F. Glorius *Synthesis* **2006**, 2418.

¹⁵ A. Berkessel, V. R. Yathan, S. Elfert, J. -M. Neudörfl *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11158.

¹⁶ M. Paul, P. Sudkaow, A. Wessels, N. E. Schlörer, J. -M. Neudörfl, A. Berkessel *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8310.

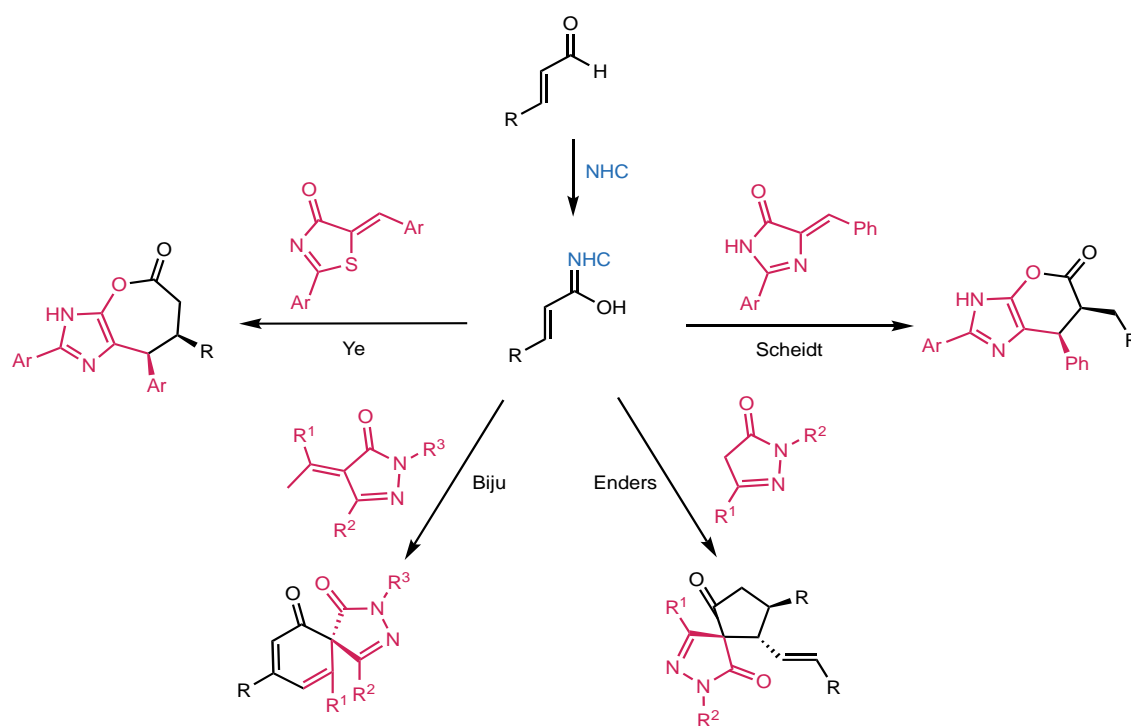
¹⁷ Y. Reddi, R. B. Sunoj *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2810.

¹⁸ (a) H. U. Vora, P. Wheeler, T. Rovis *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1617. (b) B. Maji, H. Mayr *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11163. (c) E. Reyes, U. Uría, L. Carrillo, J. L. Vicario *Synthesis* **2017**, *49*, 451.

¹⁹ (a) C. Zhang, J. F. Hooper, D. W. Lupton *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2583. (b) S. Mondal, S. R. Yetra, S. Mukherjee, A. T. Biju *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 2425.

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

En el capítulo anterior se ha puesto de manifiesto el potencial sintético del homoenolato conjugado que se forma cuando un carbeno *N*-heterocíclico reacciona con un aldehído α,β -insaturado. Desde las primeras reacciones de anulación con aldehídos para dar γ -lactonas descritas por Bode¹³ y Glorius^{14a} se ha pasado con enorme rapidez a disponer de procesos muy eficaces y estereoselectivos de síntesis de estructuras tanto carbocíclicas como heterocíclicas de gran interés. Entre todos estos procesos se encuentran aquellos en los que el intermedio de Breslow conjugado reacciona con una enona o equivalente derivada de un heterociclo, para la obtención de una gran variedad de compuestos. En el Esquema 5 se muestran algunos ejemplos de gran relevancia desarrollados por los grupos de Ye,²⁰ Biju,²¹ Enders²² y Scheidt²³ en los que participan derivados de alquencil tiazolonas, α -ariliden pirazolinonas, pirazolonas y alquiliden imidazolidinonas respectivamente.



Esquema 5. Reacciones catalizadas por NHC con enonas heterocíclicas.

²⁰ Z. -Q. Liang, L. Yi, K. -Q. Chen, S. Ye *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4841.

²¹ S. R. Yetra, S. Mondal, S. Mukherjee, R. G. Gonnade, A. T. Biju *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 268.

²² L. Wang, S. Li, P. Chauhan, D. Hack, A. R. Philipps, R. Puttreddy, K. Rissanen, G. Raabe, D. Enders *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5123.

²³ E. O. McCusker, K. A. Scheidt *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13616.

La pequeña muestra que se refleja en el Esquema anterior no recoge el ingente volumen de estrategias sintéticas descritas para obtener estructuras heterocíclicas y espirocíclicas enantiopuras, muy abundantes en productos naturales y compuestos farmacológicamente interesantes. A pesar de ello, la reacción entre intermedios de Breslow y azalactonas que conducen a azaespirociclos ha sido muy poco estudiada.

Las azalactonas (también llamadas oxazolonas u oxazol-5(4*H*)-onas) son compuestos heterocíclicos con una estructura típica de butenolida en la que existe en la posición β un átomo de nitrógeno en lugar de un carbono (Figura 5). Su reactividad es muy variada y lógicamente viene determinada por su estructura. Por un lado, presenta un hidrógeno ácido en la posición 4 ($pK_a \cong 9$)²⁴ y debido al carácter aromático del enolato puede reaccionar con electrófilos en dos posiciones, 2 y 4,²⁵ aunque lo que es cierto es que hasta la fecha no se ha descrito aún adición nucleofílica sobre la posición aminal. Por el otro lado, la molécula presenta dos centros electrofílicos adicionales que le permiten reaccionar con nucleófilos.²⁶ Las oxazolonas 4-ariliden sustituidas son un tipo de azalactonas con especial relevancia sintética que también se conocen con el nombre de *Erlenmeyer azalactonas*.

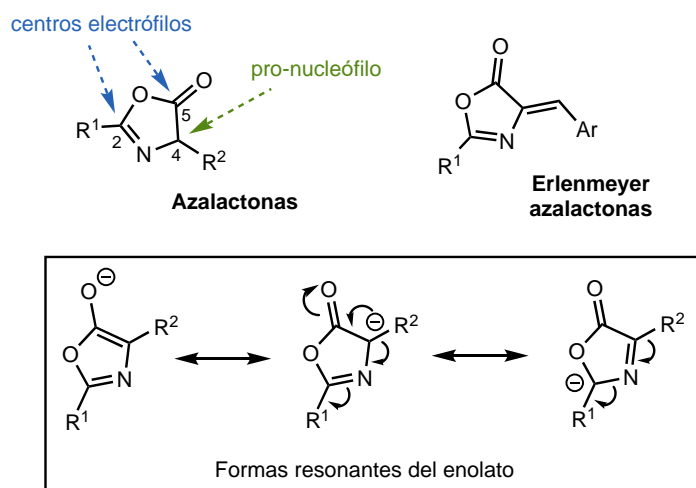


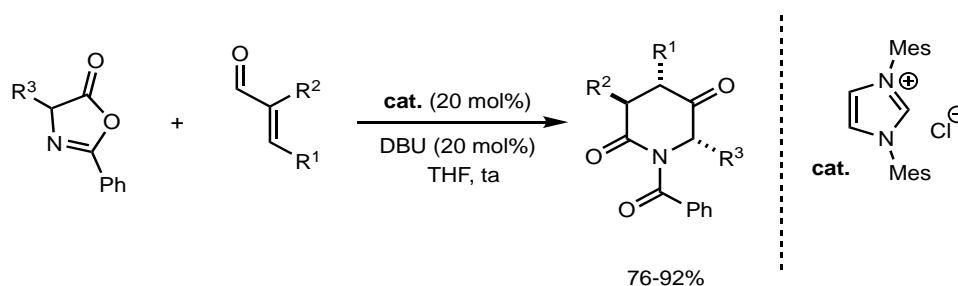
Figura 5. Estructura de azalactonas y de Erlenmeyer azalactonas.

²⁴ (a) M. Goodman, L. Levine *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2918. (b) J. De Jersey, B. Zerner *Biochemistry* **1969**, *8*, 1967.

²⁵ C. A. Barbosa, R. Teixeira, W. G. Amarante *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 746.

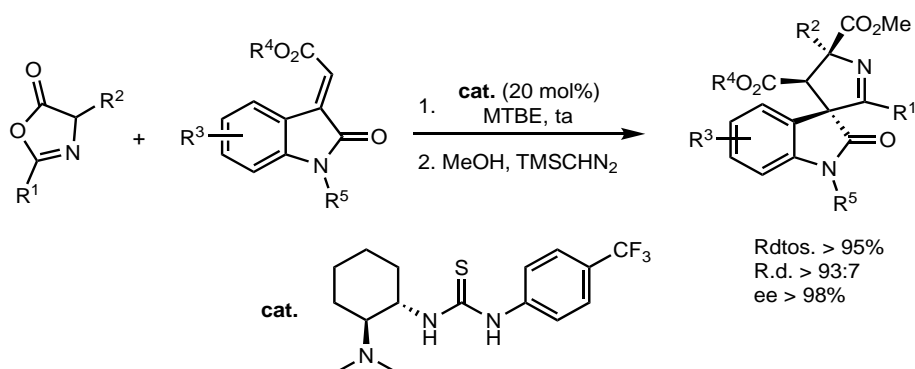
²⁶ J. S. Fisk, R. A. Mosey, J. J. Tepe *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1432.

Muchas de las reacciones en las que participan las azalactonas buscan su utilidad como aminoácidos enmascarados y de esta manera poder preparar α -aminoácidos de gran complejidad.²⁷ En otras ocasiones, su apertura proporciona agrupaciones funcionales de gran utilidad. De hecho, uno de los pocos ejemplos que refiere la reacción de una azalactona con un enal gracias a la catálisis de un carbeno *N*-heterocíclico aprovecha esta característica para conseguir la síntesis de piperidinas altamente funcionalizadas (Esquema 6).²⁸



Esquema 6. Síntesis diastereoselectiva de piperidinas a partir de azalactonas catalizada por NHC.

Cuando el objetivo es la síntesis de azaespirociclos, sí que posible encontrar en la bibliografía procedimientos para llevarla a cabo. Un ejemplo de esto consiste en la cicloadición 1,3-dipolar asimétrica catalizada por una tiourea quiral entre azalactonas y metilenindolinonas, que proporciona los cicloadductos correspondientes con altos rendimientos y selectividades (Esquema 7).²⁹



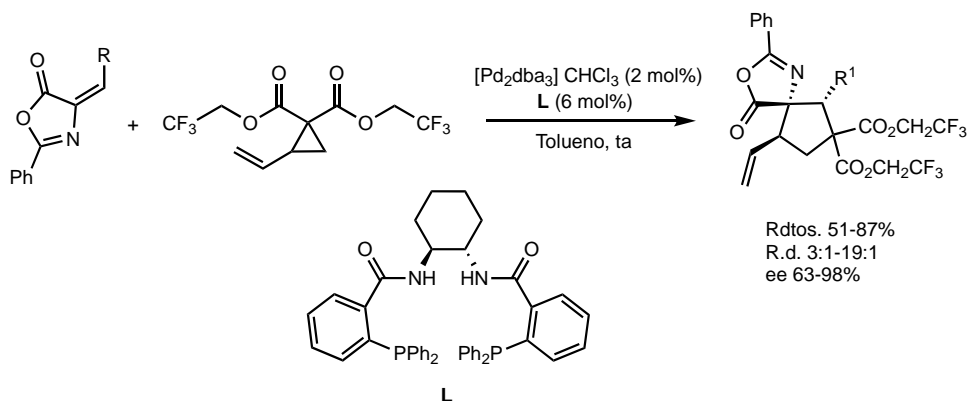
Esquema 7. Cicloadición estereoselectiva entre azalactonas y metilenindolinonas.

²⁷ H. Jiang, B. Gschwend, L. Albrecht, S. G. Hansen, K. A. Jorgensen *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9032.

²⁸ A. K. Singh, R. Chawla, A. Rai, L. D. S. Yadav *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3766.

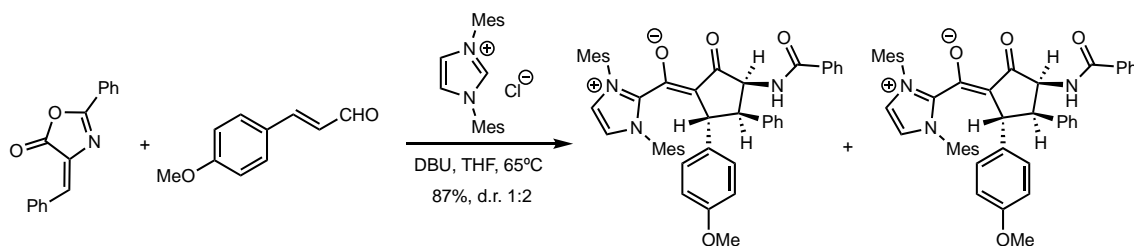
²⁹ W. Sun, G. Zhu, C. Wu, G. Li, L. Hong, R. Wang *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8633.

Si lo que se persigue es preparar espirocicloalquinoxalonas existen menos ejemplos y muchos de ellos adolecen de bajos rendimientos y del empleo de catalizadores de metales de transición caros y sustratos y/o reactivos difíciles de preparar. Una muestra aparece en el Esquema 8, donde Trost y Morris³⁰ hacen reaccionar Erlenmeyer azalactonas con vinil ciclopropanos para preparar azaespiropentil espirociclos con tres estereocentros consecutivos.



Esquema 8. Cicloadición [3+2] asimétrica entre azalactonas y vinil ciclopropanos.

En lo que se refiere a procesos organocatalizados que pudieran resolver algunos de los inconvenientes antes citados, sólo se ha encontrado un trabajo en el que Nair y col.³¹ describen la reacción entre una ariliden azalactona, un enal y un carbeno derivado de imidazol que conduce a derivados de ciclopentanona con tres estereocentros consecutivos (Esquema 9). Es un proceso sin precedentes en el que el carbeno participa en la estructura del compuesto final y que, obviamente, no conduce a los compuestos espirocíclicos esperados.



Esquema 9. Reacción multicomponente en la que participa un NHC derivado de imidazol.

³⁰ B. M. Trost, P. J. Morris *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6167.

³¹ J. Krishnan, A. Jose, B. S. Sasidhar, E. Suresh, R. S. Menon, V. Nair *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1202.

En vista del interés que presenta la síntesis de azaespirociclos y la escasa literatura existente en cuanto al empleo en ella de carbenos *N*-heterocíclicos quirales, esta transformación será uno de los objetivos planteados para este Trabajo Fin de Máster.

Uno de los problemas asociados al empleo de cualquier catalizador y que puede limitar su aplicación a procesos industriales, es su separación de los productos de reacción. En este sentido, su inmovilización sobre un soporte sólido que permita su recuperación mediante una simple filtración después de que la reacción ha terminado, constituye la solución más eficaz. Los organocatalizadores, a diferencia de lo que sucede con los catalizadores metálicos,³² son más fáciles de soportar sin que su actividad se vea comprometida, y ya se han descrito materiales que incorporan el catalizador sobre poliestireno y otros polímeros orgánicos,³³ sílice,³⁴ nanopartículas magnéticas,³⁵ y más recientemente, sobre polímeros de origen natural.³⁶ Por este motivo, la preparación de catalizadores soportados muy activos, selectivos y fácilmente recuperables y reutilizables, que puedan utilizarse en procesos de flujo continuo,³⁷ constituye una de las áreas más activas en organocatálisis. La reciente publicación de varios libros y revisiones de gran calidad es un signo inequívoco del interés que suscita este tema en la comunidad científica.³⁸

La variedad de procesos en los que los NHCs destacan por su papel clave, así como su modificación como catalizadores soportados que puedan ser empleados en procesos económicamente eficientes y sostenibles a gran escala, está siendo objeto de un intenso estudio como no puede ser de otra manera.³⁹

³² M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401.

³³ (a) J. Lu, P. H. Toy *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 815. (b) T. E. Kristensen, T. Hansen *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3179. (c) S. Itsuno, M. M. Hassan *RSC Adv.* **2014**, *4*, 52023.

³⁴ M. Ferré, R. Pleixats, M. W. C. Man, X. Cattoën *Green Chem.* **2016**, *18*, 881.

³⁵ R. Dalpozzo *Green Chem.* **2015**, *17*, 3671.

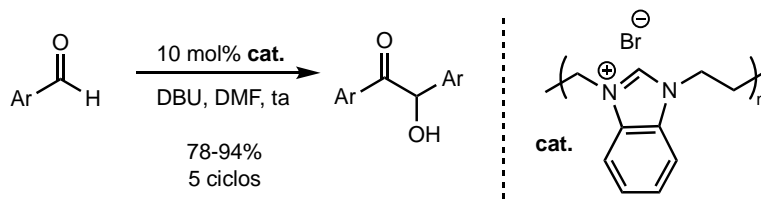
³⁶ S. Meninno *ChemSusChem* **2020**, *13*, 439.

³⁷ C. Rodríguez-Escrich, M. A. Pericàs *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 1872.

³⁸ (a) M. Benaglia, A. Puglisi, "Catalyst Immobilization: Methods and Applications." Wiley-VCH, 2020. (b) A. Franconetti, G. de Gonzalo *ChemCatChem* **2018**, *10*, 5554. (c) B. Altava, M. I. Burguete, E. García-Verdugo, S. V. Luis *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 2722. (d) A. Salvo, F. Giacalone, M. Gruttadauria *Molecules*, **2016**, *21*, 1288.

³⁹ R. Zhong, A. C. Lindhorst, F. J. Groche, F. E. Kühn *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 1970.

En la bibliografía se puede encontrar un número limitado de trabajos que describen el uso de carbenos inmobilizados. Muchos de ellos muestran reacciones de condensación benzoínica, como la que aparece en el Esquema 10. En este caso se utiliza una sal de poli(imidazolio) soportada,⁴⁰ y aunque su actividad y reciclabilidad son bastante limitadas, se han podido mejorar recientemente.⁴¹



Esquema 10. Benzoínica catalizada por sales de benzoimidazolio autosoportadas.

La mayoría de los estudios realizados se centran en el uso de sales de imidazolio y tiazolio que se han soportado sobre materiales de distinta naturaleza,⁴² aunque sólo uno refiere la preparación y uso de un carbeno enantioméricamente puro. Se trata de una sal de imidazolio derivada de (*R*)-Binol soportada sobre nanopartículas de Fe₃O₄ que se emplea en la alilación asimétrica de *p*-nitrobenzaldehído.⁴³

Tampoco es muy abundante la literatura referida a NHCs inmobilizados basados en núcleos de triazol⁴⁴ debido a las dificultades que implica su preparación. Las pocas rutas de síntesis de sales bicíclicas de 1,2,4-triazolio, que son los precursores más habituales de NHC, requieren numerosos pasos y un número limitado de sustratos de partida. Cualquier funcionalización debe ser introducida en las primeras etapas de síntesis porque las condiciones drásticas para la ciclación son incompatibles con muchos grupos

⁴⁰ (a) A. B. Powell, Y. Suzuki, M. Ueda, C. W. Bielawski, A. H. Cowley *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5218. (b) J. Pinaud, J. Vignolle, Y. Gnanou, D. Taton *Macromolecules*, **2011**, *44*, 1900.

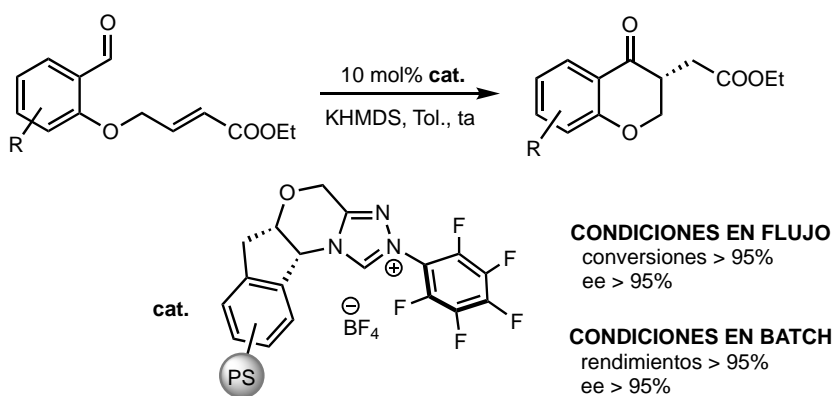
⁴¹ S. Ma, P. H. Toy *Molecules* **2016**, *21*, 1100.

⁴² Además de los trabajos ya referidos utilizados en reacciones benzoínicas se indican otros empleados en otras transformaciones de interés: (a) M. Rose, A. Notzon, M. Heitbaum, G. Nickerl, S. Paasch, E. Brunner, F. Glorius, S. Kaskel *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4814. (b) J. A. Molina de la Torre, A. C. Albéniz *ChemCatChem* **2014**, *6*, 3547.

⁴³ K. V. S. Ranganath, A. H. Schäfer, F. Glorius *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1889.

⁴⁴ (a) K. Zeitler, I. Mager *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1851. (b) En este ejemplo se describe la preparación de una sal de triazolío quiral soportada sobre una resina de Merrifield aunque no actúa como precursor de carbeno, C. A. Gondo, J. W. Bode *Synlett* **2013**, *24*, 1205. (c) D. Enders, H. Gielen, K. Breuer *Molecules Online* **1998**, *2*, 105. (d) D. Ragno, A. Brandolese, D. Urbani, G. Di Carmine, C. De Rise, O. Bortolini, P. P. Giovannini, A. Massi *React. Chem. Eng.* **2018**, *3*, 816. (e) A. Brandolese, D. Ragno, G. Di Carmine, T. Bernardi, O. Bortolini, P. P. Giovannini, O. G. Pandoli, A. Altomare, A. Massi *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8955.

funcionales y estas modificaciones en la estructura del catalizador requieren la reoptimización de la síntesis completa. Finalmente, es importante destacar que además del trabajo preliminar realizado por Enders y col.^{44c} solo se han encontrado en la bibliografía consultada dos ejemplos en los que se utilice una sal de triazolío quiral soportada como precursor de un carbeno *N*-heterocíclico. En el primero de ellos, el grupo de Massi describe la versión soportada del valioso catalizador de Rovis que se muestra altamente activo en reacciones intramoleculares de Stetter bajo condiciones de batch y flujo continuo⁴⁵ (Esquema 11).



Esquema 11. Catalizador de Rovis soportado sobre poliestireno en Stetter intramolecular.

En el segundo ejemplo, este mismo catalizador quiral se soporta sobre nanoesferas mesoporosas poliméricas (HMOPNs-*Hollow Mesoporous Organic Polymeric Nanospheres*) constituyendo el primer ejemplo en el que se utilizan carbenos heterocíclicos sobre este tipo de material en una reacción cascada Michael-Stetter asimétrica (Esquema 12).⁴⁶ El catalizador muestra muy buena estabilidad mecánica y reusabilidad y proporciona rendimientos y enantioselectividades mejores que el desarrollado por Massi.⁴⁵

⁴⁵ D. Ragno, G. Di Carmine, A. Brandolese, O. Bortolini, P. P. Giovannini, A. Massi *React. ACS Catal.* **2017**, *7*, 6365.

⁴⁶ F. Teng, G. Xie, L. Zhang, X. Ma *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4586.

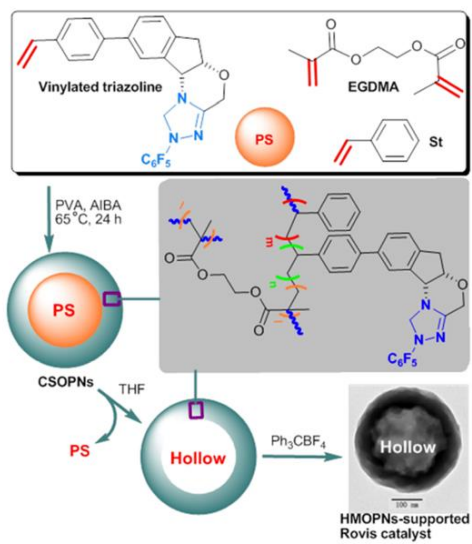


Figura 6. Preparación del catalizador de Rovis soportado sobre HMOPNs.

OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

De acuerdo con los antecedentes bibliográficos comentados en el apartado anterior, y considerando los ensayos ya realizados sobre el tema en nuestro grupo de investigación, los objetivos que se plantean para este Trabajo Fin de Máster son dos:

1. Estudio de nuevas estrategias que permitan preparar precursores de carbenos *N*-heterocíclicos soportados.

Se van a desarrollar dos nuevas estrategias para preparar sales de triazolío quirales soportadas sobre una resina de poliestireno, que puedan actuar como precursoras de carbenos *N*-heterocíclicos quirales capaces de catalizar procesos enantioselectivos de interés. Para ello y después de preparar todos los sustratos necesarios se va a estudiar la reacción de sales de triazolío derivadas del ácido (*S*)-piroglutámico con una resina de Merrifield funcionalizada con un grupo hidroximetildihidropiraniolo (**MR-DHP**) (Figura 7, ec. [1]), así como el anclaje directo sobre la resina de Merrifield (**MR**) de las triazolinas obtenidas por reducción de las sales de triazolío consideradas (Figura 7, ec. [2]).

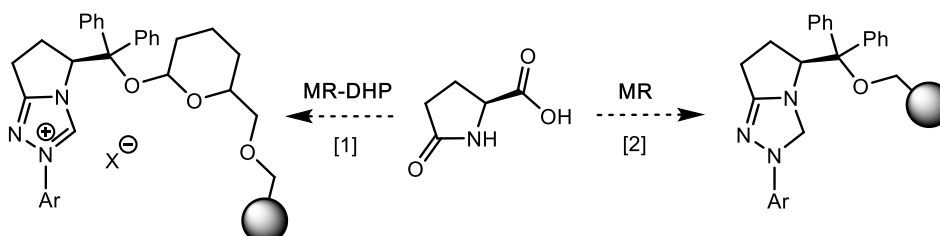


Figura 7. Estrategias para la síntesis de los catalizadores soportados.

2. Estudio de nuevos procesos estereoselectivos catalizados por NHCs para preparar compuestos espirocíclicos quirales.

En segundo lugar, se llevará a cabo el estudio de la eficacia como organocatalizadores de los carbenos generados a partir, tanto de las sales de triazolío preparadas en este Trabajo Fin de Máster como de otras de las que se dispone en el laboratorio, en nuevas reacciones cascada enantio- y/o diastereoselectivos que permitan obtener espirociclos quirales de interés (Figura 8).

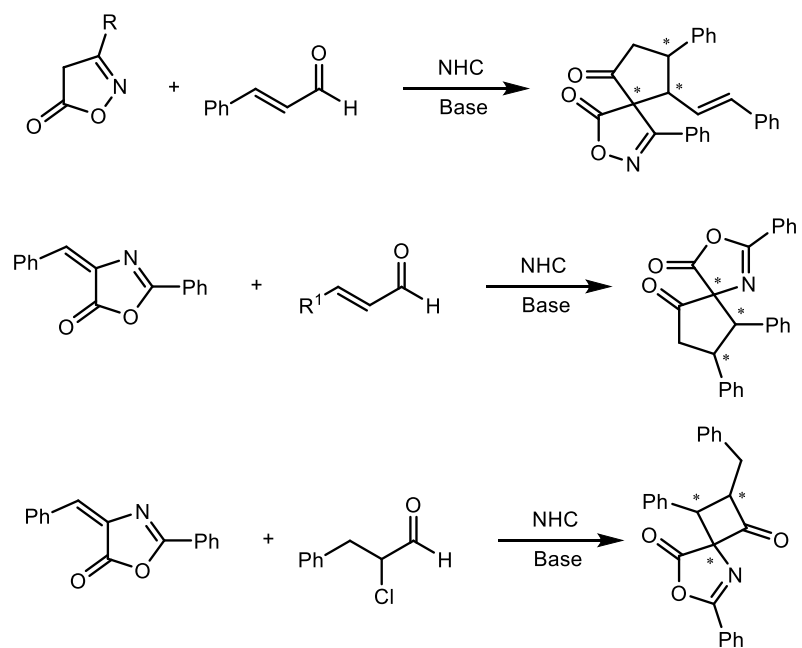


Figura 8. Algunas de las nuevas reacciones estereoselectivas catalizadas por NHCs.

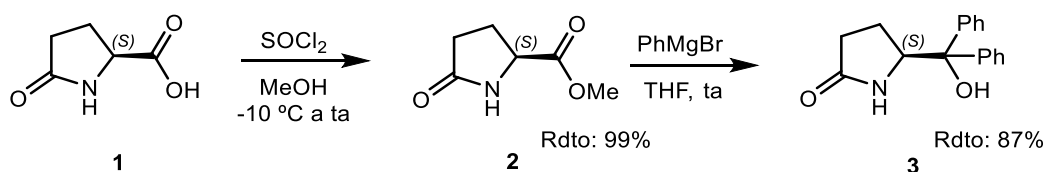
RESULTADOS OBTENIDOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo con los objetivos proyectados para el trabajo, se van a exponer los resultados organizados en dos apartados: (I) preparación de las sales de triazolio soportadas y, (II) pruebas catalíticas. A su vez, cada uno de ellos comprende la preparación de todos los intermedios y productos de partida necesarios, así como los detalles de los anclajes realizados sobre los soportes poliméricos y las condiciones ensayadas para las pruebas de los organocatalizadores.

I. Preparación de sales de triazolio quirales soportadas.

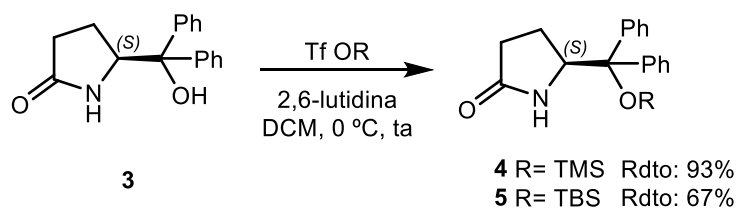
I.a. Preparación de sustratos intermedios y de las sales de triazolio.

Teniendo en cuenta que la sal de triazolio debe tener el grupo apropiado para poder llevar a cabo el anclaje de la misma sobre un soporte de poliestireno, se decide preparar un derivado de triazolio cuya estructura quiral sea proporcionada por el ácido (*S*)-piroglutámico **1**, el cual modificado adecuadamente permita disponer de un grupo hidroxilo libre necesario para el anclaje (Esquema 12). Para ello se prepara la (*S*)-5-(hidroxidifenilmethyl)pirrolidin-2-ona **3** a partir de **1** en dos pasos. Reacción con cloruro de tionilo en metanol para dar de forma cuantitativa el correspondiente éster metílico **2**, y adición posterior de bromuro de fenilmagnesio, con un rendimiento del 87%



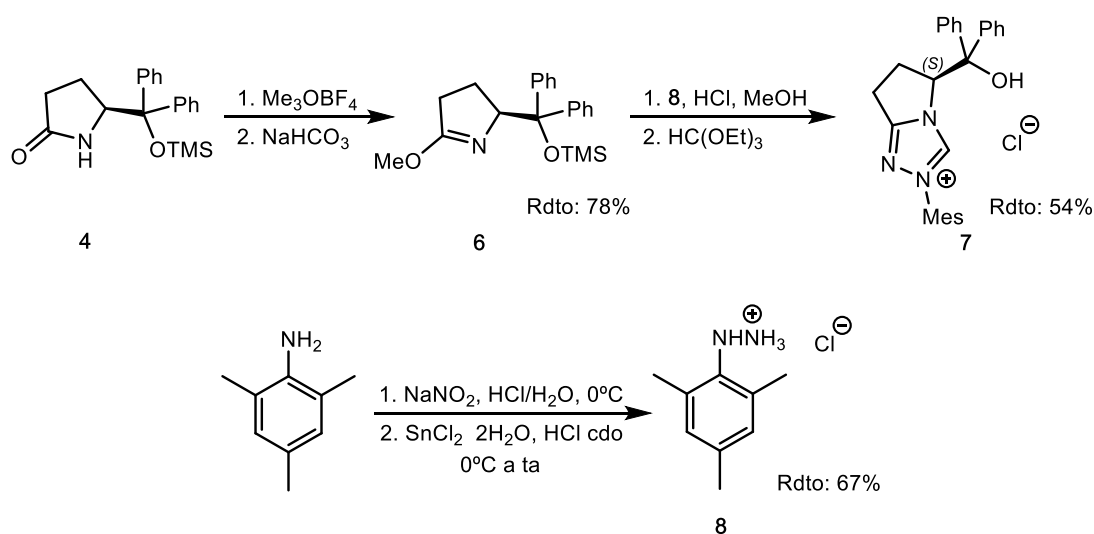
Esquema 12. Síntesis del difenilcarbinol **3** a partir de ácido (*S*)-piroglutámico.

El grupo hidroxilo libre del difenilcarbinol **3** no es compatible con la síntesis posterior requerida para la sal de triazolio por lo que es necesario protegerlo previamente. En el Esquema 13 se muestra su transformación en los trimetilsilil y *tert*-butildimetilsilil derivados correspondientes, compuestos **4** y **5**.



Esquema 13. Formación de los difenilcarbinolos protegidos **4** y **5**.

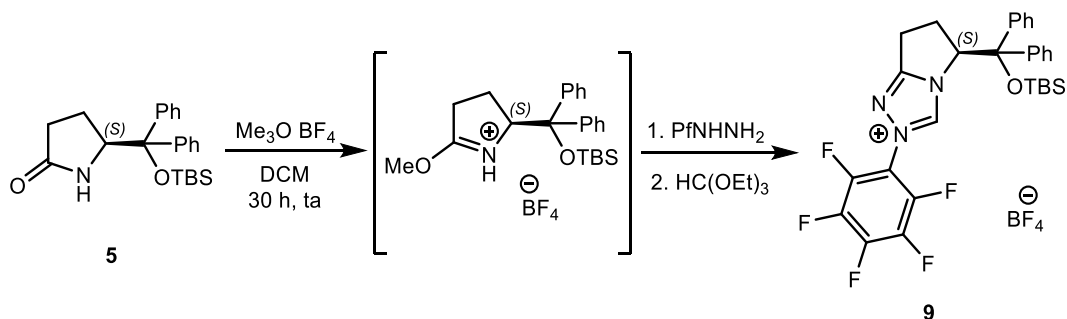
A partir de las pirrolidinonas **4** y **5** convenientemente protegidas, se lleva a cabo la preparación de las sales de triazolío correspondientes mediante procedimientos descritos en la bibliografía. En el caso de que la sal deseada presente en su estructura un sustituyente mesitilo (2,4,6-trimetilfenilo), compuesto **7**, el procedimiento desarrollado por el grupo de Bode,^{9c} es el más adecuado. Si lo que se desea es que la sal de triazolío incorpore un anillo aromático electrónicamente deficiente como puede ser un pentafluorofenilo es preferible seguir el procedimiento *one pot* desarrollado por Rovis,^{9b} (Esquema 15). La diferencia entre los dos métodos estriba en el aislamiento del amidato intermedio que se obtiene cuando la lactama de partida reacciona con el reactivo de Meerwein. Este paso es necesario cuando las hidrazinas utilizadas presentan grupos electrodonadores, como es el caso de la mesitilhidrazina **8**, ya que debido a su elevada inestabilidad es recomendable su uso como clorhidrato y en condiciones más suaves de reacción que cuando la síntesis se realiza en un solo paso. En el Esquema 14 se muestra la síntesis de la sal de triazolío **7**.



Esquema 14. Preparación de la sal de triazolío **7**.

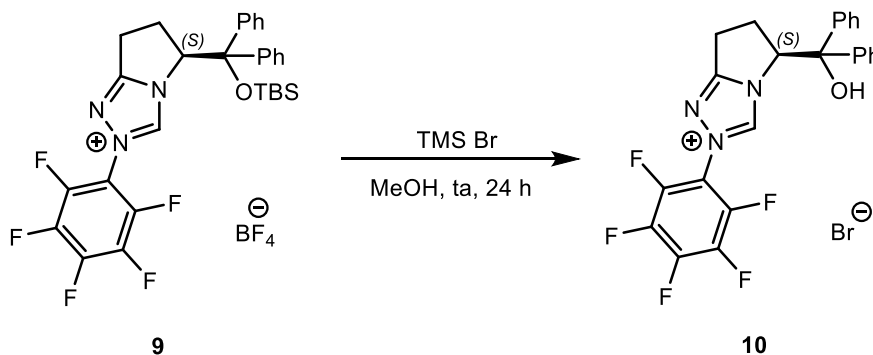
Después de la reacción de la lactama **4** con tetrafluoroborato de trimetiloxonio, se procede a la neutralización con disolución saturada de bicarbonato de sodio y posterior extracción lo que permite aislar **6**, con un rendimiento del 78%. A continuación, el amidato **6** experimenta el ataque nucleofílico por parte de la mesitilhidrazina **8** formando una arilhidrazona, que reacciona finalmente con ortoformiato de etilo proporcionando la sal de triazolío deseada con un rendimiento del 54% después de la purificación correspondiente. El grupo trimetilsililo se elimina durante el proceso de síntesis de modo que no es necesaria una etapa adicional para la desprotección. Asimismo, en la parte inferior del Esquema 14 se indica la síntesis del compuesto **8** no comercial, que se prepara mediante un proceso de diazotación/reducción con un rendimiento final del 67%. La reacción de 2,4,6-trimetilanilina con nitrito sódico en medio ácido proporciona la sal de diazonio correspondiente quien es reducida a continuación con cloruro de estaño (II) dihidratado. Este segundo paso es crucial para obtener un buen rendimiento global puesto que es preciso realizar la lenta adición de la sal de diazonio sobre la disolución ácida del agente reductor manteniendo una agitación vigorosa de la masa de reacción.

Como se ha indicado anteriormente, para la síntesis de una sal de triazolío que incorpora un anillo aromático electrónicamente deficiente, como es el caso de un pentafluorofenilo, es preferible seguir el procedimiento *one pot* mostrado en el Esquema 15. A partir de la lactama **5**, y sin aislar el amidato intermedio, se obtiene la sal de triazolío perfluorada **9** con un rendimiento del 56% después de la correspondiente purificación.



Esquema 15. Procedimiento *one pot* para la síntesis de la sal de triazolío **9**.

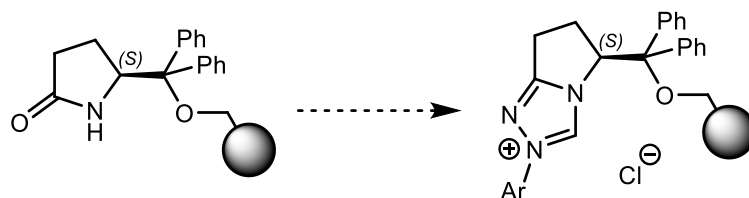
Para después poder realizar el anclaje sobre la resina, es necesario que el grupo hidroxilo esté libre, por lo que se hace reaccionar el compuesto **9** con bromuro de trimetilsililo en metanol, obteniéndose así el compuesto **10** deseado, con un rendimiento del 66%.



Esquema 16. Desprotección del compuesto **9**.

I.b. Anclaje de las sales de triazolío al soporte sólido.

En trabajos previos realizados en nuestro grupo de investigación,⁴⁷ el procedimiento desarrollado para la obtención de sales de triazolío quirales soportadas consistió en anclar primero el compuesto **3** a la resina de Merrifield y a continuación proceder a la ciclación para obtener la sal de triazolío (Esquema 17). Las funcionalizaciones obtenidas según este método fueron moderadas y además es muy probable que las resinas estuvieran contaminadas al igual que sucede cuando se preparan las sales de triazolío análogas homogéneas, con las que resulta imprescindible una buena purificación que usualmente va acompañada de un claro descenso en el rendimiento final. Todas estas impurezas pueden además falsear la funcionalización efectiva de la resina.



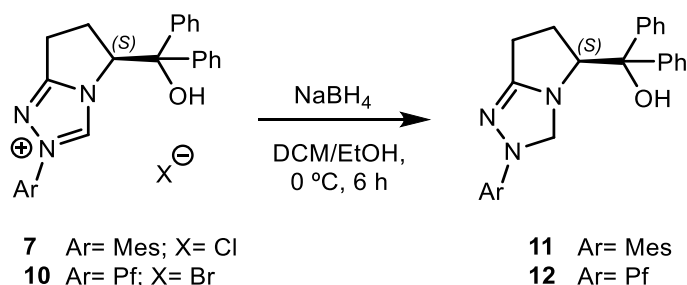
Esquema 17. Procedimiento previo para la preparación de precatalizadores soportados.

⁴⁷ (a) Daniel Naharro Ferrero. Trabajo Fin de Máster, Julio 2017. (b) Marta Gil Ordóñez. Trabajo Fin de Grado, Julio 2017.

Para evitar estos problemas, ahora se plantea una estrategia distinta que consiste en llevar a cabo el anclaje sobre el polímero una vez que se dispone del precursor del carbeno ya puro. Teniendo en cuenta que la matriz polimérica puede afectar a la actividad catalítica del carbeno, se decide preparar catalizadores soportados directamente sobre la resina de Merrifield (**MR**) y catalizadores soportados sobre una resina de Merrifield modificada con un grupo hidroximetildihidropiraniolo (**MR-DHP**), para comprobar cómo afecta la distancia que hay entre el catalizador y la matriz polimérica sobre la que está soportado en la actividad catalítica.

1.b.1. Resina de Merrifield (MR) como soporte.

El anclaje directo de las sales de triazolío quirales **7** y **10** implica su tratamiento con una dispersión de hidruro de sodio en aceite mineral. Como su estructura no es compatible con estas condiciones básicas es necesario reducirlas previamente a las triazolininas correspondientes, compuestos **11** y **12**. La reducción se lleva a cabo empleando borohidruro sódico en una mezcla diclorometano/etanol, como puede apreciarse en el Esquema 18, para dar como resultado las triazolininas **11** y **12** con unos rendimientos del 62% y 51% respectivamente.

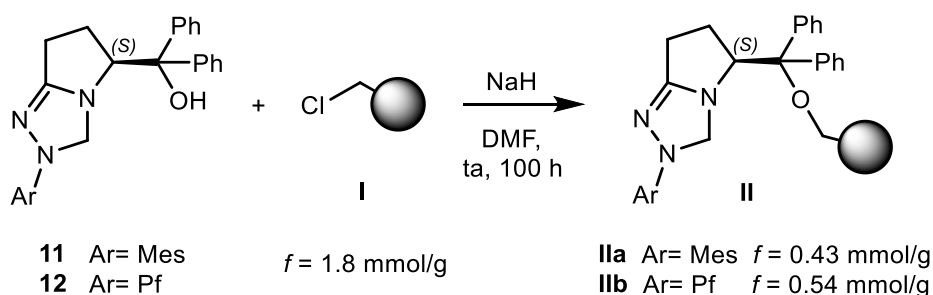


Esquema 18. Reducción de las sales de triazolío **7** y **10**.

El proceso de reducción transcurre satisfactoriamente en ambos casos, siendo imprescindible para ello que las sales de triazolío utilizadas estén completamente puras. La labilidad de los compuestos **11** y **12** hace complicada su purificación y es recomendable también almacenar las triazolininas a baja temperatura y en atmósfera inerte.

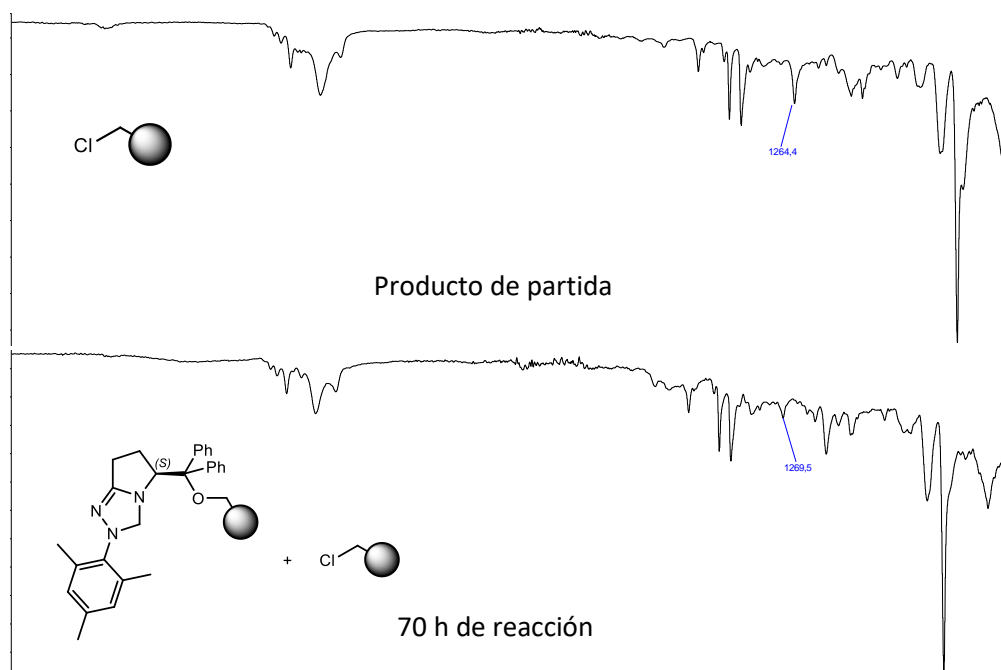
Para conseguir el anclaje de las triazolininas quirales, se hace reaccionar el compuesto **11** o **12** con una resina de clorometil poliestireno comercial I, en presencia de hidruro de

sodio, obteniéndose así las resinas **IIa** y **IIb**. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y con una agitación constante y vigorosa durante cuatro días. Después de filtrar, lavar y secar exhaustivamente las resinas, el análisis elemental de nitrógeno proporciona unas funcionalizaciones efectivas de 0.43 y 0.54, respectivamente. Los valores obtenidos son del mismo orden que los que se consiguieron en trabajos previos. Sin embargo, es muy posible que sean valores que muestran un contenido en nitrógeno para el precatalizador más correcto al estar la resina menos contaminada.



Esquema 19. Preparación de las resinas **IIa** y **IIb** por anclaje directo de las triazolinas.

En la Figura 9 se puede observar el avance de la reacción a través de los espectros de IR realizados en el caso de la triazolina **IIa**. En dichos espectros se observa con claridad la desaparición de la banda perteneciente al enlace C-Cl que aparece a 1265 cm^{-1} y que es característica de la resina de Merrifield.



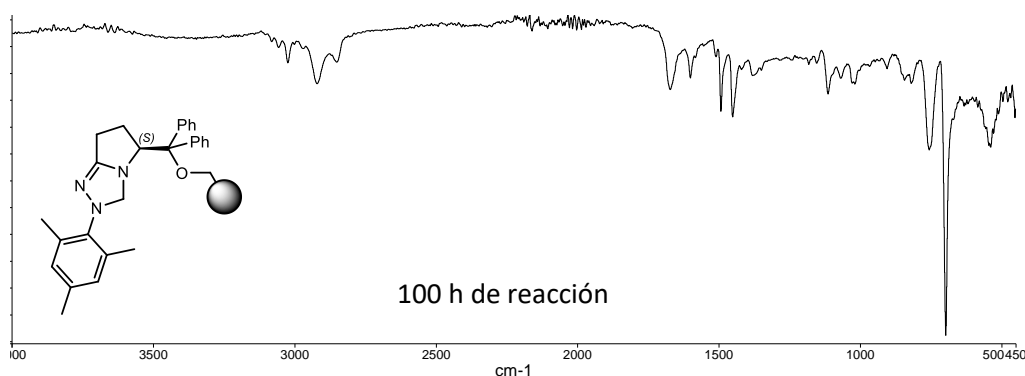
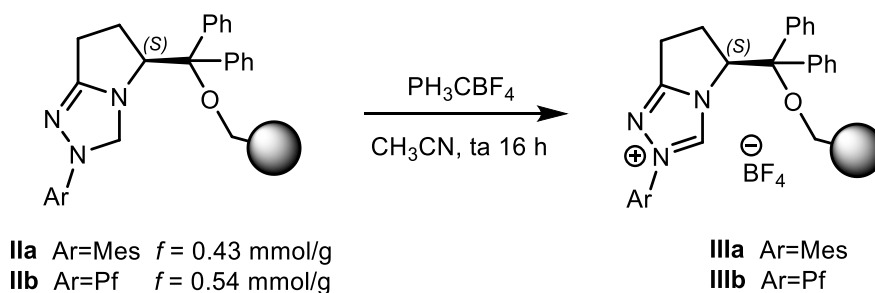


Figura 9. Avance de la reacción de formación de la resina **IIa**.

El paso siguiente consiste en la oxidación de las triazolinas soportadas **IIa** y **IIb** según un procedimiento descrito por Rovis en la bibliografía.⁴⁸ Éste consiste en la reacción con tetrafluoroborato de tritilo en acetonitrilo durante un tiempo de 16 horas (Esquema 20). No ha sido posible llevar a cabo este último paso por el cierre de los laboratorios, aunque es importante decir que se prevé que transcurra sin problemas puesto que está descrito con buenos rendimientos para el caso de triazolinas análogas derivadas de *cis*-amino indanol.⁴⁵ Una vez obtenidas las sales de triazolío **IIIa** y **IIIb**, el porcentaje de nitrógeno de las resinas permitirá calcular la funcionalización efectiva de las mismas.



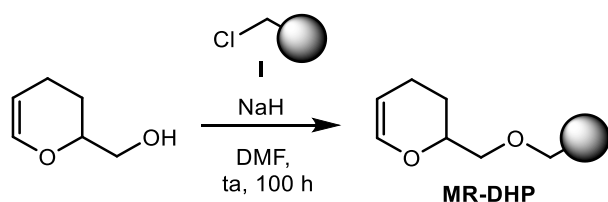
Esquema 20. Propuesta de oxidación de las triazolinas soportadas **IIa** y **IIb**.

1.b.2. Resina de Merrifield modificada como soporte (**MR-DHP**).

La resina de Merrifield modificada como éter dihidropiranílico (**MR-DHP**) se prepara a partir del compuesto comercial 3,4-dihidro-2H-piran-2-metanol, quien por reacción con

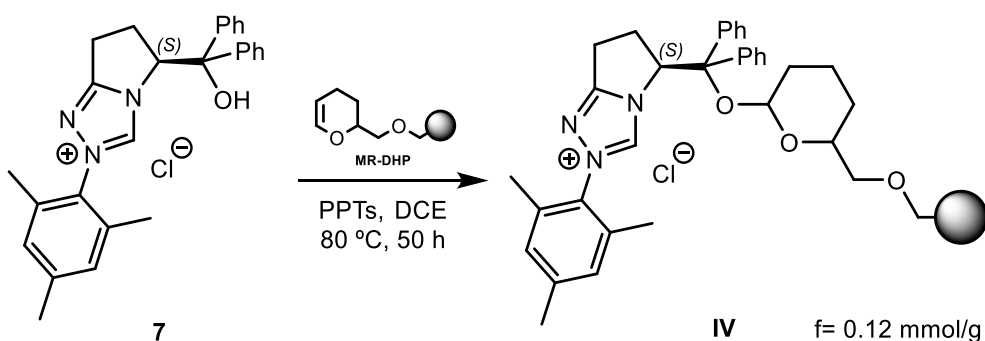
⁴⁸ K. E. Ozboya, T. Rovis *Synlett*, **2004**, 25, 2665.

hidruro de sodio en dimetilformamida es capaz de sustituir el cloro del clorometil poliestireno,⁴⁹ (Esquema 21).



Esquema 21. Síntesis de **MR-DHP**.

A diferencia del anclaje descrito en el apartado anterior, ahora es posible llevar a cabo la unión del precatalizador al polímero en condiciones ácidas, de modo que se pueden utilizar directamente las sales de triazolio ya preparadas. Por tanto, se procede a la reacción de la sal **7** con **MR-DHP** y *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS) a reflujo en dicloroetano durante 50 horas (Esquema 22).

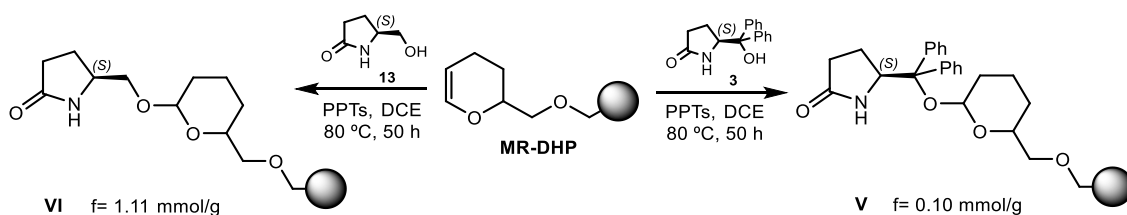


Esquema 22. Anclaje de la sal de triazolio mesitilada **7**.

El cálculo de la funcionalización efectiva para la sal de triazolio soportada **IV** a partir del análisis elemental realizado proporciona un valor de tan solo 0.12 mmoles por gramo de polímero. Este valor resulta de un porcentaje de nitrógeno en la muestra analizada del 0.51%. Teniendo en cuenta que el error en la medida es del 0.45% se puede concluir que no se ha producido el anclaje esperado sobre el soporte. Se sospecha que la causa por la que esta reacción no haya transcurrido satisfactoriamente sea el difícil acceso al grupo hidroxilo terciario en la sal de triazolio **7**. Para comprobarlo se lleva a cabo la reacción en las mismas condiciones, pero con el compuesto **3**, difenilcarbinol precursor de la sal

⁴⁹ T. Kawano, S. Kurosawa, K. Ikeuchi, S. Ogawa *Let. Org. Chem.* **2012**, *9*, 556.

de triazolío 7, y con un alcohol primario análogo como es el compuesto 13 (Esquema 23).



Esquema 23. Ensayos de anclaje de alcoholes a la resina MR-DHP.

Después de determinar la funcionalización efectiva de las resinas V y VI se corroboró que el anclaje sólo es factible en el caso de alcoholes primarios ($f = 1.11$ mmol/g) siendo imposible llevar a cabo el proceso con éxito para alcoholes terciarios con dos grupos fenilo que proporcionan un gran impedimento estérico.⁵⁰

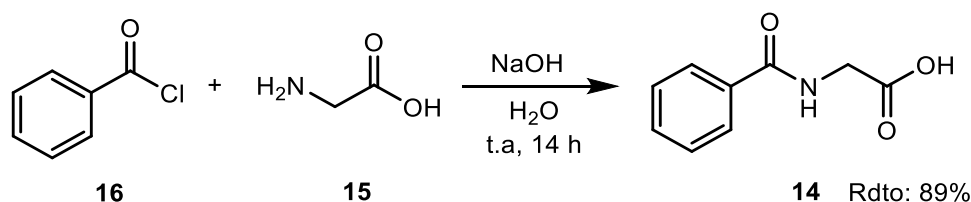
II. Pruebas catalíticas.

Este segundo apartado del capítulo de *Resultados y discusión* está dedicado al empleo de los precursores soportados de carbenos *N*-heterocíclicos preparados durante este trabajo como catalizadores de procesos cascada que conduzcan a compuestos heterocíclicos de interés. El protocolo habitual de trabajo comprende, después de preparar los sustratos de partida que sean necesarios, comenzar estudiando el proceso elegido utilizando catalizadores homogéneos para los que se presupone una mayor actividad catalítica que la de sus análogos soportados. Dado que la preparación de estos últimos no se ha podido completar por el cese de la actividad presencial en los laboratorios, en este apartado se describirán los procesos llevados a cabo para la síntesis de los compuestos iniciales y las pruebas catalíticas ensayadas en condiciones homogéneas.

⁵⁰ En bibliografía existen numerosos ejemplos donde se describe la protección de alcoholes terciarios como éteres tetrahidropiranílicos pero no cuando se trata de un difenil carbinol.

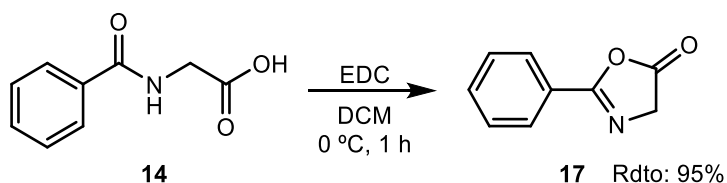
II.a. Preparación de sustratos iniciales.

Se han sintetizado tres oxazolonas diferentes mediante tres procedimientos distintos, los cuales parten todos de un mismo compuesto, el ácido hipúrico, **14**. El ácido hipúrico se prepara,⁵¹ a partir del aminoácido glicina **15**, cloruro de benzoilo **16** y una base fuerte que en este caso es hidróxido sódico. La reacción se lleva a cabo en disolución acuosa y se logra un rendimiento del 89%.



Esquema 24. Síntesis del ácido hipúrico, **14**.

La primera de las tres oxazolonas sintetizadas se prepara mediante la ciclación del ácido hipúrico **14**.⁵² Esta ciclación se lleva a cabo con hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) en diclorometano, a 0°C y durante una hora para lograr la obtención de **17** con un rendimiento del 95%.



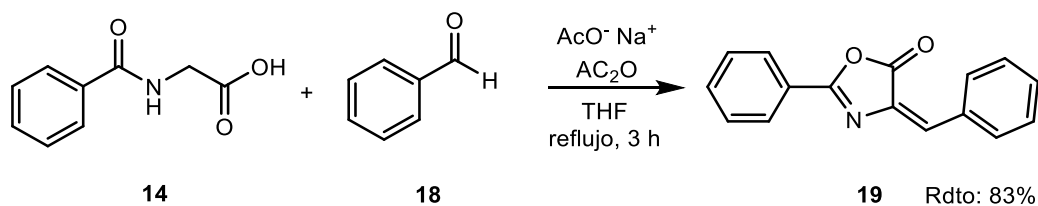
Esquema 25. Síntesis de la oxazolona **17**.

La segunda oxazolona sintetizada,⁵³ tiene un sustituyente en α al grupo carboxílico, por lo que es necesario algo más que una ciclación para prepararla. En este caso, el ácido hipúrico **14** se hace reaccionar con benzaldehído **18**, acetato de sodio y anhídrido acético. La reacción se lleva a cabo a reflujo en THF durante 3 h obteniéndose así **19** con un rendimiento del 83%.

⁵¹ K. A. Teegardin, J. D. Weaver *Chem. Commun.* **2017**, 53, 4771.

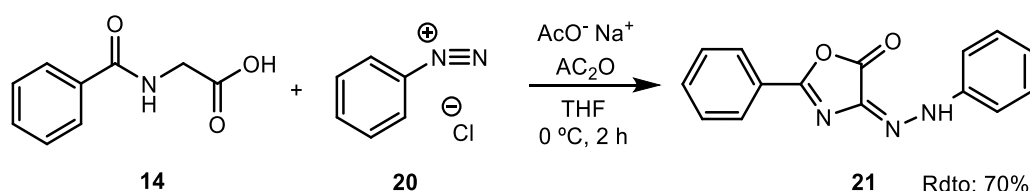
⁵² K. A. Teegardin, L. Gotcher, J. D. Weaver *Org. Lett.* **2018**, 20, 22, 7239.

⁵³ J. Krishnan, A. Jose, B. S. Sasidhar *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 1202.



Esquema 26. Reacción de Erlenmeyer-Plöchl para la síntesis de **19**.

Para la preparación de la oxazolona **21**,⁵⁴ se realiza previamente la síntesis del cloruro de bencenodiazonio **20** a partir de anilina y nitrito de sodio en medio ácido. Una vez preparado el compuesto **20**, se hace reaccionar con el ácido hipúrico **14** y el anhídrido acético en presencia de acetato de sodio. La reacción se lleva a cabo en agua, a 0°C durante dos horas para obtener **21** con un rendimiento del 70% como se puede apreciar en el Esquema 27.



Esquema 27. Síntesis de la oxazolona **21**.

También se planteaba sintetizar la oxazolona **22** mediante un procedimiento análogo al anterior, sin embargo, debido al cierre de los laboratorios, no fue posible llevar a cabo su síntesis.

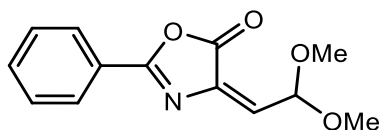


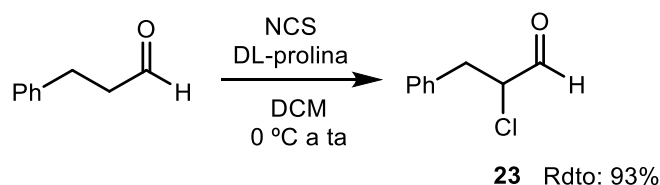
Figura 10. Oxazolona **22**.

Además de las oxazolonas, se sintetiza también el aldehído 2-cloro-3-fenilpropanal **23**.⁵⁵ Para llevar a cabo su preparación se hace reaccionar el 3-fenilpropanal con NCS y prolina como se puede apreciar en el Esquema 28. Esta reacción se lleva a cabo en

⁵⁴ A. H. Abuelhassan, M. M. Badran, H. A. Hassan, D. Abdelhamed, S. Elnabtity, O. Aly M. *Med. Chem. Res.* **2018**, 27, 928.

⁵⁵ T. Borg, J. Danielsson, M. Mohiti, P. Restorp, P. Somfai *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2022.

diclorometano y a baja temperatura, lo cual permite obtener el aldehído **23** con un rendimiento del 93%.



Esquema 28. Síntesis del 2-cloro-3-fenilpropanal **23**.

II.b. Ensayos con NHCs homogéneos.

Uno de los objetivos principales del trabajo es el estudio de la actividad catalítica de diferentes catalizadores en reacciones cascada enantioselectivas. Los precatalizadores de los que se dispone en el laboratorio y que han sido utilizados en las pruebas catalíticas están representados en la Figura 11 y han sido clasificados en dos grupos en función de si contienen un núcleo de imidazol (A) o un núcleo de triazol (B). Dentro del grupo B, se encuentra una sal de triazolio derivada del ácido (*S*)-piroglutámico (**BIII**) similar al compuesto **7** sintetizado en este trabajo.

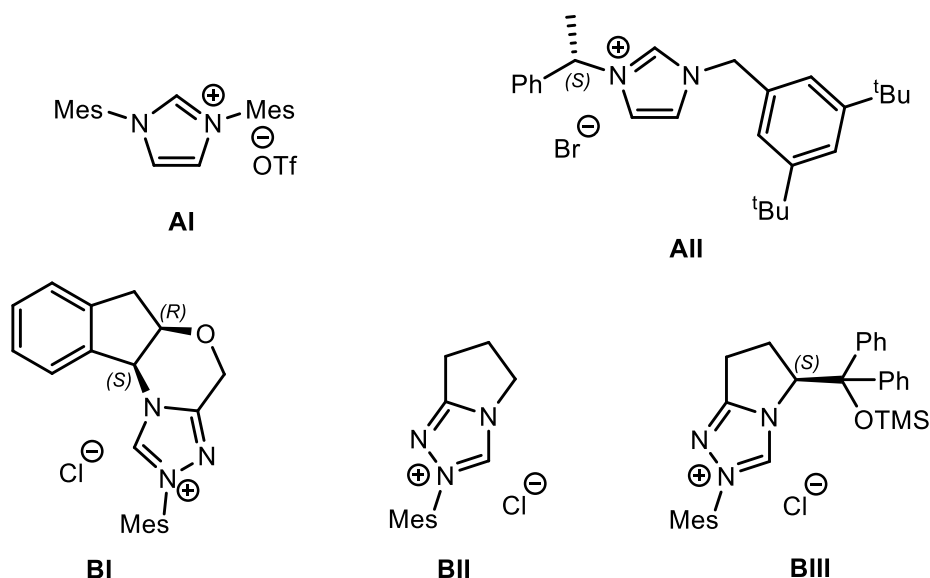
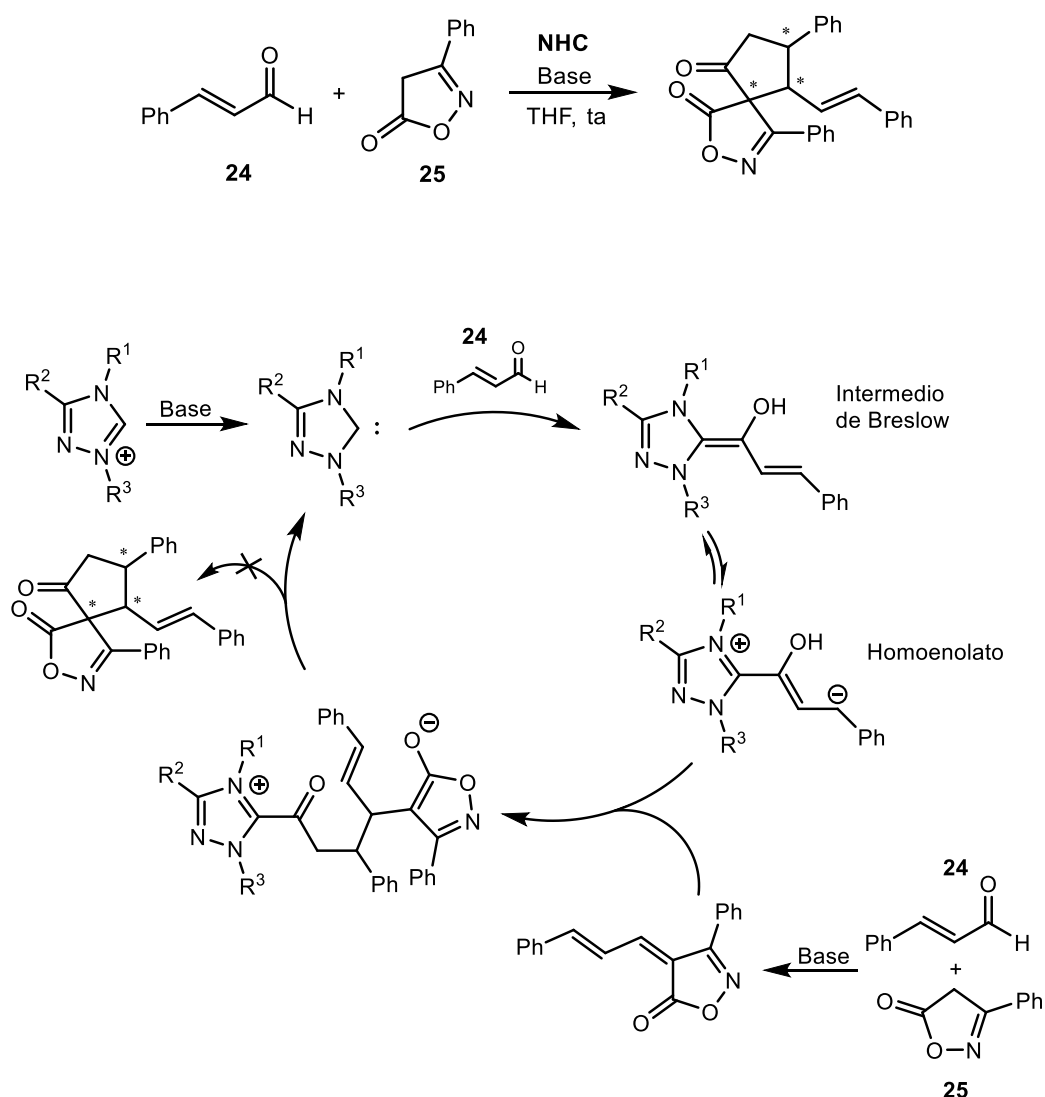


Figura 11. Precatalizadores homogéneos utilizados en este trabajo.

Debido al cese de la actividad presencial en los laboratorios tan solo fue posible la realización de unas pocas reacciones catalíticas. En ellas se han utilizado además de la azalactona ariliden sustituida sintetizada **19**, el compuesto comercial **25**, 3-fenilisoxazol-5(4H)-ona, y varios aldehídos como son cinamaldehído **24** y 2-cloro-3-fenilpropanal **23**.

En el Esquema 29 se representa la reacción correspondiente a la anulación [3+2] estereoselectiva entre cinamaldehído y 3-fenilisoxazol-5(4H)-ona **25**. Se esperaba que esta reacción ocurriese a través del homoenolato formado a partir del enal y el carbeno quiral para dar lugar al compuesto azaespirocíclico correspondiente después de la adición nucleofílica a la alquiliden isoxazolona; sin embargo, no se consiguió el producto buscado.



Esquema 29. Anulación [3+2] estereoselectiva entre cinamaldehído y la isoxazolona **25**.

Tabla 1. Anulación [3+2] estereoselectiva entre cinamaldehído y la isoxazolona **25**.

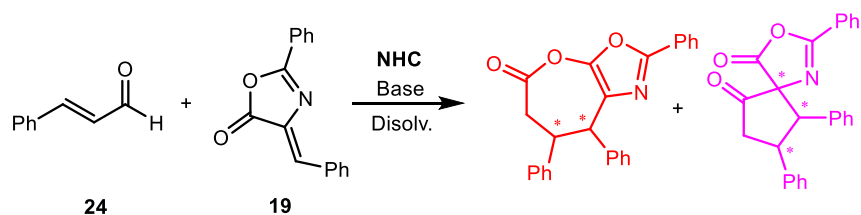
<u>Entrada</u> ^a	<u>Precatalizador</u>		<u>Base</u>		<u>Rdto.</u>	<u>Er</u>
1	BI	0,1 eq.	DBU	1,2 eq.	-	-
2	BI	0,1 eq.	DMAP	1,2 eq.	-	-
3	BII	0,2 eq.	DBU	1,2 eq.	-	-
4	AI	0,2 eq.	DBU	1,2 eq.	-	-
5	AII	0,1 eq.	DBU	1,1 eq.	-	-

^a Todos los ensayos se han realizado utilizando una relación isoxazolona/aldehído 1:3, a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando THF como disolvente y durante un tiempo de reacción de 14 h.

La reacción se realizó en diferentes condiciones. Como se puede observar en la tabla 1, se variaron los precatalizadores utilizados y la base, así como su relación estequiométrica.

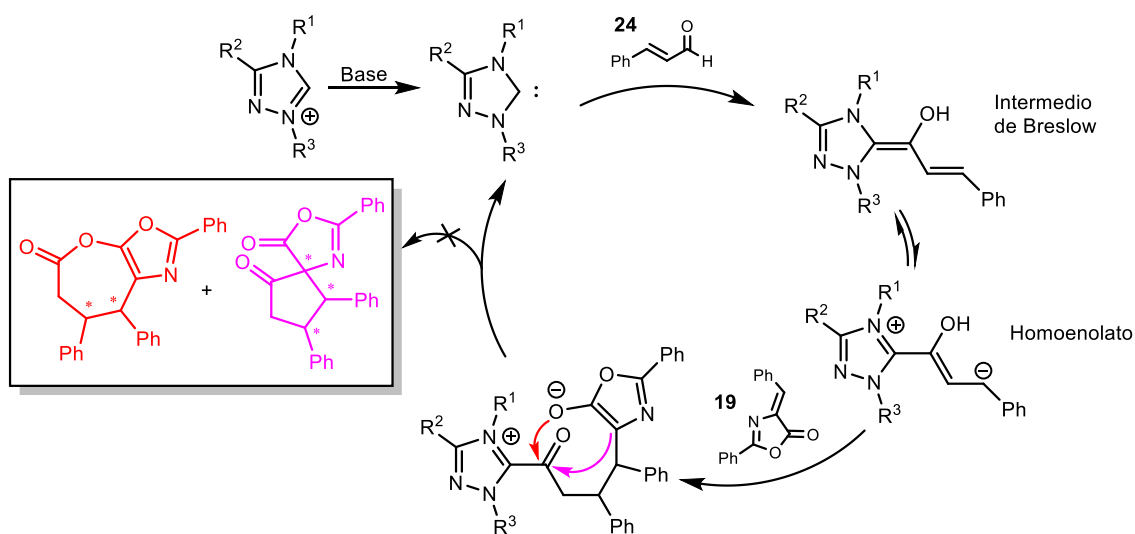
La reacción se llevó a cabo utilizando tanto derivados de imidazol (**A**, entradas 4 y 5) como precatalizadores basados en sales de triazolío (**B**, entradas 1, 2 y 3). Se utilizó DBU como base en todos los ensayos a excepción de un caso (entrada 2), en el que se utilizó DMAP. De todos modos, la reacción no funcionó en ninguno de los casos, ya fuese porque el producto formado no es el deseado o porque simplemente los reactivos no se ven alterados.

El siguiente paso fue cambiar la naturaleza del heterociclo, sustituyendo el compuesto comercial 3-fenilisoxazol-5(4H)-ona por la 4-benciliden azalactona **19**, preparada previamente en el laboratorio. Teniendo en cuenta las diversas posibilidades de reacción que puede llevar a cabo el intermedio de Breslow conjugado, es muy común observar en estos procesos la formación de otros productos diferentes además del inicialmente esperado. Por esta razón, al realizar la reacción entre cinamaldehído **24** y la azalactona **19** catalizada por un carbeno quiral se plantea la formación de dos productos posibles, tal y como se recoge en Esquema 30.



Esquema 30. Reacción carbeno-catalizada entre cinamaldehído y la azalactona **19**.

Del mismo modo que en la reacción anterior, una vez formado el homoenolato se espera su adición conjugada a la benciliden oxazolona como se muestra en el Esquema 31. La evolución del intermedio resultante de la adición puede darse de dos formas diferentes que se indican con los colores rojo y rosa, conduciendo a los productos finales y regenerando el carbeno. Por un lado, se pueda dar la anulación [3+2] con formación del compuesto azaespirocíclico representado en color rosa, y por otro, la anulación [3+4] con formación del compuesto bicíclico representado en color rojo.



Esquema 31. Posible mecanismo para las anulaciones [3+2] y [3+4].

Al igual que en el caso anterior, se probaron diferentes condiciones de reacción, las cuales están recogidas en la tabla 2. Dentro de esta tabla destacan los ensayos realizados con una cantidad de precatalizador equimolecular (entradas 1, 4 y 5), lo cual es una contradicción ya que estas reacciones no pueden considerarse catalíticas. La razón para realizar estos ensayos es tratar de observar si, al igual que en el artículo ya citado en la

bibliografía,³¹ el carbeno generado *in-situ* durante la reacción participa en la estructura del compuesto final. Esto se debe a la apertura de la oxazolona en el momento en el que se produce el ataque nucleófilo. Sin embargo, en ningún caso se detectaron ni productos de ciclación ni tampoco de inserción del carbeno *N*-heterocíclico en la estructura de la azalactona de partida.

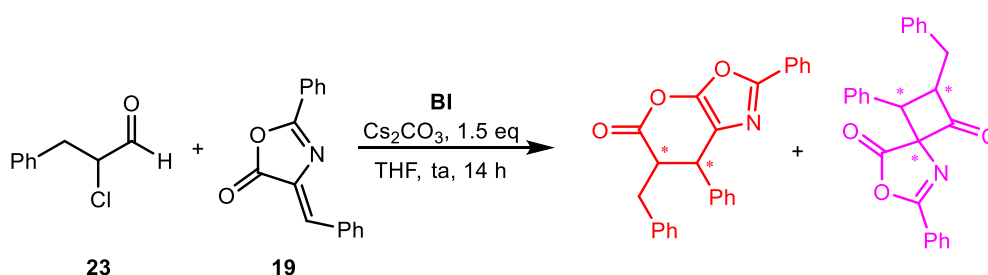
Tabla 2. Reacción carbeno-catalizada entre cinamaldehído y la azalactona **19**.

<u>Entrada</u>	<u>Aldehí.</u>	<u>Precatalizador</u>	<u>Base</u>	<u>Disolv.</u>	<u>Rdto.</u>	<u>Er</u>
1	1 eq	BI	1 eq DBU	THF	-	-
2	1 eq	BI	0,1 eq DBU	THF	-	-
3	1,2 eq	BIII	0,1 eq KOAc	Dioxano	-	-
4	1,5 eq	AI	1 eq DBU	THF	-	-
5^b	1,5 eq	AI	1 eq DBU	THF	-	-

^a Todos los ensayos se llevaron a cabo en atmósfera inerte, a temperatura ambiente y durante 14 h.

^b Reacción llevada a cabo a reflujo.

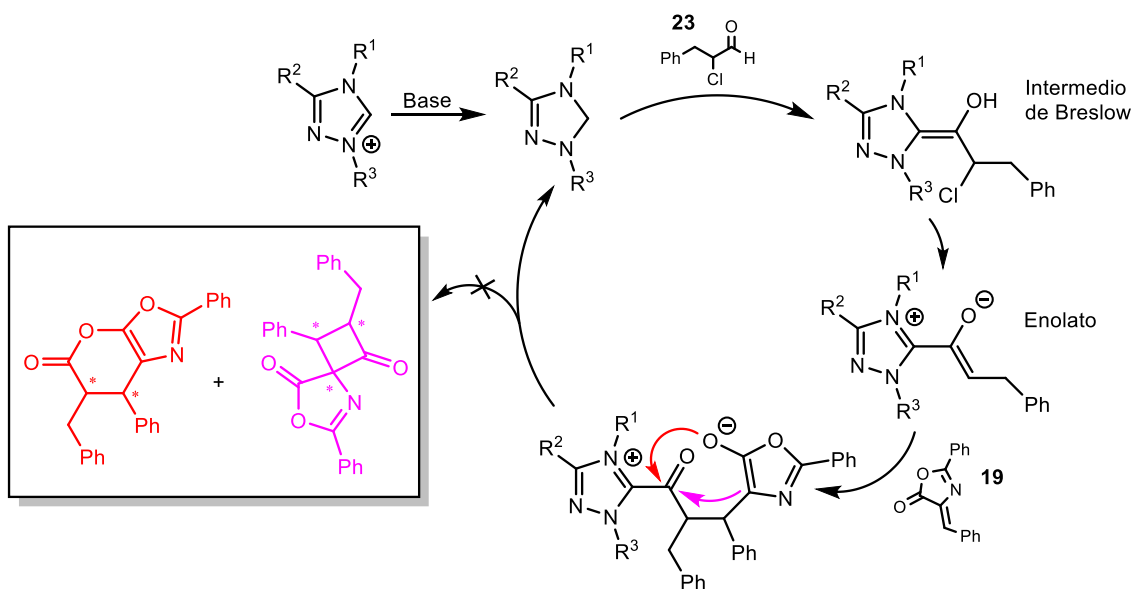
Finalmente, y después de que resultaran fallidos los intentos de reacción vía homoenolato, se optó por realizar una anulación [2+2]. Para ello se sustituyó el aldehído α,β -insaturado por 2-cloro-3-fenilpropanal **23**.



Esquema 32. Reacción carbeno-catalizada vía enolato.

Cuando el carbeno *N*-heterocíclico formado en el medio de reacción gracias a la base, reacciona con el aldehído, se forma el intermedio de Breslow correspondiente que evoluciona hacia un enolato por eliminación de un ion cloruro (Esquema 33). De esta

manera y después de su adición a la benciliden azalactona, el intermedio puede nuevamente evolucionar por dos caminos diferentes: mediante una anulación [2+2] proporcionando el azaespirociclo representado en color rosa, o mediante una ciclación [2+4] conducente al pirano oxazol representado en color rojo.



Esquema 33. Posible mecanismo para las anulaciones [2+2] y [2+4] entre 2-cloro-3-fenilpropanal y el compuesto **19**.

Lamentablemente, esta prueba tampoco proporcionó los resultados esperados y está pendiente para un futuro el estudio más exhaustivo de todas las reacciones anteriores modificando variables tales como la naturaleza del precursor del catalizador, la base, el disolvente, etc. que tan determinantes son en este tipo de procesos.

EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS

General remarks.

^1H (400 MHz or 500 MHz) and ^{13}C NMR (100 or 126 MHz) spectra were recorded with Varian AV-400 or Varian 500/54 instruments. The usual solvent was deuterated chloroform. The chemical shifts in the ^1H spectra (δ) were expressed in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane and coupling constants (J) in hertz (Hz). In the case of ^{13}C NMR, are referenced to the carbon resonance of the solvent. ^{13}C spectra were recorded with proton decoupling using DEPT 90, DEPT 145 and HSQC experiments to assign the multiplicity of signals.

Infrared spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer. The frequencies of the characteristic absorption bands (ν) were expressed in cm^{-1} .

Specific rotations were measured on a Perkin-Elmer 341 digital polarimeter at room temperature and at 589 nm (sodium D line), using a cell with a 1 dm path length and chloroform as usual solvent. The concentrations of the solutions (c) are given in g per 100 mL.

Flash Chromatography was carried out on silica gel (230–240 mesh).

Elemental analyses were carried out at the Elemental Analysis Center of the Universidad Complutense de Madrid, using a Perkin Elmer 2400 CHN.

Thin Layer Chromatography was performed on glassbacked plates coated with silica gel 60 and F254 indicator, and visualized by under UV light, I_2 vapor, potassium permanganate solution or by staining with phosphomolybdic acid solution.

ESI-MS for the characterization of new compounds was performed on a Finnigan MAT SSQ 7000 instrument or an ESI API 150EX and is reported as mass-per-charge ratio m/z (intensity in %, [assignment]). **ESI HRMS** for the characterization of new compounds were performed on a QSTAR Pulsar (AB/MDS Sciex) and are reported as mass-per-charge ratio m/z calculated and observed, MALDI-TOF on an Axima CFR+ (Shimadzu) or Bruker autoflex.

Removal of the solvents under reduced pressure was conducted through Büchi Rotavapor R-210.

Anhydrous solvents used in reactions with N₂ have been treated previously on microwave activated molecular sieves 4Å.

Commercial products were purchased from Sigma-Aldrich or Acros.

The effective functionalization of a polymer (*f*) as well as the maximum functionalization (*f*_{max}) can be calculated from the results of the elemental analysis with the formulas

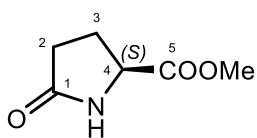
$$f_N = \left(\frac{0.714}{nN} \right) \%N$$

$$f_{max} = \frac{f_{initial}}{1 + f_{initial} (\Delta M_w) 10^{-3}}$$

where *nN* is the number of nitrogen atoms in the functional unit, %N is the percentage of nitrogen provided by the elemental analysis and *f*_{initial} (mmol g⁻¹) and Δ*M*_w represent the difference in molecular weight between the final and initial functional fragments.

1. Preparation of quiral precatalysts and their precursors.

Methyl (*S*)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate,⁵⁶ 2



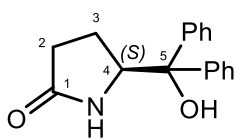
Chemical Formula: C₆H₉NO₃

Exact Mass: 143.0582

Molecular Weight: 143.1420

In a 500 mL round bottomed flask a solution of (*S*)-pyroglutamic acid (10.76 g, 83.4 mmol, 1 equiv.) in methanol (250 mL) was placed under nitrogen in an ice-salt bath at -10 °C and thionyl chloride (6.7 mL, 91.7 mmol, 1.1 equiv.) was dropwise added. The mixture was stirred at this temperature for 30 min and then it was warmed to room temperature and stirred overnight. After that, the solvent was removed in vacuo and purified by distillation (130°C, 1 mmHg) to afford the pure methyl ester as a yellow oil (11.09 g, 99% yield). $[\alpha]_D^{23} = -1.2$ (c= 1.0 CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.75 (s, 1H, NH), 4.28-4.25 (m, 1H, H₄), 3.77 (s, 3H, CH₃), 2.51-2.32 (m, 3H, H₂ and H₃), 2.26-2.19 (m, 1H, H₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 178.4 (C, C₁), 172.3 (C, C₅), 55.5 (CH, C₄), 52.6 (CH₃, CH₃), 29.2 (CH₂, C₂), 24.7 (CH₂, C₃). IR ν 3242, 2959, 2903, 1683, 1437, 1208, 1101, 1043, 700, 491 cm⁻¹. HRMS (UPLC-ESI-TOF) m/z: calcd for C₆H₁₀NO₃ [M+H]⁺ 144.0655, found: 144.0654.

(*S*)-5-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-2-one,⁵⁷ 3



Chemical Formula: C₁₇H₁₇NO₂

Exact Mass: 267.1259

Molecular Weight: 267.3280

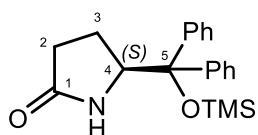
A 500 mL two-necked flask was charged with magnesium turnings (3.16 g, 130.0 mmol, 4 equiv.) and connected to a reflux system under nitrogen atmosphere. The solid was covered using dry THF (about 10 mL). Bromobenzene (13.9 mL, 129.8 mmol, 4 equiv.) was simultaneously dropwise added with more THF (150 mL). The reaction mixture became cloudy and was heated to reflux for 1 h. Then, the suspension was cooled to

⁵⁶ C. M. Acevedo, E. F. Kogut, M. A. Lipton *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6353.

⁵⁷ D. Enders, J. Han *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1367.

room temperature and a solution of methyl (*S*)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate **2** (4.57 g, 32.2 mmol, 1 equiv.) in THF (10 mL) was dropwise added. The reaction mixture was stirred overnight. The mixture was quenched by the addition of NH₄Cl saturated solution (30 mL) and the solvent was removed in vacuo. After extraction of the water layer with ethyl acetate (5 x 100 mL), the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to give the crude product. Chromatographic purification (methanol/dichloromethane 1:30 to 1:15) gave the desired product as a white solid (9.1 g, 87% yield). Mp (from ethanol) 190-193 °C. $[\alpha]_{D}^{25} = -83.7$ (c 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.41 (m, 4H, *Har*), 7.35-7.18 (m, 6H, *Har*), 5.39 (s, 1H, *NH*), 4.72 (dd, *J* = 8.2, 5.2 Hz, 1H, *H4*), 2.36-2.20 (m, 2H, *H2*), 2.15-2.06 (m, 1H, *H3*), 2.02-1.90 (m, 1H, *H3*). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 179.2 (C, *C1*), 145.2 (C, *Car*), 143.1 (C, *Car*), 128.8 (2CH, *Car*), 128.3 (2CH, *Car*), 127.5 (CH, *Car*), 127.1 (CH, *Car*), 125.7 (2CH, *Car*), 125.6 (2CH, *Car*), 78.7 (C, *C5*), 60.6 (CH, *C4*), 30.2 (CH₂, *C2*), 21.6 (CH₂, *C3*). IR ν 3342, 1674, 1449, 1419, 1252, 1020, 698, 639 cm⁻¹. HRMS (UPLC-ESI-TOF) *m/z*: calcd for C₁₇H₁₇NNaO₂ [*M*+Na]⁺, 290.1151. Found, 290.1155.

(*S*)-5-(diphenyl(trimethylsilyl)oxy)methylpyrrolidin-2-one,⁵⁷ **4**



Chemical Formula: C₂₀H₂₅NO₂Si

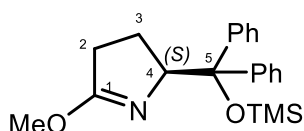
Exact Mass: 339.1655

Molecular Weight: 339.5100

In a 500 mL round bottomed flask, to a solution of (*S*)-5-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-2-one **3** (3.05 g, 11.4 mmol, 1 equiv.) in anhydrous DCM (120 mL), 2,6-dimethylpyridine (4.1 mL, 34.3 mmol, 3 equiv.) and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (5.2 ml, 28.5 mmol, 2.5 equiv.) were added under nitrogen atmosphere while cooling in an ice bath <0°C. The solution was stirred at room temperature overnight. The light-yellow solution was immersed in an ice/water bath and HCl 1M (30 mL) was added. Then, the mixture was extracted with DCM (3 x 50 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:1 to 8:1) and the product was obtained as a light-yellow solid (4.0 g, 93% yield). Mp (from hexane/ethyl acetate) 192-195°C. $[\alpha]_{D}^{25} = -80.2$ (c 1.00,

CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.26 (m, 10H, *Har*), 6.06 (s, 1H, *NH*), 4.64-4.61 (m, 1H, *H4*), 2.11-2.01 (m, 2H, *H2*), 1.96-1.89 (m, 1H, *H3*), 1.33-1.22 (m, 1H, *H3*), 0.13 (d, *J* = 0.6 Hz, 9H, Si(CH₃)₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 178.8 (C, C1), 143.1 (C, *Car*), 142.8 (C, *Car*), 128.2 (4CH, *Car*), 128.0 (4CH, *Car*), 127.7 (2CH, *Car*), 82.6 (C, C5), 60.3 (CH, C4), 29.1 (CH₂, C3), 22.2 (CH₂, C2), 1.8 (3CH₃, Si(CH₃)₃). IR ν 3234, 3060, 2954, 2901, 1692, 1252, 1069, 873, 841, 747, 698, 637 cm⁻¹. HRMS (UPLC-ESI-MS) *m/z*: calcd for C₂₀H₂₆NO₂Si [M+H]⁺ 340.1727 found: 340.1724.

(*S*)-2-(Diphenyl(trimethylsilyl)oxy)methyl)-5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole, 6



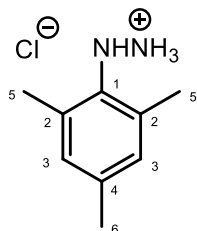
Chemical Formula: C₂₁H₂₇NO₂Si

Exact Mass: 353.1811

Molecular Weight: 353.5370

In a 250 mL round-bottomed flask, (*S*)-5-(diphenyl(trimethylsilyl)oxy)methyl)pyrro-lidin-2-one **4** (2.57 g, 7.6 mmol, 1 equiv.) and trimethyloxonium tetrafluoroborate (1.35 g, 9.1 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous DCM (30 mL) were placed under nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 20 h. Then the solution was immersed in an ice/water bath and NaHCO₃ saturated solution (25 mL) was added over a period of 2 h. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (4 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:8). The product was obtained as a yellow oil (1.61 g, 78% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (dd, *J* = 27.5, 8.5 Hz, 4H, *Har*), 7.48-7.37 (m, 6H, *Har*), 5.16-5.13 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, *H4*), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 2.42-2.32 (m, 1H, *H2*), 2.25-2.18 (m, 1H, *H3*), 2.10-2.08 (m, 1H, *H2*), 1.95-1.88 (m, 1H, *H3*), 0.20 (s, 9H, Si(CH₃)₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.4 (C, C1), 147.6 (C, *Car*), 145.9 (C, *Car*), 129.2 (2CH, *Car*), 127.8 (4CH, *Car*), 127.2 (2CH, *Car*), 126.8 (CH, *Car*), 126.7 (CH, *Car*), 83.4 (C, C5), 72.6 (CH, C4), 55.3 (CH₃, C6), 30.6 (CH₂, C2), 25.8 (CH₂, C3), 2.2 (3CH₃, Si(CH₃)₃).

2-mesitylhydrazin-1-ium chloride,⁵⁸ 8



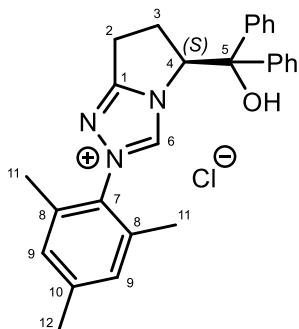
Chemical Formula: C₉H₁₅ClN₂

Exact Mass: 186.0924

Molecular Weight: 186.6830

In a 250 mL two-necked round-bottomed flask a solution of 37% HCl (17.37 mL) in deionized water (36.67 mL) was placed at -5°C. With a pressure-equalizing addition funnel 2,4,6-trimethylaniline (10.0 mL, 71.8 mmol, 1 equiv.) was added dropwise over a period of 30 min. Stirring was continued for an additional 20 min. At this time, with a new addition funnel a solution of 9.5M NaNO₂ (4.92 g, 71.8 mmol, 1 equiv.) in deionized water (13.3 mL) was added dropwise over 30-45 min maintaining the temperature of -5°C. The mixture was stirred for 2 h. The orange solids were collected by suction filtration and then slowly added in small amounts (4-5 h) over a solution of 6.6 M SnCl₂·2H₂O (40.2 g, 178.3 mmol, 2.5 equiv.) in 37% HCl/water 1:1 (120 mL) with vigorous stirring for 16 h at room temperature. The mixture was cooled to 0°C for 1 h before filtering and the collected solid washed with brine (4 x 40 mL), water (2 x 40 mL) and diethyl ether (4 x 60 mL). The product was obtained as a light-yellow solid (8.90 g, 67% yield). ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 3H, NH₃), 6.88 (s, 2H, Har), 6.63 (s, 1H, NH), 2.31 (s, 6H, H5), 2.19 (s, 3H, H6). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 138.2 (C, Car), 136.8 (C, Car), 135.4 (2C, Car2), 129.6 (2CH, Car3), 20.9 (CH₃, C6), 18.1 (2CH₃, C5). IR ν 3293, 2965, 2912, 1582, 151, 849, 758, 585 cm⁻¹. HRMS (Electrospray) calcd for C₉H₁₂N [aniline radical]⁺, 134.0975. Found, 134.0965.

(S)-5-(hydroxydiphenylmethyl)-2-mesityl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-2-ium,⁵⁹ 7



Chemical Formula: C₂₇H₂₈ClN₃O

Exact Mass: 445.1921

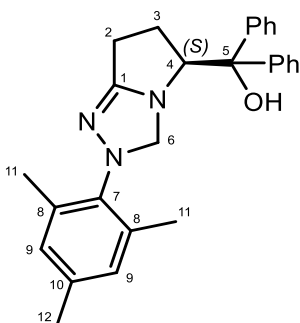
Molecular Weight: 445.9910

⁵⁸ K. B. Ling, A. D. Smith *Chem. Commun.* **2011**, 47, 373.

⁵⁹ X. Huang, L. He, P. Shao, S. Ye *Angew. Chem* **2009**, 121, 198.

((S)-2-(Diphenyl(trimethylsilyl)oxy)methyl)-5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole **6** (0.94 g, 2.7 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of the 2-mesitylhydrazinium chloride **8** (0.50 g, 2.7 mmol, 1 equiv.) in methanol (40 mL) and HCl 4N in 1,4-dioxane (6.7 μ L, 0.3 mmol, 0.1 equiv.) under nitrogen atmosphere. The mixture was stirred under reflux for 48 h. Then the solvent was removed under reduced pressure to provide the hydrazonium salt (4.40 g, 9.0 mmol, 100%) as a yellow solid. The hydrazonium salt was added to a solution of chlorobenzene (10 mL), triethyl orthoformate (12.2 mL, 72 mmol, 8 equiv.) and HCl 4N in 1,4-dioxane (2.2 mL, 9.0 mmol, 1.0 equiv.) and heated to reflux for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure and the product was precipitated from ethyl acetate as a pale-yellow solid (0.64 g, 54%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10.14 (s, 1H, H6), 7.48-7.46 (m, 2H, Har), 7.38-7.35 (m, 2H, Har), 7.33-7.27 (m, 2H, Har), 7.23-7.20 (m, 2H, Har), 7.14-7.13 (m, 2H, Har), 7.01 (m, 2H, H9), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H4), 5.91 (s, 1H, OH), 3.27-3.18 (m, 1H, H2), 2.85-2.75 (m, 2H, H2 and H3), 2.36 (s, 3H, H12), 2.15 (s, 6H, H11), 1.99-1.89 (m, 1H, H3). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 162.6 (C, C1), 142.7 (2C, Car), 142.1 (2C, Car), 140.6 (CH, C6), 134.8 (C, Car), 131.7 (C, Car), 129.8 (2CH, C9), 128.7 (2CH, Car), 128.5 (CH, Car), 128.3 (CH, Car), 128.2 (2CH, Car), 127.3 (2CH, Car), 127.1 (2CH, Car), 78.3 (C, C5), 67.0 (CH, C4), 30.7 (CH_2 , C2), 21.4 (CH_2 , C3), 21.2 (CH_3 , C12), 17.7 (2 CH_3 , C11). IR ν 3379, 1694, 1654, 1584 cm^{-1} . HRMS (UPLC-ESI-TOF) m/z : calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}$ $[\text{M}]^+$, 410.2227. Found, 410.2230.

(S)-2-mesityl-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-yl)diphenylmethanol, 11



Chemical Formula: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$

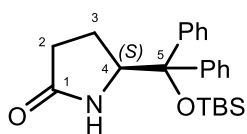
Exact Mass: 411.2311

Molecular Weight: 411.5490

A 25 mL round bottomed flask was charged with *(S)-5-(hydroxydiphenylmethyl)-2-mesityl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-2-ium* **7** (142 mg, 0.3 mmol, 1 equiv.) and dissolved in an anhydrous DCM/methanol mixture (9:1) (2 mL) under nitrogen

atmosphere in an ice-salt bath 0-5°C. Sodium borohydride, NaBH₄, (17 mg, 0.5 mmol, 1.4 equiv.) was added and the mixture was stirred for 6 h. Water (3 mL) was poured and it was stirred for 45 min. The mixture was extracted with DCM (4 x 3 mL) and dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed in vacuo and a yellow foam was obtained (88 mg, 62% yield). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.53 (m, 3H, *Har*), 7.35-7.12 (m, 7H, *Har*), 6.77 (s, 2H, *H9*), 4.28 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, *H4*), 3.84 (d, *J* = 2.75, 1H, *H6*), 3.72 (d, *J* = 2.75, 1H, *H6*), 3.48 (s, 1H, *OH*), 2.59-2.46 (m, 2H, *H3*), 2.42-2.32 (m, 2H, *H2*), 2.26-2.20 (m, 9H, *H11* and *H12*). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 159.7 (C, *C1*), 146.1 (C, *Car*), 143.6 (C, *Car*), 139.9 (C, *Car*), 136.5 (2C, *Car*), 136.2 (C, *Car*), 129.9 (2CH, *Car*), 128.5 (2CH, *Car*), 128.3 (2CH, *Car*), 127.2 (CH, *Car*), 127.0 (CH, *Car*), 125.2 (2CH, *Car*), 125.0 (2CH, *Car*), 77.1 (C, *C5*), 75.3 (CH₂, *C6*), 67.9 (CH, *C4*), 27.8 (CH₂, *C3*), 20.7 (CH₃, *C12*), 20.2 (CH₂, *C2*), 19.4 (2CH₃, *C11*). HRMS (UPLC-ESI-TOF) calcd for C₂₇H₂₉N₃O [M+H]⁺, 412.2383. Found, 412.2380.

(*S*)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)diphenylmethyl)pyrrolidin-2-one,⁶⁰ **5**



Chemical Formula: C₂₃H₃₁NO₂Si

Exact Mass: 381.2124

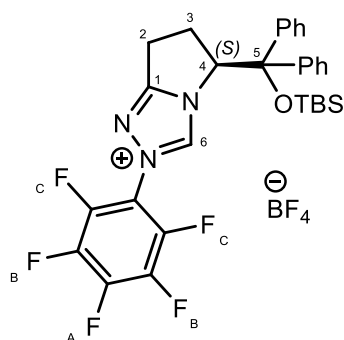
Molecular Weight: 381.5910

In a 500 mL round bottomed flask, to a solution of (*S*)-5-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-2-one **3** (2.37 g, 8.8 mmol, 1 equiv.) in anhydrous DCM (120 mL), 2,6-dimethylpyridine (3.1 mL, 26.6 mmol, 3 equiv.) and *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (5.0 mL, 22.2 mmol, 2.5 equiv.) were added under nitrogen atmosphere while cooling in an ice bath <0°C. The solution was stirred at room temperature overnight. The light-yellow solution was immersed in an ice/water bath and HCl 1M (30 mL) was added. Then, the mixture was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:1) and the product was obtained as a light-yellow solid (2.26 g, 67% yield). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.30 (m, 10H,

⁶⁰ Dhayalan, V.; Mal, K.; Milo, A. *Org. Chem.* **2019**, *51*, A–T.

Har), 5.76 (s, 1H, NH), 4.64 (dd, $J = 8.5, 3.1$ Hz, 1H, H4), 2.22-2.14 (m, 1H, H2), 2.13-2.06 (m, 1H, H2), 1.90-1.84 (m, 1H, H3), 1.07-1.00 (m, 1H, H3), 0.94 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.33 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.39 (s, 3H, Si(CH₃)₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 178.8 (C, C1), 143.0 (C, Car), 142.3 (C, Car), 128.8 (2CH, Car), 128.5 (2CH, Car), 128.0 (4CH, Car), 127.5 (2CH, Car), 82.4 (C, C5), 59.8 (C, C4), 28.8 (CH₂, C2), 26.1 (3CH₃, Si(CH₃)₃), 22.3 (CH₂, C3), 18.7 (C, Si(CH₃)₃), -3.2 (2CH₃, Si(CH₃)₂). IR ν 3660, 3204, 2931, 1695, 1445, 1381, 1251, 1066, 865, 700, 658 cm⁻¹.

(S)-5-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)diphenylmethyl)-2-(perfluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-2-ium tetrafluoroborate,⁶⁰ **9**



Chemical Formula: C₃₀H₃₁BF₉N₃OSi

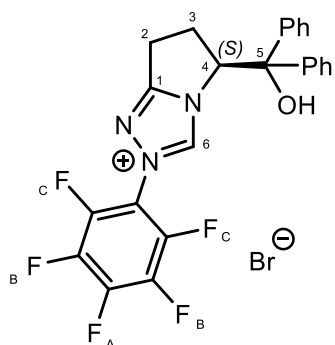
Exact Mass: 659.2186

Molecular Weight: 659.4789

In a 250 mL round bottomed flask, (S)-5-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)diphenylmethyl)pyrrolidin-2-one **5** (2.56 g, 5.9 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous DCM (80 mL) under nitrogen atmosphere. Trimethyloxonium tetrafluoroborate (0.96 g, 6.5 mmol, 1.1 equiv) was added and the mixture at room temperature. After being stirred for 26 h, another portion of trimethyloxonium tetrafluoroborate (0.18 g, 1.2 mmol, 0.2 equiv) was added and stirred for another 5 h more. Then, the pentafluorophenylhydrazine (1.29 g, 6.5 mmol, 1.1 equiv.) was added to the solution and the mixture was stirred at room temperature for 30 h. The solvent was removed in vacuo and the solid residue was dried under high vacuum for 1 h. The solid was dissolved in anhydrous triethyl orthoformate (24 mL, 144 mmol, 24 equiv.) and the mixture was stirred for 22 h at 120°C under nitrogen atmosphere. Hexane was added and the obtained solid was decanted and redissolved in ethyl acetate. Hexane was added again, and the product precipitated impure as a maroon solid. Then, it was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:2) and the product was obtained as a white solid (2.18 g, 56% yield). ¹H RMN (500 MHz, acetone) δ 9.99 (s, 1H, H6), 7.62 (brs, 2H, Har), 7.51-7.46 (m, 6H,

Har), 7.38 (brs, 2H, Har), 6.37 (dd, $J = 9.3, 2.3$ Hz, 1H, H4), 3.43-3.35 (m, 1H, H2), 3.11-3.05 (m, 2H, H2 and H3), 1.99-1.92 (m, 1H, H3), 0.95 (s, 9H, Si(C(CH₃)₃)), -0.29 (s, 3H, Si(CH₃)₂), -0.21 (s, 3H, Si(CH₃)₂). ¹³C RMN (126 MHz, acetone) δ 165.0 (C, C1), 143.7 (CH, C6), 140.0 (C, Car), 139.9 (C, Car), 129.4 (2CH, Car), 129.0 (4CH, Car), 128.9 (3CF, Car), 128.6 (4CH, Car), 128.5 (2CF, Car), 82.5 (C, C5), 67.6 (CH, C4), 29.5 (CH₂, C2), 25.5 (3CH₃, Si(C(CH₃)₃)), 20.6 (CH₂, C3), 18.5 (C, Si(C(CH₃)₃)), -4.0 (2CH₃, Si(CH₃)₂). ¹⁹F RMN (470 MHz, acetone) δ -146.72 (d, $J = 16.5$ Hz, 2F, FC), -149.62 (t, $J = 21.2$ Hz, 1F, FA), -162.00-(-162.12) (m, 2F, FB). IR ν 2937, 1646, 1599, 1525, 1070 cm⁻¹.

(S)-5-(hydroxydiphenylmethyl)-2-(perfluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-2-ium bromide,⁶⁰ 10



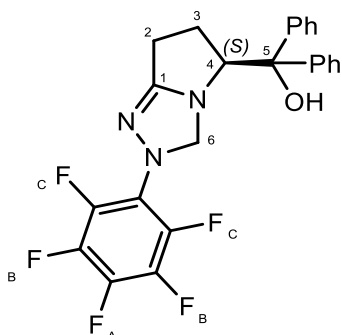
Chemical Formula: C₂₄H₁₇BrF₅N₃O

Exact Mass: 537.0475

Molecular Weight: 538.3160

A 250 mL round bottomed flask was charged with (*S*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)diphenylmethyl)-2-(perfluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo [2,1-*c*][1,2,4] triazol-2-ium tetrafluoroborate **9** (100 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and methanol (25 mL) followed by the addition of bromotrimethylsilane (0.05 mL, 0.4 mmol, 2.5 equiv.) dissolved in methanol (2.5 mL). The mixture was stirred at 20°C for 24 h. The solvent was removed in vacuo and a yellow foam was obtained (54 mg, 66%). ¹H RMN (500 MHz, acetone) δ 11.39 (s, 1H, H6), 7.40-7.35 (m, 5H, Har), 7.30-7.26 (m, 2H, Har), 7.23-7.20 (m, 2H, Har), 7.02-7.01 (m, 1H, Har), 6.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H4), 3.21 (brs, 1H, H2), 2.81-2.74 (m, 2H, H2 and H3), 1.70-1.64 (m, 1H, H3), 1.25 (brs, 1H, OH). ¹³C NMR (126 MHz, acetone) δ 163.3 (C, C1), 145.9 (CH, C6), 142.4 (C, Car), 140.0 (C, Car), 128.7 (4CH, Car), 128.5 (CF, Car), 128.4 (CH, Car), 128.3 (2CH, Car), 127.5 (2CH, Car), 127.1 (CH, Car), 78.0 (C, C5), 67.7 (CH, C4), 30.5 (CH₂, C2), 21.01 (CH₂, C3). ¹⁹F RMN (470 MHz, acetone) δ -143.99 (d, $J = 18.0$ Hz, 2F, FC), -145.24 (t, $J = 21.4$ Hz, 1F, FA), -157.67-(-157.75) (m, 2F, FB). IR ν 3061, 2924, 1526, 1067 cm⁻¹. HRMS (UPLC-ESI-MS) m/z : calcd for [C₂₄H₁₇BrF₅N₃O]⁺ 458.1318. Found 458.1315.

(S)-(2-(perfluorophenyl)-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-yl)diphenylmethanol, 12



Chemical Formula: C₂₄H₁₈F₅N₃O

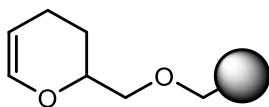
Exact Mass: 459.1370

Molecular Weight: 459.4200

A 25 mL round bottomed flask was charged with (*S*)-5-(hydroxydiphenylmethyl)-2-(perfluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-2-ium bromide **10** (88 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and dissolved in an anhydrous DCM/methanol mixture (9:1) (2 mL) under nitrogen atmosphere in an ice-salt bath 0-5°C. Sodium borohydride (10 mg, 0.3 mmol, 1.4 equiv.) was added and the mixture was stirred for 6 h. Water (3 mL) was poured and it was stirred for 45 min. The mixture was extracted with DCM (2 x 3 mL) and dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed in vacuo and a yellow foam was obtained (53 mg, 51% yield). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.37 (m, 10H, *Har*), 4.82 (s, 1H, *H6*), 4.76 (s, 1H, *H6*), 4.57 (dd, *J*= 8.6, 4.4 Hz, 1H, *H4*), 2.64-2.54 (m, 1H, *H2*), 2.39-2.31 (m, 1H, *H2*), 2.16-2.08 (m, 2H, *H3*). ¹³C RMN (500 MHz, (CD₃)₂CO) δ 163.0 (C, *C1*), 143.4 (C, *Car*) 142.5 (C, *Car*), 129.2 (CH, *Car*), 129.0 (C, *Car*), 128.9 (2CH, *Car*), 128.7 (CH, *Car*), 128.3 (C, *Car*), 128.1 (CH, *Car*), 127.9 (2CH, *Car*), 127.8 (CH, *Car*), 127.6 (C, *Car*), 127.5 (C, *Car*), 127.3 (2CH, *Car*), 82.4 (CH, *C5*), 73.7 (CH, *C6*), 64.5 (CH, *C4*), 28.8 (CH₂, *C2*), 19.2 (CH₂, *C3*). ¹⁹F RMN (470 MHz, (CD₃)₂CO) δ -151.4 (d, *J*= 18.9, 2F, *FC*), -166.3 (m, 2F, *FB*), -167.5 (m, 1F, *FA*).

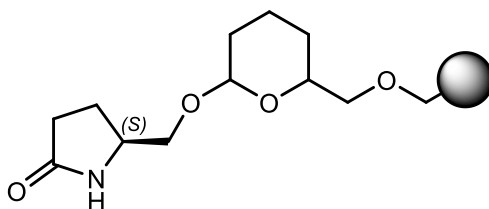
2. Preparation of immobilized quiral precatalysts onto polystyrene support.

MR-DHP



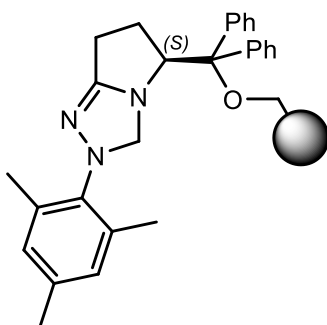
A 250 mL round bottomed flask was charged with NaH 60% oil dispersion (0.95 g, 23.7 mmol, 6.7 equiv.) and anhydrous DMF (50 mL) under nitrogen atmosphere. Merrifield resin I (1.94 g, $f = 1.8$ mmol/g, 3.5 mmol, 1 equiv.) was added to the mixture in three batches (one every 10 min) and it was stirred for 45 min at room temperature. Then, 3,4-dihydro-2H-pyran-2-methanol (1.8 mL, 17.5 mmol, 5 equiv.) was added and the suspension was stirred for 4 d at room temperature. Afterwards, the solid was separated by vacuum filtration and rinsed with DMF (3 x 10 mL), water (3 x 10 mL), methanol (3 x 10 mL) and diethyl ether (3 x 10 mL). After drying under vacuum till constant weight, the resin was obtained as a brownish solid (1.90 g).

Resin VI



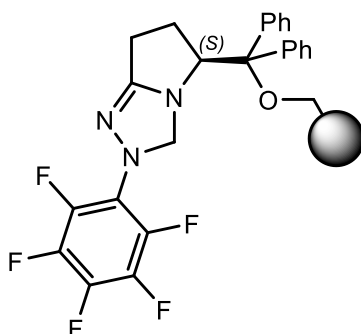
A 25 mL round bottomed flask was charged with **MR-DHP** (0.34 g, $f = 1.58$ mmol/g, 0.5 mmol, 1 equiv.) and *(S)*-5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-one **13** (60 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) in DCE (1.5 mL). Pyridinium *p*-toluenesulfonate (333 mg, 1.3 mmol, 2.5 equiv.) was added and the mixture was stirred at reflux for 48 h. Then, the solid was separated by vacuum filtration and rinsed with THF (3 x 2 mL), DCM (3 x 2 mL) and ether (3 x 2 mL). After drying under vacuum till constant weight, the resin was obtained as a brownish solid (0.43 g, $f/f_{max} = 83\%$). An effective functionalization, $f = 1.11$ mmol/g, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 76.39%; H: 7.07%; N: 1.56%).

Resin IIa



A 10 mL round bottomed flask was charged with NaH 60% oil dispersion (12 mg, 0.3 mmol, 5 equiv.) and anhydrous DMF (1 mL) under nitrogen atmosphere. Merrifield resin I (34 mg, $f = 1.8$ mmol/g, 0.06 mmol, 1 equiv.) was added to the mixture and it was stirred for 30 min at room temperature. Then, (*S*)-(2-mesityl-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]triazol-5-yl)diphenylmethanol **11** (75 mg, 0.2 mmol, 3 equiv.) was added dissolved in anhydrous DMF (1 mL) and the suspension was stirred for 4 d at room temperature. Afterwards, the solid was separated by vacuum filtration and rinsed with DMF (3 x 2 mL), water (3 x 2 mL), methanol (3 x 2 mL) and ether (3 x 2 mL). After drying under vacuum till constant weight, the resin was obtained as a brownish solid. (35 mg, $f/f_{max} = 39\%$). An effective functionalization, $f = 0.43$ mmol/g, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 81.31%; H: 7.10%; N: 1.79%).

Resin IIb

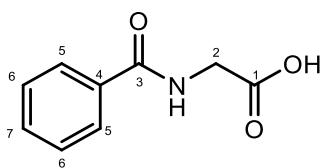


A 10 mL round bottomed flask was charged with NaH 60% oil dispersion (40 mg, 1.0 mmol, 5 equiv.) and anhydrous DMF (1 mL) under nitrogen atmosphere. Merrifield resin I (113 mg, $f = 1.8$ mmol/g, 0.2 mmol, 1 equiv.) was added to the mixture and it was stirred for 30 min at room temperature. Then, (*S*)-(2-(perfluorophenyl)-2,5,6,7-tetrahydro-3H-

pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-yl)diphenylmethanol **12** (280 mg, 0.6 mmol, 3 equiv.) was added dissolved in anhydrous DMF (1 mL) and the suspension was stirred for 4 d at room temperature. Afterwards, the solid was separated by vacuum filtration and rinsed with DMF (3 x 2 mL), water (3 x 2 mL), methanol (3 x 2 mL) and ether (3 x 2 mL). After drying under vacuum till constant weight, the resin was obtained as a brownish solid. (0.14 g, $f/f_{max}=52\%$). An effective functionalization, $f= 0.54$ mmol/g, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 82.93%; H: 7.01%; N: 2.27%).

3. Preparation of starting materials.

Hippuric acid,⁵¹ 14



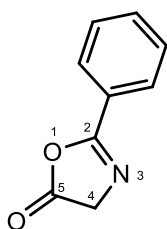
Chemical Formula: C₉H₉NO₃

Exact Mass: 179.0582

Molecular Weight: 179.1750

In a 100 mL round bottomed flask, glycine **15** (1.93 g, 8.6 mmol, 2 equiv.), NaOH 6M aqueous solution (5 mL, 30.0 mmol, 3.5 equiv.) and water (20 mL) were placed and stirred at room temperature for 1 h. Then, benzoyl chloride **16** was added to the solution and stirred overnight. Afterwards, HCl 3M aqueous solution was poured until the precipitation of a white solid when the pH is acid. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with water and dried over anhydrous MgSO₄. It was concentrated in vacuo and a white solid was obtained (1.38 g, 89% yield). ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 12.58 (s, 1H, OH), 8.81 (t, J= 5.9 Hz, 1H, NH), 7.87-7.84 (m, 2H, H5), 7.53 (tt, J= 7.2, 2.1 Hz, 1H, H7), 7.47 (tt, J= 7.6, 1.5 Hz, 2H, H6), 3.91 (d, J= 5.9 Hz, 2H, H2). ¹³C RMN (126 MHz, DMSO) δ 171.8 (C, C1), 166.9 (C, C3), 134.3 (C, C4), 131.9 (CH, C7), 128.8 (2CH, C6), 127.7 (2CH, C5), 41.7 (CH₂, C2). IR ν 3336, 3051, 1740, 1596, 1553 cm⁻¹.

2-phenyloxazol-5(4H)-one,⁵² 17



Chemical Formula: C₉H₇NO₂

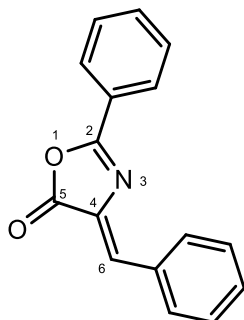
Exact Mass: 161.0477

Molecular Weight: 161.1600

To a suspension of hippuric acid **14** (0.6 g, 1.7 mmol, 1 equiv.) in anhydrous DCM (24 mL) under nitrogen at 0°C was added EDC hydrochloride (0.35 g, 1.8 mmol, 1.1 equiv.). The mixture was stirred at 0°C for 1 h. Then, anhydrous DCM additional was added (20 mL) and the mixture was washed successively with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (25 mL) and water (25 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed carefully in vacuo and a pale pink solid was obtained (0.25 g, 95% yield). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.98 (m, 2H, Har), 7.60-7.57 (m, 1H, Har), 7.51-7.48 (m, 2H, Har), 4.42 (s, 2H, H4). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ

175.9 (C, C5), 163.5 (C, C2), 132.8 (CH, Car), 128.8 (2CH, Car), 127.8 (2CH, Car), 125.8 (C, Car), 55.0 (CH₂, C4). IR ν 2947, 1807, 1653 cm⁻¹.

4-benzylidene-2-phenyloxazol-5(4H)-one,⁵³ **19**



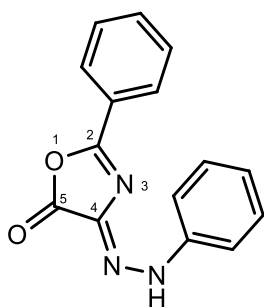
Chemical Formula: C₁₆H₁₁NO₂

Exact Mass: 249.0790

Molecular Weight: 249.2690

In a 100 mL round bottomed flask, hippuric acid **14** (0.98 g, 5.5 mmol, 1 equiv.), benzaldehyde **18** (0.7 mL, 6.5 mmol, 1.2 equiv.), sodium acetate (0.13 g, 1.6 mmol, 0.3 equiv.) and acetic anhydride (2.1 mL, 21.8 mmol, 4 equiv.) were dissolved in THF (20 mL), and then heated to reflux for 3 h. The reaction mixture was cooled to room temperature. Saturated Na₂CO₃ solution (40 mL) was added and the THF was removed in vacuo. The resultant aqueous phase was extracted with DCM (3 x 30 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed in vacuo and a yellow solid was obtained (1.13 g, 83% yield). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.23-8.19 (m, 4H, *Har*), 7.64-7.60 (m, 1H, *Har*), 7.57-7.27 (m, 5H, *Har*), 7.27 (s, 1H, *H6*). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 167.6 (C, C5), 163.6 (C, C2), 133.5 (C, Car), 133.4 (CH, Car), 133.3 (C, Car), 132.5 (2CH, Car), 131.8 (CH, C6), 131.2 (CH, Car), 128.9 (2CH, Car), 128.9 (2CH, Car), 128.4 (2CH, Car), 125.6 (C, C4). IR ν 1787, 1770, 1653, 1596 cm⁻¹.

(Z)-2-phenyl-4-(2-phenylhydrazineylidene)oxazol-5(4H)-one,⁵⁴ **21**



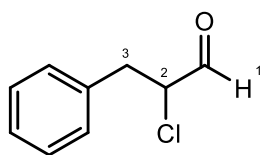
Chemical Formula: C₁₅H₁₁N₃O

Exact Mass: 265.0851

Molecular Weight: 265.2720

Hippuric acid **14** (100 mg, 0.6 mmol, 1.3 equiv.) in acetic anhydride (0.5 mL, 5.3 mmol, 12 equiv.) was heated (about 50°C) until a clear solution was obtained. This solution was cooled to room temperature (solution A). To a cold solution of aniline (0.04 mL, 0.4 mmol, 1 equiv.) in HCl 3M (0.2 mL) in an ice-salt bath 0-5°C, a solution of sodium nitrite (0.04 g, 0.6 mmol, 1.3 equiv.) in water (0.4 mL) was added in a dropwise manner. The reaction mixture was stirred for 15 min (solution B). Solution A was added to solution B in presence of sodium acetate (0.06 g, 0.8 mmol, 1.8 equiv.). The reaction mixture was stirred at 0-10°C for 2 h. The formed precipitate was filtered off and dried, and an orange solid was obtained (0.82 mg, 70% yield). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9.51 (s, H1, NH), 8.15-8.13 (m, 2H, Har), 7.66-7.62 (m, 1H, Har), 7.56-7.53 (m, 2H, Har), 7.39-7.38 (m, 4H, Har), 7.14-7.09 (m, 1H, Har). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 162.8 (C, C5), 161.0 (C, C2), 141.4 (C, C4), 133.8 (CH, Car), 129.5 (2CH, Car), 129.1 (2CH, Car), 128.3 (2CH, Car), 125.2 (C, Car), 124.1 (CH, Car), 115.0 (C, Car), 114.9 (2CH, Car). IR ν 3249, 1790, 1745, 1631, 1598 cm⁻¹.

2-chloro-3-phenylpropanal,⁵⁵ **23**



Chemical Formula: C₉H₉ClO

Exact Mass: 168.0342

Molecular Weight: 168.6200

To a solution of 3-phenylpropanal (0.7 mL, 5.2 mmol, 1 equiv.) in DCM (18 mL) DL-proline (120 mg, 1.0 mmol, 0.2 equiv.) and NCS (0.90 g, 6.8 mmol, 1.3 equiv.) were added at 0 °C for 1 h, allowed to reach rt and stirred for additional 1.5 h. The reaction was quenched by addition of pentane (10 mL). The mixture was filtered and washed with water (2 x 25 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄, the pentane was removed in vacuo and the product was obtained as a yellow oil (0.81 g, 93% yield). ¹HRMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9.53 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H, H1), 7.37-7.34 (m, 2H, Har), 7.32-7.28 (m, 1H, Har), 7.27-7.25 (m, 2H, Har), 4.42-4.39 (ddd, *J*= 8.3, 5.8, 2.1 Hz, 1H, H2), 3.41-3.37 (dd, *J*= 14.8, 5.9 Hz, 1H, H3), 3.11-3.07 (dd, *J*= 14.6, 8.4 Hz, 1H, H3).

4. General procedure for catalytic reactions.

The precatalyst (0.1 – 0.2 equiv.) was weighed in a 10 mL round bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar and under nitrogen atmosphere. Dry solvent (1 mL), the isoxazolone/oxazolone (1 equiv.) and the aldehyde (1-3 equiv.) were added first. Then the base (0.1 – 1.5 equiv.) was introduced to the flask and the mixture was stirred overnight. The solvent was removed in vacuo and the products were analysed using the RMN technique.

CONCLUSIONES

Del trabajo experimental desarrollado en este Trabajo Fin de Máster se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Se han preparado dos triazolinas diferentes con una estructura quiral derivada del ácido (*S*)-piroglutámico y soportadas sobre una resina de poliestireno, una con un sustituyente *N*-mesitilo y otra con un grupo pentafluorofenilo. Para ello se ha seguido una estrategia que cambia el orden en los pasos de síntesis respecto a la desarrollada en trabajos previos del grupo de investigación, de modo que el anclaje al polímero se realiza una vez está constituida la estructura del precursor del carbeno. Como consecuencia de ello y a pesar de que no se ha podido realizar el último paso de oxidación previsto que proporcionaría las sales de triazolio soportadas, se ha conseguido inmovilizar las triazolinas con una funcionalización adecuada y previsiblemente más libres de impurezas que con el procedimiento anterior.

2. No ha sido posible conseguir el anclaje planificado inicialmente sobre la resina de Merrifield modificada **MR-DHP**. Las pruebas realizadas demuestran que el grupo hidroxilo del difenil carbinol derivado del ácido (*S*)-piroglutámico está demasiado impedido como para reaccionar con el sustituyente dihidropiraniolo del polímero.

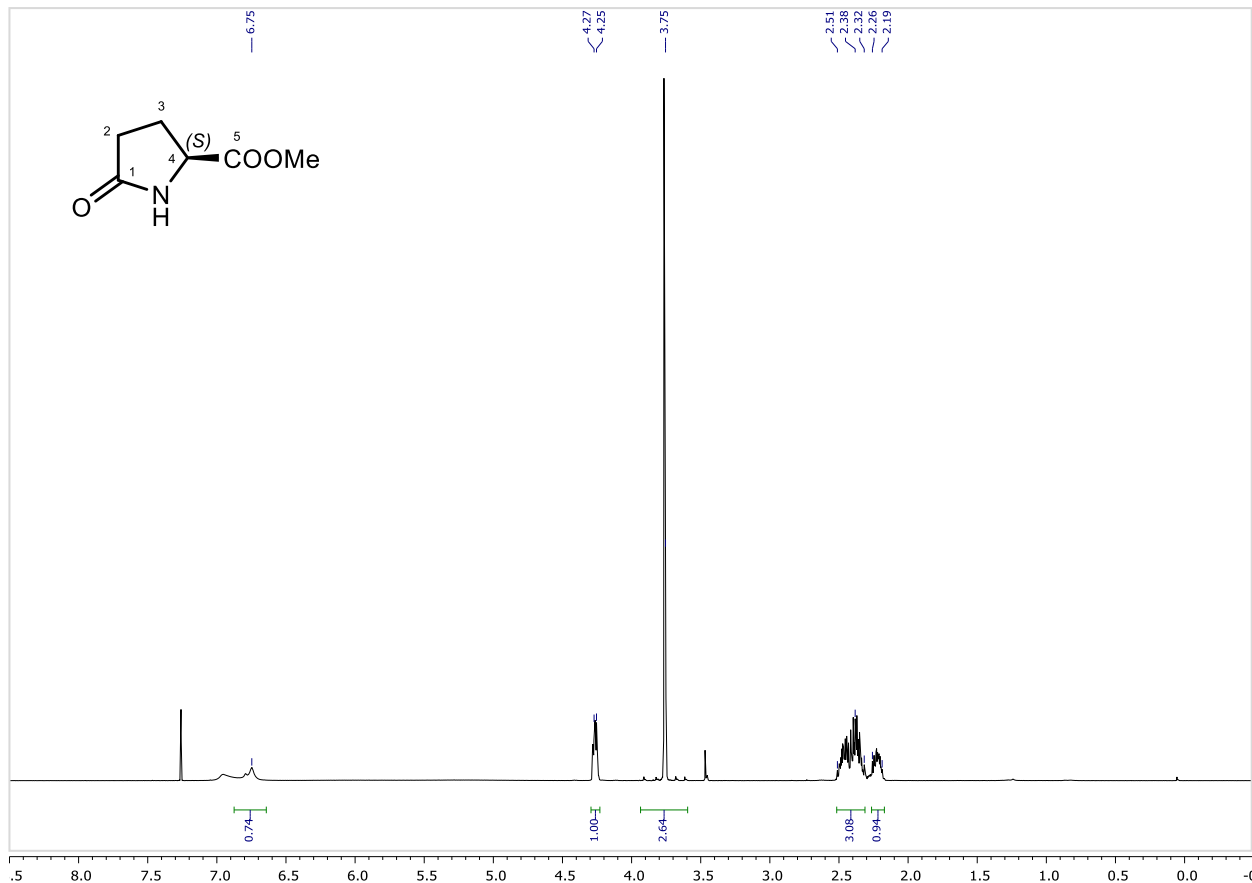
3. Gracias a la secuencia de síntesis realizada para obtener las sales de triazolio quirales soportadas se han sintetizado dos nuevas sales bifuncionales homogéneas que también se podrán emplear como precursores de los carbenos correspondientes en las reacciones estereoselectivas elegidas.

4. En ninguna de las pruebas realizadas se ha conseguido obtener azaespirociclos por reacción de Erlenmeyer azalactonas con un aldehído α,β -insaturado o con 2-cloropropionaldehído (intentando forzar en este caso la reacción vía enolato). Tampoco han sido positivos los intentos de reacción de 3-fenilisoxazol-5-ona con cinamaldehído, de manera que será necesario seguir estudiando estos procesos con el objeto de encontrar las condiciones más adecuadas de reacción.

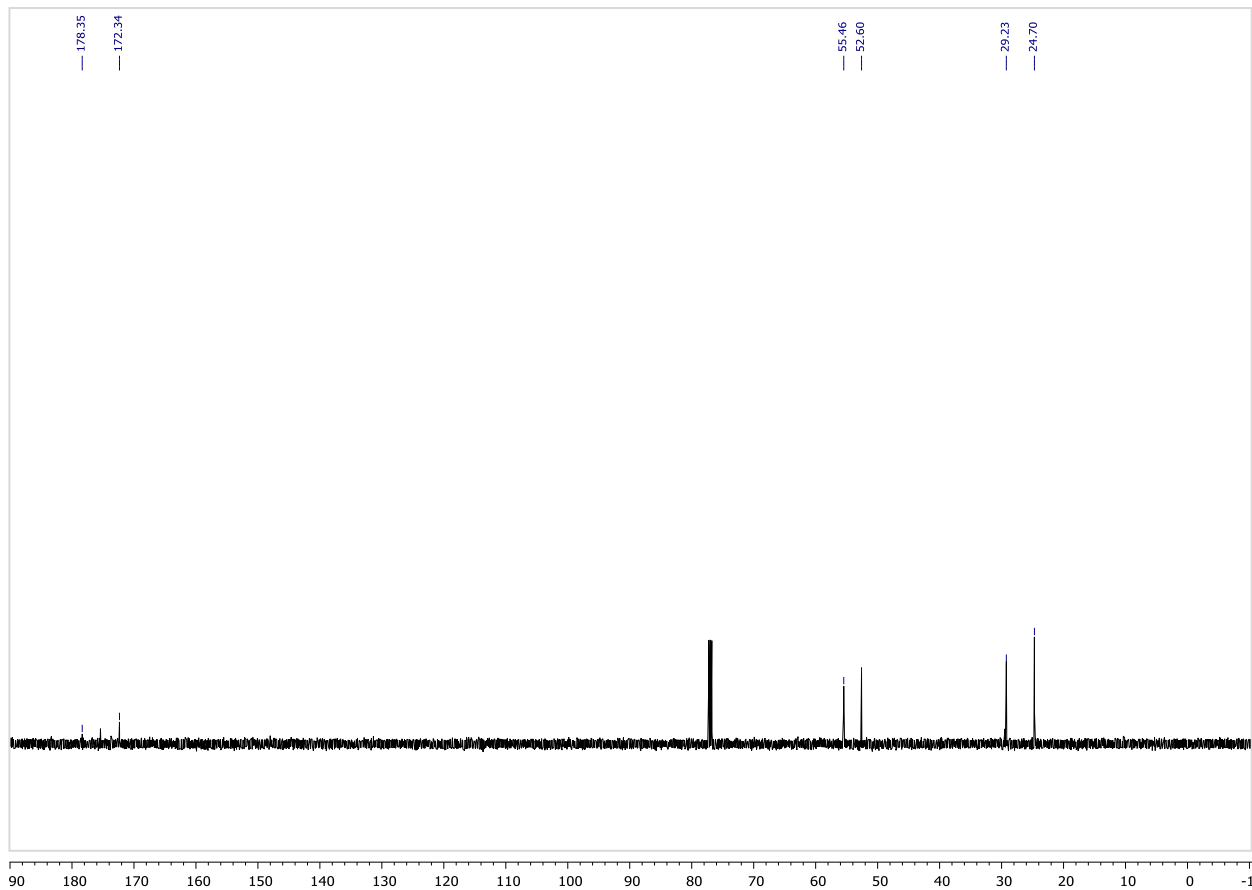
ANEXO

Methyl (S)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate, 2.

¹H RMN

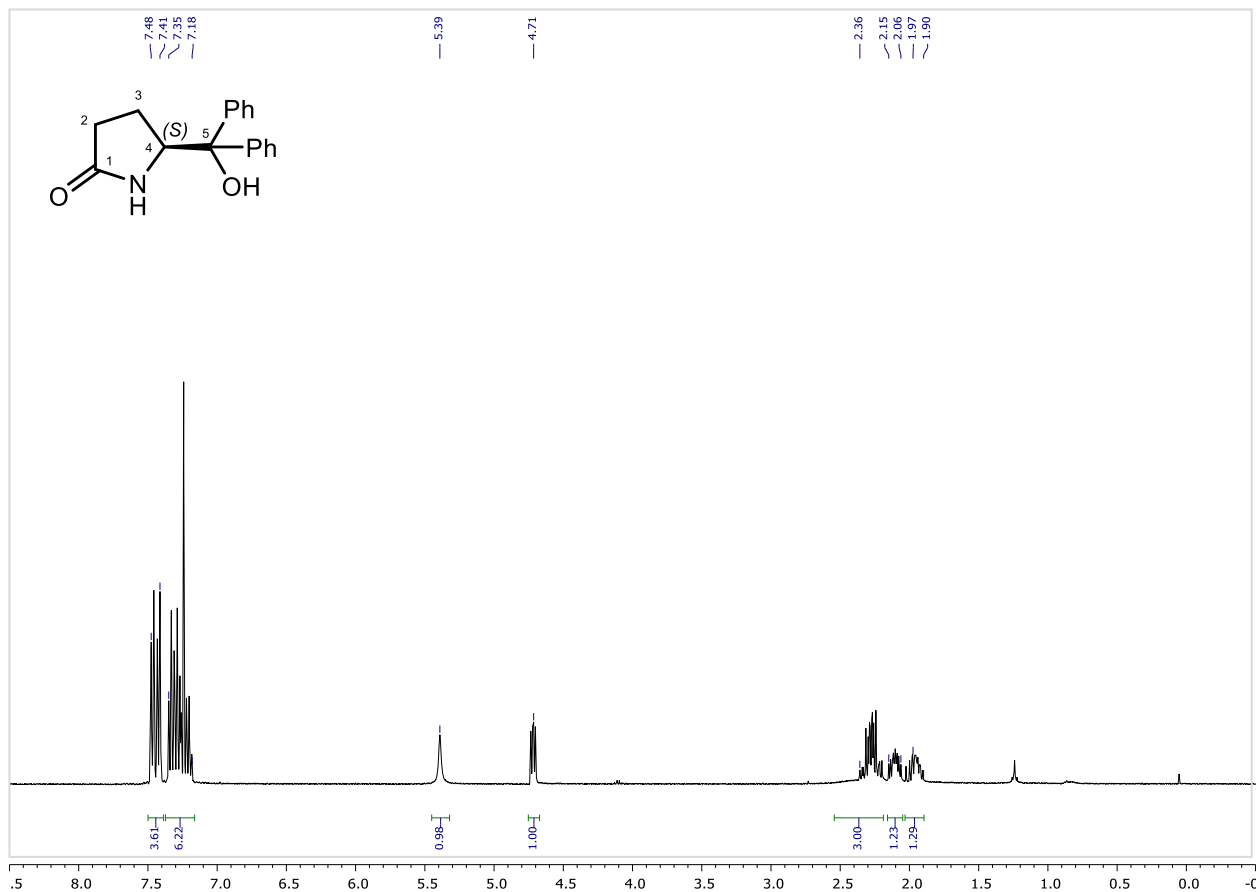


¹³C RMN

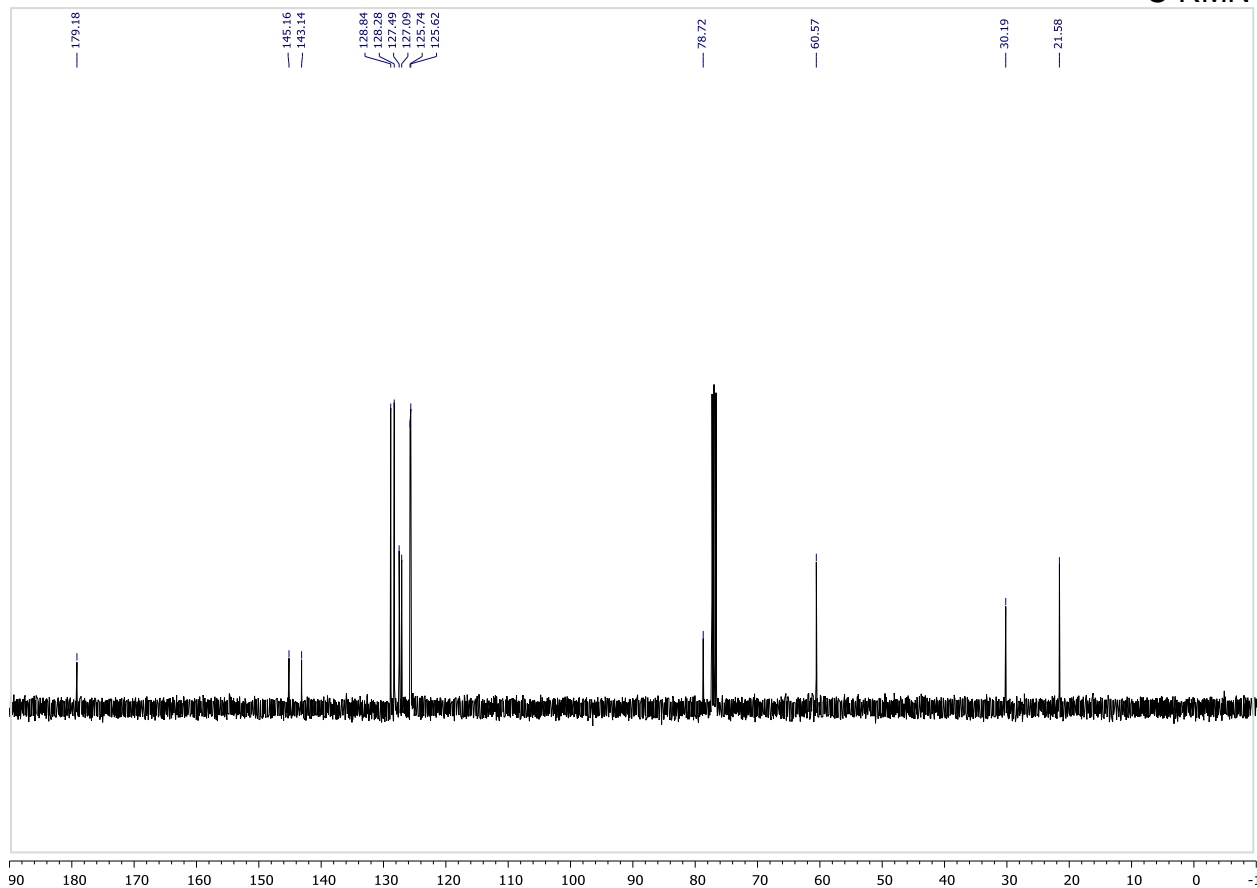


(S)-5-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-2-one, 3.

¹H RMN

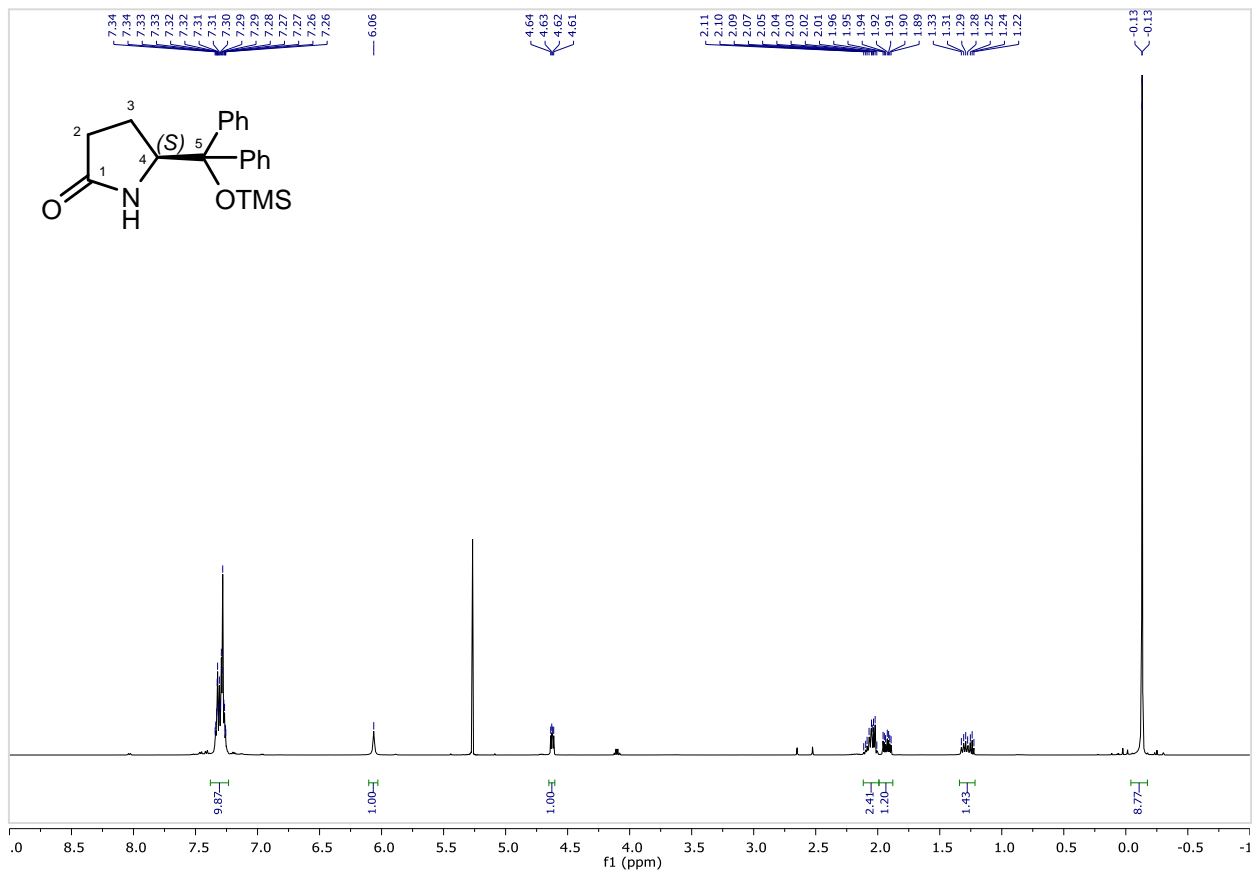


¹³C RMN

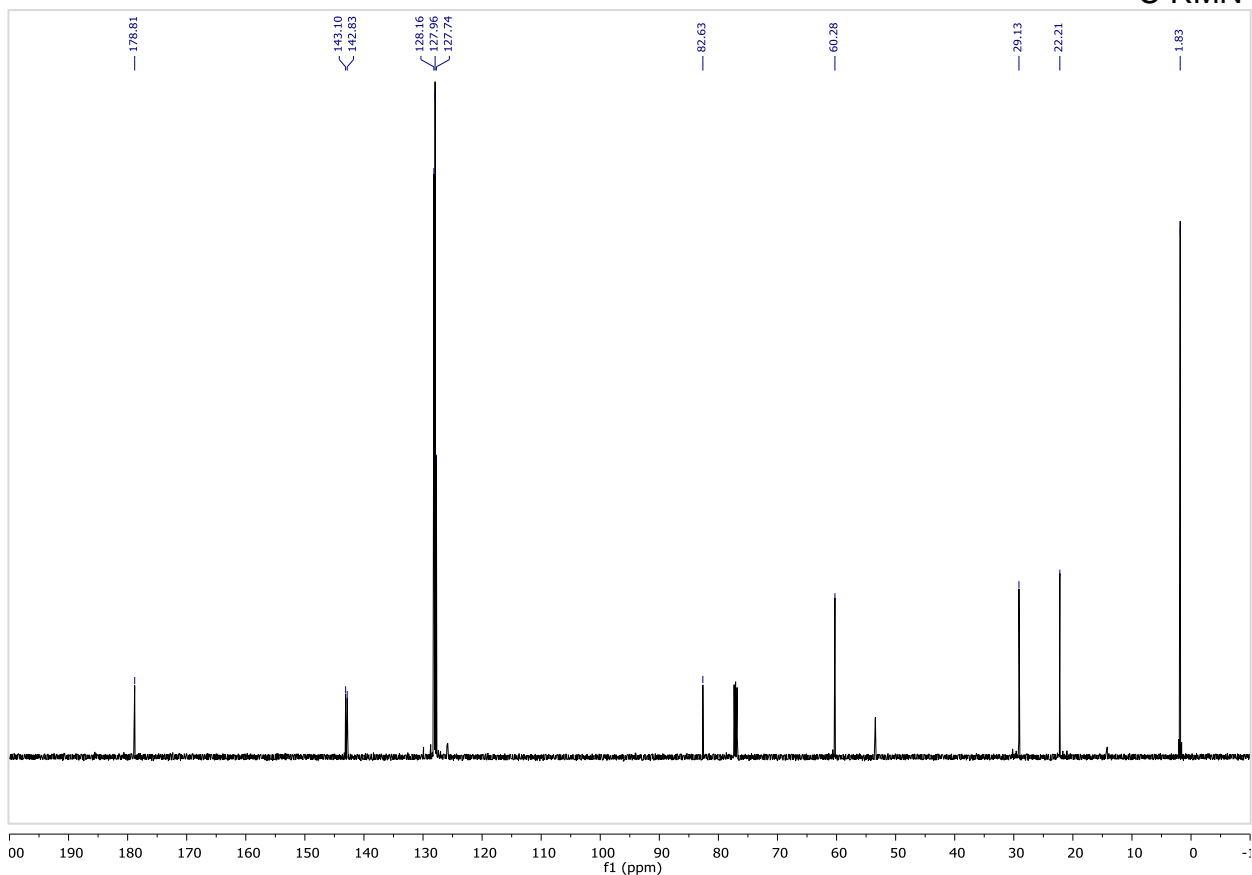


(S)-5-(diphenyl(trimethylsilyloxy)methyl)pyrrolidin-2-one, 4.

¹H RMN

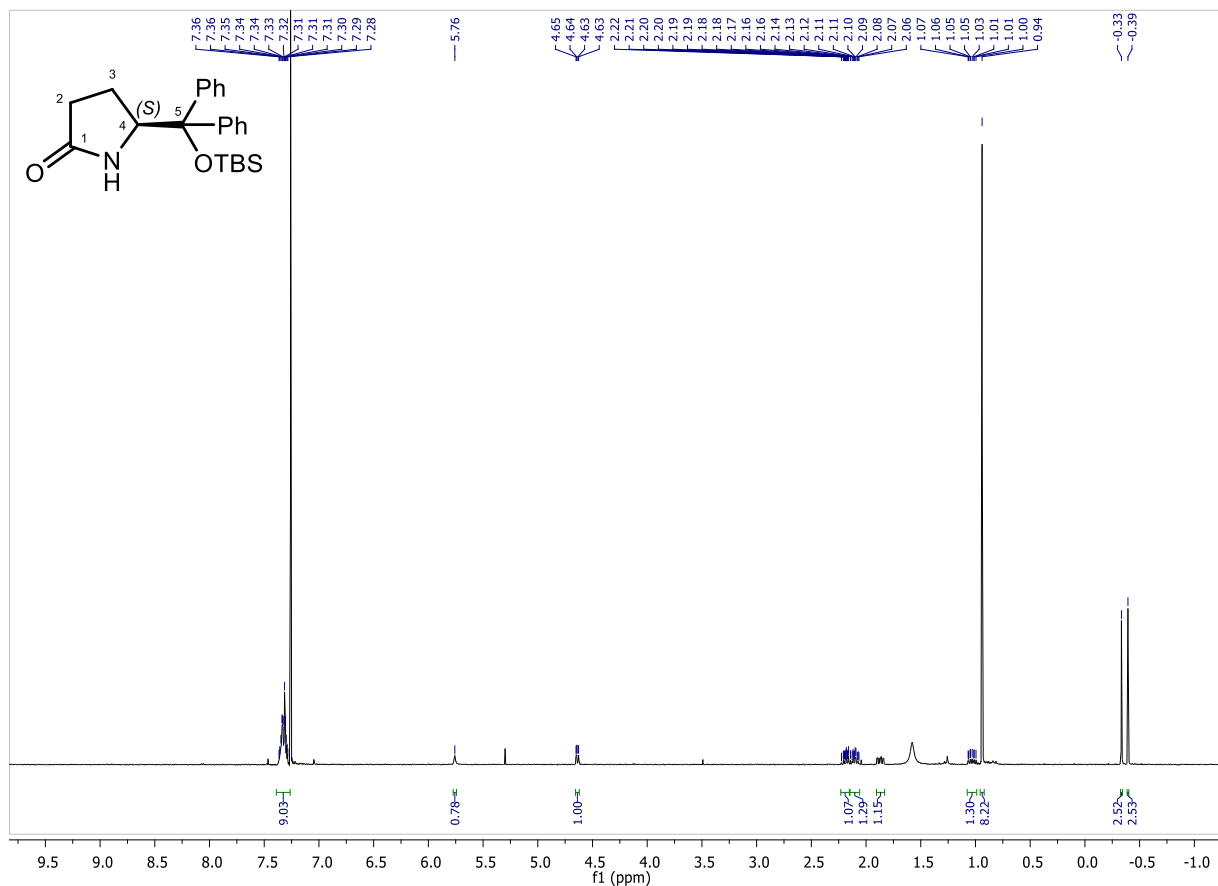


¹³C RMN

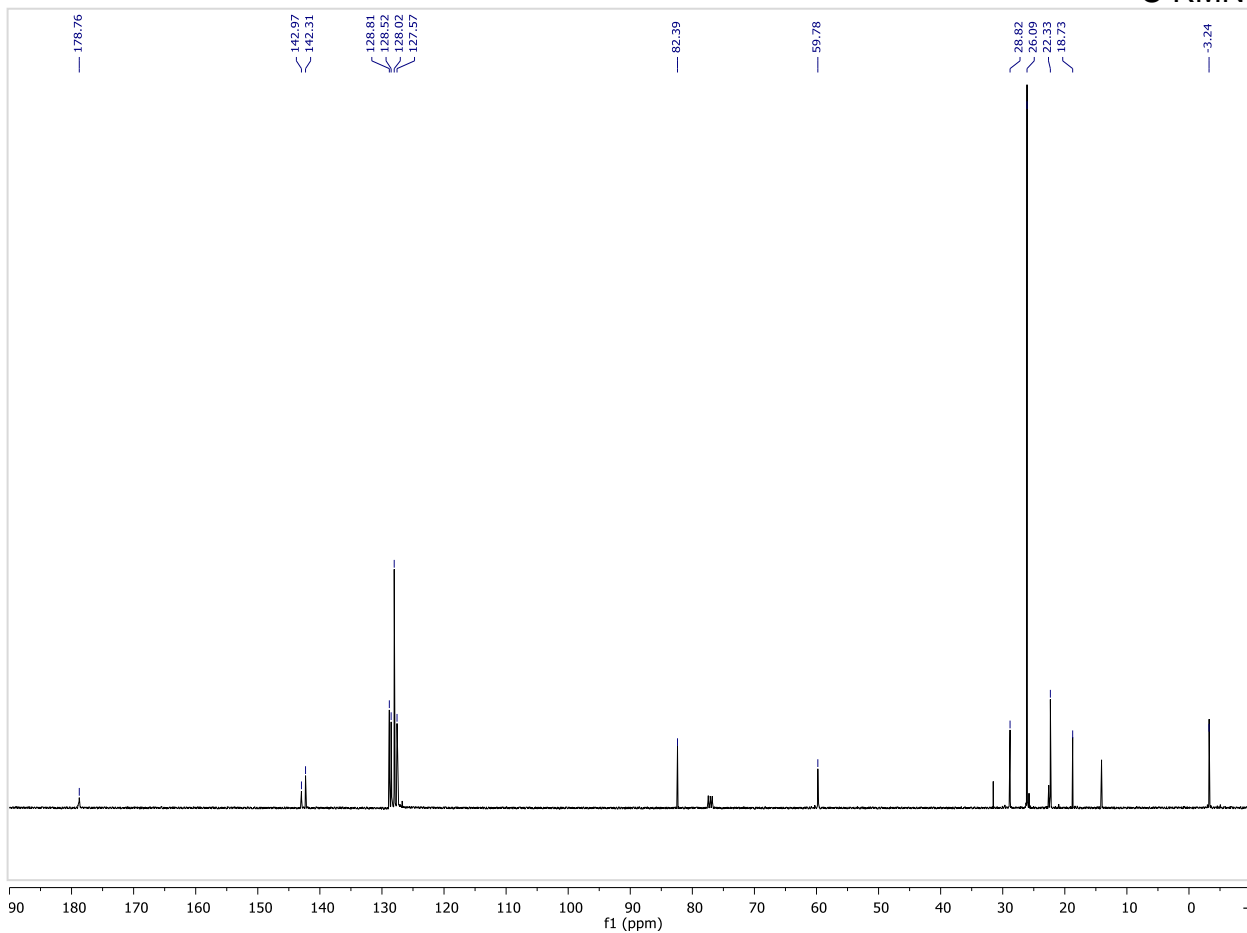


(S)-5-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)diphenylmethyl)pyrrolidin-2-one, 5.

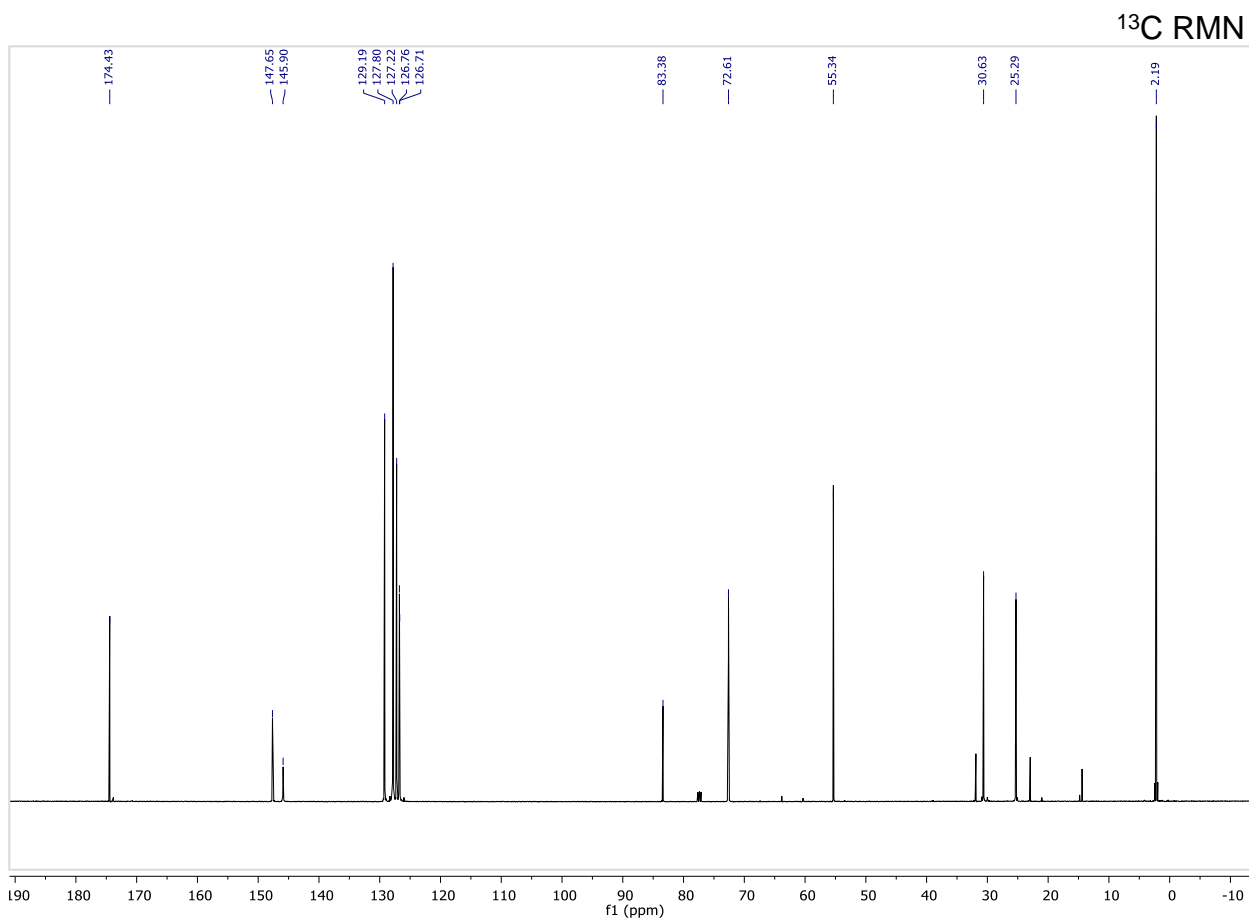
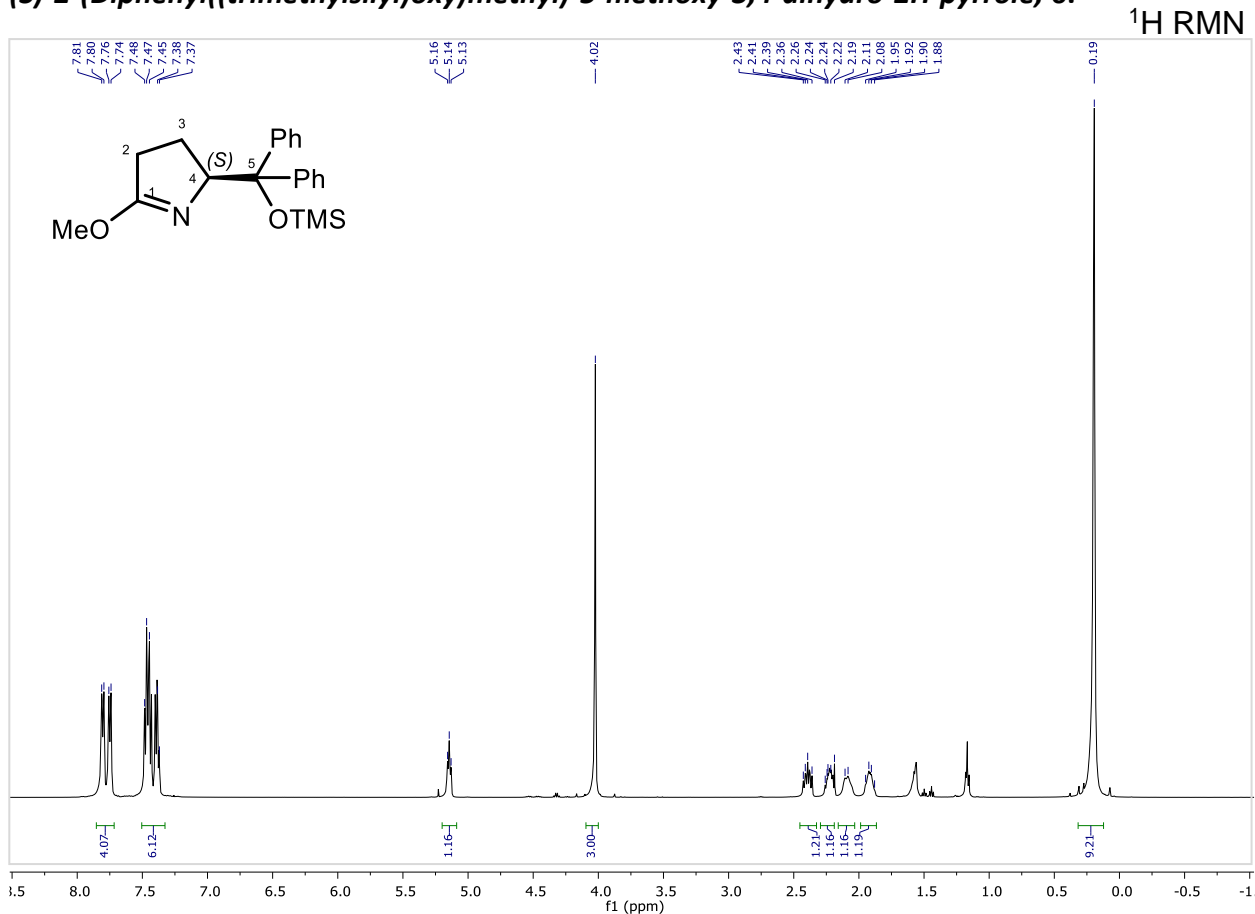
¹H RMN



¹³C RMN

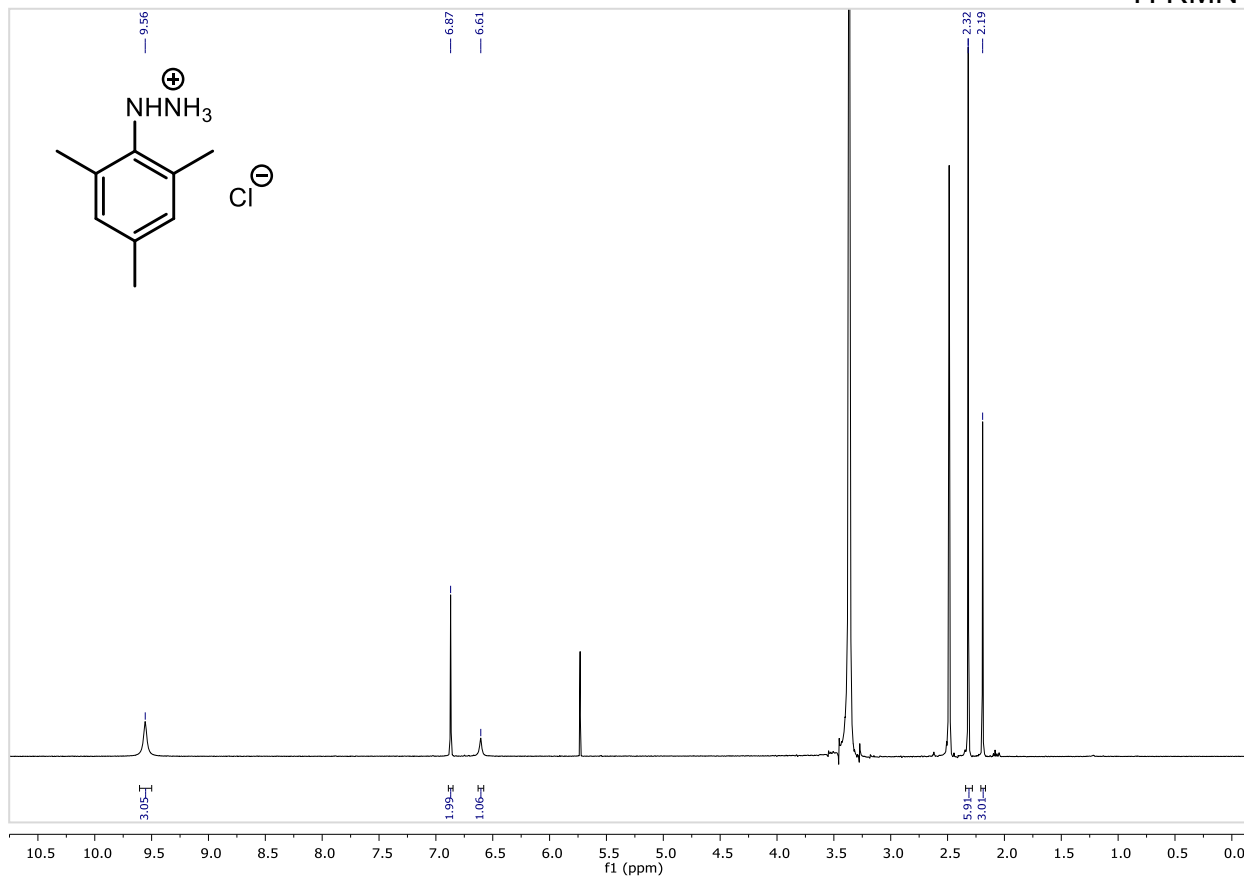


(S)-2-(Diphenyl(trimethylsilyloxy)methyl)-5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole, 6.

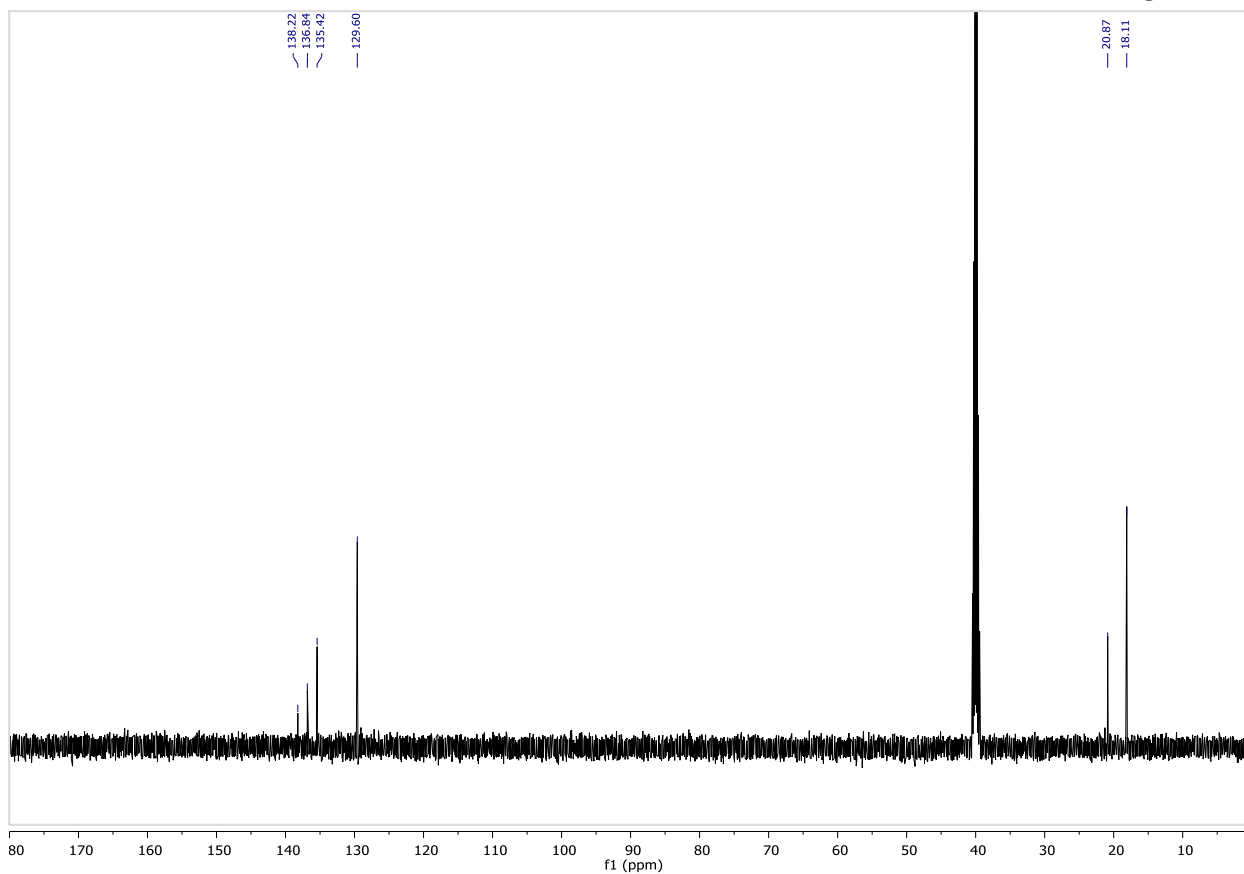


2-mesitylhydrazin-1-ium chloride, 8.

¹H RMN

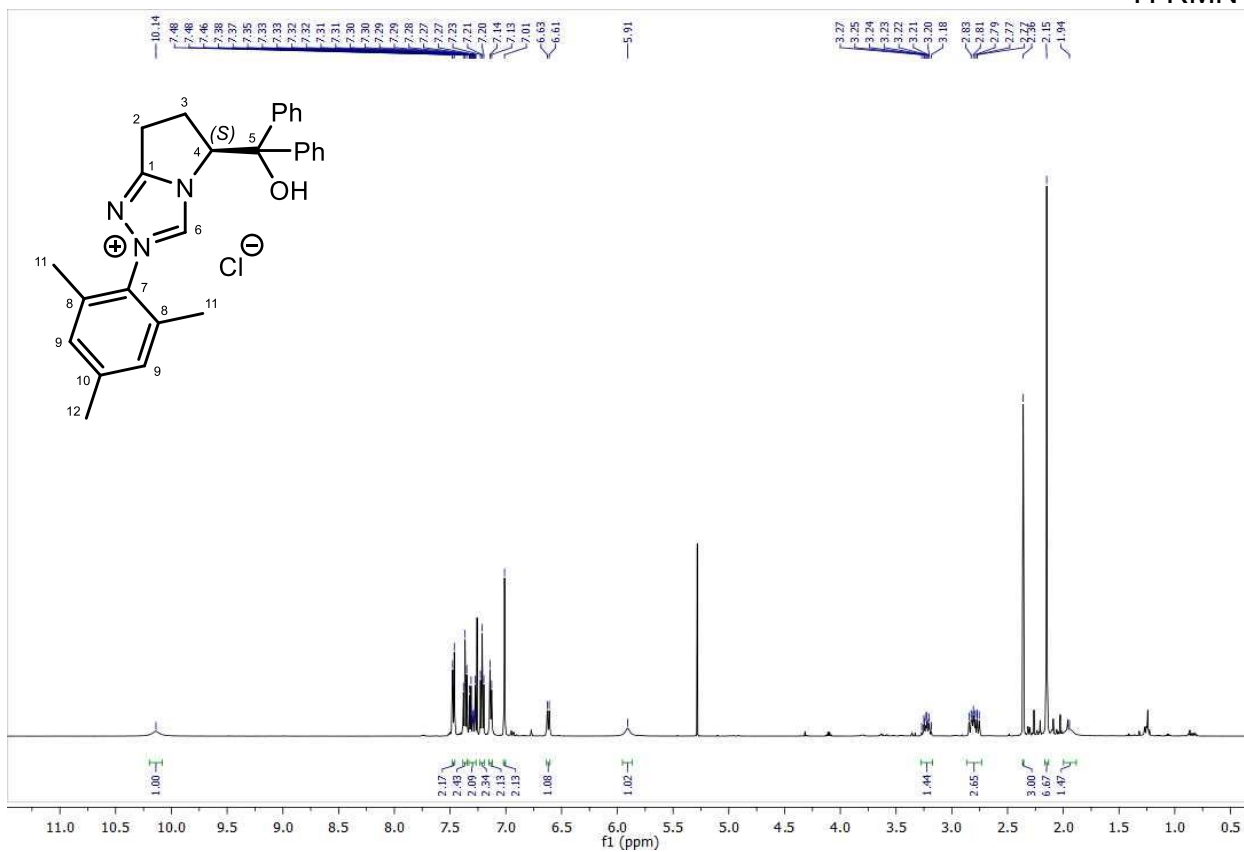


¹³C RMN

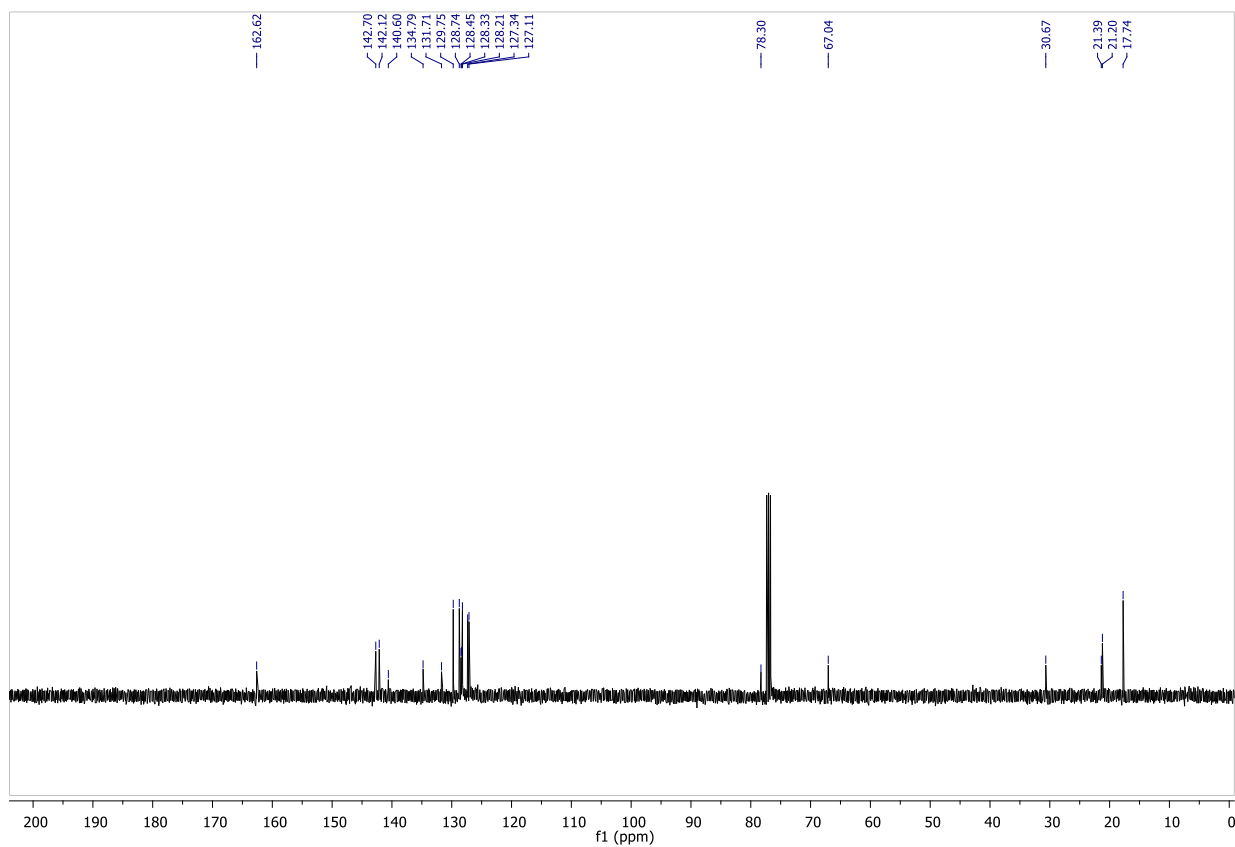


5-(Diphenyl(trimethylsilyloxy)methyl)-2-mesityl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-2-ium chloride, 7.

¹H RMN

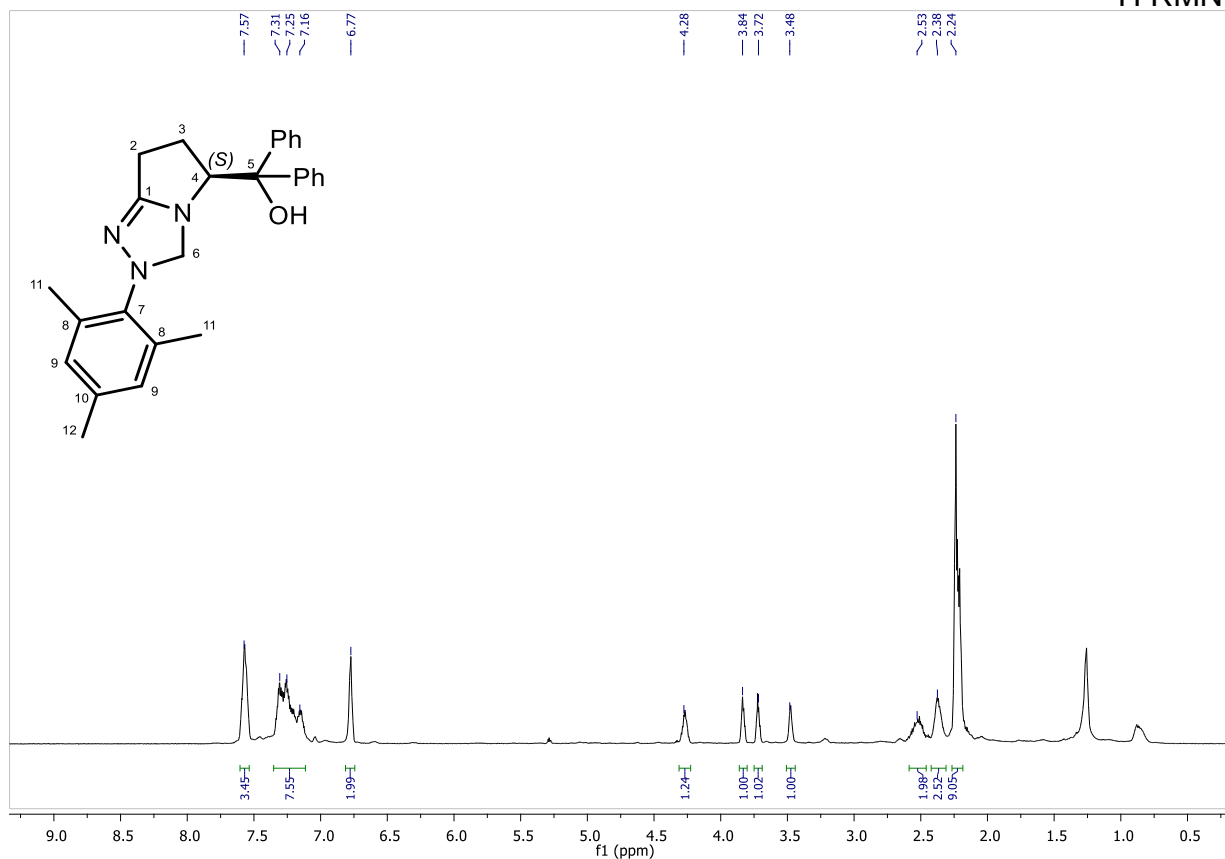


¹³C RMN

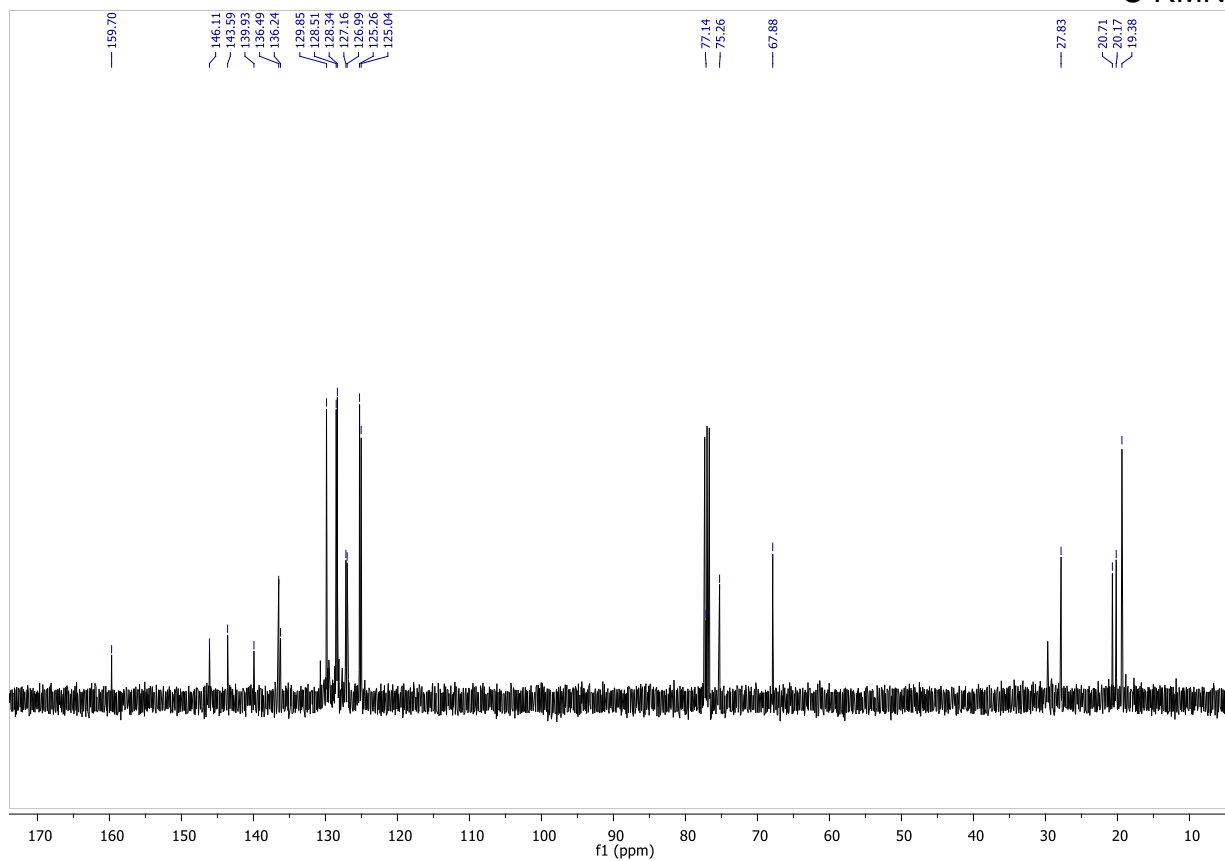


(S)-(2-mesityl-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-yl)diphenylmethanol, 11.

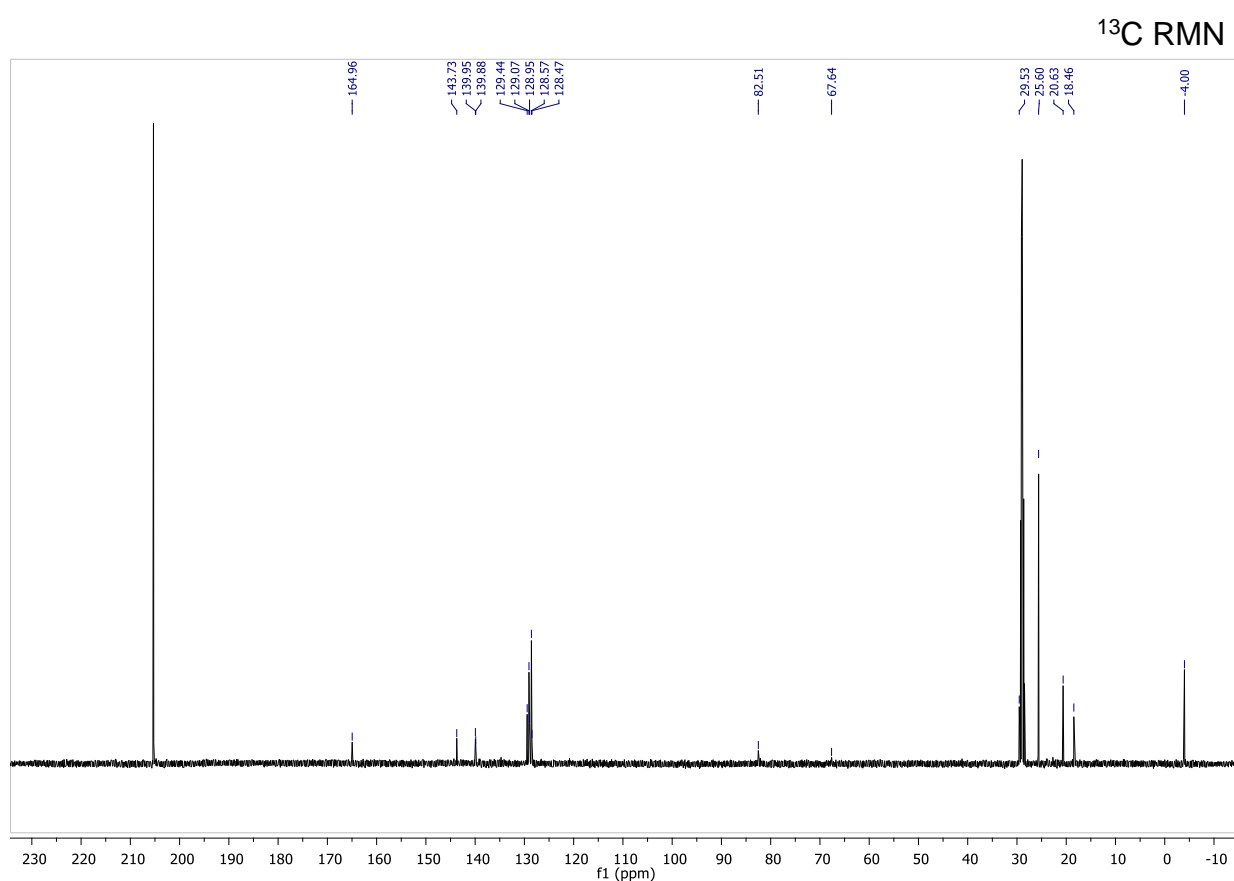
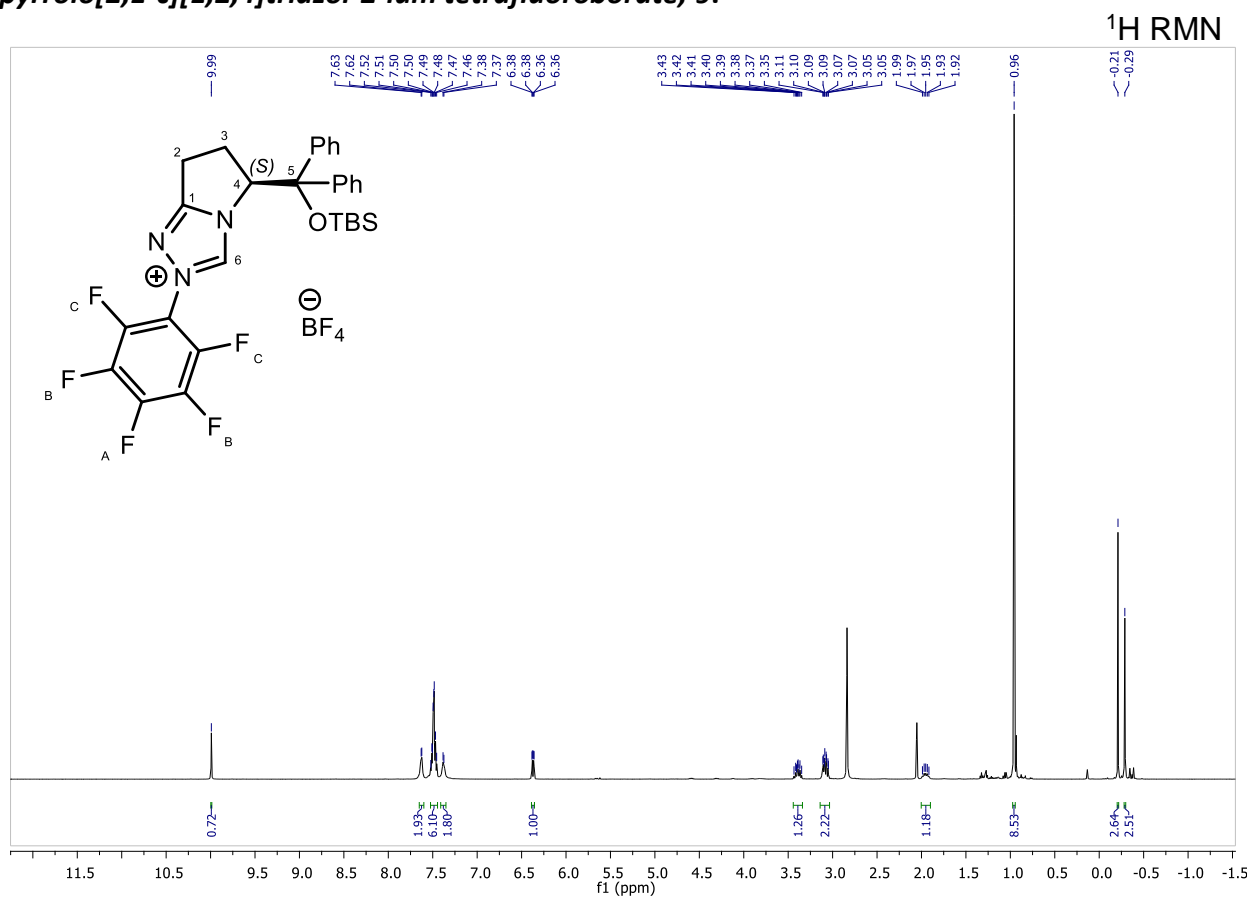
¹H RMN



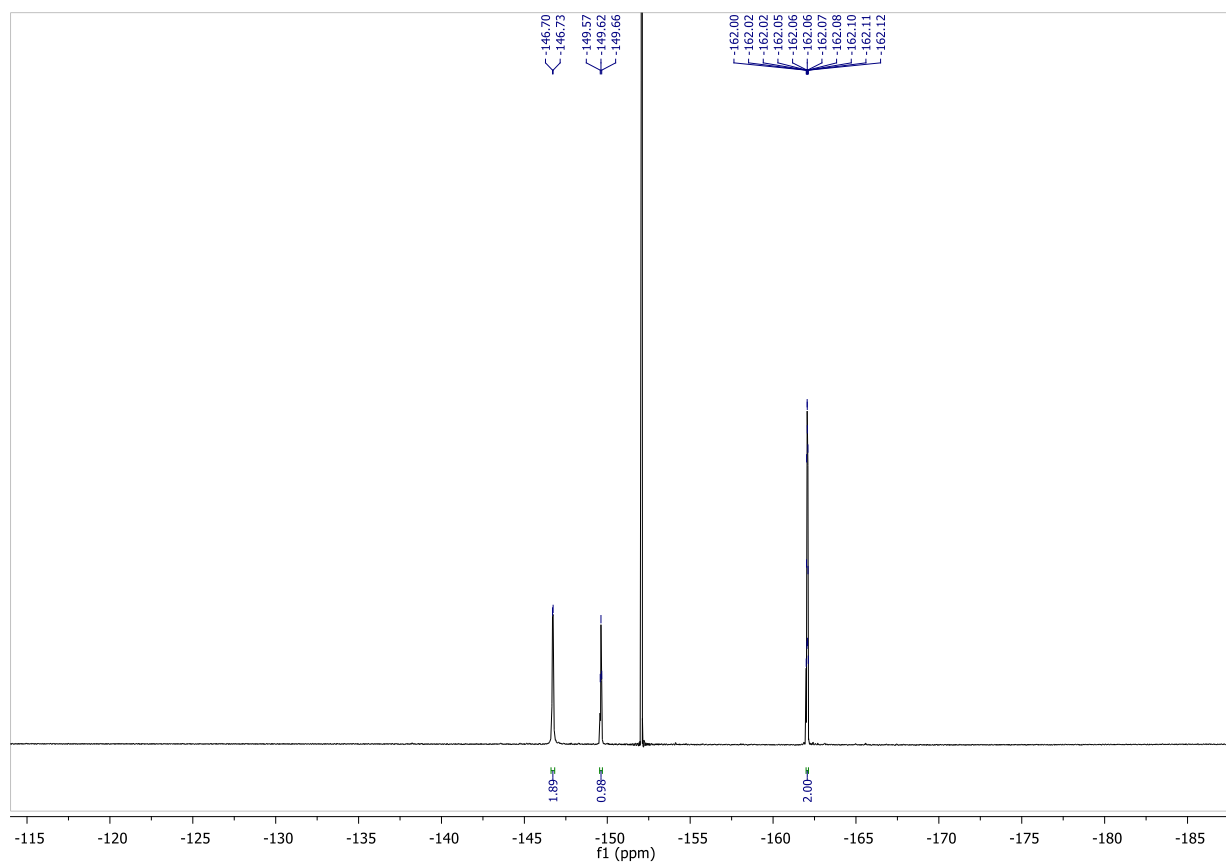
¹³C RMN



(S)-5-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)diphenylmethyl)-2-(perfluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-2-ium tetrafluoroborate, 9.

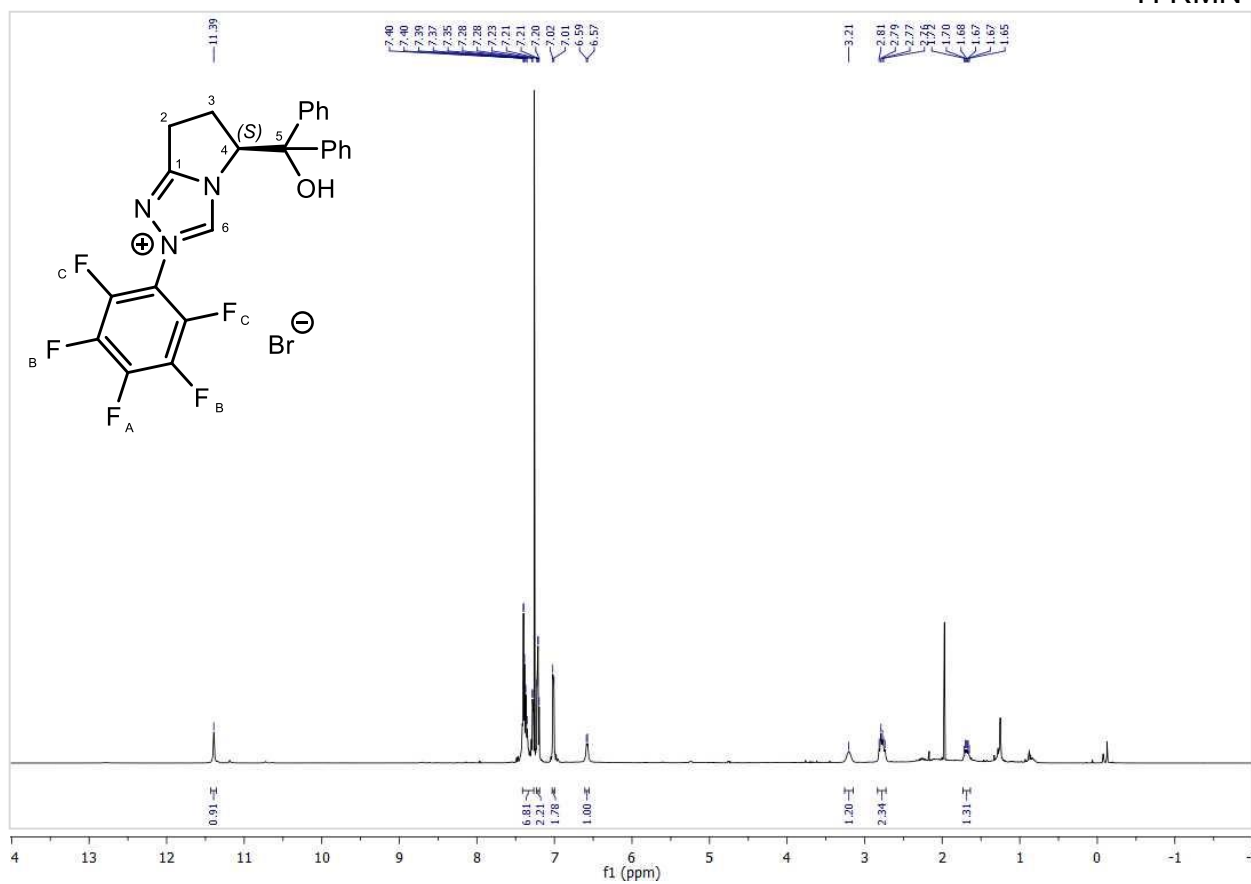


¹⁹F RMN

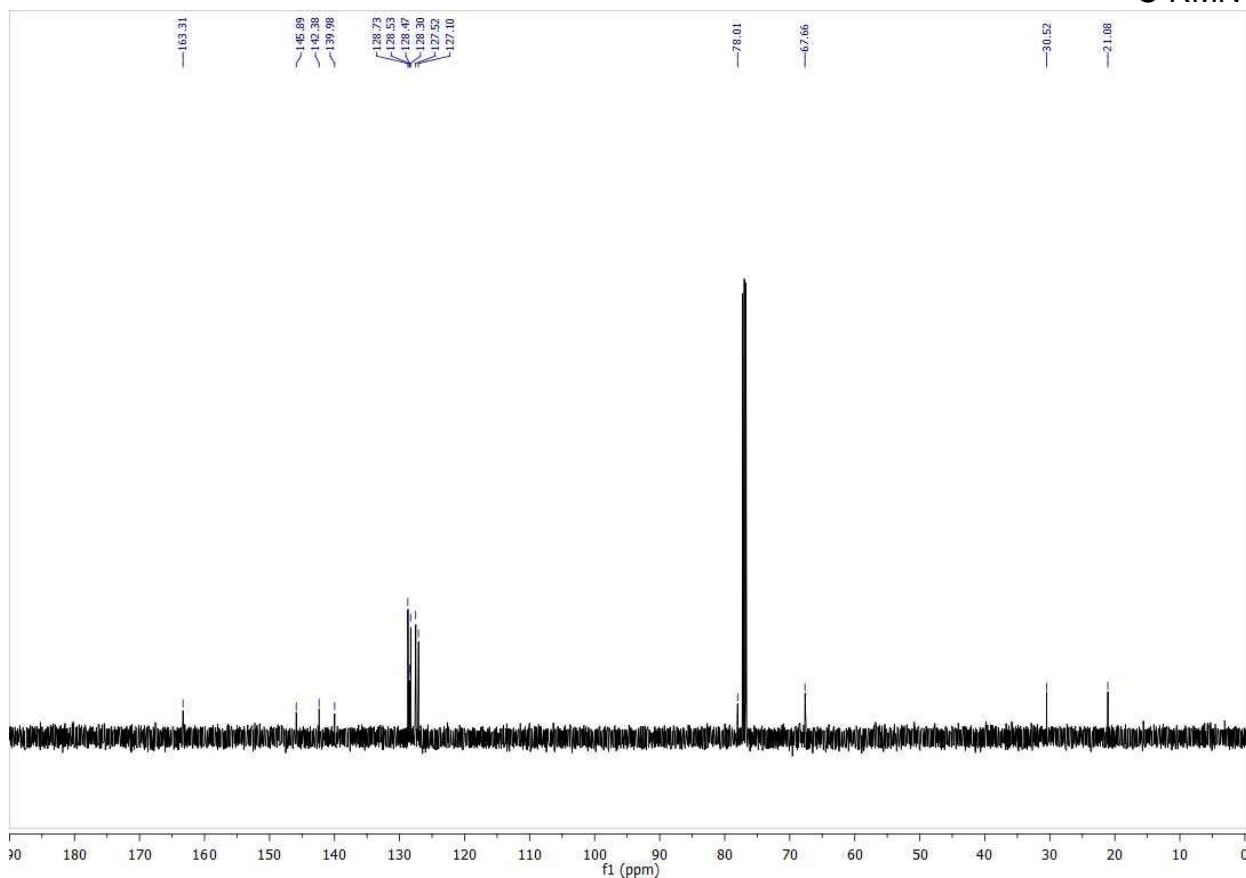


(S)-5-(hydroxydiphenylmethyl)-2-(perfluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-2-ium bromide, 10.

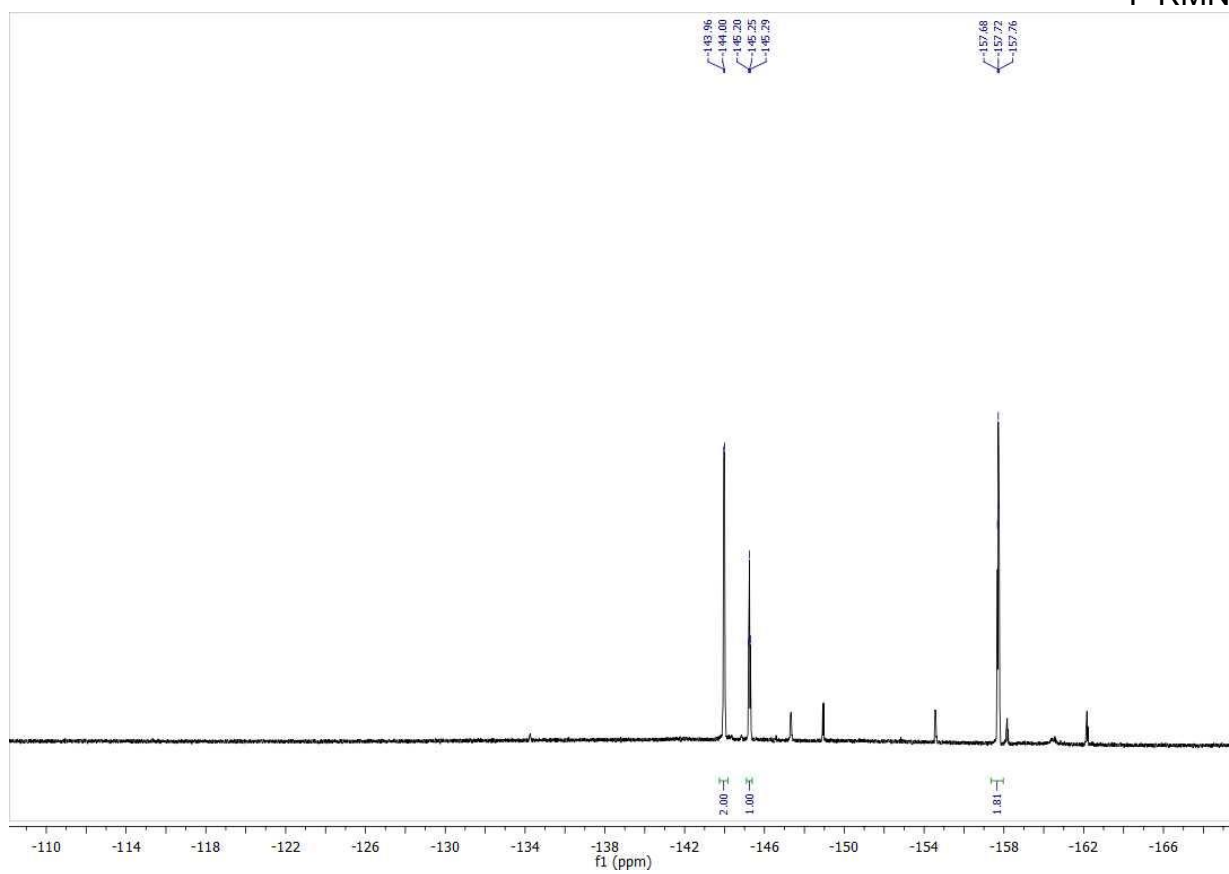
¹H RMN



¹³C RMN

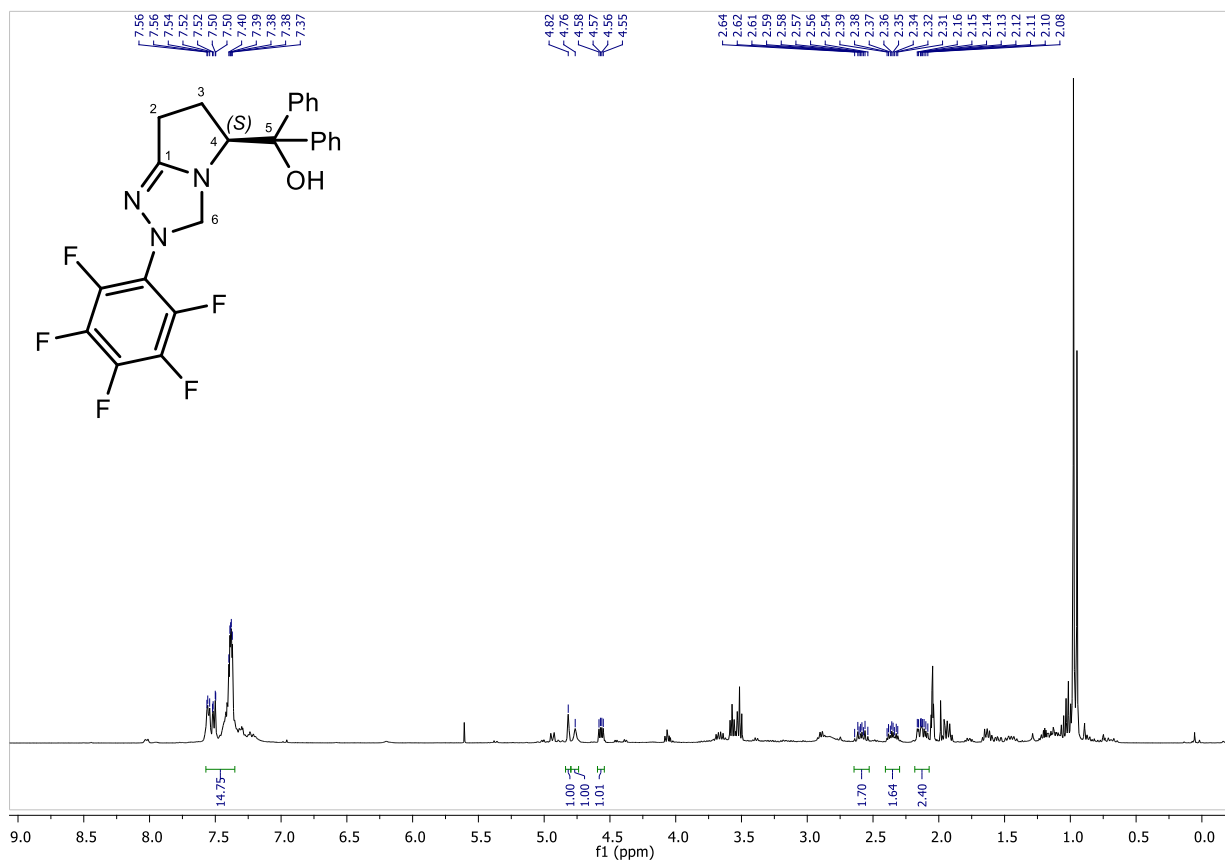


¹⁹F RMN

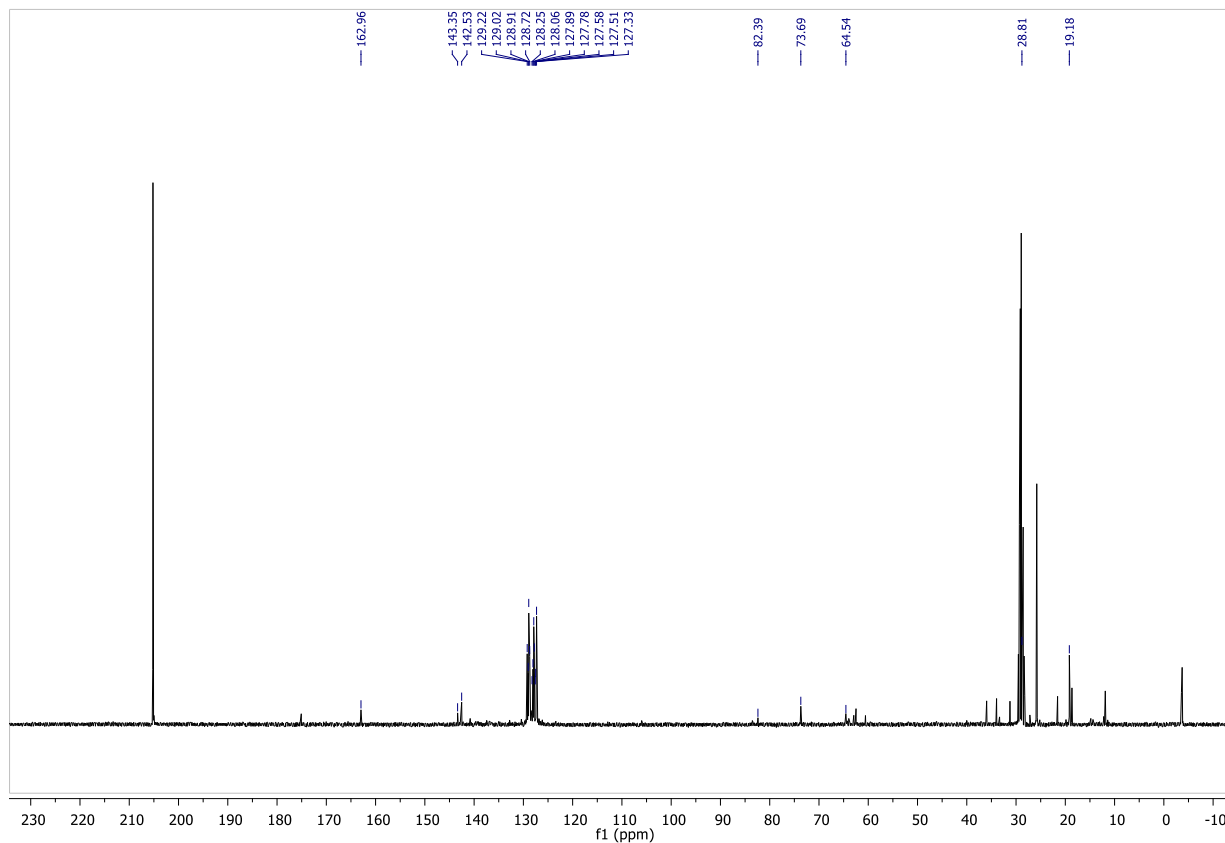


(S)-(2-(perfluorophenyl)-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-yl)diphenylmethanol, 12.

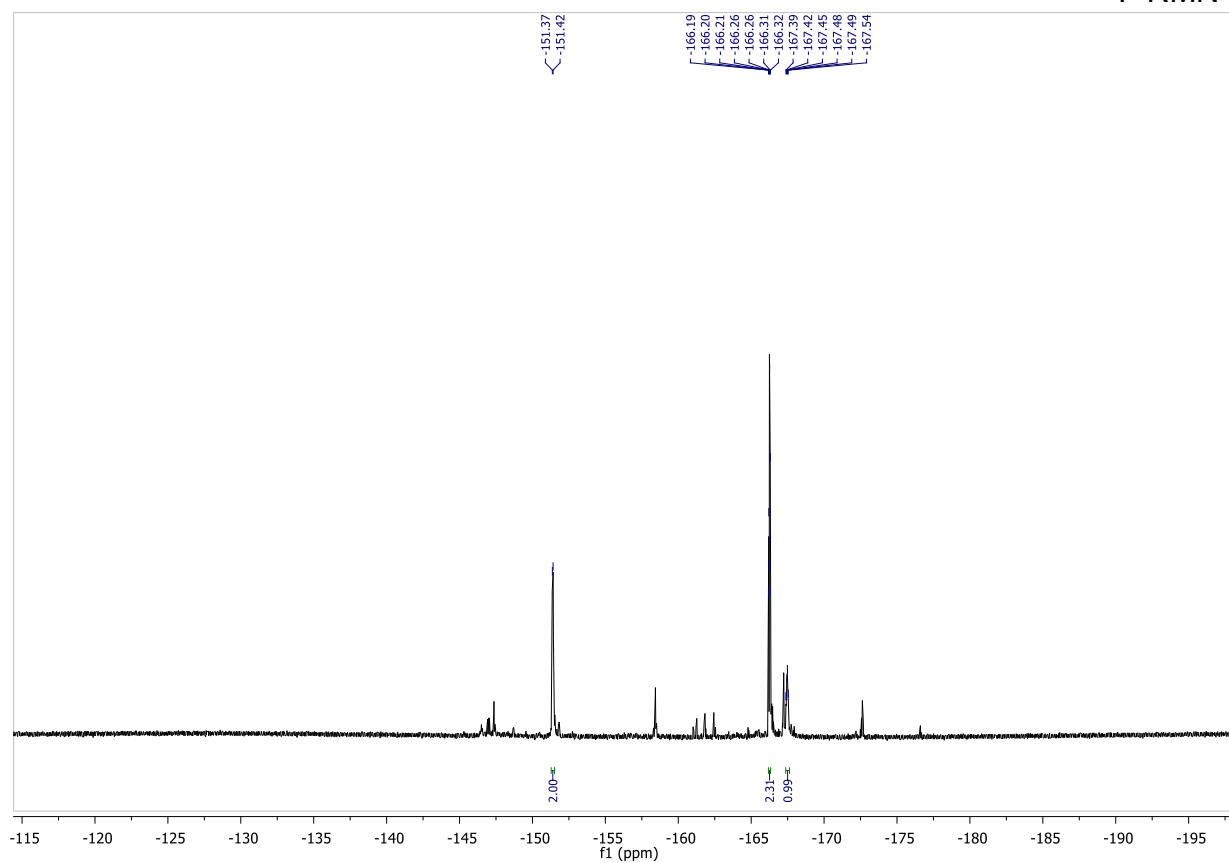
¹H RMN



¹³C RMN

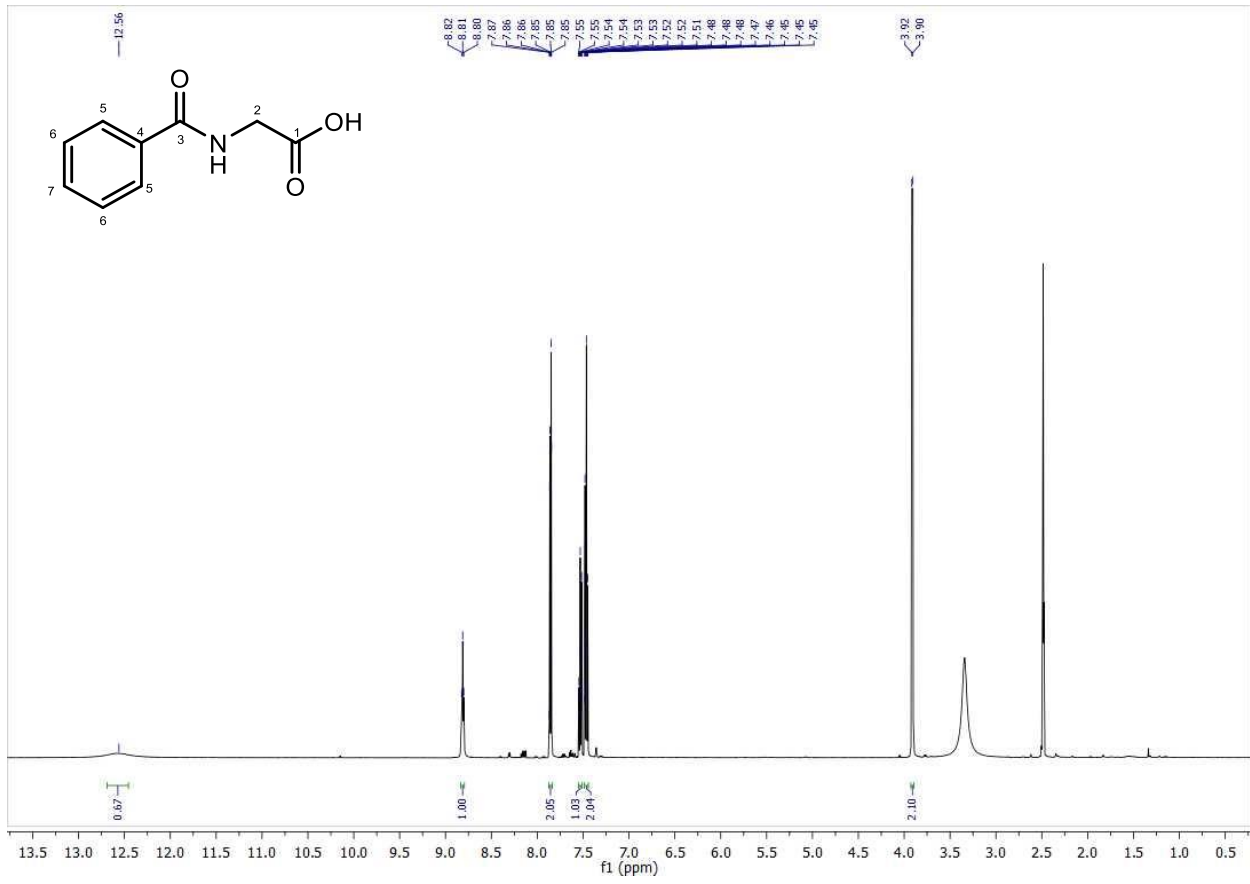


¹⁹F RMN

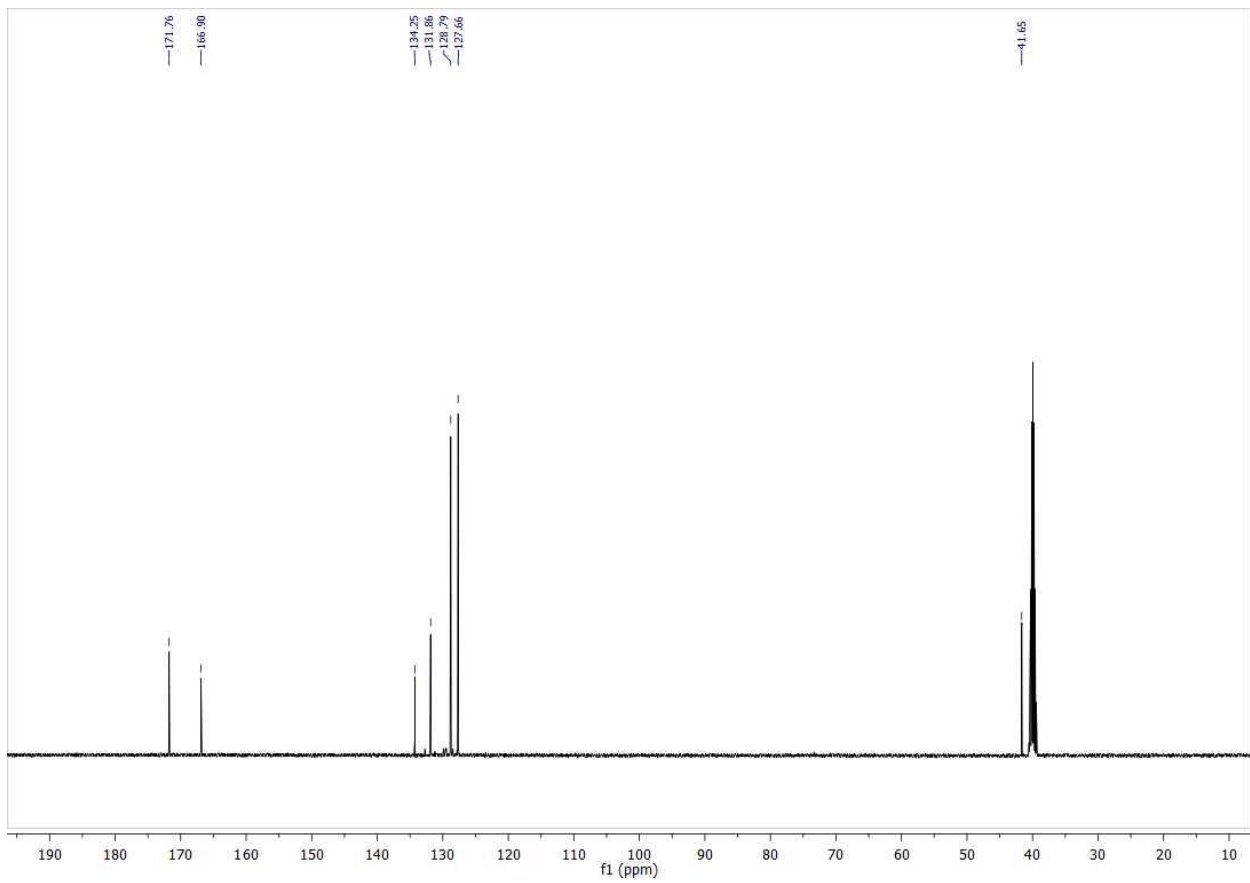


Hippuric acid, 14.

¹H RMN

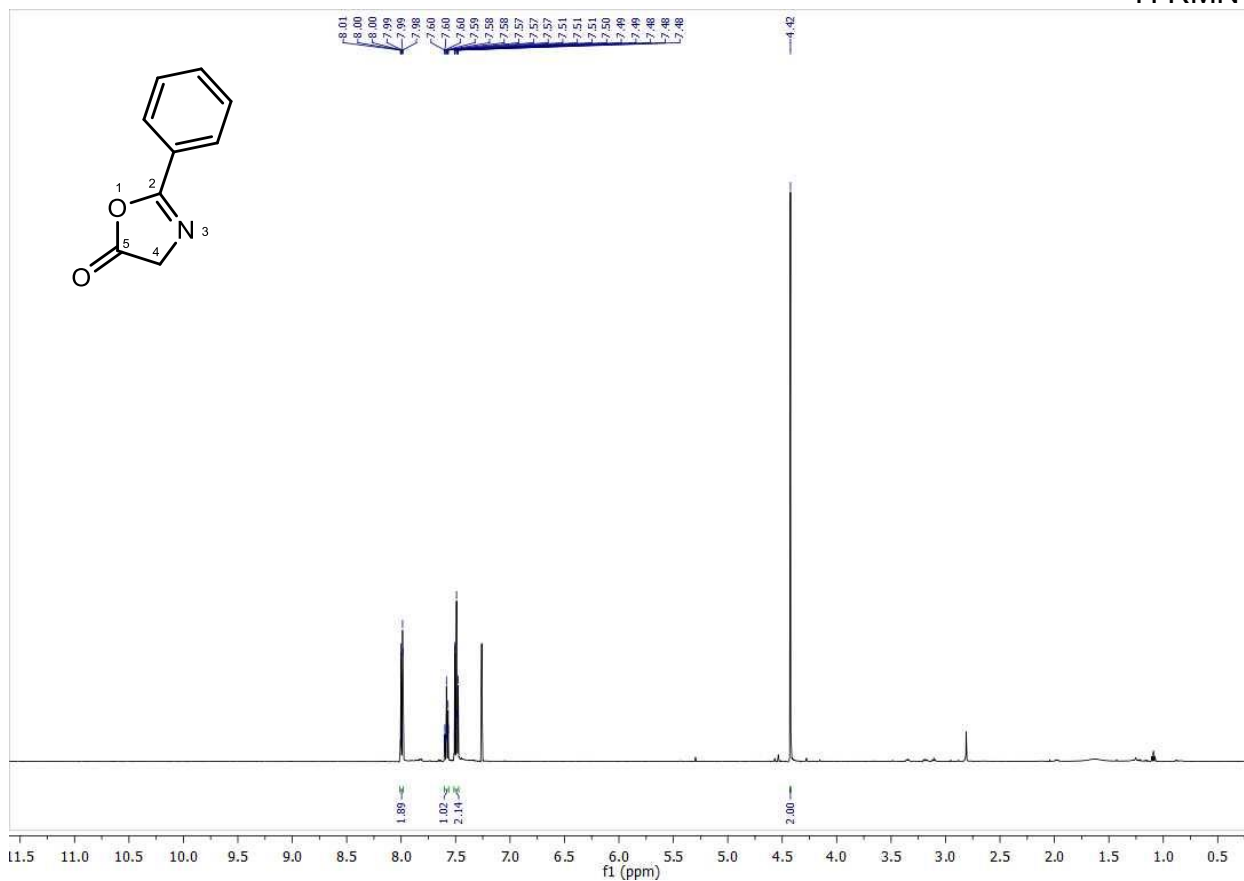


¹³C RMN

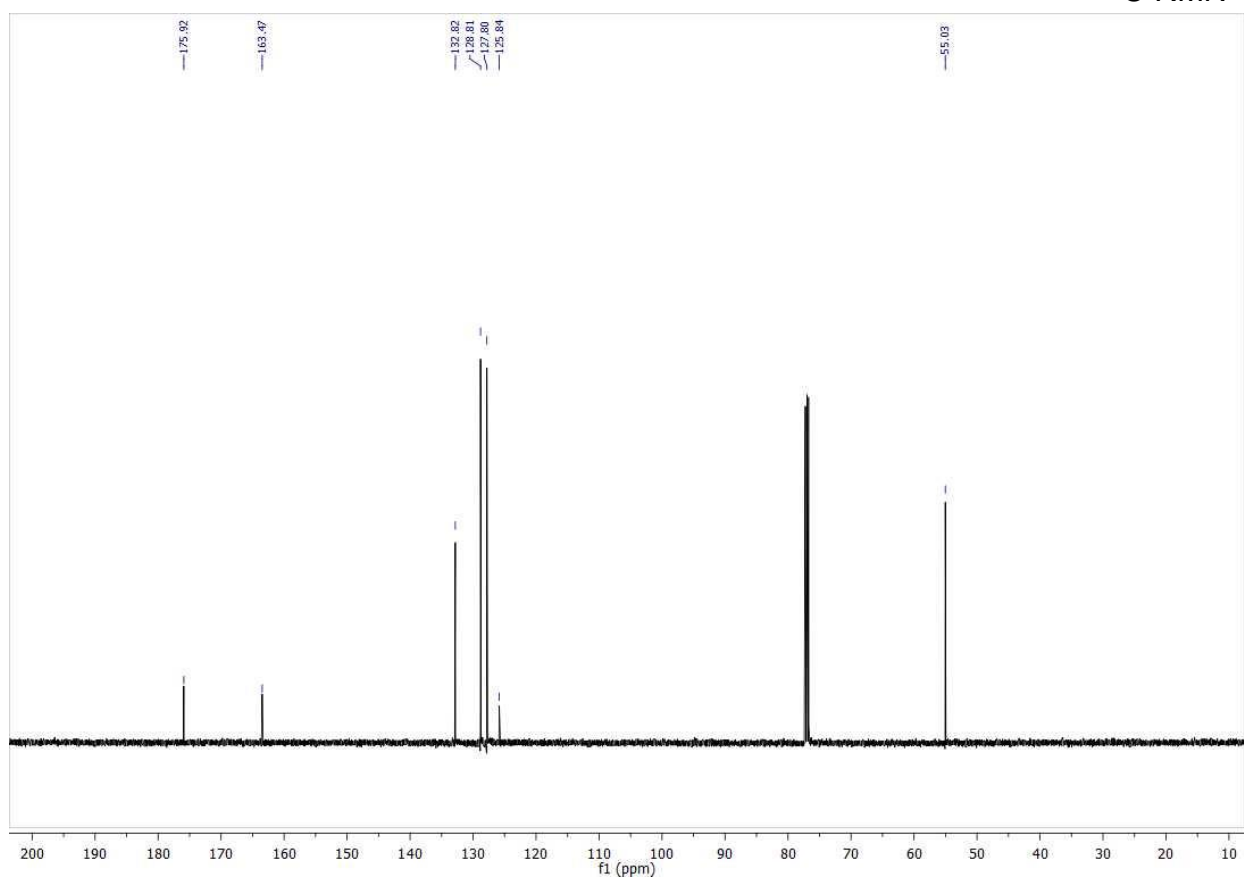


2-phenyloxazol-5(4H)-one, 17.

¹H RMN

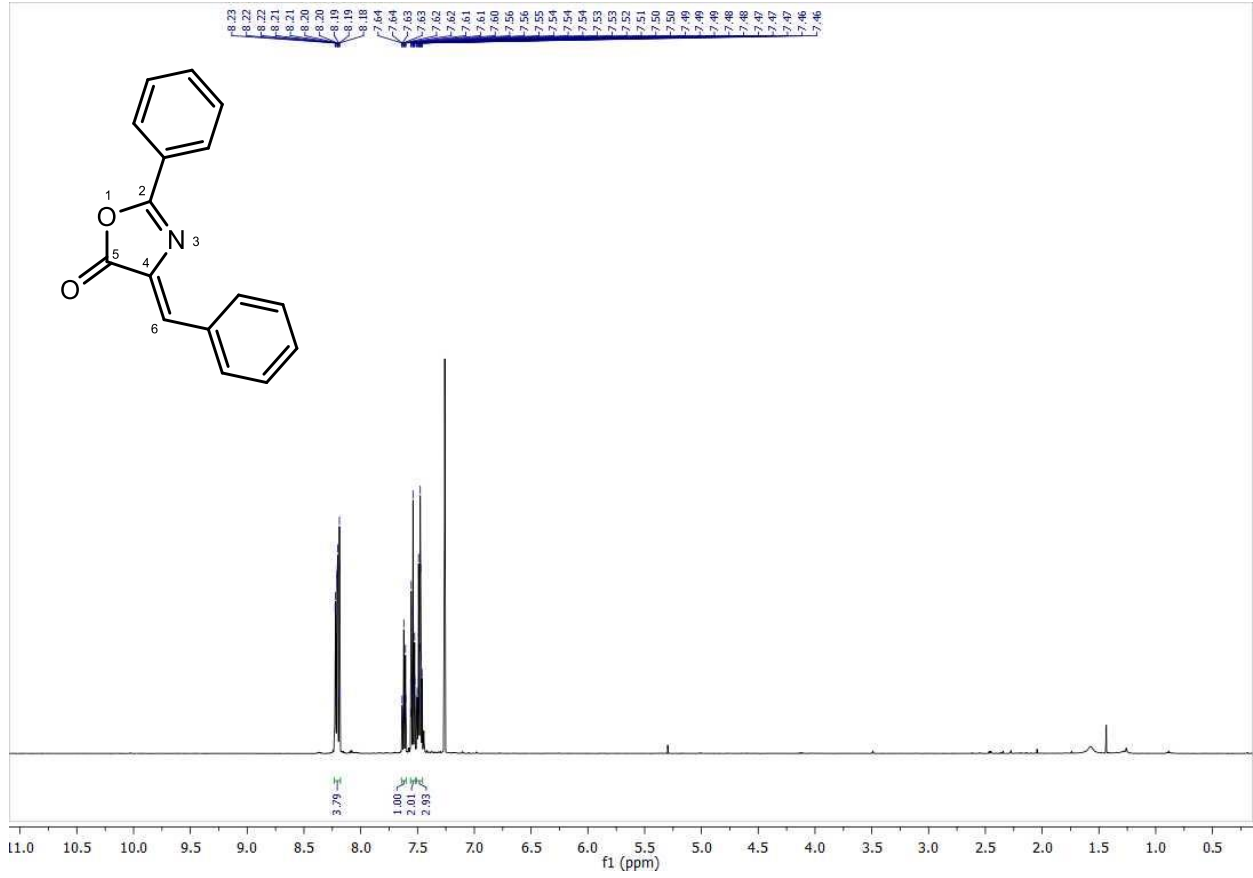


¹³C RMN

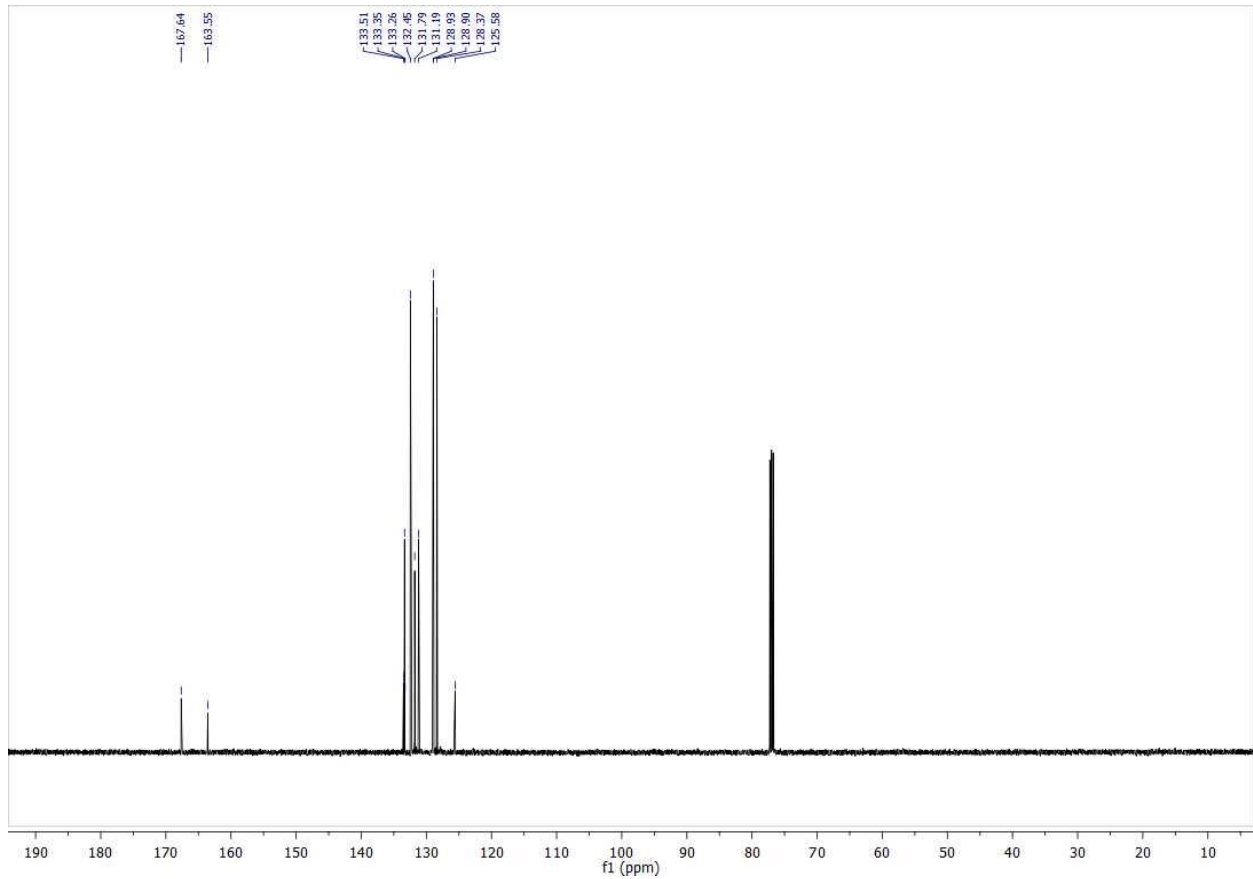


4-benzylidene-2-phenyloxazol-5(4H)-one, 19.

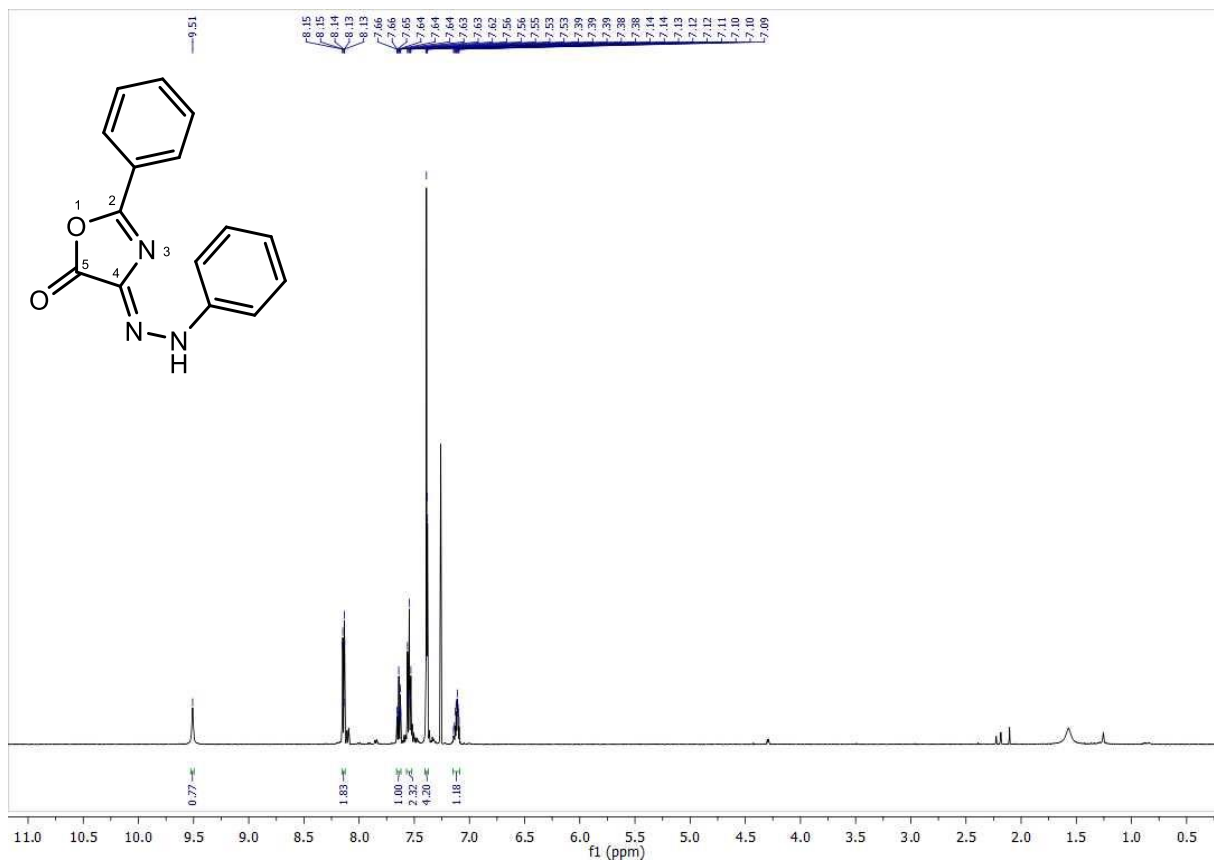
¹H RMN



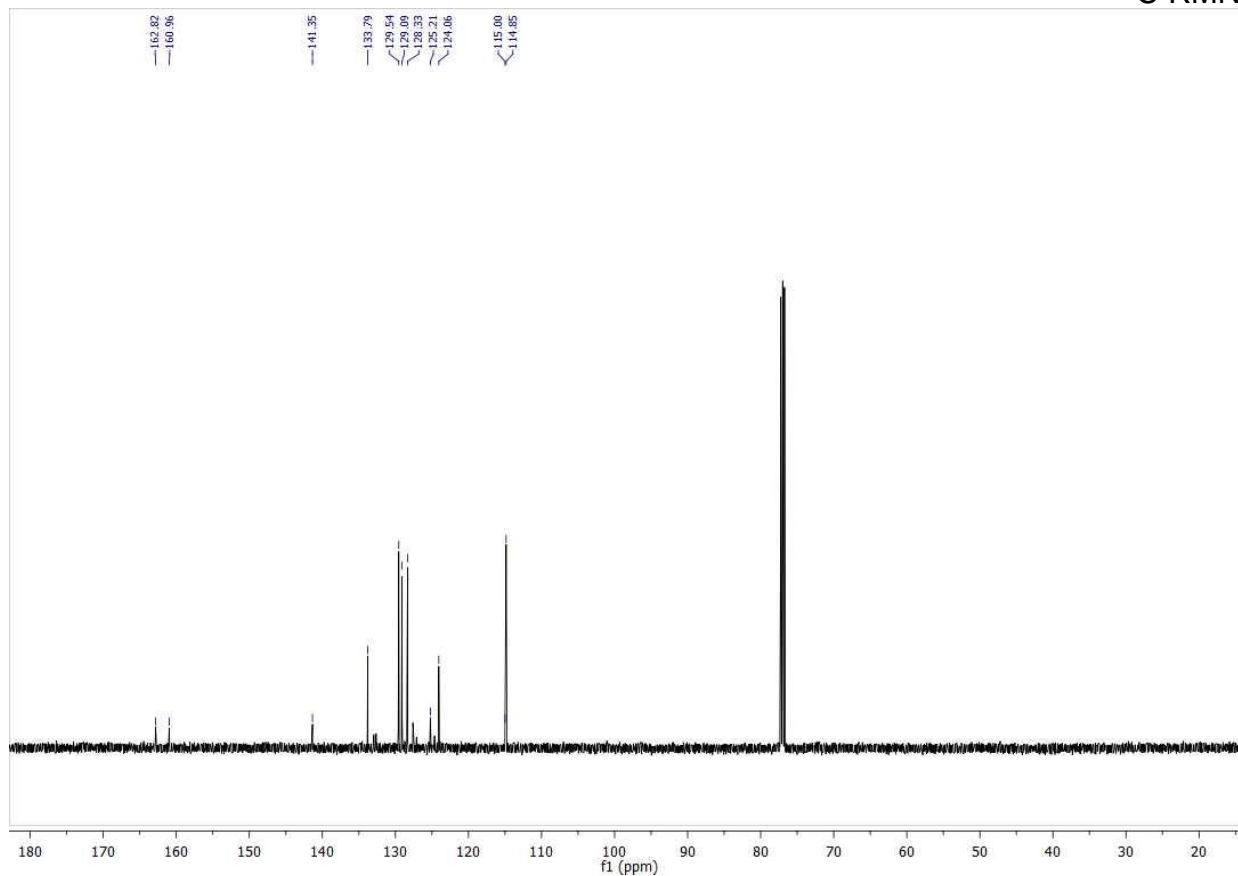
¹³C RMN



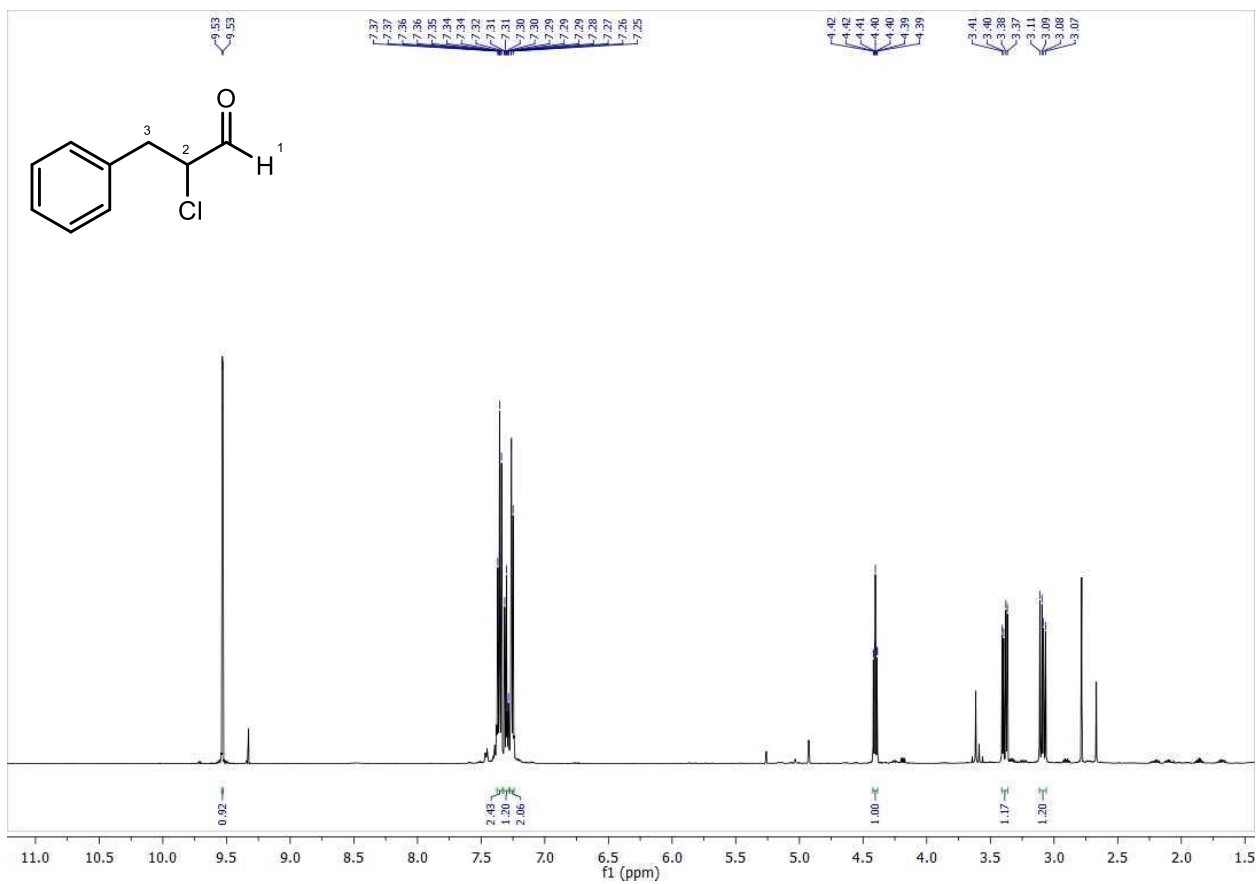
(Z)-2-phenyl-4-(2-phenylhydrazineylidene)oxazol-5(4H)-one, 21.



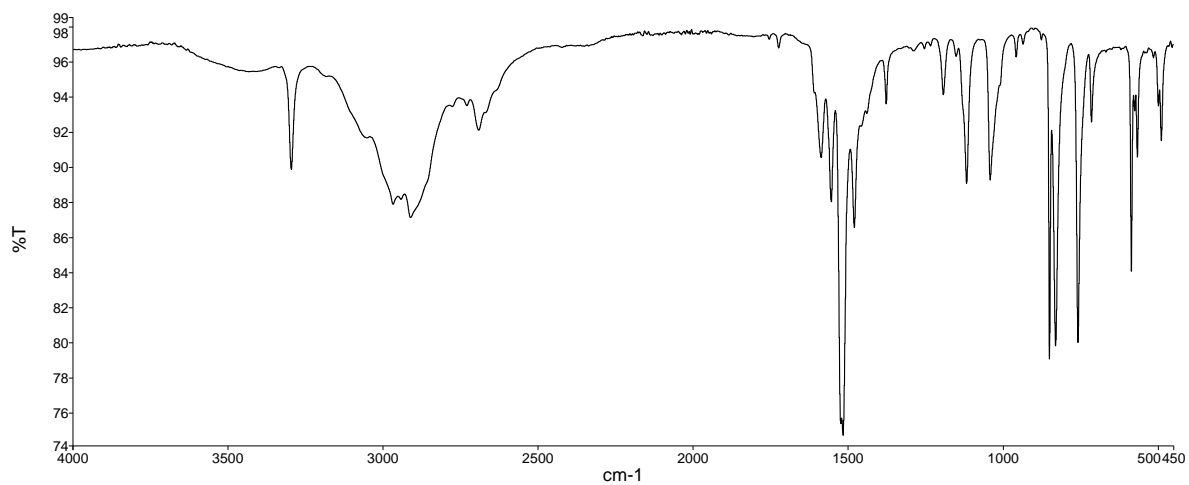
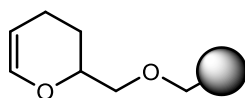
¹³C RMN



2-chloro-3-phenylpropanal, 23.

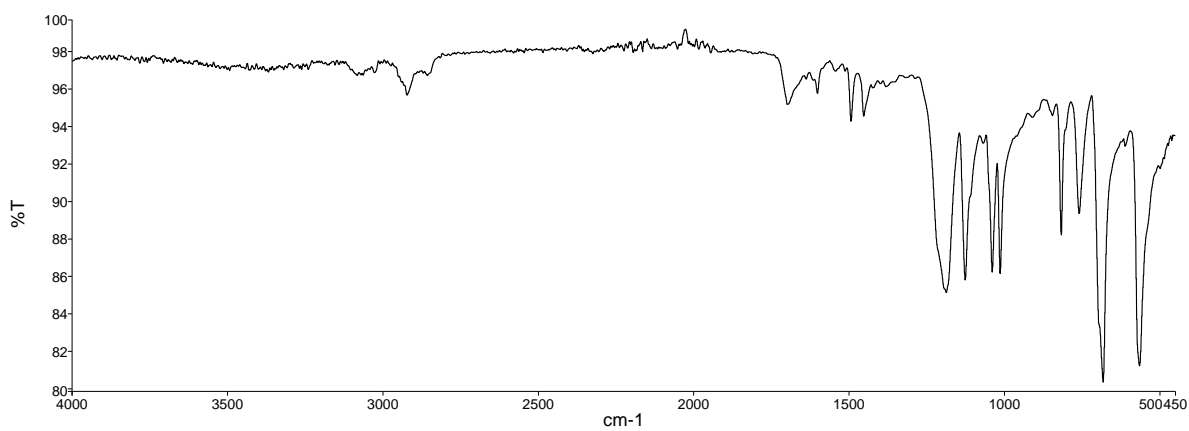
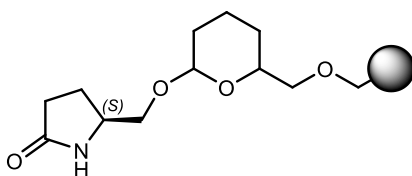


MR-DHP.



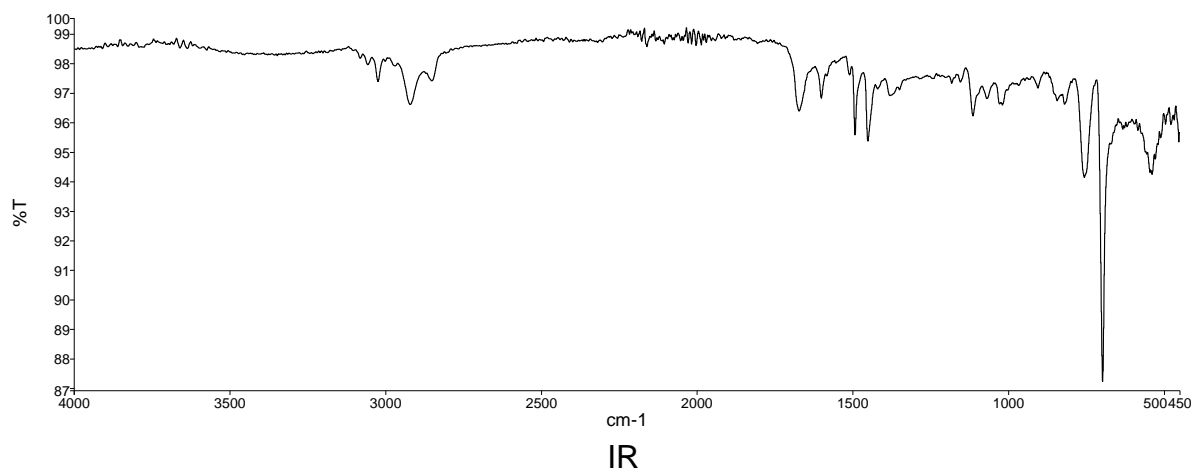
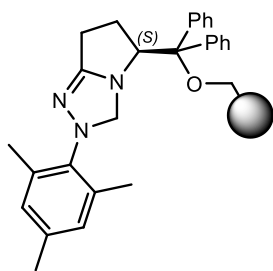
IR

Resin VI



IR

Resin IIa



Resin IIb

