

R. 10.132

1088289

+ / 683



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**Una nueva estrategia de umpolung de formaldehído.
Adición nucleofílica de sus dialquilhidrazonas a
compuestos carbonílicos.**

Memoria presentada por la
Licenciada M^aCarmen Pareja Torres
para optar al grado de Doctor en
Química

Sevilla, Junio 1998

73 210
23 JUN. 1998





DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

**FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

VºBº La Directora de la Tesis

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Rosario Fernández", written over a horizontal line.

Fdo. Dra. Rosario Fernández
Fernández, Profesora Titular del
departamento de Química Orgánica
de la Universidad de Sevilla.

VºBº El Director de la Tesis

A handwritten signature in black ink, appearing to read "José Mª Lassaletta Simon", written over a horizontal line.

Fdo. José Mª Lassaletta Simon,
Colaborador Científico del C.S.I.C.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES GENERALES	5
III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
III.1. Adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a aldehídos.	11
III.1.1. Introducción.	11
III.1.2. Adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a aldehídos simples.	12
III.1.3. Adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a α -alcoxialdehídos derivados de azúcar.	20
III.1.3.1. Síntesis de las cianohidrinas 27-29.	23
III.1.3.2. Síntesis de los α -benciloxialdehídos 33-35, α -benciloxialcoholes 36-37 y α -benciloxinitrilos 38-40.	25
III.1.3.3. Transcurso estereoquímico de la adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a α -alcoxialdehídos derivados de azúcar.	27
III.2. Adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a trifluorometil-cetonas. Síntesis de α -hidroxi- α -trifluorometilaldehídos, -ácidos y -nitrilos.	29
III.2.1. Introducción.	29
III.2.2. Adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a tri-fluorometilcetonas.	29
III.2.2.1. Optimización de las condiciones de adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a trifluorometilcetonas.	32
III.2.3. Síntesis de α -trifluorometilaldehídos, -ácidos y nitrilos.	40

III.2.3.1. Síntesis de las α -benciloxi- α - α -metoxi- α -trifluorometilhidrazonas 57-60.	40
III.2.3.2. Síntesis de α -benciloxi- α -trifluorometilnitrilos 61-65.	42
III.2.3.3. Síntesis de α -benciloxi- α -trifluorometilaldehídos 66-70.	44
III.2.3.4. Síntesis de ácidos α -metoxi- α -trifluorometilcarboxílicos 71-74.	46
III.2.4. Transcurso estereoquímico de la adición de la HFSAPP (1f) a trifluorometilcetonas.	48
IV PARTE EXPERIMENTAL	55
IV.1. Métodos generales.	55
IV.2. Materias primas.	58
IV.2.1. Productos comerciales.	58
IV.2.2. Disolventes.	59
IV.2.3. Sustancias de partida.	60
IV. 3. Adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a aldehídos.	65
IV.3.1. Adición de las hidrazonas 1a,b a los aldehídos 2-8.	65
IV.3.2. Adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a α -alcoxialdehídos derivados de azúcares.	76
IV.3.2.1. Adición de las hidrazonas 1a-d a los aldehídos 19-21.	76
IV.3.2.2. Síntesis de las cianohidrinas 27-29 por oxidación de las α -hidrazonas 22b, 23b, y (S)-24b con monoperoxifalato de magnesio (MMPP).	93
IV.3.2.3. Síntesis de aldehídos, alcoholes, y nitrilos O-protegidos a partir de las α -hidroxihidrazonas 22-24 convenientemente protegidas.	98

IV.3.2.3.1. Síntesis de las α -benciloxihidrazonas 30-32.	98
IV.3.2.3.2. Desprotección de las α -benciloxihidrazonas 30-32. Síntesis de los α -benciloxialdehídos 33-35.	103
IV.3.2.3.3. Desprotección de las α -benciloxidrazonas 30 y 31. Síntesis de los α -benciloxialcoholes 36 y 37.	105
IV.3.2.3.4. Oxidación con monoperoxiftalato de magnesio (MMPP) de las α -benciloxihidrazonas 30-32. Síntesis de los nitrilos 38-40.	110
IV.4. Adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a trifluorometilcetonas.	116
IV.4.1. Adición de las hidrazonas 1a-c y 1e-g a las trifluorometilcetonas 42-46.	116
IV.4.2. Síntesis de α -hidroxi- α -trifluorometilnitrilos, -aldehídos y ácidos <i>O</i> -protegidos.	140
IV.4.2.1. Protección de α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas.	140
IV.4.2.1.1. Síntesis de las α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazonas 52-56.	140
IV.4.2.1.2. Síntesis de las α -metoxi- α -trifluorometilhidrazonas 57-60	151

IV.4.2.2. Síntesis de los α -benciloxi- α -trifluorometilnitrilos 61-65 mediante oxidación de las α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazonas 52-56 con monoperoxifalato de magnesio (MMPP).	160
IV.4.2.3. Síntesis de α -benciloxi- α -trifluorometilaldehídos <i>O</i> -protegidos.	164
IV.4.2.3.1. Síntesis de los α -benciloxi- α -trifluorometilaldehídos 67 y 68 por reducción de los α -benciloxi- α -trifluorometilnitrilos 62 y 63.	164
IV.4.2.3.2. Síntesis de los α -benciloxi- α -trifluorometilaldehídos 66-70 mediante desprotección de las α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazonas 52-56.	166
IV.4.2.4. Síntesis de los ácidos α -metoxi- α -trifluorometilcarboxílicos 71-74 a partir de las α -metoxi- α -trifluorometilhidrazonas 57-60.	170
V CONCLUSIONES	201
VI BIBLIOGRAFÍA	203

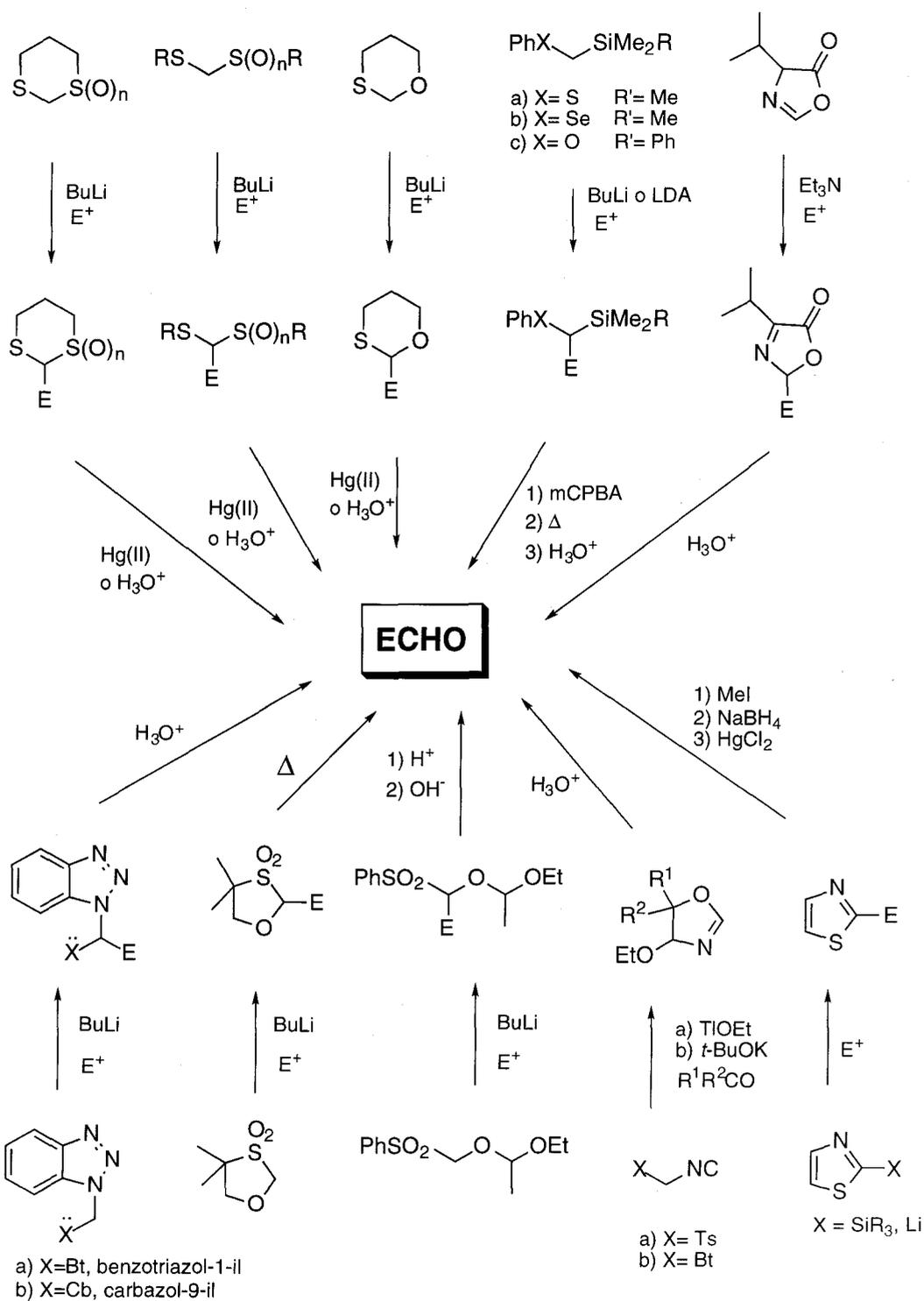
I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

En la síntesis de estructuras moleculares complejas de interés biológico o farmacológico resulta de especial importancia el desarrollo de nuevas reacciones de formación de enlaces carbono-carbono entre unidades más simples. Entre ellas son de destacar las reacciones que implican la introducción de un átomo de carbono funcionalizado en un esqueleto molecular dado. En este contexto, el grupo formilo es uno de los grupos funcionales más útiles y versátiles a considerar. El doble enlace carbono-oxígeno, cuya polarización determina su reactividad, es el centro reactivo de numerosas reacciones de formación de enlaces carbono-carbono así como de transformación en otros numerosos grupos funcionales.

Aunque el anión formilo ($^{-}\text{CH}=\text{O}$) es una especie conocida, su inestabilidad impide su uso directo en síntesis. De ahí que se hayan desarrollado diversas metodologías basadas en el uso de diferentes equivalentes sintéticos que poseen la función carbonílica enmascarada (Esquema 1).¹ La mayoría de las estrategias de formilación nucleofílica desarrolladas se basan en la construcción de estructuras de fórmula general $\text{X-CH}_2\text{-Y}$ (siendo X e Y grupos con capacidad para estabilizar una carga negativa contigua), que posteriormente son tratadas con bases fuertes (generalmente BuLi ó LDA) para generar carbaniones estabilizados capaces de reaccionar con sustratos electrofílicos. Existen dos únicas excepciones a esta estrategia general. La primera de ellas es el 2-(trimetilsilil)tiazol (2-TST),² que reacciona con diversos electrófilos de carbono (cetenas, cloruros de acilo, aldehídos e iones azolio) en condiciones suaves para dar los correspondientes tiazoles 2-sustituídos con rendimientos bastante aceptables, pero la desprotección de los mismos requiere un complejo proceso que implica N-metilación, reducción con borohidruro sódico e hidrólisis en presencia de cloruro de mercurio (II). El segundo ejemplo lo constituye la 4-isopropil-2-oxazolin-5-ona,³ cuyo anión, generado en presencia de cantidades catalíticas de trietilamina, reacciona con olefinas electrofílicas y aldehídos dando rendimientos moderados de los correspondientes productos de adición, que son hidrolizados mediante ácidos diluidos.

A pesar de la amplia gama de posibilidades disponibles, los métodos descritos ofrecen soluciones satisfactorias en un número reducido de casos y se encuentran en general sujetos a varias limitaciones: a) la necesidad de una base fuerte para generar el nucleófilo, b) la incompatibilidad o falta de selectividad de dicho anión frente a diversos grupos funcionales presentes en la molécula y c) en muchos casos, la dificultad para eliminar X e Y para la liberación de la función carbonílica.



Esquema 1

En nuestro grupo hemos desarrollado un nuevo procedimiento de formilación que se basa en una secuencia sintética con dos etapas clave:

1) Adición nucleofílica de dialquilhidrazonas del formaldehído (DAHf) a compuestos con dobles enlaces activados.

2) Liberación de la función carbonílica mediante desprotección selectiva del grupo dialquilhidrazona de los correspondientes productos de adición.

La novedad del enfoque estratégico reside fundamentalmente en el carácter *neutro* de las DAHF como equivalentes del anión formilo, lo que les confiere características particulares y resuelve las dificultades que presentan otras metodologías. Una virtud adicional del método reside en la posibilidad de llevar a cabo una versión quiral del mismo mediante la utilización de hidrazonas del formaldehído derivadas de aminas ópticamente puras, pudiéndose obtener el producto con la estereoquímica deseada, debido a que ambos enantiómeros del auxiliar quiral empleado se preparan con facilidad. La versatilidad sintética de estos reactivos se pone además de manifiesto por su equivalencia adicional con el grupo ciano.

Dentro de este Proyecto de Investigación, en esta Tesis Doctoral se ha estudiado la reacción de adición de las dialquilhidrazonas del formaldehído a compuestos carbonílicos de distinta naturaleza.

La investigación realizada, cuyos resultados se recogen en el Apartado III de esta Memoria, se han estructurado en los siguientes puntos:

1) Optimización del proceso de adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a aldehídos simples (Apartado III.1.2.).

2) Optimización del proceso de adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a α -alcoxialdehídos derivados de azúcares (Apartado III.1.3)

3) Síntesis diastereoselectiva de cianohidrinas, α -benciloxialdehídos, α -benciloxialcoholes y α -benciloxinitrilos mediante desprotección de α -hidroxihidrazonas (Apartados III.1.3.1. y III.1.3.2)

3) Desarrollo y optimización del proceso de adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a trifluorometilcetonas (Apartado III.2.2.).

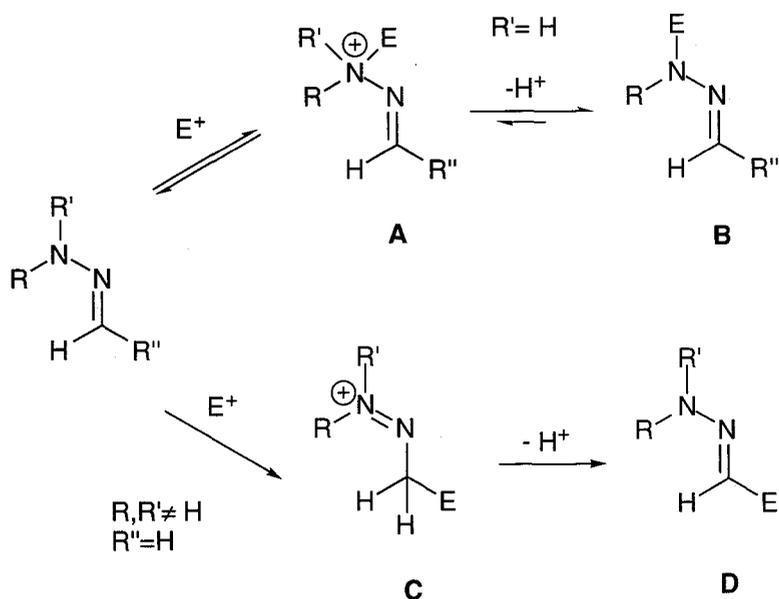
4) Síntesis enantioselectiva de α -trifluorometilaldehídos, -ácidos y -nitrilos (Apartado III.2.3.)

Los antecedentes generales sobre adiciones de dialquilhidrazonas de formaldehído a compuestos con dobles enlaces activados se recogen en el Apartado II. La Parte Experimental constituye el Apartado IV; en el Apartado V se presentan las Conclusiones, y finalmente en el Apartado VI se presenta la Bibliografía empleada.

II. ANTECEDENTES GENERALES

II. ANTECEDENTES GENERALES

Las hidrazonas son nucleófilos ambidentes que pueden reaccionar con electrófilos tanto en el nitrógeno amínico como en el carbono azometínico, siendo normalmente el centro nitrogenado el que presenta mayor nucleofilia (Esquema 2). Parece razonable suponer que en las dialquilhidrazonas del formaldehído, en las que el nitrógeno se encuentra bloqueado y en las que la congestión estérica del carbono azometínico se encuentra minimizada, la nucleofilia de este último centro se vea incrementada.



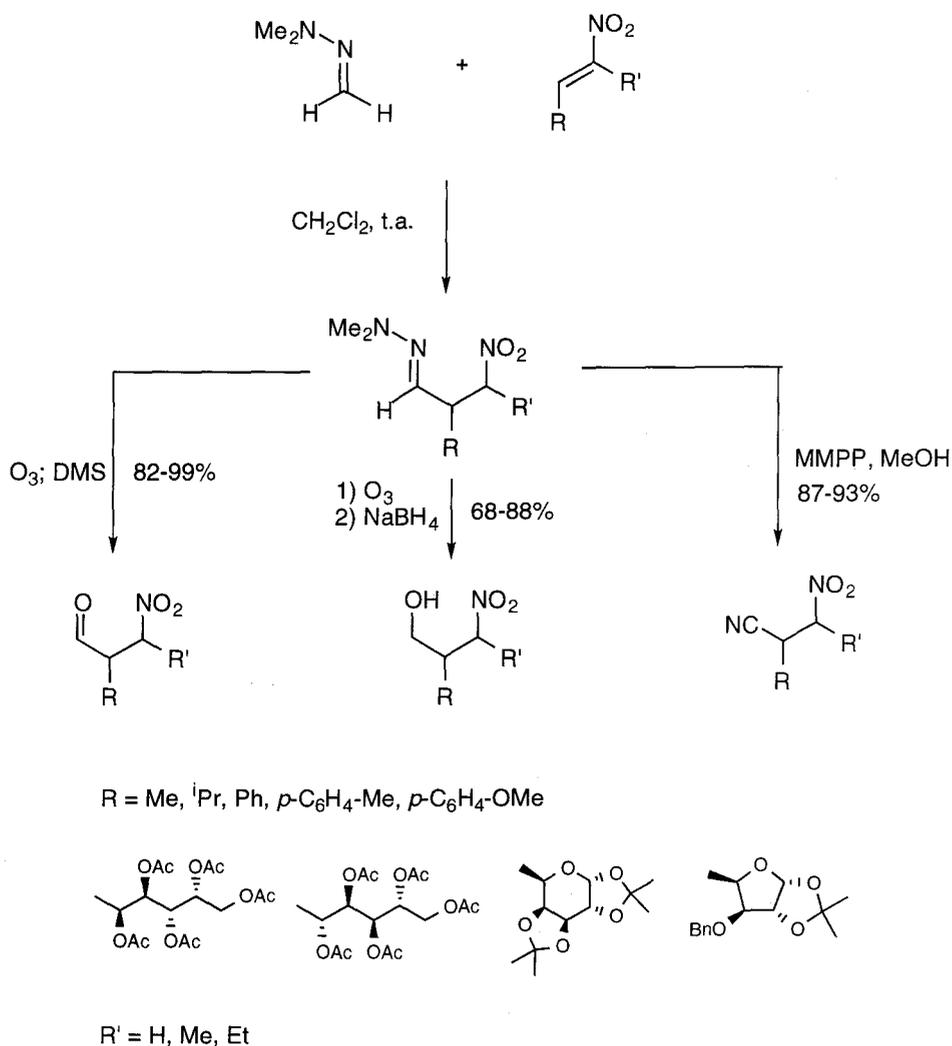
Esquema 2

Aunque existen precedentes aislados que demuestran el carácter de azaenammina de hidrazonas derivadas de aldehídos,⁴ el potencial sintético de los derivados del formaldehído en este contexto no tiene precedentes descritos en la literatura.

En un Proyecto en desarrollo en nuestro grupo hemos encontrado que los factores anteriormente comentados potencian de manera efectiva el carácter nucleofílico de las dialquilhidrazonas del formaldehído, posibilitando la adición a diversos compuestos con dobles enlaces activados.

Así, la adición de Michael de la dimetilhidrazona del formaldehído (DMHF) a electrófilos fuertes como son los nitroalquenos se produjo espontáneamente, es decir,

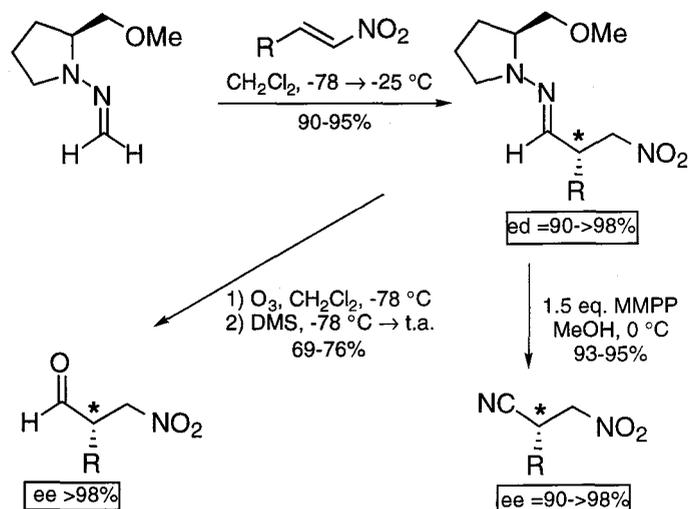
sin necesidad de base o catalizador, y los correspondientes aductos se aislaron con elevados rendimientos. (Esquema 3).⁵



Esquema 3

Las condiciones de reacción se optimizaron utilizando nitroolefinas sencillas alifáticas y aromáticas y el procedimiento se aplicó posteriormente a la síntesis de diversos nitrozúcares ramificados de cadena larga por reacción con nitroolefinas derivadas de azúcares. En este último caso, la presencia del centro estereogénico en la posición α originó altos niveles de diastereoselección en la adición.

En la versión quiral de esta metodología, utilizando hidrazonas del formaldehído ópticamente puras, concretamente las hidrazonas derivadas de la (*S*)- y (*R*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina (HFSAMP y HFRAMP) y nitroolefinas sencillas se obtuvieron los correspondientes productos de adición con elevados rendimientos y altos excesos diastereoméricos (Esquema 4).

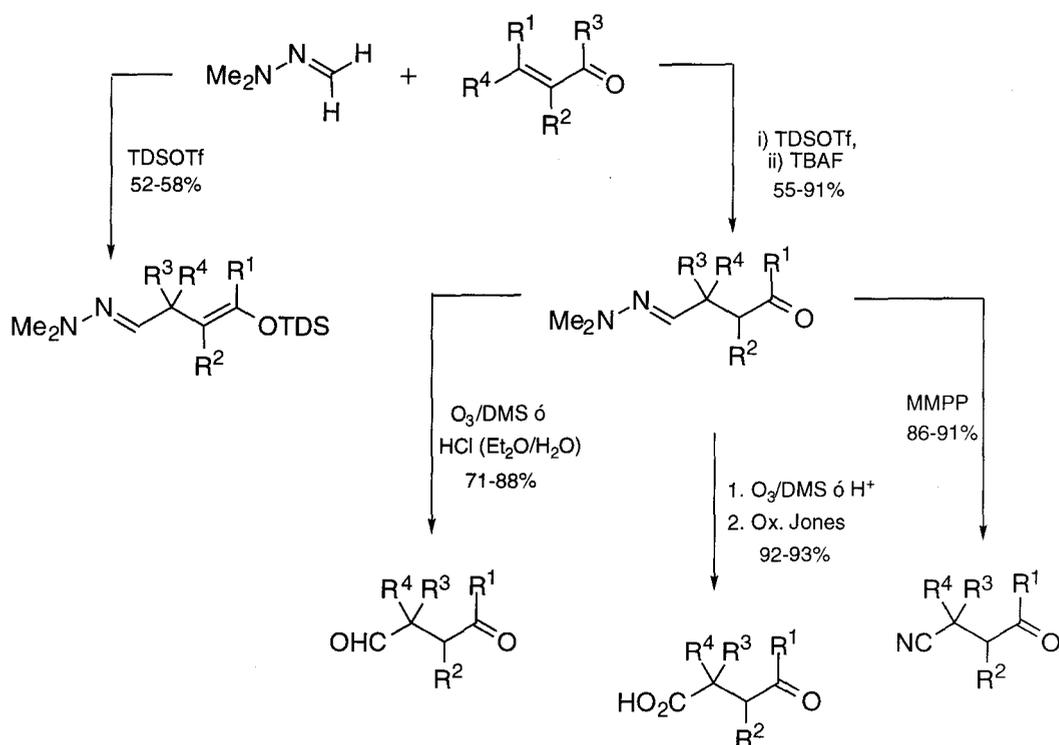


Esquema 4

La ozonólisis de las β-nitrodialquilhidrazonas ó alternativamente su tratamiento con monoperóxido de magnesio (MMPP)⁶ permitió la desprotección selectiva del grupo dialquilhidrazona y la obtención de los correspondientes β-nitroaldehídos y β-nitronitrilos, respectivamente, con excelentes rendimientos y con retención de la configuración (Esquemas 3 y 4). Finalmente, se aplicó el concepto de doble inducción asimétrica para la reacción entre hidrazonas quirales y nitroalquenos quirales, que permitió la síntesis de aductos polifuncionales con niveles de diastereoselección óptimos (*ed*>96%) cuando se hacen reaccionar los pares consonantes. El hecho de que la inducción originada por la hidrazona sea muy superior a la que produce el alqueno permite preparar compuestos que poseen la quiralidad contraria a la que induce este último.

Por otra parte, la reacción de adición de la dimetilhidrazona del formaldehído a cetonas α,β-insaturadas se llevó a cabo de una manera efectiva utilizando triflato de trialquilsililo como promotores (Esquema 5).⁷ Tanto los silenoléteres, productos primarios de la adición 1,4, como las correspondientes cetonas desprotegidas obtenidas por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio, pudieron obtenerse con buenos rendimientos. La desprotección de las 4-oxohidrazonas por ozonólisis o tratamiento con HCl proporcionó compuestos 1,4-dicarbonílicos, caracterizados en

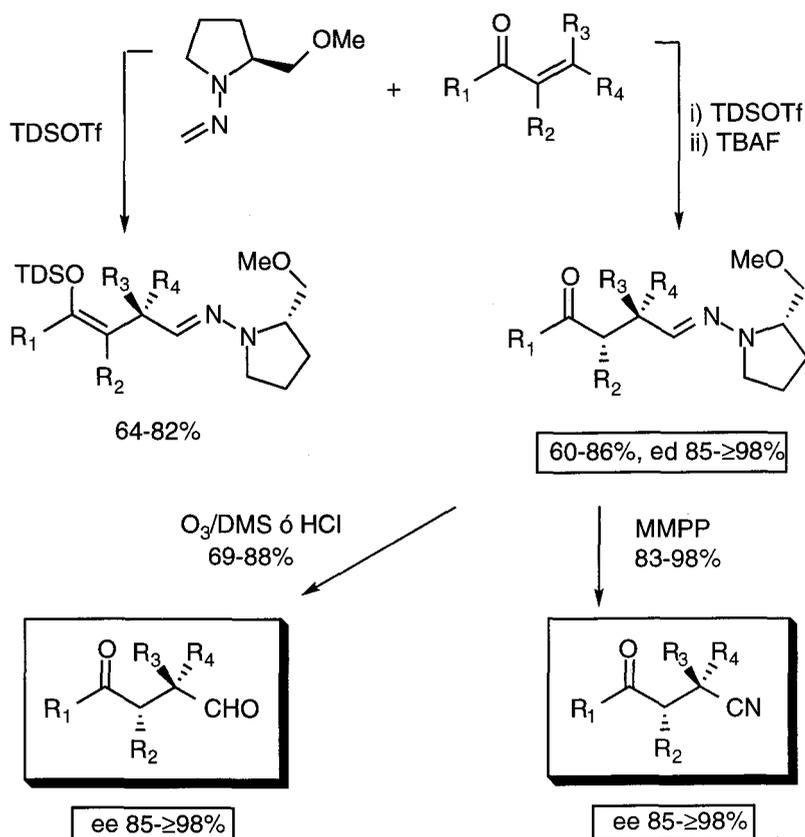
algunos casos como sus correspondientes ácidos carboxílicos. Adicionalmente, la desprotección oxidativa con MMPP permitió la obtención efectiva de los correspondientes 4-oxonitrilos.



Esquema 5

En la *versión quiral* de este procedimiento y utilizando la hidrazona del formaldehído del SAMP, tanto los silenoleteres como las 4-oxohidrazonas se aíslan con excelentes rendimientos y excesos diastereoméricos (Esquema 6). Las desprotecciones sin racemización a grupos formilo y ciano descritas para los sustratos racémicos dieron lugar a 4-oxoaldehídos y 4-oxonitrilos ópticamente enriquecidos de alto valor sintético. De los resultados obtenidos es conveniente destacar: 1) No se observan productos secundarios de adición 1,2 al carbonilo, que se forman frecuentemente en estos sistemas como productos de control cinético, 2) La reacción se puede realizar tanto sobre enonas cíclicas como acíclicas, 3) La adición a enonas b,b-disustituidas da lugar a productos que poseen centros *cuaternarios* quirales. 4) La estereoquímica del producto formado es independiente de la estereoquímica del doble

enlace C=C de la enona y se puede predecir, dada la uniformidad que se observa para distinto tipo de sustratos. 5) Eligiendo SAMP ó RAMP se puede acceder a ambas enantioformas de cada compuesto sintetizado.



Esquema 6

Como resumen, podríamos decir que se ha desarrollado una nueva metodología simple y efectiva para formilación y cianación mediante la adición de Michael de las dialquilhidrazonas del formaldehído.

Las ventajas de las dialquilhidrazonas del formaldehído son fundamentalmente que:

- poden ser preparadas fácil y económicamente,
- poden ser almacenadas con facilidad y sin requerir cuidados especiales,
- son reactivos neutros que, operando en condiciones suaves, resultan ser nucleófilos de gran eficiencia química frente a los sustratos estudiados, siendo compatibles con una amplia variedad de grupos funcionales, y

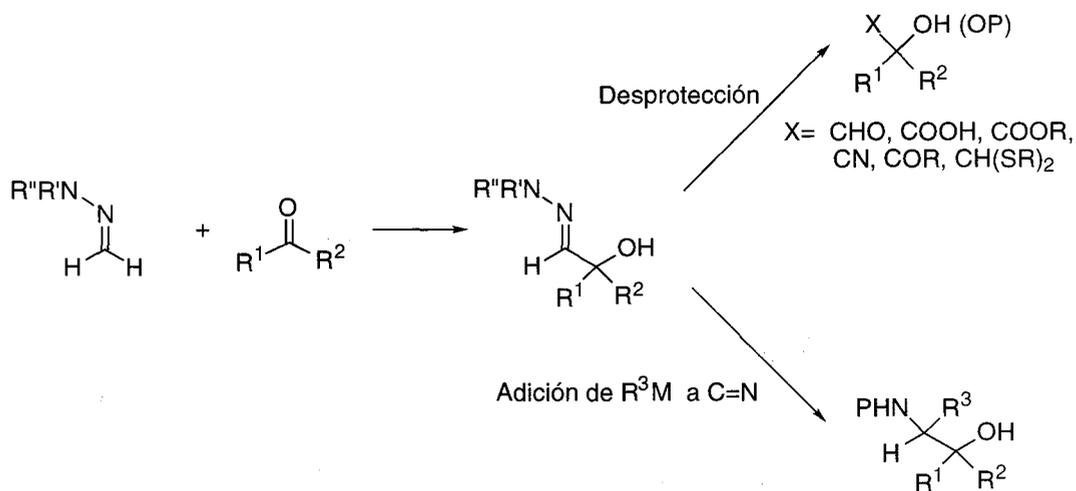
iv) pueden regenerar el grupo formilo o ciano de manera fácil y efectiva bajo condiciones que no afectan a una gran variedad de grupos funcionales ni a centros estereogénicos presentes en los sustratos.

El empleo de las hidrazonas quirales del formaldehído derivadas del SAMP y su enantiómera derivada del RAMP permiten el desarrollo de la versión quiral del procedimiento, pudiendo ser utilizadas para la síntesis enantioselectiva de compuestos muy diferentemente funcionalizados de interés.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

III. Resultados y discusión.

Con objeto de analizar las limitaciones del potencial sintético de las dialquilhidrazonas del formaldehído como nuevos reactivos nucleofílicos, ya puesto de manifiesto en las reacciones de adición de Michael comentadas anteriormente, en esta Tesis se ha estudiado la adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a compuestos carbonílicos de distinta naturaleza. Las α -hidroxihidrazonas productos de esta reacción constituirían compuestos polifuncionales de gran interés y versatilidad (Esquema 7). Por una parte, la desprotección del grupo dialquilhidrazona abriría una nueva vía para la obtención de compuestos α -hidroxicarbonílicos y derivados. Por otra parte, diversas transformaciones que se pueden llevar a cabo sobre el grupo dialquilhidrazona ampliarían las posibilidades sintéticas de estos sustratos, siendo de destacar entre ellas la adición estereoselectiva de reactivos organometálicos al doble enlace C-N de hidrazonas quirales,⁸ que permitiría, entre otras, la síntesis de 1,2-aminoalcoholes ópticamente activos de gran valor sintético.^{9,10}



Esquema 7

Los resultados obtenidos en esta investigación se comentan en los siguientes apartados de esta Memoria.

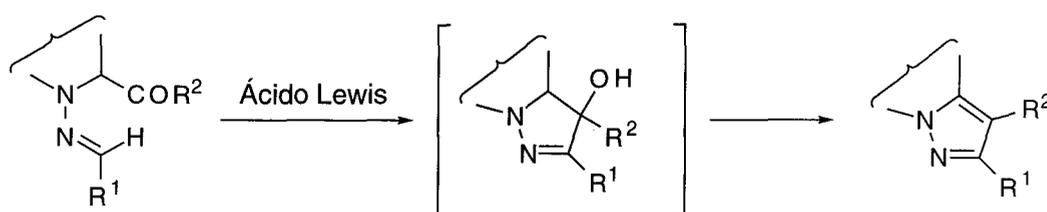
III.1. Adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a aldehídos.

III.1.1. Introducción.

La adición de un equivalente de formilo a aldehídos puede constituir una vía adecuada para la síntesis de compuestos α -hidroxicarbonílicos de interés (don). Entre ellos presentan una especial relevancia los α -hidroxialdehídos protegidos^{10,11} y las

cianohidrinás,¹² por ser productos de partida adecuados para la síntesis de productos naturales y diversos compuestos bioactivos.

En este contexto nos propusimos estudiar la reacción de dialquilhidrazonas del formaldehído con aldehídos de distinta naturaleza. El único precedente de la reactividad de hidrazonas frente a compuestos carbonílicos lo constituye las reacciones intramoleculares de adición del carbono azometínico de hidrazonas aromáticas a carbonilo en presencia de catalizadores de tipo ácido Lewis (Esquema 8).¹³



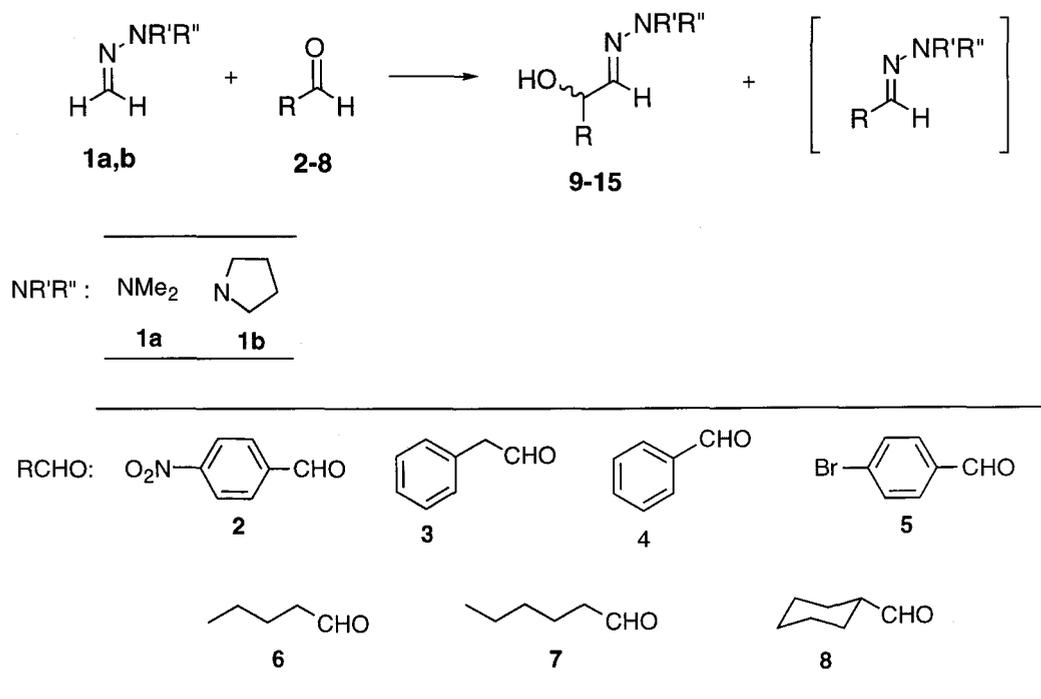
R¹ = Ar, R² = H, alquilo

Esquema 8

Los autores mencionan explícitamente en la publicación intentos infructuosos de realizar esta misma reacción intermolecularmente. Sin embargo, las enormes diferencias de reactividad ya puestas de manifiesto entre las dialquilhidrazonas derivadas de formaldehído y las de otros aldehídos nos llevaron a un estudio de esta posibilidad.

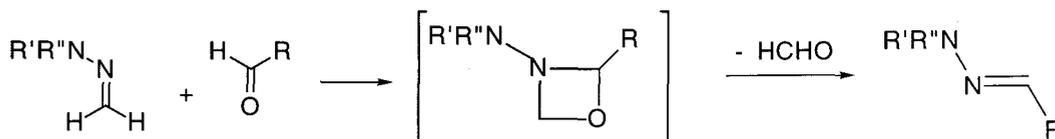
III.1.2. Adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a aldehídos simples.

Dados los precedentes anteriormente comentados se realizaron ensayos preliminares de adición de la dimetilhidrazona del formaldehído (DMHF, **1a**) y la hidrazona del formaldehído derivada de la 1-aminopirrolidina (HFAP, **1b**), fácilmente asequible a partir de la *N*-nitrosopirrolidina comercial, a aldehídos sencillos (Esquema 9).



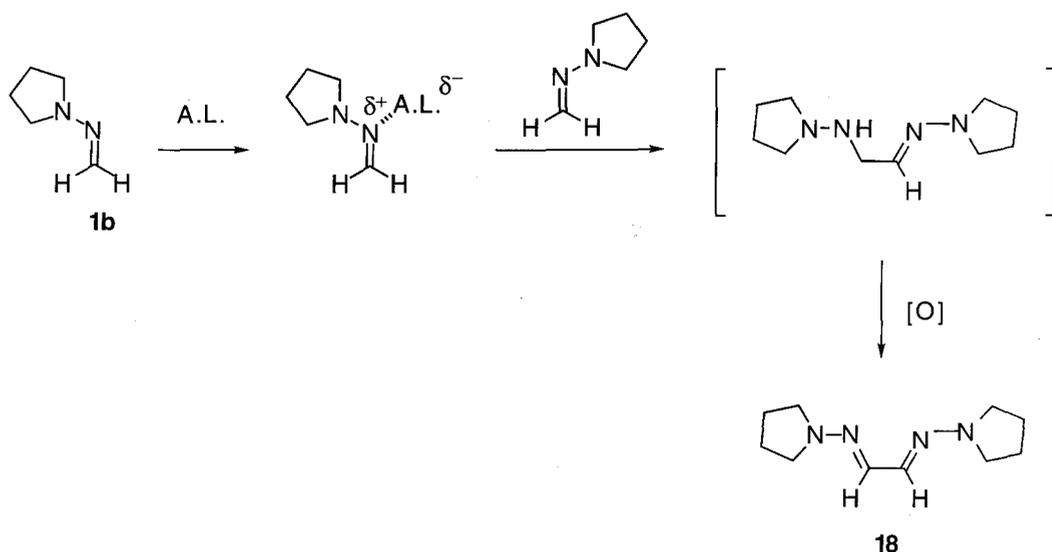
Esquema 9

Estos experimentos pusieron de manifiesto la necesidad de activación del carbonilo mediante catalizadores o promotores. Sin embargo, numerosos ensayos realizados en presencia de diversos ácidos de Lewis ($\text{F}_3\text{B}\cdot\text{OEt}_2$, TBDSOTf , TBDSOTf , SnCl_4 , ZnBr_2 , $p\text{-TsOH}$, HgCl_2) fallaron inicialmente debido a la inesperada formación de productos de transhidrazonación. La formación de estos productos puede explicarse considerando un mecanismo que supone sucesivos procesos de cicloadición y retrocicloadición, en concordancia con los resultados obtenidos en reacciones similares de heterocicloadición catalizadas por ácidos de Lewis (Esquema 10).¹⁴



Esquema 10

Adicionalmente, en numerosos experimentos realizados con la hidrazona derivada de la pirrolidina **1b** en presencia de ácidos de Lewis [ZnCl_2 , Et_2AlCl , SiO_2 , AlCl_3 , $(^t\text{BuO})_3\text{Al}$, EtAlCl_2] se aisló el compuesto **18** en proporciones variables. Esta transformación puede explicarse mediante el mecanismo representado en el Esquema 11, que supone la activación del sistema de hidrazona por complejación inicial del nitrógeno imínico de la hidrazona con el ácido de Lewis,¹⁵ que posibilita el ataque nucleofílico de otra molécula de hidrazona sin complejar. La posterior oxidación espontánea de la hidracinohidrazona obtenida conduciría al compuesto de estructura dimérica **18**, cuya formación está claramente favorecida por la extensión de la conjugación del sistema.



Esquema 11

Este resultado demuestra el carácter *camaleónico* de la hidrazona del formaldehído que, según las condiciones empleadas, puede actuar como nucleófilo, ó previa activación con ácidos de Lewis, como electrófilo frente a nucleófilos incluso débiles como es la propia hidrazona. A efectos prácticos y considerando exclusivamente reacciones de formación de enlaces carbono-carbono, la baja reactividad derivada de la relativa riqueza electrónica del sistema se ha traducido en que solo se han estudiado hasta la fecha adiciones al $\text{C}=\text{N}$ de nucleófilos fuertes de naturaleza organometálica.⁸ Las dificultades para realizar reacciones catalizadas por ácidos de Lewis en compuestos nitrogenados en general y en hidrazonas en particular se deben a la formación de fuertes complejos, que a menudo resultan en la descomposición de uno de los reactivos previa a la reacción de adición del nucleófilo carbonado. Sin embargo, a la vista del resultado expuesto parece posible suponer que la disminución de la congestión estérica en derivados del formaldehído se traduzca de

nuevo en un incremento de reactividad, de forma que la activación en condiciones mas suaves podría facilitar la adición a nucleófilos de tipo enamina, sililenoéteres, sililcetales de cetenas, etc.,¹⁶ compatibles con la presencia del ácido de Lewis. Este tema está siendo objeto de una investigación paralela en nuestro grupo.

El proceso de optimización de los resultados de la adición de las DAHF a los aldehídos simples, primer objetivo de esta Tesis, permitió la minimización de las reacciones laterales anteriormente comentadas mediante la activación con catalizadores de tipo Zn_2Cl y cloruro de mono y dietilaluminio (Esquema 9). De los resultados mas representativos obtenidos en estos ensayos de optimización, recogidos en la Tabla 1, se deducen varias conclusiones generales.

En primer lugar, en lo que se refiere a la naturaleza del promotor, los mejores resultados obtenidos para los aldehídos más reactivos se obtuvieron llevando a cabo la adición con 4 equivalentes de $ZnCl_2$ en CH_2Cl_2 , $0^\circ C$, y posterior quenching con $NaHCO_3$. Los aldehídos menos reactivos requirieron el uso de un promotor mas fuerte como el Et_2AlCl , llevándose a cabo en este caso la adición con 2,4 equivalentes en THF a $-78^\circ C$ y quenching con $NaOH$. En estos últimos ensayos la dilución se mostró también como un factor crítico, obteniéndose los mejores resultados utilizando 6 mL de disolvente por mmol del aldehído.

En relación a la naturaleza de la hidrazona, se observó que la hidrazona del formaldehído derivada de la 1-aminopirrolidina **1b** originaba menores proporciones del producto de transhidrazonación que la correspondiente dimetilhidrazona **1a**. Su mayor reactividad nucleofílica indica una deslocalización más efectiva del par de electrones libres del nitrógeno pirrolidínico en el sistema π , lo que trae consigo un aumento del carácter nucleofílico del carbono azometínico, de manera análoga a lo observado en las correspondientes enaminas de estructura relacionada.¹⁷

En cuanto a la proporción de los reactivos, se observaron rendimientos óptimos utilizando un exceso de hidrazona, siendo la proporción aldehído:hidrazona 1:2 la mas adecuada.

En lo que se refiere al orden de adición de los reactivos, los resultados óptimos se obtuvieron adicionando el promotor sobre la mezcla del aldehído y la hidrazona. Se llevaron a cabo inicialmente ensayos en blanco para analizar el comportamiento de ambos reactivos en presencia del promotor. En los ensayos en los que se puso el aldehído en presencia del promotor se observó una progresiva descomposición del mismo. Consecuentemente, ensayos de adición realizados añadiendo la hidrazona sobre el aldehído previamente complejoado con el promotor originaron pobres resultados. Por otra parte, en los ensayos en blanco que contenían la hidrazona y el promotor se observó una inmediata complejación de la hidrazona (c.c.f), que podía ser liberada tras quenching con el reactivo adecuado en cada caso. Ensayos de adición de aldehídos llevados a cabo sobre la hidrazona precomplejada no supusieron una mejora de los resultados.

Tabla 1. Adición de las hidrazonas **1a,b** a los aldehídos simples **2-8**.

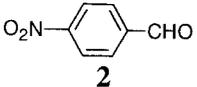
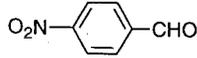
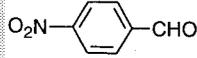
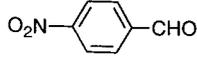
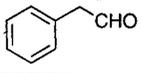
Entr	Aldehído 2-8	Hidrazona 1a,b (eq)	Disolvente	Promotor (eq)	T	Rdto. 9-15 (%)	Rdto. Transh (%)	Aldehído sin reac (%)
1	 2	1a	CH ₂ Cl ₂ (4 mL)	TfOTDMS (1 eq)	0°C→t.a.	-	16a , 60	-
2	 2	1a	CH ₂ Cl ₂ (4 mL)	ZnCl ₂ / Et ₂ O (4 eq)	t.a.	9a , 54	16a , 10	12
3	 2	1b	CH ₂ Cl ₂ (7 mL)	-	t.a.	9b , 33	16b , 30	-
4	 2	1b	CH ₂ Cl ₂ (7 mL)	ZnCl ₂ / Et ₂ O (2 eq)	0°C	9b , 54	16b , 13	10
5	 2	1b	CH ₂ Cl ₂ (7 mL)	ZnCl ₂ / Et ₂ O (4 eq)	0°C	9b , 81	16b , 11	8
6	 2	1b	THF (6 mL)	Et ₂ AlCl (2,4 eq)	-78°C	9b , 42	Trazas	5-10
7	 3	1b	CH ₂ Cl ₂ (7 mL)	ZnCl ₂ / Et ₂ O (4 eq)	0°C	10b , 72	Trazas	-

Tabla 1. Cont

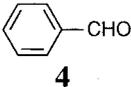
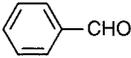
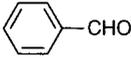
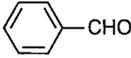
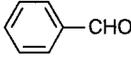
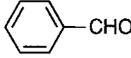
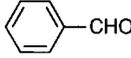
Entr	Aldehído 2-8	Hidrazona 1a,b (eq)	Disolvente	Promotor (eq)	T	Rdto. 9-15 (%)	Rdto. transh. (%)	Aldehído sin reac (%)
8		1b	CH ₂ Cl ₂ (7 mL)	ZnCl ₂ / Et ₂ O (4 eq)	0°C	Trazas		
9		1b	CH ₂ Cl ₂ (3 mL)	Et ₂ AlCl (1,2 eq)	-78°C	11b , 31	-	19?
10		1b	THF (4 mL)	Et ₂ AlCl (1 eq)	-78°C	11b , 43	-	21
11		1b	THF (4 mL)	Et ₂ AlCl (1,5 eq)	-78°C	11b , 52	-	Trazas
12		1b	THF (3 mL)	Et ₂ AlCl (2,4 eq)	-78°C	11b , 33	-	10
13		1b	THF (6 mL)	Et ₂ AlCl (2,4 eq)	-78°C	11b , 51	-	Trazas
14		1b	THF (6 mL)	Et ₂ AlCl (2,4 eq)	-78°C	11b , 25	-	30

Tabla 1. Cont

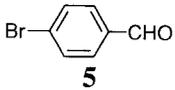
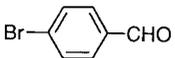
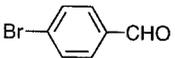
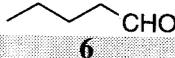
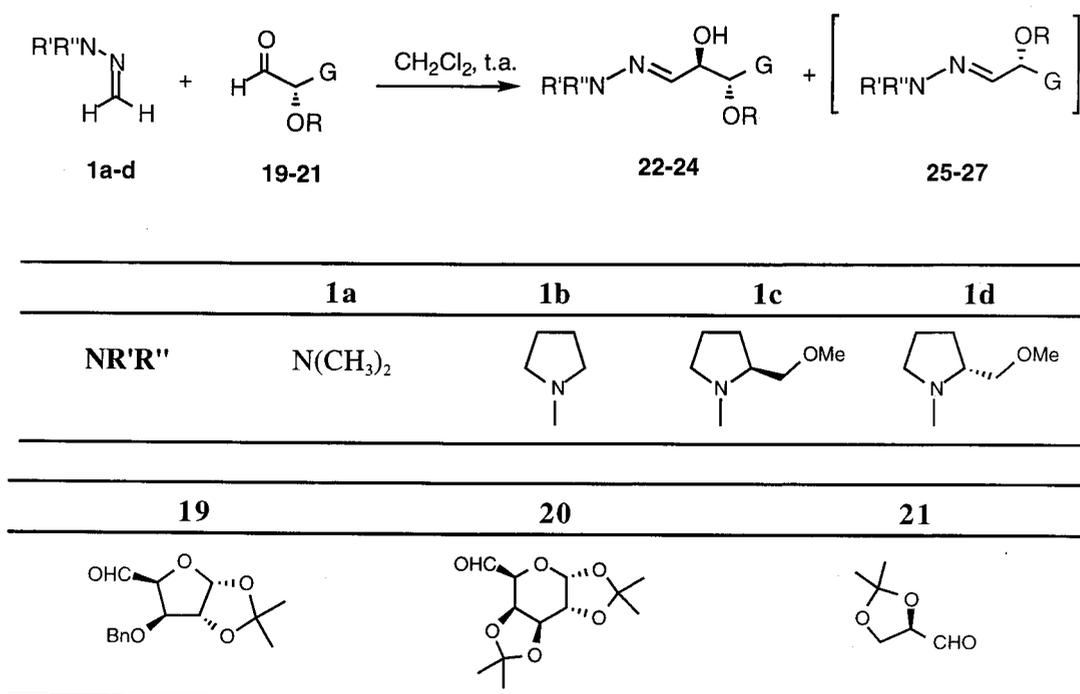
Entr	Aldehído 2-8	Hidrazona 1a,b (eq)	Disolvente	Promotor (eq)	T	Rdto. 9-15 (%)	Rdto. transh. (%)	Aldehído sin reac (%)
15		1a	CH ₂ Cl ₂ (5 mL)	-	t.a.	-	17a, 58	-
16		1b	CH ₂ Cl ₂ (7 mL)	ZnCl ₂ / Et ₂ O (4 eq)	0°C	Trazas	-	-
17		1b	THF (6 mL)	Et ₂ AlCl (2,4 eq)	-78°C	12b, 54	-	37
18		1b	CH ₂ Cl ₂ (7 mL)	ZnCl ₂ / Et ₂ O (4 eq)	0°C	13b, 52	Trazas	-
19		1b	THF (4 mL)	Et ₂ AlCl (1 eq)	-78°C	13b, 32	-	-
20		1b	THF (6 mL)	Et ₂ AlCl (2,4 eq)	-78°C	Trazas	-	-

Tabla 1. Cont.

Entr	Aldehído 2-8	Hidrazona 1a,b (eq)	Disolvente	Promotor (eq)	T	Rdto. 9-15 (%)	Rdto. transh. (%)	Aldehído sin reac
21	7	1b	CH ₂ Cl ₂ (7 mL)	ZnCl ₂ / Et ₂ O (4 eq)	0°C	14b, 32	-	-
22	7	1b	THF (4 mL)	Et ₂ AlCl (1 eq)	-78°C	14b, 63	-	-
23	7	1b	THF (4 mL)	Me ₂ AlCl (1 eq)	-78°C	14b, 57	-	-
24	8	1b	CH ₂ Cl ₂ (7 mL)	ZnCl ₂ / Et ₂ O (4 eq)	0°C	15b, 36	-	-
25	8	1b	THF (4 mL)	Et ₂ AlCl (1 eq)	-78°C	15b, 8	-	-
26	8	1b	THF (6 mL)	Et ₂ AlCl (2,4 eq)	-78°C	15b, 44	-	-

III.1.3. Adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a α -alcoxialdehídos derivados de azúcar.

La aplicación directa de la adición anteriormente comentada al campo de los α -alcoxialdehídos derivados de azúcares fue ensayada seguidamente. Los monosacáridos y sus derivados son empleados con frecuencia como sintones quirales para la síntesis estereoespecífica de diversos tipos de compuestos con múltiples centros estereogénicos.¹⁸ Entre los numerosos métodos en los que una unidad de carbohidrato puede ensamblarse en un sistema molecular dado, aquellas metodologías que incluyen como paso clave la formación de un enlace carbono-carbono entre un precursor enantioméricamente puro y un reactivo homologante versátil constituye un objeto de investigación preferente dentro de la síntesis orgánica.¹⁹



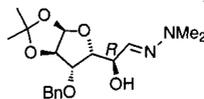
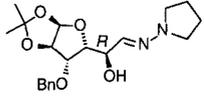
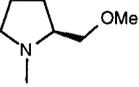
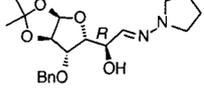
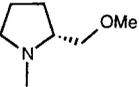
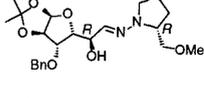
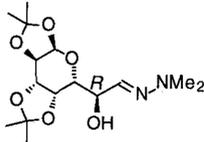
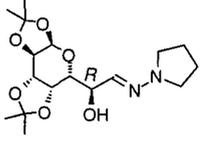
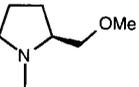
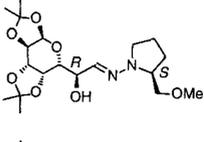
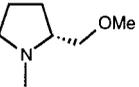
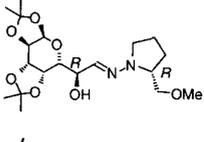
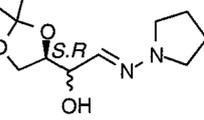
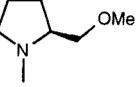
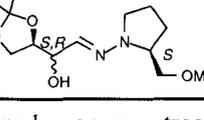
Esquema 12

Los primeros ensayos de adición a α -alcoxialdehídos derivados de azúcares asequibles se realizaron en las mejores condiciones obtenidas para la adición a aldehídos simples, y pusieron de manifiesto el cambio radical de reactividad

introducido por la presencia del grupo alcoxilo en posición α . Así, en los ensayos de adición utilizando como ácidos de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TDSOTf, *p*-TsOH y ZnBr_2 , los únicos productos obtenidos fueron los correspondientes a la reacción de transhidrazonación (**25-26**) (Esquema 12). De entre los ácidos ensayados, únicamente en la reacción con ZnCl_2 se observó la formación del producto de adición, aunque con una relación aducto:transhidrazona aún muy desfavorable. Sin embargo, paralelamente a esta modificación de los resultados de la reacción en presencia de promotores, se observó una modificación adicional, y en este caso favorable, de la reactividad en los ensayos llevados a cabo en ausencia de los mismos. Estos experimentos demostraron que en estos casos es posible la adición espontánea sin necesidad de activación adicional, observándose la formación de las correspondientes transhidrazonas sólo como productos secundarios.

La adición de las dialquihidrazonas del formaldehído **1a-d** a los α -alcoxialdehídos derivados de azúcar **19-21** se llevó a cabo en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, obteniéndose las α -hidroxihidrazonas **22-24** con los rendimientos y selectividades que se indican en la Tabla 2.

Tabla 2. Síntesis de las α -hidroxihidrazonas 22-24.

Hidraz	NR'R''	GCHO	Aducto 22-24	Rdto. (%) ^a	ed ^b (%)	Rdto. transh(%) ^a
1a	N(CH ₃) ₂	19		(R)-22a, 38	>95	25a, 51
1b		19		(R)-22b, 73	>95	Trazas
1c		19		(R)-22c, 80	>95	Trazas
1d		19		(R)-22d, 65 ^c	93	Trazas
1a	N(CH ₃) ₂	20		(R)-23a, 45	>95	26a, 38
1b		20		(R)-23b, 68	>95	26b, 20
1c		20		(R)-23c, 60	>95	26c, 11
1d		20		(R)-23d, 42 ^c	78	Trazas
1b		21		24b, 70 anti-24b, 54 sin-24b, 7	57	Trazas
1c		21		24c, 55		

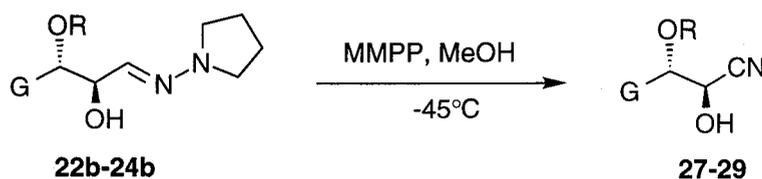
a) Producto puro aislado. b) Determinado por espectroscopía de ¹H-RMN y ¹³C-RMN. c) Mezcla inseparable de diastereoisómeros.

La α -D-xilodialdofuranosa **19** y la α -D-galactodialdopiranososa **20** originaron un único diastereoisómero de los correspondientes aductos, excepto en el caso del par 'mismatched' que conduce a la formación de **23d**. En la reacción 2,3-O-isopropilidén-D-gliceraldehído (**21**) con la hidrazona **1b**, que presenta la diastereoselección más baja, las hidrazonas *anti*-**24b** y *sin*-**24b** pudieron obtenerse diastereoisómicamente puras mediante separación por cromatografía en columna.

Los intentos de mejorar los rendimientos utilizando como disolvente MeOH, Et₂O ó THF supusieron un aumento de los tiempos de reacción, favoreciendo la formación de los productos de transhidrazonación. El mismo efecto se observó en los ensayos a baja temperatura (0°C), llevados a cabo en un intento de mejorar las estereoselectividades observadas.

Entre las hidrazonas ensayadas, los resultados mas favorables corresponden a la hidrazona **1b** derivada de la 1-aminopirrolidina. La dimetilhidrazona **1a** al ser menos reactiva proporciona una peor relación aducto: transhidrazona. Por otro lado, el uso de hidrazonas quirales derivadas de la (*S*)- y (*R*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina [HFSAMP (**1c**) y HFRAMP (**1d**)] no supusieron mejores diastereoselectividades o diferentes resultados estereoquímicos (ver Apartado III.1.3.3), lo que indica que la selectividad diastereofacial del aldehído es muy superior a la de las hidrazonas quirales. Sin embargo, la inversión de la estereoquímica en el centro hidroximetilénico adyacente al fragmento de hidrazona mediante oxidación del OH hasta la correspondiente cetona y reducción estereoselectiva en condiciones establecidas en la literatura,²⁰ permitiría la obtención de los correspondientes isómeros *sin*.

III.1.3.1. Síntesis de las cianohidrinas 27-29.

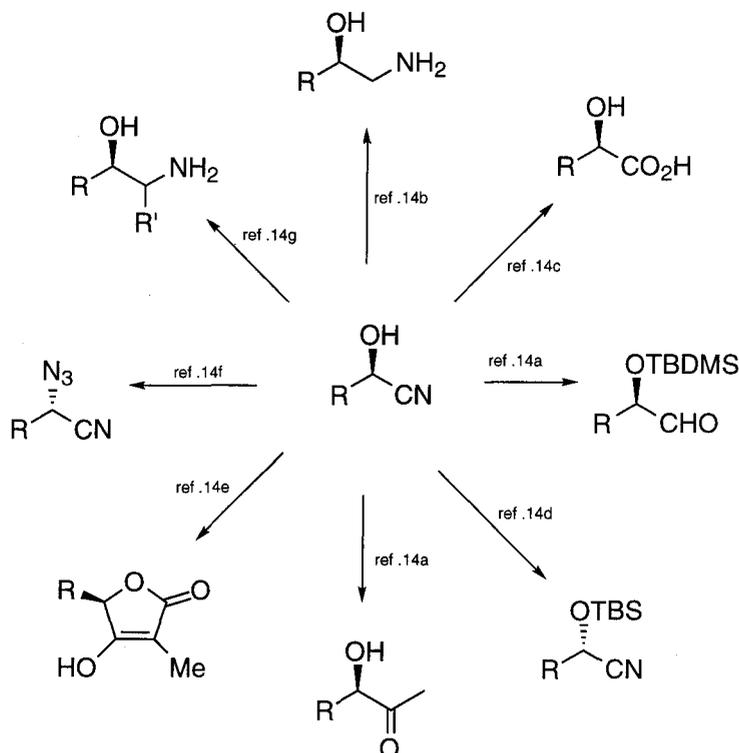


Esquema 13

La transformación de las hidrazonas **22b-24b** en sus correspondientes cianohidrinas **27-29** ha sido un objetivo prioritario en este trabajo, para la demostración efectiva de la utilidad sintética de la hidrazona del formaldehído derivada de la 1-aminopirrolidina como equivalente neutro del anión cianuro (Esquema 13).

Las cianohidrinas son sustratos de gran interés para la preparación de α -hidroxiácidos, α -hidroxialdehídos, α -hidroxicetonas β -aminoalcoholes, y otros

sinrones polifuncionales ópticamente activos, muchos de los cuales se encuentran presentes en numerosos productos naturales de interés (Esquema 14).^{12,21}



Esquema 14

Las rutas sintéticas mas frecuentes para la obtención de cianohidrinras ópticamente puras consiste en la adición diastereoselectiva de cianuro de trimetilsililo (u otros reactivos relacionados capaces de transferir cianuro²³) a compuestos carbonílicos quirales, ó la adición enantioselectiva de cianuro de trimetilsililo a aldehídos en presencia de catalizadores quirales.^{12,23}

En nuestro caso, para la obtención de las cianohidrinras **27-29** se utilizó el procedimiento puesto a punto en nuestro grupo de investigación²⁴ que, utilizando como agente oxidante monoperoxifitalato de magnesio hexahidratado (MMPP·6H₂O), permite la transformación efectiva de dialquilhazonas en nitrilos. En esta ocasión, la transformación se llevó a cabo en MeOH a -45°C. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.

Tabla 3. Síntesis de las cianohidrinas **27-29**.

α -Hidroxihidrazonas 19-21	Cianohidrinas 27-29	Rdto. (%) (e.d. %)
(R) - 22		(R) - 27 , 86 (\geq 95)
(R) - 20		(R) - 28 , 73 (\geq 95)
(S) - 21		(S) - 29 , 71 (\geq 95)

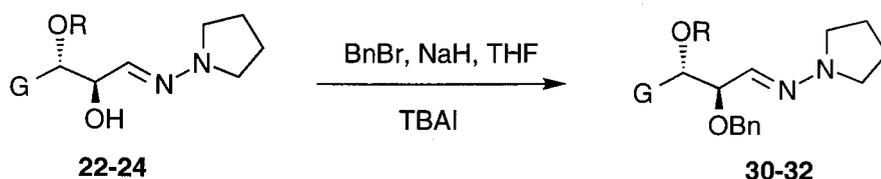
a) Determinado en el espectro de $^1\text{H-RMN}$.

Es importante destacar la ausencia de racemización en el proceso de desprotección, demostrada mediante el análisis de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$. La simplicidad de este procedimiento unido al uso de reactivos económicos, supone importantes ventajas respecto a los métodos existentes en la literatura.

III.1.3.2. Síntesis de los α -benciloxialdehídos **33-35**, α -benciloxialcoholes **36-37** y α -benciloxinitrilos **38-40**.

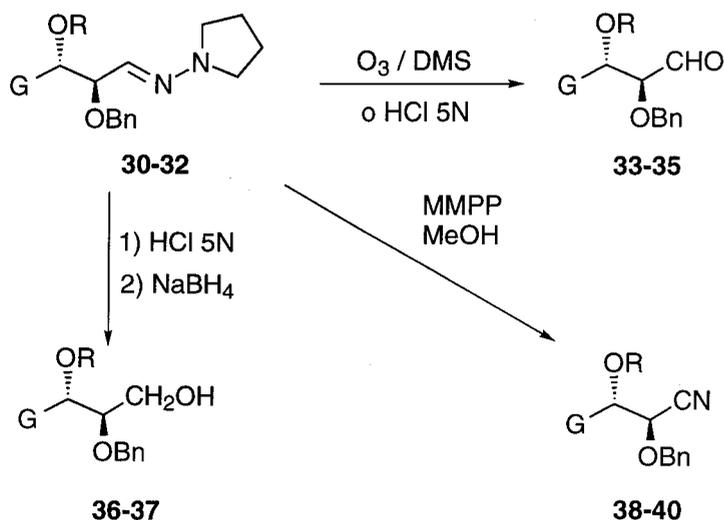
La transformación de las α -hidroxihidrazonas **22-24** en los α -hidroxialdehídos correspondientes ha constituido otro objetivo fundamental de esta investigación, ya que ilustra las posibilidades de la metodología como alternativa a los escasos métodos existentes¹⁹ para la elongación estereoespecífica de la cadena de aldosas en la síntesis de aldehídos polihidroxiados de cadena larga de interés en la síntesis de productos bioactivos.^{18,25}

Las transformaciones del grupo dialquilhidrazona requirieron la protección previa del grupo hidroxilo, que se llevó a cabo mediante bencilación (Esquema 15). Esta reacción se llevó a cabo con BnBr en THF, en presencia de NaH y yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) como catalizador, obteniéndose las correspondientes α -benciloxihidrazonas **30-32** con los rendimientos que se recogen en la tabla 4.



Esquema 15

Existen múltiples procedimientos descritos en la literatura para llevar a cabo la rotura oxidativa del doble enlace C-N.²⁶ En nuestro caso, la desprotección de las α -benciloxihidrazonas **30-32** mediante ozonólisis²⁷ y posterior tratamiento con Me₂S permitió obtener los α -benciloxialdehídos **33-35** con altos rendimientos y sin epimerización (Esquema 16).¹ Durante la reacción de ozonólisis el medio permanece neutro a lo largo de todo el proceso, lo que presenta especial interés para aquellos compuestos carbonílicos que poseen grupos sensibles a los ácidos o bases. Alternativamente, cuando los rendimientos obtenidos por este procedimiento fueron bajos, se utilizó hidrólisis con HCl 5N, siendo necesario en este caso emplear la mínima cantidad de ácido posible y temperaturas más bajas para evitar reacciones laterales



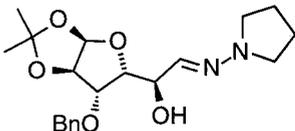
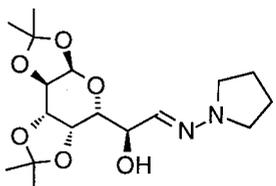
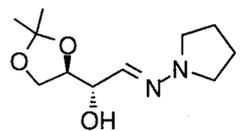
Esquema 16

¹ El aldehído **29** resultó ser inestable, caracterizándose como su correspondiente alcohol mediante tratamiento con HCl y posterior reducción *in situ* con NaBH₄.

Adicionalmente, las α -benciloxihidrazonas **30-32** se transformaron en otros derivados de interés. En primer lugar, la hidrólisis ácida y posterior reducción con NaBH_4 condujo a los dioles monoprottegidos **36-37**. Por otra parte, la desprotección de los compuestos **30-32** con MPPP^{24} a 0°C condujo a las cianohidrinias protegidas **38-40** con excelentes rendimientos.

Los resultados obtenidos para estas transformaciones se encuentran recogidos en la tabla 4.

Tabla 4. Síntesis de α -benciloxihidrazonas, α -benciloxialdehídos, α -benciloxialcoholes y α -benciloxinitrilos.

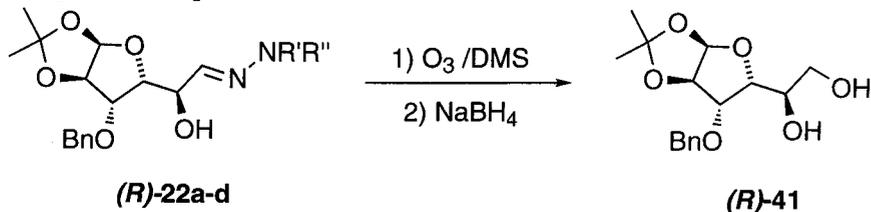
α -Hidroxihidrazonas	Rdto. 30-32 (%)	Rdto. 33-35 (%)	Rdto. 36-37 (%)	Rdto. 38-40 (%)
 (R)-22b	(R)-30 , 85	(R)-33 , 74 ^a	(R)-36 , 71	(R)-38 , 89
 (R)-23b	(R)-31 , 84	(R)-34 , 61 ^b	(R)-37 , 65	(R)-39 , 93
 (S)-24b	(S)-32 , 83	(S)-35 , 64 ^b	-	(S)-40 , 88

a) Obtenido por tratamiento con HCl . b) Obtenido por ozonólisis.

III.1.3.3. Transcurso estereoquímico de la adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a α -alcoxialdehídos derivados de azúcar.

Para llevar a cabo una comparación inicial del transcurso estereoquímico de la adición de las distintas hidrazonas estudiadas se llevó a cabo la ozonólisis de las α -hidroxihidrazonas derivadas de la xilosa (**22a-d**), seguida de reducción *in situ* con

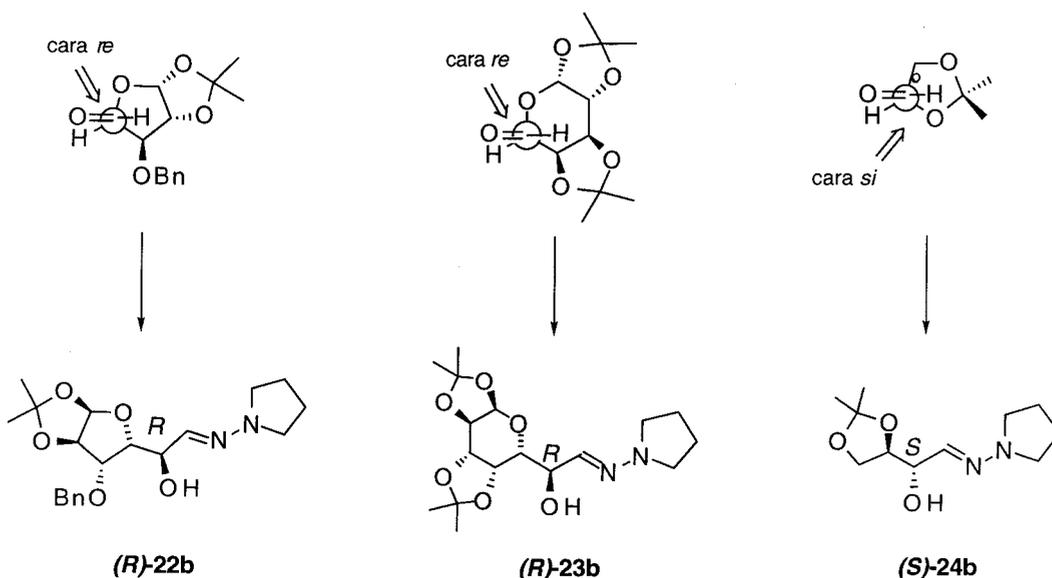
NaBH₄ (Esquema 17). En todos los casos el producto obtenido fue la 3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropilidén- α -D-glucofuranosa²⁸ (**41**). Este resultado confirma que la diastereoselectividad facial de los α -alcoxialdehídos es muy superior a la de las hidrazonas quirales empleadas.



Esquema 17

La determinación de la estereoquímica del nuevo centro estereogénico formado en las α -hidroxihidrazonas **22-24** se llevó a cabo por la comparación adicional con los datos de la literatura de los α -benciloxialdehídos derivados **33-35**,¹⁹ y en todos ellos es consistente con una selección *anti*-diasterofacial, en concordancia con el modelo de Felkin-Ahn para la adición nucleofílica a compuestos carbonílicos quirales.²⁹

La configuración asignada al isómero mayoritario de dichas α -hidroxihidrazonas, puede predecirse si consideramos que el ataque nucleofílico de las hidrazonas **1a-d** sobre los aldehído-azúcares, en las conformaciones indicadas en el esquema 18, se produce por la cara estéricamente menos impedida (*re* para los aldehídos **19** y **20** y *si* para **21**).



Esquema 18

III.2. Adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a trifluorometilcetonas. Síntesis de α -hidroxi- α -trifluorometilaldehídos, -ácidos y -nitrilos,

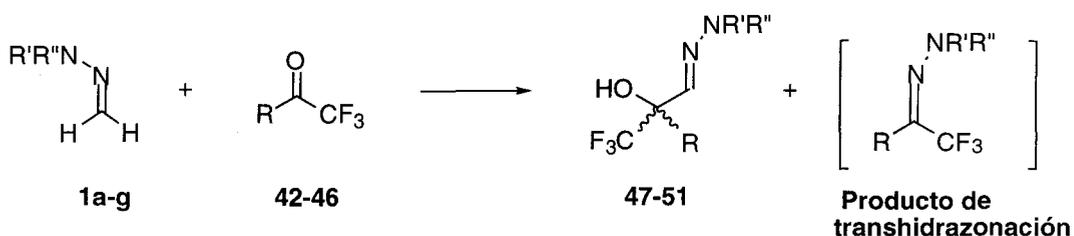
III.2.1. Introducción.

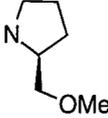
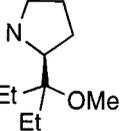
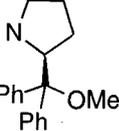
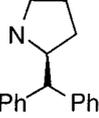
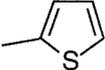
La introducción de uno o más átomos de fluor en posiciones específicas de sustratos orgánicos modifica sus propiedades fisicoquímicas, aumentando, por ejemplo, la estabilidad y la lipofilia. Una gran parte del comportamiento químico de estos compuestos puede racionalizarse en términos de la alta electronegatividad del átomo de flúor (4.0 en la escala de electronegatividad de Pauling), la gran fuerza del enlace carbono-flúor (108 kcal/mol), y la moderada tendencia a formar enlaces de hidrógeno.³⁰ En muchos otros casos, sin embargo, la influencia general de los átomos de flúor no se encuentra bien explicada. El término "flustrato" introducido por Seebach³¹ refleja las dificultades encontradas para predecir la reactividad y la actividad biológica de estos compuestos. En cualquier caso, se ha demostrado que muchos de estas sustancias presentan actividad biológica modificada, lo que ha atraído un gran interés en química médica³² y agroquímica.³³ Adicionalmente, muchos de estos compuestos fluorados presentan interesantes propiedades optoelectrónicas, con aplicaciones en el campo de la ciencia de materiales, y en particular para la síntesis de colorantes,³⁴ polímeros³⁵ y cristales líquidos.³⁶

El creciente interés científico y económico de estos compuestos, por una parte, y la falta de fuentes naturales,³⁷ por otra, ha estimulado el desarrollo de nuevos métodos para su síntesis. En particular, la fácil accesibilidad de las trifluorometilcetonas³⁸ ha traído consigo su uso generalizado en la síntesis de compuestos trifluorometilados. Aunque se encuentran descritos algunos precedentes de formilación de estos sustratos con resultados limitados,³⁹ no existen métodos generales para la síntesis enantioselectiva de trifluorometilcarbinoles formilados. Teniendo en cuenta el interés de estos productos, en esta Tesis hemos estudiado la adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a trifluorometilcetonas, con los resultados que se describen en los siguientes apartados.

III.2.2. Adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a trifluorometilcetonas.

Los experimentos realizados utilizando distintas hidrazonas del formaldehído (**1a-1f**) y las cetonas **42-46** demostraron que, análogamente a lo observado en los α -alcoialdehídos derivados de azúcar (Apartado III.1.3), la activación que produce el grupo trifluorometilo en α al grupo carbonilo es suficiente para llevar a cabo la reacción sin necesidad de añadir ningún promotor o catalizador. Todas las cetonas ensayadas originaron las correspondientes α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas con excelentes rendimientos, incluso cuando se usaron como sustratos cetonas aromáticas, menos reactivas (Esquema 19).



	1a	1b	1c	1e	1f	1g
R'R''	NMe ₂					
	42	43	44	45	46	
R	CH ₂ Ph	CH ₃	Ph	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅		

Esquema 19

Los ensayos preliminares realizados demostraron la enorme influencia de la naturaleza de la trifluorometilcetona, de la hidrazona, así como del disolvente en el resultado global de la reacción, y especialmente en la proporción del producto de transhidrazonación, observado en cantidades variables como producto secundario, y del producto **18**, procedente de la dimerización de la hidrazona (Apartado III.1.2). Se hizo pues necesario un proceso de optimización específico de rendimientos y estereoselectividades para cada una de las parejas cetona:hidrazona ensayadas, que llevó a los resultados óptimos indicados en la Tabla, 5 y que se comentan en detalle en los siguientes Apartados de esta Memoria.

En la **versión asimétrica**, se observó que en general la hidrazona derivada de la (*S*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina (HFSAMP, **1c**) proporcionaba diastereoselectividades bajas e independientes de la temperatura. Considerando que el origen de la selectividad podría ser de naturaleza estérica, se ensayaron las hidrazonas **1e** (HFSAEP) **1f** (HFSAPP), y **1g** (HFSABP), que poseen auxiliares quirales con sustituyentes más voluminosos en el anillo de pirrolidina.

Se hizo un estudio comparativo de la variación de la selectividad en función de la estructura de la hidrazona, usando la benciltrifluorometilcetona (**42**) como modelo. Se observó en este caso que la diastereoselección inducida por la hidrazona **1g** era similar a la del HFSAMP **1c** (entradas 3 y 6, Tabla 5), mientras que las de **1e** y **1f** eran claramente más elevadas (entradas 4 y 5, Tabla 5). La elección final de la hidrazona **1f** para efectuar la versión asimétrica de la adición frente a la **1e**, se debe a que en la adición de dicha hidrazona a las distintas cetonas **42-46** *se pudieron separar fácilmente las dos α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas diastereoméricamente puras mediante simple cromatografía en columna*. Así, aunque la inducción observada para los sustratos aromáticos menos reactivos fué baja, las propiedades del auxiliar quiral 1-amino-2-[(1-metoxi)difenilmetil]pirrolidina como agente de resolución permitieron la preparación de ambos diastereoisómeros ópticamente puros en todos los casos. Las configuraciones asignadas al nuevo centro estereogénico serán discutidas en el Apartado III.3.7.

Tabla 5. Síntesis de las α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas 47-51.

Entr.	Cetona	Hidraz.	Rdto. 47-51 (%) ^a	Aductos ópticamente puros, ^b (%) (de)	r.d. ^c
1	42	1a	<i>rac</i> -47a, 28		
2	42	1b	<i>rac</i> -47b, 81		
3	42	1c	47c, 84		54:46 ^d
4	42	1e	47e, 70		71:29 ^d
5	42	1f	47f, 92	(<i>S,S</i>)-47f, 75 (≥ 98) (<i>S,R</i>)-47f, 17 (≥ 98)	81:19
6	42	1g	47g, 70		64:36
7	43	1b	<i>rac</i> -48b, 90		
8	43	1c	48c, 81		64:36 ^d
9	43	1e	48e, 42 ^e		66:34 ^d
10	43	1f	48f, 90	(<i>S,S</i>)-48f, 63 (≥ 98) (<i>S,R</i>)-48f, 27 (≥ 98)	70:30
11	44	1a	<i>rac</i> -49a, 61		
12	44	1b	<i>rac</i> -49b, 87		
13	44	1c	49c, 79		60:40 ^d
14	44	1e	49e, 81		51:49 ^d
15	44	1f	49f, 90	(<i>S,S</i>)-49f, 52 (≥ 98) (<i>S,R</i>)-49f, 38 (≥ 98)	58:42
16	45	1b	<i>rac</i> -50b, 73		
17	45	1f	50f, 85	(<i>S,S</i>)-50f, 49 (≥ 98) (<i>S,R</i>)-50f, 36 (≥ 98)	62:38
18	46	1b	<i>rac</i> -51b, 66		
19	46	1f	51f, 82	(<i>S,S</i>)-51f, ^f 40 (≥ 98) (<i>S,R</i>)-51b, ^f 42 (≥ 98)	49:51

a) Producto aislado. b) Después de cromatografía en columna. c) Determinado en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción. d) Mezcla inseparable. e) 35% de hidrazona **1e** recuperada. f) Asignación tentativa de la configuración.

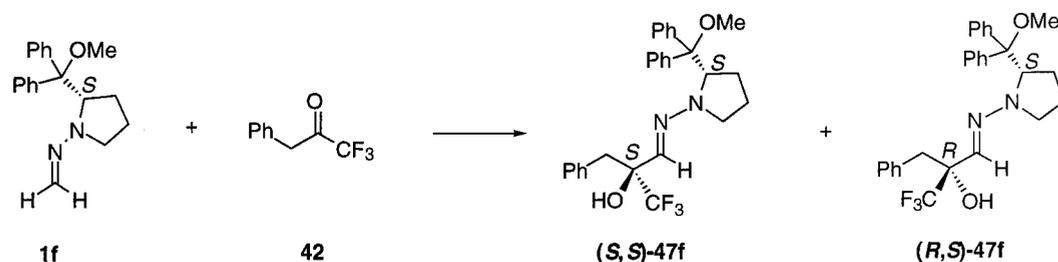
III.2.2.1. Optimización de las condiciones de adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a trifluorometilcetonas.

Para llevar a cabo la optimización de las condiciones de reacción y conseguir, por tanto, el máximo rendimiento del producto de adición, la mejor diastereoselección (en el caso de la versión asimétrica), el mínimo tiempo de reacción y la menor

proporción de transhidrazona, se estudió el efecto del disolvente, de la temperatura, de la adición de promotores y de la proporción de reactivos en el curso de la reacción.

La optimización se llevó a cabo en particular en el caso de la versión quiral utilizando la hidrazona **1f**, dado su mayor interés por las razones expuestas anteriormente.

a) Adición de la hidrazona **1f (HFSAPP) a la benciltrifluorometilcetona **42**.**



Esquema 20

Tabla 6. Síntesis de la α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazona **47f**.

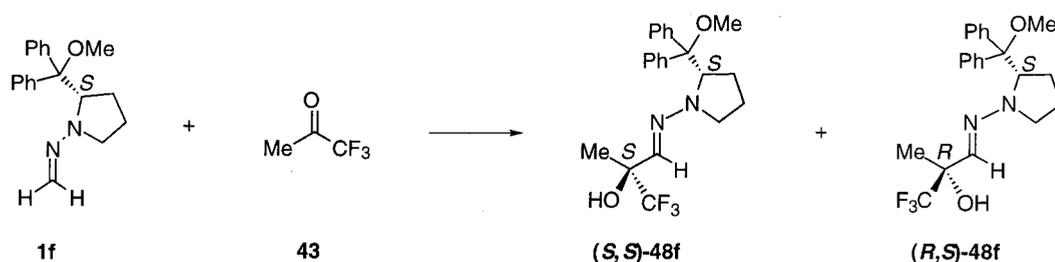
Entrada	Disolvente	Eq. cetona	T	Tiempo reacción	Rdto. 47f (%)	r.d. ^a	Rdto. transh (%)
1	CH ₂ Cl ₂	2	4°C→t.a	64h	62	70:30	13
2	Tolueno	2	4°C	45h	62	81:19	15
3	Et ₂ O	2	4°C	46h	66	81:19	22
4	<i>c</i> -C ₆ H ₁₂	2 ^c	t.a.	4d	71	73:27	-
5	<i>c</i> -C ₆ H ₁₂	4 ^c	t.a.	6h	92	81:19	-
6	pentano	4 ^c	t.a.	6h	89	81:19	-

a) Determinado en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción. b) Con Et₃N.

Los resultados más representativos de los ensayos realizados se recogen en la Tabla 6. Es de destacar entre ellos que para esta cetona el uso de disolventes apolares y el aumento de la proporción de cetona supone una disminución considerable de los tiempos de reacción, lo que conlleva en general mejores rendimientos, puesto que se minimiza la formación del producto de transhidrazonación. En el caso de la reacción en ciclohexano los mejores resultados se han obtenido mediante la adición de Et₃N, que ejerce una función estabilizante. Aunque el empleo de Et₃N aumenta en general los tiempos de reacción, al evitar procesos colaterales, posiblemente catalizados por trazas de ácidos, proporciona mejores rendimientos.

Por otra parte, la disminución de temperatura (0°, -20°C) en los disolventes ensayados, no supone una mejora de la diastereoselectividad.

b) Adición de la hidrazona 1f (HFSAPP) a la metiltrifluorometilcetona (43).



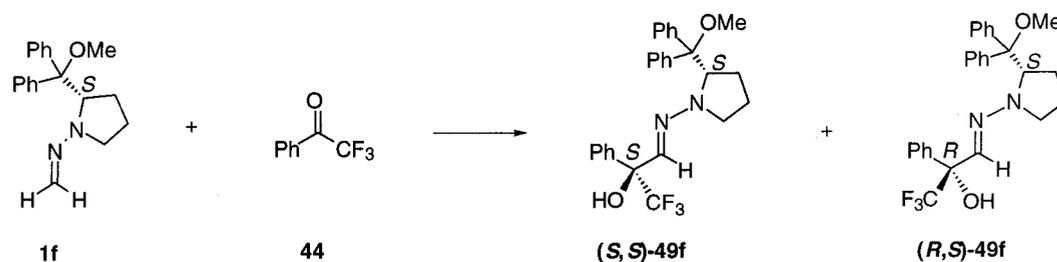
Esquema 21

Tabla7. Síntesis de la α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazona **48f**

Entrada	Disolvente	Eq. cetona	T	Tiempo reacción	Rdto. 48f (%)	r.d. ^a
1	CH ₂ Cl ₂	2	4°C	72h	85	69:31
2	Tolueno	2	4°C	40h	90	70:30
3	Et ₂ O	2	4°C	5d	sin reacción	

a) Determinado en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción.

En la adición a la metiltrifluorometilcetona (**43**), lo más relevante es la ausencia total de reactividad observada en éter (entrada 3). El uso de tolueno o CH₂Cl₂ permite llevar a cabo la adición, observándose en ambos una selectividad análoga, aunque en el primero de ellos, de mas baja polaridad, se aprecia nuevamente una disminución del tiempo de reacción.

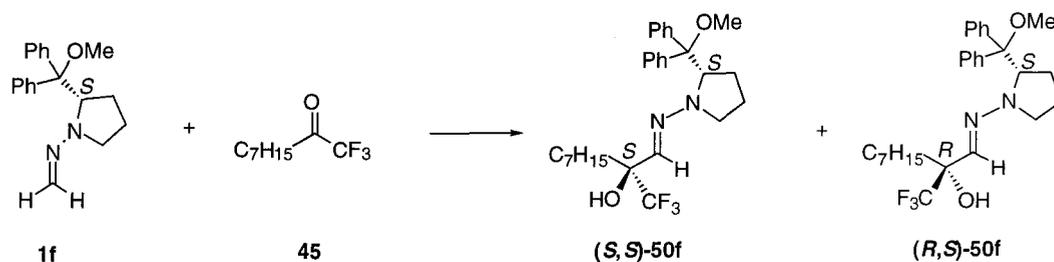
c) Adición de la hidrazona **1f** (HFSAPP) a la feniltrifluorometilcetona (**44**).**Tabla 8.** Síntesis de la α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazona **49f**.

Entr.	Disolv.	Eq. cetona	T	Tiempo reacción	Promotor	Rdto. 49f (%) (Convers., %) ^a	r.d. ^a
1	Tolueno	2	4°C	7d	-	(33)	53:47
2	Tolueno	2	t.a.	13d	ZnCl ₂ ^b (4 eq)	35	58:42
3	CH ₂ Cl ₂	2	t.a.	6d	CSA ^c	47	44:56
4	44	~10	t.a.	5d	-	90	58:42

a) Determinado en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción. b) Disolución 1M en Et₂O. c) Cantidad catalítica.

En este caso, se pone de manifiesto la escasa reactividad que presenta la trifluoroacetofenona frente a la hidrazona **1f**. Se obtuvieron resultados pobres en diclorometano y tolueno, observándose reacciones lentas y con baja conversión. La adición de ZnCl₂ 1M en Et₂O ó ác. canforsulfónico como promotores no proporciona tampoco los resultados deseados, observándose descomposición de la hidrazona por parte de dichos agentes activantes o formación irreversible de complejos. Por otra parte, el uso de cloruros de trialquilsililo como promotores lleva a la formación preferente del producto de transhidrazonación.

La alternativa utilizada en este caso para la optimización de los resultados fué la utilización de la propia cetona como disolvente. Es importante señalar la posibilidad de recuperar el exceso de la misma por destilación, una vez finalizada la reacción.

d) Adición de la hidrazona **1f** (HFSAPP) a la *n*-heptiltrifluorometilcetona (**45**).

Esquema 23

Tabla 9. Síntesis de la α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazona **50f**.

Entr.	Disolv.	Eq. cetona	T	t.r.	Promotor	Rdto. 50f (%)	r.d. ^a	Transh (%)
1	Et ₂ O	2	4°C	5d	-	Sin reac.		
2	Tolueno	2	t.a.	22d	-	25	62:38	15
3	Tolueno	2	0°C→ta	14d	ZnCl ₂ ^c (3 eq)	30	81:19	-
4	CH ₂ Cl ₂	2	0°C→ta	3d	ZnCl ₂ ^c (1 eq)	13	81:19	-
5	45	≈5	t.a.	8d	-	58	61:39	trazas
6	45	≈5 ^d	t.a.	23d	-	84	62:38	-
7	45	≈5 ^d	80°C	20h	-	33 ^b	66:34 ^b	57 ^b
8	<i>c</i> -C ₆ H ₁₂	5 ^d	65°C	5d	-	36 ^b	63:37 ^b	56 ^b

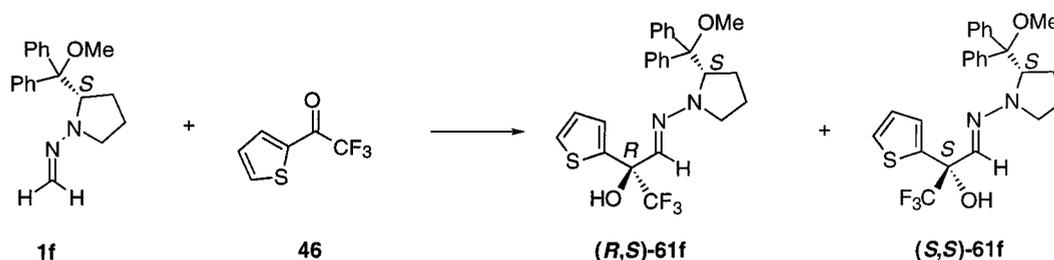
a) Determinado en el espectro de ¹H-RMN de la mezcla de diastereoisómeros después de purificar. b) Determinado en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción. c) Disolución 1M en Et₂O. d) Con Et₃N.

Análogamente a lo observado en la cetona **44**, la reactividad de esta trifluorometilcetona frente a la hidrazona **1f** es escasa. El uso de ZnCl₂ (1M en Et₂O) como agente activante acelera la reacción y produce una mejor relación diastereoisomérica (entradas 3 y 4), pero todos los intentos realizados para mejorar los rendimientos fueron infructuosos. Por otro lado, el empleo de otros promotores, como ác. canforsulfónico, triflato de cinc, ZnI₂ o cloruro de trimetilsililo, producen transhidrazonación ó provocan descomposición. Por ello, también en este caso, se desestimó el empleo de agentes activantes.

En cuanto al efecto del disolvente, no se aprecia una variación importante, salvo en el caso del Et₂O, en el que al cabo de 5 días no se aprecia reacción alguna. El empleo de la cetona como disolvente supone nuevamente una importante ventaja, ya que disminuye mucho el tiempo de reacción (entrada 6). En este caso, y dado los largos tiempos de reacción, se requiere la presencia de Et₃N (entrada 7) para evitar la descomposición progresiva de la hidrazona. El exceso de cetona puede recuperarse una vez finalizada la reacción por destilación.

Finalmente, el empleo de temperaturas más elevadas (entradas 7 y 8) no supone mejora alguna, ya que aumenta la proporción de transhidrazona y la descomposición, aún en presencia de disolventes muy apolares y con Et₃N en el medio.

e) Adición de la hidrazona **1f** (HFSAPP) a la tiofeniltrifluorometilcetona (**46**).



Esquema 24

Tabla10. Síntesis de la α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazona **51f**.

Entrada	Disolvente	Eq. cetona	T	Tiempo reacción	Rdto. 51f (%)	d.r. ^a
1	46	~11	t.a.	26d	48	54:46
2	46	~11 ^b	70-80°C	5d	82	49:51

a) Estimado en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción. b) Con Et₃N.

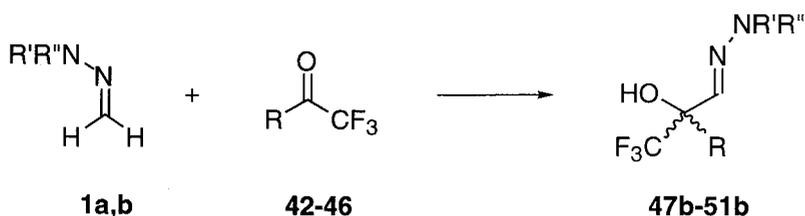
En función de todos los resultados obtenidos anteriormente y dado que esta cetona es la menos reactiva, se llevó a cabo la reacción utilizándola como disolvente.

Cabe destacar que en este caso un aumento de la temperatura (entrada 2) trae consigo una disminución considerable del tiempo de reacción, y por en este caso una mejora en el rendimiento. La presencia de Et₃N es nuevamente importante para evitar reacciones secundarias. En cuanto a la diastereoselección resulta ser baja, análogamente a lo observado en la cetona aromática **44**.

A pesar de las diferencias de comportamiento de las distintas cetonas, como consideraciones generales deducidas de todo lo anteriormente expuesto se puede decir que para la obtención de buenos resultados en la adición de la HFSAPP (**1f**) a las distintas trifluorometilcetonas estudiadas (**42-46**) es imprescindible minimizar la formación de la transhidrazona, la descomposición de la hidrazona y la formación del producto dimérico **18**. Para ello resulta necesario utilizar disolventes apolares, disminuir los tiempos de reacción (utilizando exceso de cetona, y, en algunos casos, aumentando la temperatura), emplear Et_3N cuando éste no sea suficiente, y finalmente evitar la adición de agentes activantes.

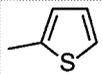
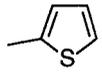
Como características generales, en el caso de la **versión racémica**, la hidrazona derivada de la pirrolidina **1b**, como en las reacciones de adición a α -alcoialdehídos derivados de azúcares anteriormente comentadas (Apartado III.1.3), presenta mayor reactividad que la dimetilhidrazona **1a**, y origina mejores rendimientos y proporciones aducto:transhidrazona.

Para la adición de la hidrazona derivada de la pirrolidina **1b** a las cetonas **42-46**, se ensayaron distintas condiciones, incluyendo las óptimas encontradas para la versión quiral de las mismas cetonas. En la Tabla 11 se reflejan los resultados más significativos. Una de las conclusiones obtenibles de estos resultados es que la diferencia de reactividad entre la hidrazona derivada de la pirrolidina **1b** y la hidrazona **1f**, hace que en el primero de los casos las reacciones sean mucho más rápidas, disminuyendo los problemas debidos a reacciones secundarias y proporcionando en general mejores resultados.



Esquema 25

Tabla 11. Síntesis de α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas racémicas **47b-51b**.

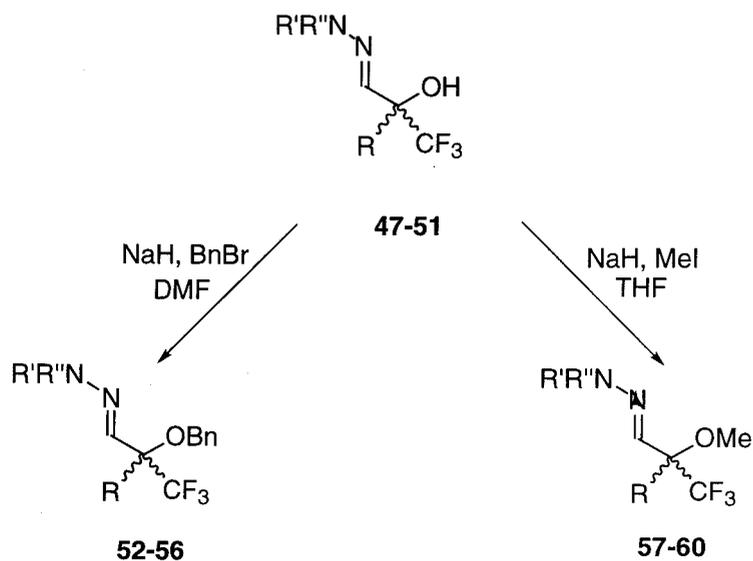
Entrada	Cetona (eq)	R	Disolvente	T	Tiempo reacción	Rdto. (%) 47b-51b
1	42 (4)	CH ₂ Ph	<i>c</i> -C ₆ H ₁₂	t.a.	30m	47b , 83
2	42 (2)	CH ₂ Ph	CH ₂ Cl ₂	0°C	1h 15min	47b , 81
3	43 (2)	CH ₃	Tolueno	4°C	?	48b ,?
4	43 (2)	CH ₃	CH ₂ Cl ₂	4°C	15h	48b , 90
5	44 (\approx 10)	Ph	44	t.a.	16h	49b , 73
6	44 , (2)	Ph	CH ₂ Cl ₂	t.a.	46h	49b , 87
7	45 (\approx 5)	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	45 ^a	t.a.	21h	50b , 80
8	45 (4)	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	CH ₂ Cl ₂	t.a.	3d	50b , 73
9	46 (\approx 11)		46 ^a	65?	?	51b ,?
10	46 (2)		CH ₂ Cl ₂	t.a.	8d	51b , 66

a) Con Et₃N.

III.2.3. Síntesis de las α -trifluorometilaldehídos, -ácidos y nitrilos.

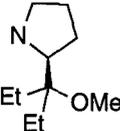
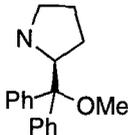
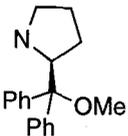
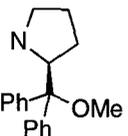
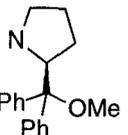
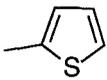
III.3.3.1. Síntesis de las α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazonas **52-56** y α -metoxi- α -trifluorometilhidrazonas **57-60**.

Para llevar a cabo las transformaciones necesarias para la obtención de las moléculas objetivo se hizo necesaria nuevamente la protección previa de la función hidroxílica (Esquema 26). Para la versión racémica se emplearon las α -trifluorometilhidrazonas **47b-51b** obtenidas a partir de la hidrazona derivada de la 1-aminopirrolidina **1b** y en el caso de la versión quiral las transformaciones se llevaron a cabo sobre los productos **47f-50f**, aductos mayoritarios aislados en la reacción con la hidrazona derivada de la 1-amino-2-[(1-metoxi)difenilmetil]pirrolidina (**1f**). Se obtuvieron para ello en primer lugar las correspondientes α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazonas **52-56** por reacción con BnBr en DMF, en presencia de NaH. Las α -metoxi- α -trifluorometilhidrazonas **57-60** se sintetizaron por reacción con MeI en THF, en presencia de NaH. Los resultados de estas transformaciones se encuentran recogidos en la Tabla 12.



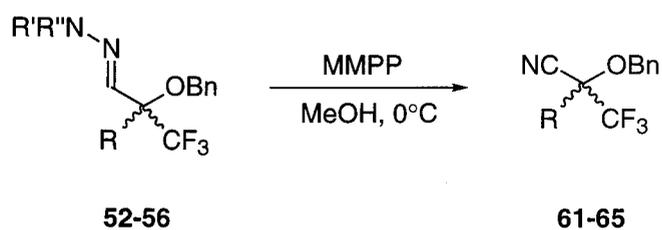
Esquema 26

Tabla 12. Síntesis de α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazonas **52-56** y α -metoxi- α -trifluorometilhidrazonas **57-60**.

Compuesto de partida	R	NR'R''	Rdto. OH→OBn (%)	Rdto. OH→OMe (%)
<i>rac</i> -47b	CH ₂ Ph		<i>rac</i> -52b, 89	<i>rac</i> -57b, 77
(<i>S,S</i>)+(<i>S,R</i>)-47e	CH ₂ Ph		(<i>S,S</i>)+(<i>S,R</i>)-52e, 83	-
(<i>S,S</i>)-47f	CH ₂ Ph		(<i>S,S</i>)-52f, 84	(<i>S,S</i>)-57f, 87
<i>rac</i> -48b	CH ₃		<i>rac</i> -53b, 81	<i>rac</i> -58b, 65
(<i>S,S</i>)-48f	CH ₃		(<i>S,S</i>)-54f, 87	(<i>S,S</i>)-58f, 85
<i>rac</i> -49b	Ph		<i>rac</i> -54b, 92	<i>rac</i> -59b, 80
(<i>S,S</i>)-49f	Ph		(<i>S,S</i>)-54f, 82	(<i>S,S</i>)-59f, 73
<i>rac</i> -50b	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅		<i>rac</i> -55b, 75	<i>rac</i> -60b, 69?
(<i>S,S</i>)-50f	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅		(<i>S,S</i>)-55f, 72	(<i>S,S</i>)-60f, 83
<i>rac</i> -51b			<i>rac</i> -56b, 79	-

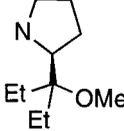
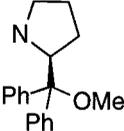
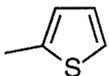
III.3.3.2. Síntesis de α -benciloxi- α -trifluorometilnitrilos 61-65.

La primera de las transformaciones ensayadas sobre las α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas protegidas fue su transformación en las correspondientes cianohidrinas protegidas. Para ello se utilizaron sus benciloxiderivados **48-52**, dado que los ensayos sobre los correspondientes derivados metilados originaron rendimientos inferiores debido a la dificultad de aislamiento de los productos por su alta volatilidad. La desprotección se llevó a cabo en MeOH, a 0°C usando MMPP·6H₂O como agente oxidante, aunque en este caso los tiempos de reacción fueron superiores a los observados en reacciones similares (10-45min). Mediante este procedimiento se sintetizaron los α -benciloxi- α -trifluorometilnitrilos racémicos **61b-65b** con los rendimientos recogidos en la Tabla 13.



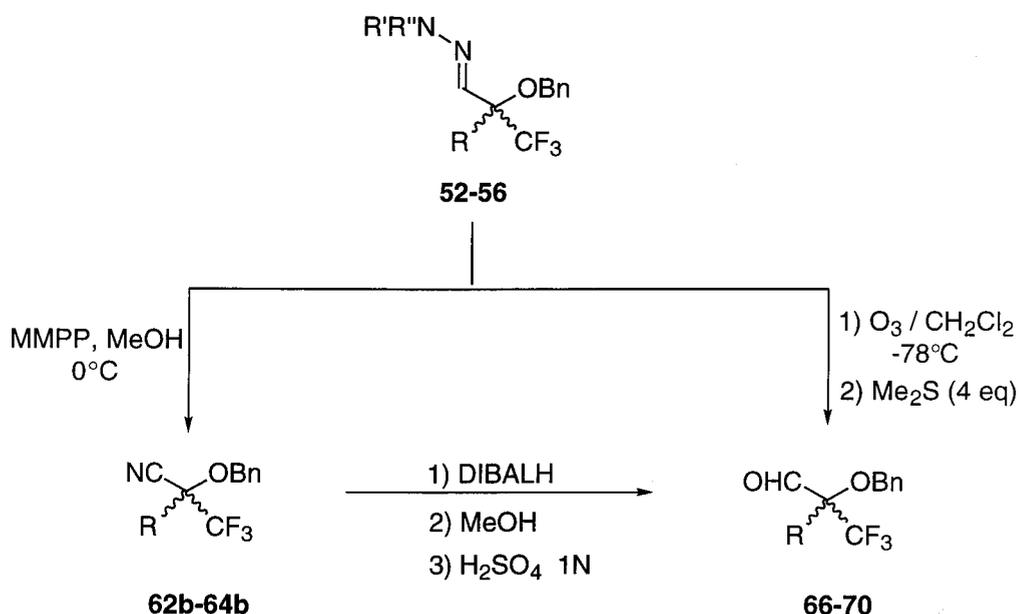
Esquema 27

Tabla 13. Síntesis de α -benciloxi- α -trifluorometilnitrilos **61-65**.

Compuesto de partida	NR'R''	R	Rdto. (%)
<i>rac-52b</i>		CH ₂ Ph	<i>rac-61b</i> , 86
(<i>S,S</i>)+(<i>S,R</i>)- 52e		CH ₂ Ph	(<i>S</i>)+(<i>R</i>)- 61e , 83
(<i>S,S</i>)- 52f		CH ₂ Ph	No hay reacción
<i>rac-53b</i>		CH ₃	<i>rac-62b</i> , 93
<i>rac-54b</i>		Ph	<i>rac-63b</i> , 91
<i>rac-55b</i>		<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	<i>rac-64b</i> , 88
<i>rac-56b</i>			<i>rac-65b</i> , 70

Sin embargo, los intentos de llevar a cabo esta transformación sobre las hidrazonas quirales **48f-52f** obtenidas a partir de la HFSAPP (**1f**) fueron infructuosos. Se ensayaron distintas proporciones de MMPP (hasta 10eq), distintas temperaturas (0°C→t.a.), así como el uso alternativo de ác. *m*-cloroperbenzoico como oxidante, y en ningún caso se consiguieron resultados positivos. Sin embargo, la misma transformación llevada a cabo a partir del aducto **48e**, derivado de la HFSAEP (**1e**), si originó el producto deseado con elevados rendimientos. Hay que destacar que esta reacción es bastante más lenta que a de su análoga **48b** derivada de la pirrolidina (40min→5h), pero el rendimiento es similar. La comparación de estos resultados parece indicar que los grupos fenilos sobre el anillo de pirrolidina ejercen un efecto de pantalla, impidiendo el ataque del oxidante sobre el N de dicho anillo.

III.2.3.3. Síntesis de α -benciloxi- α -trifluorometilaldehídos 66-70.

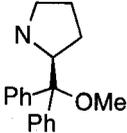
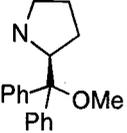
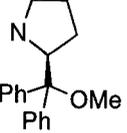
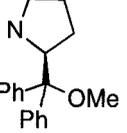
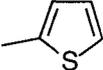


Esquema 28

Para la síntesis de los correspondientes aldehídos se ensayaron varios procedimientos (Esquema 28). En este caso, el tratamiento con HCl 5N no originó resultados satisfactorios. Sin embargo, la ozonólisis seguida de tratamiento con DMS de las α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazonas **52-56** proporcionó los correspondientes aldehídos racémicos **66b-70b**, así como los aldehídos (S)-**66f-69f** enantioméricamente puros con los rendimientos que se recogen en la Tabla 14. El moderado resultado obtenido para el compuesto **70b** puede ser debido a problemas de oxidación en el anillo de tiofeno.

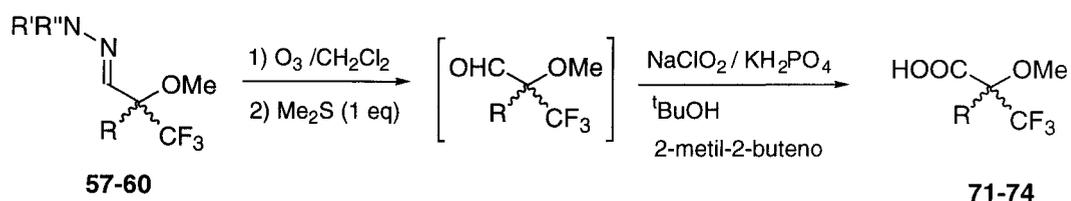
Alternativamente, se ensayó la reducción de los α -benciloxi- α -trifluorometilnitrilos racémicos (Apartado III.2.3.2) con hidruro de diisobutil aluminio⁴⁰ (DIBALH) en tolueno a -78°C , seguido de MeOH a 0°C y posterior tratamiento con H_2SO_4 1N. El tratamiento de los nitrilos **62b-64b** mediante este procedimiento proporcionó los correspondientes aldehídos racémicos **67b-69b** con rendimientos moderados (Tabla 14).

Tabla 14. Síntesis de α -benciloxi- α -trifluorometilaldehydos 66-70.

Compuesto de partida	NR'R''	R	Rdto. (%)
<i>rac</i> -52b		CH ₂ Ph	<i>rac</i> -66b, 82 ^a
(<i>S,S</i>)-52f		CH ₂ Ph	(<i>S</i>)-66f, 77 ^a
<i>rac</i> -53b		CH ₃	<i>rac</i> -67b, 54 ^a
<i>rac</i> -62b		CH ₃	<i>rac</i> -67b, 64 ^b
(<i>S,S</i>)-53f		CH ₃	(<i>S</i>)-67f, 63 ^a
<i>rac</i> -63b		Ph	<i>rac</i> -68b, 63 ^b
(<i>S,S</i>)-54f		Ph	(<i>S</i>)-68f, 77 ^a
<i>rac</i> -55b		<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	<i>rac</i> -69b, 79 ^a
<i>rac</i> -64b		<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	<i>rac</i> -69b, 50 ^b
(<i>S,S</i>)-55f		<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	(<i>S</i>)-69f, 74 ^a
<i>rac</i> -56b			<i>rac</i> -70b, 44 ^a

a) Ozonólisis de hidrazonas. b) Reducción de nitrilos.

III.2.3.4. Síntesis de ácidos α -metoxi- α -trifluorometilcarboxílicos 71-74.



Esquema 29

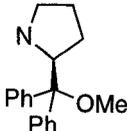
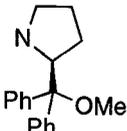
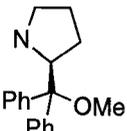
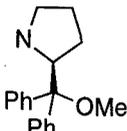
La síntesis de los ácidos α -hidroxi- α -trifluorometilcarboxílicos *O*-protegidos se ha llevado a cabo a partir de las correspondientes α -metoxi- α -trifluorometilhidrazonas **57-60**. La aproximación elegida fué la oxidación de los α -metoxi- α -trifluorometilaldehídos obtenibles por ozonólisis, que, aunque son volátiles y no pueden aislarse con buenos rendimientos (Apartado), pueden ser usados *in situ* para transformaciones posteriores.

En los intentos iniciales de oxidación inmediata *in situ* tras el tratamiento con ozono utilizando varios procedimientos descritos en la literatura (H_2O_2 , H_2O_2 y ác. fórmico, $\text{NaClO}_2/\text{KH}_2\text{PO}_4$) no se obtuvieron buenos resultados. Estos experimentos indicaron que el ozónido presente en el medio no era susceptible de sufrir oxidación en las condiciones ensayadas. Sin embargo, el tratamiento de la mezcla ozonolizada con Me_2S , para asegurar la formación del correspondiente aldehído previo a la oxidación, permitió la transformación deseada tras tratamiento con $\text{NaClO}_2/\text{KH}_2\text{PO}_4$ en $^t\text{BuOH}$ e isobuteno como disolventes.^{41,42} En este caso es conveniente la utilización de 1 equivalente de Me_2S tras la ozonólisis, puesto que un exceso del mismo origina productos de oxidación en el paso posterior que dificultan notablemente el proceso de purificación.

Es importante destacar que en proceso de purificación por cromatografía en columna es crítica la elección del eluyente, obteniéndose sólo resultados aceptables utilizando mezclas de tolueno:AcOEt:AcOH que permiten la elución completa del correspondiente ácido.

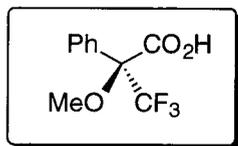
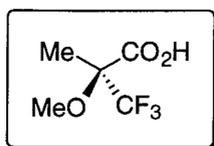
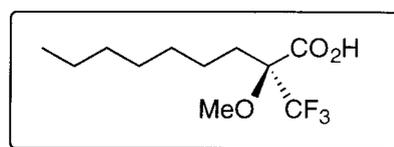
La ozonólisis de las α -metoxi- α -trifluorometilhidrazonas **57-60** mediante este procedimiento permitió la síntesis de los correspondientes ácidos α -metoxi- α -trifluorometilcarboxílicos racémicos **71b** y **74b** así como la de los ácidos (S)-**71f-74f** enantioméricamente puros, con los rendimientos que se recogen en la Tabla 15.

Tabla 15. Síntesis de ácidos α -metoxi- α -trifluorometilcarboxílicos 71-74

Compuesto de partida	NR'R''	R	Rdto. (%)
<i>rac</i> -57b		CH ₂ Ph	<i>rac</i> -71b, 72
(<i>S</i>)-57f		CH ₂ Ph	(<i>S</i>)-71f, 72
(<i>S</i>)-58f		CH ₃	(<i>S</i>)-72f, 89 ^b
(<i>S</i>)-59f		Ph	(<i>S</i>)-73f, 72 ^a
<i>rac</i> -60b		<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	<i>rac</i> -74b, 81
(<i>S</i>)-60f		<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	(<i>S</i>)-74f, 80

a) Descrito en la literatura. b) Ácido volátil, purificado por destilación

El método desarrollado en esta investigación proporciona una nueva vía de acceso a importantes familias de compuestos trifluorometilados enantioméricamente puros que contienen un único centro estereogénico cuaternario. Estos compuestos no solo presentan interés general como sintones quirales fluorinados, sino que también poseen aplicaciones directas como agentes derivatizantes quirales en rnm [por ejemplo, el ácido de Mosher (*S*)-**73f**⁴³] ó en cromatografía de gases [(*S*)-**72f**],⁴⁴ y como prometedores precursores para la síntesis de cristales líquidos [(*S*)-**74f**].³⁶

*(S)*-**73f***(S)*-**72f***(S)*-**74f**

III.2.4. Transcurso estereoquímico de la adición de la HFSAPP (**1f**) a trifluorometilcetonas.

La configuración absoluta del nuevo centro estereogénico de las α -hidroxihidrazonas obtenidas en la reacción de la 1-amino-2-[(1-metoxi)difenilmetil]pirrolidina (HFSAPP, **1f**) con las trifluorometilcetonas **42-46**, y consecuentemente de los aldehídos y ácidos obtenidos a partir de ellas, se ha determinado en base a varios argumentos.

En primer lugar, la configuración absoluta del compuesto (*R*)-**48f**, isómero minoritario aislado en la adición de **1f** la metiltrifluorometilcetona (**43**) fue determinada inequívocamente mediante el análisis de difracción de Rayos-X, (Figura 1), asignándose por tanto la configuración *S* al isómero mayoritario. La configuración *S* de los isómeros mayoritarios de los productos **47f** y **50f** se ha asignado por analogía.

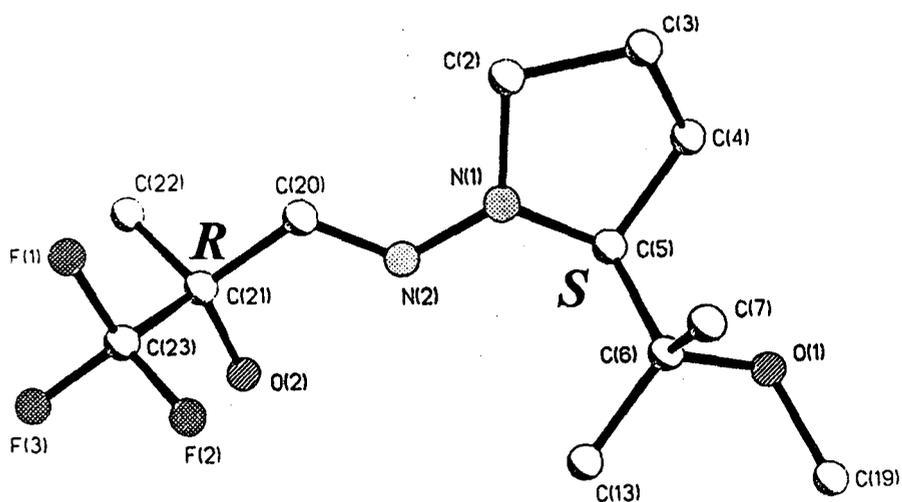
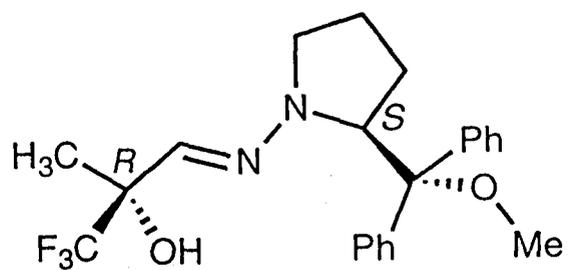
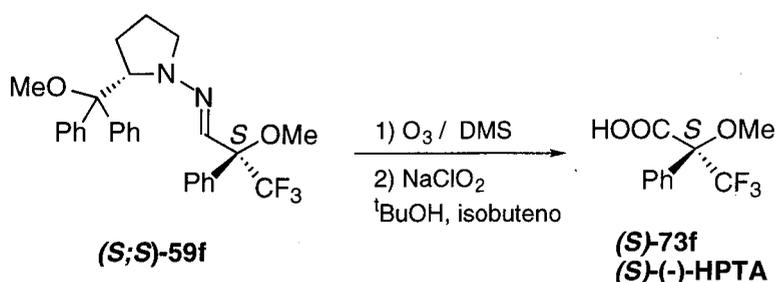


Figura 1

La correlación química (esquema 30) fue el procedimiento empleado para determinar la configuración absoluta del compuesto (*S,S*)-**49f**. La comparación de la rotación óptica del ácido carboxílico **73f** obtenido a partir de este compuesto con el ácido de Mosher [ác. (*S*)-(-)-2-metoxi-2-fenil-2-(trifluorometil)acético, (*S*)-(-)-MPTA]⁴⁵ permitió asignar la configuración *S* al nuevo centro estereogénico del aducto mayoritario correspondiente.

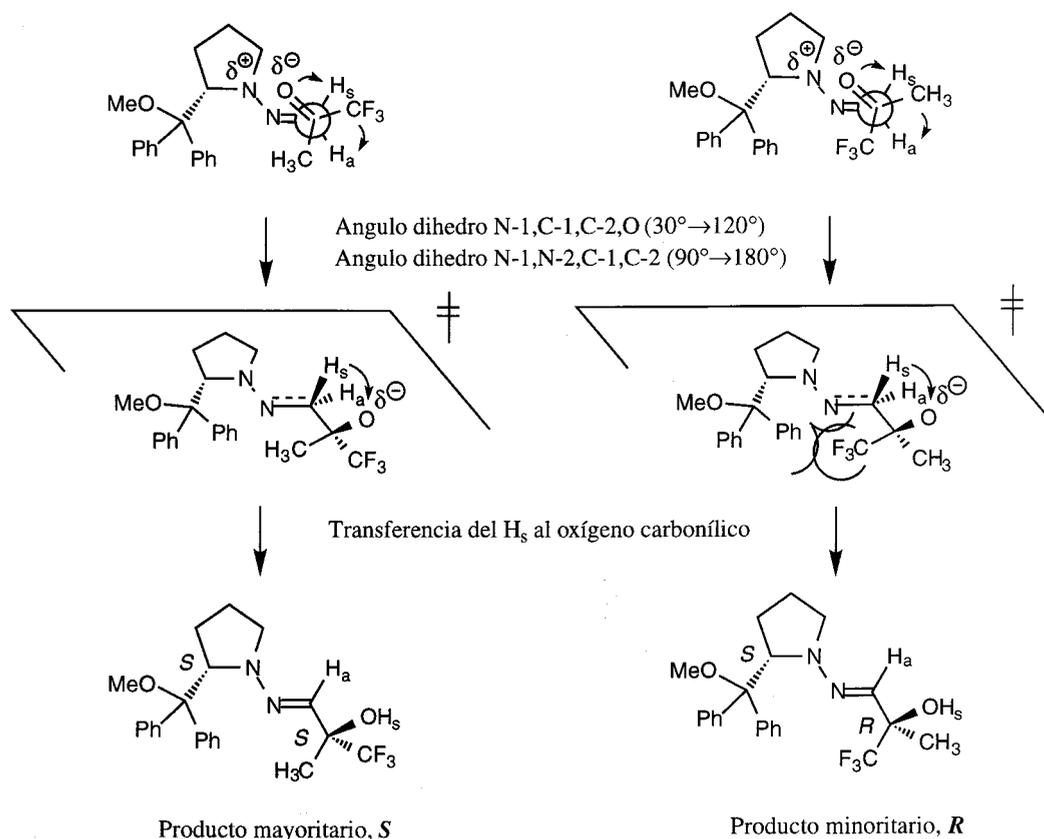


Esquema 30

La configuración absoluta del (*S,S*)-**51f** se ha asignado por analogía a este último caso. Esta asignación está apoyada por la similitud del comportamiento cromatográfico relativo de los dos isómeros obtenidos en el ensayo realizado a temperatura ambiente, en el que se observó una relación de diastereoisómeros 54:46, con el correspondiente al de los dos diastereoisómeros del compuesto **49f**.

La selectividad y los resultados estereoquímicos obtenidos para los sustratos alifáticos puede ser explicada considerando el modelo representado en el esquema 31, que se encuentra apoyado por estudios teóricos⁴⁶ preliminares llevados a cabo paralelamente en nuestro grupo.

Estos estudios *ab initio* indican que la aproximación de los reactivos está gobernada por interacciones electrostáticas atractivas entre el nitrógeno pirrolidínico y el carbono carbonílico, que fuerza al ángulo diedro N-1,C-1,C-2,O a adoptar un valor de aproximadamente 30°. Este ángulo aumenta progresivamente hasta alcanzar aproximadamente un valor de 120° en el estado de transición (casi eclipsado, con el H_b enfrentado al oxígeno), mientras que el átomo de nitrógeno se planariza (0.2% de piramidalización en el N-1) y el C-2 se traslada al mismo plano del anillo (el ángulo diedro N-1,N-2,C-1,C-2 pasa de 90° a casi 180°). En el estado de transición la transferencia de H_b desde el azometino al oxígeno está bastante desarrollada. Se observa que el protón que permanece unido al azometino se encontraba inicialmente *trans* al N-2, y finalmente queda en posición *cis* en el aducto.



Esquema 31

El análisis comparativo de los dos posibles estados de transición diastereoméricos muestra interacciones estéricas más desfavorables en el que conduce al isómero *R* ($\text{CF}_3 \leftrightarrow \text{N}-2$ y $\text{CF}_3 \leftrightarrow \text{CR}_2\text{OMe}$) que las existentes en que origina el isómero *S* ($\text{CH}_3 \leftrightarrow \text{N}-2$ y $\text{CH}_3 \leftrightarrow \text{CR}_2\text{OMe}$), en concordancia con los resultados experimentales. El modelo propuesto explicaría también la diferencia de selectividad observada entre la hidrazona derivada del SAMP (**1c**) y las del SAEP (**1e**) y SAPP (**1f**), ya que en estos dos últimos casos la introducción de dos sustituyentes etilo ó fenilo en el metoximetileno del anillo de pirrolidina aumentaría notablemente la congestión estérica, interfiriendo más marcadamente con el grupo trifluorometilo enfrentado en la aproximación más desfavorable.

IV. PARTE EXPERIMENTAL

IV. PARTE EXPERIMENTAL

IV.1. Métodos generales.

Las **evaporaciones de disolventes** se han realizado a vacío y a temperaturas inferiores a 50°C.

Para el **trabajo en atmósfera inerte** se ha utilizado N₂ comercial calidad "U", y Ar comercial calidad "N-48".

Las reacciones de **ozonolisis** se han realizado empleando un generador de ozono *Fischer 502* alimentado por O₂ comercial calidad "N-48".

El **seguimiento de las reacciones** se ha realizado por control cualitativo mediante cromatografía sobre capa fina (c.c.f.) y/o control por ¹H-RMN en CDCl₃ de muestras tomadas de la mezcla de reacción a determinados tiempos y congeladas inmediatamente. Para la c.c.f. se emplearon cromatoplatos comerciales *Merck 60 F₂₅₄* y la visualización de las sustancias se realizó por exposición de los cromatoplatos a una fuente de luz UV ($\lambda = 254$ nm), y por revelado con vapores de yodo, revelador de anisaldehído (450 mL de EtOH al 96%, 25 mL de anisaldehído, 25 mL de H₂SO₄ y 1 mL de AcOH) o revelador de cerio IV (20 gr de molibdato amónico tetrahidratado, 0.4 gr de Ce(SO₄)₂ y 400 mL de H₂SO₄ 10%).

Las **purificaciones de los compuestos obtenidos** se han llevado a cabo mediante las siguientes técnicas:

a) Cromatografía en columna empleando como relleno silica-gel *Merck 60* (tamaño de poro 0.063-0.200 nm, 70-230 mesh ASTM) y eluyendo por gravedad (en algunos casos ayudada por una ligera presión).

b) Cristalizaciones a partir de disolventes adecuados.

La **determinación de las proporciones de las mezclas de estereoisómeros** se han realizado mediante integración de determinadas señales en los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

Los **compuestos sintetizados** descritos en la literatura, se han identificado por sus constantes físicas, espectros de ¹H-RMN y en algunos casos por los de ¹³C-RMN e IR.

Los **puntos de fusión** (P.f.) se han medido en un aparato *Gallenkamp MFB-595* y no están corregidos.

Los **análisis elementales** se han realizado en los servicios de microanálisis del Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica General del C.S.I.C. (Madrid), del Instituto Químico de Sarriá (Barcelona) y del Instituto de Investigaciones Químicas *Isla de la Cartuja* (Sevilla).

La **difracción de Rayos X** se ha llevado a cabo en Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid (CSIC).

Los **espectros de IR** se han realizado en un espectrofotómetro *FT-IR Bomen MB-120*, y se procesaron mediante el programa *Sqectra Calc Collect Arithmetic C2.12, Galactic Industries Corp.*(1988). Se han registrado a partir de muestras dispuestas en película entre dos celdas de KBr o en pastillas de KBr. Los datos de IR se han utilizado como complemento a la caracterización de los compuestos y se presentan indicando los números de onda (ν en cm^{-1}) que corresponden a máximos de absorción, junto a las intensidades relativas de las bandas según las siguientes abreviaturas: a (ancha), d (débil), m (media), f (fuerte) y F (muy fuerte).

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN)** se han registrado en espectrómetros *Bruker AMX 300* (300 MHz) y *Bruker AMX 500* (500 MHz). Se han usado disoluciones en CDCl_3 y MeOD. El disolvente se ha utilizado en el estado suministrado por las casas comerciales. La asignación de señales se ha completado mediante la realización de experimentos de doble dimensión protón-protón (COSY), o por adición de D_2O en protones intercambiables por deuterio. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se dan en p.p.m. usando el tetrametilsilano (TMS) como referencia interna, excepto en el caso de los espectros realizados en MeOD en cuyo caso se usa el propio disolvente como referencia; los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete) y m (multiplete).

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 (^{13}C -RMN)** se han registrado a 75 o 125 MHz, en los mismos espectrómetros indicados para los de ^1H -RMN. Asimismo, se han usado los disolventes y referencias internas indicados para los espectros de ^1H -RMN. Para la interpretación de las señales se realizaron experimentos de correlación heteronuclear carbono-protón (HETCOR).

Algunos de los experimentos de RMN más representativos realizados en esta investigación se recogen al final de esta Parte Experimental.

Los **espectros de masas (EM)**, realizados en un espectrómetro *Kratos MS-80 RFA* y *AutoSpec*, se han empleado como complemento a la caracterización de los compuestos. Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos calentada de

30 a 280°C. La temperatura de la fuente de ionización fue de 150 a 250°C, según las experiencias realizadas:

- Ionización por impacto electrónico (IE) a 70 eV; corriente de ionización de 100µA; voltaje acelerador de 4KV; resolución de 1000 o 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10s/dec.

-FAB⁺ (bombardeo de átomos acelerados). Se ha empleado gas Argón y/o Xenón. Velocidad de barrido 3s/dec y voltaje acelerador de 4KV en la fuente. Voltaje acelerador de 7KV en el cañón de Argón y/o Xenón; 1mA, 2x10⁻⁴ mbar. Resolución 1000 o 10000 (HRFAB). Las matrices usadas fueron tioglicerol y 3-nitrobencilalcohol. Como agente de cationización se usó NaI.

Los datos se presentan indicando los valores de la relación masa/carga (m/z) de los picos más representativos, junto con su intensidad relativa referida al pico más intenso (baja resolución) o comparando el valor de m/z encontrado hasta la cuarta cifra decimal para el pico molecular (o un pseudomolecular) con el calculado a partir de los isótopos más abundantes (alta resolución).

IV.2. Materias primas.

IV.2.1. Productos comerciales.

Se han empleado los siguientes:

Ácido (1S)-(+)-10-Canforsulfónico (*Aldrich*)
Ácido clorhídrico (*Panreac*)
Ácido *m*-cloroperbenzoico (41% de H₂O) (*Merck*)
Ácido sulfúrico (*Panreac*)
(*R*)-1-Amino-2-metoximetilpirrolidina (*Aldrich*)
Bicarbonato sódico (*Panreac*)
Bisulfito sódico (*Aldrich*)
p-Bromobenzaldehído (*Aldrich*)
1-Bromoheptano (*Adrich*)
Bromuro de bencilo (*Aldrich*)
Bromuro de cinc (*Aldrich*)
Carbonato potásico (*Panreac*)
Cianato potásico (*Aldrich*)
Clorito cálcico (*Fluka*)
Clorito sódico (*Aldrich*)
p-Clorobenzaldehído (*Aldrich*)
Cloruro de dietilaluminio (*Aldrich*)
Cloruro de dimetilaluminio (*Aldrich*)
Cloruro de trimetilsililo (*Aldrich*)
Dicloruro de etilaluminio (*Aldrich*)
Dihidrogeno fosfato de potasio (*Fluka*)
N,N-Dimetilhidrazina (*Aldrich*)
Fenilacetaldehído (*Aldrich*)
Fluoruro de tetrabutil amonio (*Fluka*)
p-Formaldehído (*Adrich*)
Formiato de metilo (*Aldrich*)
Hexanal (*Aldrich*)
Hidróxido de paladio (*Aldrich*)
Hidróxido de potasio (*Panreac*)
Hidróxido de sodio (*Panreac*)
Hidruro de aluminio y litio (*Aldrich*)
Hidruro de diisobutilaluminio (*Aldrich*)
Hidruro sódico (60% en dispersión mineral) (*Aldrich*)
Magnesio (virutas) (*Aldrich*)
Metaperyodato sódico (*Aldrich*)

2-Metil-2-buteno (*Fluka*)
Monoperoxisftalato de magnesio (*Aldrich*)
p-Nitrobenzaldehído (*Aldrich*)
N,N-Nitrosopirrolidina (*Aldrich*)
Paladio (10% en carbón activo) (*Aldrich*)
Perclorato de litio (*Aldrich*)
L-Prolina (*Aldrich*)
Sulfato sódico anhidro (*Panreac*)
Sulfuro de metilo (*Aldrich*)
Tetracloruro de estaño (*Aldrich*)
Tricloruro de aluminio (*Aldrich*)
Trietilamina (*Merck*)
2-Trifluoroacetiltiofeno (*Aldrich*)
2,2,2-Trifluoroacetofenona (*Aldrich*)
1,1,1-Trifluoroacetona (*Aldrich*)
1,1,1-Trifluoro-3-fenil-2-propanona (*Aldrich*)
Trifluorometano sulfonato de Yterbio (*Aldrich*)
Trifluoruro de boro eterato (*Fluka*)
Tri-*sec*-butóxido de aluminio (*Aldrich*)
Valeraldehído (*Aldrich*)
Yoduro de cinc (*Aldrich*)
Yoduro de metilo (*Aldrich*)

IV.2.2. Disolventes.

La purificación y/o secado de los productos comerciales y disolventes utilizados se ha efectuado siguiendo los métodos habituales.

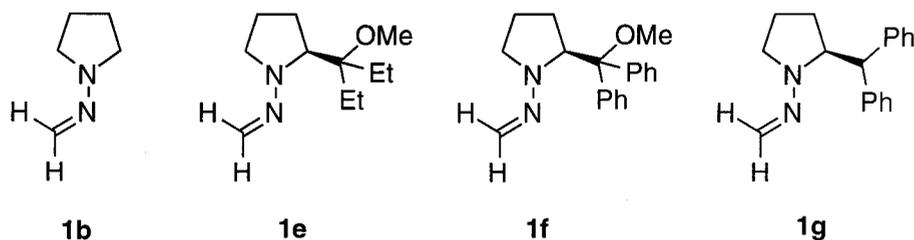
- *terc*-Butanol
- Ciclohexano
- Diclorometano
- Dimetilformamida
- Éter etílico
- Hexano
- Metanol
- Pentano
- THF
- Tolueno

IV.2.3. Sustancias de partida.

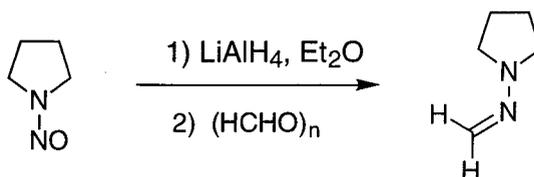
Los siguientes productos se han preparado según procedimientos descritos en la literatura:

- 3-*O*-Bencil-1,2-*O*-isopropilidén- α -D-xilo-pentodialdo-1,4-furanosa⁴⁷
- 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-piranos⁴⁸
- Isopropilidén-D-gliceraldehído⁴⁹
- *N,N*-Dimetilhidrazona del formaldehído⁵⁰
- (*R*)-(+)-1-Metilenamino-2-metoximetilpirrolidina⁵¹ (HFRAMP)
- (*S*)-(-)-1-Metilenamino-2-metoximetilpirrolidina⁵² (HFSAMP)
- (*S*)-(-)-1-Amino-2-(1-metoxi-1-etilpropil)pirrolidina⁵³ (SAEP)
- (*S*)-(-)-1-Amino-2-(1-metoxi-1,1-difenilmetil)pirrolidina⁵³ (SAPP)
- (*S*)-(-)-2-Difenilmetilpirrolidina⁵⁴

IV.2.3.1. Síntesis de las hidrazonas del formaldehído 1b, 1e-g.



a) Síntesis de 1-(metylenamino)pirrolidina 1b.



A un matraz con LiAlH_4 (0.6 moles) se transfiere, en atmósfera de argón, Et_2O seco (1 litro) y se calienta a reflujo. A continuación se elimina la fuente de calor y se va añadiendo poco a poco una disolución de 1-nitropirrolidina (0.3 moles) en Et_2O seco (190 mL), a la velocidad suficiente para mantener la temperatura de reflujo. Una vez finalizada la adición se enfría con baño de agua-hielo y se añade lentamente una disolución saturada de Na_2SO_4 hasta destruir el exceso de hidruro. Posteriormente se añade Et_2O (300 mL) y *p*-formaldehído (0.39 moles) y se deja agitando a temperatura ambiente hasta la total desaparición del producto de partida (c.c.f., Et_2O) (aprox.

12h). A continuación se decanta el sobrenadante y el sólido se lava varias veces con Et₂O. La fase orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra hasta reducir el volumen a 50-60 mL. Finalmente se purifica el producto por destilación a presión reducida (50-55°C a 20mmHg), obteniéndose la hidrazona **1b** con un rendimiento del 85%.

Densidad 0.932 g/mL.

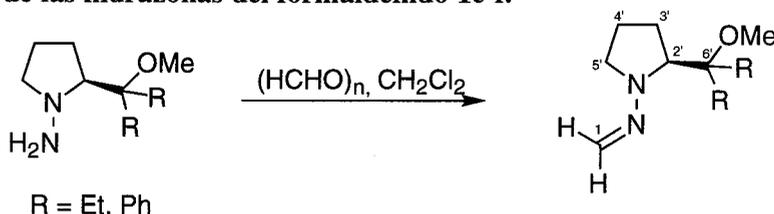
¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz):

δ 6.02 (d, 1H, J_{gem} 11.6 Hz, N=CH), 5.96 (d, 1H, N=CH), 3.17 (m, 4H, H-2'a,b, H-5'a,b), 1.87 (m, 4H, H-3'a,b, H-4'a,b).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75MHz):

δ 120.9 (N=CH₂), 50.2 (C-2' y C-5'), 223.1 (C-3' y C-4').

b) Síntesis de las hidrazonas del formaldehído **1e-f**.



Las hidrazinas (*S*)-(-)-1-amino-2-(1-metoxi-1-etilpropil)pirrolidina (SAEP) y (*S*)-(-)-1-amino-2-(1-metoxi-1,1-difenilmetil)pirrolidina (SAPP) se obtuvieron según procedimientos descrito en la literatura.⁵³ A una disolución enfriada a 0°C de éstas (27 mmol; en el caso del SAPP la cantidad se estima, ya que se utiliza el crudo de reacción procedente de la etapa de reducción) en CH₂Cl₂ destilado (50 mL) se añade *p*-formaldehído (sólido, 32.4 mmol, 1.2 eq), se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita hasta la total desaparición del producto de partida (c.c.f., éter-hexano 1:1). Se añade pentano (5 mL) y Na₂SO₄ anh., se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna usando como eluyente éter-hexano [1:6 (**1e**) y 1:30 (**1f**)]. El rendimiento global obtenido para **1e** (a partir de la L-prolina) es del 76% (4.15 g) y para **1f** es del 60% (4.8 g).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **1e** (HFSAP) son:

IR: ν_{max} (pelic., cm⁻¹): 2967 f, 2941 f, 2882 f, 2826 m, 1568 m, 1458 m, 1427 m, 1147 m, 1119 m, 1088 f.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz):

δ 6.07 (d, 1H, $J_{1a,b}$ 11.6 Hz, H-1a), 5.92 (d, 1H, H-1b), 3.65 (dd, 1H, $J_{2',3'a}$ 2.4, $J_{2',3'b}$ 9.3 Hz), 3.30 (m, 1H, H-5'a), 3.23 (s, 3H, OMe), 2.79 (m, 1H, H-5'b), 2.03-1.96 (m, 2H, H-3'a,b), 1.93-1.87 (m, 1H, H-4'a), 1.86-1.79 (m, 1H, H-4'b), 1.74 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.65 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.55 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.73 (m, 6H, CH₂CH₃).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 120.0 (C-1), 80.5 (C-6'), 68.7 (C-2'), 50.2 (OMe), 49.8 (C-5'), 26.0 (C-3'b), 24.3 (C-4'b), 23.7 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 23.5 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 8.1 ($\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 7.8 ($\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$).

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 198 (M^+ , 1%), 97 (100).

EM (AR) m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 198.1732, observado 198.1727, error $2.4 \times 10^{-4}\%$.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **1f** (HFSAPP) son:

P.f. 79-80°C.

$[\alpha]^{20}$ -57.5° (c 1, CH_2Cl_2 dest.).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (KBr, cm^{-1}): 3071 d, 2967 d, 2840 d, 1577 m, 1506 m, 1450 m, 1347 m, 1220 m, 1093 f, 1043 f, 894 f, 775 f.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 7.43-7.15 (m, 10H, Ph), 6.0 (d, 1H, $J_{1a,b}$ 11.70 Hz, H-1a), 5.89 (d, 1H, H-1b), 4.83 (dd, 1H, $J_{2',3'a}$ 1.7, $J_{2',3'b}$ 9.4 Hz, H-2'), 3.03 (s, 3H, OMe), 2.80 (m, 1H, H-5'a), 2.63 (m, 1H, H-5'b), 2.07-1.93 (m, 1H, H-3'a), 1.89-1.82 (m, 1H, H-3'b), 1.41 (m, 1H, H-4'a), 0.27-0.13 (m, 1H, H-4'b).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz):

δ 141.6, 140.8, 129.9, 129.5, 127.3, 127.1, 126.9 y 126.9 (Ph), 119.5 (C-1), 85.8 (C-6'), 57.4 (C-2'), 51.3 (OMe), 49.5 (C-5'), 26.1 (C-3'), 21.9 (C-4').

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 294 (0.7 %, M^+), 197 (14), 105 (22), 97 (100), 77 (19).

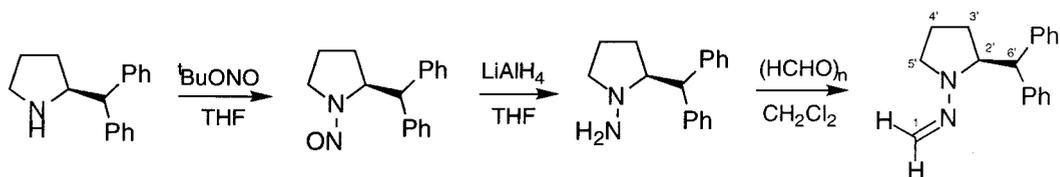
EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 294.1732, observado 294.1738, error = $-2 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: C, 77.52%; H, 7.53%; N, 9.52%.

Encontrado: C, 77.48%; H, 7.41%; N, 9.65%.

c) Síntesis de la (S)-1-(metilnamino)-2-bencilpirrolidina **1g**.



La (S)-(-)-2-(difenilmetil)pirrolidina se obtiene según procedimiento descrito en la literatura.⁵⁴ El crudo procedente de la última etapa de hidrogenólisis (aprox. 54 mmol) se disuelve en THF seco (30 mL) y se añade nitrito de *terc*-butilo (135 mmol,

2.5 eq) recién preparado.⁵⁵ Se calienta a reflujo hasta finalización de la reacción (c.c.f. éter-hexano 1:1 y ¹H-RMN), se concentra, y el residuo resultante se emplea directamente en la etapa de reducción.

Sobre una disolución de LiAlH₄ (108 mmol) en THF seco (20 mL) se añade lentamente una disolución del crudo de nitrosación en THF seco (20 mL) a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (aprox. 15 min., c.c.f. éter-hexano 1:1), el crudo de reacción se enfría a 0°C y se destruye el exceso de hidruro con una disolución saturada de Na₂SO₄ (50 mL). Se filtra, se lavan las sales varias veces con Et₂O y se concentra a sequedad.

El crudo resultante se redissuelve en CH₂Cl₂ (20 mL) se añade *p*-formaldehído (81 mmol, 1.5 eq) a 0°C y se agita hasta la total desaparición del producto de partida (c.c.f., éter-hexano 1:1). Se purifica mediante cromatografía en columna (éter-hexano 1:20), obteniéndose la hidrazona (sólido) con un rendimiento global del 51% (7.32 g) para los últimos cuatro pasos.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **1g** (HFSAP) son los siguientes:

P.f. 32-34°C.

[α] -172.1° (c 1, CHCl₃).

IR: ν_{max} (pelíc., cm⁻¹): 3061 f, 2969 f, 2880 f, 2828 f, 1948 d, 1887d, 1750 d, 1562 F, 1492 F, 1452 F, 1343 F, 1211 F, 1088 f, 1032 f, 870 f, 739 F, 702 F.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):

δ 7.32-7.13 (m, 10H, Ph), 6.03 (d, 1H, *J*_{1a,b} 11.7 Hz, H-1a), 5.94 (d, 1H, H-1b), 4.57 (d, 1H, *J*_{6',2'} 5.2 Hz, H-6'), 4.31 (m, 1H, H-2'), 3.18 (m, 1H, H-5'a), 2.81 (m, 1H, H-5'b), 2.10-2.00 (m, 1H, H-3'a), 1.88-1.79 (m, 1H, H-3'b), 1.78-1.70 (m, 1H, H-4'a), 1.36-1.16 (m, 1H, H-4'b).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz):

δ 142.7, 142.2, 129.5, 129.0, 128.0, 127.8, 126.1 y 126.0 (Ph), 119.6 (C-1), 66.3 (C-2'), 53.8 (C-6'), 47.9 (C-5'), 26.9 (C-3'), 22.1 (C-4').

EM (IE): *m/z* (intensidad relativa): 264 (1%, M⁺), 165 (34), 152 (12), 115 (5), 97 (100), 68 (17).

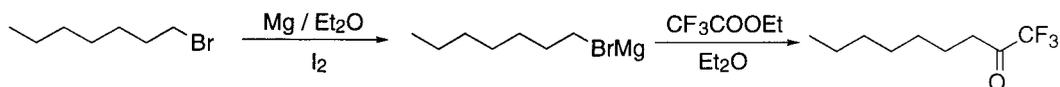
EM (AR): *m/z* calculado para C₁₈H₂₀N₂ 264.1626, observado 264.1622, error = 1.6x10⁻⁴%.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₈H₂₀N₂: C, 81.78%; H, 7.63%; N, 10.60%.

Encontrado: C, 81.58%; H, 7.74%; N, 10.51%.

IV.2.3.2. Síntesis de 1,1,1-trifluorometilheptan-2-ona⁵⁶ **41**.



Sobre una suspensión de magnesio (1.91 mol, 4.65 gr) en éter seco (30 mL), se transfiere, gota a gota, una disolución de 1-bromoetano (1.91 mol, 30 mL) en éter (30 mL). Se deja refluir 30min y se deja que enfríe a temperatura ambiente. Se transfiere gota a gota sobre una disolución de trifluoroacetato de etilo (1.71 mol, 25 gr) en 150 mL de éter, preenfriada a -78°C . Se deja alcanzar temperatura ambiente y se añade disolución saturada de NH_4Cl (30 mL) y HCl 0.5M (25 mL) lentamente.

Tras separar las fases, la fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl (2×30 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anh. y se concentra. El residuo resultante se purifica por destilación ($85\text{-}90^{\circ}\text{C}$ a 35 mmHg) obteniéndose la cetona **41** (líquido) con un rendimiento del 70% (22.5 gr).

Los datos espectroscópicos de **41** son los siguientes:

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 2.70 (m, 2H, H-1), 1.66 (m, 2H, H-2a,b), 1.34-1.28 (m, 8H, H-3 a H-6), 0.90-0.85 (m, 3H, H-7).

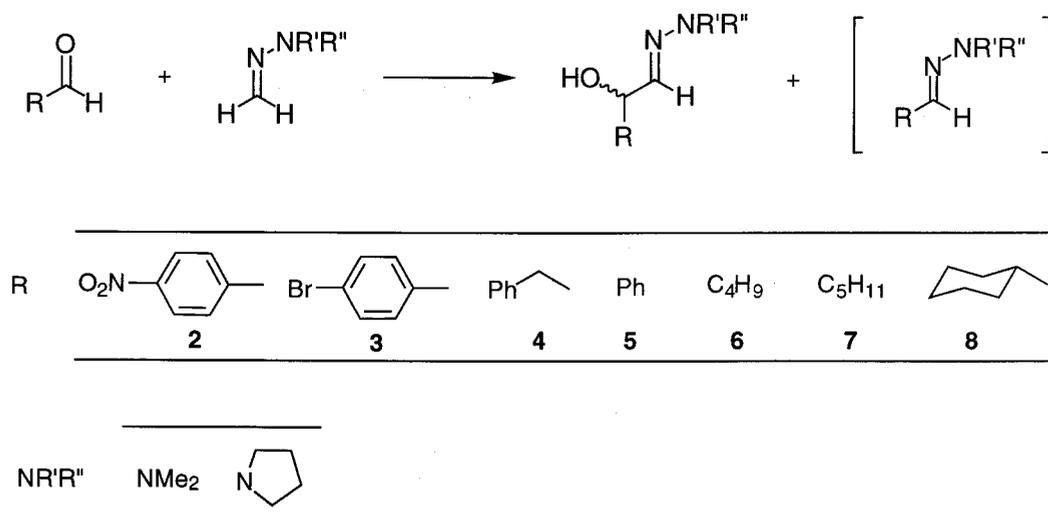
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 191.5 (C=O, $J_{\text{C=O,F}}$ 34.5 Hz), 115.5 (CF_3 , $J_{\text{F,F}}$ 287.72 Hz), 36.2 (C-1), 31.4 (C-2), 28.7, 28.6, 22.4 y 22.3 (C-3, C-4, C-5 y C-6), 13.8 (C-7).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}$ 196.1075, observado 196.1075, error = $2 \times 10^{-5}\%$.

IV.3. Adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a aldehídos.

IV.3.1. Adición de las hidrazonas **1a,b** a los aldehídos **2-8**.



Procedimiento general A:

A una disolución de la hidrazona **1a,b** (2 mmol) y el aldehído **2, 3 ó 6** (1 mmol) en CH_2Cl_2 seco (7 mL) enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1M en Et_2O , 4 mL) lentamente y se deja agitar hasta la desaparición del producto de partida (control por $^1\text{H-RMN}$ o c.c.f.). El crudo de reacción se diluye con CH_2Cl_2 (10 mL), se añade H_2O (10 mL) y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3×10 mL) y la orgánica combinada se lava con disolución saturada de NaHCO_3 (2×10 mL) y H_2O (1×10 mL). El extracto orgánico se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, se concentra, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna.

Procedimiento general B:

A una disolución de la hidrazona **1a,b** (2 mmol) y el aldehído **4, 5 ó 7, 8** (1 mmol) en THF seco (4 mL) bajo atmósfera de argón, se enfría a -78°C y se añade Et_2AlCl (1M en hexano, 1.5 mL) lentamente. Se deja reaccionar hasta que desaparece el producto de partida o no se aprecia avance (c.c.f., éter-hexano 1:2). Se añade 1 mL de NaOH 5M y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se añaden Et_2O (10 mL) y H_2O (10 mL) y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con Et_2O (2×10 mL) y la orgánica combinada se lava con disolución saturada de NaCl

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 8.15 (m, 2H, Ph), 7.63 (m, 2H, Ph), 7.10 (s, 1H, H-1), 3.10 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

δ 145.8, 143.5, 125.0 y 123.9 (Ph), 126.9 (C-1), 42.4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 193 (100%, M^+), 163 (6), 147 (8), 132 (18).

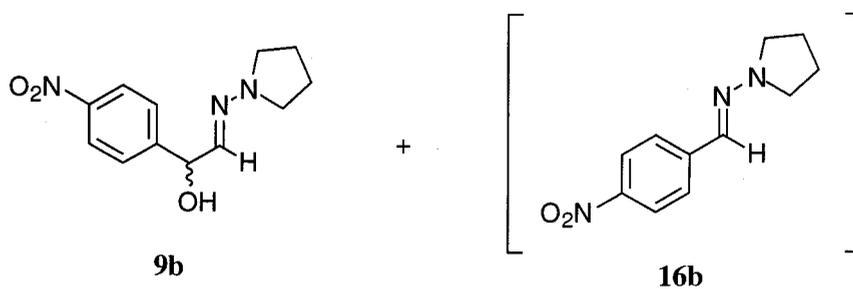
EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ 193.0851, observado 193.0852, error = $4 \times 10^{-5}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 55.95%; H, 5.74%; N, 21.75%.

Encontrado: C, 56.14%; H, 6.06%; N, 21.37%.

IV.3.1.2. Síntesis del aducto α -hidroxi-*p*-nitrofenilacetaldehído 1,4-butilenhidrazona **9b**.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1b** y **2**, según el procedimiento general **A** descrito en el Apartado IV.3.1. Tiempo de reacción: 4h.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter-hexano 1:1) dió lugar al compuesto **9b** (sirupo) con un rendimiento del 81% (201 mg). Se obtuvieron además 24 mg (11%) del producto de transhidrazonación **16b**.

Los datos espectroscópicos de **9b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3358-3298 a, 2966 m, 2847 m, 1599 m, 1518 f, 1346 f, 1091 f, 1030 m.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 16.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 17.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 249 (24%, M^+), 231 (80), 150 (26), 99 (66), 70 (100), 41 (91).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ 249.1113, observado 249.1106, error = $-2.8 \times 10^{-4}\%$.

Los datos espectroscópicos y físicos de **16b** son los siguientes:

P.f. 117-120°C.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2961 d, 2922 d, 2857 d, 1593 m, 1541 f, 1500 f, 1456 m, 1325 F, 1092 F.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 8.13 (m, 2H, Ph), 7.58 (m, 2H, Ph), 7.01 (s, 1H, H-1), 3.45 (m, 4H, H-2'a,b, H-5'a,b), 2.01 (m, 4H, H-3'a,b, H-4'a,b).

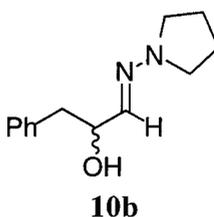
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz):

δ 145.3, 144.0, 124.5 y 124.0 (Ph), 126.4 (C-1), 50.4 (C-2', C-5'), 23.7 (C-3', C-4').

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 219 (100%, M^+), 189 (20), 106 (13), 77 (18), 43 (41).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ 219.1008, observado 219.1005, error = $-1.1 \times 10^{-4}\%$.

IV.3.1.3. Síntesis de 3-fenil-2-hidroxiopropanal 1,4-butilenhidrazona **10b**.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1b** y **3**, siguiendo el procedimiento general **A** descrito en el Apartado IV.3.1. Tiempo de reacción: 4h 30 min.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter-hexano 1:2, 2% Et_3N) dió lugar al compuesto **10b** (sirupo) con un rendimiento de 72% (157 mg).

Los datos espectroscópicos de **10b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3437-3028 a, 2965 m, 2924 m, 2853 m, 1454 m, 1402 m, 1092 F, 1030 m.

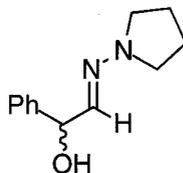
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 16.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 17.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 218 (1%, M^+), 200 (100), 127 (55), 109 (22), 104 (30), 70 (27).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ 218.1419, observado 218.1429, error = $4.4 \times 10^{-4}\%$.

IV.3.1.4. Síntesis del aducto 2-hidroxi-2-feniletanal 1,4-butilendihrazona **11b**.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1b** y **4**, según el procedimiento general **B** descrito en el Apartado IV.3.1. Tiempo de reacción: 14h.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter-hexano 1:1, 2% Et₃N) dió lugar al compuesto **11b** (sólido) con un rendimiento del 52% (106 mg).

Los datos espectroscópicos y analíticos de **11b** son los siguientes:

P.f. 46-48°C.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3381-3230 ma, 2965 d, 2832 d, 1601 m, 1458 m, 1339 m, 1093 f, 1029 f.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): Tabla 16.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): Tabla 17.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 204 (10%, M⁺), 186 (100), 117 (48), 91 (47), 70 (49).

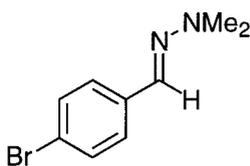
EM (AR): m/z calculado para C₁₂H₁₆N₂O 204.1263, observado 204.1243, error = $-9.5 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₂H₁₆N₂O: C, 70.56%; H, 7.89%; N, 13.71%.

Encontrado: C, 70.25%; H, 7.90%; N, 13.70%.

IV.3.1.5. Ensayos de adición de la *N,N*-dimetilhidrazona del formaldehído al *p*-bromobenzaldehído. Obtención del producto de transhidrazonación **17a**.



17a

A una disolución del aldehído **5** (1 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 mL) enfriada a 0°C se añade, bajo atmósfera de argón, la hidrazona **1a** (2 mmol) y se deja agitar a temperatura ambiente hasta la total desaparición del producto de partida (aprox. 35d).

c.c.f.). Se concentra. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:4) dió lugar al compuesto **17a** (sólido) con un rendimiento de 58% (132 mg).

Los datos espectroscópicos y analíticos de **17a** son los siguientes:

P.f. °C.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 1584 f, 1578 f, 1549 F, 1483 f, 1466 f, 1393 F, 1362 f, 1281 f, 1256 f, 1099 f, 1067 F, 1049 F, 1039 F, 1005 F, 878 F, 829 f, 818 F.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 7.43 (s, 4H, Ph), 7.14 (s, 1H, CH=N), 2.98 (s, 3H, Me-N), 2.97 (s, 3H, Me-N).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

δ 135.8, 131.4, 126.8 y 120.6 (Ph), 130.7 (CH=N), 422.6 (Me_2N).

EM (IE): m/z (intensidad relativa):

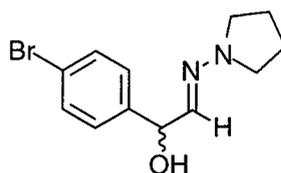
EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Br}$

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Br}$: C, 47.60%; H, 4.88%; N, 12.34%.

Encontrado: C, 47.74%; H, 4.45%; N, 12.28%.

IV.3.1.6. Síntesis del aducto α -hidroxi-*p*-bromofenilacetaldehído 1,4-butilenhidrazona **12b**.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1b** y **5**, siguiendo el procedimiento general **B** descrito en el Apartado IV.3.1. pero modificando la proporción de Et_2AlCl (2.4 mL, 2.4 mmol) y THF (6 mL). Tiempo de reacción: 19h.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter-hexano 1:2, 2% Et_3N) dió lugar al compuesto **12b** (sirupo) con un rendimiento del 54% (154 mg), recuperándose además un 37% (68 mg) del aldehído de partida.

Los datos espectroscópicos y analíticos de **12b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2965 f, 2926 f, 2853 f, 1487 m, 1456 m, 1418 m, 1398 m, 1362 m, 1341 m, 1265 f, 1088 f, 1070 m, 1011 f, 739 f.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 16.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 17.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 284-282 (10%, M^+), 266 (51), 191 (21), 116 (30), 99 (77), 70 (100).

EM (AR): m/z calculado para $C_{12}H_{15}BrN_2O$ (Br 81) 284.0349, observado 284.0374, error = $8.9 \times 10^{-4}\%$.

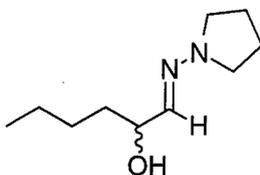
m/z calculado para $C_{12}H_{15}BrN_2O$ (Br 79) 282.0368, observado 282.0378, error = $3.5 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{12}H_{15}BrN_2O$: C, 50.90%; H, 5.34%; N, 9.89%.

Encontrado: C, 50.97%; H, 5.38%; N, 9.94%.

IV.3.1.7. Síntesis de 2-hidroxihexanal 1,4-butilénhidrazona 13b.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1b** y **6**, siguiendo el procedimiento general **A** descrito en el Apartado IV.3.1. Tiempo de reacción: 7h y 30 min.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter-hexano 1:2, 2% Et_3N) dió lugar al compuesto **13b** (sirupo) con un rendimiento del 51% (94 mg).

Los datos espectroscópicos de **13b** son los siguientes:

IR: ν_{\max} (pelíc., cm^{-1}): 3649-3331 a, 2957 f, 2930 f, 2872 f, 1458 m, 1377 m, 1090 f, 1024 m.

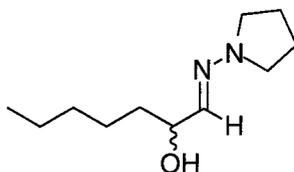
1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): Tabla 16.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): Tabla 17.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 184 (16%, M^+), 166 (74), 137 (69), 127 (57), 99 (42), 70 (100).

EM (AR): m/z calculado para $C_{10}H_{20}N_2O$ 184.1576, observado 184.1569, error = $-3.6 \times 10^{-4}\%$.

IV.3.1.8. Síntesis de 2-hidroxiheptanal 1,4-butilénhidrazona **14b**.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1b** y **7**, según el procedimiento general **B** descrito en el Apartado IV.3.1. aunque con algunas modificaciones. Tras la adición de los reactivos se mantiene 2h a -78°C , dejándose seguidamente subir la temperatura lentamente a 0°C y manteniendo la reacción a esa temperatura 2h más.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter-hexano 1:1, 2% Et_3N) dió lugar al compuesto **14b** (sirupo) con un rendimiento del 63% (124 mg).

Los datos espectroscópicos de **14b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3583-3371 a, 2957 F, 2928 F, 2857 F, 1460 m, 1341 m, 1090 f, 1024 m.

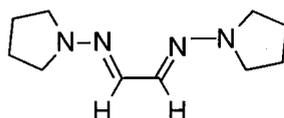
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 16.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 17.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 198 (10%, M^+), 180 (66), 137 (75), 127 (56), 99 (46), 70 (100).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 198.1732, observado 198.1736, error = $2.0 \times 10^{-4}\%$.

IV.3.1.10. Obtención de glioxal-di-butilénhidrazona **18**.



En numerosos ensayos realizados, usando como promotores ZnCl_2 (1M en Et_2O), Et_2AlCl , SiO_2 , AlCl_3 , $(^t\text{BuO})_3\text{Al}$ y EtAlCl_2 se ha obtenido el dmero derivado de la hidrazona de la pirrolidina **18**, en cantidades variables.

Los datos espectroscópicos de **18** son los siguientes:

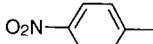
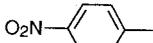
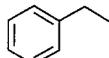
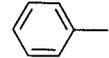
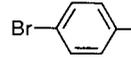
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 7.04 (s, 2H, H-1a,b), 3.24 (m, 8H, 2H-2'a,b, 2H-5'a,b), 1.91 (m, 8H, 2H-3'a,b, 2H-4'a,b).

¹³C-RMN (CDCl₃, 300 MHz):

EM (AR) *m/z* calculado para C₁₀H₁₈N₄ 194.1531, encontrado 194.1533, error =
-6×10⁻⁴%.

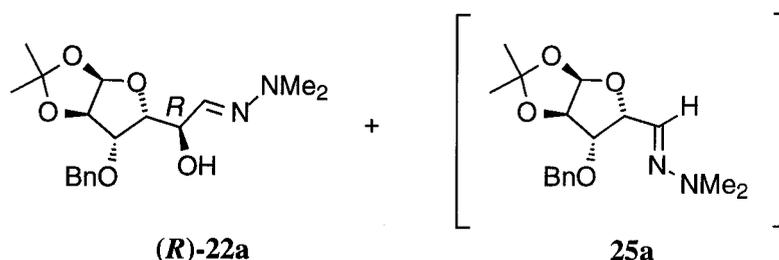
Tabla 17. Datos^a de ¹³C-RMN de las α-hidroxihidrazonas 9-14.

R	Comp	C1	C2	R	NR'2
	9a	132.9	72.5	148.2; 147.3; 126.9; 123.7	42.8
	9b	132.2	72.6	149.4; 147.2; 126.8; 123.7	51.0; 23.2
	10	135.4	71.7	137.6; 129.4; 128.3; 126.3; 43.0	51.2; 23.1
	11	135.1	73.4	152.6; 128.2; 127.5; 126.3	51.2; 23.1
	12	134.1	72.7	141.1; 131.5; 128.0; 121.3	51.1; 23.2
C₅H₁₁	13	137.1	71.0	35.9 ^b ; 27.1 ^b ; 22.6 ^b ; 13.9	51.3; 23.0
C₆H₁₃	14	137.2	71.0	36.1 ^b ; 31.7 ^b ; 24.7 ^b ; 22.5 ^b ; 13.9	51.3; 23.0
	15				

a) Espectro realizado en CDCl₃, valores de δ en ppm.

b) Asignaciones intercambiables.

IV.3.2.1.1. Adición de la hidrazona **1a** a la de 3-*O*-bencil-1,2-isopropilidén- α -D-*gluco*-hexodialdo-1,4-furanosa (**19**).



La reacción se lleva a cabo partiendo de **1a** y **19**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.1.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 2:1) dió lugar al compuesto **22a** (sirupo) con un rendimiento del 38% (132 mg) y con un exceso diastereomérico superior al 95%. Se obtuvo además el producto de transhidrazonación **25a** (sirupo), con un rendimiento del 51% (164 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **22a** son los siguientes:

$[\alpha]^{25}$ -27.4° (c 1, CH_2Cl_2).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3447 m, 2938 m, 2893 m, 1385 f, 1215 f, 1088 F, 1038 F y 1019 F.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 18.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 19.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 350 (0.2%, M^+), 108 (56), 91 (100), 77 (60), 43 (88).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ 350.1842, observado 350.1869, error = $7.8 \times 10^{-4}\%$.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **25a** son los siguientes:

$[\alpha]^{25}$ -23.5° (c 1, CHCl_3).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3030 m, 2988 m, 2787 m, 1597 m, 1456 m, 1373 m, 1088 f, 1018 f.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz):

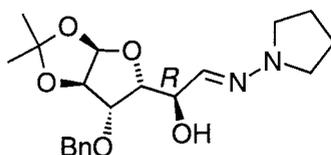
δ 7.24-7.12 (m, 5H, Ph), 6.46 (d, 1H, $J_{5,4}$ = 6.4 Hz, H-5), 5.85 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.78 Hz, H-1), 4.64 (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 3.36 Hz, H-4), 4.53 (d, 1H, J_{gem} = 11.61 Hz, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.52 (d, 1H, H-2), 4.40 (d, 1H, J_{gem} = 12.09 Hz, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 3.86 (d, 1H, H-3), 2.71 (s, 6H, NMe_2), 1.37 (s, 3H, CH_3), 1.19 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz):

δ 137.4, 128.3, 127.7 y 127.3 (Ph), 129.6 (C-5), 111.6 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 104.8 (C-3), 83.8, 82.7 (C2 y C3), 81.1 (C-4), 72.1 ($\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 42.4 (NMe_2), 26.7 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 26.2 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$).

EM (FAB): m/z 343 (56%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

IV.3.2.1.2. Adición de la hidrazona **1b** a la 3-*O*-bencil-1,2-isopropilidén- α -D-*gluco*-hexodialdo-1,4-furanosa (**19**).



La reacción se lleva a cabo partiendo de **1b** y **19**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.1.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:1) dió lugar al compuesto **22b** (sólido) con un rendimiento del 73% (275 mg) y un exceso diastereomérico superior al 95%. Sólo se detectaron trazas del producto de transhidrazonación.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **22b** son los siguientes:

P.f. 70-72°C.

$[\alpha]^{25}$ -27.6° (c 1, CH_2Cl_2 dest.).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3647-3088 a, 2965 f, 2876 f, 1597 m, 1495 m, 1456 f, 1260 f, 1088 f, 1024 f.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 18.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 19.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 376 (21%, M^+), 361 (19), 358 (100), 346 (28).

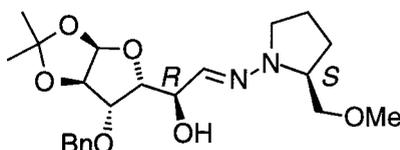
EM (AR): m/z calculado para $C_{20}H_{28}N_2O_5$ 376.1998, observado 376.1994, error = $-1.1 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{20}H_{28}N_2O_5$: C, 63.80%; H, 7.50%; N, 7.44%.

Encontrado: C, 64.02%; H, 7.44%; N, 7.46%.

IV.3.2.1.3. Adición de la hidrazona **1c** a la 3-*O*-bencil-1,2-isopropilidén- α -D-*gluco*-hexodialdo-1,4-furanosa (**19**).



La reacción se lleva a cabo partiendo de **1c** y **19**, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.2.1.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:1 \rightarrow 2:1) dió lugar al compuesto **22c** (sirupo) con un rendimiento del 80% (336 mg) y con un exceso diastereomérico superior al 95%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **22c** son los siguientes:

$[\alpha]^{25}$ -88.1° (c 1, CH_2Cl_2 dest.).

IR: ν_{\max} (pelíc., cm^{-1}): 3460 a, 2936 m, 2888 m, 1609 d, 1456 f, 1379 f, 1220 f, 1093 F, 1029 F, 870 m.

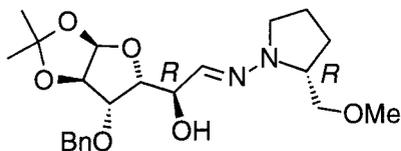
1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): Tabla 18.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): Tabla 19.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 420 (0.2%, M^+), 375 (9.8), 171 (9.2), 91 (100), 70 (24.5).

EM (AR): m/z calculado para $C_{22}H_{32}N_2O_6$ 420.2260, observado 420.2285, error = $5.9 \times 10^{-4}\%$.

IV.3.2.1.4. Adición de la hidrazona 1d a la 3-O-bencil-1,2-isopropilidén- α -D-gluco-hexodialdo-1,4-furanosa (19).



La reacción se lleva a cabo partiendo de **1d** y **19**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.1. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:1) dió lugar al compuesto **22d** (sirupo) con un rendimiento del 65% (273 mg) y un exceso diastereomérico del 93% (medido en $^1\text{H-RMN}$).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **22d** son los siguientes:

$[\alpha]^{22} +9.4^\circ$ (c 1.2, CHCl_3).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2938 m, 2926 m, 1645 m, 1454 m, 1417 m y 1090 F.

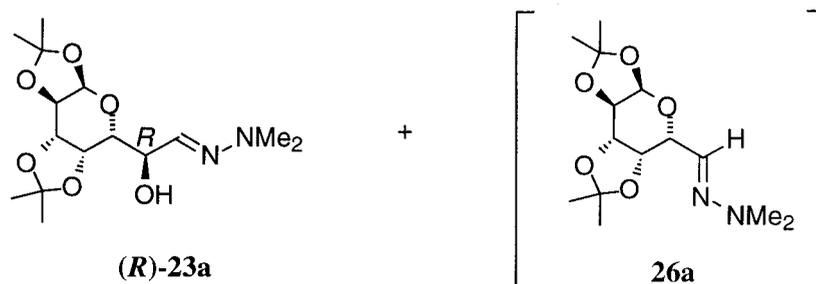
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): Tabla 18.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz): Tabla 19.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 420 (3%, M^+), 375 (63), 357 (16), 171 (25), 91 (100), 70 (37).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ 420.2260, observado 420.2258, error = $5 \times 10^{-5}\%$.

IV.3.2.1.5. Adición de la hidrazona 1a a la 1,2:3,4-di-O-isopropilidén-6-hidroxi-D-glicero- α -D-galacto-heptodialdo-1,5-piranososa (20).



La reacción se lleva a cabo partiendo de **1a** y **20** según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.1.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:1→2:1) dió lugar al compuesto **23a** (sirupo) con un rendimiento del 45% (149 mg) y con un exceso diastereomérico superior al 95%. Se obtuvo además el producto de transhidrazonación **26a** (sirupo), con un rendimiento del 38% (114 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **23a** son los siguientes:

$[\alpha]^{25}$ -145.3° (*c* 1.05, CHCl₃).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3754 d, 2991 d, 1649 d, 1521 d, 1466 m, 1371 m, 1212 m, 1085 F, 1005 m.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): Tabla 18.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): Tabla 19.

EM (IE): *m/z* (intensidad relativa): 330 (6%, M⁺), 315 (10), 229 (4), 113 (12), 101(100), 71 (33).

EM (AR): *m/z* calculado para C₁₅H₂₆N₂O₆ 330.1791, observado 330.1789, error = 6x10⁻⁴%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **26a** son los siguientes:

$[\alpha]^{27}$ -93.6° (*c* 1.3, CHCl₃).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2983 m, 2920 m, 1458 m, 1379 f, 1259 f, 1212 f, 1085 F, 997 f.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):

δ 6.5 (d, 1H, *J*_{6,5} 6.2 Hz, H-6), 5.56 (d, 1H, *J*_{1,2} 5.0 Hz, H-1), 4.60 (dd, 1H, *J*_{2,3} 2.3, *J*_{3,4} 7.9 Hz, H-3), 4.4 (dd, 1H, *J*_{4,5} 5.2 Hz, H-5), 4.30-4.27 (m, 2H, H-2 y H-4), 2.81 (s, 6H, Nme₂), 1.56 (s, 3H, C(Me₂)), 1.47 (s, 3H, C(Me₂)), 1.32 (s, 6H, C(Me₂)).

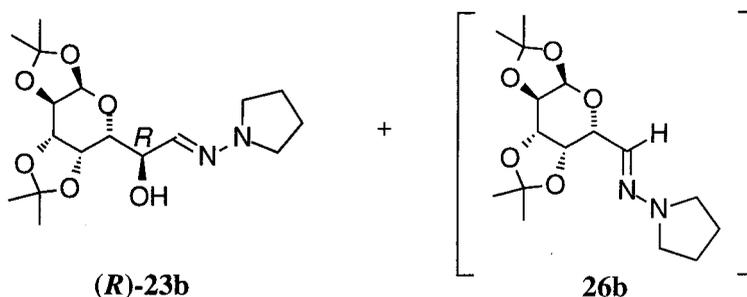
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 Mhz):

δ 130.4 (C-6), 109.0 y 108.5 (2 C(Me₂)), 98.7 (C-1), 73.4 (C-2), 70.6 (C-3), 70.3 (C-4), 69.2 (C-5), 42.4 (Nme₂), 26.2, 25.9, 24.9 y 24.1 (2 C(Me₂)).

EM (IE): *m/z* (intensidad relativa): 300 (49%, M⁺), 213 (11), 167 (11), 113 (70), 100(100), 85 (29), 43 (42).

EM (AR): *m/z* calculado para C₁₄H₂₄N₂O₅ 300.1685, observado 300.1684, error = -3x10⁻⁵%.

IV.3.2.1.6. Adición de la hidrazona **1b a la 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-*D*-glicero- α -*D*-galacto-heptodialdo-1,5-piranososa (**20**).**



La reacción se lleva a cabo partiendo de **1b** y **20**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.1.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 3:2→2:1) dió el compuesto **23b** (sirupo) con un rendimiento del 68% (242 mg) y un exceso diastereomérico superior al 95%. Se obtuvo además el producto de la transhidrazonación **26b** (sirupo) con un rendimiento del 20% (65 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **23b** son los siguientes:

$[\alpha]^{25}$ -66.3° (*c* 1, CHCl_3).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3476 a, 2978 m, 2835 m, 1599 d, 1458 m, 1377 m, 1088 f.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 18.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 19.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 356 (2%, M^+), 341 (6), 127 (100), 100 (20), 70 (46), 43 (49).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$ 356.1947, observado 356.1950, error = $7.9 \times 10^{-5}\%$.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **26b** son los siguientes:

$[\alpha]^{25}$ -137.4° (*c* 0.9, CHCl_3).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2983 d, 2920 d, 2824 d, 1458 m, 1379 m, 1259 m, 1212 m, 1085 F, 997 f.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 6.39 (d, 1H, $J_{5,6}$ 6.3 Hz, H-6), 5.53 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.9 Hz, H-1), 4.57 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 2.3, $J_{3,4}$ 7.9 Hz, H-3), 4.37 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 1.8 Hz, H-5), 4.28-4.25 (m, 2H, H-2 y H-4), 3.26-3.11 (m, 4H, H-2'a,b y H-5'a,b), 1.87-1.83 (m, 4H, H-3'a,b y H-4'a,b), 11.54 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 1.45 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 1.31 (s, 6H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$).

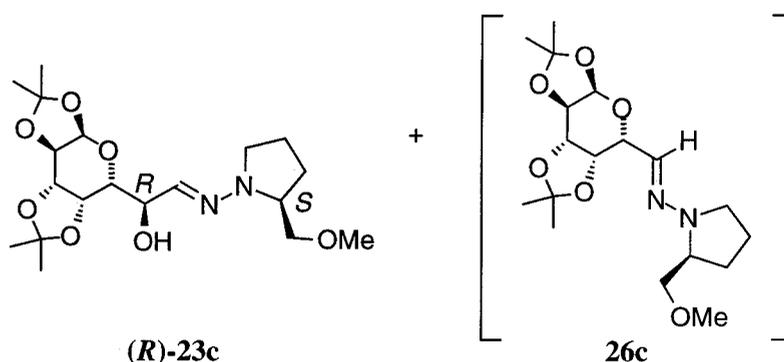
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz):

δ 130.3 (C-6), 108.9 y 108.4 (2 $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 96.2 (C-1), 73.5, 70.7, 70.3 y 69.3 (C-2, C-3, C-4 y C-5), 50.5 (C-2' y C-5'), 26.1, 25.9, 24.8 y 24.0 (2 $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 23.3 (C-3' y C-4').

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 326 (44%, M^+), 239 (18), 127 (72), 100 (100), 85 (40), 70 (75), 43 (96).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$, 326.1842, observado 326.1846, error = $1.4 \times 10^{-4}\%$.

IV.3.2.1.7. Adición de la hidrazona **1c** a la 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-D-glicero- α -D-galacto-heptodialdo-1,5-piranos (20).



La reacción se lleva a cabo partiendo de **1c** y **20**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.1. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 3:2) dió lugar al compuesto **23c** (sirupo) con un rendimiento del 60% (240 mg) y un exceso diastereomérico superior al 95%. Se obtuvo además el producto de transhidrazonación **26c** (sirupo) con un rendimiento del 9% (33 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **23c** son los siguientes:

$[\alpha]^{25} -108.0^\circ$ (c 1.1, CH_2Cl_2 dest.).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3466 a, 2980 m, 2899 m, 1456 m, 1377 f, 1256 F, 1169 F, 1088 F, 1001 F, 901 f.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 18.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 19.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 400 (4%, M^+), 385 (14), 355 (100), 279 (11), 171 (31), 70 (87).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ 400.2209, observado 400.2200, error = $2.4 \times 10^{-4}\%$.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **26c** son los siguientes:

$[\alpha]^{28}$ $-203,2^\circ$ (c 1, CHCl_3).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2980 f, 2934 f, 2901 f, 1456 m, 1381 f, 1254 f, 1211 f, 1167 f, 1090 F, 1069 F, 995 f, 905 m.

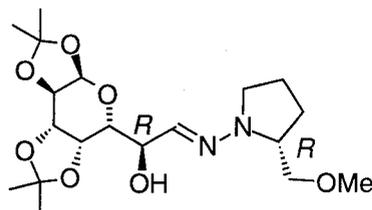
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

EM (IE): m/z (intensidad relativa) 370 (5%, M^+), 355 (5), 325 (100), 267 (5), 125 (4).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ 370.2104, observado 370,2099, error = $1,3 \times 10^{-4}\%$.

IV.3.2.1.8. Adición de la hidrazona **1d** a la 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-*D*-glicero- α -*D*-galacto-heptodialdo-1,5-piranososa (**20**).



La reacción se lleva a cabo partiendo de **1d** y **20** siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.1.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:1→2:1) dió lugar al producto **23d** (sirupo) con un rendimiento del 42% (168 mg) y un exceso diastereomérico² del 78%.

²Mezcla inseparable de diastereoisómeros.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **23d** son los siguientes:

$[\alpha]^{25}$ +20.6° (*c* 0.8, CHCl₃).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3468 a, 2991 f, 2928 f, 2824 m, 1450 m, 1379 f, 1204 f, 1077 F, 1005 F, 910 f.

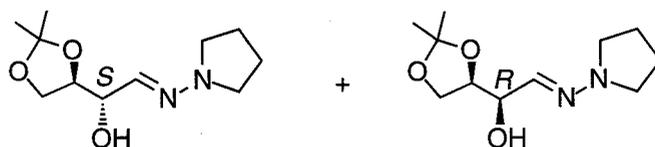
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): Tabla 18.

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): Tabla 19.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 400 (3.6%, M⁺), 355 (100), 337 (21), 279 (20).

EM (AR): m/z calculado para C₁₉H₃₂N₂O₇ 400.2209, observado 400.2209, error = 0%.

IV.3.2.1.9. Adición de la hidrazona **1b** al 2,3-*O*-isopropilidén-D-gliceraldehído (**21**).



La reacción se lleva a cabo partiendo de **1b** y **21**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.1. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:2) permitió la separación de ambos diastereoisómeros, (*S*)-**24b** (55%, 126 mg, sirupo) y (*R*)-**24b** (15%, 34 mg, sirupo). El rendimiento global de **24b** es del 70% (160 mg) y el exceso diastereomérico del 57%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-**24b** son los siguientes:

$[\alpha]^{22}$ -39.1° (*c* 1.1, CHCl₃).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3649-3402 a, 2975 m, 2880 m, 1450 m, 1379 m, 1267 m, 1212 m, 1085 f, 854 m.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): Tabla 18.

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): Tabla 19.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 228 (5%, M^+), 210 (6), 186 (8), 127 (100), 101 (24), 70 (37), 43 (28).

EM (AR): m/z calculado para $C_{11}H_{20}N_2O_3$ 228.1474, observado 228.1473, error = $2 \times 10^{-5}\%$.

Datos de (**R**)-**24b**:

$[\alpha]^{22} +24.9^\circ$ (c 0.8, $CHCl_3$).

IR: ν_{\max} (pelíc., cm^{-1}): 3649-3402 a, 2975 m, 2880 m, 1450 m, 1379 m, 1267 m, 1212 m, 1085 f, 854 m.

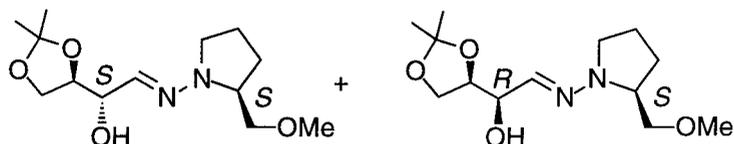
1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): Tabla 18.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 125 MHz): Tabla 19.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 228 (6%, M^+), 210 (13), 153 (5), 127 (100), 101 (10).

EM (AR): m/z calculado para $C_{11}H_{20}N_2O_3$ 228.1474, observado 228.1468, error = $-2.6 \times 10^{-4}\%$.

IV.3.2.1.10. Adición de la hidrazona **1c** al 2,3-*O*-isopropilidén-D-gliceraldehído (**21**).



La reacción se lleva a cabo partiendo de **1c** y **21**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.1. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:2) dió lugar al compuesto **24c** (sirupo) con un rendimiento del 55% (mg) y un exceso diastereomérico³ del %.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **24c** son los siguientes:

³Mezcla inseparable de diastereoisómeros.

$[\alpha]^{22} \text{ }^\circ (c \text{ CHCl}_3)$.

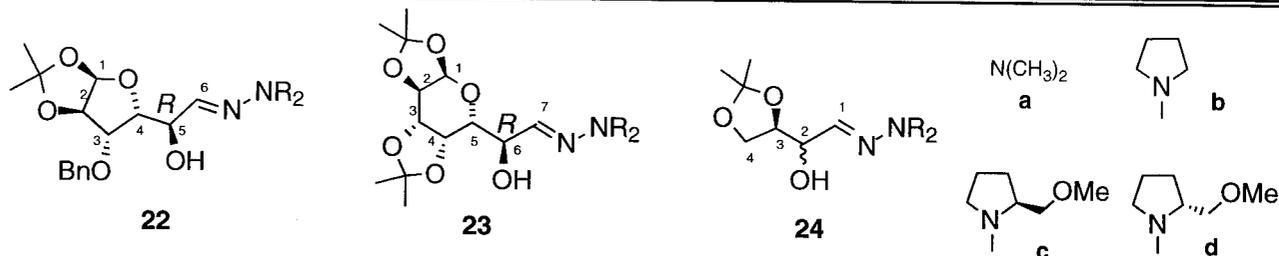
IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}):

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): Tabla 18.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz): Tabla 19.

EM (IE): m/z (intensidad relativa):

EM (AR): m/z calculado para

Tabla 18. Datos^a ¹H-RMN de las α-hidroxihidrazonas 22-24.


Comp	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	- OH
22a	5.94 d	4.60 d	4.16 d	4.00 dd	4.56 ddd	6.80 d	-	3.86 d
22b	5.98 d	4.62 d	4.19 d	4.05 dd	4.61-4.59 m	6.73 d	-	3.75 da
22c	5.95 d	4.60 d	4.17 d	4.03 dd	4.57 ddd	6.81 d	-	3.85 d
22d	5.98 d	4.63 d	4.19 d	4.05 dd	4.60 m	6.79 d	-	3.86 sa
23a	5.52 d	4.30 dd	4.62 dd	4.49 dd	3.60 dd	4.37 ddd	6.87 d	3.83 d
23b	5.53 d	4.31 dd	4.63 dd	4.51 dd	3.63 dd	4.39 m	6.77 d	3.69 d
23c	5.52 d	4.30 dd	4.62 dd	4.50 dd	3.63 dd	4.38 m	6.82 d	3.73 sa
23d	5.59 d	4.37 dd	4.68 dd	4.57 dd	3.67 dd	4.44 m	6.93 d	3.87 d
(<i>R</i>)-24b	6.62 d	4.20 dd	4.11 m	4.05-3.99 m	-	-	-	3.45 sa
(<i>S</i>)-24b	6.45 d	4.29-4.23 m	4.29-4.23 m	4.03 dd; 6.24 dd	-	-	-	3.20-3.17 m

a) Espectro realizado en CDCl₃, valores de δ ppm referidos al TMS, valores de J en Hz.

Cont. Tabla 18 .

Comp	-CH ₂ Ph	NR ₂	-C(CH ₃) ₂
22a	4.70 s ; 7.38-7.26 m	2.78 s	1.46 s; 1.30 s
22b	4.72 m; 7.39-7.36 m	3.18 m; 1.90 m	1.49 s; 1.33 s
22c	4.71 m; 7.38-7.38 m	3.55 m; 3.47 m; 3.46-3.44 m; 3.39-3.36m; 3.37 s	1.47 s; 1.31 s
22d	4.73 m 7.41-7.29 m	3.58 dd; 3.52-3.48 m; 3.46 dd; 3.39 s; 3.34-3.30 m; 2.87 m; 2.00-1.82 m	1.50 s; 1.34 s
23a	-	6.78 s	1.47 s; 1.46 s 1.37 s; 1.31 s
23b	-	3.16 m; 1.89 m	1.49 s; 1.48 s 1.38 s; 1.32 s
23c	-	3.58-3.51 m; 3.47-3.40 m; 3.37-3.32 m; 2.80 m; 1.98-1.79 m; 3.35 s	1.47 s; 1.46 s 1.37 s; 1.30 s
23d	-	3.63-3.59 m; 3.53-3.46 m; 3.43 s; 3.42-3.40 m; 2.82 m; 2.05-1.85 m	1.54 s; 1.53 s 1.44 s; 1.38 s
(R)-24b	-	3.22-3.18 m; 1.93-1.89 m	1.45s; 1.36s
(S)-24b	-	3.19 m; 1.91 m	1.46s; 1.38s

a) Espectro realizado sn CDCl₃, valores de δ en ppm referidos al TMS, valores de J en Hz.

Cont. Tabla 18.

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4a,4b}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{6,7}$	$J_{5,OH}$	$J_{6,OH}$
22a	3.73	-	3.03	-	8.37	2.6	-	4.98	-
22b	3.74	-	3.07	-	8.1	2.83	-	-	-
22c	3.7	-	2.9	-	8.23	2.9	-	2.9	-
22d	3.7	-	3.0	-	8.4	2.6	-	5.0	-
23a	4.95	2.4	8.0	-	1.8	8.6	2.5	-	4.2
23b	4.92	2.37	7.98	-	1.78	8.32	2.49	-	4.26
23c	4.9	2.3	8.0	-	1.8	8.5	2.8	-	3.6
23d	5	2.3	8	-	1.8	8.4	2.7	-	-
(R)-24b	2.92	6.22	-	-	-	-	-	-	-
(S)-24b	3.38	-	5.67	8.29	-	-	-	-	-

a) Espectro realizado en $CDCl_3$, valores de δ en ppm referidos al TMS, valores de J en Hz.

Tabla 19. Datos^a de ¹³C-RMN de las α-hidroxihidrazonas 22-24.

Comp	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	CH ₂ Ph	NR ₂	C(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂
22a	105.20	82.92	82.25	82.01	67.78	134.68	-	72.50; 137.49; 128.33; 127.76; 127.70	43.01	111.64	26.65; 26.13
22b	105.16	82.88	82.25 ^b	82.07 ^b	67.95 ^b	134.24	-	137.44; 128.34; 127.77; 127.71; 72.45	74.32; 63.00; 59.09; 49.81; 26.14; 21.95	111.58	26.67; 26.56
22c	105.17	82.86 ^b	82.23 ^b	82.02 ^b	67.93	133.87	-	137.46; 128.33; 127.75; 127.72; 72.43	51.22; 23.12	111.61	26.66 26.14
22d	105.16	67.78	82.77 ^b	82.23 ^b	82.00 ^b	134.50	-	137.5; 128.31; 127.70; 72.45	74.28; 63.21; 59.11; 49.86; 26.47 ^b ; 21;99	111.61	26.63 ^b 26.13 ^b
23a	96.14	70.61 ^b	70.70 ^b	70.55 ^b	70.41 ^b	68.50	135.21	-	43.16	109.17 108.52	25.92 25.86 24.87 24.25

a) Espectro realizado en CDCl₃, valores de δ en ppm referidos al TMS.

b) Asignaciones intercambiables.

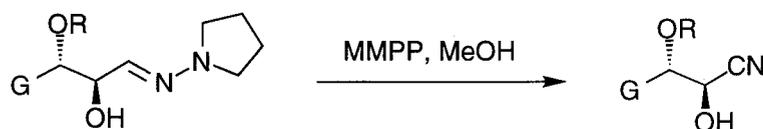
Cont. Tabla 19.

Comp	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	CH ₂ Ph	NR ₂	C(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂
23b	96.16	70.70 ^b	70.57 ^b	70.42 ^b	70.42 ^b	68.68	134.48	-	51.42; 23.06	109.15 108.48	25.95; 25.85 24.86; 24.24
23c	96.19	70.76 ^b	70.50 ^b	70.45 ^b	70.23 ^b	68.76	134.52	-	74.24; 63.10; 59.11; 50.03; 26.50; 21.98	109.11 108.47	25.95; 25.86 24.83; 24.25
23d	96.13	70.69 ^b	70.69 ^b	70.62 ^b	70.40 ^b	68.55	135.22	-	74.26; 63.19; 59.08; 50.23; 26.47; 21.93	109.15 108.45	25.91; 25.83 24.86; 24.21
(R)-24b	132.29	71.45	78.55	66.47	-	-	-	-	51.17; 23.18	109.28	26.56; 25.13
(S)-24b	131.0	72.81	77.77	65.34	-	-	-	-	50.95; 23.08	108.9	26.43; 25.00

a) Espectro realizado en CDCl₃, valores de δ en ppm referidos al TMS.

b) Asignaciones intercambiables.

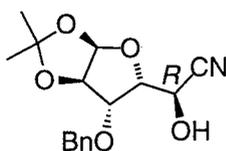
IV.3.2.2. Síntesis de las cianohidrinas 27-29 por oxidación de las α -hidroxihidrazonas 22b, 23b y (S)-24b con monoperoxifalato de magnesio (MMPP).



Procedimiento general:

A una disolución de la α -hidroxihidrazona **22b**, **23b** ó (S)-**24b** (1 mmol) en 3 mL de MeOH enfriada a -45°C , se añade gota a gota una disolución de MMPP-6H₂O (2.5 mmol) en 10 mL de MeOH, previamente enfriada a la misma temperatura. Se agita hasta la completa desaparición del producto de partida (10-15 minutos, c.c.f., éter:hexano 2:1). Se añade entonces CH₂Cl₂ (15 mL) y H₂O (15 mL) y se separan las fases. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl (2 \times 10 mL) y H₂O (1 \times 10 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna.

IV.3.2.2.1. Síntesis de la cianohidrina (R)-27.



La reacción se lleva a cabo partiendo de la α -hidroxihidrazona **22b**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.2.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:2) dió lugar al compuesto **27** (sólido) con un rendimiento del 90% (275 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **27** son los siguientes:

P.f. 78-80°C.

$[\alpha]^{25}$ -63.9° (c 1, CHCl₃).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3423 a, 2989 m, 2935 m, 1454 m, 1385 f, 1217 f, 1163 f, 1088 F, 1028 F.

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): Tabla 20.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz): Tabla 21.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 263 (2%, $\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 249 (7), 150 (5), 129 (5), 113 (4), 91 (100).

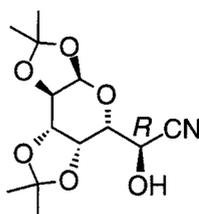
EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$, 305.1263, observado 305.1260, error = $1.1 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: C, 62.94%; H, 6.27%; N, 4.59%.

Encontrado: C, 62.89%; H, 6.50%; N, 4.51%.

IV.3.2.2.2. Síntesis de la cianohidrina (*R*)-**28**.



La reacción se lleva a cabo a partir de la α -hidroxihidrazona **23b**, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.2.2.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:2) dió lugar al compuesto **28** (sirupo) con un rendimiento del 73% (208 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **28** son los siguientes:

$[\alpha]^{25}$ -30.6° (c 1.3, CHCl_3).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3416 F, 2990 F, 2938 F, 1458 m, 1379 F, 1256 F, 1169 f, 1071 F, 1007 F, 880 f.

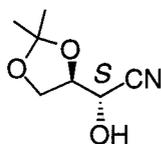
^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): Tabla 20.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz): Tabla 21.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 270 (2%, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 243 (31), 199 (15), 185 (17), 141 (54), 85 (36), 71 (40), 43 (100).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_6$ ($\text{M}^+ - 15$) 270.0977, observado 270.0967, error = $-4 \times 10^{-4}\%$.

IV.3.2.2.3. Síntesis de la cianohidrina (S)-29.



La reacción se lleva a cabo a partir de la α -hidroxihidrazona (S)-24b, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.2.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:2) dió lugar al compuesto **29** (sirupo) con un rendimiento del 71% (112 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **29** son los siguientes:

$[\alpha]^{25}$ -8.5° (c 1.4, CHCl_3).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3709-3037 a, 2988 m, 2243 d, 1750 m, 1652 m, 1393 f, 1256 f, 1231 f, 1094 F, 851 m.

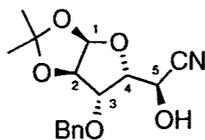
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 20.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 21.

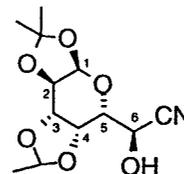
EM (IE): m/z (intensidad relativa): 142 (29%, M^+-CH_3), 115 (52), 101 (100), 43 (48).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_3$ (M^+-15) 142.0504, observado 142.0507, error = $2.1 \times 10^{-4}\%$.

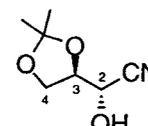
Tabla 20. Datos^a ¹H-RMN de las Cianohidrinas 27-29.



27



28



29

Comp	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	-OH	-CH ₂ Ph	-C(CH ₃) ₂
27	6.03 d	4.65 d	4.32 d	4.39 dd	4.76-4.74 m	-	3.86 sa	7.40-7.26 m; 4.74 d; 4.62 d	1.48 s; 1.34 s
28	5.56 d	4.40 dd	4.70 dd	4.56 dd	3.97 dd	4.70 dd	3.81 sa	-	1.56 s; 1.51 s; 1.39 s; 1.36 s
29	-	4.43 da	4.33 m	4.16 4.03	-	-	3.40 sa	-	1.51 s; 1.39 s

Comp	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4a,4b}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{gem} (-CH ₂ Ph)
27	3.65	-	3.7	-	5.35	-	11.3; 11.25
28	4.95	2.55	7.85	-	1.95	6.02	-
29	-	5.48	-	9.25	-	-	-

a) Espectro realizado en CDCl₃, valores de δ en ppm referidos al TMS, valores de J en Hz.

Tabla 21. Datos ^a ¹³C-RMN de las Cianohidrinas 27-29.

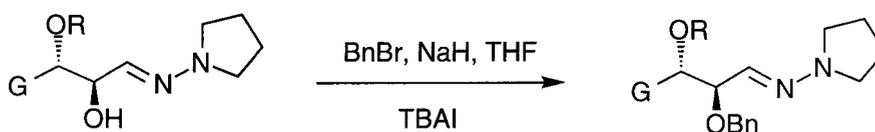
Comp	C1	C2	C3	C4	C5	C6	-CN	CH ₂ Ph	C(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂
27	105.50	81.69	82.93	79.03	60.35	-	112.50	135.90; 128.70; 128.52; 128.07; 72.87	118.0	26.76; 26.15
28	93.90	97.76	59.76	68.40 ^b	64.91	68.21 ^b	115.50	-	107.89; 106.76	23.49; 23.19; 22.26; 21.71
29	-	62.94	75.74	65.45	-	-	117.72	-	111.0	26.37; 24.75

a) Espectro realizado en CDCl₃, valores de δ en ppm referidos al TMS.

b) Asignaciones intercambiables.

IV.3.2.3. Síntesis de aldehídos, alcoholes y nitrilos *O*-protegidos a partir de las α -hidroxihidrazonas 22-24 convenientemente protegidas.

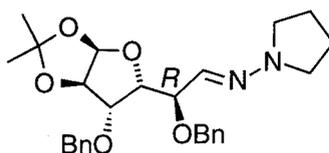
IV.3.2.3.1. Síntesis de las α -benciloxihidrazonas 30-32.



Procedimiento general:

A una disolución de la α -hidroxihidrazona **22b**, **23b** ó (*S*)-**24b** (0.6 mmol) en THF seco (3 mL) bajo atmósfera de argón se añaden sucesivamente yoduro de tetrabutilamonio (sólido, 0.06 mmol), bromuro de bencilo (0.9 mmol) y finalmente hidruro sódico (0.9 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta la total desaparición de la hidrazona de partida (c.c.f.). Se añade una disolución de metóxido sódico (1M en metanol, 0.5 mmol, 0.5 mL) y se agita durante 30 min. Se añaden Et₂O (10 mL) y H₂O (10 mL) y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con Et₂O (1 × 8 mL) y la orgánica combinada se lava con disolución saturada de NH₄Cl (3 × 10 mL) y con H₂O (2 × 10 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anh., se filtra y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna.

IV.3.2.3.1.1. Síntesis de la α -benciloxihidrazona (*R*)-30.



La reacción se lleva a cabo partiendo de la α -hidroxihidrazona **22b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.3.1. Tiempo de reacción: 1h

y 30 min. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:2) dió lugar al compuesto **30** (sirupo) con un rendimiento del 85% (238 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **30** son los siguientes:

$[\alpha]^{22}$ -36.5° (c 1, CHCl_3).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2965 d, 2874 d, 1497 m, 1414 m, 1161 F, 1026 f.

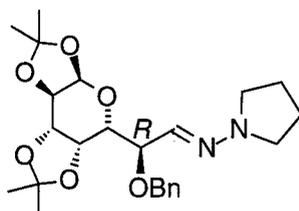
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): Tabla 22.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 23.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 466 (2%, M^+), 358 (10), 217 (13), 108 (100), 91 (45), 79 (79).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ 466.2467, observado 466.2476, error = $1.7 \times 10^{-4}\%$.

IV.3.2.3.1.2. Síntesis de la α -benciloxihidrazona (R)-**31**.



La reacción se lleva a cabo partiendo de la α -hidroxihidrazona **23b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.3.1. Tiempo de reacción: 2h.

La purificación mediante cromatografía en columna (Éter:hexano 1:2) dió lugar al compuesto **31** (sirupo) con un rendimiento del 84% (225 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **31** son los siguientes:

$[\alpha]^{25}$ -90.5° (c 1.05, CHCl_3).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2928 d, 1514 m, 1454 m, 1377 m, 1344 m, 1167 F.

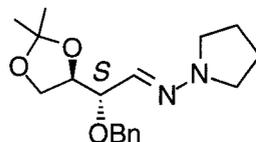
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 22.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 23.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 446 (16%, M^+), 340 (37), 217 (99), 108 (74), 91 (100), 79 (56), 43 (61).

EM (AR): m/z calculado para $C_{24}H_{34}N_2O_6$ 446.2417, observado 446.2409, error = $-1.7 \times 10^{-4}\%$.

IV.3.2.3.1.3. Síntesis de la α -benciloxihidrazona (S)-32.



La reacción se lleva a cabo partiendo de la α -hidroxihidrazona (S)-24b, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.3.1. Tiempo de reacción: 5h.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:4) dió lugar al compuesto **32** (sirupo) con un rendimiento del 83% (159 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **32** son los siguientes:

P.f. 57-59 °C.

$[\alpha]^{22}$ +80.9° (c 0.9, $CHCl_3$).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (KBr, cm^{-1}): 2975 m, 2880 m, 1593 m, 1450 m, 1379 m, 1347 m, 1259 m, 1204 m, 1093 f, 1029 m, 862 m.

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): Tabla 22.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): Tabla 23.

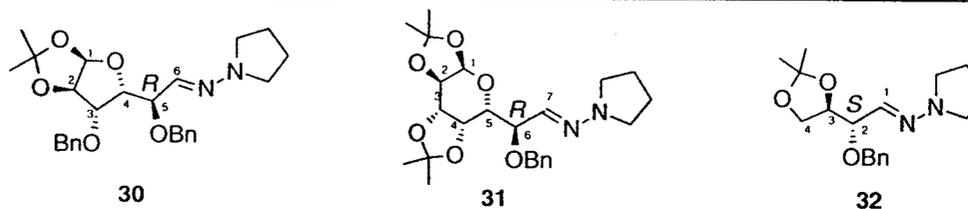
EM (IE): m/z (intensidad relativa): 318 (0.5%, M^+), 303 (4), 217 (81), 91 (100).

EM (AR): m/z calculado para $C_{18}H_{26}N_2O_3$ 318.1943, observado 318.1941, error = $-6 \times 10^{-5}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{18}H_{26}N_2O_3$: C, 67.90%; H, 8.23%; N, 8.80%.

Encontrado: C, 67.92%; H, 8.15%; N, 8.65%.

Tabla 22. Datos^a ¹H-RMN de las α-benciloxihidrazonas 30-32.

Comp	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	-CH ₂ Ph	-NR ₂	-C(CH ₃) ₂
30	5.93 d	4.60 d	4.12 d	4.33 dd	4.37 dd	6.38 d	-	7.27 m; 4.64 d; 4.63 d; 4.52 d; 4.4 d	3.23 m; 1.88 m	1.49 s; 1.30 s
31	5.51 d	4.28 dd	4.60 dd	4.51 dd	3.90 dd	4.18 dd	6.32 d	7.38-7.25 m; 4.66 d; 4.53 d	3.22 m; 1.89 m	1.52 s; 1.43 s; 1.35 s; 1.31 s
32	6.42 d	3.97 dd	4.38 ddd	4.14 dd 3.90 dd	-	-	-	7.40-7.33 m; 4.71 d; 4.55 d	3.27 m; 1.98 m	1.48 s; 1.42 s

Comp	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4a,4b}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{6,7}	J _{gem} (CH ₂ Ph)
30	3.77	-	2.91	-	9.21	7.23	-	11.79; 11.48
31	4.99	2.28	8.01	-	1.78	9.25	7.38	11.42
32	7.21	7.16	6.41	8.36	-	-	-	11.96

a) Espectro realizado en CDCl₃, valores de δ en ppm referidos al TMS, valores de J en Hz.

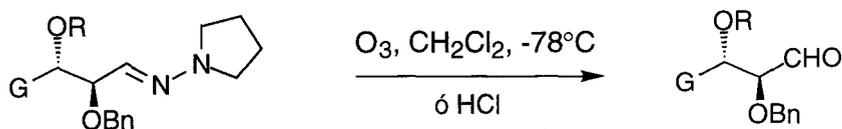
Tabla 23. Datos ^{13}C -RMN de las α -benciloxihidrazonas 30-32.

Comp	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	CH_2Ph	NR_2	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$
30	105.05	82.06	81.52	80.57	76.74	131.79	-	128.19; 128.11; 127.58; 127.51; 127.32; 127.26; 72.02; 70.00	50.64; 23.26	111.38	26.65; 26.13
31	96.2	70.5 ^b	70.5 ^b	70.3 ^b	68.1	77.5	132.8	138.7; 128.0; 127.8; 127.4; 70.6 ^b	50.7; 23.2	108.8; 108.2	25.95; 25.86; 24.78; 24.24
32	131.14	79.94	77.02	66.57	-	-	-	138.31; 128.19; 127.88; 127.41; 70.37	50.73; 23.20	109.43	26.35; 25.21

a) Espectro realizado en CDCl_3 , valores de δ en ppm referidos al TMS.

b) Asignaciones intercambiables.

IV.3.2.3.2. Desprotección de las α -benciloxihidrazonas **30-32**. Síntesis de los α -benciloxialdehídos **33-35**.



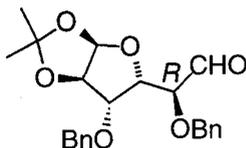
Procedimiento general A:

A través de una disolución de la α -benciloxihidrazona **31** ó **32** (0.5 mmol) en CH_2Cl_2 destilado (4 mL) se pasa O_3 a -78°C hasta que aparece coloración azul-verdosa (5-10 min). Se purga con O_2 durante 5 min., se añade Me_2S (0.5 mL) y se deja alcanzar temperatura ambiente. La disolución resultante se concentra a sequedad y se purifica mediante cromatografía en columna.

Procedimiento general B:

Se disuelve la α -benciloxihidrazona **30** (0.5 mmol) en Et_2O (3 mL) a 0°C y se añade HCl 5N hasta la completa desaparición del producto de partida (c.c.f.). Se separan las fases y la acuosa se extrae con Et_2O , hasta que no se aprecia extracción de producto (control por c.c.f.). La fase etérea combinada se seca sobre Na_2SO_4 anh., se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna.

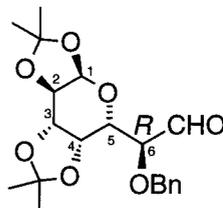
IV.3.2.3.2.1. Síntesis del α -benciloxialdehído (*R*)-**33**.



La reacción se lleva a cabo partiendo de la α -benciloxihidrazona **30**, según el procedimiento general **B** descrito en el Apartado IV.3.2.3.2.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano) dió lugar al compuesto **33**⁵⁷ (sirupo) con un rendimiento del 74% (148 mg). Dada su inestabilidad, se procedió a la caracterización del correspondiente alcohol **36** (Apartado IV.3.2.3.3.1.).

IV.3.2.3.2.2. Síntesis del α -benciloxialdehído (*R*)-**34**.



La reacción se lleva a cabo a partir de la α -benciloxihidrazona **31**, siguiendo el procedimiento general A descrito en el Apartado IV.3.2.3.2.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:2) dió lugar al compuesto **34**⁵⁷ (sirupo) con un rendimiento del 61% (115 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **34** son los siguientes:

$[\alpha]^{23}$ -59.3° (*c* 0.6, CHCl_3).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelic., cm^{-1}): 2983 d, 2221 d, 1744 m, 1649 m, 1450 m, 1379 m, 1259 m, 1100 F, 1021 f.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 9.82 (d, 1H, $J_{\text{CHO-H6}}$ 1.9 Hz, CHO), 5.57 (d, 1H, $J_{1,2}$ 5.0 Hz, H-1), 4.78 (d, 1H, J_{gem} 11.2 Hz, CHPh), 4.71 (dd, 1H, $J_{3,2}$ 2.4, $J_{3,4}$ 8.0 Hz, H-3), 4.62 (d, 1H, CHPh), 4.47 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 1.6 Hz, H-4), 4.38 (dd, 1H, H-2), 4.15 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 8.9 Hz, H-6), 4.11 (dd, 1H, , H-5), 1.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

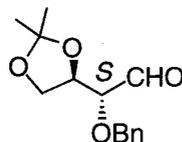
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

δ 220.7 (CHO), 137.1, 128.3, 128.2 y 127.9 (Ph), 109.2 y 108.8 (2 $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 96.0 (C-1), 80.2 (C-6), 73.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 70.4, 70.4 y 70.1 (C-2, C-3 y C-4), 67.1 (C-5), 25.9, 25.8, 24.7 y 24.3 (2 $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$).

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 363 (8%, M^+-15), 232 (9), 113 (18), 91 (100), 43 (38).

EM (AR): m/z calculado para $C_{19}H_{23}O_7$ (M^+-15) 363.1444, observado 363.1441, error = $-1 \times 10^{-5}\%$.

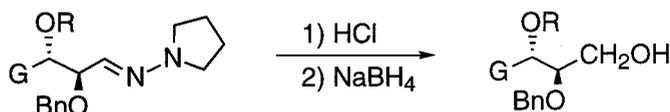
IV.3.2.3.2.3. Síntesis del α -benciloxialdehído (S)-35.



La reacción se lleva a cabo partiendo de la α -benciloxihidrazona **32**, según el procedimiento general A descrito en el Apartado IV.3.2.3.2.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 2:3) dió lugar al compuesto **35** (sirupo) con un rendimiento del 64% (80 mg). Sus constantes físicas y datos espectrocópicos coinciden con los descritos en la literatura.⁵⁸

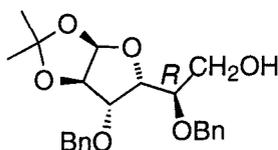
IV.3.2.3.3. Desprotección de las α -benciloxihidrazonas **30** y **31**. Síntesis de los α -benciloxialcoholes **36** y **37**.



Procedimiento general:

Sobre una disolución enfriada (-10 a 0°C) de la α -benciloxihidrazona **30** y **31** (0.6 mmol) en Et_2O (4 mL) se añade HCl 5N gota a gota hasta la completa desaparición del producto de partida (control por c.c.f., éter:hexano 2:1). Se separan las fases y la acuosa se extrae con Et_2O (7×2 mL). La fase etérea combinada se vierte sobre una disolución preenfriada a 0°C de NaBH_4 (0.6 mmol) en $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ 6:1 (1 mL). Una vez finalizada la reducción (c.c.f., éter:hexano 2:1) se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:1).

IV.3.2.3.3.1. Síntesis del α -benciloxialcohol (*R*)-36.



La reacción se lleva a cabo partiendo de la α -benciloxihidrazona **30**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.3.3.

La purificación mediante cromatografía en columna dió lugar al compuesto **36** (sirupo) con un rendimiento del 71% (171 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **36** son los siguientes:

$[\alpha]^{22}$ -50.2° (c 1, CHCl_3).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelic., cm^{-1}): 2928 d, 1649 d, 1458 m, 1371 m, 1259 m, 1212 m, 1093 F, 1029 f.

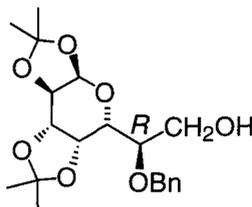
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): Tabla 24.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 25.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 400 (0.4%, M^+), 309 (10), 181 (19), 148 (13), 107 (11), 91 (100), 59 (12).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6$ 400.1886, observado 400.1884, error = $4.2 \times 10^{-5}\%$.

IV.3.2.3.3.2. Síntesis del α -benciloxialcohol (*R*)-37.



La reacción se lleva a cabo partiendo de la α -benciloxihidrazona **31**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.3.3.

La purificación mediante cromatografía en columna dió lugar al compuesto **37** (sirupo) con un rendimiento del 65% (171 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **37** son los siguientes:

$[\alpha]^{22}$ -52.9° (c 1.4, CHCl_3).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelic., cm^{-1}): 3515 a, 2991 m, 2928 m, 1458 m, 1379 f, 1259 f, 1204 f, 1172 f, 1100 F, 1005 f.

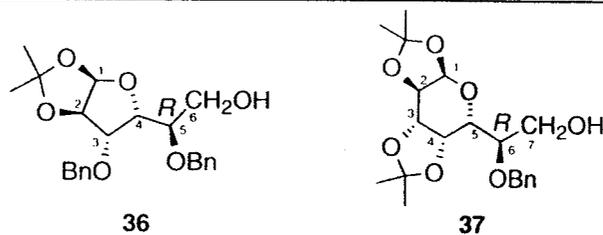
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): Tabla 24.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 25.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 380 (0.3%, M+), 365 (9), 241 (8), 171 (12), 113 (18), 91 (100), 71 (22).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_7$ 380.1835, observado 380.8114, error = $-5.4 \times 10^{-4}\%$.

Tabla 24. Datos $^1\text{H-RMN}$ de los α -benciloxialcoholes 36-37.



Comp	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	-OH	-CH ₂ Ph	-C(CH ₃) ₂
32	5.93 d	4.64 d	4.13 d	4.32 dd	3.96 m	3.94 m; 3.82 m	-	2.2 sa	7.33-7.27 m; 4.69 d; 4.65 d; 4.50 m	1.51 s; 1.34 s
33	5.52 d	4.31 dd	4.63 dd	4.47 dd	3.95 dd	3.76-3.72 m	3.86 m 3.78 m	2.18 sa	7.39-7.28 m; 4.68 m	1.54 s; 1.47 s 1.38 s; 1.33 s

Comp	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{gem} (-CH ₂ Ph)
32	3.65	-	2.95	8.64	-	11.24; 11.61
33	4.95	2.35	8.02	1.72	9.1	-

a) Espectro realizado en CDCl₃, valores de δ en ppm referidos al TMS, valores de J en Hz.

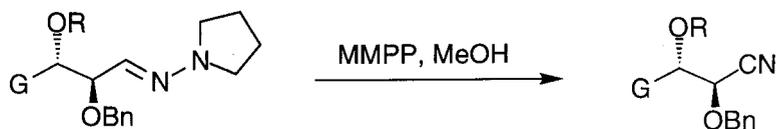
Tabla 25. Datos^A ¹³C-RMN de los α -benciloxialcoholes **36-37**.

Comp	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	CH ₂ Ph	<u>C</u> (CH ₃) ₂	C(<u>C</u> H ₃) ₂
32	104.92	81.62 ^b	81.52 ^b	79.79	75.83	62.05	-	128.39; 128.36; 127.84; 127.68; 127.50; 127.46; 111.80; 72.14; 71.74	138.06; 137.25	26.66; 26.18
33	96.24	70.76 ^b	70.55 ^b	70.35 ^b	66.62	76.99	61.52	138.11; 128.31; 128.01; 127.73; 72.69	108.90; 108.70	25.87; 24.87; 24.24

a) Espectro realizado en CDCl₃, valores de δ en ppm referidos al TMS.

b) Asignaciones intercambiables.

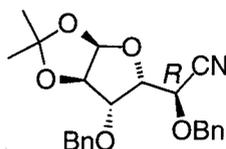
IV.3.2.3.4. Oxidación con monoperoxifitalato de magnesio (MMPP) de las α -benciloxihidrazonas 30-32. Síntesis de los nitrilos 38-40.



Procedimiento general:

Sobre una disolución enfriada a 0°C de la α -benciloxihidrazona **30-32** (0.5 mmol) en MeOH (1 mL) se añade gota a gota una disolución de MMPP (1.25 mmol) en MeOH (4 mL). A los 5 min se añaden CH₂Cl₂ (10 mL) y H₂O (10 mL) y se separan las fases. La orgánica se lava con disolución saturada de NaCl (2 \times 7 mL) y H₂O (1 \times 7 mL). Se seca sobre Na₂SO₄ anh., se filtra y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna.

IV.3.2.3.4.1. Síntesis del α -benciloxinitrilo (*R*)-**38**.



La reacción se lleva a cabo partiendo de la α -benciloxihidrazona **30**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.3.4.

La purificación mediante cromatografía en columna dió lugar al compuesto **38** (sólido) con un rendimiento del 89% (176 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **38** son los siguientes:

P.f. 92-95°C.

$[\alpha]^{22}$ -61.8° (*c* 1, CHCl₃).

IR: ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 2912 d, 2221 d, 1442 f, 1386 f, 1259 m, 1085 F, 1021 f.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 26.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 27.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 395 (1%, M^+), 380 (2), 304 (4), 149 (4), 91 (100).

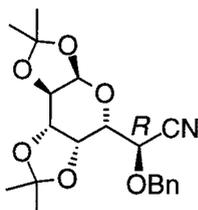
EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ 395.1733, observado 395.1738, error = $1.4 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: C, 69.86%; H, 6.37%; N, 3.54%.

Encontrado: C, 69.75%; H, 6.58 %; N, 3.47%.

IV.3.2.3.4.2. Síntesis del α -benciloxinitrilo (*R*)-39.



La reacción se lleva a cabo a partir de la α -benciloxihidrazona **31**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.3.4.

La purificación mediante cromatografía en columna dió lugar al compuesto **39** (sólido) con un rendimiento del 93% (175 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **39** son los siguientes:

P.f. 113-115°C.

$[\alpha]^{25}$ -131.8° (c 1, CHCl_3).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (KBr, cm^{-1}): 2991 m, 2928 m, 2229 d, 1458 m, 1379 f, 1259 f, 1164 f, 1085 F, 1005 F, 878 m.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 26.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 27.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 375 (0.2%, M^+), 360 (36), 269 (18), 211 (11), 113 (11), 91 (100), 43 (47).

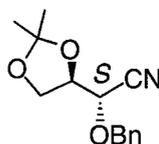
EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ 375.1682, observado 375.1681, error = $-1 \times 10^{-5}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{20}H_{25}NO_6$: C, 63.98%; H, 6.71%; N, 3.73%.

Encontrado: C, 64.03%; H, 6.82%; N, 3.62%.

IV.3.2.3.4.3. Síntesis del α -benciloxinitrilo (**S**)-**40**.



La reacción se lleva a cabo partiendo de la α -benciloxihidrazona **32**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.2.3.4.

La purificación mediante cromatografía en columna dió lugar al compuesto **40** (sirupo) con un rendimiento del 88% (109 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **40** son los siguientes:

$[\alpha]^{22} +95.6^\circ$ (c 1, $CHCl_3$).

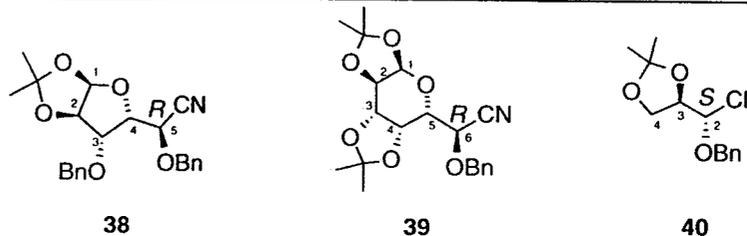
IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2221 d, 1649 d, 1450 m, 1379 m, 1267 m, 1093 F, 1037 m.

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): Tabla 26.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): Tabla 27.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 232 (23%, M^+-CH_3), 141 (26), 101 (65), 91 (100).

EM (AR): m/z calculado para $C_{13}H_{14}NO_3$ (M^+-CH_3) 232.0974, observado 232.0978, error = $2.1 \times 10^{-4}\%$.

Tabla 26. Datos ^1H -RMN de los α -Benciloxinitrilos 38-40.

Comp	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	$-\text{CH}_2\text{Ph}$	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2$
38	6.02 d	4.66 d	4.60 d	4.51 dd	4.12 d	-	7.40-7.33 m; 4.91 d; 4.71d; 4.57 d; 4.51 d	1.56 s; 1.38 s
39	5.53 d	4.33 dd	4.63 dd	4.34 dd	4.05 dd	4.40 d	7.37 m; 4.87 d; 4.61 d	1.55 s; 1.39 s; 1.33 s
40	-	4.05 d	4.32 ddd	4.09 dd; 3.90 dd	-	-	7.40-7.34 m; 4.89 d; 4.57 d	1.45 s; 1.36 s

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4a,4b}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{\text{gem}}(-\text{CH}_2\text{Ph})$
38	3.61	3.66	8.31	-	3.29	-	11.76; 11.14
39	4.83	2.54	7.72	-	1.74	8.96	11.2
40	-	6.80	6.51; 4.24	9.14	-	-	11.59

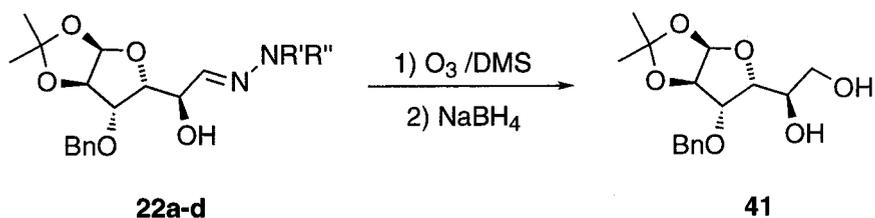
a) Espectro realizado en CDCl_3 , valores de δ en ppm referidos al TMS, valores de J en Hz.

Tabla 27. Datos ^{13}C -RMN de los α -Benciloxinitrilos **38-40**.

Comp	C1	C2	C3	C4	C5	C6	-CN	CH_2Ph	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$
38	105.3	81.7	80.6	79.1	65.9	-	116.8	136.8; 135.4; 128.6; 128.5; 128.5; 128.2; 128.0; 127.4; 72.5; 72.2	112.4	26.8; 26.2
39	96.1	70.5 ^b	69.5	70.4 ^b	67.1	67.6	117.1	135.5; 128.4; 72.8	109.6; 109.1	25.9; 25.7; 24.7; 24.4
40	-	69.1	74.9	66.1	-	-	116.3	135.1; 128.6; 128.3; 72.6	110.8	26.5; 24.8

a) Espectro realizado en CDCl_3 , valores de δ en ppm referidos al TMS.

b) Asignaciones intercambiables.

IV.3.2.4. Síntesis de la 3-O-bencil-1,2-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa [(S)-41] a partir de las α -hidroxihidrazonas (R)-22a-d.**Procedimiento general:**

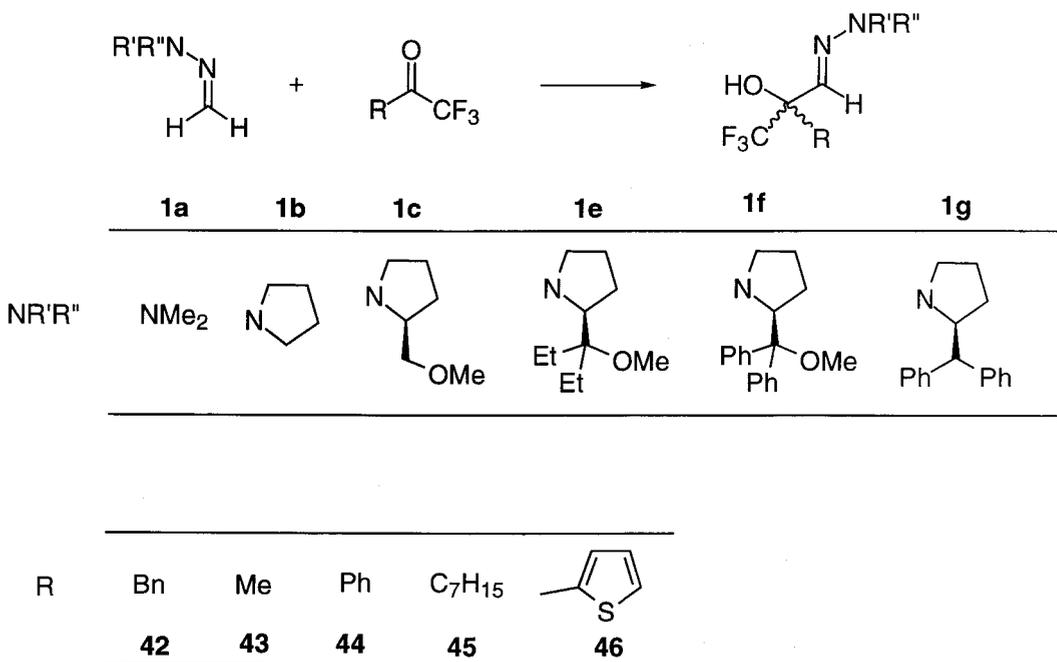
A una disolución de la α -hidroxihidrazona **22a-d** (1 mmol) en MeOH (3 mL) enfriada a -78°C , se pasa O_3 hasta aparición de color azul-verdoso (aprox. 10 min.). Se purga con O_2 durante 5 min. y se añade NaBH_4 (1 mmol) disuelto en 2 mL de MeOH:H₂O 9:1. Se deja que alcance temperatura ambiente, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna (éter:hexano 2:1 \rightarrow 5:1).

El rendimiento de **41** obtenido a partir de la α -hidroxihidrazona **22a** es 42% (130 mg). El rendimiento obtenido a partir de la α -hidroxihidrazona **22b** es 25% (78 mg), A partir de la α -hidroxihidrazona **22c** es 37% (115 mg) y a partir de la α -hidroxihidrazona **22d** es 36% (112 mg).

Sus constantes físicas y propiedades espectroscópicas coinciden con las descritas en la literatura.

IV.4. Adición de dialquilhidrazonas del formaldehído a trifluorometilcetonas.

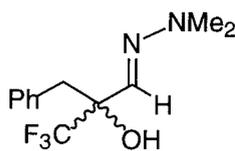
IV.4.1. Adición de las hidrazonas 1a-c y 1e-g a las trifluorometilcetonas 42-46.



Procedimiento general:

Se disuelve la hidrazona **1a-c**, **1e-g** (3 mmol) en CH₂Cl₂ (0.5 mL) y se añade la cetona **42-46** (6 mmol) gota a gota. Una vez finalizada la reacción (control por ¹H-RMN o c.c.f.), se concentra a sequedad y se purifica mediante cromatografía en columna.

IV.4.1.1. Síntesis de la α-hidroxi-α-trifluorometilhidrazona *rac*-47a.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1a** y **42**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.1. Tiempo de reacción: 14h a temperatura

ambiente. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:9) dió lugar al compuesto **47** con un rendimiento del 28% (207 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **47** son los siguientes:

P.f. 28-30°C.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3398-3352 a, 3088 f, 3067 f, 3034 f, 2795 m, 1604 f, 1470 f, 1038 f, 984 f.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 28.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 29.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 260 (5%, M^+), 169 (100), 91 (19).

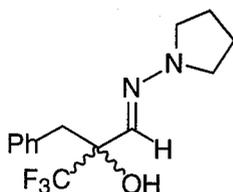
EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 260.1136, observado 260.1132, error = $-1.5 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: C, 55.38%; H, 5.81%; N, 10.76%.

Encontrado: C, 55.40%; H, 5.90%; N, 10.49%.

IV.4.1.2. Síntesis de la α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazona *rac*-**47b**.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1b** y **42** según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.1. La adición se hace a 0°C en atmósfera de argón y se deja reaccionar a esta temperatura durante 1h 15min. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:15) dió lugar al compuesto **47b** (sólido) con un rendimiento del 81% (710 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **47b** son los siguientes:

P.f. 36-38°C.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3397 a, 2967 m, 2851 m, 1591 f, 1452 f, 1341 f, 1271 F, 1126 F, 1032 F, 982 F.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 28.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 29.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 286 (4%, M^+), 195 (100), 91 (15), 70 (24).

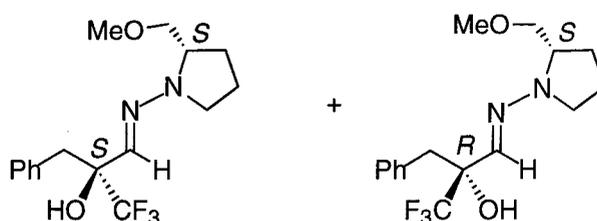
EM (AR): m/z calculado para $C_{14}H_{17}F_3N_2O$ 286.1293, observado 286.1289, error = $-1.4 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{14}H_{17}F_3N_2O$: C, 58.73%; H, 5.98%; N, 9.78%.

Encontrado: C, 58.73%; H, 5.69%; N, 9.80%.

IV.4.1.3. Síntesis de las α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas (*S,S*)- y (*S,R*)-47c.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1c** y **42**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.1. La adición se realiza a -50°C en atmósfera de argón y se mantiene la agitación a esta temperatura durante 6 días. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:9) dió lugar al compuesto **47c** (sirupo) con un rendimiento del 84% (832 mg) y una relación entre diastereoisómeros⁺ de 54:46.^{**}

Los datos espectroscópicos de **47c** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3437 a, 2932 m, 2282 m, 1595 m, 1454 m, 1277 f, 1173 F, 1092 F, 982 f.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 28.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 29.

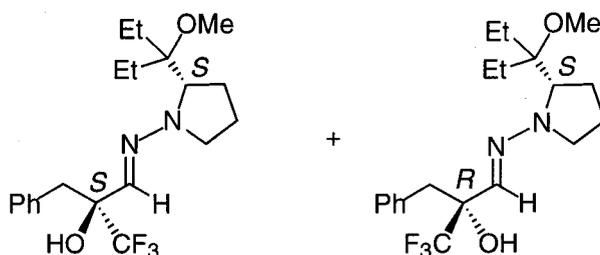
EM (IE): m/z (intensidad relativa): 330 (3%, M^+), 285 (100), 239 (6), 141 (7), 91 (19).

EM (AR): m/z calculado para $C_{16}H_{21}F_3N_2O_2$ 330.1555, observado 330.1558, error = $8 \times 10^{-5}\%$.

⁺ Mezcla inseparable de diastereoisómeros.

^{**} Medido en el espectro de ^1H -RMN después de purificar mediante cromatografía en columna.

IV.4.1.4. Síntesis de las α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas (*S,S*)- y (*S,R*)-47e.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1e** y **42**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.1. Se realiza la adición a -50°C en atmósfera de argón y se mantiene la agitación a esta temperatura durante 6h. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:9) dió lugar al compuesto **47e** (sirupo) con un rendimiento del 70% (812 mg) y una relación de diastereoisómeros⁺ de 71:29.⁺⁺

Los datos espectroscópicos de **47e** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3030 d, 2969 f, 2884 m, 2828 d, 1580 m, 1456 f, 1337 m, 1279 m, 1171 F, 1090 F.

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): Tabla 28.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz): Tabla 29.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 386 (1%, M^+), 357 (8), 285 (100), 255 (54), 198 (6), 141 (8), 101 (46).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 386.2181, observado 386.2188, error = $-1.7 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

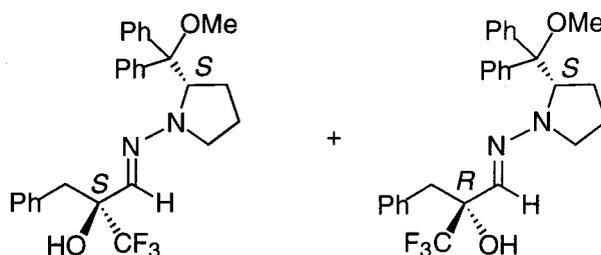
Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, 62.16%; H, 7.56%; N, 7.25%.

Encontrado: C, 62.50%; H, 7.71%; N, 7.27%.

IV.4.1.5. Síntesis de las α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas (*S,S*)- y (*S,R*)-47f.

⁺ Mezcla inseparable de diastereoisómeros.

⁺⁺ Medido en el espectro de ^1H -RMN después de purificar mediante cromatografía en columna.



A una disolución enfriada a 0°C de la hidrazona **1f** (3 mmol, 883 mg) en ciclohexano (5 mL) se añaden, bajo atmósfera de argón, Et₃N (0.45 mL) y la cetona **42** (12 mmol, 2.2 mL) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 6h 30min. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar a un rendimiento del 17% (246 mg) del isómero minoritario, **R-47f** (sirupo) y un 75% (1.08 g) del isómero mayoritario, **S-47f** (sólido). La relación diastereoisomérica es 81:19*.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **R-47f** son los siguientes:

$[\alpha]^{26}$ -198.3° (*c* 1, CH₂Cl₂ dest.).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3450-3430 a, 2955 m, 2936 m, 2827 m, 1593 m, 1450 m, 1277 m, 1178 f, 1088 f.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): Tabla 28.

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): Tabla 29.

EM (IE): *m/z* (intensidad relativa): 482 (0.2%, M⁺), 285 (100), 197 (19), 141 (12), 105 (19).

EM (AR): *m/z* calculado para C₂₈H₂₉F₃N₂O₂ 482.2181, observado 482.2148, error = 6.8x10⁻⁴ %.

Análisis elemental:

Calculado para C₂₈H₂₉F₃N₂O₂: C, 69.69%; H, 6.06%; N, 5.81%.

Encontrado: C, 69.91%; H, 5.84%; N, 6.12%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **S-47f** son los siguientes:

P.f. 89-90°C.

$[\alpha]^{26}$ -38.6° (*c* 1, CH₂Cl₂ dest.).

* Medido en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3450-3430 a, 2955 m, 2936 m, 2827 m, 1593 m, 1450 m, 1277 m, 1178 f, 1088 f.

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): Tabla 28.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz): Tabla 29.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 482 (0.2%, M^+), 285 (100), 197 (19), 141 (12), 105 (19).

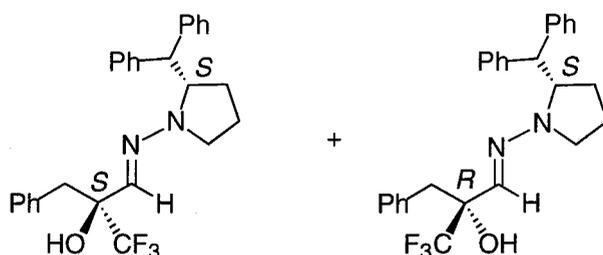
EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 482.2181, observado 482.2148, error = $6.8 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, 69.69%; H, 6.06%; N, 5.81%.

Encontrado: C, 69.91%; H, 5.84%; N, 6.12%.

IV.4.1.6. Síntesis de las α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas (*S,S*)- y (*S,R*)-47g.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1g** y **42**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.1. pero usando tolueno (1.5 mL) como disolvente. La adición se hace a 0°C en atmósfera de argón y se deja reaccionar a 4°C durante 24h. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:9) dió lugar al compuesto **47g** (sirupo) con un rendimiento del 70% (950 mg) y una relación entre diastereoisómeros⁺ de 64:36.^{**}

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **47g** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3432 f, 3061 m, 2969 m, 2934 m, 2421 d, 1597 f, 1493 f, 1454 f, 1348 m, 1325 m, 1277 f, 1252 f, 1209 f, 1177 F, 1165 F, 1122 f, 982 f, 702 f.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 28.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 29.

⁺ Mezcla inseparable de diastereoisómeros.

^{**} Medido en el ^1H -RMN tras purificación mediante cromatografía en columna.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 452 (0.1%, M^+), 285 (100), 198 (5), 167 (12), 141 (9), 91 (24).

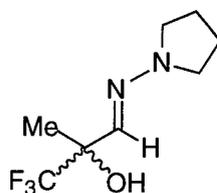
EM (AR): m/z calculado para $C_{27}H_{27}F_3N_2O$ 452.2075, observado 452.2065, error = $2.3 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{27}H_{27}F_3N_2O$: C, 71.66%; H, 6.01%; N, 6.19%.

Encontrado: C, 72.04%; H, 5.71%; N, 6.14%.

IV.4.1.7. Síntesis de la α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazona *rac*-48b.



La reacción se lleva a cabo partiendo de **1b** y **43**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.1. La adición se hace a 0°C y se deja reaccionar durante 15h a temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:9) dió lugar al compuesto **48b** (sirupo) con un rendimiento del 90% (568 mg).

Los datos espectroscópicos de **48b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3443 f, 2974 f, 2880 f, 1593 f, 1456 f, 1294 F, 1154 F, 1092 F, 1034 m.

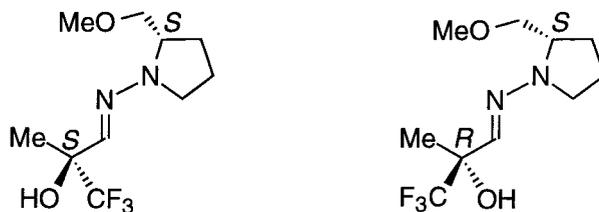
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 28.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 29.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 210 (46%, M^+), 195 (27), 174 (44), 141 (73), 85 (84), 70 (79).

EM (AR): m/z calculado para $C_8H_{13}F_3N_2O$ 210.0980, observado 210.0979, error = $-5 \times 10^{-5}\%$.

IV.4.1.8. Síntesis de las α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas (*S,S*)- y (*S,R*)-48c.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1c** y **43**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.1. Tiempo de reacción: 5 d (-50°C). La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:4→1:1) dió lugar al compuesto **48c** (sirupo) con un rendimiento del 81% (617 mg) y una relación de diastereoisómeros⁺ de 64:36.**

Los datos espectroscópicos de **48c** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2976 m, 2882 m, 2832 m, 1456 m, 1292 m, 1182 m, 1153 f, 1090 F.

¹H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 28.

¹³C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 29.

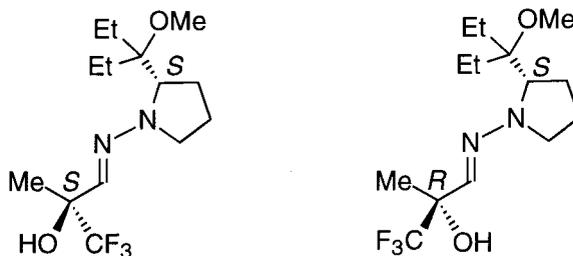
EM (IE): m/z (intensidad relativa): 254 (6%, M^+), 209 (100), 139 (5), 105 (8).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 254.1242, observado 254.1221, error = $-8 \times 10^{-4}\%$.

IV.4.1.9. Síntesis de las α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas (*S,S*)- y (*S,R*)-**48e**.

⁺ Mezcla inseparable de diastereoisómeros.

^{**} Medido en el espectro de ¹H-RMN después de purificar mediante cromatografía en columna.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1e** y **43**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.1. pero usando Et₂O (2 mL) como disolvente. La adición se hace a 0°C y se deja reaccionar durante 5 días a temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:20→1:9) dió lugar compuesto **48e** (sirupo) con un rendimiento del 42% y una relación de diastereoisómeros⁺ de 66:34.⁺⁺ Se recupera un 35% (1.1 mmol, 218 mg) de hidrazona de partida.

Los datos espectroscópicos de **48e** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3647-3443 a, 2970 f, 2943 f, 2883 m, 2829 m, 1593 m, 1456 m, 1294 f, 1155 F, 1093 F.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): Tabla 28.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): Tabla 29.

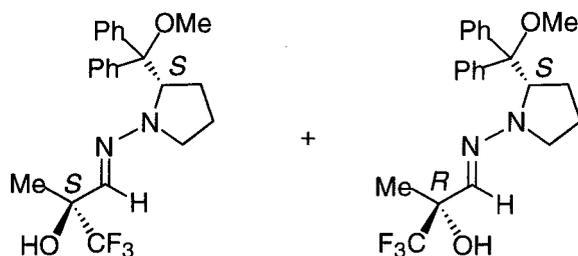
EM (IE): m/z (intensidad relativa): 310 (5%, M⁺), 281 (21), 209 (100), 101 (63).

EM (AR): m/z calculado para C₁₄H₂₅F₃N₂O₂ 310.1868, observado 310.1853, error = 4.7x10⁻⁴%.

IV.4.1.10. Síntesis de las α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas (*S,S*)- y (*S,R*)-**48f**.

⁺ Mezcla inseparable de diastereoisómeros.

⁺⁺ Medido en el espectro de ¹H-RMN después de purificar mediante cromatografía en columna.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1f** y **43**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.1. pero usando tolueno como disolvente (2 mL). La adición se hace a 0°C y deja reaccionar durante 40h a 4°C. La purificación mediante cromatografía en columna (tolueno:hexano 5:1) dió lugar al isómero mayoritario (**S-48f**, sirupo) con un rendimiento del 63% (768 mg) y al minoritario (**R-48f**, sólido) con un rendimiento del 27% (329 mg). La relación diastereomérica es 70:30.*

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **S-48f** son los siguientes:

$[\alpha]^{21}$ -170.2° (c 1, CHCl₃).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3445 f, 3059 m, 2944 f, 2828 m, 1591 f, 1451 f, 1290 F, 1184 F, 1096 F, 907 m.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): Tabla 28.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): Tabla 29.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 406 (0.1%, M⁺), 209 (100), 191 (11), 105 (22).

EM (AR): m/z calculado para C₂₂H₂₅F₃N₂O₂ 406.1868, observado 406.1880, error = -3x10⁻⁴%.

Análisis elemental:

Calculado para C₂₂H₂₅F₃N₂O₂: C, 65.01%; H, 6.20%; N, 6.89%.

Encontrado: C, 64.91%; H, 6.16%; N, 7.01%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **R-48f** son los siguientes:

P.f. 87-88°C.

$[\alpha]^{27}$ -163.4° (c 1, CHCl₃).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3445 f, 3059 m, 2944 f, 2828 m, 1591 f, 1451 f, 1290 F, 1184 F, 1096 F, 907 m.

* Estimado en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 28.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 29.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 406 (0.1%, M^+), 209 (100), 191 (11), 105 (22).

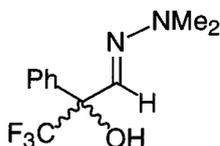
EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 406.1868, observado 406.1880, error = $-3 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, 65.01%; H, 6.20%; N, 6.89%.

Encontrado: C, 64.91%; H, 6.16%; N, 7.01%.

IV.4.1.11. Síntesis de la α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazona *rac*- 49a.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1a** y **44**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.1. La adición se hace a 0°C y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 30 días. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:20 \rightarrow 1:9) dió lugar al compuesto **49a** (sólido) con un rendimiento del 61% (468 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **49a** son los siguientes:

P.f. $36-38^\circ\text{C}$.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3401 a, 2961 d, 2868 d, 1595 m, 1451 f, 1397 m, 1262 F, 1159 F, 1088 F, 999 F.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 28.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 29.

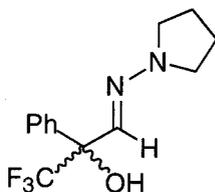
EM (IE): m/z (intensidad relativa): 246 (44%, M^+), 177 (100), 105 (87), 77 (23).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 246.0980, observado 246.0973, error = $12.7 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: C, 53.66%; H, 5.32%; N, 11.38%.

Encontrado: C, 53.52%; H, 5.25%; N, 11.32%.

IV.4.1.12. Síntesis de la α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazona *rac*- 49b.

La reacción se lleva a cabo a partir de **1b** y **44**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.1. pero usando CH_2Cl_2 como disolvente (2 mL). La adición se hace a 0°C y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 46h. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:9) dió lugar al compuesto **49b** (sólido) con un rendimiento del 87% (711 mg).

Los datos espectroscópicos de **49b** son los siguientes:

P.f. 42-44°C.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (KBr, cm^{-1}): 3406 a, 2972 m, 2876 m, 1719 m, 1589 f, 1451 f, 1343 m, 1263 f, 1163 f, 1001 f.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 28.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 29.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 272 (32%, M^+), 203 (100), 105 (47), 77 (18).

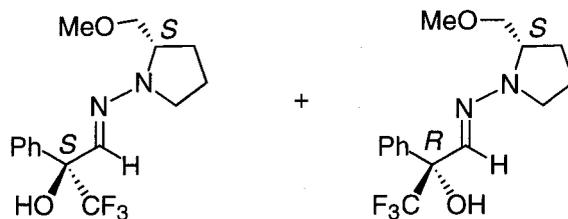
EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 272.1136, observado 272.1141, error = $1.6 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: C, 57.35%; H, 5.55%; N, 10.28%.

Encontrado: C, 57.48%; H, 5.83%; N, 9.81%.

IV.4.1.13. Síntesis de las α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas (*S,S*)- y (*S,R*)-49c.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1c** y **44** siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.1. pero en ausencia de disolvente. La adición se hace a 0°C y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 6 días. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:9) dio lugar al compuesto **49c** (sirupo) con un rendimiento del 79% (750 mg) y una relación de diastereoisómeros⁺ de 60:40.⁺⁺

Los datos espectroscópicos de **49c** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3407 a, 2928 m, 2880 m, 1591 m, 1451 f, 1263 f, 1163 F, 1090 f, 1003 f.

¹H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 28.

¹³C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 29.

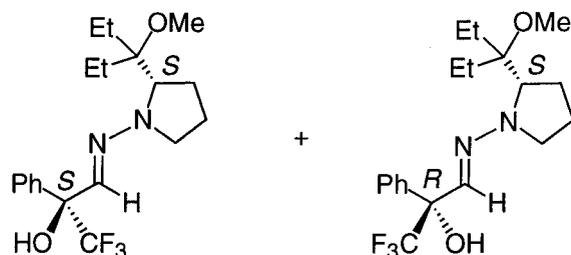
EM (IE): m/z (intensidad relativa): 316 (14%, M^+), 271 (89), 105 (100), 70 (33).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 316.1411, observado 316.1399, error = $4 \times 10^{-4}\%$.

IV.4.1.14. Síntesis de las α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas (*S,S*)- y (*S,R*)-**49e**.

⁺ Mezcla inseparable de diastereoisómeros.

⁺⁺ Medido en el espectro de ¹H-RMN después de purificar mediante cromatografía en columna.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1e** y **44**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.1. pero usando tolueno como disolvente (2 mL). La adición se hace a 0°C y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 14d. La cromatografía en columna (éter:hexano 1:20) dió lugar al compuesto **49e** (sirupo) con un rendimiento del 81% (928 mg) y una relación diastereomérica⁺ de 51:49.⁺⁺

Los datos espectroscópicos de **49e** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3408-3065 a, 2970 F, 2886 F, 2830 F, 1586 F, 1456 F, 1348 f, 1261 F, 1159 F, 1082 F, 1001 F, 939 f.

¹H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 28.

¹³C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 29.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 372 (1%, M^+), 343 (4), 271 (100), 101 (21).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 372.2025, observado 372.2023, error = $4 \times 10^{-5}\%$.

Análisis elemental:

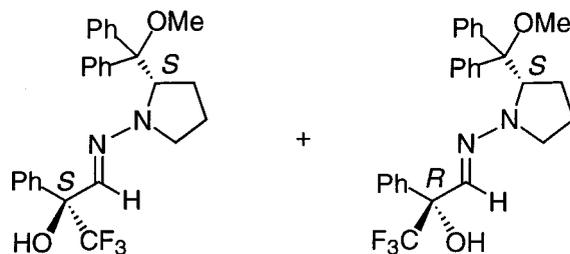
Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, 61.27%; H, 7.31%; N, 7.52%.

Encontrado: C, 61.49%; H, 7.46%; N, 7.66%.

IV.4.1.15. Síntesis de las α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas (S,S)- y (S,R)-**49f**.

⁺ Mezcla inseparable de diastereoisómeros.

⁺⁺ Medido en el espectro de ¹H-RMN después de purificar mediante cromatografía en columna



Se disuelve la hidrazona **1f** (2 mmol, 589 mg) en exceso de la cetona **44**, (2.4 mL, aprox. 17 mmol) a 0°C, y a continuación se deja a temperatura ambiente durante 55h. El crudo de reacción se destila en horno de bolas (60°C a 18 mmHg) recuperándose la cetona de partida (1.5 mL, 60%) y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30), obteniéndose el compuesto **49f** con un rendimiento del 90% (845 mg) y una relación diastereomérica de 58:42.⁺⁺ Tras purificación mediante cromatografía en columna de media presión (éter:hexano:CH₂Cl₂ 1:40:3) se separan ambos diastereoisómeros, obteniendo un 52% (490 mg) del isómero mayoritario, **S-49f** (espuma) y un 38% (355 mg) del isómero minoritario, **R-49f** (sirupo).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **R-49f** son los siguientes:

$[\alpha]^{25}$ -154.4° (*c* 1, CHCl₃).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3412-3404 a, 3059 m, 2945 m, 2828 m, 1586 m, 1451 m, 1260 f, 1159 F, 1088 F, 1003 f.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): Tabla 28.

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): Tabla 29.

EM (IE): *m/z* (intensidad relativa): 468 (0.1%, M⁺), 299 (6), 271 (100), 197 (10), 175 (10), 105 (32).

EM (AR): *m/z* calculado para C₂₇H₂₇F₃N₂O₂ 468.2025, observado 468.2011, error = 2.8x10⁻⁴%.

Análisis elemental:

Calculado para C₂₇H₂₇F₃N₂O₂: C, 69.22%; H, 5.80%; N, 5.98%.

Encontrado: C, 69.19%; H, 5.63%; N, 6.01%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **S-49f** son los siguientes:

$[\alpha]^{22}$ -152.7° (*c* 1.1, CHCl₃).

⁺⁺ Medido en el espectro de ¹H-RMN después de purificar mediante cromatografía en columna.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3412-3404 a, 3059 m, 2945 m, 2828 m, 1586 m, 1451 m, 1260 f, 1159 F, 1088 F, 1003 f.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 28.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 29.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 468 (0.1%, M^+), 299 (6), 271 (100), 197 (10), 175 (10), 105 (32).

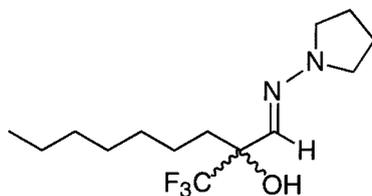
EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 468.2025, observado 468.2011, error = $2.8 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, 69.22%; H, 5.80%; N, 5.98%.

Encontrado: C, 69.19%; H, 5.63%; N, 6.01%.

IV.4.1.16. Síntesis de la α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazona *rac*- 50b.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1b** y **45**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.1. pero se añade más cantidad de cetona (23 mL, 12 mmol, 4 eq). La adición se hace a 0°C y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 3d. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar al compuesto **50b** (sirupo) con un rendimiento del 73% (645 mg).

Los datos espectroscópicos de **50b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3449 a, 2928 f, 2857 f, 1595 m, 1462 f, 1277 f, 1152 F, 1094 F.

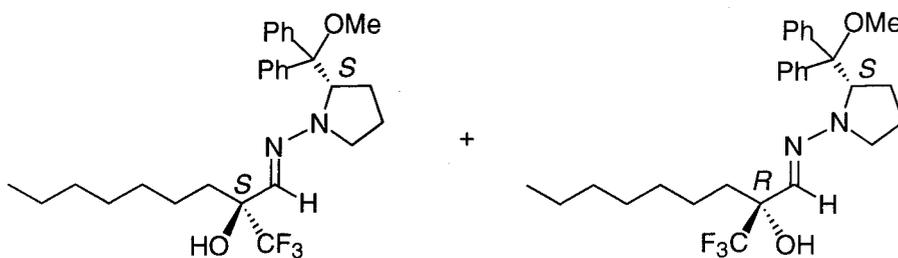
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 28.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 29.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 294 (50%, M^+), 237 (79), 225 (86), 195 (58), 182 (25), 127 (31), 85 (38), 70 (100).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 294.1919, observado 294.1909, error = $-3.3 \times 10^{-4}\%$.

IV.4.1.17. Síntesis de las α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas (*S,S*)- y (*S,R*)-50f.



Se disuelve la hidrazona **1f** (3 mmol, 883 mg) a 0°C en la cetona **45** (3 mL, aprox. 15 mmol) e inmediatamente se añade Et₃N (0.24 mL). Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 23 días y se destila en horno de bolas (60°C a 18 mmHg), recuperándose la cetona de partida (1.9 mL, 64%). El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:20) obteniéndose el compuesto **50f** con un rendimiento del 84% (1.24 g) y una relación entre diastereoisómeros de 62:38.** Para separar esta mezcla es preciso usar sílica superfina (eluyente éter:hexano 1:30), obteniéndose un 36% (471 mg) del isómero minoritario, **R-50f** (sólido) y un 49% (769 mg) del isómero mayoritario, **S-50f** (sirupo).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **R-50f** son los siguientes:

P.f. 76-78°C.

$[\alpha]^{25}$ -119.2° (c 1, CHCl₃).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3447 m, 3088 f, 2930 f, 2827 f, 1593 m, 1456 m, 1448 m, 1279 m, 1282 f, 1148 f, 1089 F.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): Tabla 28.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): Tabla 29,

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 293 (100%), 275 (13), 197 (9), 105 (9).

EM (AR): m/z calculado para C₂₈H₃₇F₃N₂O₂ 490.2807, observado 490.2787, error = 4x10⁻⁴%.

Análisis elemental:

Calculado para C₂₈H₃₇F₃N₂O₂: C, 68.55%; H, 7.60%; N, 5.71%.

Encontrado: C, 68.58%; H, 7.45%; N, 5.87%.

** Medido en el espectro de ¹H-RMN después de purificar mediante cromatografía en columna.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **S-50f** son los siguientes:

$[\alpha]^{24}$ -175.1° (c 0.9, CHCl_3).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3447 m, 3088 f, 2930 f, 2827 f, 1593 m, 1456 m, 1448 m, 1279 m, 1282 f, 1148 f, 1089 F.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): Tabla 28.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 29.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 293 (100%), 275 (13), 197 (9), 105 (9).

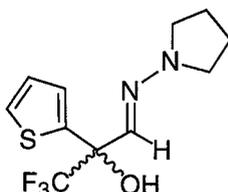
EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 490.2807, observado 490.2787, error = $4 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, 68.55%; H, 7.60%; N, 5.71%.

Encontrado: C, 68.58%; H, 7.45%; N, 5.87%.

IV.4.1.18. Síntesis de la α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazona *rac*- **51b**.



La reacción se lleva a cabo a partir de **1b** y **46**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.1. La adición se hace a 0°C y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 8 días. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:9) dió lugar al compuesto **51b** (sólido) con un rendimiento del 66% (645 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **51b** son los siguientes:

P.f. $36-38^\circ\text{C}$.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3450-3393 a, 2970 m, 2876 m, 1585 m, 1269 f, 1163 F, 1092 f, 991 m.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 28.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 29.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 278 (52%, M^+), 260 (8), 209 (86), 125 (54), 111 (100), 70 (97).

EM (AR): m/z calculado para $C_{11}H_{13}F_3N_2OS$ 278.0701, observado 278.0701, error = 0 %.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{11}H_{13}F_3N_2OS$: C, 47.47%; H, 4.71%; N, 10.1%.

Encontrado: C, 47.47%; H, 4.65%; N, 10.16%.

IV.4.1.19. Síntesis de las α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas (*S,S*)- y (*S,R*)-51f.



Se disuelve la hidrazona **1f** (1 mmol, 294 mg) en la cetona **46** (1.4 mL, aprox. 10 mmol) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se añade Et_3N (0.040 mL) y se calienta a 70°C durante 5d. Se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:20), obteniendo un 40% (191 mg) del isómero de >Rf (sirupo) y un 42% (199 mg) del isómero de <Rf (sólido). Rdto total: 82%. La relación entre diastereoisómeros es 49:51.*

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **51f** (>Rf) son los siguientes:

$[\alpha]^{25}$ -172.1° (c 1.3, $CHCl_3$).

IR: ν_{max} (pelíc., cm^{-1}): 3403 a, 3085 d, 2944 m, 2828 d, 1582 m, 1447 m, 1356 m, 1269 f, 1161 F, 1086 F, 995 f, 704 F.

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): Tabla 28.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): Tabla 29.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 277 (100%, M^+ -197), 197 (9), 111 (15), 97 (13), 77 (6).

EM (AR): m/z calculado para $C_{25}H_{25}F_3N_2O_2S$ 474.1589, observado 474.1587, error = 3×10^{-5} %.

* Medido en el 1H -RMN del crudo de reacción.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **51f** (<Rf) son los siguientes:

P.f. 126-128°C.

$[\alpha]^{26}$ -152.8° (*c* 0.9, CHCl₃).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3403 a, 3085 d, 2944 m, 2828 d, 1582 m, 1447 m, 1356 m, 1269 f, 1161 F, 1086 F, 995 f, 704 F.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): Tabla 28.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): Tabla 29.

EM (IE): *m/z* (intensidad relativa): 277 (100%; M⁺-197), 197 (9), 111 (15), 97 (13), 77 (6).

EM (AR): *m/z* calculado para C₂₅H₂₅F₃N₂O₂S 474.1589, observado 474.1587, error = 3x10⁻⁵%.

Tabla 28. Datos ^a de ¹H-RMN de las α-hidroxi-α-trifluorometilhidrazonas **47-51**.

R	Comp	H-1	-OH	R	H aromático (R y NR ₂)	NR' ₂
CH ₂ Ph	47 a	6.40 s	4.51 s	3.24 d; 3.07 d	7.28-7.22 m	2.73 s; 2.72 s
CH ₂ Ph	47 b	6.30 s	4.44 s	3.21 m; 3.10 m	7.28-7.21 m	3.09-3.02 m; 1.83 m
CH ₂ Ph	47c may	6.39 s	4.43 s	3.55-3.00 m	7.26-7.16 m	3.55-3.00 m; 3.32 s; 2.64-2.91 m; 2.68-2.60 m; 2.01-1.74 m
CH ₂ Ph	47c min	6.37 s	4.41 s	3.55-3.00 m	7.26-7.16 m	3.55-3.00 m; 3.16 s; 2.64-2.91 m; 2.68-2.60 m; 2.01-1.74 m
CH ₂ Ph	47e may					
CH ₂ Ph	47e min					
CH ₂ Ph	R-47f	6.16 s	3.75 s	3.15 d; 2.98 m	7.38-7.19 m	2.92 s; 2.75 m; 2.47 m; 1.91-1.85 m 1.42- 1.36 m; 0.24 m
CH ₂ Ph	S-47f	5.93 s	3.80 s	3.01 m	7.39-6.38 m	4.64-4.62 m; 2.83 s; 2.63-2.53 m 1.98-1.93 m; 1.37-1.34 m; 0.01-(-0.09) m
CH ₂ Ph	47g may	6.14 s	3.83 s	3.21-2.90 m	7.33-6.84 m	4.26-4.20 m; 3.95 m; 3.05-2.90 m; 2.85-2.77 m; 2.07-1.48 m; 1.89-0.82 m
CH ₂ Ph	47g min	6.18 s	3.71 s	3.21-2.90 m	7.33-6.84 m	4.02-3.94 m; 4.07 m; 3.21-3.08 m; 2.63-2.55 m; 2.07-1.48 m; 1.89-0.82 m
CH ₃	48 b	6.36	4.54	1.49 s	-	3.24 m; 1.96 m
CH ₃	48c may	6.41 s	4.50 sa	1.44 s	-	3.58-3.41 m; 3.34 s; 3.33-3.26 m; 2.88 m; 2.04-1.78 m
CH ₃	48c min	6.39 s	4.50 sa	1.43 s	-	3.58-3.41 m; 3.35 s; 3.33-3.26 m; 2.88 m; 2.04-1.78 m
CH ₃	48e may	6.38 s	4.56 s	1.46 s	-	3.64 m; 3.37-3.33 m; 3.23 s; 2.84-2.80 m 2.04-1.86 m; 1.73-1.50 m; 0.92-0.85 m
CH ₃	48e min	6.35 s	4.44 s	1.46 s	-	3.67 m; 3.37-3.33 m; 3.22 s; 2.84-2.80 m; 2.04-1.86 m; 1.73-1.50 m; 0.92-0.85 m
CH ₃	R-48f	6.09 s	3.72 s	1.36 s	7.51-7.30 m	4.76-4.72 m; 2.96 s; 2.81-2.75 m; 2.71-2.62 m; 2.05-1.97 m; 1.51-1.40 m; 0.33-0.19 m
CH ₃	S-48f	6.15 s	3.89 s	1.24 s	7.48-7.16 m	4.75 m; 2.97 s; 2.83-2.78 m; 2.73-2.63 m; 2.12-1.93 m; 1.51-1.41 m; 0.32-0.18 m

a) Espectro realizado en CDCl₃, valores de δ en ppm referidos al TMS, valores de *J* en Hz.

Cont. Tabla 28.

R	Comp	H-1	-OH	R	H aromático (R y NR ₂)	NR' ₂
Ph	49 b	6.75 s	5.24 m	-	7.70 m 7.41 m	3.28 m; 1.94 m
Ph	49 c					
Ph	49e may	6.82 s	5.20 s	-	7.71-7.28 m	3.73 -3.66 m; 3.45-3.39 m; 3.22 s; 2.95 m 2.10-1.81 m; 1.71-1.64 m; 0.901 t; 0.897 m
Ph	49e min	6.82 s	5.20 s	-	7.71-7.28 m	3.73 -3.66 m; 3.45-3.39 m; 3.27 s; 2.86 m 2.10-1.81 m; 1.76 m; 0.952 t; 0.915 m
Ph	R-49f	6.54 s	4.41 s	-	7.58-7.29 m	4.71 m; 2.96 s; 2.82 m; 2.66 m; 1.98-1.93 m; 0.85 m; 0.24 m
Ph	S-49f	6.51 s	4.57 s	-	7.53-7.25 m	4.79 m; 2.98 s; 2.83-2.71 m; 2.12-1.98 m; 1.53-1.43 m; 0.28-0.17 m
C ₇ H ₁₅	50 b	6.26 s	4.44 s	1.89-1.82 m; 1.75-1.65m; 1.47-1.14 m; 0.90-0.85 m	-	3.25-3.20 m; 1.96-1.91 m
C ₇ H ₁₅	R-50f	6.01 s	3.67 s	1.75 m; 1.59 m; 1.41-1.31 m; 1.28-1.24 m; 1.14-1.11 m; 0.87-0.84 m;	7.47-7.30 m	4.72 m; 2.94 s; 2.77 m; 2.64 m; 2.06-1.95 m 1.47-1.43 m; 0.27-0.21 m
C ₇ H ₁₅	S-50f	5.99 s	3.81 s	1.72 m; 1.58-1.52 m; 1.31-1.20 m; 0.88 m	7.48-7.28 m	4.74 m; 2.93 s; 2.79 m; 2.66 m; 2.06-1.95 m; 1.46-1.41 m; 0.19 m
C ₄ H ₄ S	51 b	6.58 s	5.40 s	-	7.32 m 7.20-7.19 m; 7.04 m J???	3.29-3.24 m; 1.96-1.91 m
C ₄ H ₄ S	51f >Rf	6.30 s	4.63 s	-	7.39-6.93 m	4.70 m; 2.89 s; 2.72-2.65 m; 2.02-1.90 m; 1.43-1.37 m; 0.22-0.15 m; J????
C ₄ H ₄ S	51f <Rf	6.42 s	4.61 s	-	7.53-7.00 m	4.75 m; 2.97 m; 2.84 m; 2.75 m; 2.01 m; 1.51-1.42 m; 0.31-0.21 m

a) Espectro realizado en CDCl₃, valores de δ en ppm referidos al TMS, valores de J en Hz.

Tabla 29. Datos ^{a 13}C-RMN de las α-hidroxi-α-trifluorometilhidrazonas 47-51.

Comp	C1	C2	R	CF ₃	NR' ₂	Ph(N y NR' ₂)	J _{C,F}	J _{C,H}
47a	126.2	75.0 c	39.0	124.8 c	42.6	130.7; 127.7; 126.7	286.3	27.6
47b	125.2	75.0 c	29.6	124.9 c	50.9; 23.3	134.2; 130.4; 127.7; 126.6	272.3	-
47c may	126.7	75.1 c	-	125.1 c	74.0; 62.8; 59.1; 49.7; 26.5; 22.0	134.1; 130.8; 127.7; 126.2; 125.4; 39.0	285.0	27.5
47c min	126.5	75.2 c	-	125.1 c	73.7; 62.4; 59.0; 49.4; 26.6; 21.9	134.1; 130.8; 127.7; 126.2; 125.4; 39.07	285.0	27.5
47e								
R-47f	123.2	75.1 c	39.0	125.1 c	85.5; 67.9; 51.5; 49.3; 25.7; 21.3	140.2; 138.5; 134.4; 130.9; 129.8; 129.4; 127.6; 127.5; 127.2; 127.1; 127.0; 126.6	287.5	-
S-47f	121.8	75.2 c	38.8	125.1 c	85.3; 67.9; 51.5; 48.5; 25.4; 20.9	139.6; 137.7; 134.4; 130.5; 129.9; 129.3; 127.7; 127.4; 127.3; 127.1; 126.8; 126.5	275.0	-
47g may	123.4	75.1 c	39.0	125.1 c	65.8; 55.0; 48.7; 28.1; 21.8	142.5; 142.4; 142.2; 142.1; 134.4; 134.3; 130.8; 129.0; 128.7; 128.6; 128.6; 128.1; 128.0; 127.8; 127.6; 126.6; 126.6; 126.2; 126.1; 126.1	284.2	28.0
47g min	124.18	75.1 c	39.0		66.1; 55.6; 49.3; 28.1; 21.8	142.5; 142.4; 142.2; 142.1; 134.4; 134.3; 130.8; 129.0; 128.7; 128.6; 128.6; 128.1; 128.0; 127.8; 127.6; 126.6; 126.6; 126.2; 126.1; 126.1	284.2	28.0
48b	126.5	72.4 c	20.8	125.2 c	60.9; 23.3	-	283.9	28.9
48c								
48e may	126.2	72.6 c	-	125.2c	80.1; 68.2; 50.8; 50.3; 26.1; 24.6; 23.4; 20.6; 8.4; 7.7	-	283.5	29.0
48e min	125.8	72.4 c	-	125.2 c	80.1; 68.2; 50.6; 50.3; 26.1; 24.5; 23.4; 20.7; 8.4; 7.7	-	283.5	28.5
R-48f	123.9	72.5 c	20.5	125.2 c	85.6; 68.3; 51.7; 49.0; 25.7; 21.2	140.2; 138.2; 129.8; 129.4; 127.6; 127.2; 127.1	285.2	28.8
S-48f	124.6	72.4 c	21.1	125.2 c	85.6; 67.8; 51.7; 49.3; 25.8; 21.3	140.3; 138.6; 129.8; 129.4; 127.6; 127.3; 127.2	285.2	28.8

a) Espectro realizado en CDCl₃, valores de δ en ppm referidos al TMS, valores de J en Hz.

Cont. Tabla 29.

Comp	C1	C2	R	CF3	NR ₂	C _{aromático}	J _{1,1'}	J _{1,2'}
49b	122.8	75.1 c	-	124.7 c	50.9; 23.5	137.4; 128.3; 128.2; 126.1	286.0	-
49c								
49e (may)	126.1	-	-	124.6 c	80.1; 68.3; 51.1; 50.3; 24.7; 23.6; 23.4; 8.4; 7.7	137.3; 128.4; 128.2; 125.6	284.2	-
49e (min)	126.1	-	-	124.6	80.1; 68.2; 50.7; 50.3; 24.5; 23.5; 23.4; 8.3; 7.7	137.2; 128.3; 128.2; 126.1	284.2	-
R-49f								
S-49f	124.1	75.3 c	-	124.7 c	68.2; 51.6; 49.5; 25.9; 21.4	140.1; 138.3; 137.6; 129.8; 129.4; 128.1; 127.6; 127.3; 127.2; 126.5; 126.0	285.9	-
50b	126.3	74.9	32.3; 31.7; 29.6; 29.0; 22.5; 22.0; 13.9	125.2	51.1; 23.3	-	286.0	27.7
R-50f	123.4	74.9 c	32.1; 31.7; 29.6; 29.1; 22.5 ^b ; 21.3 ^b ; 14.0	-	140.2; 138.3; 129.7; 129.4; 127.6; 127.2; 127.2; 127.1; 85.7; 68.2; 51.6; 49.1; 25.7; 22.1 ^b	-	-	27.4
S-50f	123.4	75.0 c	32.4; 31.6; 29.43; 29.2; 22.6 ^b ; 21.2 ^b ; 14.0	-	140.1; 138.3; 129.9; 129.4; 127.6; 127.3; 127.2; 85.6; 68.2; 51.6; 49.1; 25.6; 21.7 ^b	-	-	27.5
51b	124.1	74.7 c	-	124.1 c	50.9; 23.5	141.5; 127.1; 125.6; 124.9	283.7	30.5
51f>Rf	122.9	74.8 c	142.0; 127.7; 126.9; 125.5	124.0 c	140.0; 138.2; 129.7; 129.4; 127.3; 127.3; 127.1; 124.6; 85.6; 68.1; 51.6; 49.4; 25.8; 21.2	-	283.5	30.4
51f<Rf	122.1	74.7 c	141.2; 127.8; 127.0; 125.5	124.0 c	139.9; 138.1; 129.8; 129.4; 127.3; 127.2; 125.0; 85.6; 68.3; 51.7; 49.2; 25.7; 21.2	-	284.5	30.2

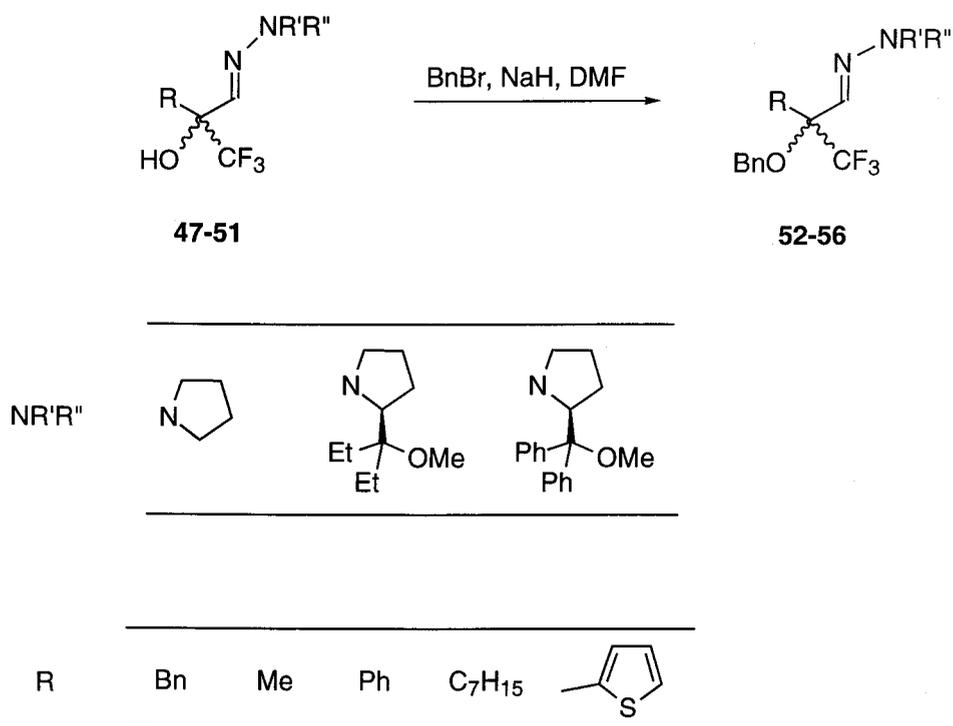
a) Espectro realizado en CDCl₃, valores de δ en ppm referidos al TMS, valores de J en Hz.

b) Asignaciones intercambiables.

IV.4.2. Síntesis de α -hidroxi- α -trifluorometilnitrilos, -aldehídos y -ácidos *O*-protegidos.

IV.4.2.1. Protección de α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazonas.

IV.4.2.1.1. Síntesis de las α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazonas 52-56.

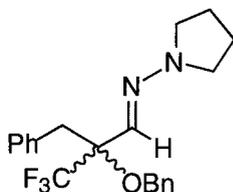


Procedimiento general:

Se disuelve la α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazona **52-56** (1 mmol) en DMF (2 mL) a 0°C, se añaden NaH al 60% en parafina (100 mg, 2.5 mmol) y bromuro de bencilo (0.23 mL, 2 mmol), y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se agita hasta la total desaparición de la hidrazona de partida (aprox. 1h 30min., c.c.f. éter:hexano

1:6), se añade disolución de MeONa (1M en MeOH, 1.5 mL) y se deja agitar durante 15min. A continuación se diluye con éter (15 mL) y se lava con disolución saturada de NH_4Cl (2×10 mL) y H_2O (1×10 mL). Las fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentra, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna.

IV.4.2.1.1.1. Síntesis de la α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazona *rac*-52b.



La reacción se lleva a cabo a partir de **47b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.1.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar al compuesto **52b** (sirupo) con un rendimiento del 89% (510 mg).

Los datos espectroscópicos de **52b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3030 m, 2970 f, 2872 f, 1589 m, 1452 f, 1343 f, 1176 F, 1081 F.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 30.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 31.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 376 (6%, M^+), 285 (47), 270 (14), 91 (100), 69 (41).

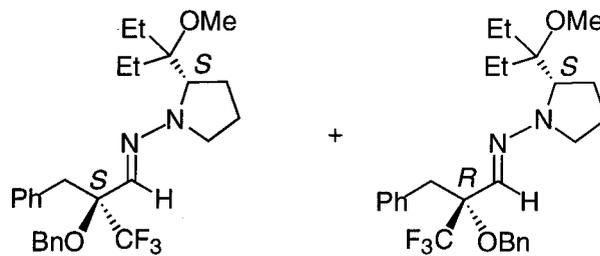
EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 376.1762, observado 376.1757, error = $-1.5 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: C, 67.01%; H, 6.16%; N, 7.44%.

Encontrado: C, 66.54%; H, 6.42%; N, 7.33%.

IV.4.2.1.1.2. Síntesis de las α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazonas (*S,S*)- (*S,R*)- **52e**.



La reacción se lleva a cabo a partir de **47e**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.1.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar al compuesto **52e** (sirupo) con un rendimiento del 83% (396 mg).

Los datos espectroscópicos de **52e** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}):

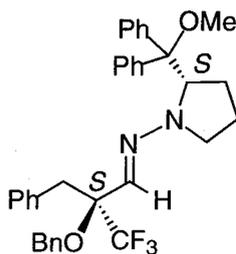
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 30.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 31.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 447 (1%), 375 (100, M^+-101), 339 (6), 193 (19), 101 (28), 91 (76).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$ 476.2651, observado 476.2668, error = $-3.7 \times 10^{-4}\%$.

IV.4.2.1.1.3. Síntesis de la α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazona (*S,S*)- **52f**.



La reacción se lleva a cabo a partir de **S-47f**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.1.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar al compuesto **52f** (sirupo) con un rendimiento del 89% (509 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **52f** son los siguientes:

$[\alpha]^{25}$ -76.15° (c 1, CH_2Cl_2 dest.).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3061 m, 3030 m, 1576 m, 1497 m, 1154 m, 1173 f, 1088 f.

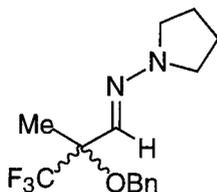
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 30.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 31.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 375 (100%, M^+-197), 197 (11), 105 (9), 91 (54).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 572.2651, observado 572.2610, error = $7.2 \times 10^{-4}\%$.

IV.4.2.1.1.4. Síntesis de la α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazona *rac*-**53b**.



La reacción se lleva a cabo a partir de **48b** siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.1.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar al compuesto **53b** (sirupo) con un rendimiento del 81% (243 mg).

Los datos espectroscópicos de **53b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2973 m, 2874 m, 1580 m, 1454 m, 1379 m, 1312 m, 1163 F, 1096 F, 1030 m.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 30.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 31.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 300 (29%, M^+), 194 (56), 174 (14), 91 (100), 70 (41).

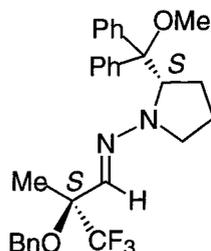
EM (AR): m/z calculado para $C_{15}H_{19}F_3N_2O$ 300.1450, observado 300.1449, error = $-3 \times 10^{-5}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{15}H_{19}F_3N_2O$: C, 59.99%; H, 6.38%; N, 9.33%.

Encontrado: C, 59.52%; H, 6.32%; N, 9.29%.

IV.4.2.1.1.5. Síntesis de la α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazona (*S,S*)-53f.



La reacción se lleva a cabo a partir de **S-48f**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.1.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar al compuesto **53f** (sirupo) con un rendimiento del 87% (432 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **53f** son los siguientes:

$[\alpha]^{26}$ -107.6° (c 1.1, $CHCl_2$ dest.).

IR: ν_{\max} (pelíc., cm^{-1}): 3061 f, 2947 f, 2828 f, 1578 f, 1308 f, 1173 F, 1076 F, 962 m.

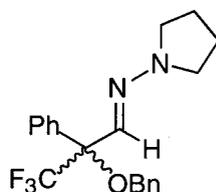
1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): Tabla 30.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): Tabla 31.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 299 (100%, M^+-197), 197 (12), 105 (12), 91 (65).

EM (AR): m/z calculado para $C_{29}H_{31}F_3N_2O_2$ 496.2338, observado 496.2324, error = $2.6 \times 10^{-4}\%$.

IV.4.2.1.1.6. Síntesis de la α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazona *rac*- 54b.



La reacción se lleva a cabo a partir de **49b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.1., pero requiere 24h a temperatura ambiente para terminar (c.c.f.).

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:20) dió lugar al compuesto **54b** (sirupo) con un rendimiento del 92% (333 mg).

Los datos espectroscópicos de **54b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3030 d, 2969 m, 2884 m, 2828 d, 1578 m, 1456 m, 1377 m, 1171 f, 1090 f.

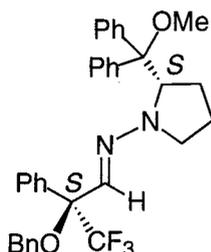
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 30.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 31.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 362 (8%, M^+), 297 (20), 256 (100), 236 (12), 105 (23), 91 (84).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 362.1606, observado 362.1620, error = $7.7 \times 10^{-4}\%$.

IV.4.2.1.1.7. Síntesis de la α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazona (*S,S*)-**54f**.



La reacción se lleva a cabo a partir de **S-49f**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.1.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:20) dió lugar al compuesto **54f** (sirupo) con un rendimiento del 82% (458 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **54f** son los siguientes:

$[\alpha]^{24}$ -106.7° (c 1.15, CHCl_3).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2986 m, 2826 m, 1458 f, 1371 f, 1296 f, 1180 f, 1169 F, 1088 F, 1034 f.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 30.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 31.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 361 (100%, M^+-197), 197 (11), 105 (15), 91 (82).

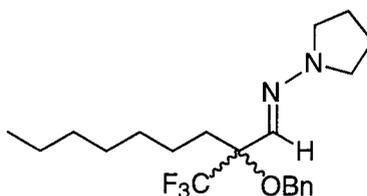
EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 558.2494, observado 558.2439, error = $9.8 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, 73.10%; H, 5.95%; N, 5.01%.

Encontrado: C, 73.11%; H, 6.00%; N, 5.01%.

IV.4.2.1.1.8. Síntesis de la α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazona *rac*-**55b**.



La reacción se lleva a cabo a partir de **50b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.1.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:20) dió lugar al compuesto **55b** (sirupo) con un rendimiento del 75% (288 mg).

Los datos espectroscópicos de **55b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2959 F, 2857 F, 1585 m, 1458 m, 1337 m, 1171 F, 1088 F, 758 f.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 30.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 31.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 384 (10%, M^+), 315 (2), 293 (8), 278 (38), 193 (21), 91 (100).

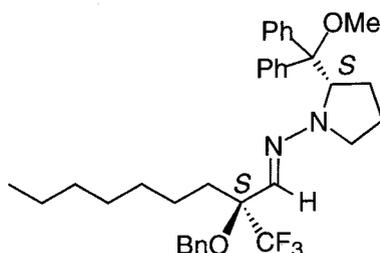
EM (AR): m/z calculado para $C_{21}H_{31}F_3N_2O$ 384.2388, observado 384.2390, error = $-4 \times 10^{-5}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{21}H_{31}F_3N_2O$: C, 65.60%; H, 8.13%; N, 7.29%.

Encontrado: C, 65.70%; H, 7.77%; N, 7.36%.

IV.4.2.1.1.9. Síntesis de la α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazona (*S,S*)- 55f.



La reacción se lleva a cabo a partir de *S*-50f, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.1.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar al compuesto **51f** (sirupo) con un rendimiento del 72% (418 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **55f** son los siguientes:

$[\alpha]^{22}$ -104.3° (c 1.1, CH_2Cl_2 dest.).

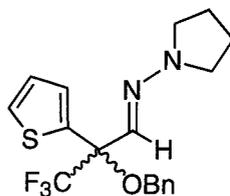
IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2955 m, 2836 m, 1577 m, 1458 m, 1180 f, 1147 f, 1093 f.

1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): Tabla 30.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): Tabla 31.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 383 (100%, M^+-197), 275 (4), 197 (8), 105 (4), 91 (16).

EM (AR): m/z calculado para $C_{35}H_{43}F_3N_2O_2$ 580.3277, observado 580.3301, error = $-4.2 \times 10^{-4}\%$.

IV.4.2.1.1.10. Síntesis de la α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazona *rac*-56b.

La reacción se lleva a cabo a partir de **51b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.1.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:20) dió lugar al compuesto **56b** (sirupo) con un rendimiento del 79% (291 mg).

Los datos espectroscópicos de **56b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2981 m, 2872 m, 1454 m, 1379 m, 1265 m, 1163 f, 1090 f.

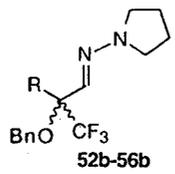
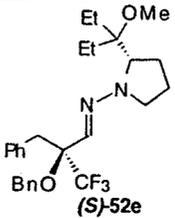
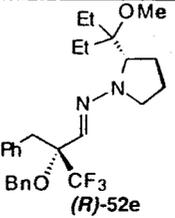
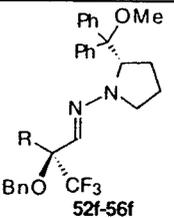
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 30.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 31.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 368 (4%, M^+), 299 (4), 262 (72), 111 (37), 91 (100).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$ 368.1170, observado 368.1187, error = $-4.5 \times 10^{-4}\%$.

Tabla 30. Datos^a de ¹H-RMN de las α-benciloxi-α-trifluorometilhidrazonas 52-56.

R	Comp	H-1	R	CH ₂ (OBn)	H aromático (R y NR ₂)	NR ₂
	52b-56b					
	(S)-52e					
	(R)-52e					
	52f-56f					
CH ₂ Ph	52b	6.12 s	3.35 m 2H	4.67-4.61 m 2H	7.32-7.23 m 10H	3.21-3.12 m 4H; 1.91-1.87 m 4H
CH ₂ Ph	52e ^c	6.17 s 6.10 ^d s	7.36-7.19 m 7H; 3.34 m 2H; 3.30 ^d m 2H	4.67 m 2H	-	3.67-3.63 m 1H; 3.20 s 3H; 3.19 ^d s 3H; 3.14-3.10 m 1H; 2.72-2.69 m 1H; 2.04-1.82 m 2H; 1.71-1.46 m 2H; 1.71-1.46 m 4H; 0.89-0.82 m 6H 4.83 m 1H; 2.95 s 3H; 2.61 m 1H; 2.52 m 1H; 2.07-1.88 m 2H; 1.40-1.30 m 1H; 0.10-(-0.042) 3.23-3.15 m 4H; 1.92-1.88 m 4H
CH ₂ Ph	S-52f	6.04 s	7.46-7.15 m 20H 3.16 s 2H	4.39 m 2H	-	4.82 dd 1H; 2.99 s 3H; 2.73-2.67 m 1H; 2.53-2.44 m 1H; 2.07-1.92 m 2H; 1.44-1.36 m 1H 3.16 m 4H; 1.87 m 4H
CH ₃	53b	6.26 s	1.59-1.57 m 3 H	4.53 m 2H	7.33-7.25 m 5H	4.81 m 1H; 2.88 s 3H; 2.70 m 1H; 2.43 m 1H; 2.07-1.98 m 1H; 1.95-1.86 m 1H; 1.42-1.32 m 1H; 0.19-0.09 m 1H
CH ₃	S-53f	6.12 s	1.34 s 3H	4.50 s 2H	7.44-7.21 m 30H	3.27-3.14 m 4H; 1.94-1.89 m 4H
Ph	54b	6.39 s	-	4.65 m 2H	7.65 m 2H 14.62 m 8H	
Ph	54f	6.39 s	-	4.71 m 2H	7.69-7.18 m 20H	
C ₆ H ₁₅	55b	6.26 s	2.09-2.03 m 2H 1.53-1.50 m 2H 1.35-1.28 m 8H 0.92-0.88 m 3H	4.59 m 2H	7.39-7.27 m 5H	
C ₆ H ₁₅	S-55f					
C ₆ H ₅ S	56b	6.38 s		4.60 m 2H	7.43-7.04 m 8H	3.23 m 4H; 1.92 m 4H

a) Espectros realizados en CDCl₃, valores de δ en ppm referidos al TMS, valores de J en Hz.

b) Asignaciones intercambiables.

c) Asignado en la mezcla de diastereoisómeros.

d) Isómero minoritario.

Tabla 31. Datos^a ¹³C-RMN de las α-hidroxi-α-trifluorometilhidrazonas 52-56.

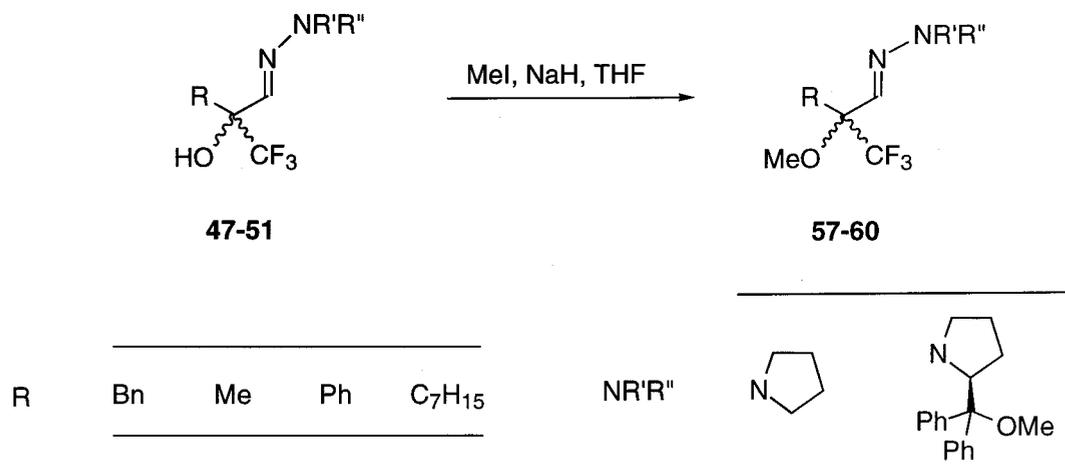
R	Comp	C1	C2	CF ₃	CH ₂ (OBn))	R	C aromático (R y NR ₂)	NR' ₂	J _{C,F}	J _{C2,F}
CH ₂ Ph	52b	125.1	81.1 c	121.5 c	66.5	37.6	138.7; 135.3; 131.2; 128.0; 127.3; 127.2; 127.0; 126.4	50.4; 23.4	288.4	25.6
CH ₂ Ph	52e ^v	124.92 125.50 d	81.0 c	125.3 c	67.7	38.3 ^d 37.8	138.7; 138.6; 135.3; 131.1; 131.0; 128.1; 127.6; 127.2; 127.2; 126.5; 126.4	80.1; 66.6; 66.4; 50.8; 49.5; 49.3; 26.0; 24.4; 23.5 ^b ; 23.4; 23.2; 8.5; 7.5;	286.8	25.4
CH ₂ Ph	S-52f	124.1	81.3 c	127.2 c	65.5	36.8	140.8; 139.6; 138.6; 135.5; 131.0; 130.2; 129.4; 128.1; 127.3; 127.1; 127.1; 126.7; 126.3	85.6; 67.3 51.4; 49.1 25.7; 21.4	285.7	25.4
CH ₃	53b	-	79.2 c	127.1	64.9	15.1	138.6; 128.2; 127.2; 127.1	50.4; 23.4	204.1	27.7
CH ₃	S-53f	123.9	79.5 c	125.0 c	64.8	-	141.2; 139.7; 138.8; 129.8; 129.4; 128.1; 127.3; 127.2; 127.1; 127.0; 127.0	51.4; 48.6 25.8; 21.2 15.2	285.0	27.4
Ph	54b	124.6	82.5 c	124.5	66.1	-	139.0; 134.8; 129.2; 128.5; 128.1; 127.6; 127.0; 126.9	50.2; 23.4	26.9	26.9
Ph	54f	124.8	82.4	124.4 c	66.4 ^b	-	141.9; 141.0; 139.4; 135.8; 129.6; 129.5; 129.9; 128.4; 128.2; 127.8; 127.5; 127.3; 127.1; 127.0; 126.8; 126.6	85.5; 65.8 ^b ; 51.2; 49.1; 26.1; 21.5	262.0	26.5
C ₇ H ₁₅	55b	126.5	80.6 c	125.5 c	65.3	22.5; 14.0	138.6; 128.1; 127.1; 127.2	50.5; 23.3	287.5	26.1
C ₇ H ₁₅ C ₄ H ₄ S	S-55f 56b	123.2	81.3 c	123.9 c	66.2	-	138.5; 136.7; 129.4; 127.2; 128.1; 127.1; 127.9; 126.1	50.2; 23.5	284.2	28.3

a) Espectros realizados en CDCl₃, valores de δ en ppm referidos al TMS, valores de J en Hz.

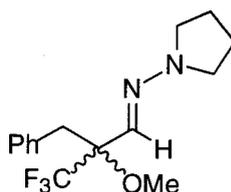
b) Asignaciones intercambiables.

c) Asignado en la mezcla de diastereoisómeros.

d) Isómero minoritario.

IV.4.2.1.2. Síntesis de las α -metoxi- α -trifluorometilhidrazonas 57-60.Procedimiento general:

Sobre una disolución enfriada a 0°C de la α -hidroxi- α -trifluorometilhidrazona (1 mmol) en THF seco (5 mL) se añaden bajo atmósfera de argón, NaH al 60% en parafina (120 mg, 3 mmol) y CH₃I (0.19 mL, 3 mmol) gota a gota. Se deja reaccionar a temperatura ambiente hasta que la reacción es completa (c.c.f., éter:hexano 1:6) y se añade una disolución de NaOMe (1M en MeOH, 2 mL). Se agita durante unos 15 min. adicionales, se diluye con H₂O (10 mL), se extrae con éter (2 × 10 mL) y la fase etérea se lava con disolución saturada de NH₄Cl (2 × 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna.

IV.4.2.1.2.1. Síntesis de la α -metoxi- α -trifluorometilhidrazona *rac*- 57b.

La reacción se lleva a cabo a partir de **47b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.2. Tiempo de reacción: 48h.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar al compuesto **57b** (sólido) con un rendimiento del 77% (231 mg).

Los datos espectroscópicos de **57b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2975 m, 2841 m, 1585 m, 1458 m, 1339 m, 1172 f, 1093 f.

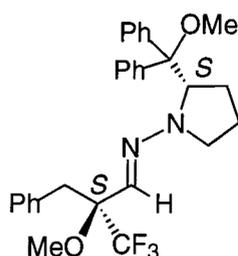
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 32.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 33.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 300 (5%, M^+), 209 (100), 113 (30), 91 (17), 70 (31).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 300.1449, observado 300.1455, error = $-2.0 \times 10^{-4}\%$.

IV.4.2.1.2.2. Síntesis de la α -metoxi- α -trifluorometilhidrazona (*S,S*)-**57f**.



La reacción se lleva a cabo a partir de *S*-**47f**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.2. Tiempo de reacción: 24h.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:9) dió lugar al compuesto **57f** (sirupo) con un rendimiento del 87% (432 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **57f** son los siguientes:

$[\alpha]^{26}$ -127.6° (c 0.8, CH_2Cl_2 dest.).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2941 m, 2828 m, 1496 m, 1454 m, 1248 m, 1171 f, 1088 f, 1076 f.

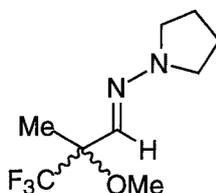
^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): Tabla 32.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 33.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 299 (100%, M^+ -197), 197 (7), 91 (7), 63 (8).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 496.2338, observado 496.2316, error = $4.3 \times 10^{-4}\%$.

IV.4.2.1.2.3. Síntesis de la α -metoxi- α -trifluorometilhidrazona *rac*-58b.



La reacción se lleva a cabo a partir de **48a**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.2. Tiempo de reacción: 24h.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar al compuesto **58b** (sirupo) con un rendimiento del 65% (146 mg).

Los datos espectroscópicos de **58b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2970 f, 2955 f, 2880 m, 1583 f, 1458 f, 1317 f, 1163 F, 1092 F.

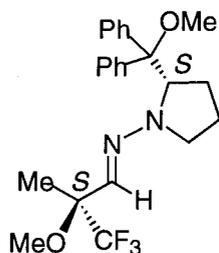
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 32.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 33.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 224 (34%, M^+), 193 (36), 155 (100), 149 (31), 127 (18), 81 (21), 70 (47).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 224.1136, observado 224.1133, error = $1.4 \times 10^{-4}\%$.

IV.4.2.1.2.4. Síntesis de la α -metoxi- α -trifluorometilhidrazona (*S,S*)-58f.



La reacción se lleva a cabo a partir de **S-48f**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.2. Tiempo de reacción: 24h.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar al compuesto **58f** (sólido) con un rendimiento del 85% (357 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **58f** son los siguientes:

P.f. 112-114°C.

$[\alpha]^{22}$ -82.2° (*c* 1, CH₂Cl₂ dest.).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2944 m, 2830 m, 1489 m, 1450 m, 1315 m, 1155 m, 1092 f.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): Tabla 32.

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): Tabla 33.

EM (IE): *m/z* (intensidad relativa): 223 (100%, M⁺-197), 197 (14), 127 (22), 105 (9).

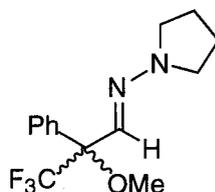
EM (AR): *m/z* calculado para C₂₃H₂₇F₃N₂O₂ 420.2025, observado 420.2026, error = -3x10⁻⁵%.

Análisis elemental:

Calculado para C₂₃H₂₇F₃N₂O₂: C, 65.70%; H, 6.47%; N, 6.66%.

Encontrado: C, 66.21%, H, 6.34%; N, 6.85%.

IV.4.2.1.2.5. Síntesis de la α -metoxi- α -trifluorometilhidrazona *rac*- 59b.



La reacción se lleva a cabo a partir de **49b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.2. Tiempo de reacción: 18h.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar al compuesto **59b** (sólido) con un rendimiento del 80% (229 mg).

Los datos espectroscópicos de **59b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelic., cm^{-1}): 2975 m, 2840 m, 1585 m, 1458 m, 1347 m, 1172 f, 1093 f.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): Tabla 32.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): Tabla 33.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 286 (42%, M^+), 255 (9), 217 (100), 121 (22), 70 (39).

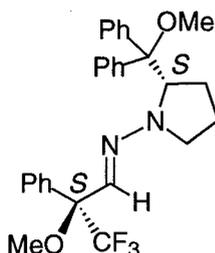
EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 286.1293, observado 286.1267, error = $9.0 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: C, 58.73%; H, 5.99%; N, 9.79%.

Encontrado: C, 58.30%; H, 6.10%; N, 9.67%.

IV.4.2.1.2.6. Síntesis de la α -metoxi- α -trifluorometilhidrazona (*S,S*)-**59f**.



La reacción se lleva a cabo a partir de **S-49f**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.2. Tiempo de reacción: 5d.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar al compuesto **59f** (sirupo) con un rendimiento del 73% (352 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **59f** son los siguientes:

$[\alpha]^{26}$ -119.3° (c 1.1, CHCl₃).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3088 m, 2961 m, 2830 m, 1568 m, 1456 f, 1352 m, 1287 m, 1167 F, 1088 F.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): Tabla 32.

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): Tabla 33.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 285 (100%, M⁺-197), 197 (9), 189 (17), 105 (14).

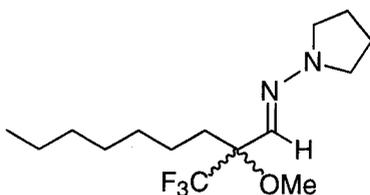
EM (AR): m/z calculado para C₂₈H₂₉F₃N₂O₂ 482.2181, observado 482.2162, error = 3.9x10⁻⁴%.

Análisis elemental:

Calculado para C₂₈H₂₉F₃N₂O₂: C, 69.69%; H, 6.06%; N, 5.80%.

Encontrado: C, 69.81%; H, 5.96%; N, 5.98%.

IV.4.2.1.2.7. Síntesis de la α -metoxi- α -trifluorometilhidrazona *rac*-60b.



La reacción se lleva a cabo a partir de **50b**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.2. Tiempo de reacción: 24h.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar al compuesto **60b** (sirupo) con un rendimiento del 69% (213 mg).

Los datos espectroscópicos de **60b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2960 m, 2856 m, 1585 m, 1458 m, 1339 m, 1167 m, 1085 f.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): Tabla 32.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): Tabla 33.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 308 (41%, M^+), 277 (16), 251 (24), 239 (100), 209 (66), 182 (19), 70 (45).

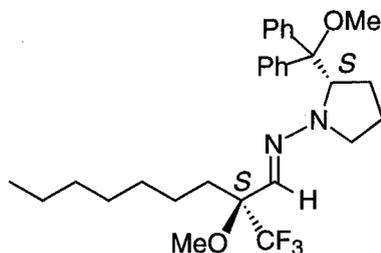
EM (AR): m/z calculado para $C_{15}H_{27}F_3N_2O$ 308.2075, observado 308.2064, error = $3.6 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{15}H_{27}F_3N_2O$: C, 58.42%; H, 8.83%; N, 9.08%.

Encontrado: C, 58.08%; H, 8.60%; N, 8.97.

IV.4.2.1.2.8. Síntesis de la α -metoxi- α -trifluorometilhidrazona (*S,S*)-60f.



La reacción se lleva a cabo a partir de **S-50f**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.1.2. Tiempo de reacción: 4d.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar al compuesto **60f** (sirupo) con un rendimiento del 83% (419 mg).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **60f** son los siguientes:

$[\alpha]^{19}$ -118.1° (c 1, $CHCl_3$).

IR: ν_{\max} (pelíc., cm^{-1}): 3460 d, 2986 m, 2930 m, 2830 m, 1593 m, 1449 m, 1244 m, 1177 m, 1142 m, 1090 f.

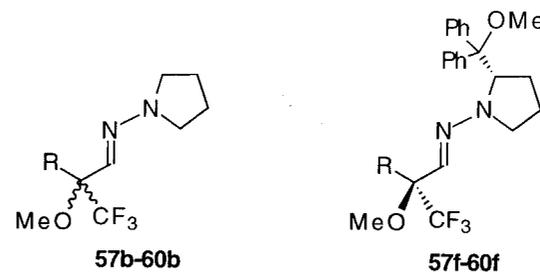
1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): Tabla 32.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): Tabla 33.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 307 (100%, M^+-197), 275 (5), 197 (9), 105 (7).

EM (AR): m/z calculado para $C_{29}H_{39}F_3N_2O_2$ 504.2964, observado 504.3008, error = $8.8 \times 10^{-4}\%$.

Tabla 32. Datos^a de ¹H-RMN de las α-metoxi-α-trifluorometilhidrazonas **57-60**.



R	Comp	H-1	R	OMe	H aromático (R y NR ₂)	NR' ₂
CH ₂ Ph	57 b	6.17 s	3.27 m 2H	3.40 s 3H	7.37-7.19 m 5H	3.25m 4H; 1.93 m 4H
CH ₂ Ph	<i>S</i> - 57 f					
CH ₃	58 b	6.23 s	1.45 s 3H	3.27 s 3H	-	3.25 m 4H; 1.92 m 4H
CH ₃	<i>S</i> - 58 f	6.10 s	1.25 s 3H	3.25 s 3H	7.44-7.25 m 10H	4.85 m 1H; 3.00 s 3H; 2.78 m 1H; 2.69 m 1H; 1.52-1.38 m 1H; 0.32-0.15 m 1H
Ph	59 b	6.47 s	-	3.36 s 3H	7.61-7.34 m 5H	3.31 m 4H; 1.96 m 4H
Ph	<i>S</i> - 59 f					
<i>n</i> C ₇ H ₁₅	60 b	6.21 s	2.01-1.83 m 1H; 1.43-1.12 m; 0.90-0.86 m	3.32 s 3H	-	3.21 m 4H; 2.01-1.83 m 4H
<i>n</i> C ₇ H ₁₅	<i>S</i> - 60 f					

a) Espectro realizado en CDCl₃, valores de δ en ppm referidos al TMS, valores de *J* en hz.

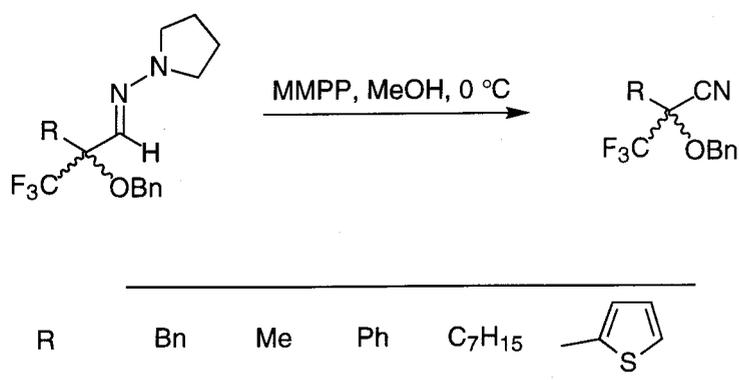
b) Asignaciones intercambiables.

Tabla 33. Datos ^a ¹³C-RMN de las α-metoxi-α-trifluorometilhidrazonas 57-60.

R	Comp	C1	C2	CF ₃	OMe	R	Ph (N y NR' ₂)	NR' ₂	J _{FF}	J _{C2F}
CH ₂ Ph	57b	125.3	80.6	125.2 c	52.2	36.4	135.4; 130.9; 127.6; 126.3	50.5 23.4	287.25	85.0
CH ₂ Ph	S-57f									
CH ₃	58b	125.9	78.8	152.2	50.5	14.1	-	50.5 23.4	282.97	27.3
CH ₃	S-58f	123.9	79.3 c	125.4 c	50.6	14.2	141.4; 140.0; 129.9; 129.5; 127.4; 127.2; 127.2; 127.2	85.8; 67.1 51.4; 49.0 26.0; 21.4	285.08	27.08
Ph	59b	124.6	82.1	124.4	52.3	-	134.3; 129.1; 128.4; 127.7	50.5 23.4	285.0	26.76
Ph	S-59f									
nC ₇ H ₁₅	60b	126.7	80.2	125.4 c	51.2	31.7; 30.0; 29.2; 29.0; 22.5; 22.3; 14.0	-	50.6 23.3	285.75	26.25
nC ₇ H ₁₅	S-60f									

b) Asignaciones intercambiables.

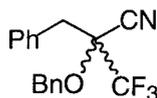
IV.4.2.2. Síntesis de los α -benciloxi- α -trifluorometilnitrilos 61-65 mediante oxidación de las α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazonas 52-56 con monoperoxifalato de magnesio (MMPP).



Procedimiento general:

A una disolución de la hidrazona protegida (1 mmol) enfriada a 0°C en MeOH (3 mL) se añade gota a gota una disolución preenfriada de MMPP-6H₂O (2.5 mmol) en MeOH (6 mL). Se agita a esa temperatura hasta la completa desaparición del producto de partida (c.c.f.). A continuación se añaden CH₂Cl₂ (10 mL) y H₂O (10 mL) y se separan las fases. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl (2 × 10 mL) y H₂O (1 × 10 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna.

IV.4.2.2.1. Síntesis del *rac*-2-benciloxi-3-fenil-2-(trifluorometil)propanonitrilo 61b.



La reacción se lleva a cabo a partir de **52b**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.2. Tiempo de reacción: 45min.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar al compuesto **61b** (sirupo) con un rendimiento del 86% (263 mg).

Los datos espectroscópicos de **61b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3036 d, 1539 m, 1456 m, 1391 m, 1273 f, 1194 f, 1123 f, 1092 F, 745 f.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 7.14-7.35 (m, 10H), 4.81 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 4.65 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 3.24 (c, 2H, $J = 13.9$ Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz):

δ 135.3, 131.3, 130.9, 128.4, 128.2, 128.0, 122.5 (c, 1C, $J = 289.3$ Hz), 112.5, 78.3 (c, 1C, $J = 30.4$ Hz), 72.5, 39.7.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 305 (41%, M^+), 208 (44), 91 (100), 65 (33).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}$ 305.1027, observado 305.1042, error = $4.9 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}$: C, 67.01%; H, 6.16%; N, 7.44%.

Encontrado: C, 66.54%; H, 6.42%; N, 7.33%.

IV.4.2.2.2. Síntesis de (*S*)- y (*R*)-2-benciloxi-3-fenil-2-trifluorometilpropanonitrilo **61e**.

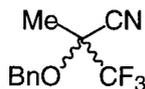


La reacción se lleva a cabo a partir de **52e**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.2. Tiempo de reacción: 5h.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar al compuesto **61e** (sirupo) con un rendimiento del 83% (253 mg).

Sus constantes físicas y datos espectroscópicos coinciden con los del correspondiente nitrilo racémico **61b**.

IV.4.2.2.3. Síntesis de *rac*-2-benciloxi-2-trifluorometilpropanonitrilo **62**.



La reacción se lleva a cabo a partir de **53b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.2. Tiempo de reacción: 35 min.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:30) dió lugar al compuesto **62** (sirupo) con un rendimiento del 93% (213 mg).

Los datos espectroscópicos de **62** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3034 d, 2957 d, 1452 m, 1389 m, 1306 m, 1198 f, 1138 F, 1092 F, 1022 f.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 7.34-7.40 (m, 5H), 4.80-4.88 (s, 2H), 1.80-1.81 (m, 3H).

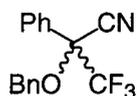
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125.5 MHz):

δ 135.4, 128.6, 128.5, 127.8, 122.2 (c, 1C, CF_3 , $J = 286.8$ Hz), 114.0, 74.4 (c, C-2, $J = 32.7$ Hz), 70.7, 20.5.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 229 (2%, M^+), 107 (25), 91 (100), 79 (24).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ 229.0714, observado 229.0718, error = $1.3 \times 10^{-4}\%$.

IV.4.2.2.4. Síntesis del *rac*-2-benciloxi-2-fenil-3,3,3-trifluoropropanonitrilo **63**.



La reacción se lleva a cabo a partir de **54b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.2. Tiempo de reacción: 40 min.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:20) dió lugar al compuesto **63** (sirupo) con un rendimiento del 91% (265 mg).

Los datos espectroscópicos de **63** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3036 m, 2945 m, 2884 m, 1972 d, 1495 m, 1454 f, 1389 m, 1273 F, 1194 F, 1096 F, 1047 F, 955 m.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz):

δ 7.74-7.75 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.36-7.44 (m, 5H), 4.81 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz), 4.54 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

δ 135.0, 131.2, 129.1, 128.8, 128.6, 128.5, 127.8, 127.6, 121.2 (c, 1C, $J = 284.2$ Hz), 113.3, 80.7 (c, 1C, $J = 32.5$ Hz), 69.8.

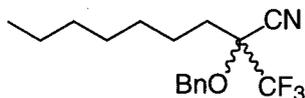
EM (IE): m/z (intensidad relativa): 291 (4%, M^+), 185 (100), 165 (5).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}$ 291.0871, observado 291.0863, error = $-2.8 \times 10^{-4}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}$: C, 65.98%; H, 4.15%; N, 4.81%.

Encontrado: C, 66.08%; H, 4.42%; N, 4.96%.

IV.4.2.2.5. Síntesis del *rac*-2-benciloxi-2-trifluorometilnonanonitrilo 64.

La reacción se lleva a cabo a partir de **55b**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.2. Tiempo de reacción: 10 min.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:50) dió lugar al compuesto **64** (sirupo) con un rendimiento del 88% (276 mg).

Los datos espectroscópicos de **64** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2957 F, 2859 F, 1462 f, 1387 f, 1285 f, 1188 F, 1134 F, 1090 F, 737 f.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 7.36- 7.37 (m, 5H), 4.85-4.88 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.26-1.34 (m, 8H), 0.86-0.90 (m, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz):

δ 135.6, 128.6, 128.5, 127.9, 122.6 (c, 1C, $J = 288.8$ Hz), 113.3, 77.9 (c, 1C, $J = 30.9$ Hz), 71.9, 33.8, 31.5, 29.0, 28.8, 23.2, 22.5, 13.9.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 313 (7%, M^+), 257 (23), 222 (6), 107 (23), 91 (100).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}$ 313.1653, observado 313.1640, error = $-4.1 \times 10^{-4}\%$.

IV.4.2.2.6. Síntesis del *rac*-2-benciloxi-2-tienil-3,3,3-trifluoropropanonitrilo 65.

La reacción se lleva a cabo a partir de **56b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.2. Tiempo de reacción: 40 min.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:20) dió lugar al compuesto **65** (sirupo) con un rendimiento del 70% (208 mg).

Los datos espectroscópicos de **65** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 1506 m, 1456 m, 1275 m, 1202 m, 1183 m, 1089 f, 1036 m, 706 m.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 7.55-7.58 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 5H), 7.13 (dd, 1H, $J = 3.8, 5.0$ Hz), 4.76 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 4.57 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

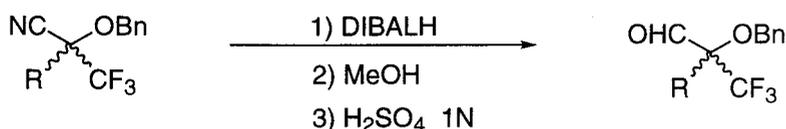
δ 134.7, 131.4, 130.0, 128.6, 128.5, 128.0, 127.2, 120.8 (c, 1C, $J = 284.3$ Hz), 112.7, 77.6 (c, 1C, $J = 34.0$ Hz), 69.9.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 297 (14%, M^+), 213 (28), 190 (19), 107 (46), 91 (100).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NOS}$ 297.0435, observado 297.0445, error = $-3.5 \times 10^{-4}\%$.

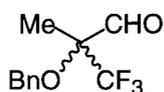
IV.4.2.3. Síntesis de α -benciloxi- α -trifluorometilaldehídos *O*-protegidos.

IV.4.2.3.1. Síntesis de los α -benciloxi- α -trifluorometilaldehídos 67 y 68 por reducción de los α -benciloxi- α -trifluorometilnitrilos 62 y 63.



Procedimiento general:

Sobre una disolución enfriada -70°C del nitrilo (1 mmol) en tolueno (20 mL) y en atmósfera de argón se añade poco a poco el hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH, 1M en hexano, 2 mL) y se deja agitar a esa temperatura hasta que desaparece el producto de partida (aprox. 12h, c.c.f., éter:hexano 1:6). Se enfría a 0°C , se añade MeOH (5 mL) y se deja agitar durante 1h. A continuación se añade H_2SO_4 (1N, 4 mL), se agita durante una hora y se añaden éter (20 mL) y H_2O (5 mL). Se separan las fases y la acuosa se extrae con éter (2×10 mL). La fase orgánica combinada se lava con disolución saturada de NaCl (2×10 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anh., se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna.

IV.4.2.3.1.1. Síntesis del *rac*-2-benziloxi-2-trifluorometilpropanal 67b.

La reacción se lleva a cabo a partir de **62b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.3.1. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:9) dió lugar al compuesto *rac*-**67b** (sirupo) con un rendimiento del 64% (149 mg).

Los datos espectroscópicos de *rac*-**67b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3540 a, 3034 m, 2959 m, 1748 m, 1456 f, 1391 f, 1306 f, 1159 F, 1090 F, 1032 F, 741 m.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 9.65- 9.66 (m, 1H, CHO), 7.36- 7.40 (m, 5H, Ph), 4.73 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 11.0$ Hz, CH_2Ph), 4.64 (d, 1H, CH_2Ph), 1.58 (s, 3H, Me).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz):

δ 195.4, 136.6, 128.5, 128.1, 127.5, 123.7 (c, 1C, $J = 287.4$ Hz), 81.7 (c, 1C, $J = 27.2$ Hz), 67.6, 13.3.

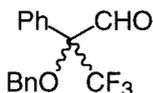
EM (IE): m/z (intensidad relativa): 232 (2%, M^+), 107 (65), 91 (100), 65 (21).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$ 232.0711, observado 232.0713, error = $6 \times 10^{-5}\%$.

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$: C, 56.90%; H, 4.77%.

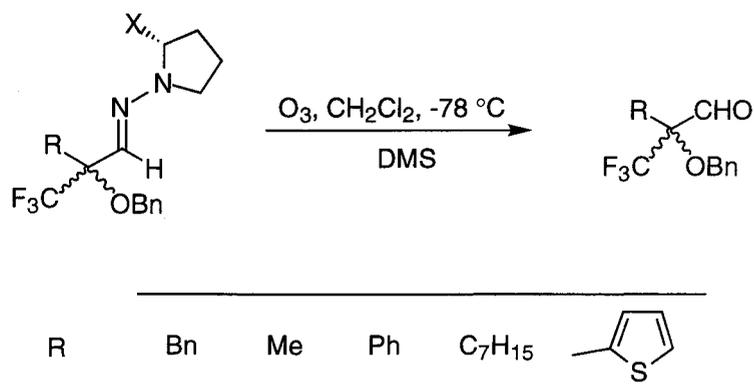
Encontrado: C, 56.31%; H, 5.14%.

IV.4.2.3.1.2. Síntesis de *rac*-2-benciloxi-2-fenil-3,3,3-trifluoropropanal 68b.

La reacción se lleva a cabo a partir de **63b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.3.1. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:20) dió lugar al compuesto *rac*-**68b** (sirupo) con un rendimiento del 63% (185 mg).

Sus constantes físicas y datos espectroscópicos fueron idénticos a los descritos en la literatura⁵⁹.

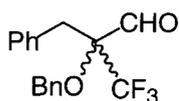
IV.4.2.3.2. Síntesis de los α -benciloxi- α -trifluorometilaldehídos 66-70 mediante desprotección de las α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazonas 52-56.



Procedimiento general:

Sobre una disolución de la α -benciloxi- α -trifluorometilhidrazona (1 mmol) en CH₂Cl₂ destilado (3 mL) se pasa O₃ a -78°C hasta la aparición de color azul-verdoso (5-10 min). Se purga con O₂ durante 10 min y se comprueba que la reacción ha terminado (c.c.f., éter:hexano 1:6). A continuación, a la misma temperatura, se le añade Me₂S (0.37 mL, 5 mmol) y se deja que alcance temperatura ambiente. Se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna.

IV.4.2.3.2.1. Síntesis de *rac*-2-benciloxi-3-fenil-2-trifluorometilpropanal 66b.



La reacción se lleva a cabo a partir de **52b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.3.2. La purificación mediante cromatografía en

columna (éter:hexano 1:20) dió lugar al compuesto *rac*-**66b** (sirupo) con un rendimiento de 82% (253 mg).

Los datos espectroscópicos de *rac*-**66b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3071 d, 2888 d, 1696 m, 1458 m, 1396 m, 1267 m, 1093 f, 1026 f, 711 m.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 9.59 (m, 1H, CHO), 7.38-7.22 (m, 10H, Ph), 4.80 (m, 2H, O- CH_2 Ph), 3.34 (m, 2H, CH_2 Ph).

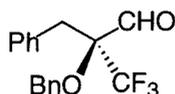
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz):

δ 196.8, 133.0, 130.8, 129.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 82.0, 66.7, 36.7.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 212 (5%), 202 (9), 107 (20), 91 (100), 77 (6).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2$ 308.1024, observado 308.1044, error = $-6.4 \times 10^{-4}\%$.

IV.4.2.3.2.2. Síntesis del (*S*)-2-benciloxi-3-fenil-2-trifluorometilpropanal (*S*)-66f.

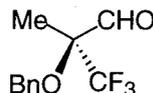


La reacción se lleva a cabo a partir de **52f**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.3.2. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:20) dió lugar al compuesto *S*-**66f** con un rendimiento de 77% (237 mg).

$[\alpha]^{25} +43.1^\circ$ (c 1, CH_2Cl_2 dest.).

Sus constantes físicas y datos espectroscópicos fueron idénticos a los del correspondiente aldehído racémico.

IV.4.2.3.2.3. Síntesis de (*S*)-2-benciloxi-2-trifluorometilpropanal (*S*)-67f.

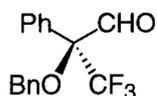


La reacción se lleva a cabo a partir de **53f**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.3.2. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:9) dió lugar al compuesto **S-67f** con un rendimiento de 63% (146 mg). Se recupera la correspondiente nitrosamina del SAPP con un rendimiento del 65% (193 mg).

$[\alpha]$ -38.5° (*c* 1.2, CHCl_3).

Sus constantes físicas y datos espectroscópicos fueron idénticos a los del correspondiente aldehído racémico.

IV.4.2.3.2.4. Síntesis de (S)-2-benciloxi-2-fenil-3,3,3-trifluoropropanal (S)-68f.

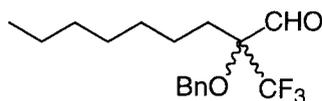


La reacción se lleva a cabo a partir de **54f**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.3.2. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:20) dió lugar al compuesto **S-68f** con un rendimiento de 77% (227 mg).

$[\alpha]^{25}$ -39.8° (*c* 0.8, CHCl_3).

Sus constantes físicas y datos espectroscópicos fueron idénticos a los descritos en la literatura para el correspondiente aldehído racémico.⁵⁹

IV.4.2.3.2.5. Síntesis del rac-2-benciloxi-2-trifluorometilnonanal 69b.



La reacción se lleva a cabo a partir de **55b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.3.2. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:20) dió lugar al compuesto **rac-69b** (sirupo) con un rendimiento del 79% (237 mg).

Los datos espectroscópicos de **rac-69b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2928 F, 2857 F, 1750 F, 1460 f, 1385 f, 1279 f, 1179 F, 1088 F, 739 m.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 9.64-9.65 (m, 1H), 7.30-7.43 (m, 5H), 4.78 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz), 4.67 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz), 1.98-2.03 (m, 2H), 1.26-1.53 (m, 10H), 0.85-0.9 (m, 3H).

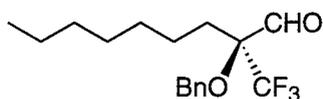
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz):

δ 196.4, 136.9, 128.4, 128.0, 127.5, 123.9 (c, 1C, $J = 288.5$ Hz), 84.2 (c, 1C, $J = 25.3$ Hz), 67.8, 31.5, 29.6, 28.8, 22.4, 21.8, 13.9.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 316 (2%, M^+), 210 (3), 107 (68), 91 (100), 65 (17).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_2$ 316.1650, observado 316.1659, error = $-2.9 \times 10^{-4}\%$.

IV.4.2.3.2.6. Síntesis del (S)-2-benciloxi-2-trifluorometilnonanal (S)-69f.

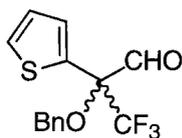


La reacción se lleva a cabo a partir de **55f**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.3.2. La purificación mediante cromatografía en columna (éter:hexano 1:20) dió lugar al compuesto **S-69f** con un rendimiento del 74% (234 mg).

$[\alpha]^{25}$ -24.1° (c 1, CH_2Cl_2 dest.).

Sus constantes físicas y datos espectroscópicos fueron idénticos a los del correspondiente aldehído racémico.

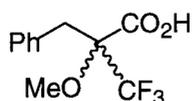
IV.4.2.3.2.7. Síntesis de rac-2-benciloxi-2-tienil-3,3,3-trifluoropropanal 70b.



La reacción se lleva a cabo a partir de **56b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.3.2. La purificación mediante cromatografía en

baño de agua-hielo y se va añadiendo poco a poco una disolución de NaClO_2 (10 mmol) y KH_2PO_4 (9 mmol) en H_2O (13 mL), dejándolo agitar a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se concentra, el residuo resultante se trata con disolución de NaOH 1M (hasta pH básico) y se extrae con éter (2×10 mL). La fase acuosa se acidifica hasta pH 1 con HCl 2N y se extrae con AcOEt (10×5 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna (tolueno: AcOEt : AcOH 40:20:1.5).

IV.4.2.4.1. Síntesis del ácido *rac*-2-benciloxi-3-fenil-2-trifluorometilpropanóico **71b**.



La reacción se lleva a cabo a partir de **57b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.4. La purificación mediante cromatografía en columna dió lugar al compuesto *rac*-**71b** (sirupo) con un rendimiento de 72% (179 mg).

Los datos espectroscópicos de *rac*-**71b** son los siguientes:

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2283-2598 a, 1748 f, 1456 m, 1259 m, 1138 m, 1088 F, 995 m, 700 m.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 7.23-7.34 (m, 5H), 6.09 (a, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.36 (d, 1H, $J = 14.3$ Hz), 3.26 (d, 1H, $J = 14.3$ Hz).

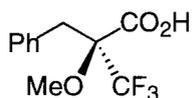
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz):

δ 171.3, 132.7, 130.4, 128.2, 127.5, 123.5 (c, 1C, $J = 288.8$ Hz), 83.3 (c, 1C, $J = 26$ Hz), 55.1, 38.5.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 248 (3%, M^+), 216 (16), 91 (100), 65 (5).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$, 248.0660, observado 248.0664, error = $-1.7 \times 10^{-4}\%$.

IV.4.2.4.2. Síntesis del ácido (*S*)-2-benciloxi-3-fenil-2-trifluorometilpropanóico (*S*)-**71f**.



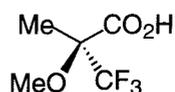
La reacción se lleva a cabo a partir de **57f**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.4. La purificación mediante cromatografía en columna dió lugar al compuesto **S-71f** (sirupo) con un rendimiento del 72% (179 mg).

$[\alpha]^{25} +24.6^\circ$ (*c* 1, CH₂Cl₂ dest.).

Sus constantes físicas y datos espectroscópicos fueron idénticos a los del correspondiente ácido racémico.

‡

IV.4.2.4.1. Síntesis del ácido (*S*)-2-benciloxi-2-trifluorometilpropanoico (*S*)-72f.

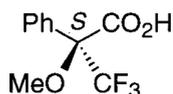


La reacción se lleva a cabo a partir de **58f**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.4., pero modificando el tratamiento posterior a la oxidación, dada la volatilidad del compuesto. Una vez finalizada la reacción se basifica con NaOH 1M y se extrae con AcOEt (3 × 20 mL). La fase acuosa se acidifica con HCl 2M, se extrae con éter (3 × 20 mL) y se seca sobre Na₂SO₄. La purificación mediante destilación dió lugar al compuesto **S-72f** con un rendimiento del 85% (146 mg).

$[\alpha]^{26} -1.1^\circ$ (*c* 2.1, CHCl₃).

Sus constantes físicas y datos espectroscópicos fueron idénticos a los descritos en la literatura⁶⁰ para el correspondiente ácido racémico.

IV.4.2.4.5. Síntesis del ácido (*S*)-2-benciloxi-2-fenil-3,3,3-trifluoropropanoico (*S*)-73f.

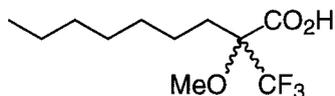


La reacción se lleva a cabo a partir de **59f**, según el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.4. La purificación mediante cromatografía en columna dió lugar al compuesto **S-73f** (sirupo) con un rendimiento del 72% (169 mg).

$[\alpha]^{21} -63.0^\circ$ (*c* 1.6, MeOH).

Sus constantes físicas y datos espectroscópicos fueron idénticos a los descritos en la literatura (**ref cruzada**) para el correspondiente ácido racémico.

IV.4.2.4.6. Síntesis del ácido *rac*-2-benciloxi-2-trifluorometilnonanóico **74b**.



La reacción se lleva a cabo a partir de **60b**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.4. La purificación mediante cromatografía en columna dió lugar al compuesto *rac*-**74b** (sirupo) con un rendimiento de 81% (208 mg).

Los datos espectroscópicos de *rac*-**74b** son los siguientes:

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 8.20-8.83 (a, 1H, COOH), 3.56 (s, 3H, OMe), 2.11-1.92 (m, 2H, H-3), 1.78-1.27 (m, 10H, H-4 / H-8), 0.95-0.85 (m, 3H, H-9).

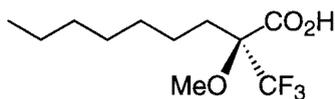
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz):

δ 169.6, 123.5 (c, $J = 288$ Hz), 82.4 (c, $J = 28.6$ Hz), 54.1, 32.3, 30.0, 29.5, 28.8, 22.4, 13.4.

EM (AR) m/z (intensidad relativa): 236 (3%, M^+ -20), 211 (100), 158 (75), 137 (40), 69 (38).

EM (AR): m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}$ 211.1310, observado 211.1297, error = $6 \times 10^{-4}\%$.

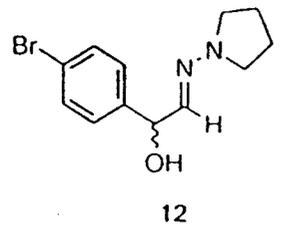
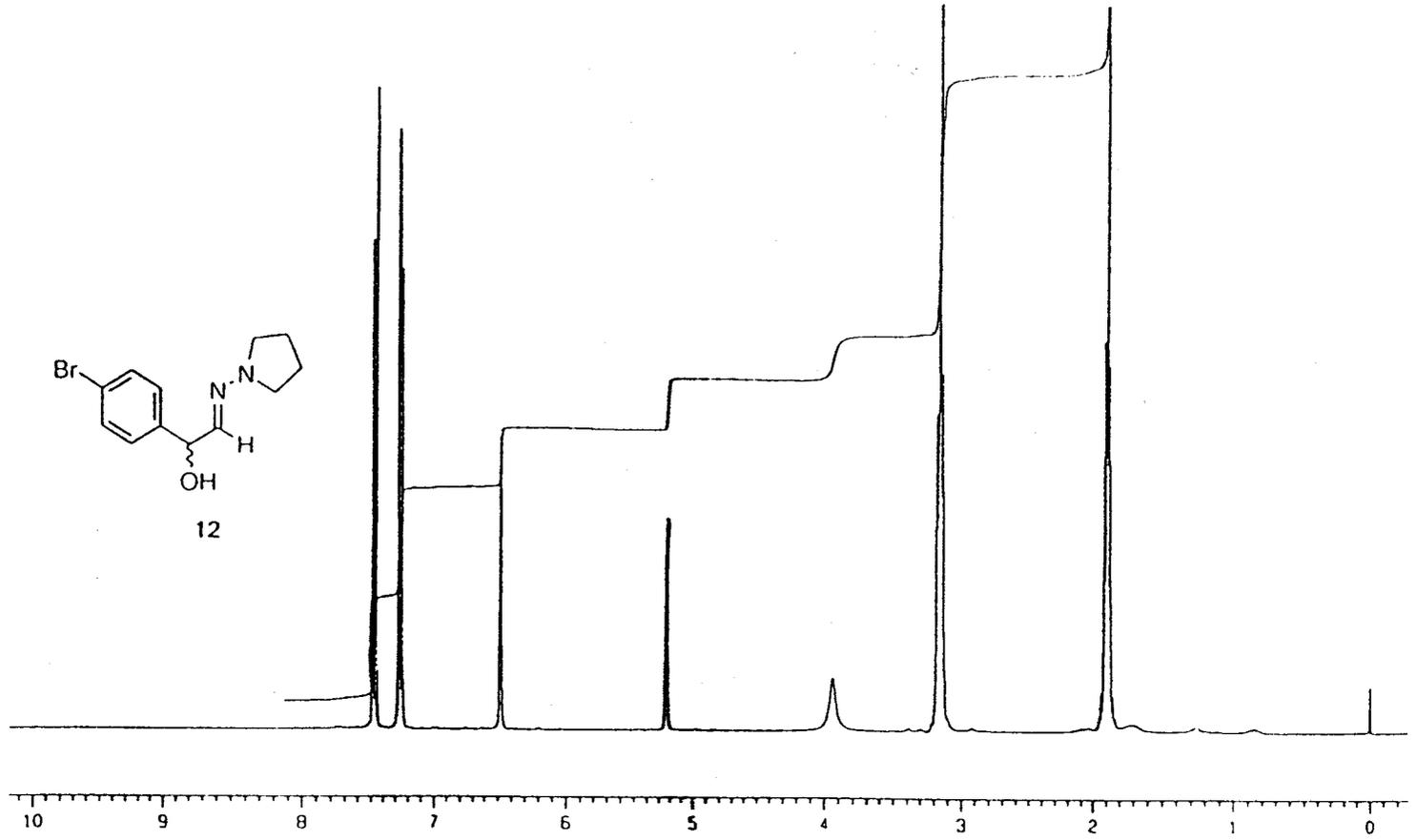
IV.4.2.4.7. Síntesis del ácido (*S*)-2-benciloxi-2-trifluorometilnonanóico (*S*)-**74f**.

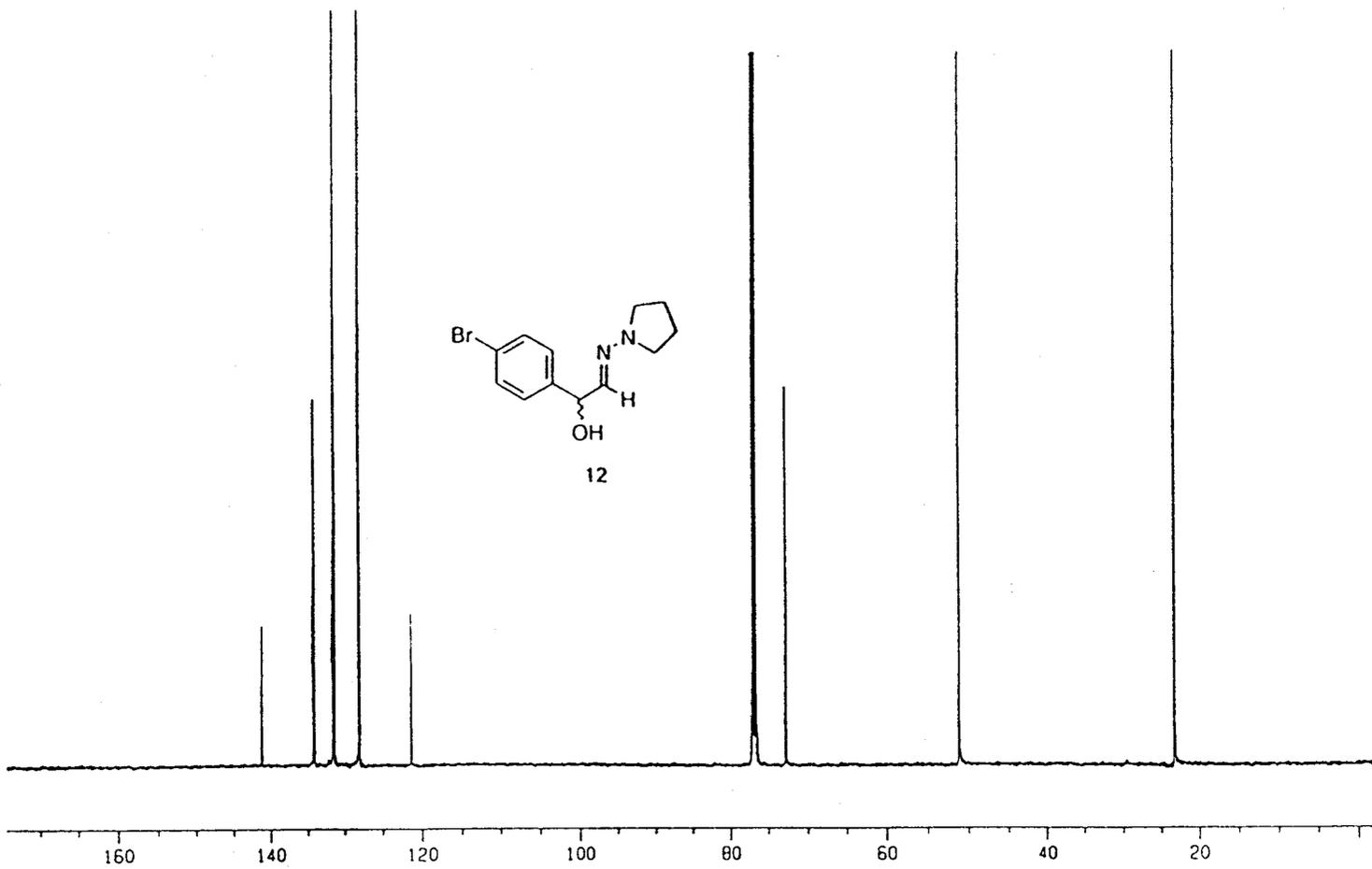


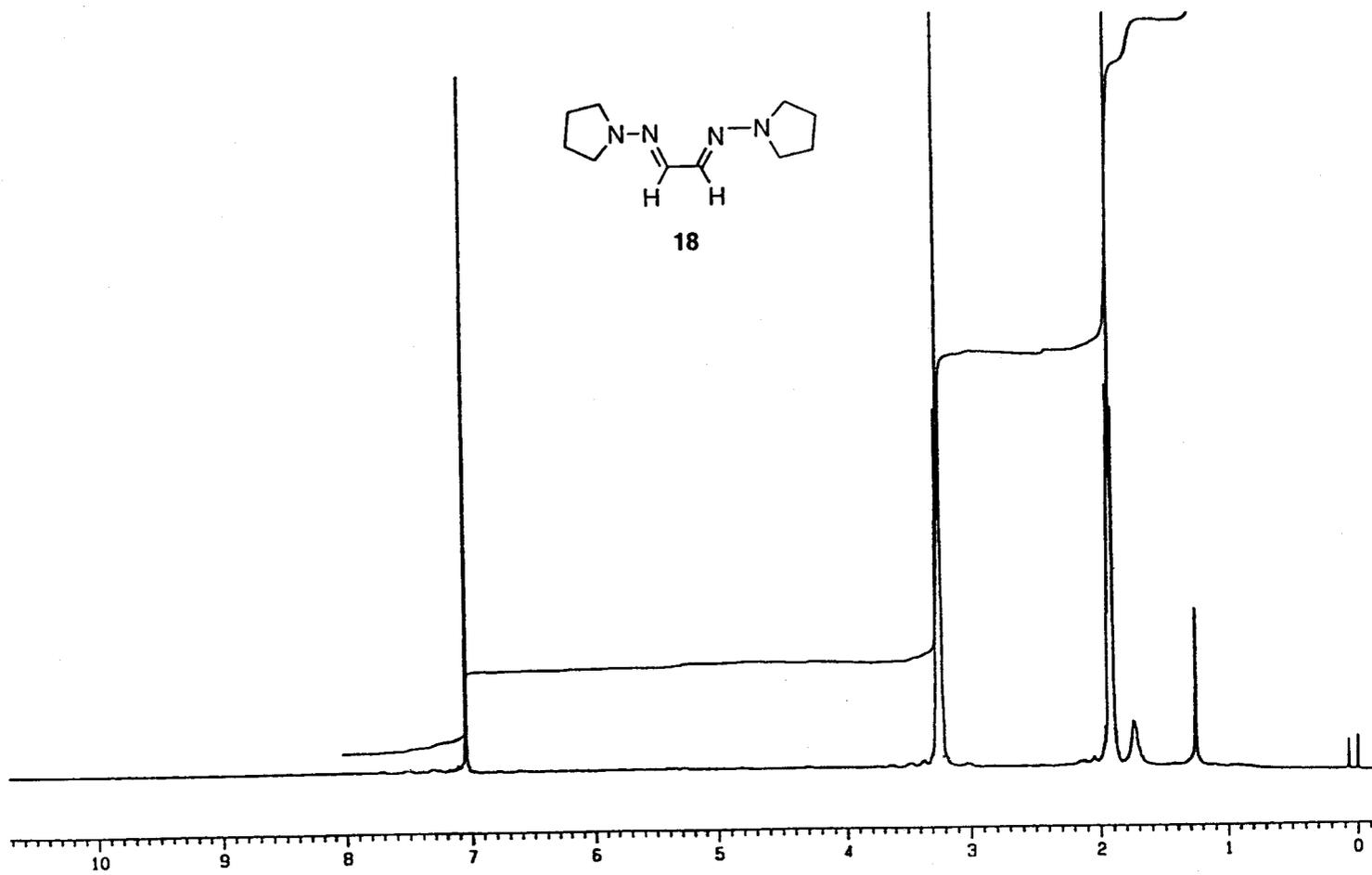
La reacción se lleva a cabo a partir de **60f**, siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.4.2.4. La purificación mediante cromatografía en columna dió lugar al compuesto *S*-**74f** (sirupo) con un rendimiento del 80% (205 mg).

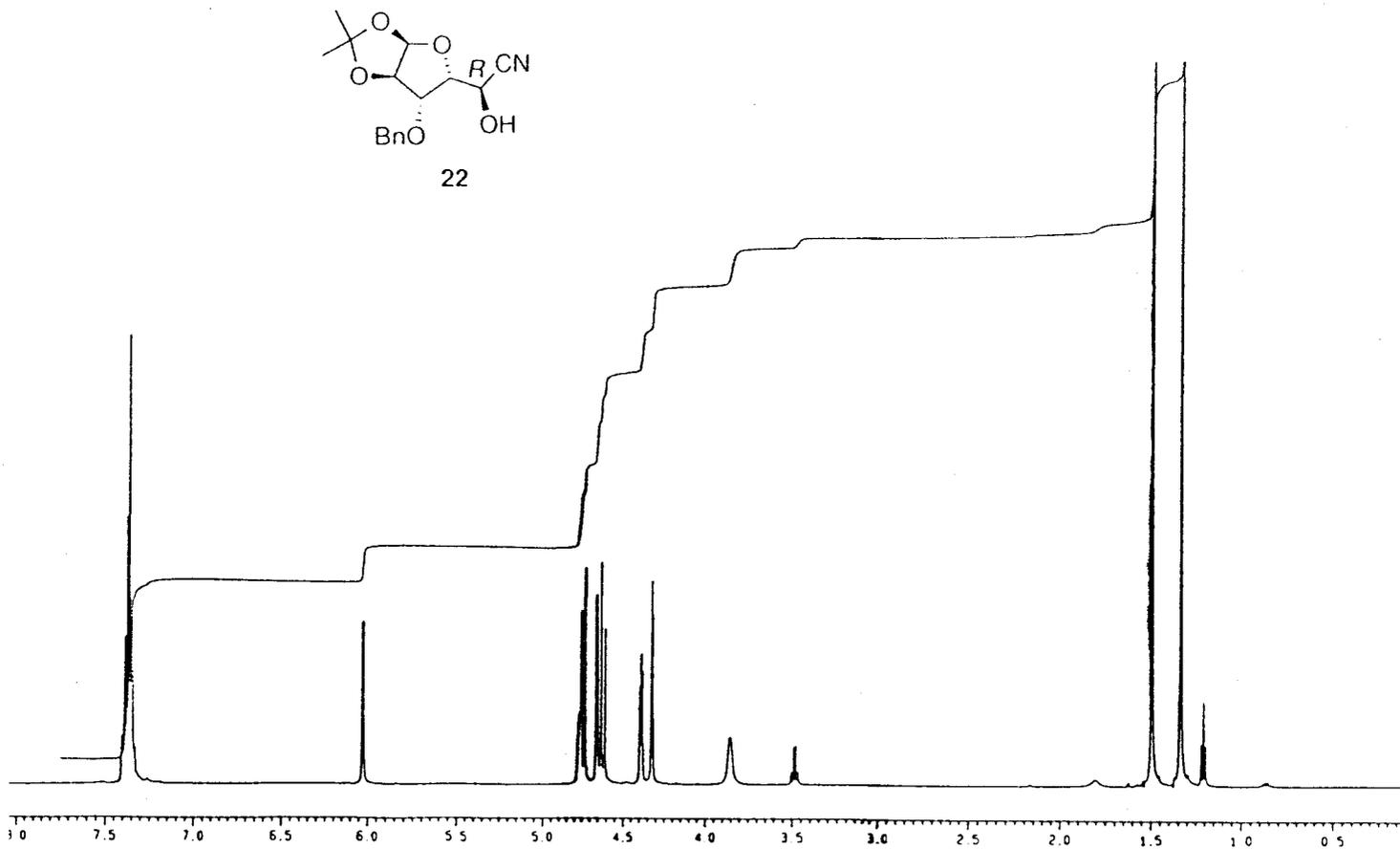
$[\alpha]^{25}$ -8.4° (c 1, CH_2Cl_2 dest.).

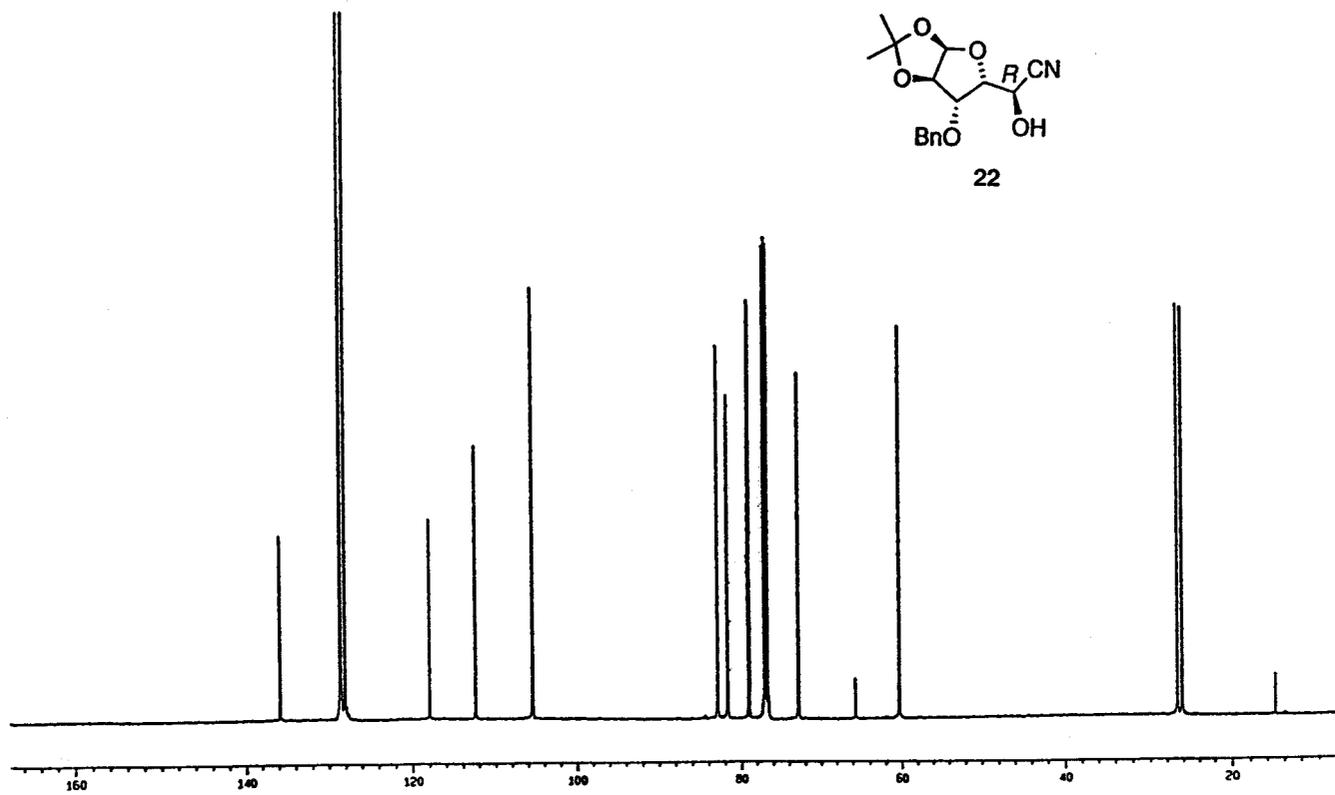
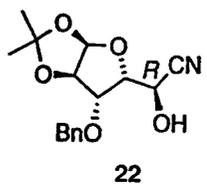
Sus constantes físicas y datos espectroscópicos fueron idénticos a los del correspondiente ácido racémico.

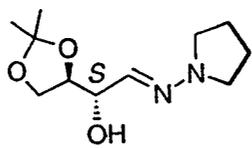
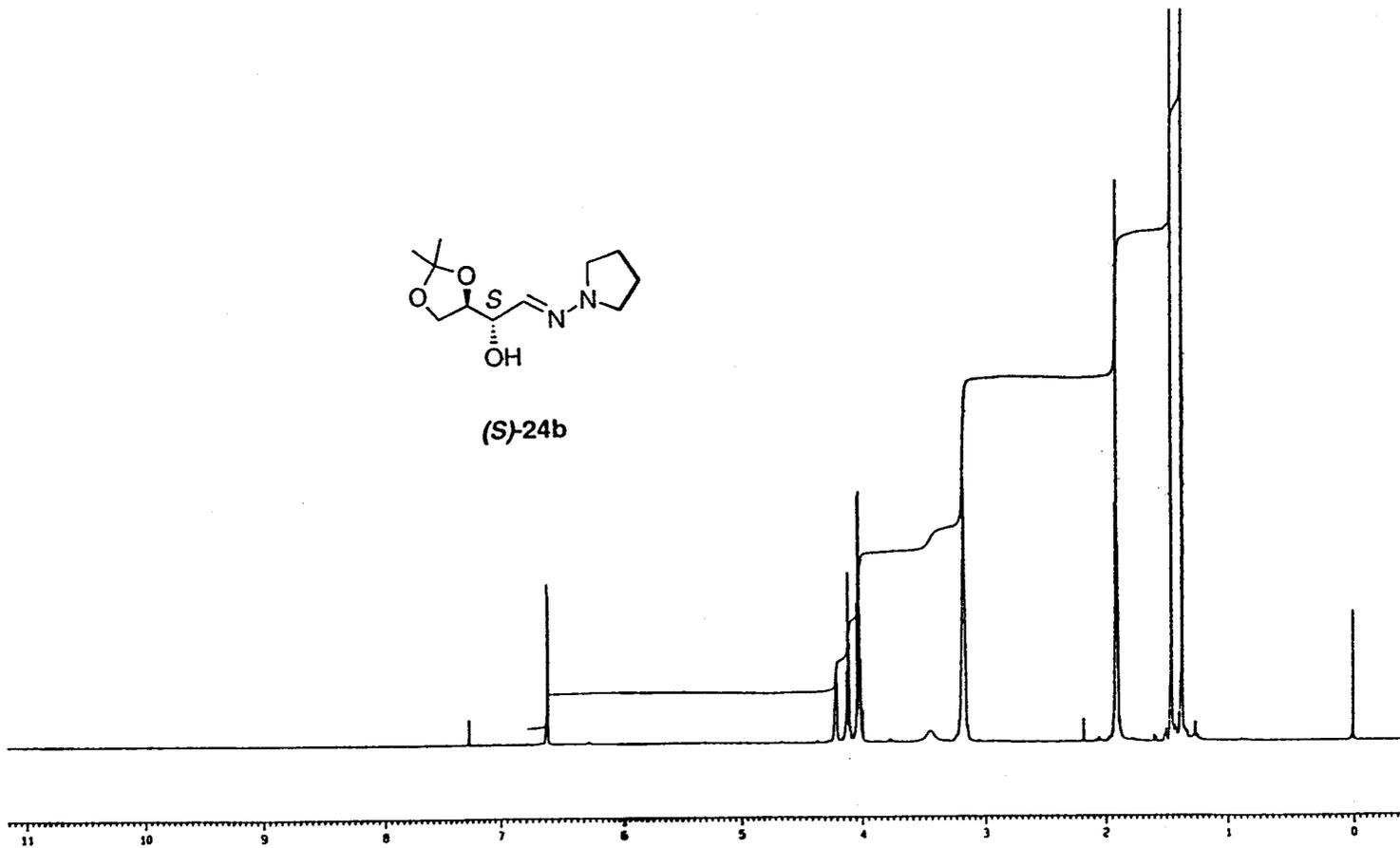


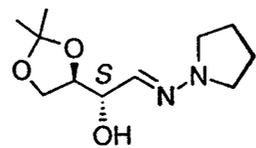




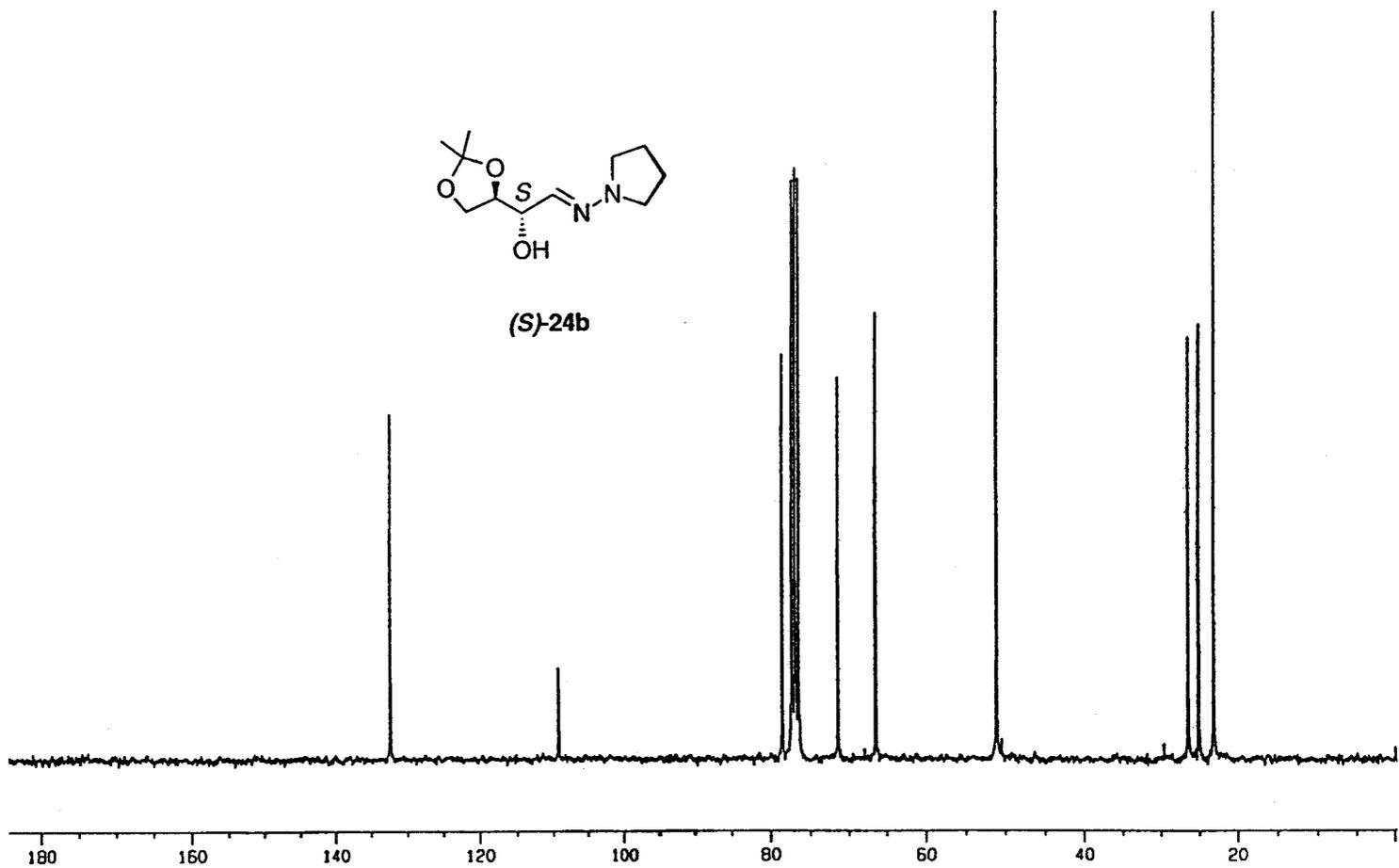


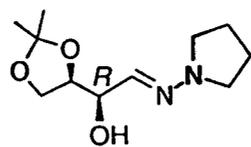


**(S)-24b**

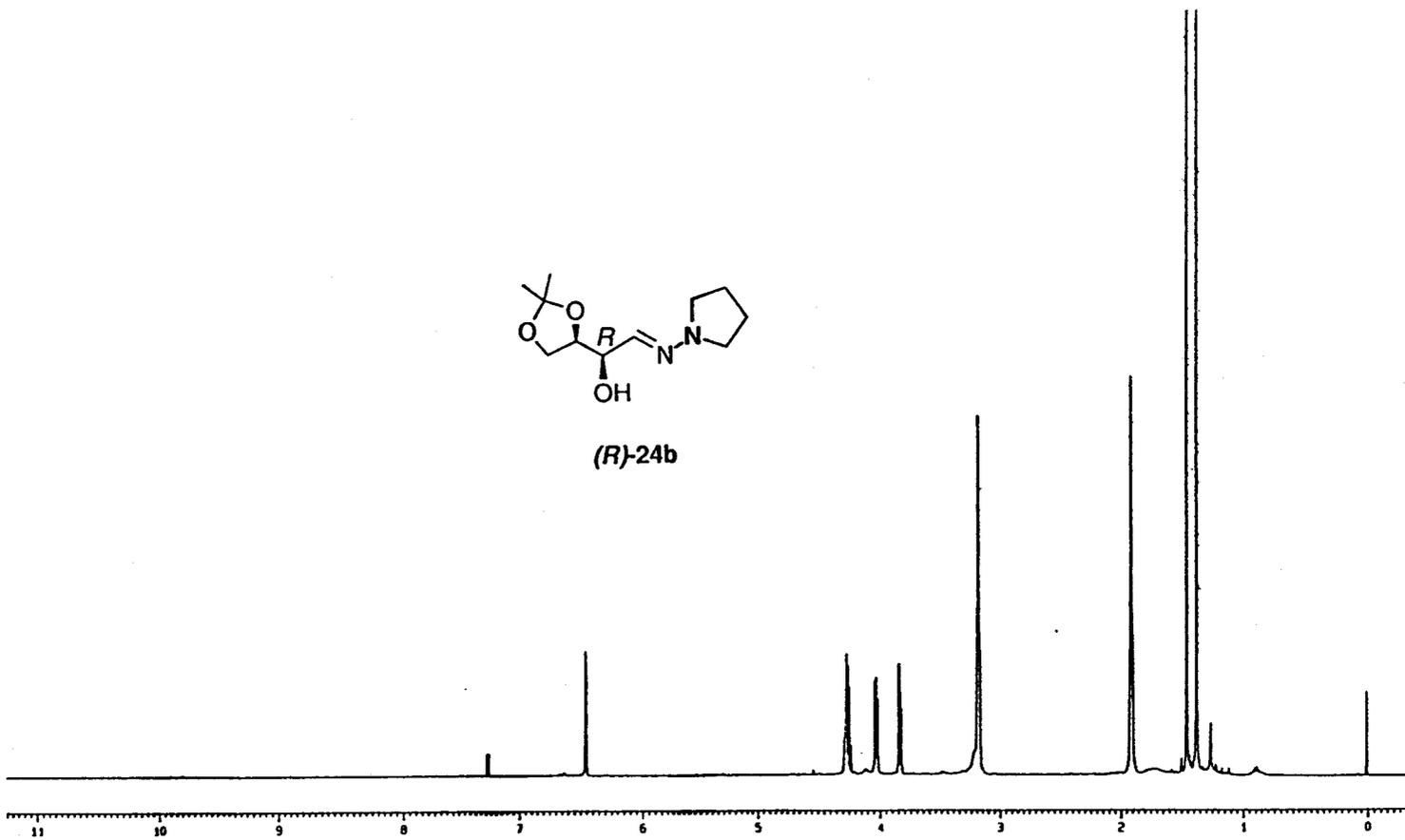


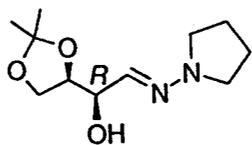
(S)-24b



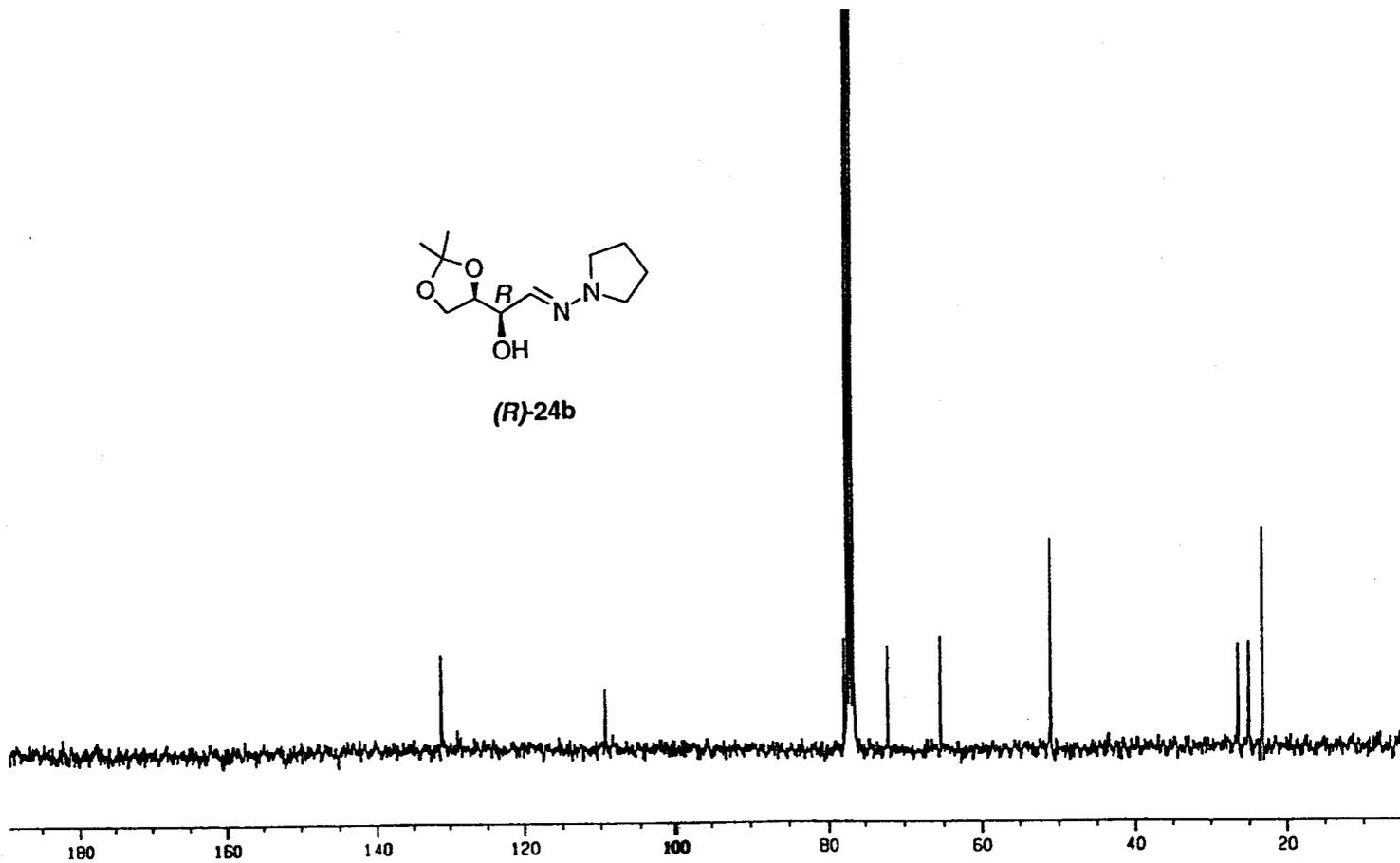


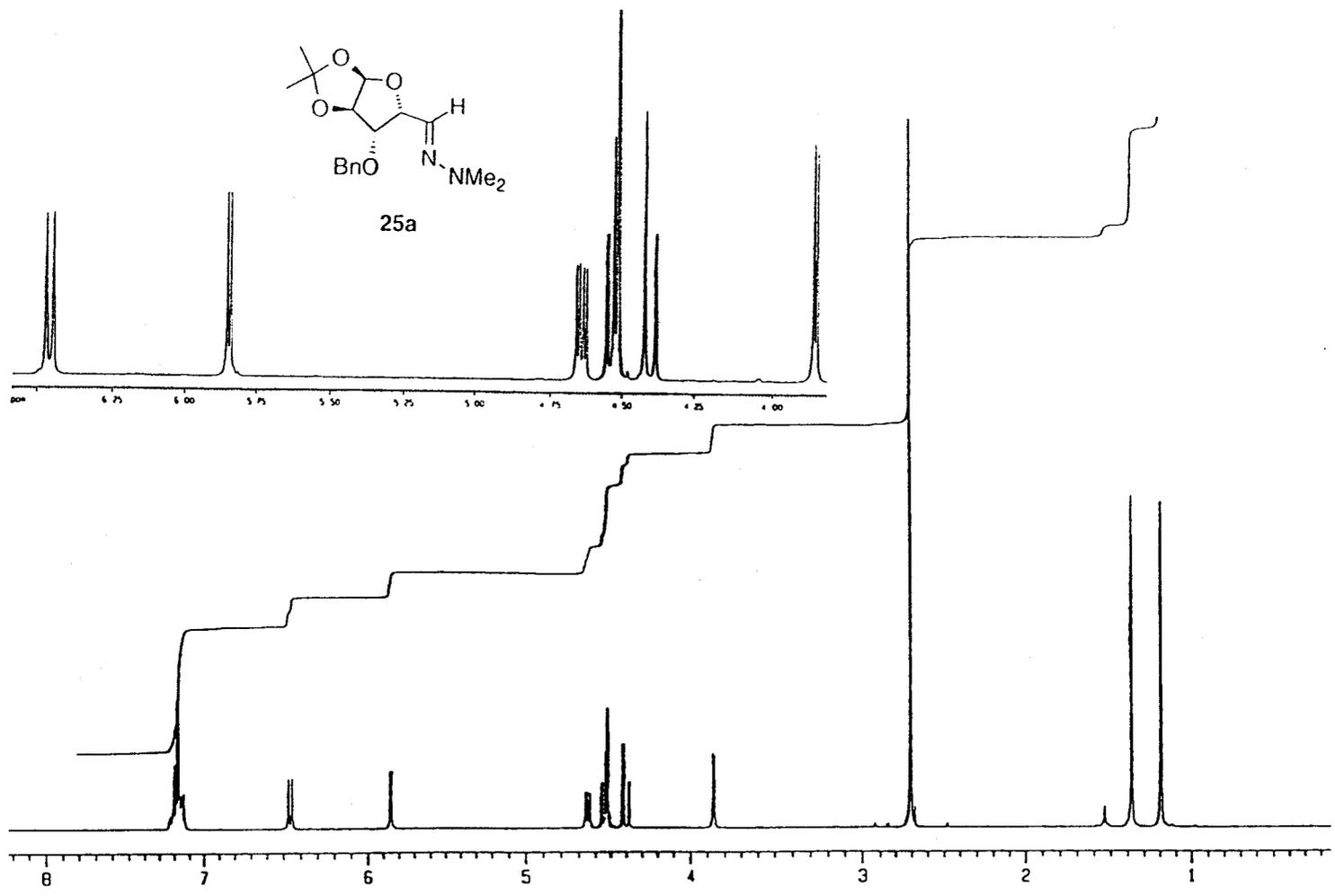
(R)-24b

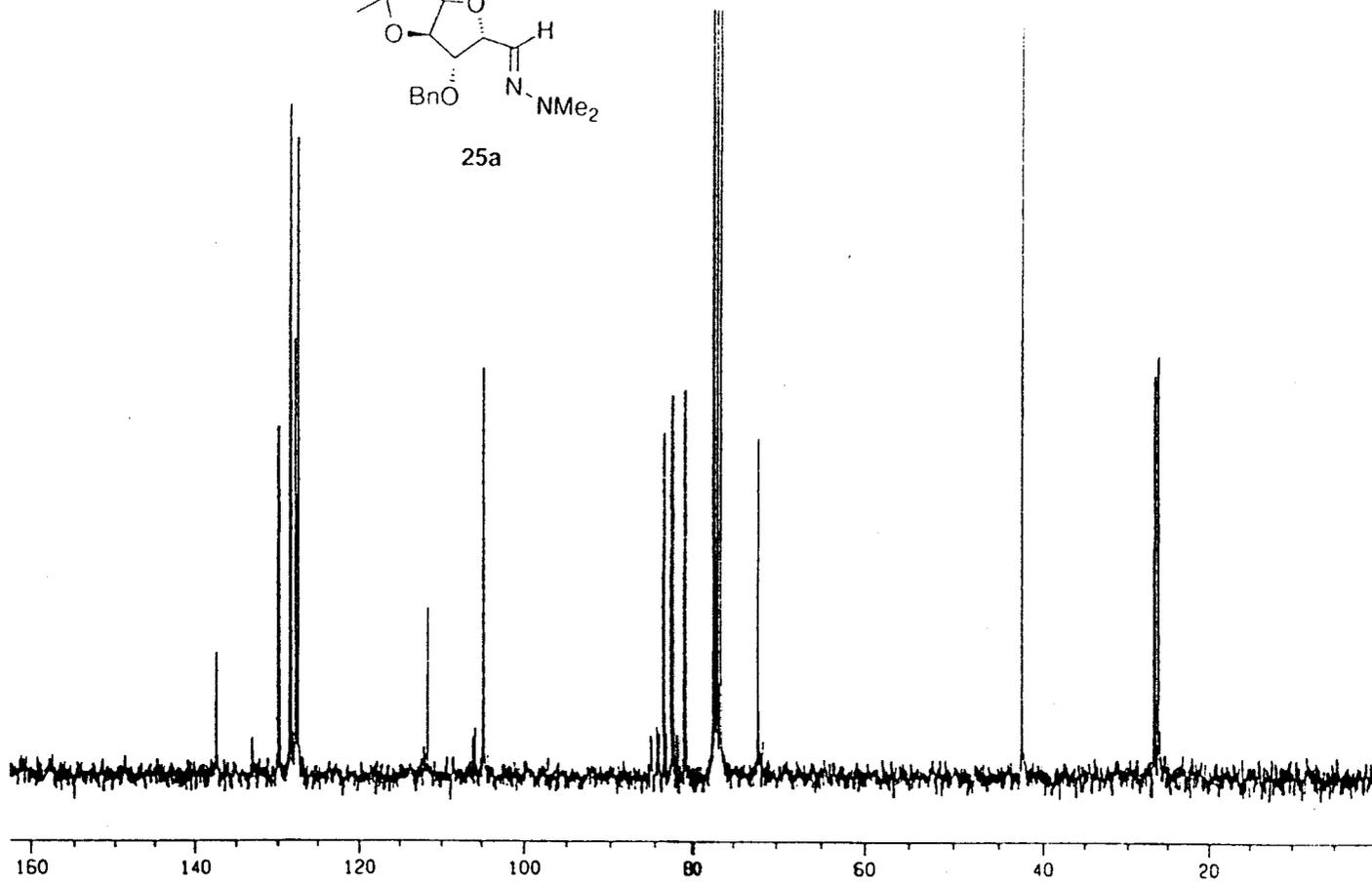
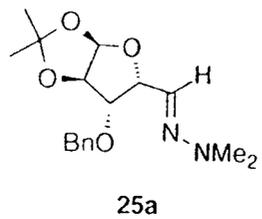


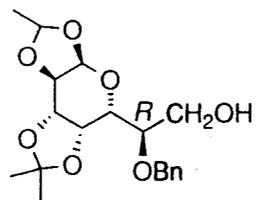


(R)-24b

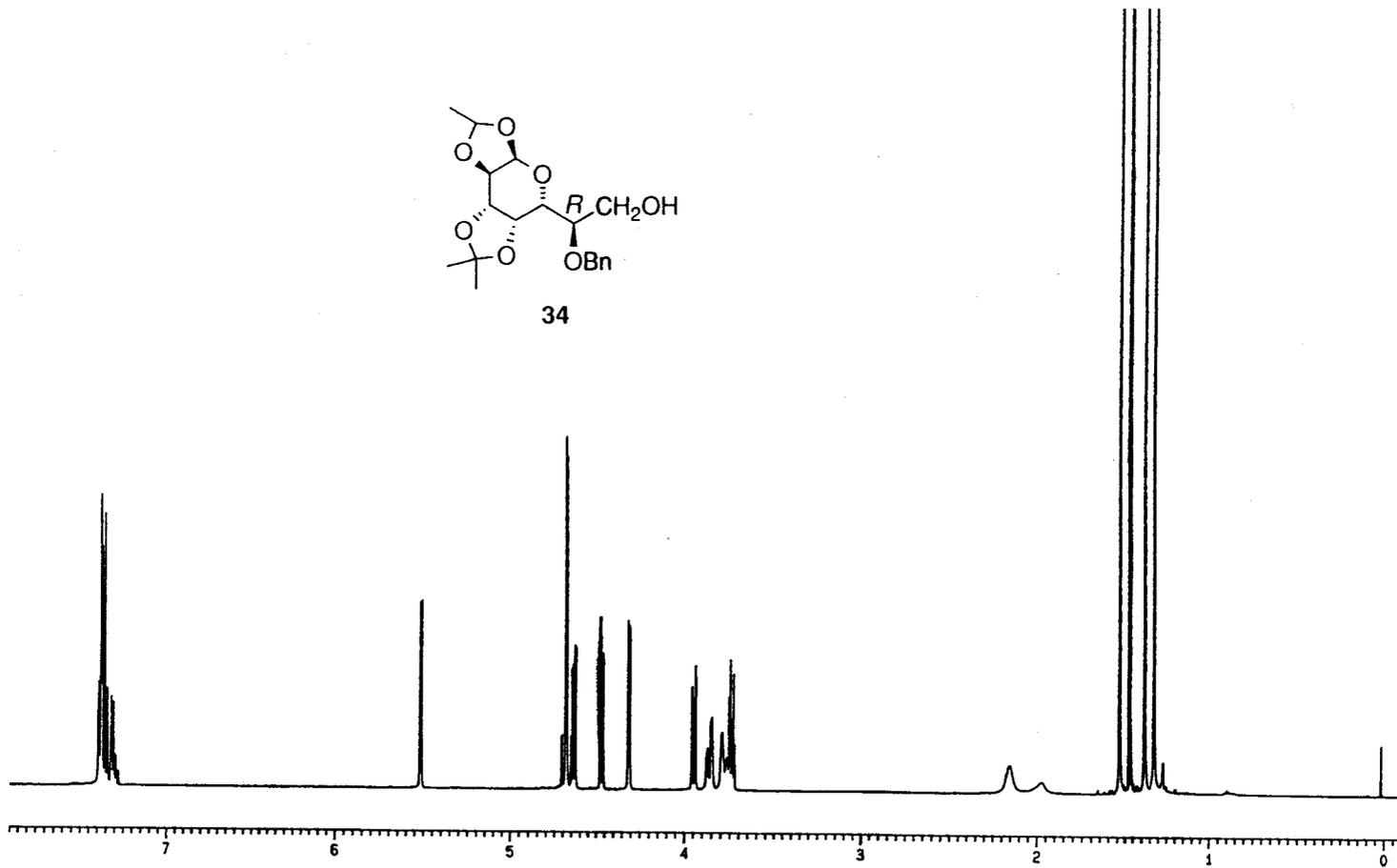


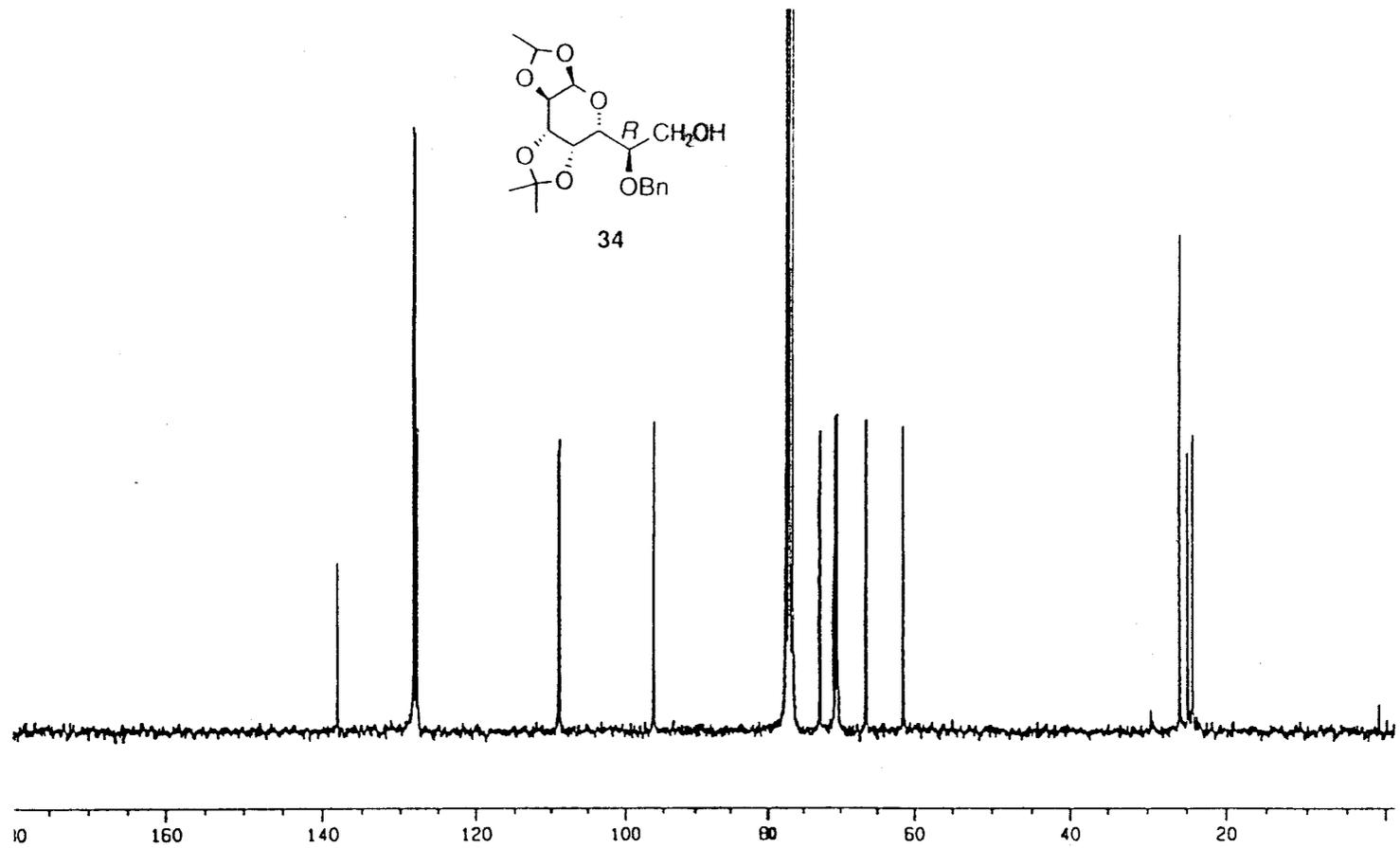


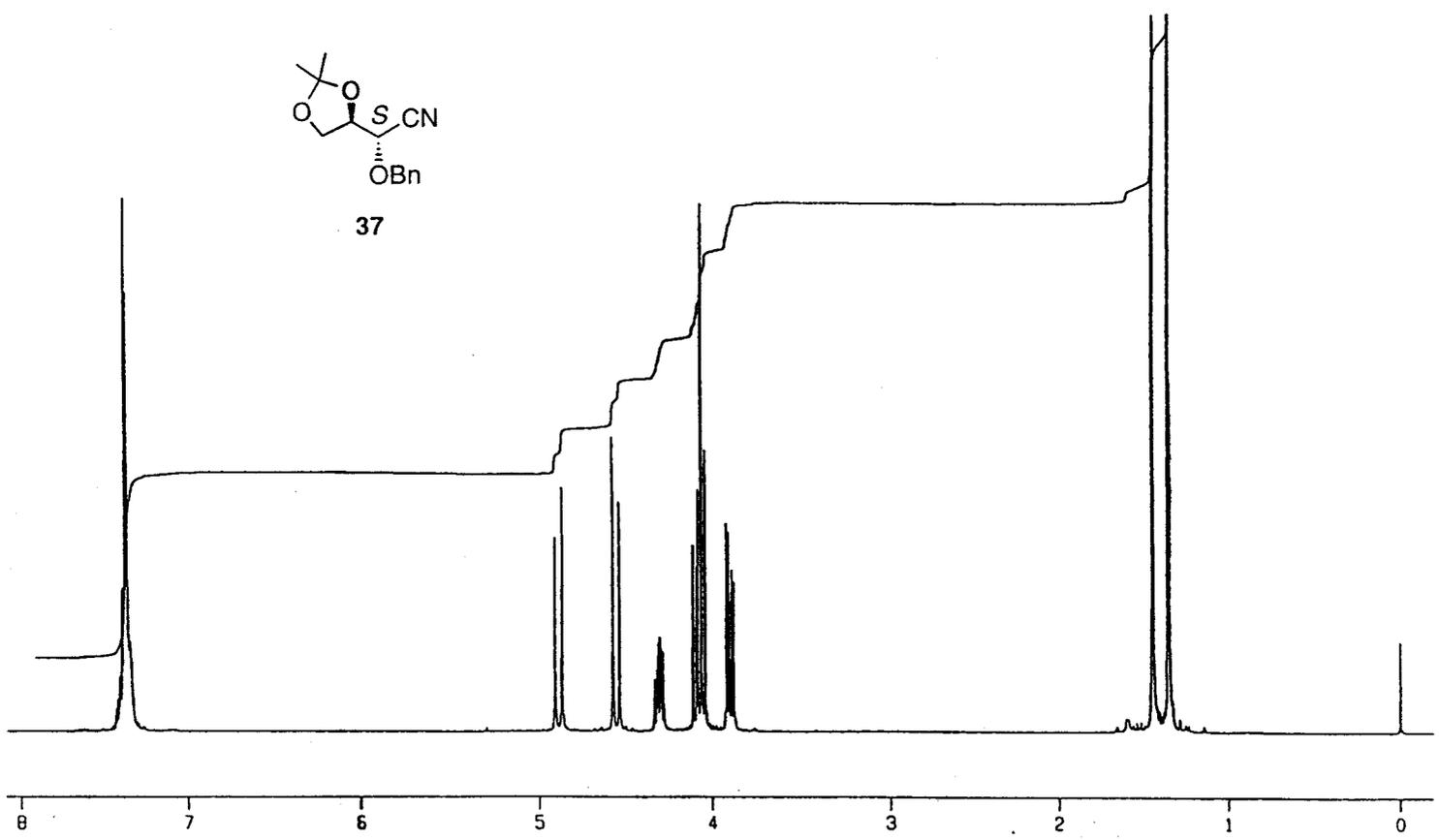


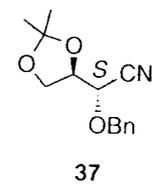
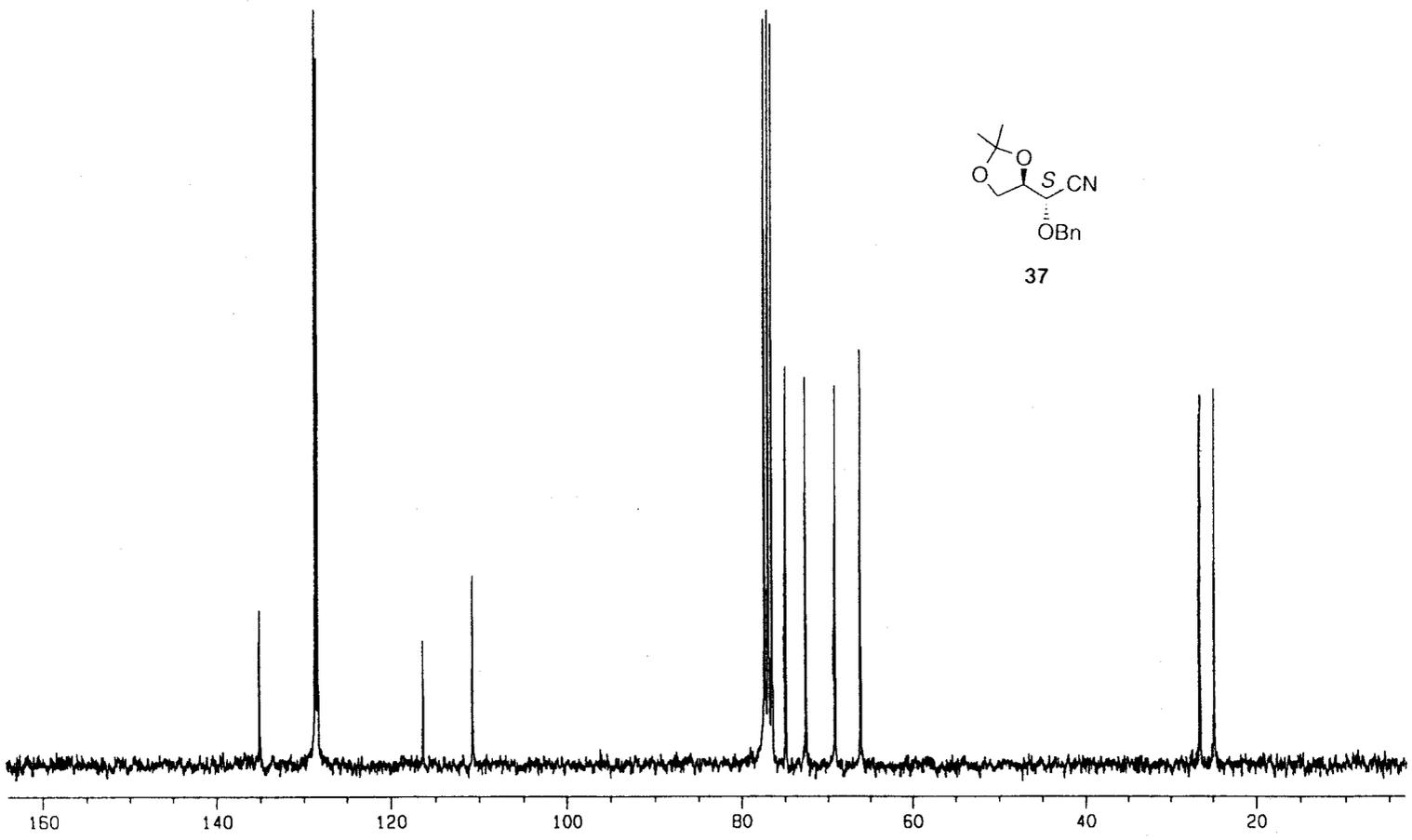


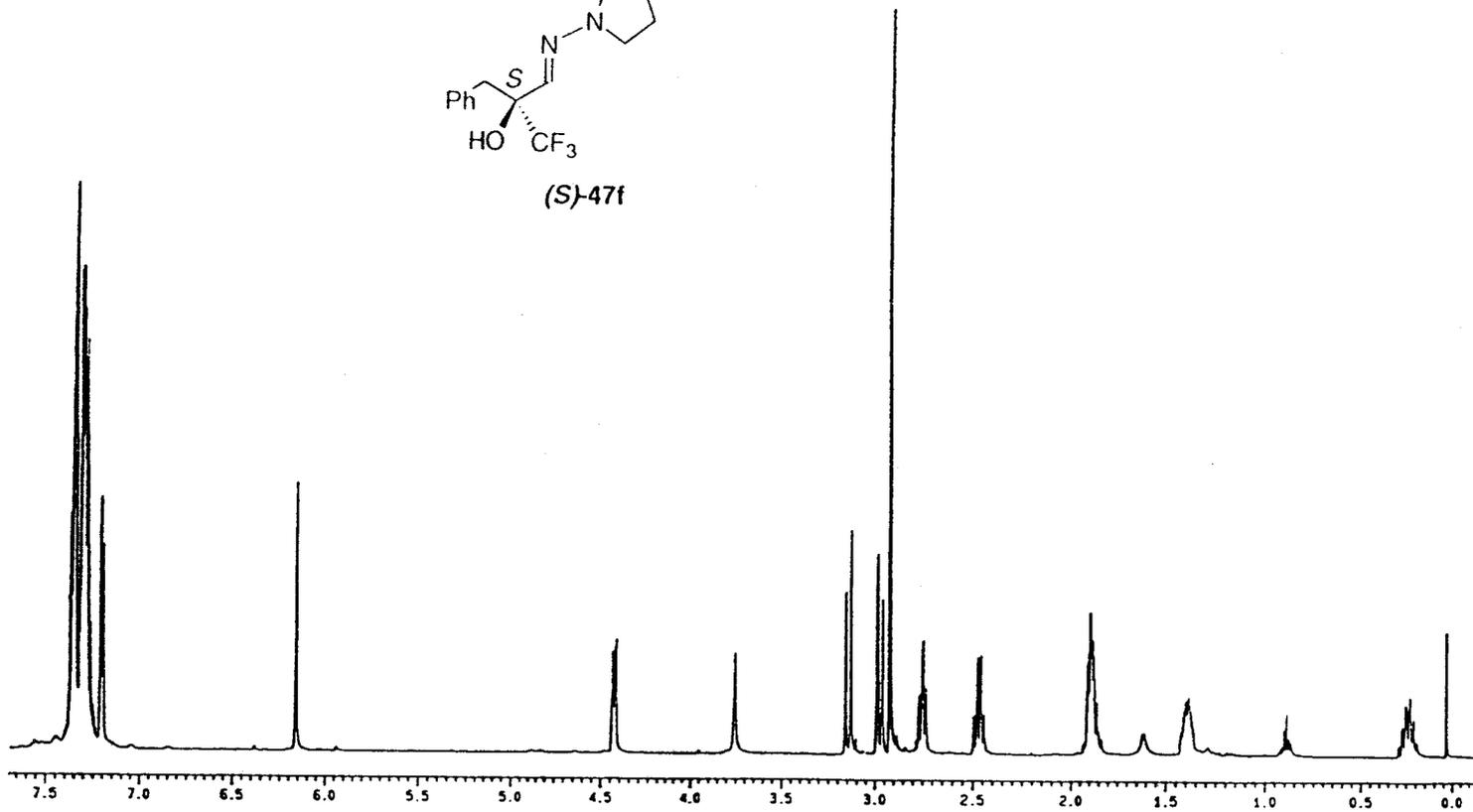
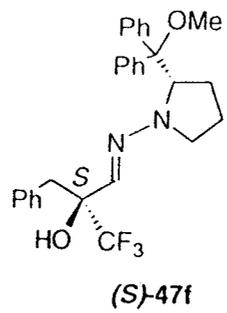
34

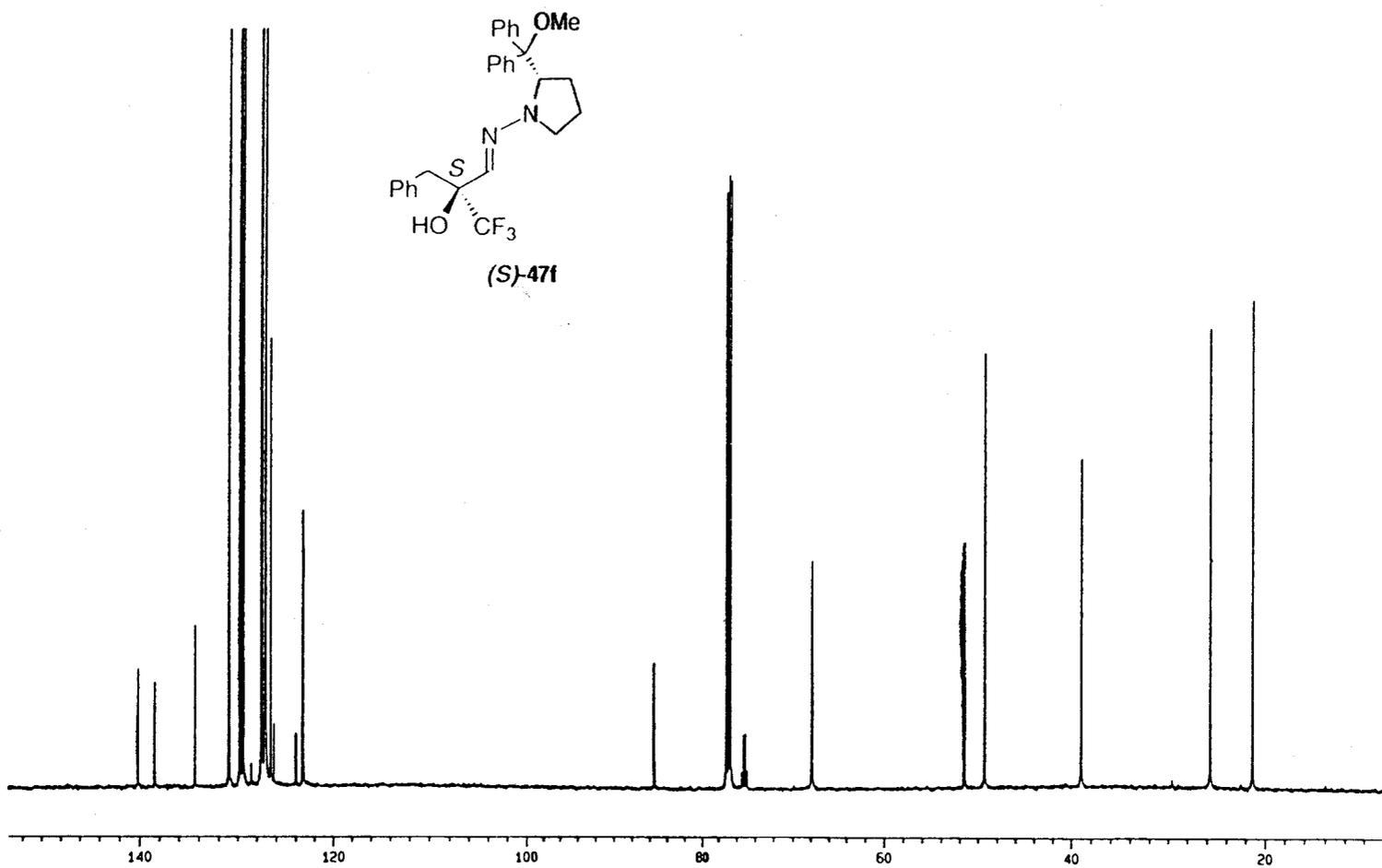


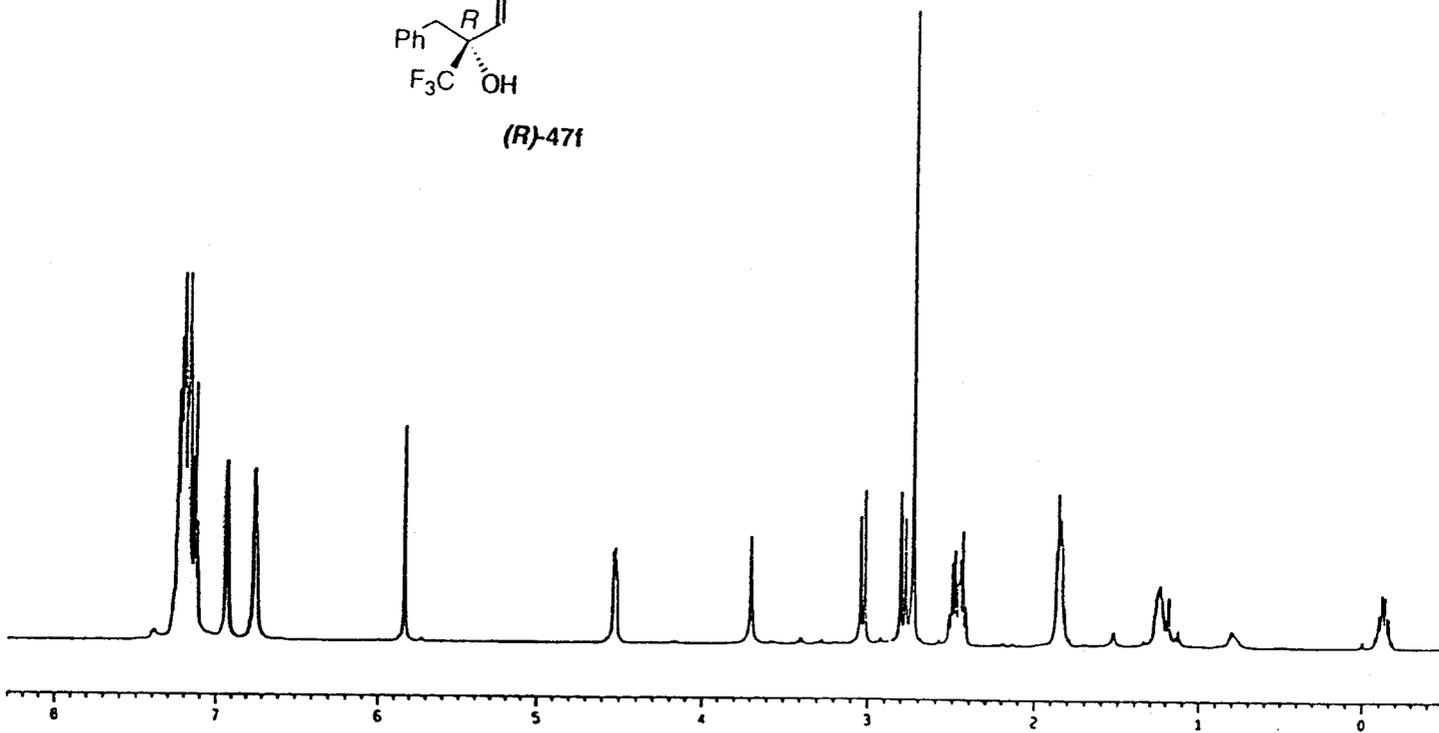
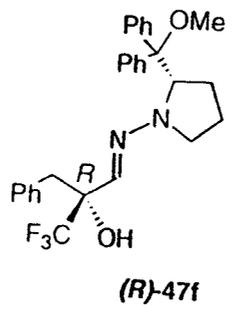


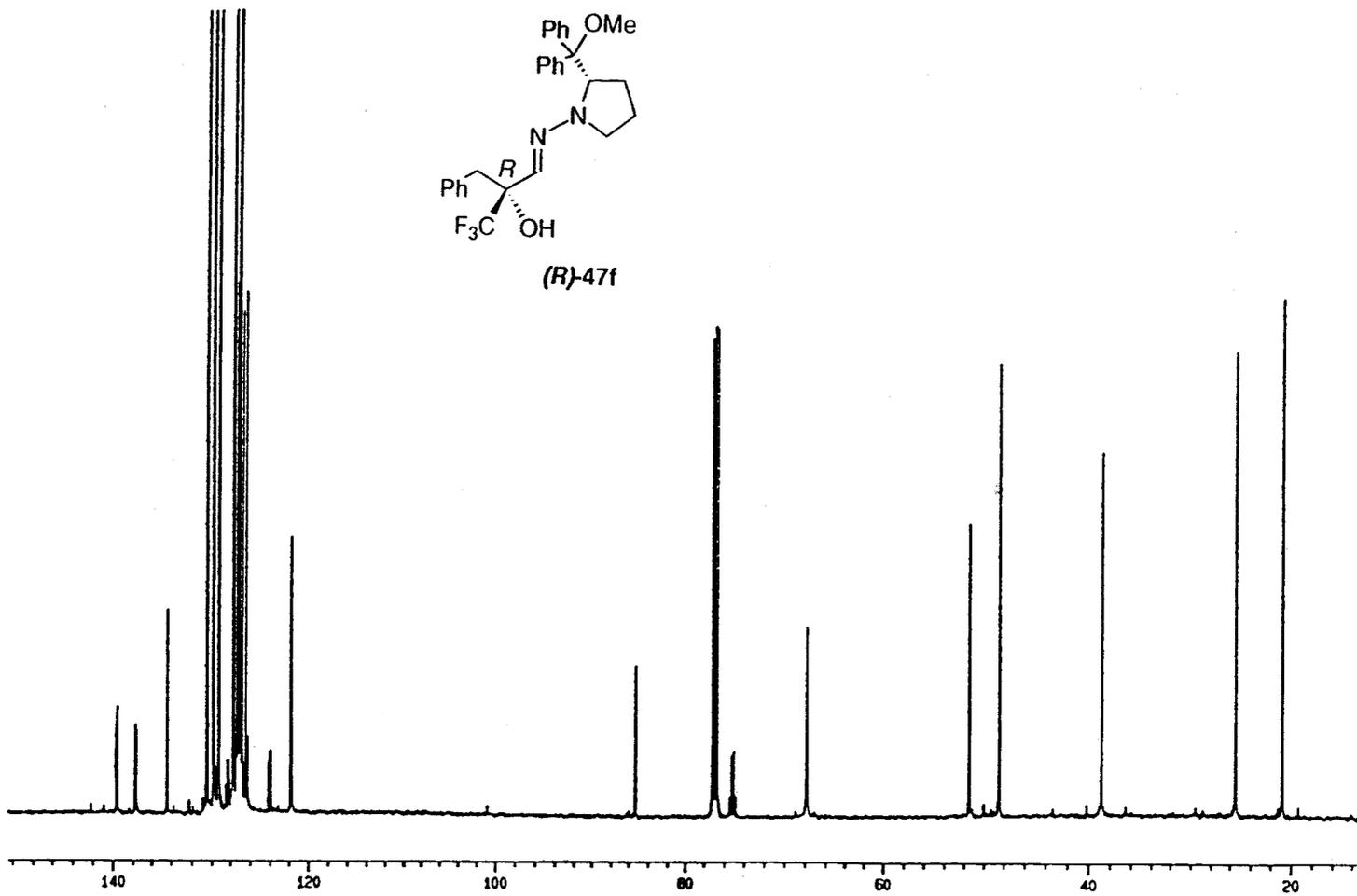
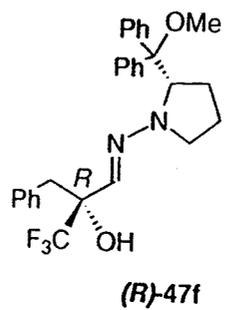


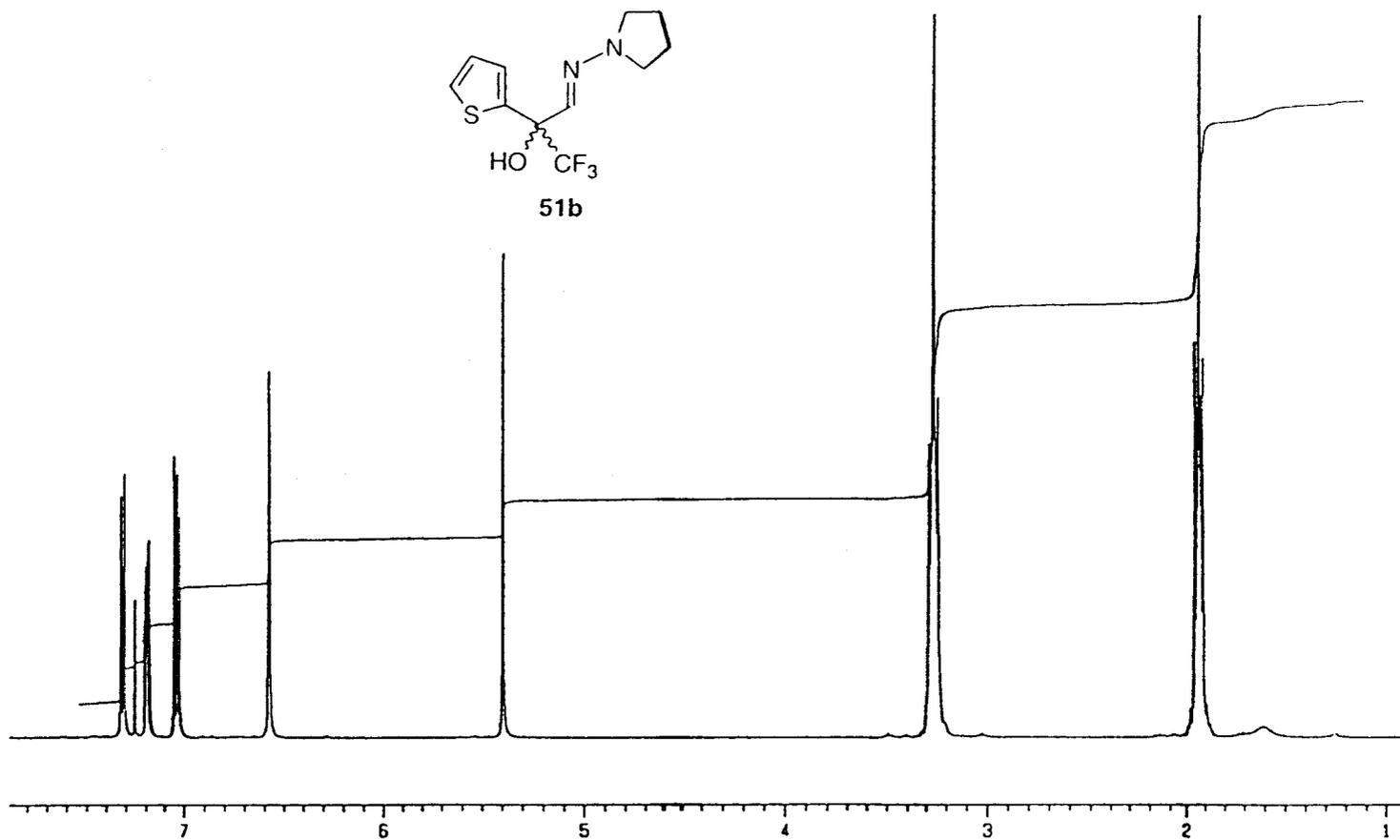


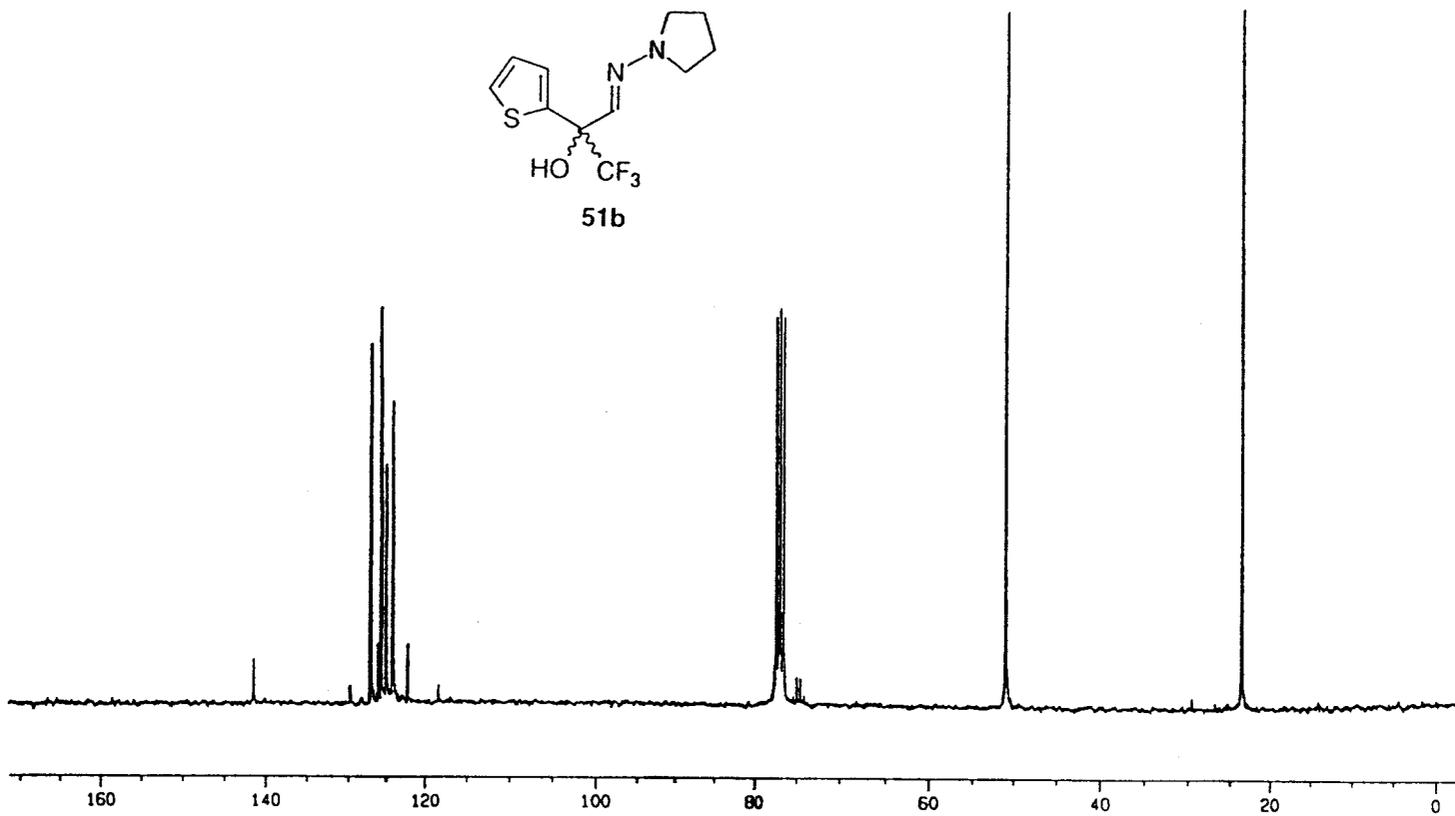


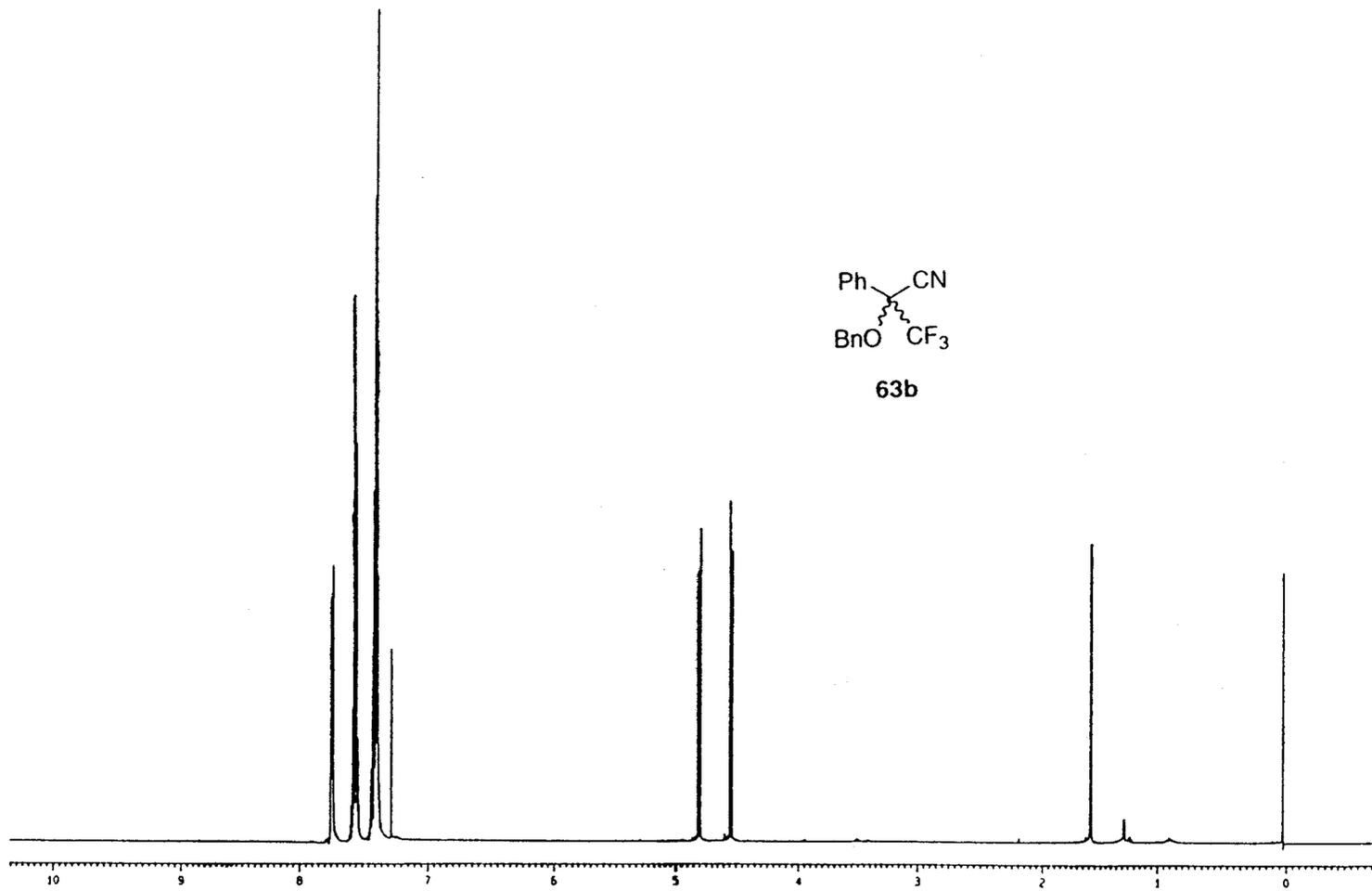


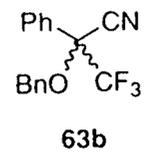
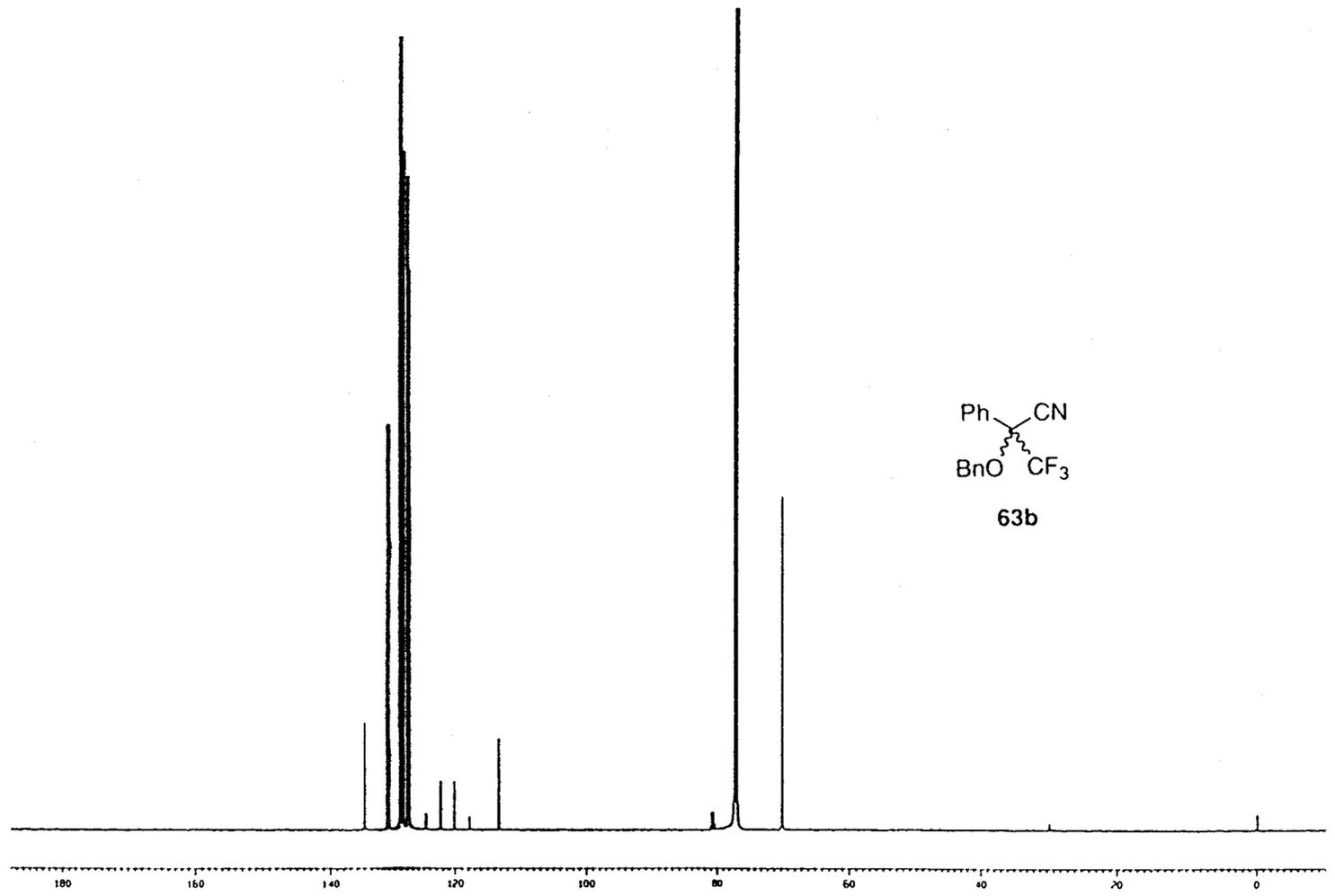


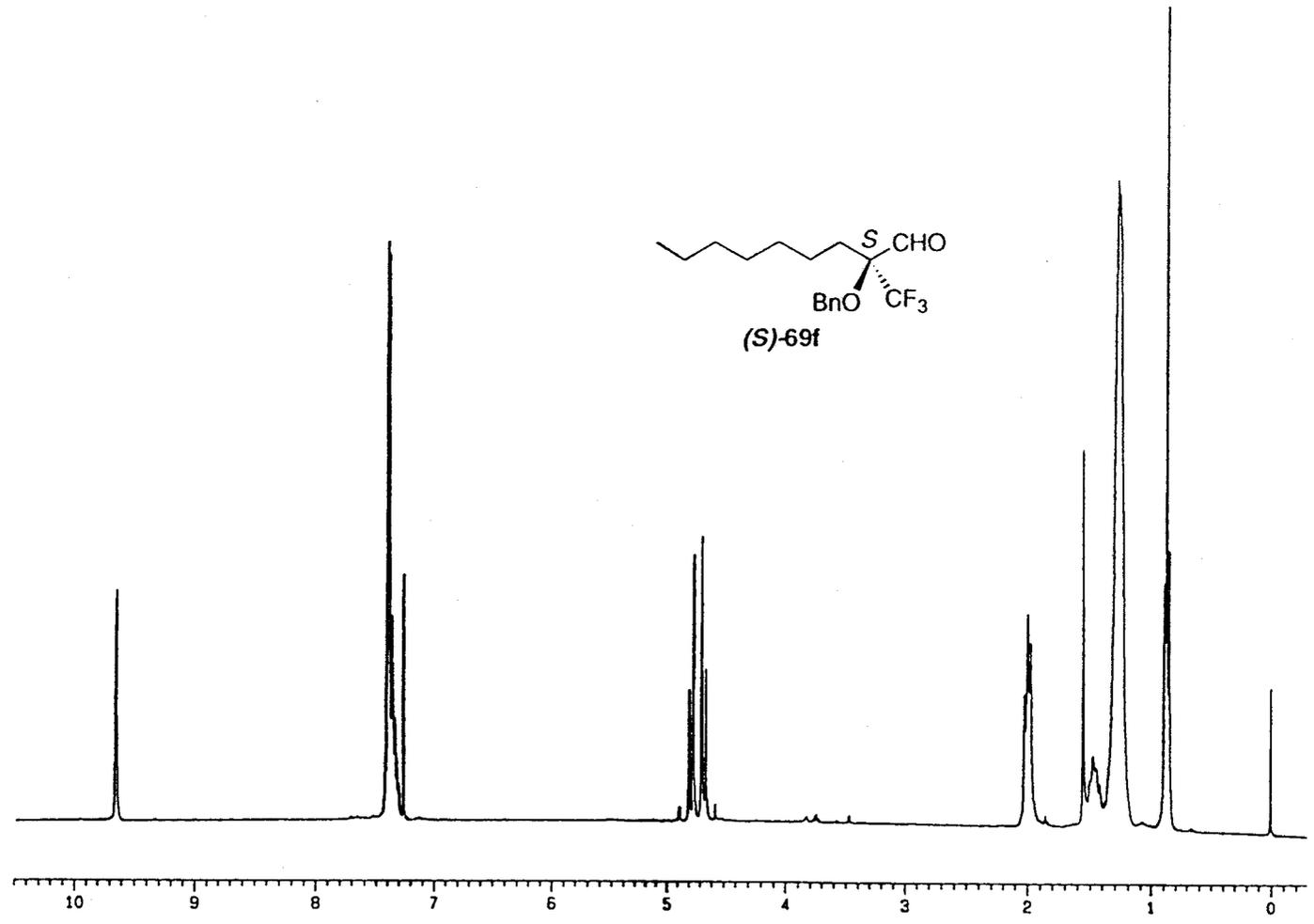


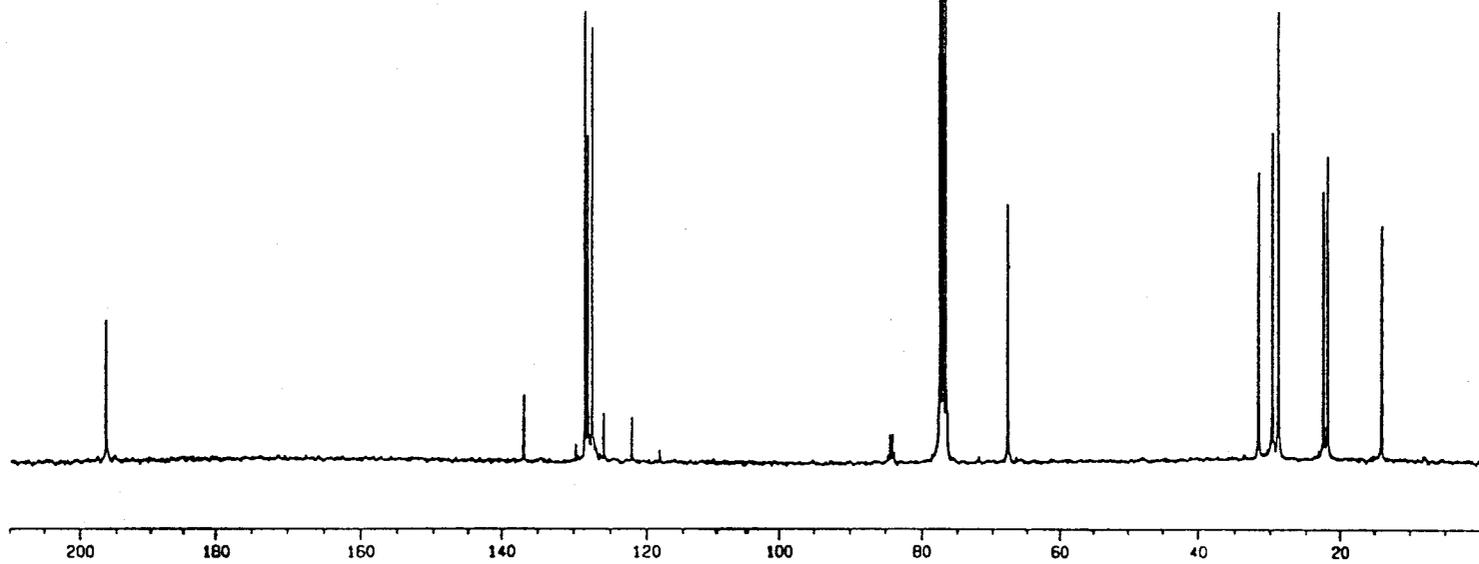
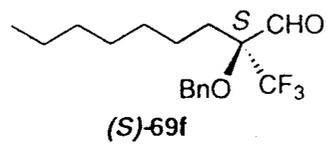


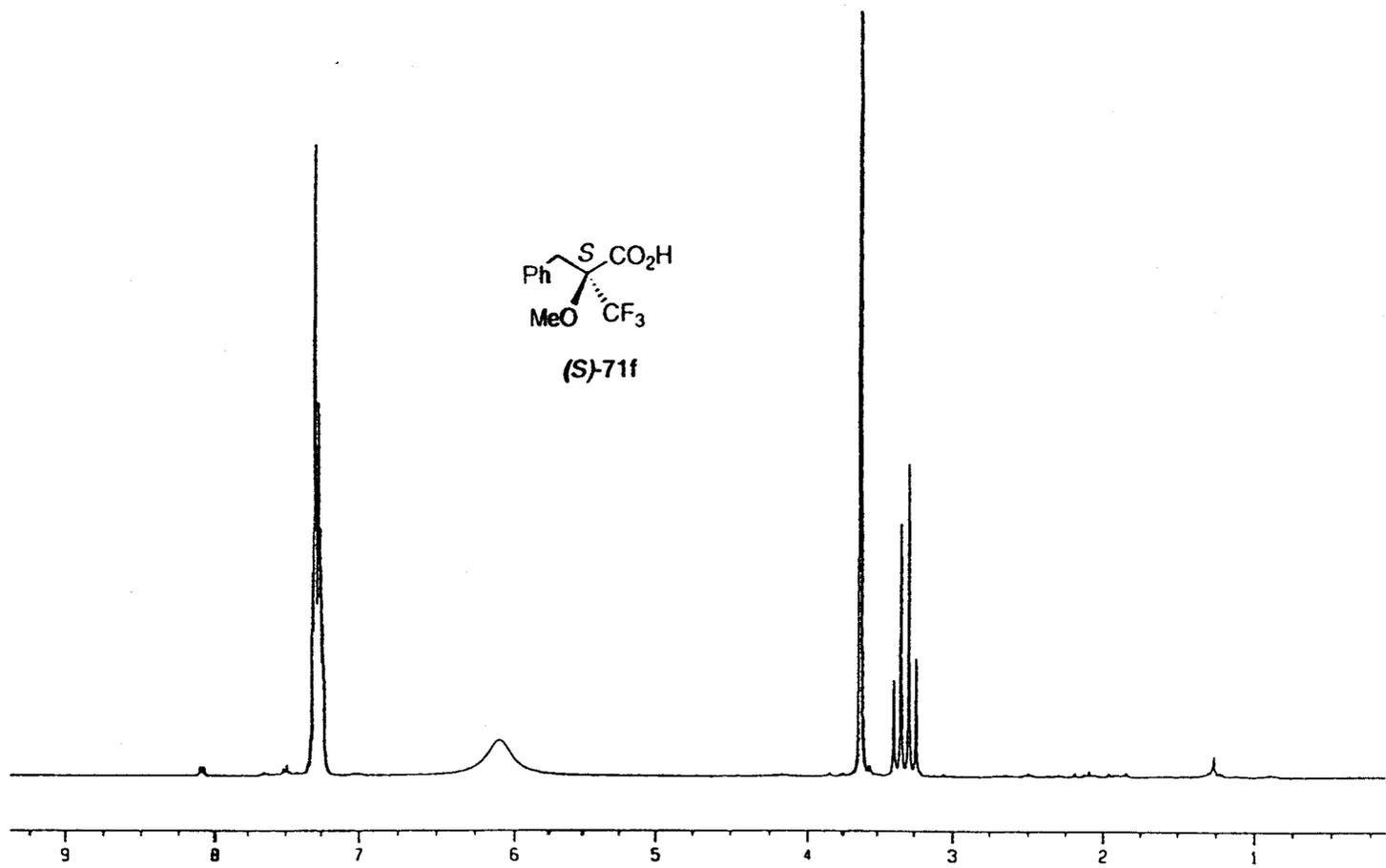
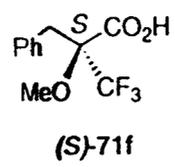


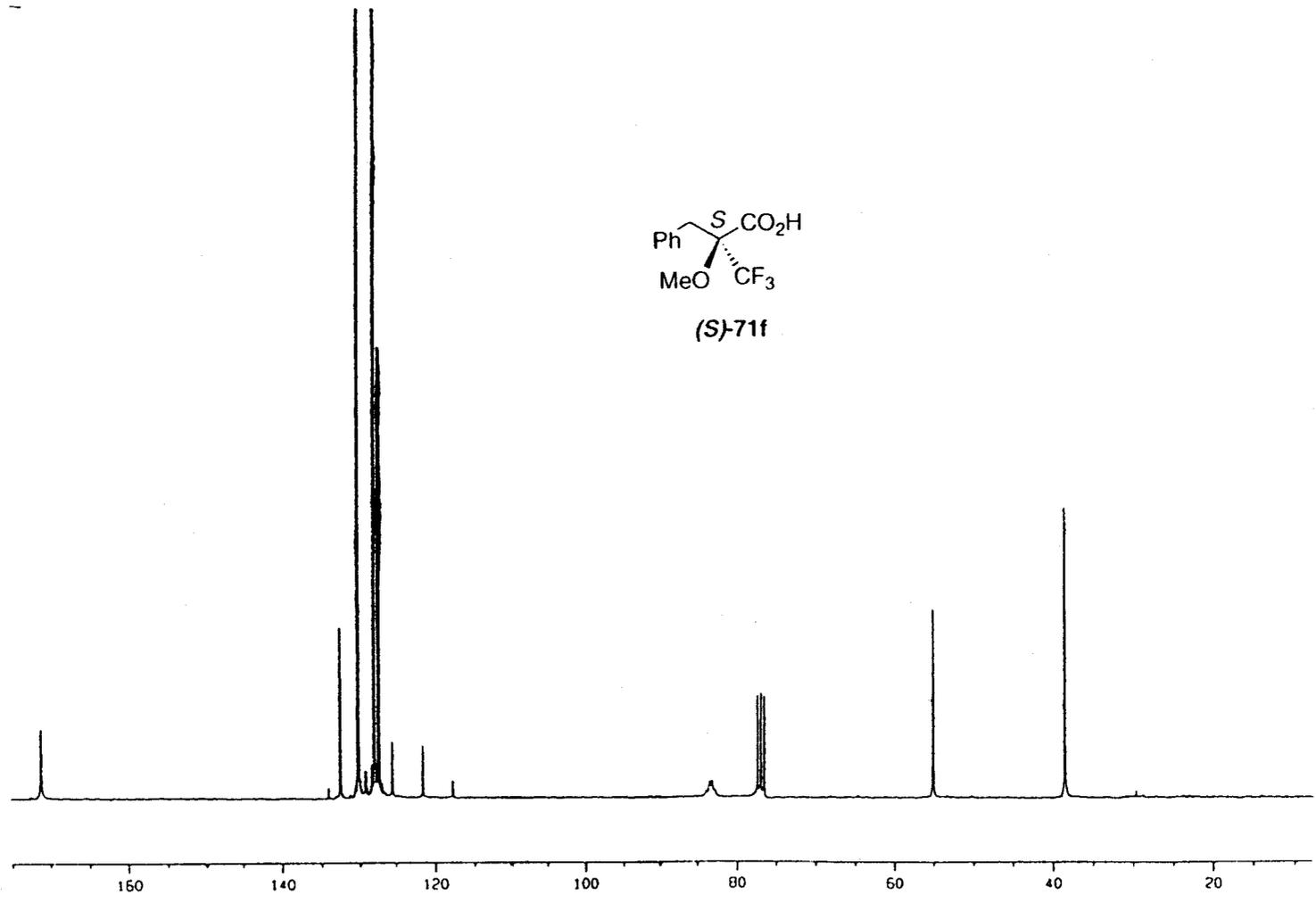
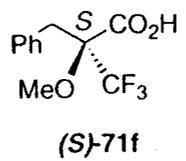












V. CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES

Las principales aportaciones que se pueden extraer de esta Tesis pueden resumirse en dos consideraciones fundamentales: En primer lugar y desde un punto de vista teórico se confirma la utilidad de la novedosa estrategia de *Umpolung* de formaldehído basada en la formación de sus dialquilhidrazonas. El marcado carácter de aza-enamina de estos compuestos permite su utilización como sintones d¹ en el contexto de sus adiciones a diversos compuestos carbonílicos, incluyendo aldehídos sencillos, α -alcoialdehídos y trifluorometilcetonas. Además de las características comunes expuestas en los Antecedentes Generales, en el contexto de la adición a compuestos carbonílicos se pueden destacar los siguientes elementos diferenciadores que esta metodología presenta frente a procedimientos alternativos:

- En la buena parte de los casos (adiciones a α -alcoialdehídos y trifluorometilcetonas) no es preciso emplear promotores o catalizadores, pues las adiciones transcurren simplemente mezclando reactivo y sustrato. Como consecuencia directa, el procesado de las mezclas de reacción es extremadamente simple, siendo estos aspectos de especial importancia en procesos a escala multigramo.

- Partiendo de L- ó D-prolina se accede fácilmente a versiones quirales de estos reactivos. La facilidad con que se puede modificar su estructura y por tanto modular su reactividad se demuestra en el estudio comparativo llevado a cabo en sus adiciones a trifluorometilcetonas (Apartado xx de la Memoria).

- El reciclado del reactivo (de especial importancia para los derivados quirales) puede efectuarse mediante reducción (LiAlH_4) y condensación con paraformaldehído a partir de las nitrosaminas que se obtienen como subproducto en las reacciones de ozonólisis.

- La versatilidad de la función hidrazona en los aductos permite además obtener, mediante desprotección oxidativa mediada por MMPP, las correspondientes cianohidrinas, lo cual multiplica las posibles aplicaciones del método. El proceso de ozonólisis empleado para la desprotección a aldehídos se muestra además adecuado para la obtención de ácidos α -alcoxicarboxílicos de interés.

La sustitución de la dimetilhidrazona derivada del formaldehído por la 1-(metilnamino)pirrolidina, que se muestra mejor nucleófilo que la primera, ha permitido minimizar reacciones indeseadas como la transhidrazonación. Esta última reacción, así como la formación de productos de dimerización catalizada por reactivos de tipo ácido de Lewis (que también fué minimizada en su contexto), demuestran la coexistencia de reactividades de tipo aza-enamina y amino-imina sobre un mismo sustrato. Esta singularidad ofrece perspectivas en el inexplorado campo de la reactividad de hidrazonas de formaldehído frente a nucleófilos de carbono estabilizados.

Desde el punto de vista práctico la tesis aporta:

- Una nueva metodología para la homologación estereoespecífica de derivados de carbohidratos, que incluye la síntesis de α -alcoxialdehídos, derivados de alditoles y cianohidrinas libres o protegidas.

- Una síntesis eficiente de compuestos cuaternarios trifluorometilados de interés sintético e industrial. Entre ellos se incluyen α -trifluorometilcianohidrinas, α -alcoxi- α -trifluorometilaldehídos y ácidos α -alcoxi- α -trifluorometilcarboxílicos.

La utilización del derivado que incorpora la 2-[(1-metoxi)difenilmetil]pirrolidina como auxiliar quirales ha permitido la preparación de estos dos últimos tipos de compuestos en forma enantioméricamente pura.

VI. BIBLIOGRAFÍA

VI. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- (a) Ager, D. J. *Unpoled Synthons: A Survey of Sources and Uses in Synthesis*; Hase, T. A., Ed.; Wiley: New York, 1987. (b) Dondoni, A. *Advances in the Use of Synthons in Organic Chemistry*, Jai Press LTD, Ed.; London, 1993. (c) Lever Jr., O. W. *Tetrahedron* 1976, 32, 1943. (d) Katritzky, A. R.; Yang, Z.; Lam, J. N. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2143 y ref. allí citadas.
- 2.- Dondoni, A. *Pure Appl. Chem.* 1990, 62, 643.
- 3.- Barco, A., Benetti, S., De Risi, C., Pollini, G.P., Spalluto, G., Zanirato, V. *Tetrahedron*, 1996, 52, 4719.
- 4.- (a) Kamitori, Y., Hojo, M., Masuda, R., Fujitani, T., Ohara, S., Yokohama, T. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 129. (b) Kamitori, Y., Hojo, M., Masuda, R., Yoshida, T., Ohara, S., Yamada, K., Yoshikawa, N. *ibid.* 1988, 53, 519. (c) Brehme, R.; Nikolajewski, H. E. *Z. Chem.* 1968, 8, 226. (d) Brehme, R.; Nikolajewski, H. E. *Tetrahedron* 1969, 25, 1159. (e) Brehme, R.; Nikolajewski, H. E. *Tetrahedron* 1976, 32, 731. (f) Brehme, R.; Nikolajewski, H. E. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 1131. (g) Brehme, R. *Chem. ber.* 1990, 123, 2039.
- 5.- Lassaletta, J.M., Fernández, R. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3691; Lassaletta, J.M., Fernández, R., Gasch, C., Vázquez, J. *Tetrahedron* 1996, 52, 9143; Fernández, R., Gasch, C., Lassaletta, J.M., Llera, J.M. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 471; Enders, D., Syrig, R., Raabe, G., Fernández, R., Gasch, C., Lassaletta, J.M., Llera, J.M. *Synthesis* 1996, 48; Fernández, R., Gasch, C., Lassaletta, J.M., Llera, J.M. *Synthesis* 1996, 627.
- 6.- Fernández, R., Gasch, C., Lassaletta, J.M., Llera, J.M., Vázquez, J. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 141.
- 7.- J. Vázquez, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 1995; Díez, E., Fernández, R., Gasch, C., Lassaletta, J.M., Llera, J.M., Martín-Zamora, E., Vázquez, J. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 5144.
- 8.- (a) Enders, D.; Schubert, H.; Nübling, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 1109. (b) Denmark, S.E.; Weber, T.; Piotrowski, D.W. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2224. (c) Weber, T.; Edwards, J.P.; Denmark, S.E. *Synlett* 1989, 20. (d) Alexakis, A.; Lensen, N.; Tranchier, J.-P.; Mangeney, P. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 4563. (e) Enders, D.; Tiebes, J. *Liebigs Ann. Chem.* 1993, 173.
- 9.- Reviews recientes sobre síntesis y aplicaciones de 1,2-aminoalcoholes: Reetz, M.T., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 1531; Ohfuné, Y. *Acc. Chem. Res.* 1992, 25, 360; Golebiowski, A., Jurczak, J. *Synlett*, 1993, 241; Gante, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 1699;
- 10.- Síntesis estereoselectivas recientes de 1,2-aminoalcoholes: Enders, D., Reinhold, U. *Liebigs Ann.* 1996, 11 y ref. allí citadas.
- 11.- Referencias relevantes sobre α -hidroxialdehídos: Evans, D.A., Nelson, J.V., Taber, T.R. en *Top. Stereochem.*, Vol 13, (Eds.: Allinger, N.L., Eliel, E.L., Wilen, S.H.), J. Wiley, New York, 1983, 13, p.1; Heathcock, C.H. en *Asymmetric Synthesis*, Vol 3B, (Ed.: Morrison, D.J.), Academic Press, Orlando, 1984, p. 111; Reetz, M.T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1984, 23, 556; Jurczak, J., Pikul, S., Bauer, T. *Tetrahedron* 1986, 42, 447; Enders, D., Bhushan, V. *Tetrahedron Lett.* 1998, 29, 2437 y ref. allí citadas; Referencias relativas a síntesis estereoselectiva de α -hidroxialdehídos: Enders, D., Reinhold, U. *Liebigs Ann.* 1996, 11; Enders, D., Reinhold, U. *Synlett* 1994, 792 y ref. allí citadas; Peters, J. Zelinski, T.

- Minuth, T., Kula, M.-R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1683; Ferraboschi, I., Santaniello, E., Tingolli, M., Argozzini, F., Folinari, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1931; Henderson, I., Sharpless, K.B., Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 558.
- 12.- a) North, M. *Synlett* **1993**, 807-820. b) Effenberger, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1555-1564.
- 13.- Shen, J.-K., Katayama, H., Takatsu, N., Shiro, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2087.
- 14.- Gautier, A.; Renault, J.; Fauran, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 2738.
- 15.- Oyamada, H., Kobayashi, S. *Synlett* **1998**, 249 y ref. allí citadas.
- 16.- Adiciones de nucleófilos carbonados a iminas y derivados: K. Ikeda, Y. Yoshinaga, K. Achiwa, M. Sekiya, *Chem. Lett.* **1984**, 369; K. Ikeda, K. Achiwa, M. Sekiya, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4707. R.W. Hoffmann, A. Endesfelder, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 215; Id., *Ibid.* **1986**, 1823; R.W. Hoffmann, G. Eichler, A. Endesfelder, *Ibid.* **1983**, 2000; J. Pornet, L. Miginiac, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 841.
- 17.- Cook, A.G. *Enamines. Synthesis, Structure, and Reactions*, A.G. Cook Ed.: New York, **1988**; pp. 1-101.
- 18.- (a) Hanessian, S. In *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon Press, Oxford, **1983**. (b) Ferrier, R.J.; Middleton, S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2779. (c) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Rassu, G.; Spanu, P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1677.
- 19.- (a) Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3533 y ref. allí citadas. (b) Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 693 y ref. allí citadas. (c) Dondoni, A.; Colombo, L. *Advances in the Use of Synthons in Organic Chemistry*, Dondoni, A., Ed.; Jai Press LTD: Greenwich, **1993**; pp. 1.
- 20.- Dondoni, A.; Orduña, J.; Merino, P. *Synthesis* **1992**, 201 y ref. allí citadas.
- 21.- (a) Kruse, C.G. en *Chirality in Industry*, Collins, A.N.; Sheldrake, G.N.; Crosby, J., Eds.; John Wiley & Sons: Chichester, UK, **1992**; p. 279; (b) Ziegler, T. et al. *Synthesis* **1990**, 575; (c) Effenberger, F. et al. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1249; (d) Warmerdam, E.G.J.C. et al. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1063; (e) Duffield, J.J.; Reagan, A.C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 663; (f) Effenberger, F.; Stelzer, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 873; (g) Effenberger, F. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1159.
- 22.- Escribano, A. García-Ruano, J.L., Martín-Castro, A.M., Rodríguez, J.H. *Tetrahedron* **1994**, *25*, 7567.
- 23.- Otras síntesis recientes de cianohidrinadas basadas en una aproximación diferente a la adición nucleofílica a aldehídos: Enders, D.; Plant, A.; Backhaus, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron* **1995**, *39*, 10699 y ref. allí citadas.
- 24.- Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J.-M.; Vázquez, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 141-144.
- 25.- Danishefsky, S.J.; DeNinno, M.P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 15.
- 26.- a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis* Wiley: New York, **1991**. b) Altamura, A.; Curci, R.; Edwards, J. O. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7289 y ref. allí citadas. c) Barton, D. H.; Jaszverenyi, J. Cs.; Liu, W.; Shinada, T. *Tetrahedron* **1996**, *47*, 14673.

- 27.- a) Erickson, R. E.; Andrusis Jr., P. J.; Collins, J. C.; Lungle, M. L.; Mercer, G. D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2961. b) Enders, D.; Kipphart, H.; Fey, P. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 183.
- 28.- Horton D. y Swanson F.O., *Carbohdr. Res.* **1970**, *14*, 159 y ref. allí citadas.
- 29.- a) Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199. b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouveau J. Chem.* **1977**, *1*, 61.
- 30.- Dunitz, J.D.; Taylor, R. *Chem Eur J.* **1997**, *3*, 89-98.
- 31.- Seebach, D.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320.
- 32.- a) T. Ido, K. Fukushi, T. Irie en *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry* (Eds. R. Filler, Y. Kobayashi), Kodansha, Tokyo and Elsevier *Biomedical*, Amsterdam, **1982**. b) *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications* (Eds. R. Filler, Y. Kobayashi, L.M. Yagupolskii), Elsevier, Amsterdam, **1993**.
- 33.- a) J.T. Welch, S. Eswarakrishnan, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, Wiley, New York, **1991**; b) *Organofluorine Chemistry, Principles and Commercial Applications*, (Eds.: R. E. Banks, B.E. Smart, J.C. Tatlow), Plenum: New York, **1994**.
- 34.- *Preparation, Properties and Industrial Applications of Organofluorine Compounds* ed. Banks, R.E., Ellis Harwood Ltd., **1982**.
- 35.- Reynolds, D.W.; Cassidy, P.E.; Johnson, C.G.; Cameron, M.L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4448 y ref. allí citadas.
- 36.- S. Arakawa, K. Nito, J. Seto *J. Mol. Cryst. Liq.* **1991**, *204*, 15. b) R. Buchecker, S.M. Kelly, J. Funfschilling *Liq. Cryst.* **1990**, *8*, 217. c) T.R. Doyle, O. Vogol *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8510, d) Y. Suzuki, T. Hagiwara, I. Kawamura, N. Okamura, T. Kitazume, M. Kakimoto, Y. Imai, Y. Ouchi, H. Takezoe, A. Fukuda. *Liq. Cryst.* **1989**, *6*, 167.
- 37.- Neidleman, S.L.; Geigert, J. *Biohalogenation: Principles, Basic Roles and Applications*; Horwood, Eds.; John Wiley and Sons, Inc., New York, **1986**.
- 38.- Wiedemann, J.; Heiner, T.; Mloston, G.; Prakash, G.K.S., Olah, G.A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 820.
- 39.- a) P. Bravo, M. Frigerio, G. Resnati *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4216-4218. b) A. Dondoni, A. Boscarato, P. Formaglio, J.-P. Bégué, F. Benayoud, *Synthesis* **1995**, 654.
- 40.- a) Enders, D. y colaboradores, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10699. b) Enders, D. y colaboradores, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2821.
- 41.- Poner ref obtención ácidos??
- 42.- Autores, *J.O.C.* **1990**, *55*, 4216-4218.
- 43.- Yamaguchi, S. en *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J.D., ed.; Academic Press: New York, **1983**; Vol *1*, p. 128; Yamaguchi, S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10531.
- 44.- Yasuhara, F., Takeda, M., Ochiai, Y., Miyano, S., Yamaguchi, S. *Chem. Lett.* **1992**, 251.
- 45.- Dull, D.L., Mosher, H.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4230; Dale, J.H., Dull, D.L., Mosher, H.S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2453
- 46.- Pappalardo, R.; Muñoz, J. M.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M., resultados sin publicar.
- 47.- Horton D. y Swanson F. O., *Carbohydr. Res.* **14** (1970) 159 y referencias allí citadas.
- 48.- Roldán F., González A. y Palomo C., *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, C1.

- 49.- Debost J.L., Gelas J. y Horton D., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1381-82. Schmid C.R. y colaboradores, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4056-58.
- 50.- Tesis "Reacciones de adición de Michael de la dimetilhidrazona del formaldehído. Un nuevo equivalente sintético del anión formilo" por Juan Vázquez Cabello.
- 51.- Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J.M.; Llera, J.M.; *Synthesis* **1996**, 627-32.
- 52.- Enders, D.; Syrig, R.; Raabe, G.; Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J.M.; Llera, J.M.; *Synthesis* **1996**, 48.
- 53.- Enders, D.; Kepphardt, H.; Gerdes, P.; Breña-Valle, L.J.; Bhushan, V.; *Bull. Soc. Chim. Belg* **1988**, *97*, 691-702.
- 54.- Bailey, D.J.; O'Hagan, D.; Tawasli, M. *Tetrahedron Asymetry* **1997**, 149-153.
- 55.- Witey, J. and sons; *Organic Synthesis* **1946**, *11*, 109.
- 56.- *Org. Chem.* **1987**, *52*, 5026-30
- 57.- Dondoni, A.; Fatin, G.; Fogagnolo, M. and Medici, A.; *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3533-39.
- 58.- Dondoni, A.; Orduna, J. y Merino, P.; *Synthesis* **1992**, 201-210.
- 59.- Dondoni, *Synthesis*, **1995**, 654-658.
- 60.- a) Yasuhara, F., Takeda, M., Ochiai, Y., Miyano, S. and Yamaguchi, S., *Chemistry Letters* **1992**, 251-252. b) Bekker, R. A., Asratyan, G. V., Dyatkin, B. L. And Knunyants, I. L., *J. Org. Chem. USSR*, **1975**, *11*, 950-953.



MARIA DEL CARMEN PAREJA TORRES
UNA NUEVA ESTRATEGIA DE UMPOLUNG DE
FORMALDEHIDO. ADICION NUCLEOFILICA DE SUS
DIALQUILHIDRATONAS A COMPUESTOS CARBONILICOS
APTO "CUM LAUDE"

POR UNANIMIDAD

18

SEPTIEMBRE

98

J.M. Herrero