



DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**DESARROLLO Y DIVERSIFICACIÓN DE SISTEMAS
CATALÍTICOS BASADOS EN HIDRAZONAS.
APLICACIONES EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA**

Memoria presentada por el Graduado

Saúl Alberca Manzano

para optar al Grado de Doctor en Química

Sevilla, *Enero* 2023



**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA – UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

VºBº La Directora de Tesis

VºBº El Director de Tesis

Fdo. Rosario Fernández Fernández
Catedrática de Universidad
Departamento de Química Orgánica
Universidad de Sevilla

Fdo. David Monge Fernández
Profesor Titular de Universidad
Departamento de Química Orgánica
Universidad de Sevilla

DESARROLLO Y DIVERSIFICACIÓN DE SISTEMAS CATALÍTICOS BASADOS EN HIDRAZONAS. APLICACIONES EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA

ÍNDICE GENERAL

Introducción general	1
CAPÍTULO I: <i>Hidrazonas. Generalidades y aplicaciones en catálisis asimétrica</i>	
I.1. Reactividad y características generales de las hidrazonas	3
I.2. Hidrazonas como ligandos en catálisis asimétrica	8
CAPÍTULO II: <i>Reacciones aldólicas cruzadas de α-cetohidrazonas y γ-cetohidrazonas α,β-insaturadas con trifluorometilcetonas</i>	
II.1. Introducción	17
II.1.1. Reactividad vía aza-dienamina	17
II.1.2. Empleo de aza-dienaminas en catálisis asimétrica	18
II.1.3. α-Cetohidrazonas en aminocatálisis asimétrica: reactividad de intermedios β-amino aza-dienamina	21
II.1.4. Interés de los α-trifluorometil alcoholes terciarios	22
II.1.5. Obtención de trifluorometilalcoholes mediante reacción aldólica cruzada	24
II.2. Objetivos	27
II.3. Resultados y discusión	28
II.3.1. Síntesis de α-cetohidrazonas y γ-cetohidrazonas α,β-insaturadas	28
II.3.2. Optimización de las condiciones de reacción	30
<u>I.3.2.1. Elección del organocatalizador</u>	30

I.3.2.2. <u>Influencia del disolvente</u>	32
I.3.2.3. <u>Influencia del cocatalizador</u>	33
I.3.2.4. <u>Escalado de la reacción</u>	34
II.3.4. Influencia de diferentes hidrazonas	36
II.3.5. Extensión y limitaciones de la reacción con TFMCs diferentemente sustituidas	39
II.3.6. Extensión de la reacción a γ-cetohidrazonas α,β insaturadas	43
II.3.7. Transformaciones	45
II.3.7.1. <u>Ensayos de hidrólisis del grupo hidrazona</u>	45
II.3.7.2. <u>Ensayos de hidrogenación/hidrogenólisis</u>	48
II.3.7.3. <u>Obtención de los compuestos (S)-18 y (S,E)-19</u>	50
II.3.8. Determinación de las configuraciones absolutas	52
II.3.9. Mecanismo y transcurso estereoquímico de la reacción	54
II.4. Conclusiones	57
II.5. Parte experimental	58
II.5.1. Síntesis de materias primas y de catalizadores	58
II.5.2. Procedimiento general para la síntesis de α -cetohidrazonas 3	58
II.5.3. Procedimiento general para la síntesis <i>one-pot</i> de γ -cetohidrazonas α,β -insaturadas 5	59
II.5.4. Síntesis de 1-[4-(aliloxi)-3,5-diisopropilfenil]-2,2,2-trifluoroetan-1-ona, (6h)	61
II.5.5. Síntesis de O8(AS) ₂	62
II.5.6. Procedimiento general para la reacción aldólica enantioselectiva entre los pronucleófilos 3, 8, 10 y las di- y trifluorometilcetonas 6	63
II.5.7. Procedimiento general para la reacción aldólica enantioselectiva entre γ -cetohidrazonas α,β -insaturadas 5 y trifluorometilcetona 6a	77
II.5.8. Síntesis del ácido (S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-fenilbutanoico, (13)	81
II.5.9. Síntesis de (S)-7,7,7-trifluoro-6-hidroxi-4-oxo-6-fenilheptanal, (14)	82

II.5.10. Síntesis de (S)-1,1,1-trifluoro-2-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)propan-2-ol, (15)	83
I.5.11. Procedimiento general de hidrogenación empleando Ni-Raney®	84
II.5.12. Síntesis del ácido (S)-7,7,7-trifluoro-6-hidroxi-4-oxo-6-fenilheptanoico, (18)	85
II.5.13. Síntesis de (E)-(S)-7-(2,2-difenilhidraziniliden)-1,1,1,8,8,8-hexafluoro-2-hidroxi-2-feniloctan-4-ona, (19)	86

CAPÍTULO III: Reacciones de adición enantioselectiva de ácidos arilborónicos a N-carbamoilhidrazonas catalizadas por Pd(II) y ligandos piridinohidrazona

III.1. Introducción	93
III.1.1. Antecedente de adición enantioselectiva de ácidos arilborónicos a N-carbamoilhidrazonas derivadas de glioxilato	93
III.1.2. Aplicaciones de hidracinas enantiopuras	94
III.2. Objetivos	97
III.3. Arilación enantioselectiva de N-Carbamoilhidrazonas derivadas de aldehídos alifáticos	98
III.3.1. Introducción	98
III.3.2. Resultados y discusión	101
III.3.2.1. Síntesis de N-carbamoilhidrazonas	101
III.3.2.2. Estudio preliminar del sistema catalítico	102
III.3.2.3. Evaluación preliminar de N-monoacilhidrazonas	104
III.3.2.4. Diseño de nuevos ligandos piridinohidrazona	105
III.3.2.5. Evaluación de los nuevos ligandos	113
III.3.2.6. Extensión de la reacción a N-carbamoilhidrazonas alifáticas diferentemente sustituidas	116
III.3.2.7. Extensión de la reacción a otros ácidos arilborónicos	119
III.3.2.8. Transformaciones de los grupos funcionales de los compuestos sintetizados	122

III.3.2.9. Determinación de la configuración absoluta	129
III.4. Arilación enantioselectiva de <i>N</i>-carbamoilhidrazonas derivadas de formilfosfonato de dietilo	131
III.4.1. Introducción	131
III.4.2. Resultados y discusión	134
III.4.2.1. Síntesis de las hidrazonas derivadas de formilfosfonato de dietilo 42	134
III.4.2.2. Ensayos preliminares y optimización de las condiciones de reacción	136
III.4.2.3. Estudio del alcance de la reacción	138
III.4.2.4. Aproximaciones al mecanismo de reacción y modelo estereoquímico	141
III.5 Conclusiones	148
III.6 Parte experimental	149
III.6.1 Síntesis de materias primas y de catalizadores	149
III.6.2 Procedimiento general para la síntesis de <i>N</i>-carbamoilhidrazonas 22B-P	150
III.6.3 Síntesis enantioselectiva de los dioles (<i>R,R</i>)-29b y (<i>S,S</i>)-29c	157
III.6.4. Síntesis de (<i>2R,5R</i>)-1-amino-2,5-diferrocenilpirrolidina, (29c)	159
III.6.5 Procedimiento general para la síntesis de ligandos L4, L6-10	159
III.6.6. Síntesis de (<i>R</i>)-2-[(1,3-difenilpropil)amino]isoindolino-1,3-diona (24Aa)	164
III.6.7 Procedimiento general para la adición enantioselectiva de ácidos arilborónicos 23 a <i>N</i>-carbamoilhidrazonas 22	165
III.6.8 Procedimiento general para la síntesis de 1,2-dihidropiridazina-3,6-dionas	182
III.6.9 Síntesis de anhídridos simétricos de <i>N</i>-Boc aminoácidos	184
III.6.10 Síntesis del compuesto (<i>S,R</i>)-40	184
III.6.11. Procedimiento general para la síntesis <i>one-pot</i> de derivados de aminoácidos (<i>S,R</i>)-41	185

III.6.12 Procedimiento general para la síntesis de α-<i>N</i>-monoacilhidrazono fosfonatos 42	188
III.6.13 Procedimiento general para la adición enantioselectiva de ácidos arilborónicos 23 a α-<i>N</i>-monoacilhidrazono fosfonatos 42	191
III.6.14 Síntesis del complejo C1	199
APÉNDICE. Métodos generales	201

ABREVIATURAS

Aa: Aminoácido

AcOH: Ácido acético

AcOEt: Acetato de etilo

Ad: Adamantilo

Ar^F: 3,5-bis(trifluorometil)fenil/o

AS: Ácido salicílico

Bn: Bencilo

Bipy: 2,2'-Bipiridina

Boc: *tert*-Butiloxicarbonilo

Bz: Benzilo

Cbz: Carbobenciloxi

c.c.f.: Cromatografía en capa fina

col.: Colaboradores

d: días

Cy: Ciclohexil/o

Cyp: Ciclopentil/o

CyPr: Ciclopropil/o

DCC: Diciclohexilcarbodiimida

DCE: 1,2-Dicloroetano

dvte: Disolvente

equiv.: Equivalente

ee: Exceso(s) enantiomérico(s)

ESI: Ionización por electrospray

Et: Etilo

Fc: Ferrocenil/o

GP: Grupo protector

HPLC: Cromatografía líquida de alta eficiencia

HRMS: Espectrometría de masas de alta resolución

mayor.: Mayoritario

ⁱPr: Isopropilo

Me: Metilo

Abreviaturas

min.: Minutos

minor.: Minoritario

MMPP: Monoperóxidoftalato de magnesio

nd: No determinado

nr: No reacciona

P.f.: Punto de fusión

Ph: Fenilo

Py: Piridina

r.d.: Relación diastereomérica

Rdto.: Rendimiento

sat.: Saturado/a

^tBu: *terc*-butilo

t.a.: Temperatura ambiente

T.M.: Tamiz molecular

T: Temperatura

t: Tiempo

TFA: Trifluoroacetato

TFAH: Ácido trifluoroacético

TFE: 2,2,2-Trifluoroetanol

TFMA: Trifluorometilalcohol o trifluorometilcarbinol

TFMC: Trifluorometilcetona

TFT: Trifluorotolueno

TfOH: Ácido triflico

vs: Versus

INTRODUCCIÓN GENERAL

El área de la Catálisis Asimétrica ha crecido exponencialmente en las últimas décadas como resultado de la creciente demanda de productos químicos enantiopuros para aplicaciones en diversas áreas (medicamentos, herbicidas, fungicidas, insecticidas, feromonas, cosméticos, fragancias, materiales avanzados, etc.). La necesidad de combinar estas demandas con la protección del medio ambiente ha estimulado una transformación de los métodos sintéticos, eliminando o reduciendo la producción de residuos a un mínimo sostenible. En este marco, la catálisis asimétrica resulta fundamental, proporcionando herramientas para obtener compuestos quirales con un nivel creciente de eficiencia y sofisticación.

El diseño racional de reactivos, ligandos o catalizadores con propiedades estéricas y electrónicas moduladas y el desarrollo de nuevos modos de activación, aplicables en síntesis orgánica (enantio)selectiva, han sido objetivos centrales perseguidos clásicamente en nuestro grupo.

Las investigaciones de la presente Tesis Doctoral se fundamentan en el desarrollo de estrategias sintéticas basadas en el empleo de hidrazonas como reactivos, en combinación con métodos de activación organocatalíticos (aminocatálisis) o por catálisis de Pd(II). Además, en este último contexto las hidrazonas tienen un papel esencial como ligandos nitrogenados enantiopuros.

Esta memoria ha sido estructurada en tres capítulos:

El **Capítulo I** contiene una introducción de las principales características de las hidrazonas, sus diferentes patrones de reactividad y aplicaciones en catálisis asimétrica.

En el **Capítulo II** se resumen los resultados más relevantes obtenidos en las investigaciones sobre la reactividad de intermedios β -amino aza-dienamina (y δ -amino aza-trienamina) generados, catalíticamente, a partir de α -cetohidrazonas (y γ -cetohidrazonas α,β -insaturadas) y aminas enantiopuras en reacciones aldólicas cruzadas con trifluorometilcetonas.

En el **Capítulo III** se presentan los nuevos avances llevados a cabo en reacciones de adición enantioselectiva de ácidos arilborónicos a *N*-carbamoilhidrazonas, catalizada por Pd(II) y ligandos piridinohidrazona.

CAPÍTULO I: *Hidrazonas. Generalidades y aplicaciones en catálisis asimétrica*

I.1. Reactividad y características generales de las hidrazonas

A lo largo del presente siglo las hidrazonas han emergido como una familia de reactivos muy versátiles y con múltiples aplicaciones en síntesis orgánica, entre las que destacan diversas estrategias catalíticas en las que se han empleado.¹ Las hidrazonas son compuestos relativamente estables que se sintetizan mediante condensación de hidrazinas e hidrazidas con compuestos carbonílicos, entre otros métodos (**Figura I.1, A**). Estos reactivos presentan múltiples patrones de reactividad. Así, dependiendo de los sustituyentes del grupo amino (NR^1R^2), la naturaleza de los reactivos, los modos de activación y las condiciones de reacción se puede observar reactividad nucleofílica (aza-enolato y aza-enamina) o electrofílica (*N*-amino imina) (**Figura I.1, B**).

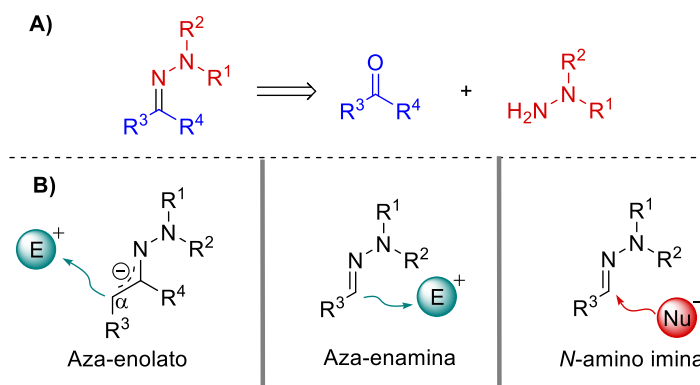
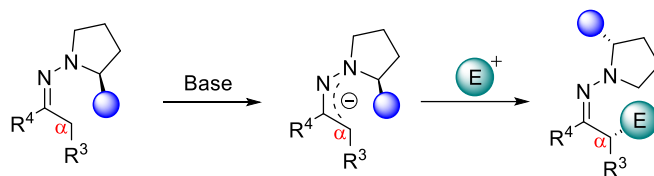


Figura I.1: Síntesis y patrones de reactividad de hidrazonas.

El empleo de bases adecuadas permite formar **aza-enolatos** estabilizados, que se pueden usar para la introducción de varios tipos de electrófilos en la posición α (**Esquema I.1**). Este tipo de reactividad se ha desarrollado clásicamente en su versión asimétrica empleando hidrazonas derivadas de (*S*)- o (*R*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina (SAMP o RAMP).²

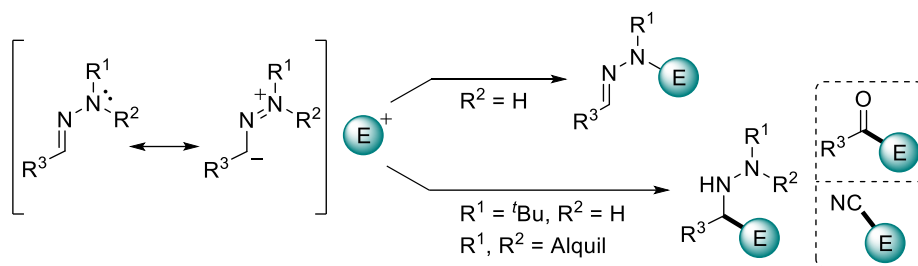
¹ R. Lazny, A. Nodzevska, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1386–1434

² D. Enders, B. Nolte, G. Raabe, J. Runsink, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 285–291.



Esquema I.1

Considerando la relación estructura-reactividad, las hidrazonas podrían considerarse **aza-enaminas** en las que el N azometínico actuaría como reemplazo del C α de una enamina. En este contexto, las hidrazonas pueden actuar como nucleófilos tanto por el N(sp³) amínico como por el C azometínico (por donación $n \rightarrow \pi$)³ y la selectividad estará regida por los diferentes sustituyentes que presenten cada una de las posiciones (**Esquema I.2**).⁴ Aprovechando esta reactividad, en nuestro grupo de investigación se han desarrollado diversas estrategias de formación de enlaces C-C estereoselectivas empleando *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído (DAHFs) como nucleófilos frente a electrófilos de gran utilidad sintética.⁵ Esta reactividad y su equivalencia sintética con los grupos formilo y cianuro, ha permitido el desarrollo de metodologías para la síntesis de moléculas de alto valor añadido.



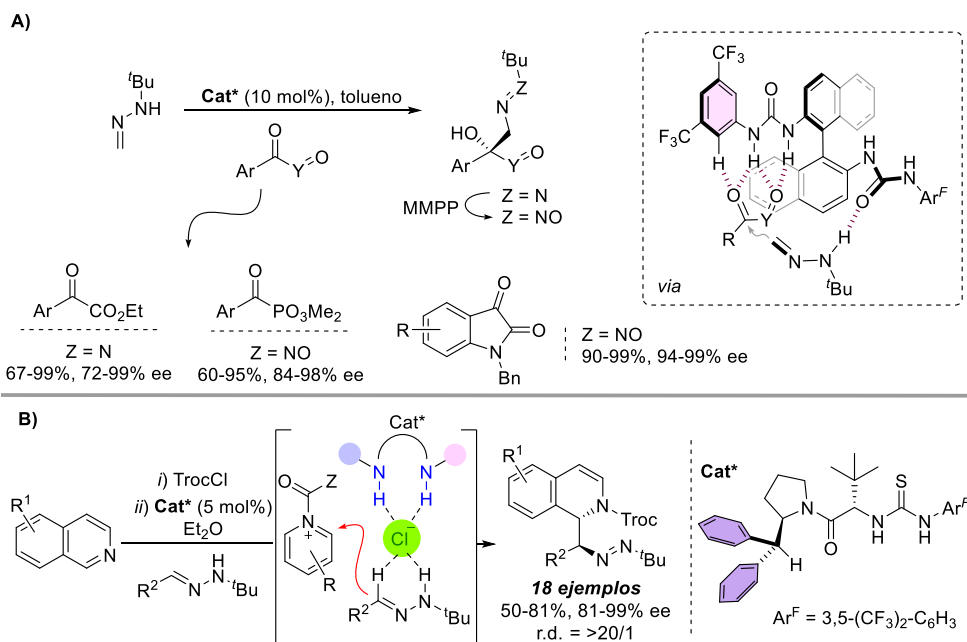
Esquema I.2

³ R. Brehme, D. Enders, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5629–5660.

⁴ a) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, I. M. Newington, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 176–178. b) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, J. C. Bottaro, J. N. Kolhe, M. W. D. Perry, A. U. Jain, *Tetrahedron* **1986**, 42, 4223–4234. c) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, J. C. Bottaro, J. N. Kolhe, I. M. Newington, M. W. D. Perry, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 4235–4246.

⁵ Artículos de revisión: a) R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Synlett* **2000**, 1228–1240. b) E. Díez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, E. Martín-Zamora, J. Vázquez, *New Methods for the Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles*, **2005**, Kerala, India, 165. c) R. Brehme, D. Enders, R. Fernández, J. M. Lassaletta. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 34, 5629–5660.

En lo que respecta a procesos organocatalíticos y enantioselectivos que emplean como reactivos esta familia de compuestos, destacan los sistemas desarrollados en nuestro grupo de investigación que se basan en el empleo de la *N*-*tert*-butilhidrazona (TBH) del formaldehído en combinación con organocatalizadores bifuncionales que contienen grupos donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno para la funcionalización asimétrica de compuestos carbonílicos (**Esquema I.3, A**);⁶ y más recientemente, una estrategia de ‘anion-binding-catalysis’ en la que *N*-*tert*-butilhidrazonas de aldehídos superiores, actuando como donadores de enlaces de hidrógenos bidentados (CH₂NH), una tiourea derivada de *tert*-Leucina (NH₂NH₂) y cloruros de isoquinolinio, generan complejos supramoleculares altamente ordenados alrededor del anión cloruro, proporcionando un excelente stereocontrol para la desaromatización enantio- y diastereoselectiva de isoquinolinas (**Esquema I.3, B**).⁷

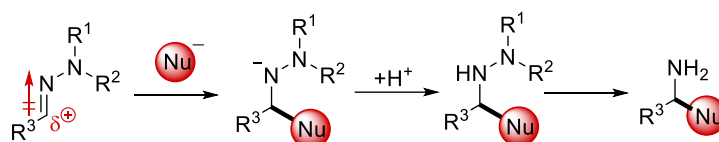


Esquema I.3

⁶ E. Matador, M. G. Retamosa, D. Monge, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 9256–9267.

⁷ E. Matador, J. Iglesias-Sigüenza, D. Monge, P. Merino, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 5096–5101.

Por otra parte, en lo que se refiere al comportamiento como electrófilos (reactividad tipo imina), las hidrazonas pueden visualizarse como ***N*-amino iminas** en las que la reactividad intrínseca del enlace C=N polarizado se ve atenuada por la presencia del grupo amino adyacente. Por tanto, las hidrazonas muestran menor reactividad que iminas análogas, pero ésta es suficiente para llevar a cabo reacciones de interés sintético, como la adición 1,2 de compuestos organometálicos, lo que constituye una aproximación bien establecida para la síntesis de aminas ópticamente enriquecidas (**Esquema I.4**).⁸



Esquema I.4

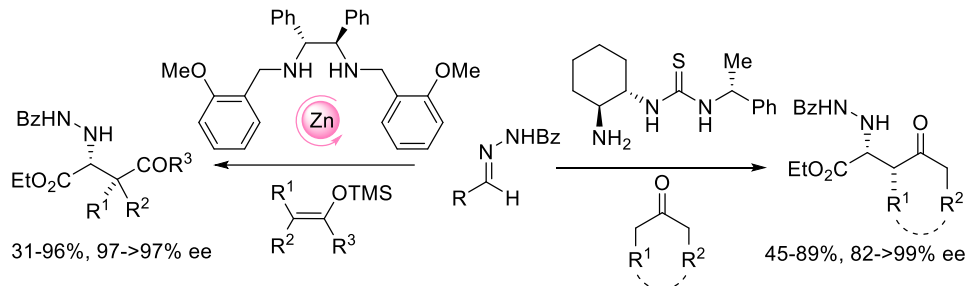
La principal vía para potenciar la reactividad tipo imina de las hidrazonas se basa en la inhibición de la donación $n \rightarrow \pi$. Esto se consigue introduciendo grupos dialquilamino acíclicos voluminosos como dibencilamino o derivados de piperidina.⁹ En el contexto de la presente Tesis Doctoral, destacaremos una estrategia complementaria para potenciar el comportamiento electrofílico de las hidrazonas que consiste en el uso de *N*-acilhidrazonas, y que ha permitido el desarrollo de versiones catalíticas y enantioselectivas de reacciones de tipo

⁸ a) D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 1895–1946. b) R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407–1438. c) D. Enders, E. Díez, R. Fernández, E. Martín-Zamora, J. M. Muñoz, R. R. Pappalardo, J. M. Lassaletta, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6329–6336. d) V. Ceré, F. Peri, S. Pollicino, A. Ricci, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1087–1098.

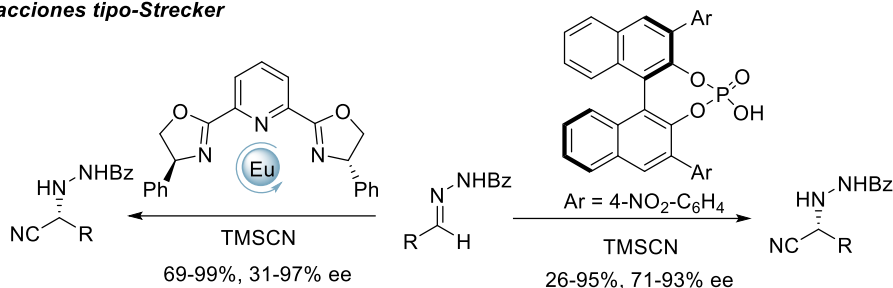
⁹ A. Martínez-Muñoz, D. Monge, E. Martín-Zamora, E. Marqués-López, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8247–8255.

Manich,¹⁰ Strecker,¹¹ hidrogenaciones asimétricas,¹² alilaciones,¹³ adiciones radicalarias¹⁴ y cicloadiciones,¹⁵ entre otras (**Esquema I.5**).

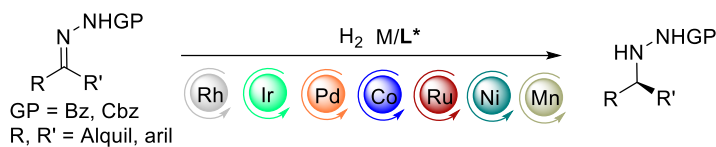
Reacciones tipo-Manich



Reacciones tipo-Strecker



Hidrogenaciones



Esquema I.5

¹⁰ a) S. Kobayashi, T. Hamada, K. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5640–5641. b) T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7768–7769. c) Z. Yuan, L. Mei, Y. Wei, M. Shi, P. V. Kattamuri, P. McDowell, G. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2509–2513.

¹¹ a) J. M. Keith, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 153–155. B) A. Zamfir, S. B. Tsogoeva, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 188–191.

¹² a) A. Cabré, X. Verdager, A. Riera, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 269–339. b) L. Wang, J. Lin, C. Xia, W. Sun, *Journal of Catalysis*, **2022**, *413*, 487–497.

¹³ a) C. Ogawa, H. Konishi, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 446–448. b) C. Ogawa, H. Sugiura, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6491–6493. c) A. Chakrabarti, H. Konishi, M. Yamaguchi, U. Schneider, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1838–1841. d) K. L. Tan, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1315–1317.

¹⁴ a) K. Friestad, J. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9922–9923. b) B. Han, Y. Li, Y. Yu, L. Gong, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3804.

¹⁵ a) S. Kobayashi, H. Shimizu, Y. Yamashita, H. Ishitani, J. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13678–13679. b) Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11279–11282. c) G. K. Friestad, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3157–3172. d) O. V. Serdyuk, A. Zamfir, F. Hampel, S. B. Tsogoeva, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3115–3121.

En la presente Tesis Doctoral se ha explotado la reactividad electrofílica de este tipo de hidrazonas, pero buscando un objetivo menos explorado: la síntesis de hidrazinas quirales completamente desprotegidas (R^*NHNH_2). Para ello, se han sintetizado y estudiado *N*-carbamoil hidrazonas (GP = Cbz, Fmoc, Boc) cuyas aplicaciones en catálisis asimétrica son escasas.

Además, investigaciones llevadas a cabo en nuestro grupo ponen de manifiesto la idoneidad del empleo de estos singulares reactivos nitrogenados como ligandos de metales de transición en el campo de la catálisis homogénea enantioselectiva.

I.2. Hidrazonas como ligandos en catálisis asimétrica

Además de las aplicaciones y aspectos estructurales discutidos anteriormente sobre las *N,N*-dialquilhidrazonas, en la **Figura I.2.** se destacan las características y propiedades que las han llevado a su uso como ligandos en catálisis metálica asimétrica.

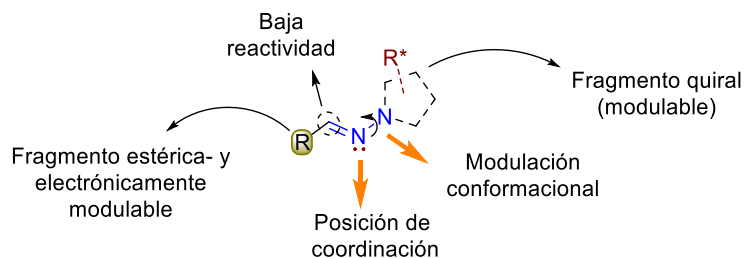


Figura I.2. Propiedades y elementos modulables de *N,N*-dialquilhidrazonas como ligandos en catálisis metálica.

En primer lugar, el par de electrones del nitrógeno azometínico permite la coordinación a distintos metales. Atendiendo a una comparación energética de su orbital sp^2 con el de iminas y oxazolinas, se observa que tienen valores energéticos similares a los de éstas y por tanto también deberían serlo sus propiedades donadoras (**Figura I.3**).

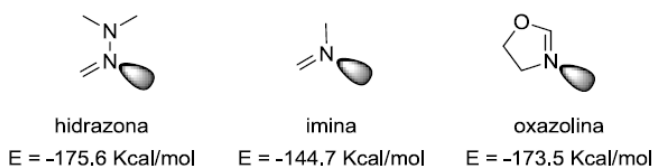


Figura I.3. Comparación energética relativa del orbital sp^2 del N de hidrazonas, iminas y oxazolinas.

Otra característica ya comentada es la baja reactividad del carbono azometínico, lo que hace que estos ligandos sean estables en varias condiciones de reacción y compatibles con una gran variedad de reactivos.

También proporcionan una gran diversidad estructural, ya que pueden sintetizarse a partir de compuestos de partida asequibles y baratos. Esto permite la posibilidad de modular de diversas formas sus propiedades electrónicas y estéricas, factor de vital importancia en la optimización de ligandos en catálisis metálica asimétrica. Por otra parte, el control conformacional asociado al giro del enlace N-N supone otro elemento importante de control estructural.

A pesar del potencial de los ligandos basados en hidrazona, su uso en catálisis metálica es menor comparado con los numerosos ejemplos de ligandos clásicos basados en iminas como las oxazolinas y bisoxazolinas.¹⁶ De hecho, cuando nuestro grupo inició sus investigaciones en este campo, los únicos ejemplos descritos sobre el uso de hidrazonas para este propósito correspondían a fosfinohidrazonas derivadas de (*S*)- o (*R*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina (SAMP/RAMP).¹⁷ Pero este tipo de fragmentos quirales presentan un inconveniente que se hizo patente en los primeros diseños de bishidrazonas de glioxal como ligandos de Cu(II) en reacciones de cicloadición [4 + 2].¹⁸ Se observó que los ligandos derivados de prolinas quirales proporcionaban baja enantioselectividad frente a la obtenida empleando bishidrazona de glioxal

¹⁶ R. Connon, B. Roche, B. V. Rokade, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 6373–6521.

¹⁷ a) T. Mino, M. Shiotsuki, N. Yamamoto, T. Suenaga, M. Sakamoto, T. Fujita, M. Yamashita, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1795–1797. b) T. Mino, T. Ogawa, M. Yamashita, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *665*, 122–126. c) T. Mino, H. Segawa, M. Yamashita, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2833–2836. d) D. Enders, R. Peters, R. Lochtmann, J. Runsink, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *16*, 2839–2850.

¹⁸ J. M. Lassaletta, M. Alcarazo, R. Fernández, *Chem. Commun.* **2004**, 298–299.

derivada de (2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidina (**I**). En esta última, la presencia de un eje de simetría C_2 es esencial para minimizar la pérdida del ambiente quirral alrededor del centro metálico por la rotación en torno al enlace N-N, elemento estructural esencial para ejercer enantiocontrol con este tipo de ligandos (**Figura I.4**).

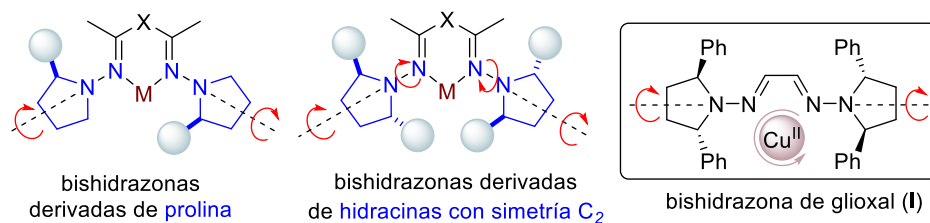
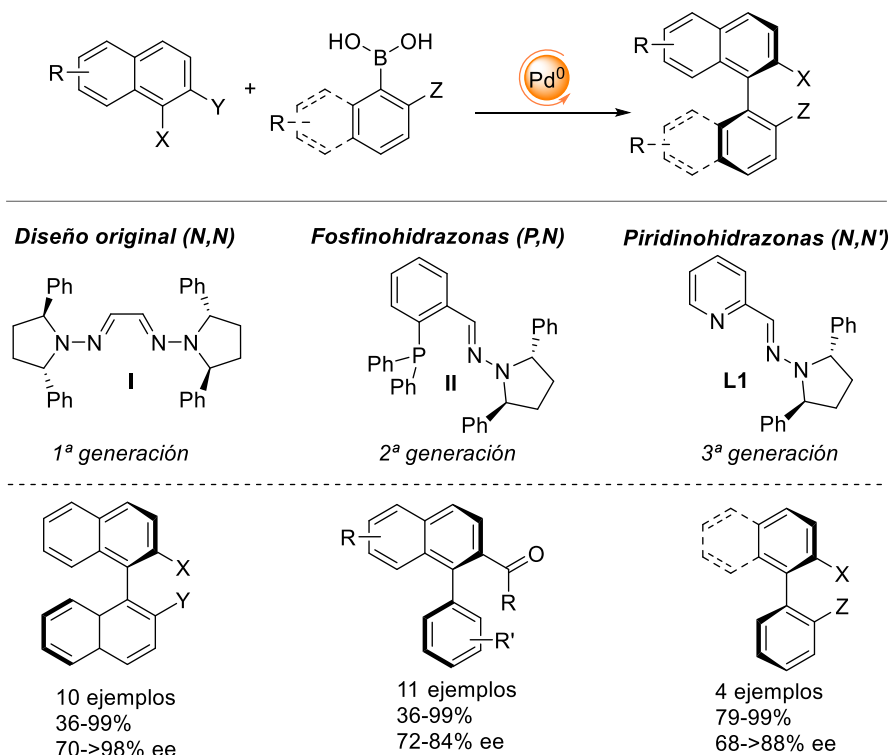


Figura I.4. Aspectos estructurales de bishidrazonas derivadas de prolina e hidracinas con simetría C_2 .

A partir del diseño original de bishidrazonas derivadas de glicoxal (ligandos *N,N*) se han desarrollado nuevos ligandos manteniendo el motivo estructural C_2 -simétrico, que ha permitido por ejemplo el desarrollo de acoplamientos tipo Suzuki-Miyaura catalizados por Pd(0) para generar distintos biarilos. Así, en la siguiente generación se encuentran ligandos fosfinohidrazonas **II** (*P,N*) y posteriormente ligandos piridinohidrazona **L*** (*N,N'*) (**Esquema I.6**).¹⁹

¹⁹ a) A. Bermejo, A. Ros, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798–15799. b) S. E. Denmark, W. T. Chang, K. N. Houk, P. Liu. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 313–366. c) A. Ros, B. Estepa, A. Bermejo, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4740–4750. d) Y. Álvarez-Casao, B. Estepa, D. Monge, A. Ros, J. Iglesias-Sigüenza, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 5184–5190.



Esquema I.6.

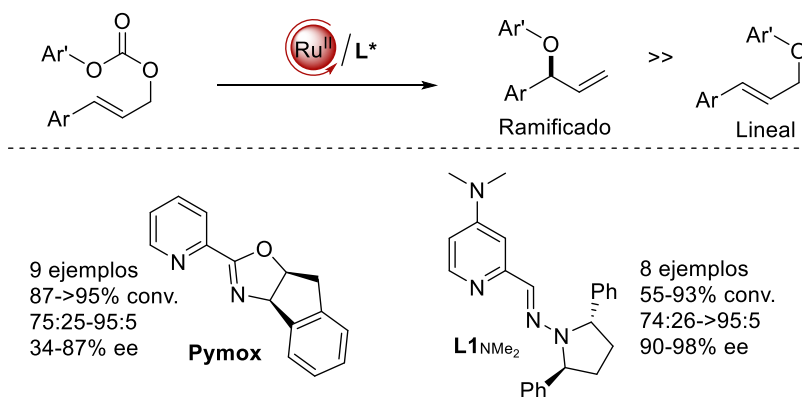
La presencia del anillo de piridina en los ligandos piridinohidrazona aporta una serie de ventajas adicionales respecto a las anteriores generaciones:

- Mayor estabilidad de los complejos metálicos: Lo demuestran los diferentes complejos metálicos de Ni(II) y Pd(II) que se han desarrollado previamente en nuestro grupo de investigación.
- Diferenciación de las posiciones de coordinación: Del estudio estructural de dichos complejos se evidenció la diferencia entre las dos posiciones de coordinación (N piridínico y N azometínico).
- Variabilidad de las propiedades electrónicas y estéricas: La accesibilidad de picolinaldehídos comerciales y la posibilidad de introducir diferentes patrones de sustitución hacen viable multitud de variaciones electrónicas y estéricas más allá de la hidrazina quiral.

- Multicoordinación: Ofrece la posibilidad de proporcionar posiciones de coordinación adicionales (ligandos multidentados o incluso con capacidad para coordinar dos o más metales).

Estas propiedades han permitido que los ligandos piridinohidrazona se hayan empleado con éxito en otro tipo de reacciones más allá de los acoplamientos Suzuki-Miyaura mencionados anteriormente.

Un buen ejemplo lo constituyen las alilaciones descarboxilativas intramoleculares catalizadas por Ru(II) (**Esquema I.7**). En este contexto el grupo de Lacour había demostrado que el empleo de un ligando piridinoxazolina (**Pymox**) favorecía la formación del producto ramificado, aunque con una regioselectividad más baja de lo esperada debido a una isomerización hacia el producto lineal, termodinámicamente más estable.²⁰ El empleo de un ligando piridinohidrazona (**L1_{NMe2}**) permitió resolver este problema, ya que ralentizaba dicha isomerización, obteniéndose mejores resultados en términos de regioselectividad y enantioselectividad.²¹



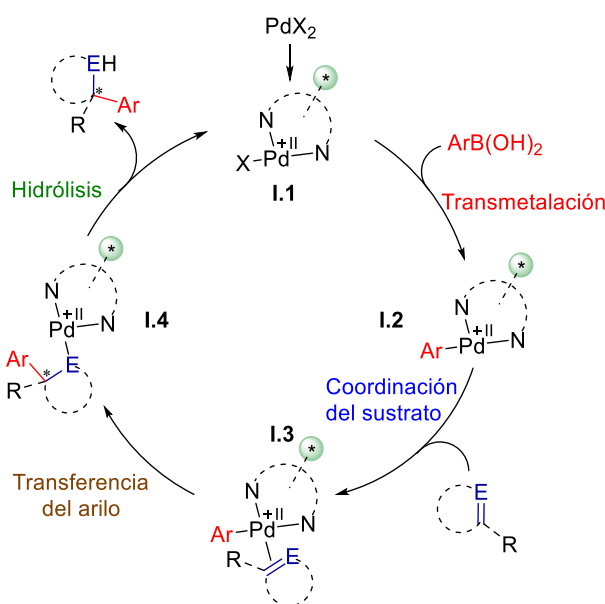
Esquema I.7

Por otra parte, el máximo potencial de los ligandos piridinohidrazona se ha desarrollado en catálisis de Pd(II) para adiciones enantioselectivas de ácidos arilborónicos a distintos sistemas electrofílicos. El mecanismo general por el cual la combinación de Pd(II) y ligandos *N,N'* catalizan la adición de ácidos

²⁰ M. Austeri, D. Linder, J. Lacour, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3339–3347.

²¹ L. Egger, C. Tortoreto, T. Achard, D. Monge, A. Ros, R. Fernández, J. M. Lassaletta, J. Lacour, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3325–3331.

arilborónicos se refleja en el *Esquema I.8*. En este ciclo catalítico la especie activa **I.1** incorpora el arilo mediante transmetalación con el ácido arilborónico (\rightarrow **I.2**) y tras la coordinación del sustrato (\rightarrow **I.3**) tiene lugar la transferencia del arilo al carbono electrofílico (\rightarrow **I.4**). La última etapa consiste en la liberación del producto y regeneración la especie catalítica **I.1** mediante ruptura del enlace Pd-producto promovida, generalmente, por H_2O . En todo momento el estado de oxidación del paladio se mantendría constante, en contra de lo que sucede en las eliminaciones reductoras y adiciones oxidantes típicas de las reacciones Suzuki-Miyaura o Heck.

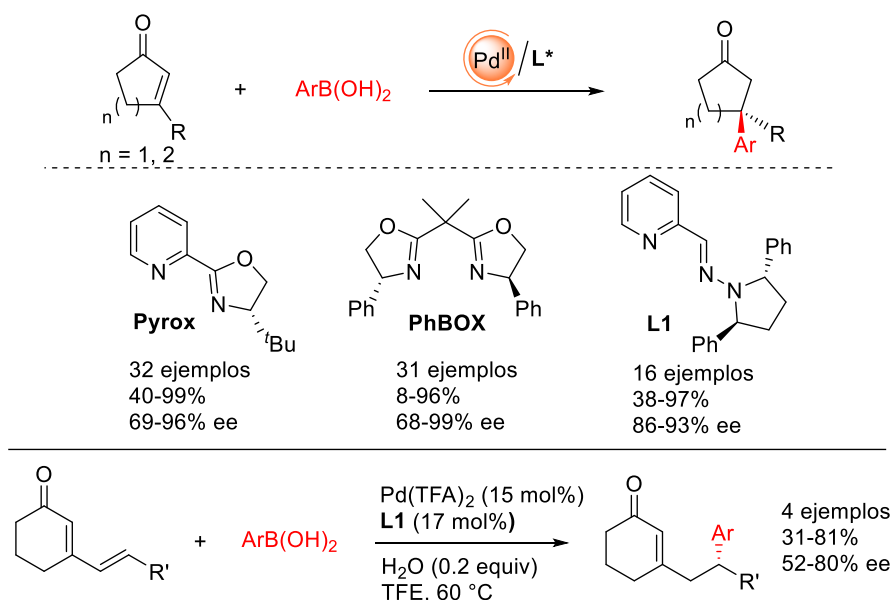


Esquema I.8

Para adiciones de ácidos arilborónicos a ambos tipos de sistemas electrofílicos (sistemas conjugados $\text{C}=\text{C}$ y no conjugados $\text{C}=\text{N}$), la combinación de piridinohidrazona **L1** y $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ proporcionó buenas actividades catalíticas y enantioselectividades, mejorando algunos aspectos de los sistemas catalíticos de referencia previamente desarrollados.

• **Adiciones conjugadas a dobles enlaces C=C**

Trabajos pioneros de Stoltz y Minnard desarrollaron diversos sistemas catalíticos basados en ligandos bidentados derivados de oxazolinas para la adición conjugada enantioselectiva de ácidos arilborónicos a enonas cíclicas β -sustituídas,²² en el primer caso empleando el ligando **Pyrox** y en el segundo, **PhBOX**. La aportación de nuestro grupo haciendo uso de **L1** arrojó unos resultados similares a los anteriores, pero además permitió la extensión de la reactividad a adiciones 1,6 a dienonas de manera selectiva, aunque con excesos enantioméricos moderados (*Esquema I.9*).²³



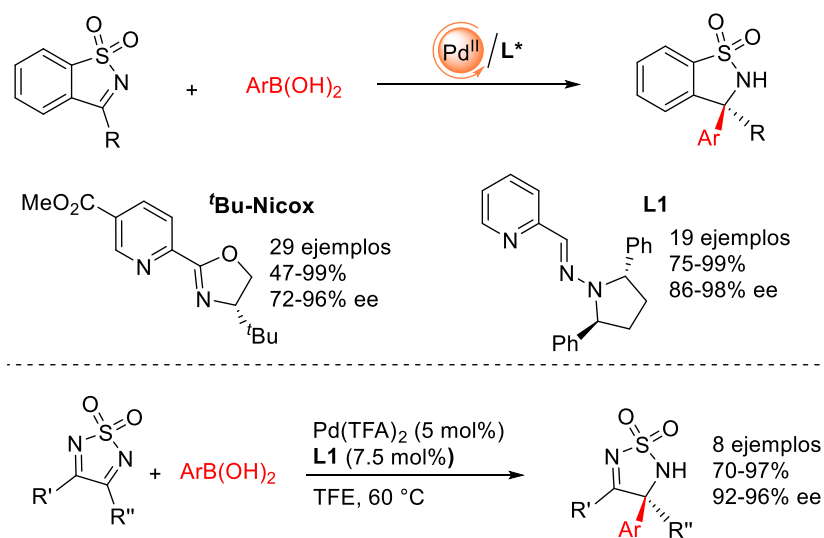
Esquema I.9

²² a) K. Kikushima, J. C. Holder, M. Gatti, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 6902–6905. b) J. C. Holder, L. Zou, A. N. Marziale, P. Liu, Y. Lan, M. Gatti, K. Kikushima, K. N. Houk, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14996–15007 c) S. E. Shockley, J. C. Holder, B. M. Stoltz, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 974–981. d) A. L. Gotumukkala, K. Matcha, M. Lutz, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6907–6914. e) J. Buter, R. Moezelaar, A. J. Minnaard, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5883–5890.

²³ M. Retamosa, Y. Álvarez-Casao, E. Matador, A. Gómez, D. Monge, R. Fernández, J. M. Lazaleta, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 176–184.

- **Adiciones 1,2 a dobles enlaces C=N**

En 2015, nuestro grupo desarrolló la adición de ácidos arilborónicos a sulfonilcetimas cíclicas empleando **L1** como inductor de enantioselectividad (*Esquema I.10*).²⁴ Los resultados obtenidos fueron análogos a los logrados previamente por Zhang y col. empleando un ligando piridinoxazolina (**Bu-Nicox**)²⁵ Además, el sistema catalítico Pd(II)/**L1** permitió extender la metodología a sulfonildiiminas cíclicas, obteniéndose elevados rendimientos y enantioselectividades junto con regioselectividades completas en sustratos no simétricos (R' = Ph y R'' = Me), sistemas que aparecían como limitaciones del catalizador Pd(II)/**Bu-Nicox**.



Esquema I.10

²⁴ Y. Álvarez-Casao, D. Monge, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5104–5107.

²⁵ G. Yang, W. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7540–7544. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *125*, 7688–7692. b) M. Quan, G. Yang, F. Xie, I. D. Gridnev, W. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 398–402.

En base a la experiencia de nuestro grupo de investigación en la síntesis, manipulación, reactividad y transformaciones de las hidrazonas, así como en el diseño de ligandos conteniendo fragmentos de hidrazinas quirales de simetría C_2 , en la presente Tesis Doctoral nos propusimos:

- a) Por una parte, el desarrollo de un patrón de reactividad complementario a partir de intermedios β -amino aza-dienamina (y δ -amino aza-trienamina) generados, catalíticamente, a partir de α -cetohidrazonas (y γ -cetohidrazonas α,β -insaturadas) y aminas enantiopuras en reacciones aldólicas cruzadas con trifluorometilcetonas. Los resultados más relevantes de esta investigación se recogen en el **Capítulo II**.
- b) Y por otra, teniendo en cuenta los excelentes resultados obtenidos en las reacciones de adición 1,2 de ácidos arilborónicos a iminas catalizadas por complejos de Pd(II) y ligandos piridinohidrazona, en la siguiente etapa de esta línea de investigación nos propusimos extender el sistema catalítico a *N*-carbamoil hidrazonas acíclicas para la síntesis de hidrazinas enantiopuras de alto valor sintético. Los resultados más relevantes de esta investigación se recogen en el **Capítulo III**.

CAPÍTULO II

Reacciones aldólicas cruzadas de α -cetohidrazonas y γ -cetohidrazonas α,β -insaturadas con trifluorometilcetonas

II.1. Introducción

II.1.1. Reactividad vía aza-dienamina.

Como ya se detalló en el **apartado I.1**, las *N,N*-dialquilhidrazonas pueden considerarse como equivalentes sintéticos de aniones formilo, acilo o cianuro que han permitido el desarrollo de diversos procesos catalíticos enantioselectivos de interés. Además, su reactividad intrínseca aza-enamina (sintón d^1) complementa a las estrategias catalíticas que transcurren vía enamina (sintón d^2). Siguiendo esta analogía, la reactividad d^2/d^4 que ofrecen las dienaminas (enaminas vinílogas) se traduciría en el caso de las aza-dienaminas en d^1/d^3 , pudiendo actuar como posición nucleofílica tanto el carbono azometínico como el carbono en γ respecto al grupo aza (**Figura II.1**). Esta reactividad estará condicionada por la conjugación $n \rightarrow \pi$ del N amínico y por tanto modulada electrónica- y estéricamente por los sustituyentes presentes sobre el mismo (NR^1R^2).

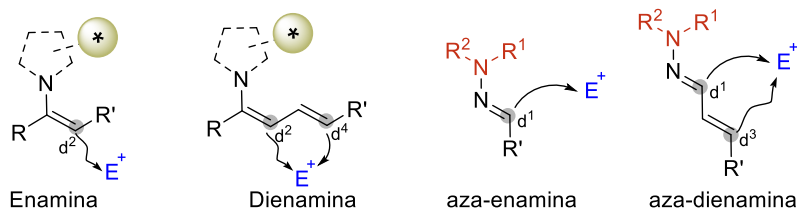


Figura II.1

En concreto, las *N,N*-dialquilhidrazonas derivadas de enales se han empleado, principalmente, como aza-dienos o reactivos énicos en procesos de adición no

estereoselectivos a diferentes electrófilos,²⁶ en reacciones de Diels-Alder como dienos ricos en electrones o dienófilos,²⁷ y en cicloadiciones [2+2].²⁸ (**Figura II.2**).

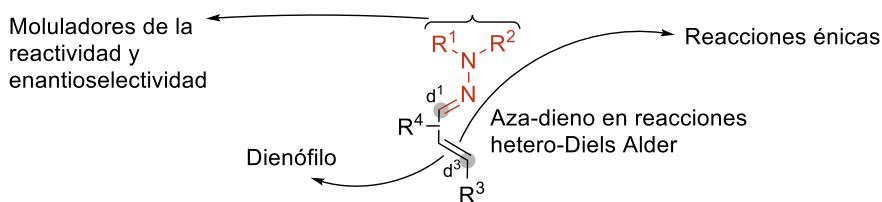


Figura II.2

II.1.2. Empleo de hidrazonas derivadas de enales (aza-dienaminas) en catálisis asimétrica

Los ejemplos que emplean la reactividad viníloga de hidrazonas derivadas de compuestos carbonílicos α,β -insaturados en procesos estereoselectivos son relativamente escasos, salvando los ejemplos descritos por Enders y Col. de hidrazonas α,β -insaturadas derivadas de SAMP/RAMP,²⁹ o de reacciones que transcurren a través de un mecanismo concertado que implica un estado de transición cíclico, como por ejemplo la reacción de Nazarov aza-viníloga.³⁰ Aún menos frecuentes son los ejemplos que involucran estos reactivos en estrategias catalíticas y enantioselectivas. Esto puede deberse a varios factores:

- Limitada reactividad nucleofílica. Al igual que la reactividad vía aza-enamina supone un menor carácter nucleófilo que la correspondiente vía enamina, en las aza-enaminas vinílogas, debido a la mayor conjugación del sistema, ese carácter nucleófilo debe ser aún más pobre.
- Al factor anterior hay que sumarle el reto adicional del control de la selectividad d¹ vs d³ y los problemas asociados a la isomería *E/Z*.

²⁶ R. Brehme, D. Enders, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5629–5660.

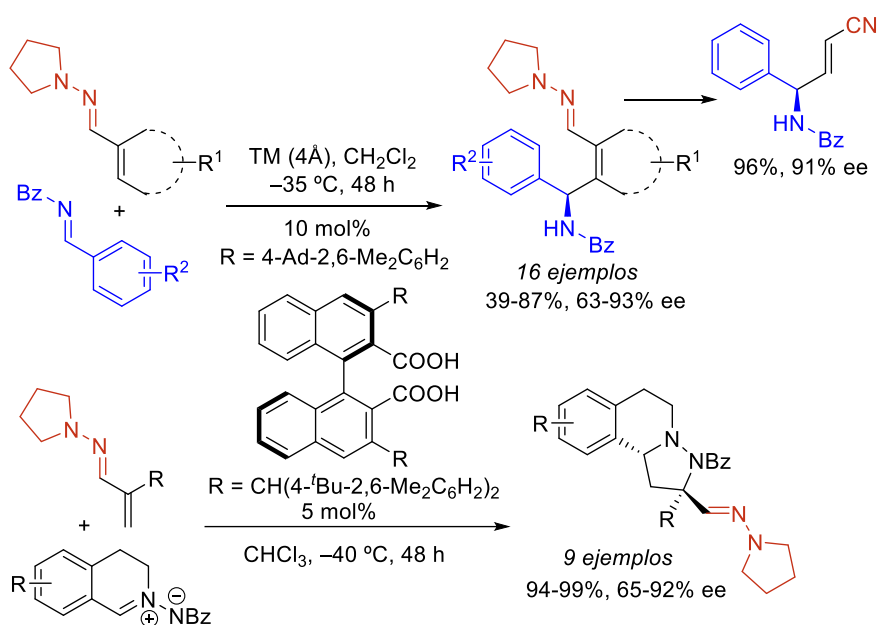
²⁷ N. P. Belskaya, A. I. Eliseeva, V. A. Bakulev, *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 1226–1257.

²⁸ P. Bernal-Albert, H. Faustino, A. Gimeno, G. Asensio, J. L. Mascareñas, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6196–6199.

²⁹ A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2253–2329.

³⁰ a) V. Sridharan, P. Ribelles, V. Estévez, M. Villacampa, M. T. Ramos, P. T. Perumal, J. C. Menéndez, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5056–5063. b) G. Bianchini, P. Ribelles, D. Becerra, M. T. Ramos, J. C. Menéndez, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 412–422.

Por todo ello, no es de extrañar que el primer ejemplo catalítico y enantioselectivo de este tipo de proceso no se encuentre descrito hasta que en 2010 Maruoka y col. desarrollaron la adición enantioselectiva de *N,N*-dialquilhidrazonas derivadas de enales a aldminas y su uso en cicloadiciones 1,3 dipolares, empleando, en ambos casos, ácidos de Brønsted con quiralidad axial como organocatalizadores (*Esquema II.1*).³¹

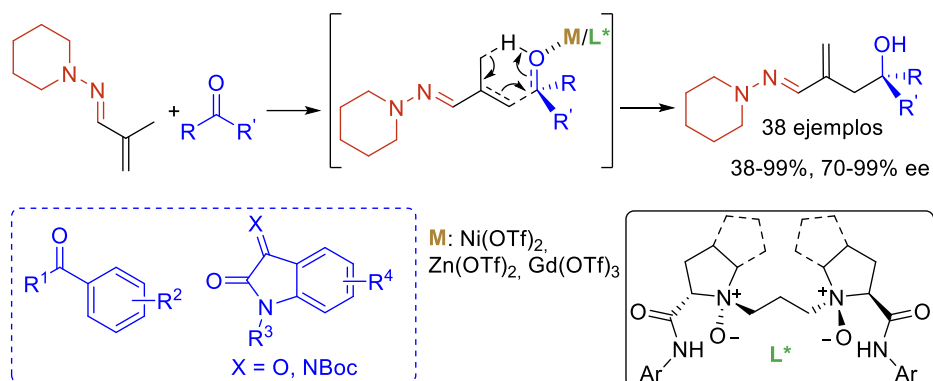


Esquema II.1

En 2018 Feng y col. desarrollaron una aplicación de hidrazonas derivadas de metacroleína en reacciones énicas con distintos compuestos carbonílicos (aldehídos aromáticos y derivados de isatinas) como enófilos, en las que los sistemas catalíticos óptimos fueron complejos quirales tipo M-L* formados *in situ* empleando sales de Ni(II), Zn(II) o Gd(III) y ligandos tipo *N,N'*-dióxido (*Esquema II.2*).³²

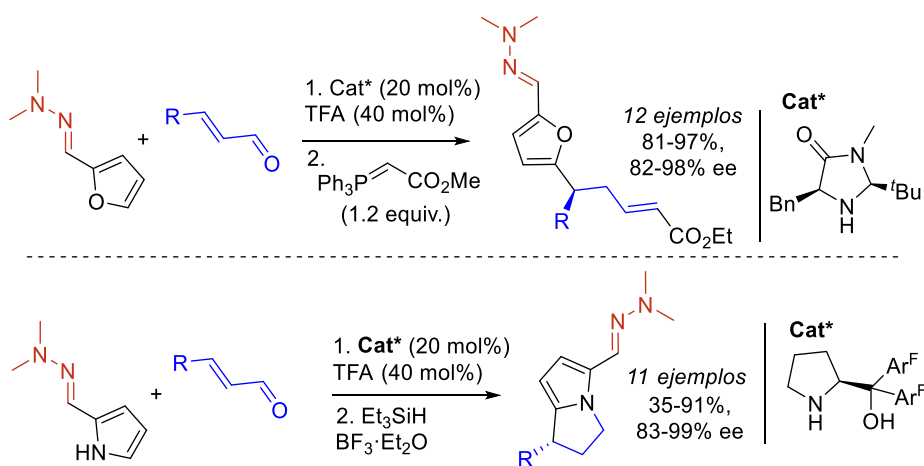
³¹ a) T. Hashimoto, H. Kimura, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6844–6847; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6996–6999. b) T. Hashimoto, M. Omote, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3489–3492.

³² H. Zhang, Q. Yao, W. Cao, S. Ge, J. Xu, X. Liu, X. Feng, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12511–12514.



Esquema II.2

Recientemente, Albrecht y col. han desarrollado reacciones con *N,N*-dimetilhidrazonas derivadas de furfural y 2-formilpirrol, extendiendo el ataque nucleofílico hasta la posición ω (d^5).³³ Ambas familias de hidrazonas dieron lugar a adiciones de Michael a enales, originando aldehídos que se transformaron en ésteres α,β -insaturados vía olefinación de Wittig o en biclos derivados de pirrolizina tras una cicloadición [3+2] y reducción *one-pot* del intermedio hemiaminal (**Esquema II.3**).

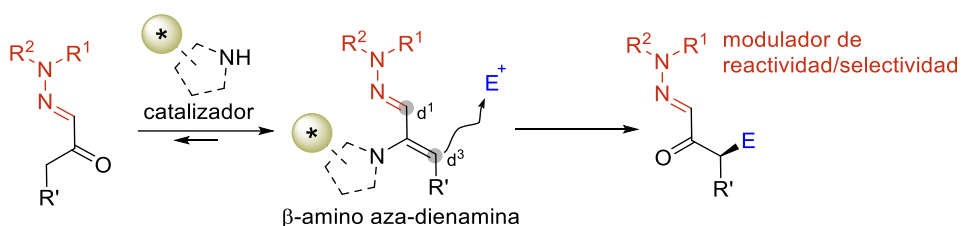


Esquema II.3

³³ a) B. Łukasik, J. Kowalska, S. Frankowski, Ł. Albrecht *Chem. Commun.*, **2021**, 57, 6312–6315. b) B. J. Kowalska, B. Łukasik, S. Frankowski, L. Sieroń, Ł. Albrecht, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364, 3607–3616.

II.1.3. α -Cetohidrazonas en aminocatálisis asimétrica: reactividad de intermedios β -amino aza-dienamina.

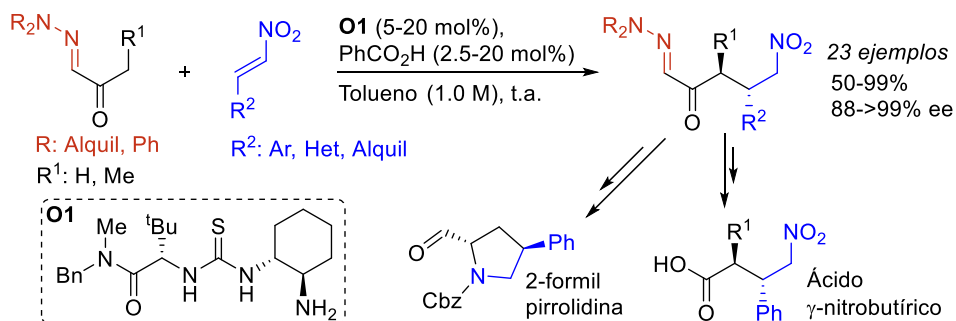
Teniendo en cuenta las limitaciones de reactividad descritas para las hidrazonas vinílogas, en nuestro grupo se ha desarrollado una estrategia alternativa basada en la generación de intermedios β -amino-aza-dienamina a partir de la condensación de α -cetohidrazonas con aminocatalizadores (*Esquema II.4*).



La reactividad de estos intermedios debe estar modulada por los distintos sustituyentes del N amínico, que por conjugación $n \rightarrow \pi$ debe potenciar el carácter nucleófilo de la posición β respecto a la hidrazona (d^3). En cuanto al control de la estereoselectividad, la ventaja reside en la posibilidad de usar diferentes catalizadores derivados de aminas primarias o secundarias que proporcionen el ambiente quiral adecuado para cada tipo de electrófilo.

De esta forma, nuestro grupo demostró la idoneidad de esta estrategia empleando α -cetohidrazonas como pronucleófilos en la adición enantioselectiva a nitroalquenos.³⁴ Así, un sistema catalítico constituido por una amino-tiourea derivada de *terc*-leucina **O1** y ácido benzoico, aminocatalizador y cocatalizador respectivamente, proporcionó los correspondientes aductos de Michael con buenos rendimientos (50-99%) y excesos enantioméricos de moderados (88%) a excelentes (>99%). Es de destacar que las transformaciones del fragmento hidrazona en los productos obtenidos permitió la síntesis de 2-formil pirrolidinas y ácidos γ -nitrobutíricos, entre otros compuestos de elevado valor añadido (*Esquema II.5*).

³⁴ E. Matador, M. G. Retamosa, D. Rohal'ová, J. Iglesias-Sigüenza, P. Merino, R. Fernández, J. M. Lassaletta, D. Monge, *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 3446–3456.



Esquema II.5

Además estudios computacionales apoyaron la formación de intermedios β -amino-aza-dienamina y pusieron de manifiesto la importancia de las interacciones no covalentes entre la hidrazona y el organocatalizador en la estabilización energética del ET de la etapa determinante de la enantioselectividad.

II.1.4. Interés de los α -trifluorometilalcoholes terciarios.

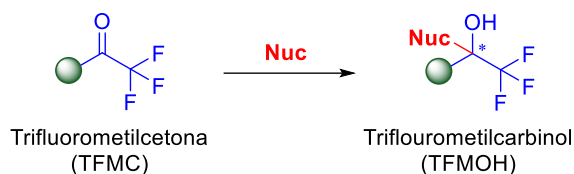
En la presente Tesis Doctoral se ha empleado la metodología descrita usando electrófilos de gran interés sintético, como son las trifluorometilcetonas (TFMCs) (*Esquema II.6*).³⁵ Este tipo de compuestos se han empleado en diversas estrategias sintéticas para obtener compuestos fluorados de gran interés en el área farmacéutica,³⁶ química agrícola³⁷ y ciencia de los materiales.³⁸

³⁵ a) C. B. Kelly, M. A. Mercadante, N. E. Leadbeater, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11133–11148. b) Y. Zeng, C. Ni, J. Hu, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 3210–3223. c) W. Wu, Z. Weng, *Synthesis*, **2018**, 50, 1958–1964.

³⁶ (a) Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa and H. Liu, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 422–518. (b) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow and V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320–330; (c) I. Ojima, *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Wiley-Blackwell, Chichester, UK, **2009**. (d) M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS Omega*, **2020**, 5, 10633–10640.

³⁷ T. Hiyama, *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, ed. H. Yamamoto, Springer, New York, **2000**.

³⁸ R. Berger, G. Resnati, P. Metrangolo, E. Weber and J. Hulliger, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3496–3508.



Esquema II.6

Destacan por su importancia los alcoholes terciarios α -trifluorometilados (TFMA) como intermedios clave en el desarrollo de compuestos con diversas actividades biológicas (**Figura II.3**), entre los que se pueden encontrar inhibidores de transcriptasa inversa como el Efavirenz (**A**),³⁹ los compuestos antivirales **B** y **C**,⁴⁰ el compuesto **D**, antagonista del factor activador de plaquetas (PAF),⁴¹ o el Fluralaner (**E**), con propiedades insecticidas.⁴²

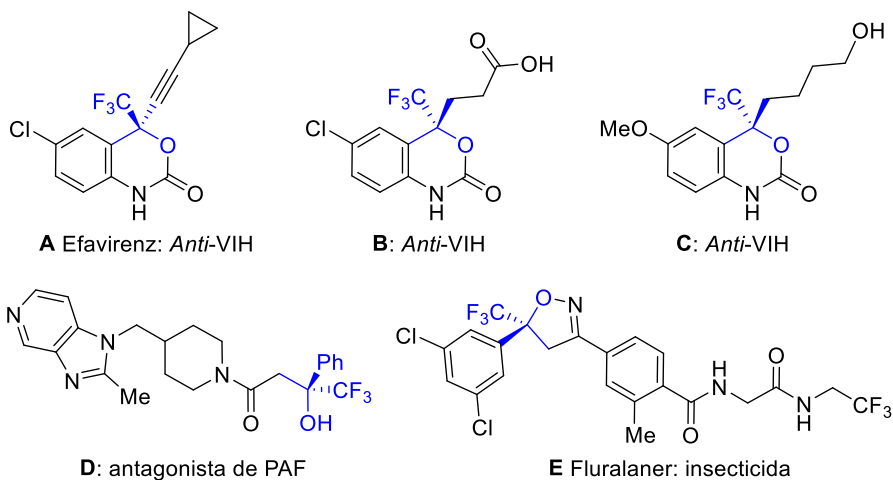


Figura II.3. Selección de TFMA y derivados con actividad biológica

³⁹ S. Staszewski, J. Morales-Ramirez, K. T. Tashima, A. Rachlis, D. Skiest, J. Stanford, R. Stryker, P. Johnson, D. F. Labriola, D. Farina, D. J. Manion, N. M. Ruiz, *N. Engl. J. Med.*, **1999**, *341*, 1865–1873.

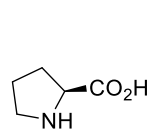
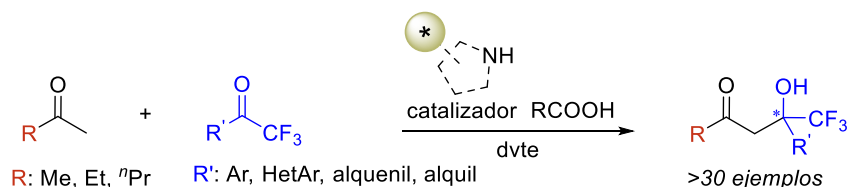
⁴⁰ J. Valdez, PCT Appl. WO 2005062979 A2 20050714, **2005**.

⁴¹ E. Carceller, M. Merlos, M. Giral, C. Almansa, J. Bartrolí, J. García-Rafanell, J. Forn, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2984–2997.

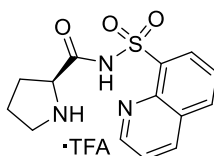
⁴² M. Gassel, C. Wolf, Noack, H. Williams, T. Ilg, *Insect Biochem. Mol. Biol.* **2014**, *45*, 111–124.

II.1.5. Obtención de trifluorometilalcoholes mediante reacción aldólica.

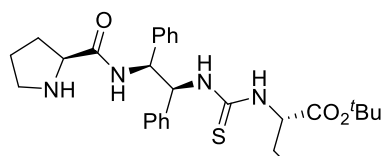
La reacción aldólica enantioselectiva empleando trifluorometilcetonas como compuestos carbonílicos no enolizables es la herramienta sintética más directa y versátil para obtener alcoholes terciarios α -trifluorometilados enantiopuros. En el contexto de la presente Tesis Doctoral, comentaremos los sistemas catalíticos descritos vía enamina constituidos por cetonas alifáticas como dadores aldólicos y aminas secundarias o primarias como organocatalizadores (*Esquema II.7*).



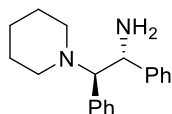
Zhang 2005



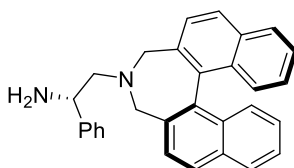
Nakamura 2011



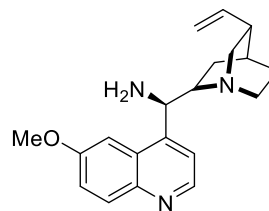
Kokotos 2011



Song 2014



He 2014



Xu 2014

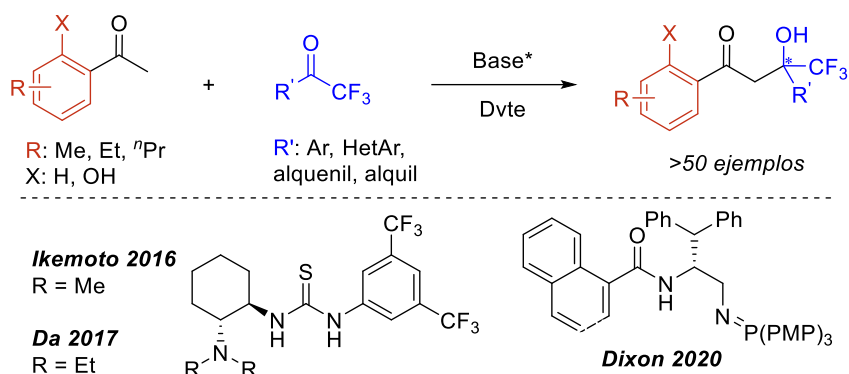
Esquema II.7

Entre los primeros ejemplos presentes en la bibliografía destaca el trabajo de Zhang y col. empleando prolina como aminocatalizador.^{43a} Desde entonces, otros

⁴³ Ejemplos vía enamina, catalizados por prolina y derivados: a) L. H. Qiu, Z. X. Shen, C. Q. Shi, Y. H. Liu, Y. W. Zhang, *Chin. J. Chem.* **2005**, 23, 584–588. b) N. Hara, R. Tamura, Y. Funahashi, S. Nakamura, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1662–1665. c) C. G. Kokotos, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1131–1135. d) N. Duangdee, W. Harnying, G. Rulli, J. Neudörfel, H. Gröger, A. Berkessel, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11196–11205. Usando aminas primarias: e) W. Yang, Y.-M. Cui, W. Zhou, L. Li, K.-F. Yang, Z.-J. Zheng, Y. Lu, L.-W. Xu, *Synlett* **2014**, 25, 1461–1465. f) J. Lin, T. Kang, Q. Liu, L. He, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 949–955. g) H. Zong, H. Huang, G. Bian, L. Song, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11768–11773.

catalizadores derivados de prolina^{19b-d} (2^a generación) se han empleado en la adición de cetonas alifáticas a TFMCs. También existen ejemplos de aminas primarias que permitieron ampliar el alcance a otras cetonas alifáticas y TFMCs.^{19e-g}

Siguiendo en orden cronológico, otra familia de dadores aldólicos lo constituyen las arilcetonas cuya reactividad transcurre vía enolato. En estos casos, la formación y adición del enolato a las TFMCs se rige por el uso de organocatalizadores multifuncionales. Entre ellos destaca el iminofosforano empleado por Dixon y col. con una mayor basicidad que la que puede proporcionar una amina terciaria-tiourea (**Esquema II.8**)⁴⁴



Esquema II.8

Además de las cetonas alifáticas y arílicas, otras familias de dadores aldólicos incluyen: nitrometano (nitroaldólica)⁴⁵, aril-vinil cetonas,⁴⁶ ariltioésteres del ácido malónico⁴⁷ y α -alcoxiámidas (**Esquema II.9**).⁴⁸

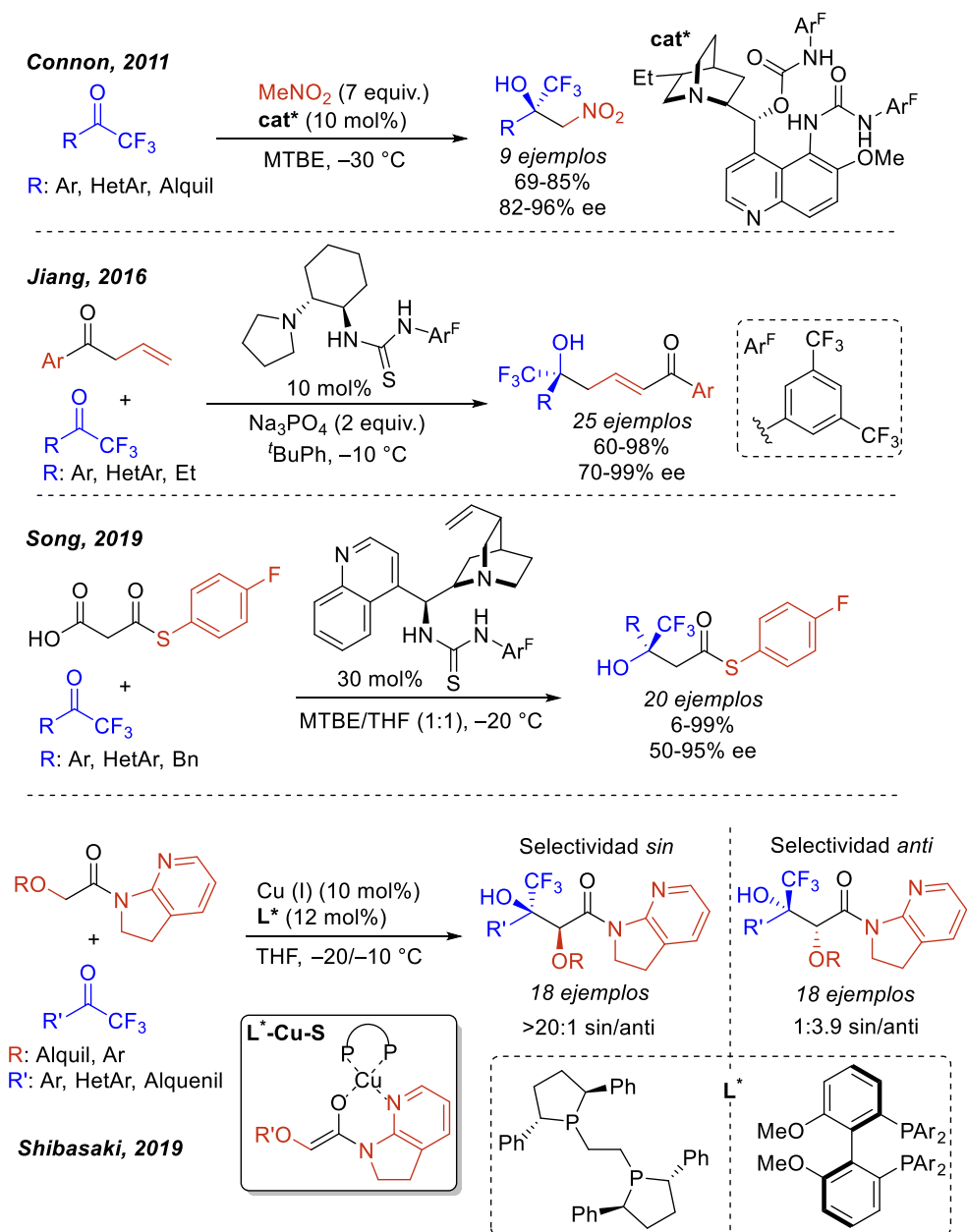
⁴⁴ Ejemplos vía enolato: a) M. Lutete, T. Miyamoto, T. Ikemoto, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1220–1223
b) P. Wang, H.-F. Li, J.-Z. Zhao, Z.-H. Du, C.-S. Da, *Org. Lett.* **2017**, 19, 2634–2637. c) C. J. Thomson, D. M. Barber, D. J. Dixon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 5359–5364.

⁴⁵ C. Palacio, S. J. Connon, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1298–1301.

⁴⁶ Z. Jing, X. Bai, W. Chen, G. Zhang, B. Zhu, Z. Jiang, *Org. Lett.* **2016**, 18, 260–263.

⁴⁷ J. H. Park, J. H. Sim, C. E. Song, *Org. Lett.* **2019**, 21, 4567–4570.

⁴⁸ R. Pluta, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 2459–2463.

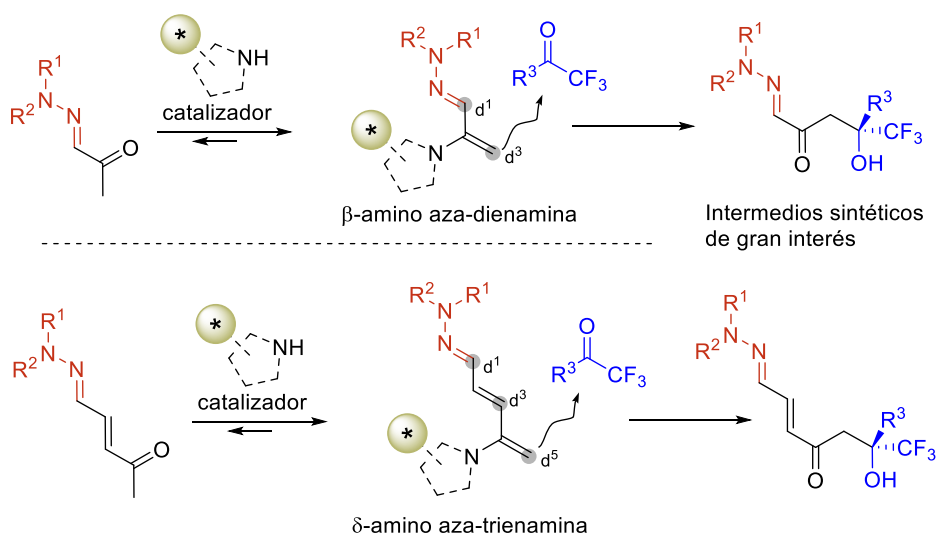


Esquema II.9

II.2. Objetivos

Con el propósito de ampliar la gama de donadores aldólicos para las TFMCs, y aplicando la reactividad vía β -amino-aza-dienamina, previamente desarrollada en nuestro grupo de investigación, en este capítulo de la Tesis Doctoral se han abordado los siguientes objetivos:

- 1) Desarrollo de la reacción aldólica cruzada entre α -cetohidrazonas y γ -cetohidrazonas α,β -insaturadas como pronucleófilos y diferentes TFMCs (*Esquema II.10*).
- 2) Estudio de transformaciones sintéticas de los trifluorometilalcoholes, productos primarios de la reacción aldólica, dirigidas hacia la síntesis de intermedios sintéticos relevantes para la obtención de moléculas de interés biológico.

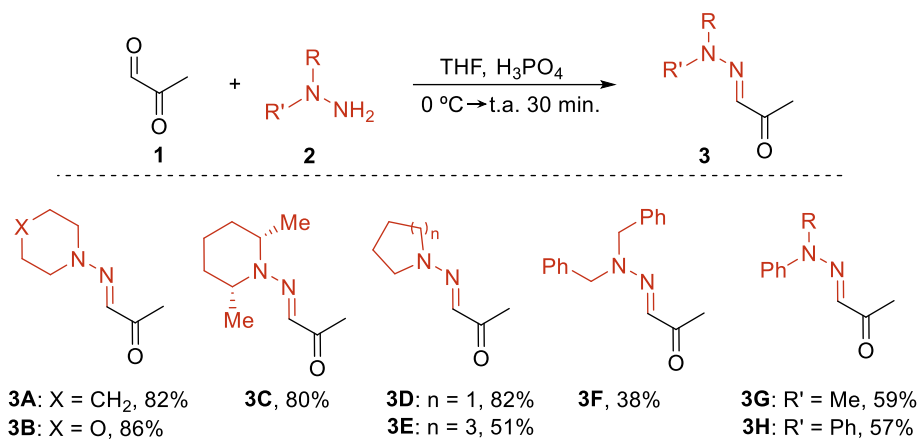


Esquema II.10

II.3. Resultados y discusión.

II.3.1. Síntesis de α -cetohidrazonas y γ -cetohidrazonas α,β -insaturadas.

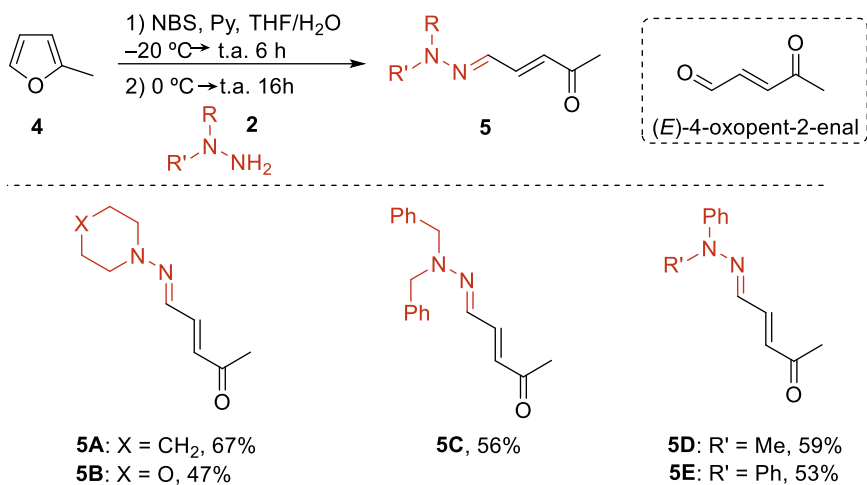
Las cetohidrazonas que se han empleado como pronucleófilos, se sintetizaron por condensación directa de distintas hidrazinas comerciales con el cetoaldehído correspondiente, siguiendo procedimientos desarrollados previamente en nuestro grupo.⁴⁹ En el caso de las α -cetohidrazonas **3**, distintas hidrazinas **2** conteniendo diversos grupos *N,N*-dialquil(aril)amino (cíclicos, aromáticos y acíclicos) reaccionaron selectivamente con la función aldehído de piruvaldehído (**1**) proporcionando las correspondientes α -cetohidrazonas **3A-H** con rendimientos del 38-86% (*Esquema II.11*).



Esquema II.11

Para la obtención de las γ -cetohidrazonas α,β -insaturadas **5**, debido a que el aldehído no es comercial, se siguió una estrategia *one-pot*: En una primera etapa se llevó a cabo la apertura oxidante de 2-metilfurano (**4**) que generó el aldehído (*E*)-4-oxopent-2-enal, mientras que el segundo paso consistió en la adición de la hidrazina **2** al medio de reacción. De esta forma se obtuvieron las hidrazonas **5A-E** con rendimientos de moderados a buenos (47-67%) (*Esquema II.12*)

⁴⁹ a) E. Matador, M. G. Retamosa, D. Rohal'ová, J. Iglesias-Sigüenza, P. Merino, R. Fernández, J. M. Lassaletta, D. Monge, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3446–3456. b) Las hidrazonas **1D** y **1H** se sintetizaron mediante un procedimiento similar, partiendo del clorhidrato de las hidrazinas y en ausencia de H₃PO₄

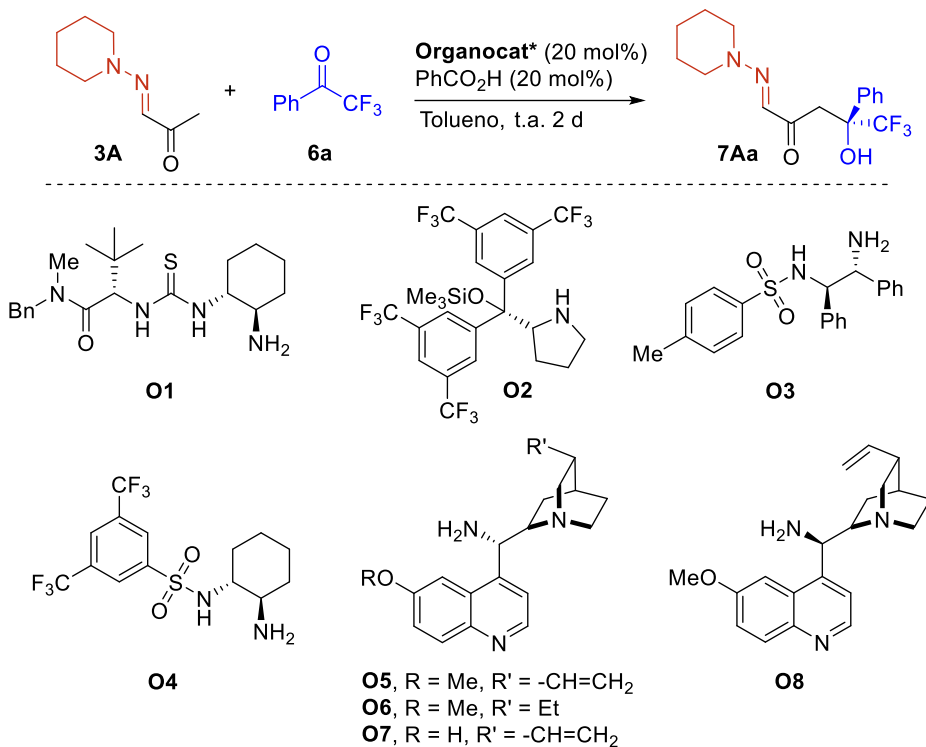


Esquema II.12. Síntesis de γ -cetohidrazonas α,β -insaturadas.

II.3.2. Optimización de las condiciones de reacción

II.3.2.1. Elección del organocatalizador

Para los ensayos preliminares de reactividad y enantioselectividad se empleó como modelo la reacción aldólica cruzada entre la α -cetohidrazona **3A** y la 2,2,2-trifluoroacetofenona (**6a**), en tolueno a temperatura ambiente (*Esquema II.13*).



Esquema II.13

En primer lugar, se abordó la elección del organocatalizador más idóneo, para lo que se partió del sistema catalítico optimizado previamente en la adición de cetohidrazonas a nitroalquenos,⁵⁰ constituido por el organocatalizador **O1** (20 mol%) y ácido benzoico como cocatalizador (20 mol%). Sin embargo, en este contexto este sistema catalítico demostró muy baja reactividad y nula enantioselectividad (entrada 1, *Tabla II.1*).

⁵⁰ E. Matador, M. G. Retamosa, D. Rohal'ová, J. Iglesias-Sigüenza, P. Merino, R. Fernández, J. M. Lassaletta, D. Monge, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3446–3456.

Con las mismas condiciones de reacción se evaluaron otras aminas quirales para encontrar el aminocatalizador óptimo. El empleo de una amina secundaria como el derivado de difenilprolinol **O2**, no dio lugar a actividad catalítica (entrada 2, *Tabla II.1*). Por el contrario, la amina primaria **O3** mostró una conversión del 35% hacia el producto deseado con un 32% de exceso enantiomérico (entrada 3). Este resultado se pudo mejorar con el empleo de la α -amino sulfonamida **O4** que proporcionó una conversión del 95% y una enantioselectividad moderada (54% ee) (entrada 4).

Tabla II.1. Estudio de diferentes organocatalizadores.^a

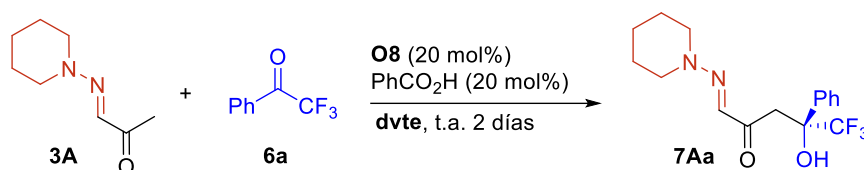
Entrada	Organocat*	Conv. [%] ^b	ee [%] ^c
1	O1	10	rac
2	O2	<5	nd
3	O3	35	32
4	O4	95	54
5	O5	65	82
6	O6	64	82
7	O7	8	66
8	O8	55	90

^aLas reacciones se llevaron a cabo con **3A** (0.2 mmol), **6a** (0.1 mmol), **organocat*** (20 mol%) y PhCO₂H (20 mol%) en tolueno (1.0 M) a t.a. ^bConversiones estimadas por ¹H-RMN después de 2 días de reacción. ^cDeterminado mediante HPLC.

Finalmente, el uso de aminas primarias derivadas de alcaloides naturales como la quinina y quinidina (entradas 5-8) arrojaron mejores resultados en términos enantioselectivos, alcanzándose un 90% ee para el derivado de quinidina **O8** que, a pesar de ser ligeramente menos activo que su pseudoenantiómero **O5**, se seleccionó como el organocatalizador óptimo para continuar evaluando otros parámetros de la reacción.

II.3.2.2. Influencia del disolvente

Seguidamente, se analizó la influencia de varios disolventes en el transcurso de la reacción (*Esquema II.14*), observándose cambios significativos tanto en la reactividad como en la enantioselectividad (*Tabla II.2*). Es de destacar el efecto negativo del THF, que impide la formación del aducto aldólico (entrada 4), y el efecto positivo del H₂O,⁵¹ que se mostró como un medio idóneo en el que la reacción fue completa, obteniéndose **7Aa** con un 84% de exceso enantiomérico (entrada 6).



Esquema II.14.

Tabla II.2. Estudio de la influencia del disolvente.^a

Entrada	Disolv.	Conv. [%] ^b	ee [%] ^c
1	TFT	45	86
2	EtOAc	15	74
3	CHCl ₃	60	80
4	THF	<5	nd
5	MeOH	35	32
6	H₂O	>95	84
7	Tolueno ^d	55	90
8	Tolueno/H₂O^d	>95	89

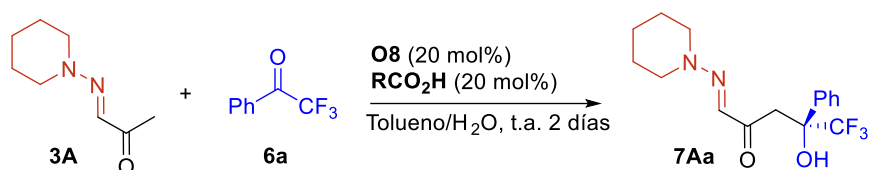
^aLas reacciones se llevaron a cabo con **3A** (0.2 mmol), **6a** (0.1 mmol), **O8** (20 mol%) y PhCO₂H (20 mol%) en *dvte* (1.0 M) a t.a. ^bConversiones estimadas por ¹H-RMN después de 2 días de reacción. ^cDeterminado mediante HPLC. ^dProporción 2:1

⁵¹ (a) A. P. Brogan, T. J. Dickerson, K. D. Janda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8100–8102; (b) Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8103–8104 y referencias que aparecen en ambos artículos.

Finalmente, una mezcla tolueno/H₂O (2:1) se preseleccionó como idónea para continuar con las optimizaciones, ya que proporcionó el producto **7Aa** con un 95% de conversión y un 89% ee, mejorando los resultados que se obtienen empleando sólo tolueno (entrada 7 vs entrada 8).

II.3.2.3. Influencia del cocatalizador

La presencia de un cocatalizador ácido de Brønsted resultó ser esencial para la evolución de la reacción (entrada 1, *Tabla II.3*), evaluándose para ello la influencia de la adición de distintos ácidos carboxílicos (*Esquema II.15*).



Esquema II.15

El empleo de TFAH, ácido más fuerte que el benzoico, llevó a una menor conversión (entrada 2 vs 3), mientras que el uso de un ácido quiral [ácido (*S*)-mandélico] o la incorporación de sustituyentes electroattractores (Cl, NO₂) o electrodonadores (Me, OMe) en las posiciones *meta*- o *para*- de la estructura del ácido benzoico no afectó al patrón de reactividad y enantioselectividad (entradas 4-8).

Por último, se evaluó el comportamiento del ácido salicílico (AS), observándose una mayor actividad catalítica (80% de conversión tras 1 día), manteniéndose el nivel de enantioselectividad (entrada 9).

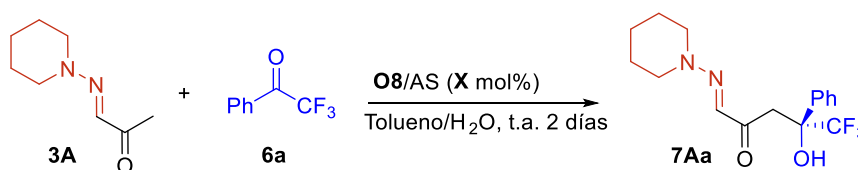
Tabla II.3. Estudio del efecto del cocatalizador.^a

Entrada	RCO ₂ H	Conv. [%] ^b	ee [%]
1	-	nr	-
2	PhCO ₂ H	>95	89
3	TFAH	50	86
4	(<i>S</i>)-Ac. mandélico	>95	88
5	<i>m</i> -Cl-PhCO ₂ H	>95	88
6	<i>p</i> -NO ₂ -PhCO ₂ H	>95	89
7	<i>p</i> -Me-PhCO ₂ H	>95	88
8	<i>p</i> -OMe-PhCO ₂ H	>95	89
9	<i>o</i> -OH-PhCO ₂ H	>95(80) ^d	89

^aLas reacciones se llevan a cabo con **3A** (0.2 mmol), **6a** (0.1 mmol), **O8** (20 mol%) y RCO₂H (20 mol%) en tolueno/H₂O 2:1 (1.0 M) a t.a. ^bConversiones estimadas por ¹H-RMN después de 2 días de reacción. ^dDespués de 1 día.

II.3.2.4. Escalado de la reacción

En la siguiente etapa de la investigación se abordó el escalado de la reacción de 0.1 a 0.2 mmol, llevando a cabo ligeras modificaciones en la proporción de tolueno/H₂O y en la relación catalizador/cocatalizador en el proceso de optimización. (*Esquema II.16*)

**Esquema II.16**

No se observó variación apreciable en los resultados al disminuir la proporción de H₂O (entrada 1 vs 2-4, *Tabla II.4*), fijándose la relación 8:1 como óptima para esta escala de reacción. En estas condiciones, el empleo de una relación **II**/AS 1:2 proporcionó **7Aa** con una excelente conversión (>95%) y un ligero aumento de la enantioselectividad (92% ee) (entrada 5).

Es de destacar que la carga catalítica se pudo reducir al 10% sin alterar la eficacia (entrada 6). En este caso, para facilitar el manejo experimental, se preformó la sal de la amina **O8** con 2 equivalentes de ácido salicílico (AS), obteniéndose una sal cristalina **O8(AS)₂** (*Figura II.4*).

Tabla II.4. Influencia de la relación de tolueno/H₂O y **O8**/AS y de la carga catalítica.^a

Entrada	O8 /AS (X mol%)	Tolueno/H ₂ O	Conv. [%] ^b	ee [%] ^c
1	1:1 (20)	2:1	>95	88
2	1:1 (20)	4:1	>95	87
3	1:1 (20)	8:1	>95	89
4	1:1 (20)	16:1	>95	87
5	1:2 (20)	8:1	>95	92
6	O8(AS)₂ (10) ^d	8:1	>95	92

^aLas reacciones se llevaron a cabo con **3A** (0.4 mmol), **6a** (0.2 mmol), **O8**/AS (X mol%) en tolueno/H₂O X:1 (1.0 M) a t.a. ^bConversiones estimadas por ¹H-RMN después de 2 días de reacción. ^cDeterminado mediante HPLC. ^dSe emplea la sal preformada.

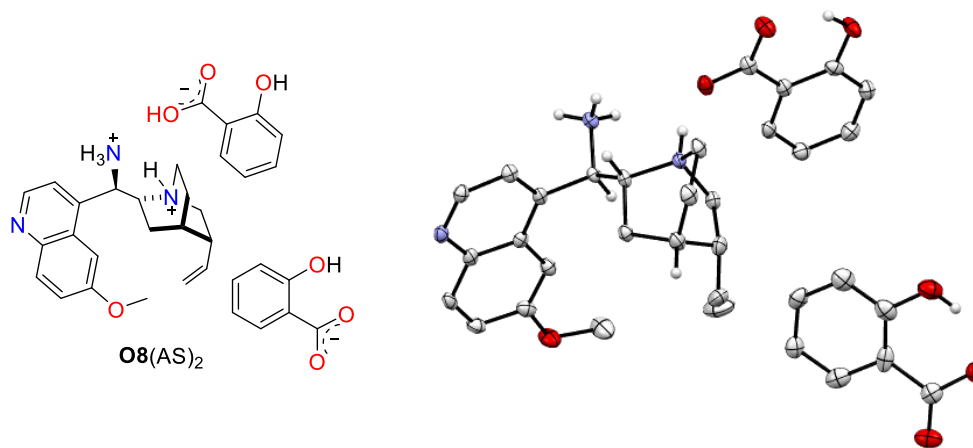
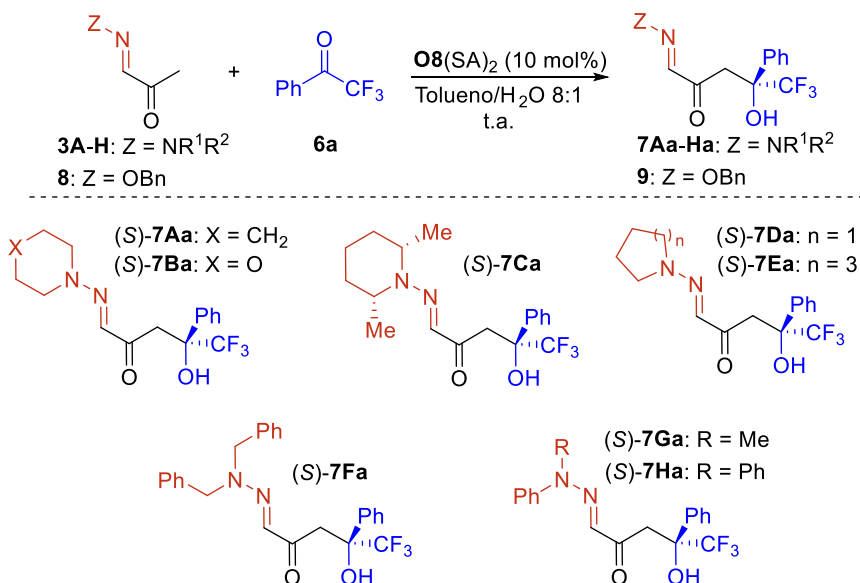


Figura II.4. Diagrama ORTEP de la sal **O8(AS)₂** mostrando contornos elipsoidales con un nivel de probabilidad del 50%. Se han omitido los H, excepto de los centros estereogénicos, para una mayor claridad.

II.3.4. Influencia de diferentes hidrazonas.

Una vez seleccionadas las condiciones óptimas de reacción, se emplearon en las reacciones llevadas a cabo con diversas α -cetohidrazonas para evaluar la influencia del grupo amino ($Z = NR^1R^2$) en la reactividad y enantioselectividad de la reacción aldólica cruzada con **6a** (*Esquema II.17*).



Esquema II.17

En primer lugar se analizó la repercusión de cambios electrónicos y estructurales de diversos grupos *N,N*-dialquilamino cíclicos. Así, el efecto de reemplazar el anillo de piperidina por el de morfolina (entradas 1-2, *Tabla II.5*) se tradujo en una ligera mejora en términos de reactividad, del 94% al 98%. Sin embargo, la incorporación de grupos metilo en las posiciones 2 y 6 del anillo piperidínico o el aumento (azepano) o disminución (pirrolidina) del tamaño del ciclo con respecto al de piperidina fue en detrimento de la reactividad, necesiéndose superiores cargas catalíticas (20 mol%) y 7 días para completar las reacciones, que dieron lugar a los aductos (S)-**7Ca-Ea** también con menores enantioselectividades (83-89% ee) (entradas 3-5).

Tabla II.5. Variación de reactividad y enantioselectividad empleando distintas α -cetohidrazonas.^a

Entrada	3	7	t [días]	Rdto. [%] ^b	ee [%] ^c
1	3A	(<i>S</i>)- 7Aa	2	94	92
2	3B	(<i>S</i>)- 7Ba	2	98	93
3 ^d	3C	(<i>S</i>)- 7Ca	7	98	83
4 ^d	3D	(<i>S</i>)- 7Da	7	94	89
5 ^d	3E	(<i>S</i>)- 7Ea	7	99	83
6 ^d	3F	(<i>S</i>)- 7Fa	3	99	78
7	3G	(<i>S</i>)- 7Ga	2	98	92
8	3H	(<i>S</i>)- 7Ha	2	99	88
9 ^d	8	(<i>S</i>)- 9	3	98	86
10 ^e	3A	(<i>S</i>)- 7Aa	2	99	92
11 ^e	3B	(<i>S</i>)- 7Ba	2	98(47) ^f	92(>99) ^f
12 ^e	3G	(<i>S</i>)- 7Ga	2	84	93

^aLas reacciones se llevaron a cabo con **3** (0.4 mmol), **6a** (0.2 mmol), y **O8(AS)₂** (10 mol%) en tolueno/H₂O (8:1, 1.0 M) a t.a. ^bRdto. del producto aislado tras cromatografía en columna. ^cDeterminado mediante HPLC ^d20 mol% de **O8(AS)₂**. ^eEscala de reacción a 2 mmol. ^f Rdto. y ee tras recristalización.

La α -cetohidrazona derivada de dibencilhidrazina **3F**, también requirió un 20 mol% de carga catalítica, proporcionando, tras 3 días, **7Fa** con un 99% de rendimiento, aunque con la peor enantioselectividad de esta serie (78% ee) (entrada 6).

Por otra parte, las α -cetohidrazonas que presentan al menos un fenilo como sustituyente en el nitrógeno amínico **3G** (NPhMe) y **3H** (NPh₂) proporcionan una reactividad similar a **3A** y **3B**, aislándose de forma cuantitativa los trifluorometilalcoholes (*S*)-**7Ga** y (*S*)-**7Ha** y con enantioselectividades del 92 y 88%, respectivamente (entradas 7-8).

El grupo amino se pudo sustituir por un *O*-bencilo (entrada 9), ofreciendo la oxima **8** un nivel de reactividad similar a **3F** (NBn₂), que permitió la obtención del

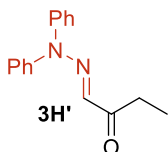
alcohol **9** con un 98% de rendimiento y 86% ee tras 3 días de reacción y empleando un 20 mol% de carga catalítica.

Con la intención de extender la reactividad a cetohidrazonas ramificadas en α respecto al grupo carbonilo, se evaluó el comportamiento del compuesto **3H'**,⁵² aunque desafortunadamente este tipo de pronucleófilos suponen una limitación para este proceso.

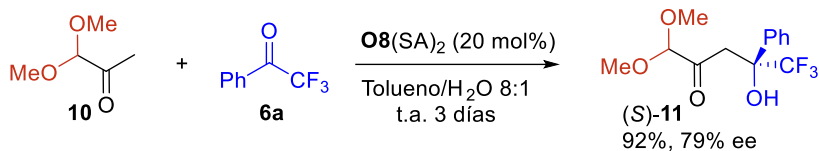
Para demostrar el valor sintético de la metodología desarrollada, se llevó a cabo un escalado de la reacción hasta 2 mmol con las α -cetohidrazonas **3A**, **3B** y **3G** y empleando las condiciones óptimas (entradas 10-12, *Tabla II.5*). De este modo, los TFMAAs (*S*)-**7Aa** y (*S*)-**7Ba** se aislaron cuantitativamente y (*S*)-**7Ga** con un 84% de rendimiento, manteniéndose en los tres productos las enantioselectividades de la escala 0.2 mmol. Además, (*S*)-**7Ba** se aisló de forma enantiopura (>99% ee) tras una recristalización.

Dado que las hidrazonas pueden considerarse como grupos carbonilos enmascarados, se realizó un experimento a modo comparativo en el que se usó el dimetilacetal de pivaldehído **10** como pronucleófilo. Empleando las condiciones óptimas y 20 mol% de **O8(SA)₂** se obtuvo el correspondiente aducto **11**⁵³ con un 92% de rendimiento y un 79% de exceso enantiomérico tras 3 días de reacción (*Esquema II.18*), lo que confirma la idoneidad de las hidrazonas óptimas **3A**, **3B** y **3G** como pronucleófilos de la metodología catalítica desarrollada.

⁵² La cetohidrazona **3H'** no presenta reactividad en este contexto. Se empleó un 20% de carga catalítica durante 3 días e incluso se aumentó a 60 °C la temperatura de reacción sin resultado satisfactorio.



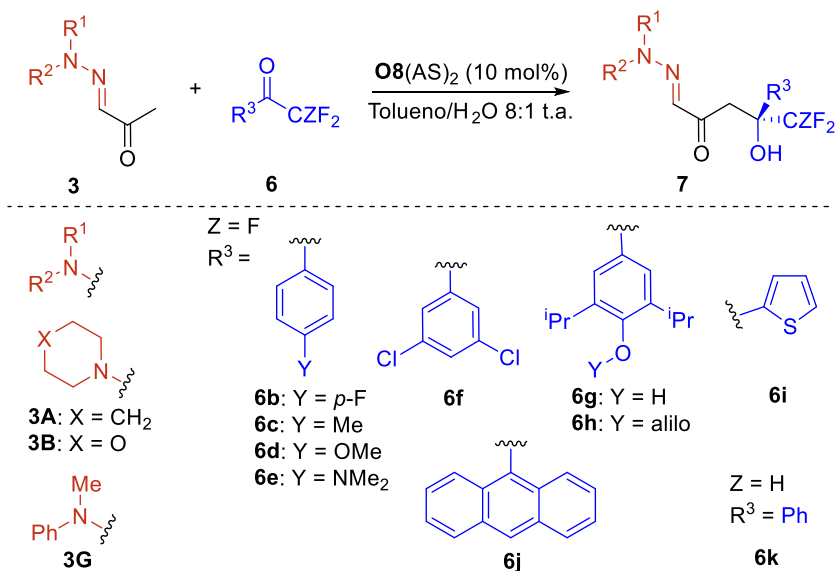
⁵³ El compuesto **11** ya había sido sintetizado con un 95% de rendimiento y 59% ee, empleando un 20 mol% de una sal tipo diamina primaria-terciaria/TfOH. Ver: S. Luo, H. Xu, L. Chen and J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1775–1778.



Esquema II.18

II.3.5. Extensión y limitaciones de la reacción con TFMCs diferentemente sustituidas

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la TFMC **6a** con las α -cetoimidrazonas seleccionadas **3A**, **3B** y **3G** se evaluó el comportamiento de diferentes TFMCs arílicas **6b-j** (Esquema II.19), obteniéndose los correspondientes alcoholes **(S)-7**, en general, con altos rendimientos (83-99%) y excesos enantioméricos (85-95% ee) (Tabla II.6).



Esquema II.19

Entre las TFMCs arílicas más reactivas se encuentran las que presentan grupos electroattractores, como la **6b** ($p\text{-F-Ph}$) y **6f** (3,5-dicloro- Ph), que tras 1-2 días de reacción proporcionan los productos **(S)-7Ab**, **(S)-7Bb**, **(S)-7Gb** y **(S)-7Bf** con muy

buenos rendimientos (92-98%) y las enantioselectividades más altas de la serie (94-95% ee) (entradas 1-3 y 9, **Tabla II.6**).

Aunque se necesitan tiempos de reacción más largos (2-3 días), el uso de TFMCs arílicas con grupos electrodonadores no supone una limitación, como lo demuestran los resultados obtenidos con **6c** (*p*-Me-Ph, entradas 4-6) y **6d** (*p*-MeO, entrada 7), con rendimientos y enantioselectividades excelentes (93-99%, 90-95% ee).

Tabla II.6. Influencia de diferentes TFMCs aromáticas.^a

Entrada	3	6	7	t [días]	Rdto. [%] ^b	ee [%] ^c
1	3A	6b	(<i>S</i>)- 7Ab	1	93	94
2	3B	6b	(<i>S</i>)- 7Bb	1	98	94
3	3G	6b	(<i>S</i>)- 7Gb	1	92	95
4	3A	6c	(<i>S</i>)- 7Ac	3	93	92
5	3B	6c	(<i>S</i>)- 7Bc	2	94	92
6	3G	6c	(<i>S</i>)- 7Gc	2	99	90
7 ^c	3B	6d	(<i>S</i>)- 7Bd	3	96	95
8	3B	6e	(<i>S</i>)- 7Be	5	n.r.	--
9	3B	6f	(<i>S</i>)- 7Bf	2	98	95
10	3A	6g	(<i>S</i>)- 7Ag	5	n.r.	--
11 ^d	3A	6h	(<i>S</i>)- 7Ah	5	83	90
12 ^d	3G	6h	(<i>S</i>)- 7Gh	5	92	92
13	3B	6i	(<i>S</i>)- 7Bi	2	94	83
14	3B	6j	(<i>S</i>)- 7Bj	5	n.r.	--
15 ^d	3B	6k	(<i>S</i>)- 7Bk	2	98	88

^aLas reacciones se llevan a cabo con **3** (0.4 mmol), **6** (0.2 mmol), y **O8(AS)₂** (10 mol%) en tolueno/H₂O 8:1 (1.0 M) a t.a. ^bRendimiento del producto aislado tras cromatografía en columna. ^cDeterminado mediante HPLC. ^d20 mol% de **O8(AS)₂**.

Destacaremos los ejemplos que corresponden a la TFMC **6h** derivada del propofol⁵⁴ (entradas 11 y 12), obtenida tras la protección del grupo hidroxilo de **6g**

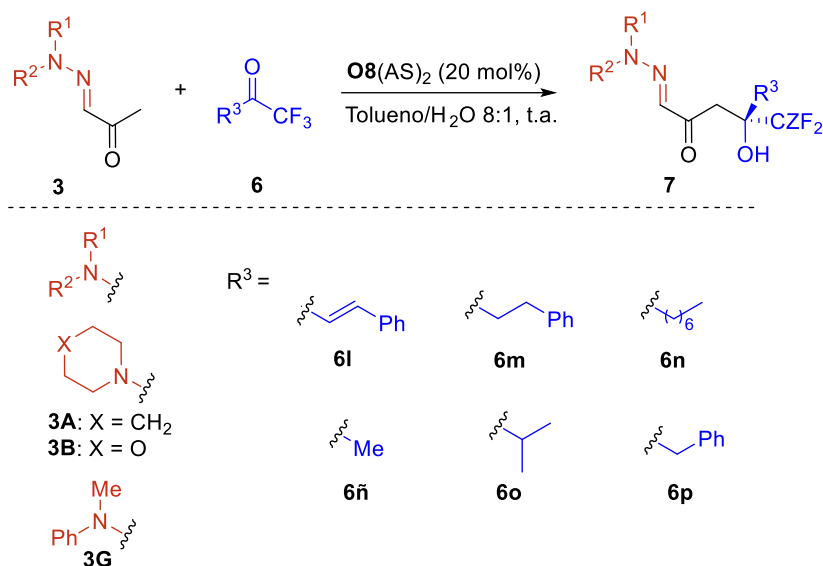
⁵⁴ D. S. Stewart, P. Y. Savechenkov, Z. Dostalova, D. eC. Chiara, R. Ge, D. E. Raines, J. B. Cohen, S. A. Forman, K. S. Bruzik, K. W. Miller, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 8124–8135.

(entrada 10). De esta forma, empleando mayor carga catalítica (20 mol%) y tiempo de reacción (5 d) se aislaron (*S*)-**7Ah** y (*S*)-**7Gh** con buenos rendimientos (83-92%) y enantioselectividades (90-92% ee).

Por otro lado, la TFMC heteroaromática **6i** y la difluorometilcetona **6k** (entradas 13 y 15) presentaron una reactividad similar a **6c** (*p*-Me-Ph) y proporcionaron los correspondientes aldoles (*S*)-**7Bi** y (*S*)-**7Bk** con buenos rendimientos (94-98%) y enantioselectividades ligeramente inferiores (83-88% ee).

Finalmente, TFMCs arílicas con grupos fuertemente electrodonadores, como **6e** (*p*-Me₂N-Ph), o muy voluminosas, como la derivada de antraceno **6j**, no reaccionaron con los intermedios β-amino aza-dienamina (entradas 8 y 14).

También se evaluaron diferentes TFMCs alifáticas (*Esquema II.20*), que en general reaccionan más lentamente que las aromáticas, requiriendo un 20 mol% de carga catalítica y tiempos de reacción de 5 a 7 días. Como ejemplos representativos, **6m** (R³ = CH₂CH₂Ph) y **6n** (R³ = *n*-heptilo) proporcionaron los correspondientes aldoles (*S*)-**7Am** y (*S*)-**7Gn** con buenos rendimientos (90 y 81%) y 87% de exceso enantiomérico en ambos casos (entradas 2 y 3, *Tabla II.7*).



Esquema II.20

Desafortunadamente, trifluorometilcetonas que contenían otras cadenas alquílicas como metilo (**6ñ**), isopropilo (**6o**) o bencilo (**6p**) no dieron lugar a resultados satisfactorios por falta de reactividad (entradas 4-6).

Tabla II.7. Influencia de otras TFMCs.^a

Entrada	3	6	7	t [días]	Rdto. [%] ^b	ee [%] ^c
1 ^d	3B	6l	(<i>S</i>)- 7Bl	2	85	91
2	3A	6m	(<i>S</i>)- 7Am	5	90	87
3	3G	6n	(<i>S</i>)- 7Gn	7	81	87
4	3B	6ñ	(<i>S</i>)- 7Bñ	5	n.r.	--
5	3B	6o	(<i>S</i>)- 7Bo	5	n.r.	--
6	3A	3p	(<i>S</i>)- 7Ap	5	12 ^e	67

^aLas reacciones se llevaron a cabo con **3** (0.4 mmol), **6** (0.2 mmol), y **O8(AS)₂** (10 mol%) en tolueno/H₂O (8:1, 1.0 M) a t.a. ^bRendimiento del producto aislado tras cromatografía en columna. ^cDeterminado mediante HPLC. ^d10 mol% de **O8(AS)₂**. ^eEstimado por ¹H-RMN.

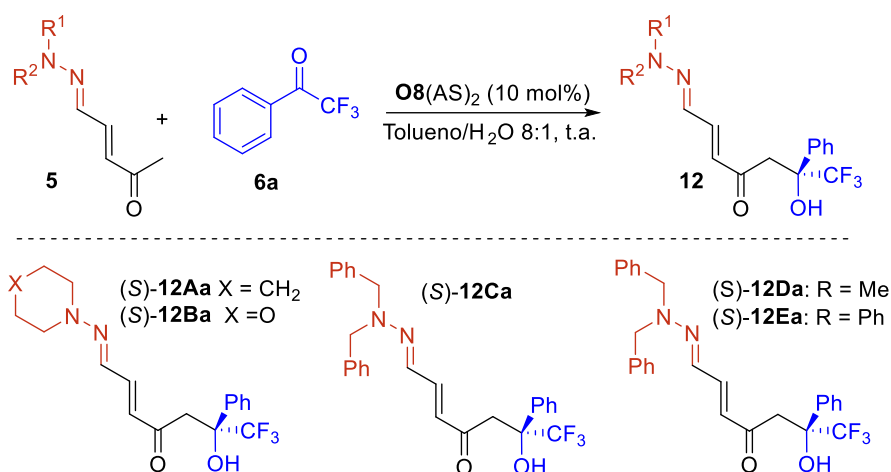
Como ejemplo interesante se evaluó la TFMC α - β insaturada **3l**, sustrato para el que se han descrito tanto adiciones de tipo Michael⁵⁵ como adiciones 1,2.⁵⁶ En el presente sistema catalítico se obtiene el aldol (*S*)-**7Bl** con un 85% de rendimiento y 91% ee (entrada 1, **Tabla II.7**).

⁵⁵ a) P. Li, Z. Chai, S.-L. Zhao, Y.-Q. Yang, H.-F. Wang, C.-W. Zheng, Y.-P. Cai, G. Zhao, S.-Z. Zhu *Chem. Commun.* **2009**, 7369–7371. b) L. C. Morrill, J. Douglas, T. Lebl, A. M. Z. Slawin, D. J. Fox, A. D. Smith, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4146–4155.

⁵⁶ a) Z.-J. Liua, J.-T. Liu, *Chem. Commun.* **2008**, 5233–5235. b) S. Crotti, G. Belletti, N. D. Iorio, E. Marotta, A. Mazzanti, P. Righi, G. Bencivenni, *RSC Adv.* **2018**, *8*, 33451–33458

II.3.6. Extensión a γ -cetohidrazonas α,β -insaturadas.

Finalmente, se estudió la influencia de un doble enlace C=C adicional entre el grupo hidrazono y el grupo ceto. Un primer conjunto de γ -cetohidrazonas α,β -insaturadas **5**, que contenían los grupos amino (NR¹R²) más representativos, se estudió en la reacción aldólica con la 2,2,2-trifluoroacetofenona (**6a**) empleando las condiciones previamente optimizadas (*Esquema II.21*).



Esquema II.21

Los resultados obtenidos mostraron una tendencia diferente con respecto a la reactividad de α -cetohidrazonas: las hidrazonas derivadas de piperidina (**5A**) y morfolina (**5B**) presentaron la reactividad más baja de la serie (entradas 1 y 2, *Tabla II.8*), requiriendo 20 mol% de **O8(SA)**₂ y tiempos de reacción más prolongados (hasta 7 días para **5A**). En estas condiciones se obtuvieron los correspondientes aldoles (S)-**12Aa** y (S)-**12Ba** con rendimientos de bajos a moderados (26-58%) y buenas enantioselectividades (88-89% ee).

Tabla II.8. Extensión de la reactividad a γ -cetohidrazonas α,β -insaturadas.^a

Entrada	5	12	t [días]	Rdto. [%] ^b	ee [%] ^c
1 ^d	5A	(<i>S</i>)- 12Aa	7	26	89
2 ^d	5B	(<i>S</i>)- 12Ba	3	58	88
3	5C	(<i>S</i>)- 12Ca	2	94	90
4 ^e	5C	(<i>S</i>)- 12Ca	2	97	90
5	5D	(<i>S</i>)- 12Da	2	75	86
6	5E	(<i>S</i>)- 12Ea	2	94	90
7 ^e	5E	(<i>S</i>)- 12Ea	2	97	90

^aLas reacciones se llevaron a cabo con **5** (0.4 mmol), **6a** (0.2 mmol), y **O8(AS)**₂ (10 mol%) en tolueno/H₂O (8:1, 1.0 M) a t.a. ^bRdto. del producto aislado tras cromatografía en columna. ^cDeterminado mediante HPLC. ^d20 mol% de **O8(AS)**₂. ^eEscala de 2 mmol.

Sin embargo, las γ -cetohidrazonas acíclicas que presentan algún anillo aromático mostraron mayor reactividad (entradas 3, 5 y 6, **Tabla II.8**). La derivada de dibencilhidrazina (**5C**) y las derivadas aromáticas **5D** (NPhMe) y **5E** (NPh₂) requirieron de un 10 mol% de **O8(SA)**₂ y tras dos días de reacción proporcionaron los correspondientes aldoles (*S*)-**12Ca**, (*S*)-**12Da** y (*S*)-**12Ea** con rendimientos más elevados (75-94%) y buenas enantioselectividades (86-90% ee). Además, la reacción también se pudo escalar (2 mmol) para la síntesis de (*S*)-**12Ca** y (*S*)-**12Ea** (entradas 4 y 7, respectivamente).

II.3.7. Transformaciones

La elevada funcionalidad que presentan los TFMA 7 y 12 ofrecen un amplio abanico de posibles transformaciones: Derivatizaciones del fragmento hidrazona, reacciones de Wittig o reducciones del grupo carbonilo, cicloadiciones del sistema heterodiénico, ciclaciones intramoleculares, etc. (**Figura II.5**). En este trabajo fijamos nuestro interés en reacciones que suponen la liberación del grupo carbonilo (a aldehído o ácido) y otras reacciones características del fragmento hidrazona (trifluorometilaciones del enlace C=N, rupturas del enlace N-N o reacciones de tipo oxi-Cope).

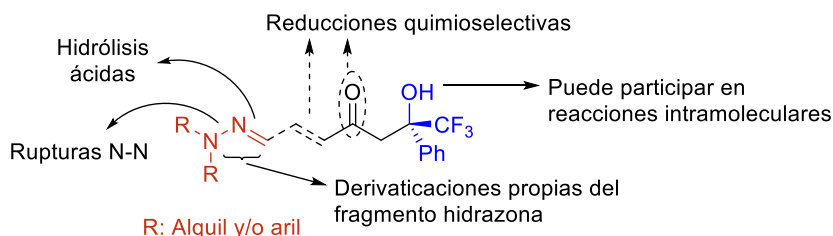


Figura II.5

Para abordar dichas transformaciones se seleccionaron los trifluorometilalcoholes que se habían aislado con mayor pureza enantiomérica: **7Ba** (>99% ee), **12Ca** (90% ee) y **12Ea** (90% ee).

II.3.7.1. Ensayos de hidrólisis del grupo hidrazona

- Hidrólisis ácida en condiciones estándar:

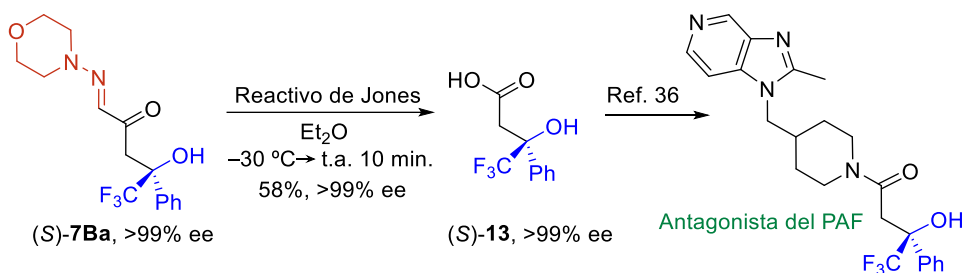
Los intentos de hidrólisis directa del fragmento hidrazona empleando condiciones de reacción habituales⁵⁷ o en presencia de sales de Cu⁵⁸ resultaron infructuosos con cualquiera de los TFMA seleccionados, manteniendo intacta la función hidrazona o dando lugar a mezclas complejas al aumentar la temperatura de reacción.

- Hidrólisis ácida en condiciones oxidantes:

⁵⁷ Mezclas 1:1 de HCl (5.0 M en H₂O) y Et₂O.

⁵⁸ Mismas condiciones a escala 0.2 mmol que las descritas en *Chem.Comm.* **2008**, *54*, 12511–12514.

El uso de una mezcla sulfocrómica sobre (*S*)-**7Ba** a baja temperatura permitió obtener el ácido β -hidroxicarboxílico (*S*)-**13** ópticamente puro y con un rendimiento del 58%⁵⁹ (*Esquema II.22*). Este ácido es un intermedio clave para la síntesis del antagonista del factor activador de plaquetas PAF, al que se puede acceder tras condiciones de acoplamiento peptídico con el correspondiente fragmento piperidínico.⁶⁰



Esquema II.22

- Hidrolisis ácida en condiciones reductoras:

Por otra parte, los sistemas de γ -cetohidrazonas α,β -insaturadas en los aductos **12** son precursores directos de compuestos 1,4-dicarbonílicos, intermedios de gran utilidad sintética y cuya obtención requiere de estrategias menos directas tipo *umpolung*, de ahí la importancia de la siguiente transformación (*Esquema II.23*), que es selectiva y exclusiva de *N,N*-dialquilhidrazonas α,β -insaturadas.⁶¹

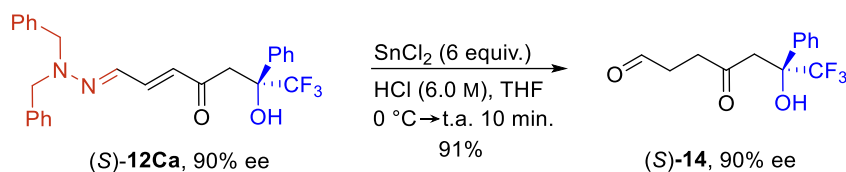
El empleo de un medio acuoso ácido y reductor (SnCl_2), que en una sola etapa provoca la reducción de la olefina e hidrólisis de la hidrazona (*S*)-**12Ca**, proporciona el compuesto 1,4-dicarbonílico (*S*)-**14** con un 91% de rendimiento y sin alteraciones de la enantioselectividad de la que se partía (90% ee). La aplicación de estas

⁵⁹ Se intentaron ozonólisis oxidantes (H_2O_2) para obtener ese mismo ácido, sin obtener resultados satisfactorios.

⁶⁰ E. Carceller, M. Merlos, M. Giral, D. Balsa, J. García-Rafanell, J. Forn, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 487–493. Síntesis racémica de PAF: W. Jingjing, L. Feng, X. Yan, W. Juan, W. Ziyang, Y. Chengyu, L. Lantao, *Chin. J. Org. Chem.*, **2018**, 38, 1155–1164.

⁶¹ a) T. Severin, R. Adam, H. Lerche, *Chem. Ber.* **1975**, 108, 1756–1767. b) J. Chen, A. Burghart, A. Derecskei-Kovacs, K. Burgess, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2900–2906.

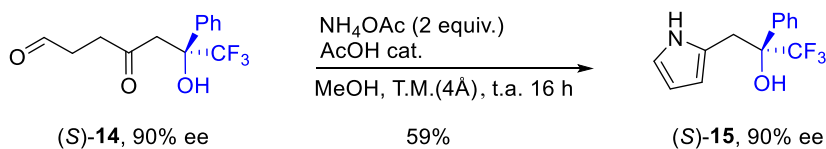
condiciones de reacción a la *N,N*-difenílhidrazona (*S*)-**12Ea** no produjo el compuesto 1,4 dicarbonílico buscado.



Esquema II.23

En esta transformación, que involucra dos reacciones one-pot, la presencia de SnCl_2 es clave. De hecho, esta hidrólisis en ausencia de SnCl_2 no dio lugar al correspondiente γ -cetoaldehído α,β -insaturado, manteniéndose inalterado el compuesto de partida u obteniéndose un crudo complejo al aumentar la temperatura del medio ($60\text{ }^\circ\text{C}$).

El compuesto 1,4-dicarbonílico (*S*)-**14** resulta de gran interés en la síntesis de heterociclos. Por ello, se sintetizó el pirrol (*S*)-**15**, con un rendimiento moderado (59%), empleando condiciones suaves de reacción (**Esquema II.24**).

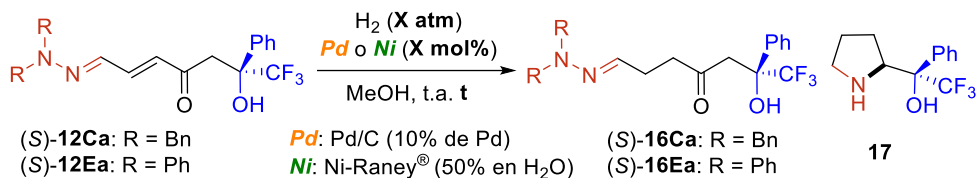


Esquema II.24

II.3.7.2. Ensayos de hidrogenación/ hidrogenólisis

También nos propusimos la transformación del grupo hidrazono en los aductos **12** en las correspondientes aminas, con objeto de promover una condensación intramolecular con el carbonilo de la posición γ , que debería dar lugar a pirrolidinas de elevado valor sintético. Para ello, se exploraron condiciones de reducción del grupo hidrazono para generar una hidrazina y potencialmente una amina (hidrogenólisis del enlace N-N), condiciones en las que también se reduciría el fragmento olefínico.

Para ello se realizaron diversos ensayos de hidrogenación/hidrogenólisis de los compuestos (*S*)-**12Ca** y (*S*)-**12Ea** empleando cantidades catalíticas de Pd/C o el reductor comercial de Ni-Raney[®] y diferentes presiones de H₂ (*Esquema II.25, Tabla II.9*).



Esquema II.25

Comenzando por las hidrogenaciones con Pd/C, se observó que para el compuesto (*S*)-**12Ca** (Bn₂N) se necesitaron presiones de H₂ de 20 bares para observar algo de reactividad (entrada 1 vs 2, *Tabla II.9*), aislándose con bajo rendimiento (17%) el producto correspondiente a la hidrogenación del doble enlace (*S*)-**16Ca**. Sin embargo, (*S*)-**12Ea** (Ph₂N) mostró una mayor reactividad, ya que en 3 h y a presiones de 1 bar de H₂ se observó como producto mayoritario la pirrolidina **17**. Sin embargo, no se observó una mayor evolución hacia la pirrolidina después de 14 h., aislándose con rendimientos bajos los compuestos (*S*)-**16Ea** y **17** (entrada 3). Por ello, el siguiente ensayo se realizó a 20 bares de H₂ obteniéndose la pirrolidina **17** con un 39% de rendimiento y como mezcla de diastereoisómeros (entrada 4).⁶²

⁶² Con tiempos de reacción más largos la mezcla se volvía demasiado compleja. También se intentó con una mayor carga catalítica (20% Pd/C) obteniendo resultados similares.

Tabla II.9. Hidrogenaciones de los compuestos (*S*)-**12Ca** y (*S*)-**12Ea**.^a

Entrada	12	<i>Metal</i>	H ₂ (bar)	t [h]	16 [%] ^b	17 [%] ^c
1	12Ca	<i>Pd</i>	1	3	--	--
2	12Ca	<i>Pd</i>	20	3	17%	--
3	12Ea	<i>Pd</i>	1	14	27% ^c	30%
4	12Ea	<i>Pd</i>	20	7	11% ^c	39%
5	12Ca	<i>Ni</i>	1	2	37%	--
6	12Ca	<i>Ni</i>	20	3	28%	trazas
7	12Ea	<i>Ni</i>	1	3	97%	--
8	12Ea	<i>Ni</i>	20	3	85%	trazas

^aLas reacciones se llevaron a cabo con **12** (0.2 mmol cuando se tiene 1 bar de H₂, 0.4 mmol cuando se tiene 20 bar de H₂), y Pd/C (10 mol%) o Ni-Raney[®] (0.1g/mmol de **12**) en MeOH (0.1 M) a t.a. ^bRdto. del producto aislado. ^cRdto. aproximado tras cromatografía en columna, contiene impurezas.

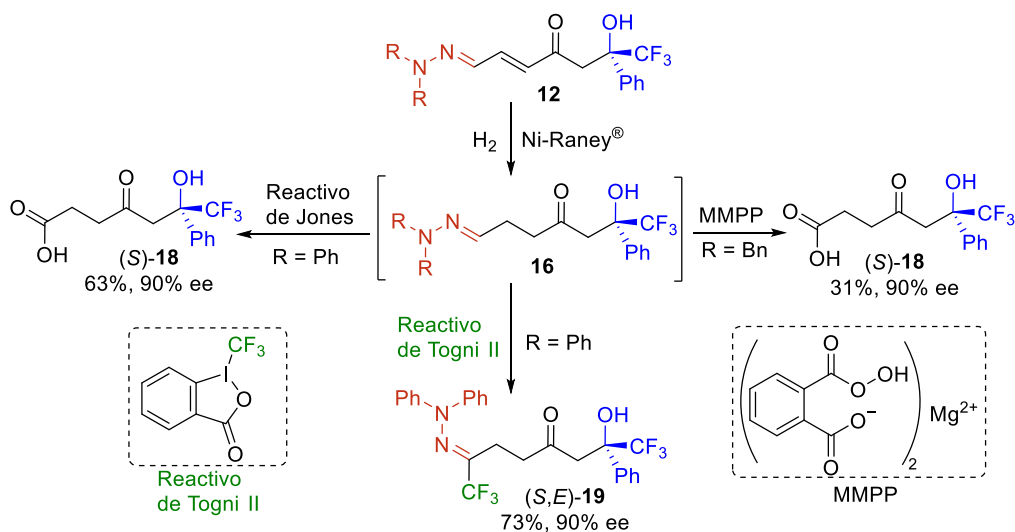
La pirrolidina **17**, mostró ser inestable a la purificación por cromatografía en columna. Como alternativa se llevaron a cabo ensayos de hidrogenación con Pd/C en presencia de Boc₂O con el objetivo de estabilizar la amina de la pirrolidina que se va generando, aunque desafortunadamente, debido a la complejidad de los crudos de reacción, no se pudo identificar el producto deseado.

Empleando el reactivo comercial Ni-Raney[®], se observó una hidrogenación selectiva del doble enlace olefínico de ambos compuestos (*S*)-**12Ca'** y (*S*)-**12Ea'** (entradas 5-8). La hidrogenación de (*S*)-**12Ea'** (Ph₂N) resultó ser muy limpia (entrada 7, **Tabla II.9**), pudiéndose aislar (*S*)-**12Ea'** con un rendimiento casi cuantitativo (97%).

II.3.7.3. Obtención de los compuestos (*S*)-**18** y (*S,E*)-**19**.

La hidrogenación comentada con Ni-Raney[®] se aprovechó para, en una estrategia de dos etapas de reacción, obtener dos productos de elevado valor sintético,

el γ -cetoácido (*S*)-**18** y el compuesto doblemente trifluorometilado (*S,E*)-**19** (*Esquema II.26*).



Para la obtención de (*S*)-**18**, simplemente hubo que aplicar las condiciones de oxidación de Jones, que se emplearon con anterioridad, sobre el intermedio (*S*)-**16Ea**, aislándose el ácido deseado con un buen rendimiento global del 63%.

En la síntesis de (*S*)-**19** se sometió al intermedio (*S*)-**16Ea** a una trifluorometilación electrofílica empleando el reactivo de Togni II y Cu(I),⁶³ obteniéndose la hidrazona bis-trifluorometilada con un rendimiento del 73% (2 pasos) y sin racemización (90% ee).

Por otra parte, a partir del intermedio (*S*)-**16Ca** se intentó obtener el correspondiente nitrilo mediante un reordenamiento oxi-Cope empleando el reactivo MMPP (monoperoxifalato de magnesio), obteniéndose tras la elaboración de la reacción (medio acuoso) un 13% del cetoácido (*S*)-**18**.

⁶³ A. Prieto, M. Landart, O. Baudoin, N. Monteiro, D. Bouyssia, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2939–2943. b) A. Prieto, O. Baudoin, D. Bouyssia, N. Monteiro, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 869–881

II.3.8. Determinación de las configuraciones absolutas

Los compuestos (*S*)-**7Ba**, (*S*)-**7Ga** y (*S*)-**12Ea** proporcionaron cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X, permitiendo determinar la configuración absoluta de cada uno de ellos.

A partir de la estructura de rayos X de (*S*)-**7Ba** se determinó, inequívocamente, la configuración absoluta (*S*) (*Figura II.6*). Esta configuración coincidió con la obtenida por correlación química para el compuesto (*S*)-**13**, sintetizado a partir de (*S*)-**7Ba** (*Figura II.7*).

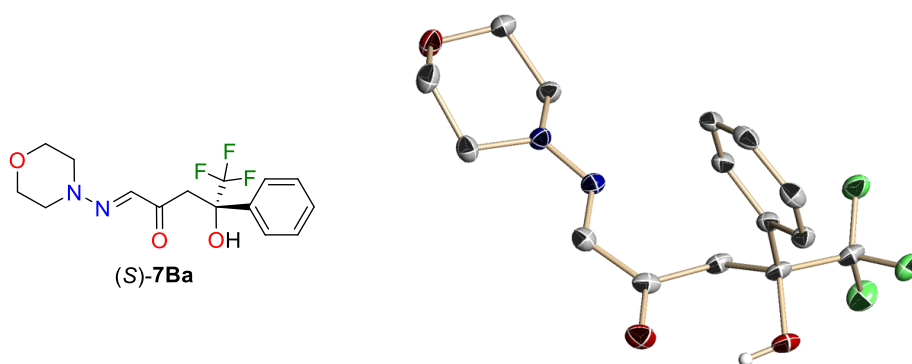


Figura II.6. Diagrama ORTEP de (*S*)-**7Ba** mostrando contornos elipsoidales con un nivel de probabilidad del 50%. Se han omitido los H, excepto el del OH, para una mayor claridad.

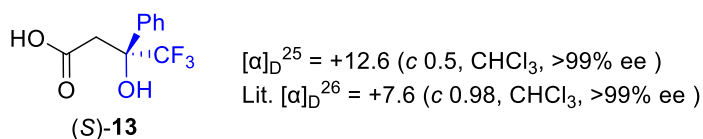


Figura II.7. Comparación del valor de rotación óptica de (*S*)-**13** con su valor descrito en la bibliografía.⁶⁴

La misma configuración absoluta (*S*) se observó en los TFMA (*S*)-**7Ga** y (*S*)-**12Ea** (*Figuras II.8* y *II.9*, respectivamente), ambos con al menos un fenilo unido al N amínico del grupo hidrazona y además, en (*S*)-**12Ea** que presenta un doble enlace C=C entre el grupo cetona e hidrazona. Esto sugiere que, independientemente de la

⁶⁴ Z. Jing, X. Bai, W. Chen, G. Zhang, B. Zhu, Z. Jiang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2, 260–263.

cetohidrazona empleada, se tiene un transcurso uniforme de la reacción, por lo que se asignó la configuración (*S*) al resto de compuestos **7**, **12** y sus derivados.

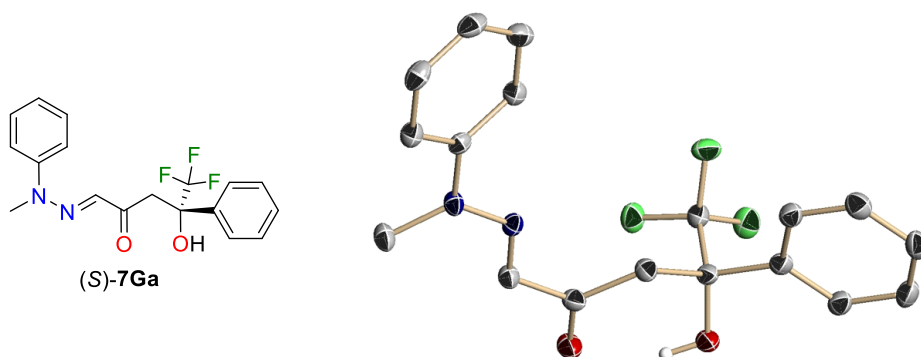


Figura II.8. Diagrama ORTEP de (*S*)-**7Ga** mostrando contornos elipsoidales con un nivel de probabilidad del 50%. Se han omitido los H, excepto el del OH, para una mayor claridad.

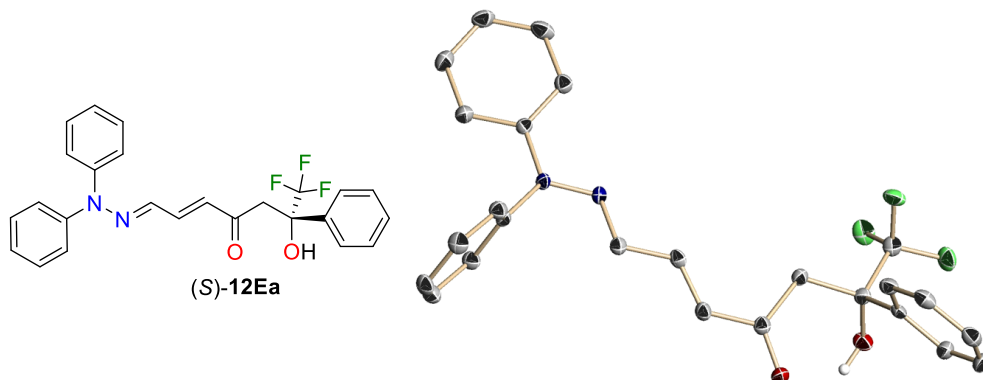


Figura II.9. Diagrama ORTEP de (*S*)-**12Ea** mostrando contornos elipsoidales con un nivel de probabilidad del 50%. Se han omitido los H, excepto el del OH, para una mayor claridad.

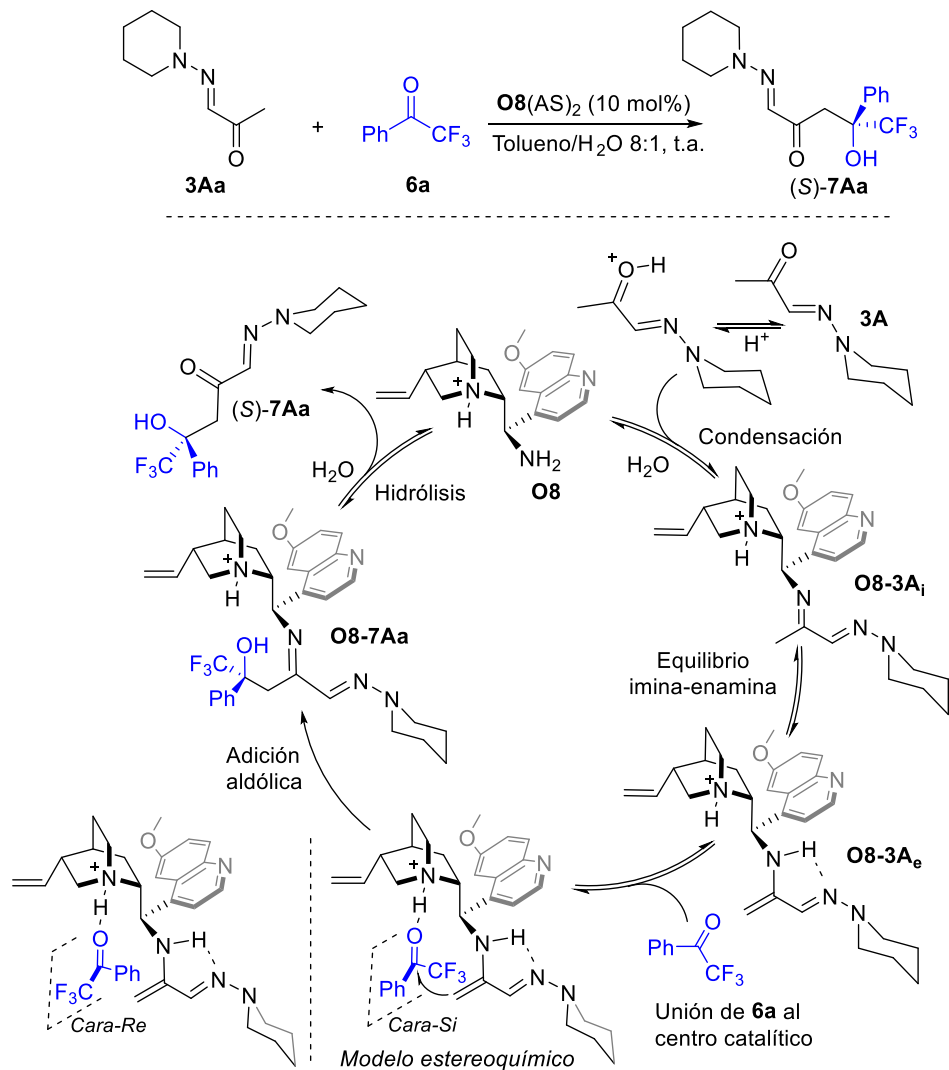
II.3.9. Mecanismo y transcurso estereoquímico de la reacción

Basándonos en estudios mecanísticos que implican intermedios β -amino-aza-dienamina⁶⁵ y modelos estereoquímicos de aminocatalizadores derivados de chinchona,⁶⁶ hemos propuesto un mecanismo de reacción y un modelo estereoquímico para justificar la reactividad y enantioselectividad observadas en las reacciones aldólicas cruzadas desarrolladas en este capítulo (*Esquema II.27*).

En el diseño del ciclo catalítico se ha empleado la reacción aldólica modelo entre **3A** y **6a**, catalizada por **O8(AS)**₂. Dicho ciclo se iniciaría con la condensación, favorecida por el medio ácido, entre la amina primaria **O8** y la cetohidrazona **3A**, generándose la correspondiente imina **O8-3A_i** en equilibrio con el intermedio β -amino-aza-dienamina **O8-3A_e**. Sobre este último tendría lugar la aproximación de **6a** asistida por un enlace de hidrógeno entre el **NH** del fragmento de quinuclidina y el **CQ** de la TFMC. Esta aproximación se realizará de forma en la que el grupo Ph de **6a** presente la menor repulsión estérica, como se muestra en el modelo estereoquímico, o alternativamente estabilizada por interacciones no covalentes. Finalmente, tras la formación del enlace C-C, el intermedio **II-7Aa** sufrirá la correspondiente hidrólisis que regeneraría a **O8** y liberaría al producto (*S*)-**7Aa**.

⁶⁵ Para ver un estudio detallado del mecanismo de reacción en adiciones de α -cetohidrazonas a nitroalquenos, consultar la referencia 11 del apartado **I.1.3**.

⁶⁶ P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748 – 9770.



Esquema II.27

Adicionalmente, se llevó a cabo un experimento para detectar por espectrometría de masas alguno de los intermedios propuestos a partir de una alícuota a las 2 horas de la reacción modelo, detectándose el intermedio que surge de la condensación entre **3A** y **O8** y el intermedio correspondiente a **O8-7Aa** (*Figura II.10*)

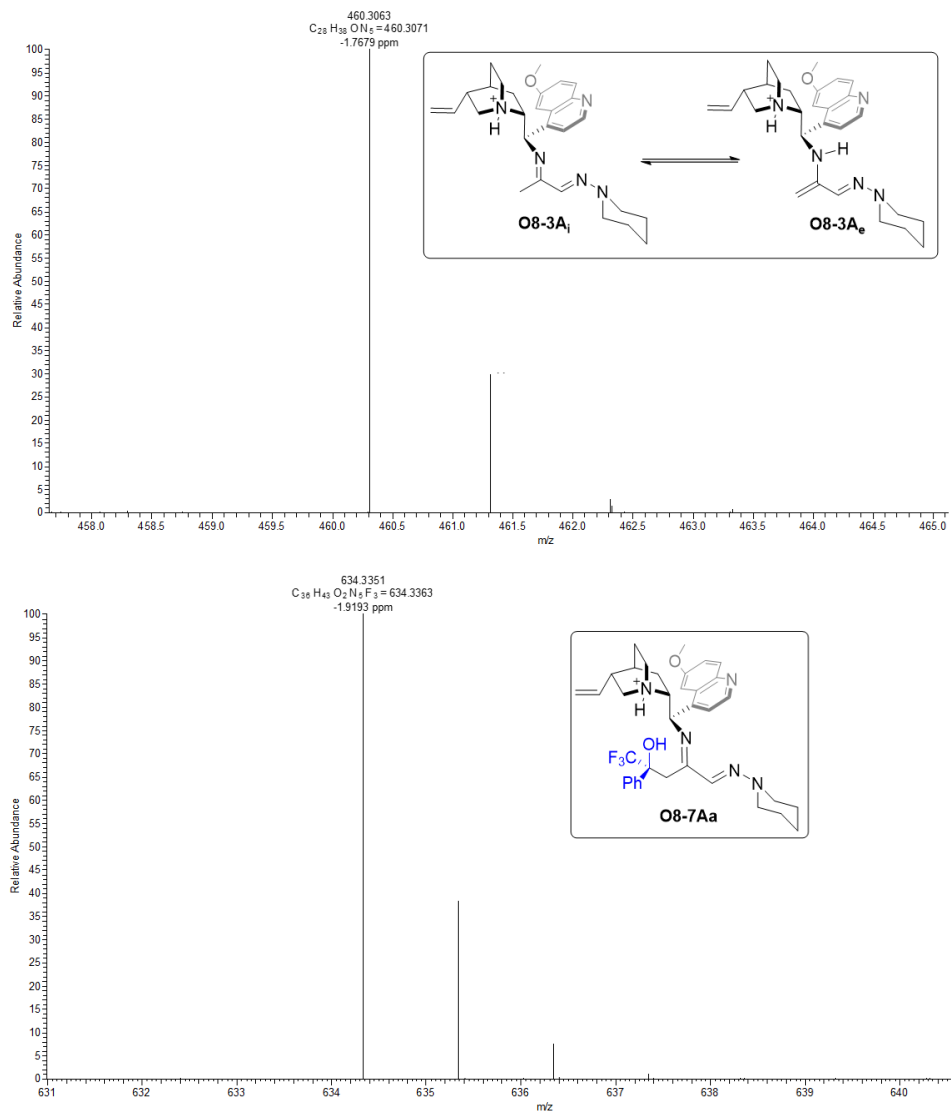


Figura II.10. Selección de dos de los picos mayoritarios del espectro de masas de una alcuota de la reacción modelo analizada por HRMS (ESI).

II.4. Conclusiones

A continuación, se exponen las conclusiones que se extraen del capítulo II de esta Tesis Doctoral:

α -Cetohidrazonas **3** y γ -cetohidrazonas α,β -insaturadas **5** han demostrado ser pronucleófilos adecuados en reacciones aldólicas cruzadas asimétricas con trifluorometilcetonas **6**. La sal **O8(SA)₂**, preparada a partir de una amina primaria derivada de quinidina y ácido salicílico en proporción 1:2, en un medio de reacción tolueno/H₂O (8:1), cataliza dicha reacción proporcionando los correspondientes alcoholes trifluorometilados **7** y **12** con buenos rendimientos y enantioselectividades de buenas a excelentes. Es de destacar que la naturaleza del grupo amino de las cetohidrazonas ejerce una gran influencia en la reactividad y estereoselectividad del proceso.

Además, la alta funcionalidad de los trifluorometilcarbinos, obtenidos mediante esta metodología, junto con transformaciones características del fragmento de hidrazona, han posibilitado el acceso a ácidos carboxílicos, compuestos 1,4-dicarbonílicos y γ -cetoácidos fluorados, precursores clave para la síntesis de moléculas con actividad biológica.

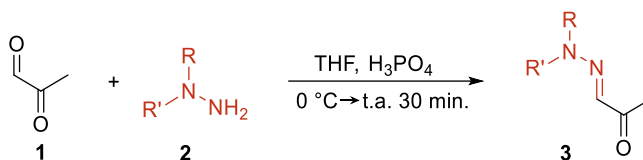
II.5. Parte experimental

II.5.1. Síntesis de materias primas y de catalizadores

Los siguientes compuestos se han preparado de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía:

- Hidrazonas **3A**, **3D**, **3F**, **3H**, **3H'** y **5E**.⁶⁷
- *O*-Benciloxima **8**.⁶⁷
- TFMCs **6l**, **6m**, **6n** y **6o**.⁶⁸
- Organocatalizadores **O1**, **O4**, **O5-8**.⁶⁹

II.5.2. Procedimiento general para la síntesis de α -cetohidrazonas **3**



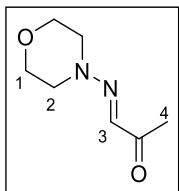
A una disolución de piruvaldehído (**1**) (1.25 mL, 8.0 mmol, 40% en H₂O) y H₃PO₄ (0.39 g, 4.0 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C, se le añade lentamente la hidrazina **2** (8.0 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición de los reactivos (15-30 min., seguimiento por c.c.f.). Finalizada la reacción, ésta se concentra a presión reducida, se neutraliza con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrae con Et₂O (3 x 25 mL). El conjunto de la fase orgánica se lava con NaCl sat. (50 mL), se seca sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (*n*-hexano puro a *n*-hexano/AcOEt 3/1) obteniéndose las α -cetohidrazonas **3**.

⁶⁷ E. Matador, M. G. Retamosa, D. Rohal'ová, J. Iglesias-Sigüenza, P. Merino, R. Fernández, J. M. Lassaletta, D. Monge, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3446–3456.

⁶⁸ **3l**: C. J. Thomson, D. M. Barber, D. J. Dixon, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 2469–2473. **3m**: K. Fuchibe, H. Jyono, M. Fujiwara, T. Kudo, M. Yokota, J. Ichiwaka, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12175–12185. **3n**: D. M. Rudzinski, C. B. Kelly, A. Leadbeater, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9610–9612. **3o**: C. J. Thomson, D. M. Barber, D. J. Dixon, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *131*, 2491–2495.

⁶⁹ **O1**: A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965. **O4**: F. Yu, X. Sun, Z. Jin, S. Wen, X. Liang, J. Ye, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4589–4591. **Ia-c** y **II**: C. Cassani, R. Martín-Rapún, E. Arceo, F. Bravo, P. Melchiorre, *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 325–344.

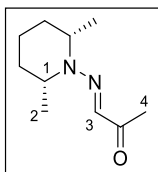
(E)-1-(Morfolinoimino)propan-2-ona, (3B). Siguiendo el procedimiento general



(II.5.2.) y empleando 4-aminomorfolina (0.82 g, 8.0 mmol), el compuesto **3B** se obtiene como un sólido blanco (1.08 g, 86%). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 6.88 (s, 1H, H₃), 3.87 – 3.78 (m, 4H, H₁), 3.32 – 3.23 (m, 4H, H₂), 2.29 (s, 3H, H₄). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃): δ 198.0 (C=O), 132.0 (C₃), 66.1 (C₁), 50.6 (C₂), 24.4 (C₄).

HRMS (ESI): m/z calculada para C₇H₁₂O₂N₂Na [M⁺+Na] 179.0791, encontrada 179.0788.

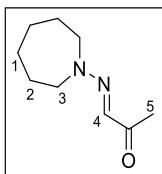
(E)-1-[(*cis*-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)imino]propan-2-ona, (3C). Siguiendo el



procedimiento general (II.5.2.) y empleando 1-amino-*cis*-2,6-dimetilpiperidina (1.03 g, 8.0 mmol), el compuesto **3C** se obtiene como un sólido amarillo intenso (1.61 g, 80%). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 6.75 (s, 1H, H₃), 4.01 – 3.90 (m, 2H, H₁), 2.27 (s, 3H, H₄),

1.88 – 1.76 (m, 3H, H_{pipe}), 1.70 – 1.62 (m, 2H, H_{pipe}), 1.58 – 1.51 (m, 1H, H_{pipe}) 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H₂). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃): δ 198.0 (CO), 127.3 (C₃), 53.5 (C₁), 30.2 (C_{pipe}), 24.1 (C₄), 18.1 (C₂), 14.2 (C_{pipe}). **HRMS** (ESI): m/z calculada para C₁₀H₁₉ON₂ [M⁺+H] 183.1492, encontrada 183.1490.

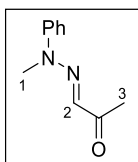
(E)-1-(Azepan-1-ilimino)propan-2-ona, (3E). Siguiendo el procedimiento general



(II.5.2.) y empleando 1-aminoazepano (0.96 g, 8.0 mmol), el compuesto **3E** se obtiene como aceite amarillo intenso (0.69 g, 51%).

¹H-RMN (500 MHz, 60 °C, DMSO-*d*₆) δ 6.58 (s, 1H, H₄), 3.63 – 3.38 (m, 4H, H₃), 2.15 (s, 3H, H₅), 1.78 – 1.66 (m, 4H, H₂), 1.59 – 1.49 (m, 4H, H₁). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, 60 °C, DMSO-*d*₆) δ 194.9 (C=O), 125.6 (C₄), 53.7 (C₃), 27.5 (C₂), 26.2 (C₁), 23.5 (C₅). **HRMS** (ESI): m/z calculada para C₉H₁₆ON₂Na [M⁺+Na] 191.1155, encontrada 191.1152.

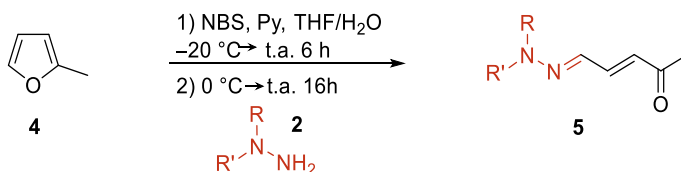
(E)-1-(2-Metil-2-fenilhidraziniliden)propan-2-ona, (3G). Siguiendo el



procedimiento general (II.5.2.) y empleando 1-metil-1-fenilhidrazina (0.98 g, 8.0 mmol), el compuesto **3G** se obtiene como un sólido amarillo (0.97 g, 69%). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.42 – 7.33 (m,

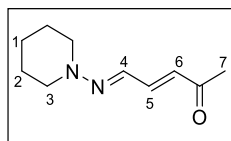
4H, H_{Ph}), 7.14 – 7.05 (m, 1H, H_{Ph}), 6.96 (s, 1H, H₂), 3.38 (s, 3H, H₁), 2.44 (s, 3H, H₃). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 198.1 (C=O), 146.7 (C_{Ar}), 131.3 (C₂), 129.4 (C_{Ar}), 123.6 (C_{Ar}), 117.0 (C_{Ar}), 34.3 (C₁), 24.7 (C₃). HRMS (ESI): m/z calculada para C₁₀H₁₂ON₂Na [M⁺+Na] 199.0842, encontrada 199.0839.

II.5.3. Procedimiento general para la síntesis *one-pot* de γ -cetohidrazonas α,β -insaturadas **5**



A una disolución de 2-metilfurano (**4**) (456 μ L, 5.0 mmol) en THF/H₂O (25 mL, 9/1), en agitación y a -20 °C, se le añade *N*-bromosuccinimida (1.35 g, 7.5 mmol) y piridina (809 μ L, 10.0 mmol). Tras la adición, se deja alcanzar lentamente (6h) la t.a.. A continuación, la reacción se enfría a 0 °C (baño de hielo) y se añade la correspondiente hidrazina **2** (5.0 mmol). La mezcla resultante se deja evolucionar lentamente hasta t.a. Después de 16 h, el crudo de reacción se concentra a presión reducida y se diluye con CH₂Cl₂ (50 mL), se lava con una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10% (3 x 50 mL) y otra de NaCl sat. (50 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 3/1) obteniéndose las γ -cetohidrazonas α,β -insaturadas **5A-D**.

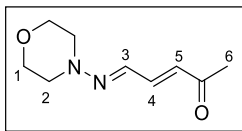
(*3E,5E*)-5-(Piperidin-1-ilimino)pent-3-en-2-ona, (**5A**). Siguiendo el procedimiento



general (II.5.3.) y empleando 1-aminopiperidina (500 μ L, 5.0 mmol), el compuesto **5A** se obtiene como un aceite amarillo (0.60 g, 67%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.35 – 7.29 (m, 1H, H₅), 7.26 – 7.21 (m, 1H, H₄), 6.23 – 6.08 (m, 1H, H₆), 3.33 – 3.24 (m, 4H, H₃), 2.33 (s, 3H, H₇), 1.82 – 1.69 (m, 4H, H₂), 1.68 – 1.56 (m, 2H, H₁). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 198.6 (C=O), 142.8 (C₅), 130.9 (C₄), 128.8 (C₆),

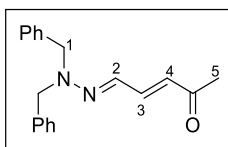
51.2 (C₃), 26.2 (C₇), 24.7 (C₂), 23.6 (C₁). **HRMS** (ESI): m/z calculada para C₁₀H₁₇ON₂ [M⁺+H] 181.1335, encontrada 181.1334.

(3E,5E)-5-(Morfolinoimino)pent-3-en-2-ona, (5B). Siguiendo el procedimiento



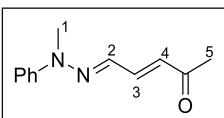
general (**II.5.3.**) y empleando 4-aminomorfolina (497 μ L, 5.0 mmol), el compuesto **5B** se obtiene como un sólido amarillo (0.43 g, 47%). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36 – 7.12 (m, 2H, H₃ y H₄), 6.17 (d, J = 14.9 Hz, 1H, H₅), 3.98 – 3.72 (m, 4H, H₁), 3.35 – 3.09 (m, 4H, H₂), 2.30 (s, 3H, H₆). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 198.4 (C=O), 141.7 (C₄), 133.1 (C₃) 130.6 (C₅), 66.0 (C₁), 50.9 (C₂), 26.5 (C₆). **HRMS** (ESI): m/z calculada para C₉H₁₄O₂N₂Na [M⁺+Na] 205.0947, encontrada 205.0944.

(3E,5E)-5-(2,2-Dibencilhidraziniliden)pent-3-en-2-ona, (5C). Siguiendo el



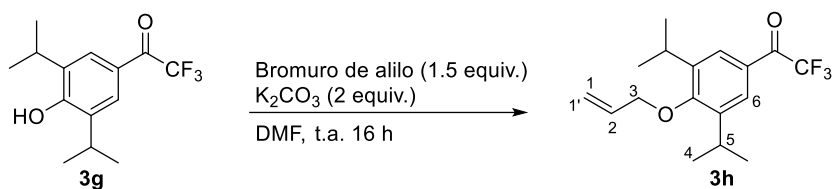
procedimiento general (**II.5.3.**) y empleando *N,N*-dibencilhidrazina (1.10 g, 5.0 mmol), el compuesto **5C** se obtiene como sólido naranja pálido (0.82 g, 56%). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39 – 7.27 (m, 7H, H_{Ph} y H₃), 7.24 – 7.14 (m, 4H, H_{Ph}), 6.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H₂), 5.96 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H₄), 4.60 (s, 4H, H₁), 2.26 (s, 3H, H₅). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 198.4 (C=O), 142.7 (C₃), 136.0 (C_{Ar}), 129.2 (C₄), 128.7 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 57.6 (C₁), 26.4 (C₅). **HRMS** (ESI): m/z calculada para C₁₉H₂₀ON₂Na [M⁺+Na] 315.1468, encontrada 315.1469.

(3E,5E)-5-(2-Metil-2-fenilhidraziniliden)pent-3-en-2-ona, (5D). Siguiendo el



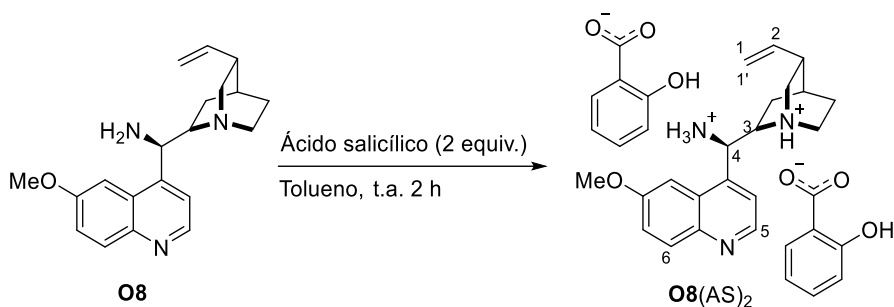
procedimiento general (**II.5.3.**) y empleando 1-metil-1-fenilhidrazina (607 μ L, 5.0 mmol), el compuesto **5D** se obtiene como un sólido amarillo intenso (0.60 g, 59%). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48 – 7.29 (m, 5H, H_{Ph} y H₃), 7.29 – 7.19 (m, 1H, H₂), 7.08 – 6.96 (m, 1H, H_{Ph}), 6.24 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H₄), 3.40 (s, 3H, H₁), 2.33 (s, 3H, H₅). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 198.4 (C=O), 146.8 (C_{Ar}), 142.3 (C₃), 130.9 (C₂), 129.6 (C₄), 129.1 (C_{Ar}), 122.4 (C_{Ar}), 116.2 (C_{Ar}), 33.8 (C₁), 26.6 (C₅). **HRMS** (ESI): m/z calculada para C₁₂H₁₄ON₂Na [M⁺+Na] 225.0998, encontrada 225.0997.

II.5.4. Síntesis de 1-[4-(aliloxi)-3,5-diisopropilfenil]-2,2,2-trifluoroetan-1-ona, (6h)



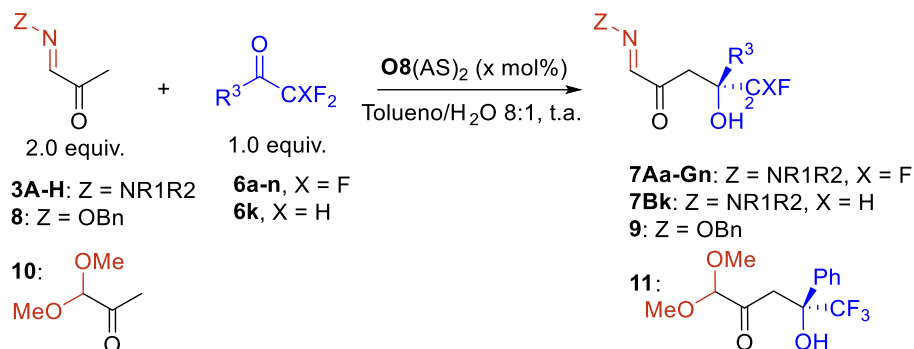
A una disolución de 2,2,2-trifluoro-1-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)etan-1-ona (**6g**)⁷⁰ (0.41 g, 1.5 mmol) en DMF (5 mL) se le añade bromuro de alilo (190 μ L, 2.25 mmol) y K_2CO_3 (0.42 g, 3.0 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 16 h. Después de ese tiempo, el disolvente se elimina a presión reducida. La mezcla se diluye con AcOEt (25 mL), se lava con H_2O (6 x 5 mL), con NaCl sat. (2 x 5 mL). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (tolueno/AcOEt 95/5) obteniéndose el producto **6h** como un aceite incoloro (0.41 g, 87%). ¹H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (s, 2H, H_6), 6.22 – 6.03 (m, 1H, H_2), 5.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H_1), 5.32 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 4.35 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, H_3), 3.35 (hept, $J = 6.8$ Hz, 2H, H_5), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 12H, H_4). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CD_2Cl_2): δ 180.3 (c, $J_{C,F} = 34.0$ Hz, CO), 160.8 (OC_{Ar}), 144.1 (C_{Ar}), 134.0 (C_2), 127.3 (C_6), 127.0 (C_{Ar}), 117.8 (C_1), 117.5 (c, $J_{C,F} = 291.7$ Hz, CF_3), 76.2 (C_3), 27.4 (C_5), 24.0 (C_4). ¹⁹F-RMN (471 MHz, $CDCl_3$): δ -70.89 (s, 3F). HRMS (ESI) m/z calcd. para $C_{17}H_{22}O_2F_3$ [$M^+ + H$] 315.1566, encontrada 315.1566.

⁷⁰ D. S. Stewart, P. Y. Savechenkov, Z. Dostalova, D. C. Chiara, R. Ge, D. E. Raines, J. B. Cohen, S. A. Forman, K. S. Bruzik, K. W. Miller, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8124–8135.

II.5.5. Síntesis de **O8(AS)₂**

A una disolución de **O8** (0.67 g, 2 mmol) en tolueno (20 mL) se le añade ácido salicílico (0.55 g, 4 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Tras este tiempo, el disolvente se elimina a presión reducida y al sólido obtenido se le añade Et₂O (5 mL). La suspensión resultante se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 min., seguidamente, se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose la sal **O8 (AS)₂** como un sólido amarillo claro (1.1 g, 92%). Se obtuvieron cristales aptos para el análisis mediante difracción de rayos X por difusión lenta de *n*-hexano en una disolución de **O8 (AS)₂** en CH₂Cl₂. P.f. = 138-140 °C. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 9.81 (sa, 6H, OH, NH⁺ y NH₃⁺), 8.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H₅), 8.08 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H₆), 7.84 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.75 – 7.59 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58 – 7.42 (m, 2H, H_{Ar}), 7.41 – 7.30 (m, 4H, H_{Ar}), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.84 – 5.73 (m, 1H, H₂), 5.32 – 5.14 (m, 2H, H₁ y H_{1'}), 4.14 – 4.02 (m, 1H, H₄), 3.93 (s, 3H, H_{OMe}), 3.69 – 3.52 (m, 3H, H_{Qnucli}), 3.42 – 3.25 (m, 1H, H_{Qnucli}), 2.72 – 2.56 (m, 1H, H_{Qnucli}), 1.96 – 1.79 (m, 3H, H_{Qnucli}), 1.41 – 1.31 (m, 1H, H_{Qnucli}). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃): δ 174.4 (C=O), 161.8 (OC_{Ar}), 159.0 (OC_{Ar}), 146.9 (C_{Ar}), 143.7 (C_{Ar}), 136.5 (C₂ o C_{Ar}), 134.6 (C_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 131.1 (C_{Ar}), 130.7 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 123.1 (C_{Ar}), 118.6 (C_{Ar}), 117.5 (C₁ o C_{Ar}), 117.0 (C_{Ar}), 115.2 (C₁ o C_{Ar}), 62.1 (C₄), 56.5 (C₃), 55.8 (C_{OMe}), 48.6 (C_{Qnucli}), 45.9 (C_{Qnucli}), 36.5 (C_{Qnucli}), 26.6 (C_{Qnucli}), 24.1 (C_{Qnucli}), 23.5 (C_{Qnucli}). **HRMS** (ESI): *m/z* calculada para C₂₀H₂₆ON₃⁺ [M⁺] 324.2070, encontrada 324.2066. [α]_D²⁵ = +31.6 (*c* 1.0, CHCl₃).

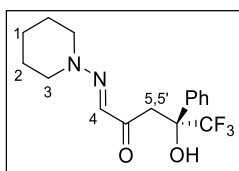
II.5.6. Procedimiento general para la reacción aldólica enantioselectiva entre los pronucleófilos **3**, **8**, **10** y las di- y trifluorometilcetonas **6**



A una disolución de **O8(AS)₂** (x mol%) y la correspondiente α -cetohidrazona **3**, **8** o **10** (2.0 equiv.) en tolueno/H₂O 8:1 (1.0 M), se añade di- o trifluorometilcetona **6** (1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. hasta la consumición de la di- o TFMC (seguimiento por c.c.f. y ¹H-RMN). Seguidamente, el crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice (tolueno/AcOEt 9/1) obteniéndose los productos **7**, **9** y **11**.

Los productos racémicos se sintetizan de forma análoga empleando pirrolidina (20 mol%) y ácido benzoico (20 mol%).

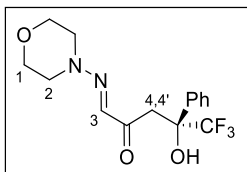
(*S,E*)-5,5,5-Trifluoro-4-hidroxi-4-fenil-1-(piperidin-1-ilimino)pentan-2-ona,



(7Aa). Siguiendo el procedimiento general (**II.5.6.**) y empleando **3A** (61 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoroacetofenona (**6a**) (28 μ L, 0.2 mmol) y un 10 mol% de **O8(AS)₂** (12 mg, 0.02 mmol), el compuesto (*S*)-**7Aa** se obtiene como un aceite incoloro (65 mg, 98%, 92% ee; reacción a escala 2 mmol: 637 mg, 99%, 92% ee; tras 2 días de reacción). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{*o*-Ph}), 7.38 – 7.28 (m, 3H, H_{Ph}), 6.72 (s, 1H, H₄), 6.30 (s, 1H, OH), 3.91 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₅), 3.50 – 3.34 (m, 4H, H₃), 3.29 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_{5'}), 1.77 – 1.69 (m, 4H, H₂), 1.69 – 1.62 (m, 2H, H₁). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 197.9 (C=O), 138.0 (C_{Ph}), 128.3 (C_{*p*-Ph}), 128.1 (C₄), 128.0 (C_{*m*-Ph}), 126.7 (C_{*o*-Ph}), 124.8 (c, *J*_{C,F} = 285.0 Hz, CF₃), 76.4 (c, *J*_{C,F} = 28.9 Hz, CCF₃), 51.4 (C₃), 37.8 (C₅), 24.8 (C₁), 23.3 (C₂). ¹⁹F-RMN (471 MHz, CDCl₃): δ -80.33 (s, 3F). HRMS (ESI) *m/z* calcd. para C₁₆H₁₉O₂N₂F₃Na

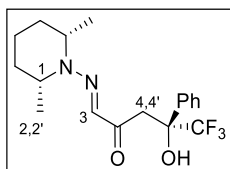
[M⁺+Na] 351.1291, encontrada 351.1287. **HPLC** (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}} = 6.3$ min., $\tau_{\text{mayor.}} = 6.8$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +242.6$ (*c* 1.0, CHCl₃).

(*S,E*)-5,5,5-Trifluoro-4-hidroxi-1-(morfolinoimino)-4-fenilpentan-2-ona, (7Ba).



Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3B** (62 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoroacetofenona (**6a**) (28 μ L, 0.2 mmol) y un 10 mol% de **O8(AS)₂** (12 mg, 0.02 mmol), el compuesto (*S*)-**7Ba** se obtiene como un sólido blanco (65 mg, 98%, 92% ee; reacción a escala 2 mmol: 650 mg, 98%, 92% ee; tras 2 días de reacción). Después de una cristalización por difusión lenta de *n*-hexano en una disolución de (*S*)-**7Ba** en Et₂O (310 mg, 47%, >99% ee;), se obtuvieron cristales aptos para el análisis mediante difracción de rayos X. P.f. = 72-74 °C. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{*o*-Ph}), 7.43 – 7.28 (m, 3H, H_{Ph}), 6.78 (s, 1H, H₃), 5.98 (s, 1H, OH), 3.92 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H₄), 3.90 – 3.80 (m, 4H, H₁), 3.44 – 3.38 (m, 4H, H₂), 3.31 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H_{4'}). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃): δ 198.2 (C=O), 138.0 (C_{Ph}), 130.2 (C₃), 128.6 (C_{*p*-Ph}), 128.3 (C_{*m*-Ph}), 126.8 (C_{*o*-Ph}), 124.8 (c, *J*_{*C,F*} = 284.7 Hz, CF₃), 76.6 (c, *J*_{*C,F*} = 29.2 Hz, CCF₃), 66.0 (C₁), 50.7 (C₂), 38.3 (C₄). **¹⁹F-RMN** (471 MHz, CDCl₃): δ -80.37 (s, 3F). **HRMS** (ESI): *m/z* calculada para C₁₅H₁₇F₃N₂O₃Na [M⁺+Na] 353.1083, encontrada 353.1078. **HPLC** (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}} = 10.7$ min., $\tau_{\text{mayor.}} = 12.3$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +261.5$ (*c* 1.0, CHCl₃).

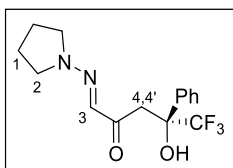
(*S,E*)-1-[(*cis*-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)imino]-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-4-



fenilpentan-2-ona, (7Ca). Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3C** (73 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoroacetofenona (**6a**) (28 μ L, 0.2 mmol) y un 20 mol% de **O8(AS)₂** (24 mg, 0.04 mmol), el compuesto (*S*)-**7Ca** se obtiene como un aceite amarillo (70 mg, 98%, 83% ee; tras 7 días de reacción). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.72 – 7.52 (m, 2H, H_{*o*-Ph}), 7.42 – 7.26 (m, 3H, H_{Ph}), 6.67 (s, 1H, H₃), 6.44 (sa, 1H, OH), 4.12 – 3.97 (m, 2H, H₁ y H_{1'}), 3.92 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₄), 3.27 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H_{4'}), 1.92 – 1.79 (m, 3H, H_{pipe}), 1.77 – 1.68 (m, 2H, H_{pipe}), 1.67

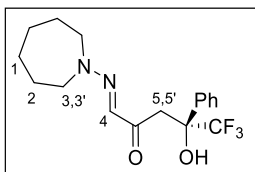
– 1.57 (m, 1H, H_{pipe}), 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H₂), 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H₂). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 197.9 (C=O), 138.3 (C₃), 128.5 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 125.0 (c, $J_{C,F} = 285.0$ Hz, CF₃), 76.7 (c, $J_{C,F} = 28.8$ Hz, CCF₃), 54.7 (C₁), 54.1 (C_{1'}), 37.5 (C₄), 30.1 (C_{pipe}), 18.6 (C₂), 18.1 (C_{2'}), 14.0 (C_{pipe}). ¹⁹F-RMN (471 MHz, CDCl₃): δ –80.34 (s, 3F). HRMS (ESI) m/z calcd. para C₁₈H₂₃F₃N₂O₂Na [M⁺+Na] 379.1604, encontrada 379.1598. HPLC (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}}$ = 5.3 min., $\tau_{\text{mayor.}}$ = 5.8 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +335.0 (c 1.0, CHCl₃).

(*S,E*)-5,5,5-Trifluoro-4-hidroxi-4-fenil-1-(pirrolidin-1-ilimino)pentan-2-ona,



(7Da). Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3D** (56 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoroacetofenona (**6a**) (28 μ L, 0.2 mmol) y un 20 mol% de **O8(AS)**₂ (24 mg, 0.04 mmol), el compuesto (*S*)-**7Da** se obtiene como un aceite amarillo (60 mg, 95%, 89% ee; tras 7 días de reacción). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{*o*-Ph}), 7.41 – 7.28 (m, 3H, H_{Ph}), 6.44 (s, 1H, H₃), 3.86 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H₄), 3.71 – 3.32 (m, 4H, H₂), 3.28 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_{4'}), 2.12 – 1.97 (m, 4H, H₁). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 197.4 (C=O), 138.3 (C₃), 128.5 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 125.0 (c, $J_{C,F} = 285.0$ Hz, CF₃), 76.6 (c, $J_{C,F} = 28.8$ Hz, CCF₃), 51.1 (C₂), 37.5 (C₄), 23.9 (C₁). ¹⁹F-RMN (471 MHz, CDCl₃): δ –80.31 (s, 3F). HRMS (ESI) m/z calcd. para C₁₅H₁₇F₃N₂O₂Na [M⁺+Na] 337.1134, encontrada 337.1129. HPLC (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}}$ = 8.8 min., $\tau_{\text{mayor.}}$ = 10.2 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +391.6 (c 1.0, CHCl₃).

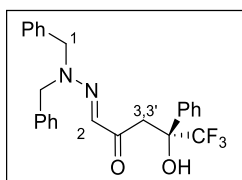
(*S,E*)-1-(Azepan-1-ilimino)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-4-fenilpentan-2-ona, (7Ea).



Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3E** (67 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoroacetofenona (**6a**) (28 μ L, 0.2 mmol) y un 20 mol% de **O8(AS)**₂ (24 mg, 0.04 mmol), el compuesto (*S*)-**7Ea** se obtiene como un aceite amarillo (68 mg, 99%, 83% ee; tras 7 días de reacción). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{*o*-Ph}), 7.41 – 7.27 (m, 3H, H_{Ph}), 6.54 (s, 1H, H₄), 3.92 (d, $J = 15.8$ Hz,

1H, H₅), 3.82 (sa, 2H, H₃), 3.31 (sa, 2H, H_{3'}), 3.24 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H_{5'}), 1.86 – 1.74 (m, 4H, H₂), 1.70 – 1.53 (m, 4H, H₁). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 197.7 (C=O), 138.3 (C_{Ar}), 128.5 (C₄), 128.1 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 125.9 (C_{p-Ph}), 125.0 (c, $J_{C,F} = 284.9$ Hz, CF₃), 76.7 (c, $J_{C,F} = 28.8$ Hz, CCF₃), 59.3 (C₃), 50.8 (C_{3'}), 37.5 (C₅), 28.3 (C₂), 24.7 (C₁). ¹⁹F-RMN (471 MHz, CDCl₃): δ –80.37 (s, 3F). HRMS (ESI) m/z calcd. para C₁₇H₂₁F₃N₂O₂Na [M⁺+Na] 365.1447, encontrada 365.1444. HPLC (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{minor.} = 7.0 min., τ_{mayor.} = 7.9 min. [α]_D²⁵ = +320.1 (c 1.0, CHCl₃).

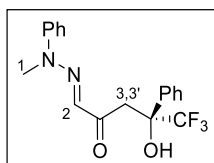
(*S,E*)-1-(2,2-Dibencilhidraziniliden)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-4-fenilpentan-2-



ona, (7Fa). Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3F** (106 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoroacetofenona (**6a**) (28 μL, 0.2 mmol) y un 20 mol% de **O8(AS)₂** (24 mg, 0.04 mmol), el compuesto (*S*)-**7Fa** se obtiene como un aceite

amarillo (88 mg, 99%, 78% ee; tras 3 días de reacción). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.64 – 7.56 (m, 2H, H_{o-Ph}), 7.40 – 7.30 (m, 9H, H_{Ph}), 7.14 (sa, 4H, H_{Ph}), 6.59 (s, 1H, H₂), 6.13 (s, 1H, OH), 4.69 (s, 4H, H₁), 4.01 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H₃), 3.24 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H_{3'}). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 198.1 (C=O), 138.1 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.7 (C₂ o C_{Ar}), 128.6 (C₂ o C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 124.9 (c, $J_{C,F} = 285.0$ Hz, CF₃), 76.7 (c, $J_{C,F} = 28.9$ Hz, CCF₃), 37.6 (C₃). ¹⁹F-RMN (471 MHz, CDCl₃): δ –80.37 (s, 3F). HRMS (ESI): m/z calculada para C₂₅H₂₃F₃N₂O₂Na [M⁺+Na] 463.1604, encontrada 463.1598. HPLC (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 10.7 min., τ_{minor.} = 11.5 min. [α]_D²⁰ = +234.9 (c 1.0, CHCl₃).

(*S,E*)-5,5,5-Trifluoro-4-hidroxi-1-(2-metil-2-fenilhidraziniliden)-4-fenilpentan-

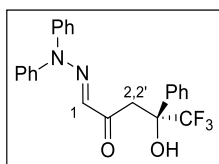


2-ona, (7Ga). Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3G** (70 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoroacetofenona (**6a**) (28 μL, 0.2 mmol) y un 10 mol% de **O8(AS)₂** (12 mg, 0.02 mmol), el compuesto (*S*)-**7Ga** se obtiene como un sólido

amarillo (70 mg, 99%, 93% ee; reacción a escala 2 mmol: 584 mg, 84%, 93% ee; tras

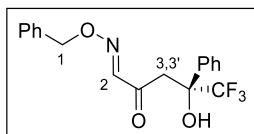
2 días de reacción). Se obtuvieron cristales aptos para el análisis mediante difracción de rayos X por evaporación lenta de una disolución de (*S*)-**7Ga** en CH₂Cl₂. P.f. = 88-90 °C. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{o-Ph}), 7.49 – 7.40 (m, 4H, H_{Ph}), 7.38 – 7.29 (m, 3H, H_{Ph}), 7.20 – 7.24 (m, 1H, H_{Ph}), 6.88 (s, 1H, H₂), 6.01 (sa, 1H, OH), 4.05 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₃), 3.45 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H_{3'}), 3.42 (s, 3H, H₁). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃): δ 198.4 (C=O), 146.2 (C_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 130.4 (C₂), 129.5 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 124.7 (C_{Ar}), 124.8 (c, *J*_{C,F} = 285.4 Hz, CF₃), 117.7 (C_{Ar}), 76.6 (c, *J*_{C,F} = 29.0 Hz, CCF₃), 38.1 (C₁), 35.3 (C₃). **¹⁹F-RMN** (471 MHz, CDCl₃): δ –80.25 (s, 3F). **HRMS** (ESI): *m/z* calculada para C₁₈H₁₇F₃N₂O₂Na [M⁺+Na] 373.1134, encontrada 373.1129. **HPLC** (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{minor.} = 8.8 min., τ_{mayor.} = 12.8 min. [α]_D²⁰ = +584.2 (c 1.0, CHCl₃).

(*S,E*)-1-(2,2-Difenilhidraziniliden)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-4-fenilpentan-2-

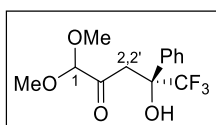


ona, (7Ha). Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3H** (95 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoroacetofenona (**6a**) (28 μL, 0.2 mmol) y un 10 mol% de **O8(AS)**₂ (12 mg, 0.02 mmol), el compuesto (*S*)-**7Ha** se obtiene como un sólido rosa claro (82 mg, 99%, 88% ee; tras 2 días de reacción).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{o-Ph}), 7.55 – 7.43 (m, 5H, H_{Ph}), 7.41 – 7.28 (m, 4H, H_{Ph}), 7.19 (m, 4H, H_{Ph}), 6.55 (s, 1H, H₁), 5.82 (s, 1H, OH), 4.15 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H₂), 3.51 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H_{2'}). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃): δ 198.7 (C=O), 137.9 (C_{Ar}), 133.2 (C₁), 130.3 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}), 124.9 (c, *J*_{C,F} = 284.9 Hz, CF₃), 76.7 (c, *J*_{C,F} = 29.0 Hz, CCF₃), 38.5 (C₂). **¹⁹F-RMN** (471 MHz, CDCl₃): δ –80.23 (s, 3F). **HRMS** (ESI): *m/z* calculada para C₂₃H₁₉F₃N₂O₂Na [M⁺+Na] 435.1291, encontrada 435.1285. **HPLC** (columna Chiralpak IC, *n*-hexano/2-propanol 95:5, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{minor.} = 7.4 min., τ_{mayor.} = 7.9 min. [α]_D²⁰ = +403.2 (c 1.0, CHCl₃).

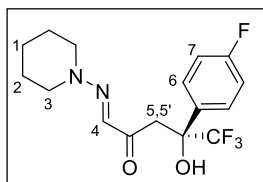
(*S,E*)-5,5,5-Trifluoro-4-hidroxi-2-oxo-4-fenilpentanal *O*-bencil oxima, (9).

Si siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **8** (71 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoroacetofenona (**6a**) (28 μ L, 0.2 mmol) y un 20 mol% de **O8(AS)₂** (24 mg, 0.04 mmol), el compuesto (*S*)-**6** se obtiene como un aceite amarillo (70 mg, 99%, 86% ee; tras 3 días de reacción). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.54 – 7.49 (m, 2H, H_{o-Ph}), 7.48 – 7.38 (m, 6H, H_{Ph} y H₂), 7.35 – 7.28 (m, 3H, H_{Ph}), 5.35 (s, 2H, H₁), 5.06 (s, 1H, OH), 3.99 (d, J = 16.8 Hz, 1H, H₃), 3.33 (d, J = 16.8 Hz, 1H, H_{3'}). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃): δ 197.5 (C=O), 148.2 (C₂), 137.1 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 124.5 (c, $J_{C,F}$ = 288.9 Hz, CF₃), 78.8 (C₁), 76.5 (c, $J_{C,F}$ = 29.4 Hz, CCF₃), 40.1 (C₃). **¹⁹F-RMN** (471 MHz, CDCl₃): δ –80.55 (s, 3F). **HRMS** (ESI) m/z calculada para C₁₈H₁₆F₃NO₃Na [M⁺+Na] 374.0974, encontrada 374.0968. **HPLC** (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}}$ = 5.3 min., $\tau_{\text{mayor.}}$ = 5.8 min.; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +161.21 (c 1.0, CHCl₃).

(*S*)-5,5,5-Trifluoro-4-hidroxi-1,1-dimetoxi-4-fenilpentan-2-ona, (11).

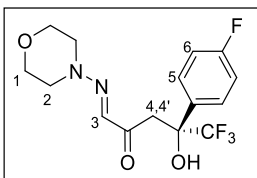
Si siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **10** (50 μ L, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoroacetofenona (**6a**) (28 μ L, 0.2 mmol) y un 20 mol% de **O8(AS)₂** (24 mg, 0.04 mmol), el compuesto (*S*)-**11** se obtiene como un aceite incoloro (54 mg, 92%, 79% ee; tras 3 días de reacción). Los datos espectroscópicos y las constantes físicas coinciden con lo reportado en la bibliografía.⁷¹ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.64 – 7.55 (m, 2H, H_{o-Ph}), 7.43 – 7.31 (m, 3H, H_{Ph}), 5.00 (s, 1H, OH), 4.28 (s, 1H, H₁), 3.66 (d, J = 17.8 Hz, 1H, H₂), 3.40 (s, 3H, H_{OMe}), 3.31 (s, 3H, H_{OMe}), 3.29 (d, J = 17.8 Hz, 1H, H_{2'}). **HPLC** (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 95:5, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}}$ = 5.3 min., $\tau_{\text{mayor.}}$ = 5.6 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +26.4 (c 2.0, AcOEt). Bibliografía: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +17.5 (c 2.0, AcOEt), 59% ee (*S*).

⁷¹ S. Luo, H. Xu, L. Chen, J. -P. Cheng, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1775–1778.

(*S,E*)-5,5,5-Trifluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-(piperidin-1-ilimino)pentan-

2-ona, (7Ab). Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3A** (61 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona (**6b**) (28 μ L, 0.2 mmol) y un 10 mol% de **O8(AS)₂** (12 mg, 0.02 mmol), el compuesto (*S*)-**7Ab** se

obtiene como un aceite incoloro (64 mg, 93%, tras 1 día de reacción). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.66 – 7.53 (m, 2H, H₆), 7.08 – 6.94 (m, 2H, H₇), 6.73 (s, 1H, H₄), 6.30 (s, 1H, OH), 3.90 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H₅), 3.53 – 3.34 (m, 4H, H₃), 3.23 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H_{5'}), 1.82 – 1.63 (m, 6H, H₁ y H₂). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 197.7 (C=O), 162.8 (d, $J_{C,F} = 247.2$ Hz, CF_{Ar}), 133.8 (d, $J_{C,F} = 2.8$ Hz, C_{Ph}), 128.8 (d, $J_{C,F} = 8.3$ Hz, C₆), 128.1 (C₄), 124.6 (c, $J_{C,F} = 284.5$ Hz, CF₃), 114.9 (d, $J_{C,F} = 21.5$ Hz, C₇), 76.2 (c, $J_{C,F} = 28.9$ Hz, CCF₃), 51.4 (C₃), 37.8 (C₅), 24.8 (C₂), 23.3 (C₁). **¹⁹F-RMN** (282.5 MHz, CDCl₃): δ –80.69 (s, 3F), –114.15 (s, 1F). **HRMS** (ESI) m/z calcd. para C₁₆H₁₈O₂N₂F₄Na [M⁺+Na] 369.1197, encontrada 369.1195. **HPLC** (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}}$ = 6.2 min., $\tau_{\text{mayor.}}$ = 6.9 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +261.5$ (c 1.0, CHCl₃).

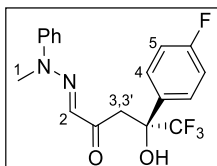
(*S,E*)-5,5,5-Trifluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-(morfolinoimino)pentan-2-

ona, (7Bb). Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3B** (62 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona (**6b**) (28 μ L, 0.2 mmol) y un 10 mol% de **O8(AS)₂** (12 mg, 0.02 mmol), el compuesto (*S*)-**7Bb** se

obtiene como un aceite incoloro (68 mg, 98%, 94% ee; tras 1 día de reacción). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.65 – 7.52 (m, 2H, H₅), 7.09 – 6.95 (m, 2H, H₆), 6.78 (s, 1H, H₃), 6.04 (s, 1H, OH), 3.97 – 3.77 (m, 5H, H₄ y H₁), 3.42 – 3.34 (m, 4H, H₂), 3.27 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H_{4'}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 197.9 (C=O), 162.8 (c, $J_{C,F} = 247.5$ Hz, CF_{Ar}), 133.6 (d, $J_{C,F} = 3.2$ Hz, C_{Ph}), 129.9 (C₃), 128.6 (d, $J_{C,F} = 8.8$ Hz, C₅), 124.5 (c, $J_{C,F} = 284.9$ Hz, CF₃), 115.0 (d, $J_{C,F} = 21.5$ Hz, C₆), 76.1 (c, $J_{C,F} = 29.2$ Hz, CCF₃), 65.8 (C₁), 50.5 (C₂), 38.0 (C₄). **¹⁹F-RMN** (471 MHz, CDCl₃): δ –80.65 (s, 3F), –113.85 (s, 1F). **HRMS** (ESI) m/z calculada para C₁₅H₁₆F₄N₂O₃Na [M⁺+Na] 371.0989, encontrada 371.0985. **HPLC** (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol

90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}} = 11.1 \text{ min.}$, $\tau_{\text{mayor.}} = 12.3 \text{ min.}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +311.5$ (c 1.0, CHCl_3).

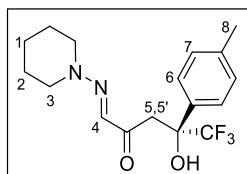
(*S,E*)-5,5,5-Trifluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-(2-metil-2-fenilhidraziniliden)pentan-2-ona, (7Gb).



Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **1G** (70 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona (**6b**) (28 μL , 0.2 mmol) y un 10 mol% de **O8(AS)**₂ (12 mg, 0.02

mmol), el compuesto (*S*)-**7Gb** se obtiene como un sólido marrón claro (68 mg, 92%, 95% ee; tras 1 día de reacción). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl_3): δ 7.61 (dd, $J = 8.7, 5.3 \text{ Hz}$, 2H, H_4), 7.52 – 7.39 (m, 4H, H_{Ph}), 7.22 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{p\text{-Ph}}$), 7.06 – 6.97 (m, 2H, H_5), 6.88 (s, 1H, H_2), 6.03 (sa, 1H, OH), 4.03 (d, $J = 16.3 \text{ Hz}$, 1H, H_3), 3.44 (s, 3H, H_1), 3.41 (d, $J = 16.3 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{3'}$). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl_3): δ 198.2 (C=O), 162.9 (d, $J_{\text{C,F}} = 247.4 \text{ Hz}$, CF_{Ar}), 146.2 (C_{Ar}), 133.7 (d, $J_{\text{C,F}} = 3.2 \text{ Hz}$), 130.4 (C_2), 129.6 (C_{Ar}), 128.7 (d, $J_{\text{C,F}} = 8.3 \text{ Hz}$, C_4), 124.8 (C_{Ar}), 124.6 (c, $J_{\text{C,F}} = 284.6 \text{ Hz}$, CF_3), 117.7 (C_{Ar}), 115.2 (d, $J_{\text{C,F}} = 21.6 \text{ Hz}$, C_5), 76.3 (c, $J_{\text{C,F}} = 29.2 \text{ Hz}$, CCF_3), 38.0 (C_1), 35.4 (C_3). **¹⁹F-RMN** (471 MHz, CDCl_3): δ -80.55 (s, 3F), -113.81 (s, 1F). **HRMS** (ESI) m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 391.1040, encontrada 391.1036. **HPLC** (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}} = 8.5 \text{ min.}$, $\tau_{\text{mayor.}} = 10.4 \text{ min.}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +584.4$ (c 1.0, CHCl_3).

(*S,E*)-5,5,5-Trifluoro-4-hidroxi-1-(piperidin-1-ilimino)-4-(*p*-tolil)pentan-2-ona,

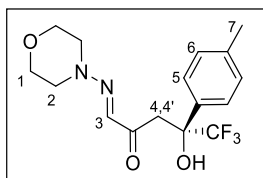


(**7Ac**). Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3A** (61 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(*p*-tolil)etan-1-ona (**6c**) (31 μL , 0.2 mmol) y un 10 mol% de **O8(AS)**₂ (12 mg, 0.02 mmol), el compuesto (*S*)-**7Ac** se

obtiene como un aceite incoloro (63 mg, 93%, 92% ee; tras 3 días de reacción). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl_3): δ 7.50 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H, H_6), 7.15 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H, H_7), 6.73 (s, 1H, H_4), 6.22 (s, 1H, OH), 3.91 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1H, H_5), 3.48 – 3.36 (m, 4H, H_3), 3.25 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{5'}$), 2.33 (s, 3H, H_8), 1.81 – 1.62 (m, 6H, H_1 y H_2). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl_3): δ 198.0 (C=O), 138.1 (C_{Ph}), 135.1 (C_{Ph}), 128.8 (C_7), 128.3 (C_4), 126.7 (C_6), 124.8 (c, $J_{\text{C,F}} = 284.4 \text{ Hz}$, CF_3), 76.4 (c, $J_{\text{C,F}} = 28.9 \text{ Hz}$, CCF_3),

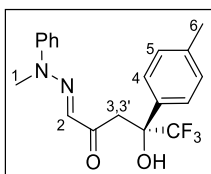
51.4 (C₃), 37.9 (C₅), 24.8 (C₂), 23.4 (C₁), 21.0 (C₈). ¹⁹F-RMN (282.5 MHz, CDCl₃): δ -80.54 (s, 3F). HRMS (ESI) m/z calculada para C₁₇H₂₁O₂N₂F₃Na [M⁺+Na] 365.1447, encontrada 365.1440. HPLC (columna Chiralpak IC, *n*-hexano/2-propanol 85:15, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 10.3 min., τ_{menor.} = 12.0 min. [α]_D²⁵ = +295.5 (c 1.0, CHCl₃).

(*S,E*)-5,5,5-Trifluoro-4-hidroxi-1-(morfolinoimino)-4-(*p*-tolil)pentan-2-ona,



(7Bc). Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3B** (62 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(*p*-tolil)etan-1-ona (**6c**) (31 μL, 0.2 mmol) y un 10 mol% de **O8(AS)**₂ (12 mg, 0.02 mmol), el compuesto (*S*)-**7Bc** se obtiene como un aceite incoloro (66 mg, 94%, 92% ee; tras 2 días de reacción). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₅), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₆), 6.78 (s, 1H, H₃), 5.94 (sa, 1H, OH), 3.93 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H₄), 3.89 – 3.83 (m, 4H, H₁), 3.42 – 3.36 (m, 4H, H₂), 3.27 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H_{4'}), 2.33 (s, 3H, H₇). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 198.3 (C=O), 138.4 (C_{Ph}), 135.0 (C_{Ph}), 130.3 (C₃), 129.0 (C₆), 126.7 (C₅), 124.9 (c, *J*_{C,F} = 284.9 Hz, CF₃), 76.5 (c, *J*_{C,F} = 29.0 Hz, CCF₃), 66.0 (C₁), 50.7 (C₂), 38.3 (C₄), 21.1 (C₇). ¹⁹F-RMN (471 MHz, CDCl₃): δ -80.54 (s, 3F). HRMS (ESI) m/z calculada para C₁₆H₁₉F₃N₂O₃Na [M⁺+Na] 367.1240, encontrada 367.1238. HPLC (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{menor.} = 10.6 min., τ_{mayor.} = 11.8 min. [α]_D²⁵ = +340.7 (c 1.0, CHCl₃).

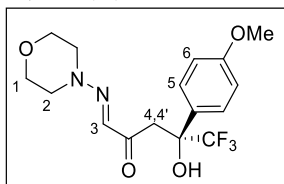
(*S,E*)-5,5,5-Trifluoro-4-hidroxi-1-(2-metil-2-fenilhidraziniliden)-4-(*p*-



tolil)pentan-2-ona, (7Gc). Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **1G** (70 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(*p*-tolil)etan-1-ona (**6c**) (31 μL, 0.2 mmol) y un 10 mol% de **O8(AS)**₂ (12 mg, 0.02 mmol), el compuesto (*S*)-**7Gc** se obtiene como un sólido marrón claro (54 mg, 99%, 90% ee; tras 2 días de reacción). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.59 – 7.36 (m, 6H, H₄ y H_{Ph}), 7.26 – 7.10 (m, 3H, H₅ y H_{*p*-Ph}), 6.89 (s, 1H, H₂), 5.96 (s, 1H, OH), 4.07 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₃), 3.49 – 3.36 (m, 4H, H₁ y H_{3'}), 2.33 (s, 3H, H₆). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 198.4 (C=O), 146.2 (C_{Ar}), 138.3 (C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 130.4 (C₂), 129.5 (C_{*m*-Ph}), 128.9 (C₅), 126.5 (C₄), 124.7 (c,

$J_{C,F} = 284.8$ Hz, CF_3), 124.6 (C_{p-Ph}), 117.6 (C_{o-Ph}), 76.5 (c, $J_{C,F} = 28.9$ Hz, $\underline{C}CF_3$), 38.0 (C_1), 35.2 (C_3), 21.0 (C_6). ^{19}F -RMN (471 MHz, $CDCl_3$): $\delta -80.41$ (s, 3F). **HRMS** (ESI) m/z calculada para $C_{19}H_{19}F_3N_2O_2Na$ [$M^+ + Na$] 387.1291, encontrada 387.1287. **HPLC** (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{minor.} = 8.5$ min., $\tau_{mayor.} = 9.4$ min. $[\alpha]_D^{25} = +584.4$ (c 1.0, $CHCl_3$).

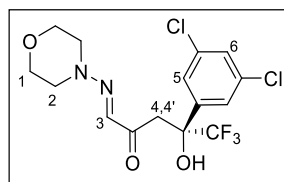
(*S,E*)-5,5,5-Trifluoro-4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-1-(morfolinoimino)pentan-2-



ona, (7Bd). Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3B** (62 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxifenil)etan-1-ona (**6d**) (32 μ L, 0.2 mmol) y un 20 mol% de **O8(AS)₂** (24 mg, 0.04 mmol), el compuesto (*S*-

7Bd se obtiene como un aceite incoloro (69 mg, 96%, 95% ee; tras 3 días de reacción). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_5), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_6), 6.78 (s, 1H, H_3), 5.93 (s, 1H, OH), 3.92 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_4), 3.87 – 3.84 (m, 4H, H_1), 3.78 (s, 3H, H_{OMe}), 3.41 – 3.37 (m, 4H, H_2), 3.24 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, $H_{4'}$). ^{13}C -RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 198.1 (C=O), 159.7 (OC_{Ar}), 130.1 (C_3), 129.8 (C_{Ar}), 128.0 (C_5), 126.6 (C_6), 124.7 (c, $J_{C,F} = 284.5$ Hz, CF_3), 76.1 (c, $J_{C,F} = 29.0$ Hz, $\underline{C}CF_3$), 65.8 (C_1), 55.1 (C_{OMe}), 50.5 (C_2), 38.1 (C_4). ^{19}F -RMN (471 MHz, $CDCl_3$): $\delta -80.74$ (s, 3F). **HRMS** (ESI) m/z calculada para $C_{16}H_{19}F_3N_2O_4Na$ [$M^+ + Na$] 383.1189, encontrada 383.1184. **HPLC** (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{minor.} = 13.2$ min., $\tau_{mayor.} = 14.1$ min. $[\alpha]_D^{25} = +222.1$ (c 1.0, $CHCl_3$).

(*S,E*)-5,5,5-Trifluoro-4-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-(morfolinoimino)pentan-2-

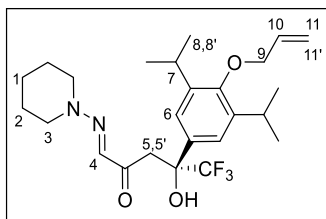


ona, (7Bf). Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3B** (62 mg, 0.4 mmol), 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (**6f**) (28 μ L, 0.2 mmol) y un 10 mol% de **O8(AS)₂** (12 mg, 0.02 mmol), el compuesto (*S*-

7Bf se obtiene como un aceite incoloro (78 mg, 98%, 95% ee; tras 2 días de reacción). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 – 7.46 (m, 2H, H_5), 7.35 – 7.29 (m, 1H, H_6), 6.77 (s, 1H, H_3), 6.07 (s, 1H, OH), 3.97 – 3.81 (m, 5H, H_1 y H_4), 3.52 – 3.37 (m, 4H, H_2), 3.16 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $H_{4'}$). ^{13}C -RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 197.4 (C=O), 141.2

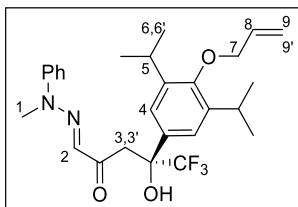
(C_{Ar}), 134.8 (C_{ClAr}), 129.4 (C₃), 128.8 (C₆), 125.8 (C₅), 124.1 (c, $J = 284.9$ Hz, CF₃), 76.1 (c, $J_{C,F} = 29.2$ Hz, CCF₃), 65.8 (C₁), 50.6 (C₂), 37.3 (C₄). **¹⁹F-RMN** (282.5 MHz, CDCl₃): δ -80.33 (s, 3F). **HRMS** (ESI) m/z calculada para C₁₅H₁₅Cl₂F₃N₂O₃Na [M⁺+Na] 421.0304, encontrada 421.0300. **HPLC** (columna Chiralpak ID, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{mayor.}} = 7.2$ min., $\tau_{\text{menor.}} = 7.9$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +298.3$ (c 1.0, CHCl₃).

(*S,E*)-4-[4-(Aliloxi)-3,5-diisopropilfenil]-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-1-(piperidin-1-ilimino)pentan-2-ona, (7Ah). Siguiendo el



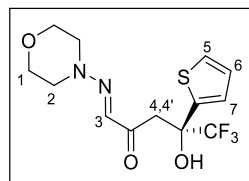
procedimiento general (II.5.6) y empleando **3A** (61 mg, 0.4 mmol), 1-[4-(aliloxi)-3,5-diisopropilfenil]-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (**6h**) (63 mg, 0.2 mmol) y un 20 mol% de **O8(AS)₂** (24 mg, 0.04 mmol), el

compuesto (*S*)-**7Ah** se obtiene como un sólido blanco (78 mg, 83%, 90% ee; tras 5 días de reacción). **¹H-RMN** (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.33 (s, 2H, H₆), 6.73 (s, 1H, H₄), 6.24 – 6.03 (m, 2H, OH y H₁₀), 5.46 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H, H_{11'}), 5.27 (dd, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H, H₁₁), 4.34 – 4.20 (m, 3H, H₅ y H₉), 3.55 – 3.38 (m, 4H, H₃), 3.36 – 3.21 (m, 2H, H₇), 2.93 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H_{5'}), 1.83 – 1.59 (m, 6H, H₁ y H₂), 1.19 (dd, $J = 18.0, 6.9$ Hz, 12H, H₈ y H_{8'}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CD₂Cl₂): δ 199.1 (C=O), 154.3 (OC_{Ar}), 141.9 (C₁₀), 134.8 (C_{Ar}), 134.3 (C_{Ar}), 128.4 (C₄), 125.4 (c, $J_{C,F} = 284.3$ Hz, CF₃) 123.6 (C₆), 117.0 (C₁₁), 77.4 (c, $J_{C,F} = 28.8$ Hz, CCF₃), 75.9 (C₉), 52.0 (C₃) 37.3 (C₅), 27.2 (C₇), 25.5 (C₂), 24.4 (C₈), 24.3 (C_{8'}), 23.9 (C₁). **¹⁹F-RMN** (471 MHz, CD₂Cl₂): δ -81.26 (s, 3F). **HRMS** (ESI) m/z calculada para C₂₅H₃₅O₃N₂F₃Na [M⁺+Na] 491.2492, encontrada 491.2490. **HPLC** (columna Chiralpak IC, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min.); $\tau_{\text{menor.}} = 5.2$ min., $\tau_{\text{mayor.}} = 7.1$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +240.3$ (c 1.0, CHCl₃).

(*S,E*)-4-[4-(Aliloxi)-3,5-diisopropilfenil]-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-1-(2-metil-2-

fenilhidraziniliden)pentan-2-ona, (7Ge). Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **1G** (70 mg, 0.4 mmol), 1-[4-(aliloxi)-3,5-diisopropilfenil]-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (**6e**) (63 mg, 0.2 mmol) y un 20 mol% de **O8(AS)₂** (24 mg, 0.04 mmol), el compuesto (*S*)-**7Ge**

se obtiene como un sólido amarillo (90 mg, 92%, 92% ee; tras 5 días de reacción). **¹H-RMN** (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.54 – 7.40 (m, 4H, H_{Ph}), 7.35 (s, 2H, H₄), 7.26 – 7.16 (m, 1H, H_{p-Ph}), 6.91 (s, 1H, H₂), 6.21 – 6.03 (m, 1H, H₈), 5.93 (s, 1H, OH), 5.45 (dd, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H, H_{9'}), 5.26 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H, H₉), 4.35 – 4.23 (m, 3H, H₃ y H₇), 3.43 (s, 3H, H₁), 3.34 – 3.20 (m, 3H, H_{3'} y H₅), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H₆), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H_{6'}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CD₂Cl₂): δ 199.4 (C=O), 154.3 (OC_{Ar}), 146.9 (C_{Ar}), 142.2 (C₈), 134.8 (C_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}), 131.0 (C₂), 130.0 (C_{m-Ph}), 125.4 (c, *J*_{C,F} = 284.5 Hz, CF₃), 125.1 (C_{p-Ph}), 123.4 (C₄), 118.1 (C_{o-Ph}), 117.0 (C₉), 77.4 (c, *J*_{C,F} = 28.8 Hz, CCF₃) 75.9 (C₇), 38.0 (C₁), 35.7 (C₃), 27.2 (C₅), 24.22 (C₆), 24.17 (C_{6'}). **¹⁹F-RMN** (471 MHz, CD₂Cl₂): δ –78.98 (s, 3F). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₇H₃₃F₃N₂O₃Na [M⁺+Na] 513.2335, encontrada 513.2330. **HPLC** (columna Chiralpak IC, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 4.9 min., τ_{menor.} = 6.5 min. [α]_D²⁵ = +504.2 (c 1.0, CHCl₃).

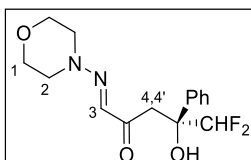
(*R,E*)-5,5,5-Trifluoro-4-hidroxi-1-(morfolinoimino)-4-(tiofen-2-il)pentan-2-ona,

(7Bi). Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3B** (62 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(tiofen-2-il)etan-1-ona (**6i**) (26 μL, 0.2 mmol) y un 10 mol% de **O8(AS)₂** (12 mg, 0.02 mmol), el compuesto (*R*)-**7Bi** se

obtiene como un aceite incoloro (63 mg, 94%, 83% ee; tras 2 días de reacción). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₅), 7.08 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H₇), 6.96 (dd, *J* = 5.0, 3.7 Hz, 1H, H₆), 6.81 (s, 1H, H₃), 6.51 (s, 1H, OH), 3.93 – 3.79 (m, 5H, H₁ y H₄), 3.46 – 3.35 (m, 4H, H₂), 3.24 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H_{4'}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 197.6 (C=O), 142.3 (SC_{Ar}), 129.8 (C₃), 126.9 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 124.0 (c, *J*_{C,F} = 284.7 Hz, CF₃), 75.8 (c, *J*_{C,F} = 30.5 Hz, CCF₃) 65.8 (C₁), 50.5 (C₂), 38.9 (C₄). **¹⁹F-RMN** (471 MHz, CDCl₃): δ –81.40 (s, 3F). **HRMS** (ESI)

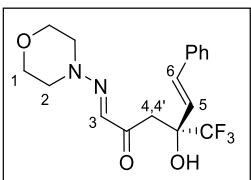
m/z calculada para $C_{13}H_{15}F_3N_2O_3SNa$ [$M^+ + Na$] 359.0648, encontrada 359.0646. **HPLC** (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}} = 14.2$ min., $\tau_{\text{mayor.}} = 18.4$ min. $[\alpha]_D^{25} = +163.7$ (*c* 1.0, $CHCl_3$).

(*S,E*)-5,5-Difluoro-4-hidroxi-1-(morfolinoimino)-4-fenilpentan-2-ona, (7Bk).



Seguendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3B** (62 mg, 0.4 mmol), 2,2-difluoro-1-feniletan-1-ona (**6k**) (61 mg, 0.2 mmol) y un 20 mol% de **O8(AS)₂** (24 mg, 0.04 mmol), el compuesto (*S*)-**7Bk** se obtiene como un aceite amarillo (61 mg, 98%, 88% ee; tras 2 días de reacción). **¹H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{o-Ph}), 7.40 – 7.24 (m, 3H, H_{Ph}), 6.78 (s, 1H, H_3), 5.67 (dd, $J = 55.8, 1.0$ Hz, 1H, CHF_2), 5.59 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, OH), 3.91 – 3.78 (m, 5H, H_1 y H_4), 3.44 – 3.30 (m, 4H, H_2), 3.22 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $H_{4'}$). **¹³C-RMN** (126 MHz, $CDCl_3$): δ 199.2 (C=O), 139.6 (d, $J_{C,F} = 6.2$ Hz, C_{Ph}), 130.6 (C_3), 128.3 (C_{Ph}), 128.2 (C_{Ph}), 126.6 (C_{p-Ph}), 116.4 (dd, $J_{C,F} = 251.6, 248.1$ Hz, CHF_2), 76.0 (dd, $J_{C,F} = 22.7, 21.0$ Hz, C_{CHF_2}), 66.0 (C_1), 50.6 (C_2), 37.7 (t, $J_{C,F} = 2.2$ Hz, C_4). **¹⁹F-RMN** (471 MHz, $CDCl_3$): δ –128.38 (d, $J = 275.5$ Hz, 1F), –130.50 (d, $J = 275.5$ Hz, 1F). **HRMS** (ESI): m/z calculada para $C_{15}H_{18}F_2N_2O_3Na$ [$M^+ + Na$] 335.1178, encontrada 335.1174. **HPLC** (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}} = 14.2$ min., $\tau_{\text{mayor.}} = 15.4$ min. $[\alpha]_D^{20} = +237.3$ (*c* 1.0, $CHCl_3$).

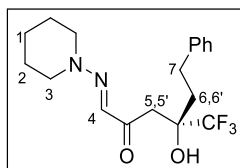
(*S,1E,5E*)-4-Hidroxi-1-(morfolinoimino)-6-fenil-4-(trifluorometil)hex-5-en-2-



ona, (7Bl). Seguendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3B** (62 mg, 0.4 mmol), (*E*)-1,1,1-trifluoro-4-fenilbut-3-en-2-ona (**6l**) (32 μ L, 0.2 mmol) y un 10 mol% de **O8(AS)₂** (12 mg, 0.02 mmol), el compuesto (*S*)-**7Bl** se obtiene como un aceite incoloro (61 mg, 85%, 91% ee; tras 2 días de reacción). **¹H-RMN** (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_{Ph}), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{Ph}), 7.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{Ph}), 6.87 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H_6), 6.79 (s, 1H, H_3), 6.10 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H_5), 5.78 (s, 1H, OH), 3.83 – 3.73 (m, 4H, H_1), 3.37 – 3.26 (m, 5H, H_2 y H_4),

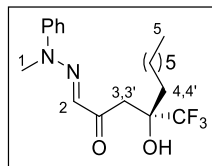
3.14 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H₄). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 197.9 (C=O), 136.0 (C_{Ar}), 133.6 (C₆), 130.3 (C₃), 128.7 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 127.1 (C_{p-Ph}), 125.1 (C₆), 124.9 (c, $J_{C,F} = 285.4$ Hz, CF₃), 75.6 (c, $J_{C,F} = 29.2$ Hz, CCF₃), 66.0 (C₁), 50.7 (C₂), 38.3 (C₄). ¹⁹F-RMN (471 MHz, CDCl₃): δ -80.96 (s, 3F). HRMS (ESI) m/z calculada para C₁₇H₁₉F₃N₂O₃Na [M⁺+Na] 379.1240, encontrada 379.1234. HPLC (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{minor.} = 12.3 min., τ_{mayor.} = 14.5 min. [α]_D²⁵ = +237.3 (c 1.0, CHCl₃).

(*R,E*)-4-Hidroxi-6-fenil-1-(piperidin-1-ilimino)-4-(trifluorometil)hexan-2-ona,



(7Am). Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3A** (61 mg, 0.4 mmol), 1,1,1-trifluoro-4-fenilbutan-2-ona (**6m**) (40 mg, 0.2 mmol) y un 20 mol% de **O8(AS)₂** (24 mg, 0.04 mmol), el compuesto (*R*)-**7Am** se obtiene como un aceite incoloro (64 mg, 90%, 87% ee; tras 5 días de reacción). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34 – 7.14 (m, 5H, H_{Ph}), 6.86 (s, 1H, H₄), 6.13 (s, 1H, OH), 3.52 – 3.33 (m, 5H, H₃ y H₅), 2.97 – 2.66 (m, 3H, H_{5'} y H₇), 2.15 – 1.99 (m, 1H, H₆), 2.99 – 1.84 (m, 1H, H_{6'}), 1.81 – 1.61 (m, 6H, H₁ y H₂). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 198.7 (C=O), 141.6 (C_{Ph}), 128.41 (C_{m-Ph}), 128.36 (C_{o-Ph}), 128.1 (C₄), 126.1 (c, $J_{C,F} = 286.9$ Hz, CF₃), 125.9 (C_{p-Ph}), 75.2 (c, $J_{C,F} = 27.5$ Hz, CCF₃), 51.4 (C₃), 37.3 (C₅), 36.1 (C₆), 29.2 (C₇), 24.7 (C₂), 23.3 (C₁). ¹⁹F-RMN (282.5 MHz, CDCl₃): δ -80.12. HRMS (ESI) m/z calculada para C₁₈H₂₃O₂N₂F₃Na [M⁺+Na] 379.1604, encontrada 379.1599. HPLC (columna Chiralpak IC, *n*-hexano/2-propanol 85:15, flujo 1 mL/min.); τ_{mayor.} = 9.9 min., τ_{minor.} = 11.1 min. [α]_D²⁵ = +47.8 (c 0.5, CHCl₃).

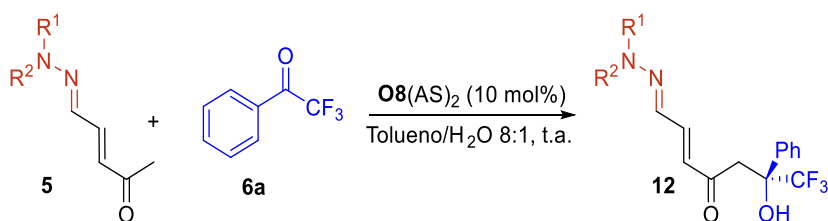
(*R,E*)-4-Hidroxi-1-(2-metil-2-fenilhidraziniliden)-4-(trifluorometil)heptan-2-



ona, (7Gn). Siguiendo el procedimiento general (II.5.6.) y empleando **3G** (70 mg, 0.4 mmol), 1,1,1-trifluorononan-2-ona (**6n**) (40 mg, 0.2 mmol) y un 20 mol% de **O8(AS)₂** (24 mg, 0.04 mmol), el compuesto (*R*)-**7Gn** se obtiene como sólido amarillo (60 mg, 81%, 87% ee; tras 7 días de reacción). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.47 – 7.33 (m, 4H, H_{Ph}), 7.17 (t, $J = 7.1$, 1H, H_{p-Ph}), 6.98 (s, 1H, H₂), 5.72 (s, 1H, OH), 3.59 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H₃), 3.46 (s, 3H, H₁), 2.82 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H_{3'}), 1.83 –

1.73 (m, 1H, H₄), 1.72 – 1.63 (m, 1H, H_{4'}), 1.59 – 1.51 (m, 1H, H_{alif}), 1.47 – 1.36 (m, 1H, H_{alif}), 1.35 – 1.23 (m, 8H, H_{alif}), 0.92 – 0.82 (m, 3H, H₅). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 199.7 (C=O), 146.4 (C_{Ar}), 130.5 (C₂), 129.5 (C_{m-Ph}), 126.4 (c, J_{C,F} = 287.1 Hz, CF₃), 124.6 (C_{p-Ph}), 117.7 (C_{o-Ph}), 75.8 (c, J_{C,F} = 27.3 Hz, CCF₃), 36.0 (C₁), 35.4 (C₃), 31.9 (C₄), 31.0 (C_{alif}), 30.0 (C_{alif}), 29.8 (C_{alif}), 29.3 (C_{alif}), 22.9 (C_{alif}), 22.8 (C_{alif}), 14.2 (C₅). ¹⁹F-RMN (471 MHz, CDCl₃): δ -80.12 (s, 3F). HRMS (ESI) m/z calculada para C₁₉H₂₈F₃N₂O₂ [M⁺+H] 373.2097, encontrada 373.2093. HPLC (columna Chiralpak IC, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 7.4 min., τ_{menor.} = 11.4 min. [α]_D²⁵ = +71.3 (c 1.0, CHCl₃).

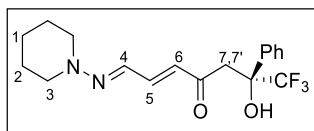
II.5.7. Procedimiento general para la reacción aldólica enantioselectiva entre γ -cetohidrazonas α,β -insaturadas **5** y trifluorometilcetona **6a**



A una disolución de **O8(AS)₂** (x mol%) y la correspondiente γ -cetohidrazona α,β -insaturada **5A-E** (2.0 equiv.) en tolueno/H₂O 8:1 (1.0 M), se le añade la 2,2,2-trifluoroacetofenona **6a** (1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agita a t.a. hasta la consumición de la TFMC. Seguidamente, el crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice (tolueno/AcOEt 9/1) obteniéndose los productos **12Aa-Ea**.

Los productos racémicos se sintetizan de forma análoga empleando (\pm)-*trans*-1,2-diaminociclohexano (20 mol%) y ácido benzoico (20 mol%).

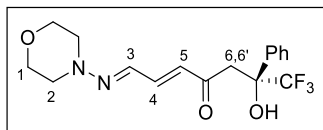
(*S*,1*E*,2*E*)-7,7,7-Trifluoro-6-hidroxi-6-fenil-1-(piperidin-1-ilimino)hept-2-en-4-



ona, (**12Aa**). Siguiendo el procedimiento general (**II.5.7.**) y empleando **5A** (72 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoroacetofenona (**6a**) (28 μ L, 0.2 mmol) y un 20 mol% de **O8(AS)₂** (24 mg, 0.04 mmol), el compuesto (*S*)-**12Aa** se obtiene como un

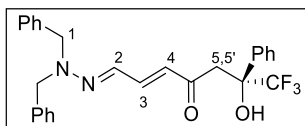
aceite amarillo (19 mg, 26%, 89% ee; tras 7 días de reacción). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{o-Ph}), 7.45 – 7.29 (m, 4H, H_{Ph} y H₅), 7.14 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H₄), 6.09 (s, 1H, OH), 6.06 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₆), 3.55 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H₇), 3.38 – 3.28 (m, 4H, H₃), 3.27 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H_{7'}), 1.77 – 1.68 (m, 4H, H₂), 1.66 – 1.54 (m, 2H, H₁). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃): δ 199.3 (C=O), 145.1 (C₅), 137.9 (C_{Ar}), 129.1 (C₄), 128.5 (C_{p-Ph}), 128.3 (C_{m-Ph}), 126.5 (C₆), 126.4 (C_{o-Ph}), 124.6 (c, *J*_{C,F} = 284.9 Hz, CF₃), 76.4 (c, *J*_{C,F} = 28.8 Hz, CCF₃), 51.3 (C₃), 40.2 (C₇), 24.8 (C₂), 23.6 (C₁). **¹⁹F-RMN** (471 MHz, CDCl₃): δ –80.22 (s, 3F). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₁₈H₂₂O₂N₂F₃ [M⁺+H] 355.1628, encontrada 355.1627. **HPLC** (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 10.0 min., τ_{menor.} = 12.0 min. [α]_D²⁵ = +275.8 (c 1.0, CHCl₃).

(*S*,1*E*,2*E*)-7,7,7-Trifluoro-6-hidroxi-1-(morfolinoimino)-6-fenilhept-2-en-4-ona,



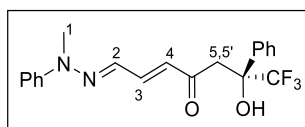
(12Ba). Siguiendo el procedimiento general (**II.5.7**) y empleando **5B** (73 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoroacetofenona (**6a**) (28 μL, 0.2 mmol) y un 20

mol% de **O8(AS)₂** (24 mg, 0.04 mmol), el compuesto (*S*)-**12Ba** se obtiene como un aceite amarillo (42 mg, 58%, 88% ee; tras 3 días de reacción). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{o-Ph}), 7.42 – 7.29 (m, 4H, H_{Ph} y H₄), 7.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H₃), 6.14 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₅), 5.90 (s, 1H, OH), 3.90 – 3.80 (m, 5.1 Hz, 4H, H₁), 3.56 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H₆), 3.32 – 3.23 (m, 5H, H₂ y H_{6'}). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃): δ 199.3 (C=O), 143.8 (C₄), 137.1 (C_{Ar}), 131.4 (C₃), 128.6 (C₅), 128.4 (C_{p-Ph}), 128.3 (C_{m-Ph}), 126.3 (C_{o-Ph}), 124.6 (c, *J*_{C,F} = 284.8 Hz, CF₃), 76.4 (c, *J*_{C,F} = 29.0 Hz, CCF₃), 66.0 (C₁), 50.7 (C₂), 40.7 (C₆). **¹⁹F-RMN** (471 MHz, CDCl₃): δ –80.19 (s, 3F). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₁₇H₁₉O₃N₂F₃Na [M⁺+Na] 379.1240, encontrada 379.1236. **HPLC** (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 19.4 min., τ_{menor.} = 23.8 min. [α]_D²⁵ = +189.5 (c 0.5, CHCl₃).

(*S*,1*E*,2*E*)-1-(2,2-Dibencilhidraziniliden)-7,7,7-trifluoro-6-hidroxi-6-fenilhept-2-

en-4-ona, (12Ca). Siguiendo el procedimiento general (II.5.7.) y empleando **5C** (73 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoroacetofenona (**6a**) (28 μ L, 0.2 mmol) y un 10

mol% de **O8(AS)₂** (12 mg, 0.02 mmol), el compuesto (*S*)-**12Ca** se obtiene como un aceite amarillo (88 mg, 94%, 90% ee; reacción a escala 2 mmol: 904 mg, 97%, 90% ee; tras 2 días de reacción). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_{*o*-Ph}), 7.46 – 7.24 (m, 10H, H_{Ph}), 7.19 – 7.08 (m, 4H, H₃ y H_{Ph}), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H₂), 6.09 (s, 1H, OH), 5.89 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H₄), 4.60 (s, 4H, H₁), 3.46 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, H₅), 3.21 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, H_{5'}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 199.1 (C=O), 144.8 (C₃), 137.9 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.5 (C_{*p*-Ph}), 128.2 (C₂ y C_{*m*-Ph}), 127.8 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 126.3 (C_{*o*-Ph}), 125.8 (C₄), 124.6 (c, $J_{C,F} = 285.0$ Hz, CF₃), 76.4 (c, $J_{C,F} = 28.9$ Hz, CCF₃), 57.9 (C₁), 40.6 (C₅). **¹⁹F-RMN** (282.5 MHz, CDCl₃): δ –80.10 (s, 3F). **HRMS** (ESI) m/z calculada para C₂₇H₂₅O₂N₂F₃Na [M⁺+Na] 489.1760, encontrada 489.1756. **HPLC** (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}}$ = 8.9 min., $\tau_{\text{mayor.}}$ = 9.9 min. $[\alpha]_D^{25} = +204.2$ (c 1.0, CHCl₃).

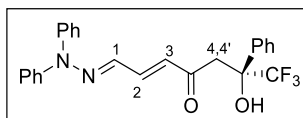
(*S*,1*E*,2*E*)-7,7,7-Trifluoro-6-hidroxi-1-(2-metil-2-fenilhidraziniliden)-6-

fenilhept-2-en-4-ona, (12Da). Siguiendo el procedimiento general (II.5.7.) y empleando **5D** (81 mg, 0.4 mmol) 2,2,2-trifluoroacetofenona (**6a**) (28 μ L, 0.2

mmol) y un 10 mol% de **O8(AS)₂** (12 mg, 0.02 mmol), el compuesto (*S*)-**12Da** se obtiene como un sólido amarillo (56 mg, 75%, 86% ee; tras 2 días de reacción). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{*o*-Ph}), 7.53 (dd, $J = 15.9, 9.1$ Hz, 1H, H₃), 7.44 – 7.31 (m, 7H, H_{Ph}), 7.23 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H₂), 7.11 – 7.04 (m, 1H, H_{*p*-Ph}), 6.22 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H₄), 6.01 (s, 1H, OH), 3.60 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, H₅), 3.43 (s, 3H, H₁), 3.32 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, H_{5'}). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃): δ 199.2 (C=O), 146.5 (C_{Ar}), 144.3 (C₃), 137.8 (C_{Ar}), 130.1 (C₂), 129.2 (C_{*m*-Ph}), 128.6 (C₄), 128.3 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 124.6 (c, $J_{C,F} = 284.9$ Hz, CF₃), 123.2 (C_{*p*-Ph}), 116.7 (C_{*o*-Ph}), 76.4 (c, $J_{C,F} = 28.9$ Hz, CCF₃), 40.8 (C₁), 34.3 (C₅). **¹⁹F-RMN** (471 MHz, CDCl₃): δ –80.14 (s, 3F). **HRMS** (ESI) m/z calculada para C₂₀H₁₉O₂N₂F₃Na [M⁺+Na]

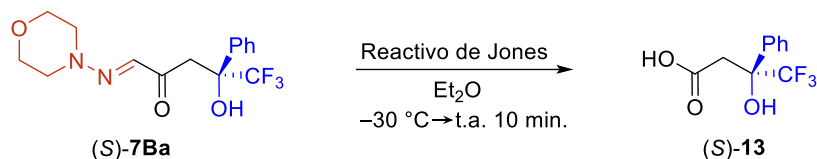
399.1291, encontrada 399.1288. **HPLC** (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}} = 11.5$ min., $\tau_{\text{mayor.}} = 13.9$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +419.1$ (*c* 1.0, CHCl₃).

(*S*,1*E*,2*E*)-1-(2,2-Difenilhidraziniliden)-7,7,7-trifluoro-6-hidroxi-6-fenilhept-2-



en-4-ona, (12Ea). Siguiendo el procedimiento general (**II.5.7.**) y empleando **5E** (106 mg, 0.4 mmol), 2,2,2-trifluoroacetofenona (**6a**) (28 μ L, 0.2 mmol) y un 10 mol% de **O8(AS)**₂ (12 mg, 0.02 mmol), el compuesto (*S*)-**12Ea** se obtiene como un sólido amarillo (82 mg, 94%, 90% ee; reacción a escala 2 mmol: 851 mg, 97%, 90% ee; tras 2 días de reacción). Se obtuvieron cristales, aptos para el análisis mediante difracción de rayos X, por evaporación lenta de una disolución de (*S*)-**12Ea** en Et₂O. P.f.: 118-120 °C. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{*o*-Ph}), 7.52 (dd, *J* = 15.9, 9.3 Hz, 1H, H₂), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H, H_{*m*-Ph}), 7.40 – 7.26 (m, 5H, H_{Ph}), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H, H_{*o*-Ph}), 6.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H₁), 6.02 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₃), 5.92 (s, 1H, OH), 3.54 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H₄), 3.28 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H_{4'}). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃): δ 199.0 (C=O), 143.4 (C₂), 137.8 (C_{Ar}), 133.3 (C₁), 130.0 (C_{Ar}), 128.8 (C₃), 128.6 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 124.6 (*c*, *J*_{C,F} = 284.9 Hz, CF₃), 122.5 (C_{Ar}) 76.4 (*c*, *J*_{C,F} = 28.8 Hz, CCF₃), 41.0 (C₄). **¹⁹F-RMN** (471 MHz, CDCl₃): δ –80.14 (s, 3F). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₅H₂₂O₂N₂F₃ [M⁺+H] 439.1628 encontrada 439.1633. **HPLC** (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}} = 7.2$ min., $\tau_{\text{mayor.}} = 7.8$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +350.4$ (*c* 1.0, CHCl₃).

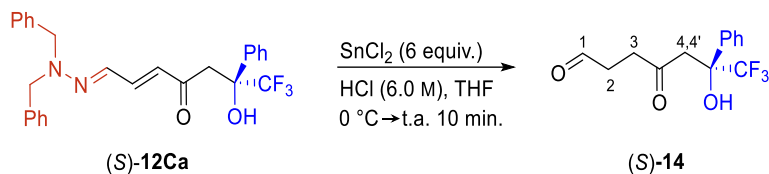
II.5.8. Síntesis del ácido (*S*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-fenilbutanoico, (**13**)



A una disolución de (*S*)-**7Ba** (150 mg, 0.45 mmol, >99% ee) en Et₂O (4.5 mL) a -30 °C y en agitación, se le añade, gota a gota, el reactivo de Jones (6.75 mL, 4.5 mmol). Terminada la adición, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, el crudo se filtra sobre un lecho de gel de sílice (50 x 40 mm) y se lava con Et₂O, asegurándose que todo el producto ha sido eluido (seguimiento por CCF). El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se disuelve en una disolución acuosa de NaOH (5 mL, 1.0 M) y se lava con Et₂O (2 x 5 mL). La fase acuosa se acidifica con H₂SO₄ (1.0 M) hasta pH 0-1 y se extrae con AcOEt (7 x 5 mL). El conjunto de las fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose el producto (*S*)-**13** como un sólido blanco (61 mg, 58%, >99% ee). Los datos espectroscópicos y las constantes físicas coinciden con lo reportado en la bibliografía.⁷² **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (sa, 1H, COOH), 7.63 – 7.33 (m, 5H, H_{Ph}), 4.89 (sa, 1H, OH), 3.34 – 3.10 (m, 2H, CH₂). **¹⁹F-RMN** (282.5 MHz, CDCl₃): δ -80.47 (s, 3F). **HPLC** (columna Chiralcel OJ-H, *n*-hexano/2-propanol/TFAH 85:15:0.2, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{minor.} = 5.7 min., τ_{mayor.} = 11.9 min. [α]_D²⁵ = +12.6 (c 0.5, CHCl₃). Bibliografía: [α]_D²⁶ = +7.6 (c 0.98, CHCl₃), >99% ee (*S*).

La mezcla sulfocrómica (**reactivo de Jones**) se preparó de la siguiente forma: A una suspensión de Na₂Cr₂O₇·H₂O (3 g, 10 mmol) en H₂O (10 mL) a 0 °C se le añade, gota a gota, H₂SO₄ conc. (3 mL, 56 mmol).

⁷² Z. Jing, X. Bai, W. Chen, G. Zhang, B. Zhu, Z. Jiang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2, 260–263.

II.5.9. Síntesis de (*S*)-7,7,7-trifluoro-6-hidroxi-4-oxo-6-fenilheptanal, (**14**)

A una disolución acuosa de SnCl_2 (340 mg, 1.70 mmol) en HCl (1.6 mL, 6.0 M) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en agitación, se añade, gota a gota, una disolución de (*S*)-**12Ca** (130 mg, 0.28 mmol, 90% ee) en THF (1.70 mL). Terminada la adición, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Después de ese tiempo, el crudo de reacción se diluye con H_2O (12 mL) y se extrae con CH_2Cl_2 /2-propanol 9:1 (4 x 5 mL). El conjunto de las fases orgánicas se lava con H_2O (10 mL) y NaCl sat. (10 mL), se seca sobre MgSO_4 y el disolvente se elimina a presión reducida. La mezcla resultante se cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 10/1), obteniéndose el compuesto 1,4-dicarbonílico (*S*)-**14** como un aceite incoloro (70 mg, 91%, 90% ee).

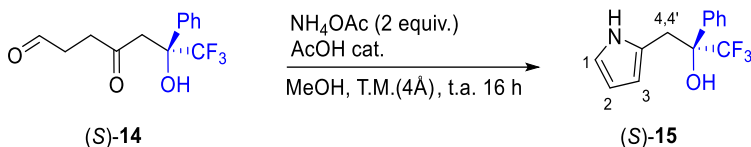
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.68 (s, 1H, H_1), 7.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{o-\text{Ph}}$), 7.46 – 7.31 (m, 3H, H_{Ph}), 5.25 (s, 1H, OH), 3.43 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H_4), 3.28 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 2.93 – 2.53 (m, 4H, H_2 y H_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 208.7 (C_1), 199.4 ($\text{C}=\text{O}$), 137.2 (C_{Ph}), 128.8 ($\text{C}_{p-\text{Ph}}$), 128.4 ($\text{C}_{m-\text{Ph}}$), 126.1 ($\text{C}_{o-\text{Ph}}$), 124.5 (c, $J_{\text{C,F}} = 285.0$ Hz, CF_3), 76.0 (c, $J_{\text{C,F}} = 29.2$ Hz, CCF_3), 44.8 (C_4), 37.0 (C_2 o C_3), 36.6 (C_2 o C_3).

$^{19}\text{F-RMN}$ (471 MHz, CDCl_3): δ -80.27 (s, 3F).

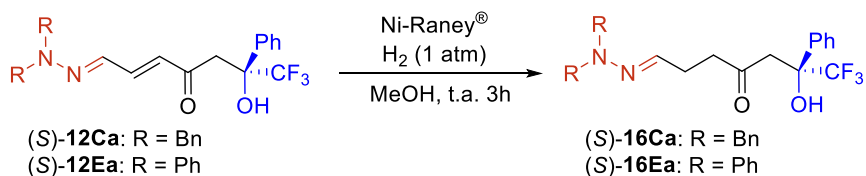
HRMS (ESI) m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{F}_3\text{Na}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 297.0709, encontrada 297.0713.

HPLC (columna Chiralpak ID, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) $\tau_{\text{minor.}}$ = 9.5 min., $\tau_{\text{mayor.}}$ = 10.2 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +163.7$ (c 1.0, CHCl_3).

II.5.10. Síntesis de (*S*)-1,1,1-trifluoro-2-fenil-3-(1*H*-pirrol-2-il)propan-2-ol, (**15**)

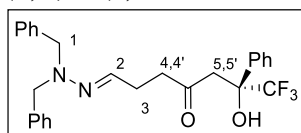
A una disolución de (*S*)-**14** (55 mg, 0.2 mmol) en MeOH (0.13 M) se le añade T.M. de 4 Å (2 mg), acetato amónico (31 mg, 0.4 mmol) y AcOH (1 gota, ~5 μL). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 16 h. Después de este tiempo, al crudo de reacción se le adiciona Na_2CO_3 (50 mg, 0.47 mmol) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 99/1) obteniéndose el compuesto (*S*)-**15** como un sólido incoloro (30 mg, 59%, 90% ee). **$^1\text{H-RMN}$** (300 MHz, CDCl_3): δ 7.78 – 7.51 (m, 3H, NH y $\text{H}_{o\text{-Ph}}$), 7.48 – 7.35 (s, 3H, H_{Ph}), 6.57 (dd, $J = 4.2, 2.7$ Hz, 1H, H_1), 6.06 (dd, $J = 5.8, 2.9$ Hz, 1H, H_2), 6.03 – 5.97 (m, 1H, H_3), 3.52 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H_4), 3.43 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H_4'), 2.79 (s, 1H, OH). **$^{13}\text{C-RMN}$** (75.5 MHz, CDCl_3): δ 137.4 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 125.2 (c, $J_{\text{C,F}} = 285.5$ Hz, CF_3), 122.6 (NC_{Ar}), 118.8 (C_1), 110.3 (C_2), 108.4 (C_3), 75.9 (c, $J_{\text{C,F}} = 28.3$ Hz, CCF_3), 34.5 (C_4). **$^{19}\text{F-RMN}$** (282.5 MHz, CDCl_3): δ -78.97 (s, 3F). **HRMS** (ESI) m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ONF}_3\text{Na}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 256.0944, encontrada 256.0943. **HPLC** (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 92:8, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{mayor.}} = 6.0$ min., $\tau_{\text{minor.}} = 6.8$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -59.9$ (c 1.0, CHCl_3).

II.5.11. Procedimiento general de hidrogenación empleando Ni-Raney®



Una suspensión de **9** (1 equiv.) y Ni-Raney® (0.1 g/mmol de **9**, 50% en H₂O) en MeOH (0.1 M) se agita bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) y a t.a. durante 3 h. Después de ese tiempo, la mezcla se filtra sobre un lecho de celita y el disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose la correspondiente γ -cetohidrazona saturada (**16**).

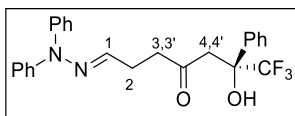
(*S,E*)-7-(2,2-Dibencilhidraziniliden)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-2-fenilheptan-4-



ona, (16Ca). Siguiendo el procedimiento general

(**I.5.11.**) y empleando (*S*)-**12Ca** (93 mg, 0.2 mmol, 90% ee), el compuesto (*S*)-**16Ca** se obtiene como un aceite amarillo (35 mg, 37%, 90% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.51 – 7.42 (m, 2H, H_{o-Ph}), 7.31 – 7.08 (m, 13H, H_{Ph}), 6.40 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H, H₂), 5.51 (sa, 1H, OH), 4.14 (s, 4H, H₁), 3.26 – 2.99 (m, 2H, H₅ y H_{5'}), 2.69 – 2.54 (m, 1H, H₄), 2.52 – 2.37 (m, 1H, H_{4'}), 2.33 – 2.19 (m, 2H, H₃). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 210.5 (C=O), 137.9 (C_{Ar}), 137.6 (C₂), 134.2 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.43 (C_{Ar}), 128.36 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 124.5 (c, $J_{C,F} = 285.1$ Hz, CF₃), 76.0 (c, $J_{C,F} = 29.1$ Hz, CCF₃), 58.3 (C₁), 44.6 (C₅), 41.12 (C₄), 26.22 (C₃). ¹⁹F-RMN (282.5 MHz, CDCl₃): δ -80.20 (s, 3F). **HRMS** (ESI) m/z calcd. para C₂₇H₂₈O₂N₂F₃ [M⁺+H] 469.2097, encontrada 469.2095.

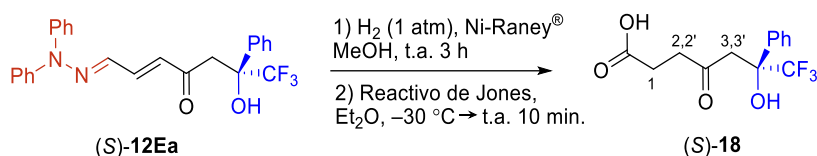
El compuesto (*S*)-**16Ca** se ha usado como intermedio para las próximas transformaciones de dónde se pudo determinar que no hubo erosión del ee.

(*S,E*)-7-(2,2-Difenilhidraziniliden)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-2-fenilheptan-4-

ona, (16Ea). Siguiendo el procedimiento general (**I.5.11.**) y empleando (*S*)-**12Ea** (88 mg, 0.2 mmol, 90% ee), el compuesto (*S*)-**16Ea** se obtiene como un aceite amarillo

(85 mg, 97%, 90% ee). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.62 – 7.51 (m, 2H, H_{o-Ph}), 7.42 – 7.30 (m, 7H, H_{m-Ph}), 7.18 – 7.09 (m, 2H, H_{p-Ph}), 7.06 – 6.97 (m, 4H, H_{o-Ph}), 6.50 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H, H₁), 5.44 (s, 1H, OH), 3.48 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H₄), 3.32 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{4'}), 2.96 – 2.69 (m, 2H, H₃ y H_{3'}), 2.54 – 2.41 (m, 2H, H₂). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃): δ 210.2 (C=O), 144.0 (C₁), 137.5 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 124.5 (c, *J*_{C,F} = 284.9 Hz, CF₃), 124.1 (C_{Ar}), 122.2 (C_{Ar}), 121.1 (C_{Ar}), 117.8 (C_{Ar}), 76.0 (c, *J*_{C,F} = 29.1 Hz, CCF₃), 44.7 (C₄), 40.8 (C₃), 25.9 (C₂). **¹⁹F-RMN** (282.5 MHz, CDCl₃): δ –80.25 (s, 3F). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₅H₂₃O₂N₂F₃ [M⁺+Na] 463.1596 encontrada 463.1604.

El compuesto (*S*)-**16Ea** se ha usado como intermedio para las próximas transformaciones de dónde se pudo determinar que no hubo erosión del ee.

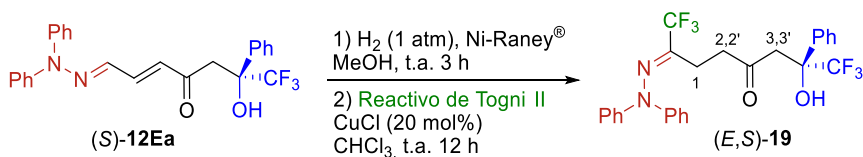
II.5.12. Síntesis del ácido (*S*)-7,7,7-trifluoro-6-hidroxi-4-oxo-6-fenilheptanoico, (18)

1) Siguiendo el procedimiento general (**I.5.11.**), empleando (*S*)-**12Ea** (110 mg, 0.25 mmol, 90% ee), se obtuvo el intermedio (*S*)-**16Ea** como un aceite amarillo, que se empleó directamente en la siguiente etapa.

2) A una disolución de (*S*)-**16Ea** (~0.25 mmol) en Et₂O (2.5 mL) a –30 °C y en agitación, se le añade, gota a gota, el reactivo de Jones (4 mL, 2.67 mmol). Terminada la adición, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, el crudo se filtra sobre un lecho de gel de sílice (30 x 40 mm) y se lava con Et₂O, asegurándose que todo el producto ha sido eluido (seguimiento por c.c.f.). El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se disuelve en una disolución

acuosa de NaOH (5 mL, 1.0 M) y se lava con Et₂O (2 x 5 mL). La fase acuosa se acidifica con H₂SO₄ (1.0 M) hasta pH 0-1 y se extrae con AcOEt (7 x 5 mL). El conjunto de las fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra a presión reducida, obteniéndose (*S*)-**18** como un aceite amarillo (46 mg, 63%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (sa, 1H, COOH), 7.56 – 7.48 (m, 2H, H_{o-Ph}), 7.44 – 7.29 (m, 3H, H_{Ph}), 5.35 (sa, 1H, OH), 3.41 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H₃), 3.25 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H_{3'}), 2.89 – 2.75 (m, 1H, H₂), 2.73 – 2.60 (m, 1H, H_{2'}), 2.60 – 2.50 (m, 2H, H₁). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 208.7 (C=O), 177.9 (COOH), 137.1 (C_{Ph}), 128.8 (C_{p-Ph}), 128.4 (C_{m-Ph}), 126.1 (C_{o-Ph}), 124.4 (c, *J*_{C,F} = 285.0 Hz, CF₃), 76.0 (c, *J*_{C,F} = 29.2 Hz, CCF₃), 44.8 (C₃), 38.7 (C₂), 27.2 (C₁). ¹⁹F-RMN (282.5 MHz, CDCl₃): δ -80.29 (s, 3F). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₁₃H₁₃O₄F₃Na [M⁺+Na] 313.0658, encontrada 313.0657. **HPLC** (columna Chiralcel OJ-H, *n*-hexano/2-propanol/TFAH 80:20:0.2, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{minor.} = 7.8 min., τ_{mayor.} = 19.0 min. [α]_D²⁵ = +22.4 (c 0.5, CHCl₃).

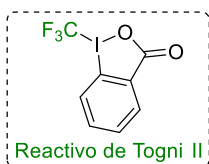
II.5.13. Síntesis de (*E*)-(*S*)-7-(2,2-difenilhidraziniliden)-1,1,1,8,8,8-hexafluoro-2-hidroxi-2-feniloctan-4-ona, (**19**)



1) Siguiendo el procedimiento general (**I.5.11.**), empleando (*S*)-**12Ea** (110 mg, 0.25 mmol, 90% ee), se obtuvo el intermedio (*S*)-**16Ea** como un aceite amarillo, que se empleó directamente en la siguiente etapa.

2) A una disolución de (*S*)-**16Ea** (~0.4 mmol) en CHCl₃ (3 mL), se añade, secuencialmente y bajo atmósfera de argón, el reactivo de Togni II (366 mg, 0.7 mmol) y CuCl (8 mg, 0.08 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 12 h y a continuación, se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 7 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 6/1), obteniéndose (*E,S*)-**19** como un aceite amarillo (148 mg, 73%, 90% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.57 – 7.49 (m, 2H, H_{Ph}), 7.45 – 7.37 (m, 3H, H_{Ph}), 7.20 – 7.19

(m, 4H, H_{Ph}), 7.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{Ph}), 7.10 – 7.00 (m, 4H, H_{Ph}), 5.21 (s, 1H, OH), 3.14 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H₃), 2.98 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H₃'), 2.46 – 2.32 (m, 1H, H₂), 2.31 – 2.22 (m, 1H, H₂'), 2.19 – 2.03 (m, 2H, H₁). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 207.7 (C=O), 146.3 (C_{Ar}), 138.9 (c, $J_{C,F} = 32.2$ Hz, CF₃C=N), 137.2 (C_{Ar}), 129.6 (C_{m-Ph}), 128.9 (C_{p-Ph}), 128.5 (C_{m-Ph}), 126.1 (C_{o-Ph}), 125.5 (C_{p-Ph}), 124.3 (c, $J_{C,F} = 284.8$ Hz, CF₃), 122.3 (C_{o-Ph}), 121.7 (c, $J_{C,F} = 275.4$ Hz, CF₃C=N), 75.9 (c, $J_{C,F} = 29.3$ Hz, CCF₃), 44.3 (C₃), 39.6 (C₂), 20.9 (C₁). ¹⁹F-RMN (471 MHz, CDCl₃): δ -68.55 (s, 3F, CF₃C=N), -80.28 (s, 3F, CF₃). HRMS (ESI) m/z calculada para C₂₆H₂₂O₂N₂F₆Na [M⁺+Na] 531.1478, encontrada 531.1473. HPLC (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}}$ = 4.5 min., $\tau_{\text{mayor.}}$ = 4.8 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +46.3$ (c 1.0, CHCl₃).



El reactivo de Togni II [1-trifluorometil-1,2-benciodoxol-3-(1*H*)-ona] empleado es de la casa comercial Sigma-Aldrich (60%, contiene un 40% de FW-80 Celatom[®] como aditivo).

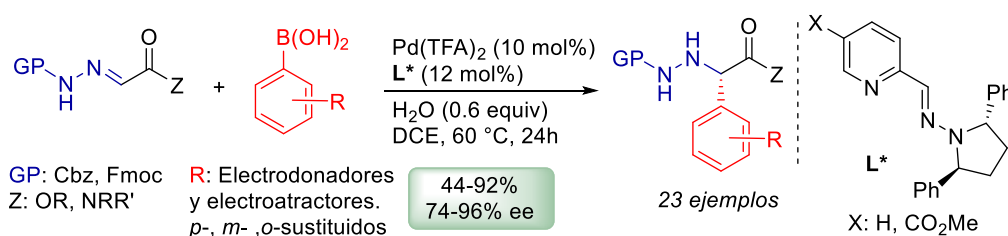
CAPÍTULO III: Reacciones de adición enantioselectiva de ácidos arilborónicos a *N*-carbamoilhidrazonas catalizadas por Pd(II) y ligandos piridinohidrazona

III.1. Introducción

III.1.1. Antecedentes de la adición enantioselectiva de ácidos arilborónicos a *N*-carbamoilhidrazonas derivadas de glioxilato

Teniendo en cuenta los excelentes resultados obtenidos en nuestro grupo en las reacciones de adición de ácidos arilborónicos a sulfonilcetimas cíclicas anteriormente comentadas (*apartado I.2*), en la siguiente etapa de la investigación, nos propusimos emplear como sustratos *N*-carbamoilhidrazonas (GP = *Cbz* y *Fmoc*) derivadas de glioxilato, sistemas acíclicos y menos electrofílicos.

La combinación catalítica de Pd(II) con ligandos piridinohidrazona (**L***) resultó esencial para el desarrollo de la adición de ácidos arilborónicos al doble enlace C=N azometínico de estas hidrazonas, obteniéndose los correspondientes α -aryl α -hidrazino ésteres y amidas con rendimientos de moderados a buenos y en general, con excesos enantioméricos altos (*Esquema III.1*).⁷³



Esquema III.1

Es de destacar que, en este contexto, la eficacia de ligandos piridinohidrazona demostró ser bastante superior a la de ligandos bisoxazolina o piridinioxazolina. Por otra parte, los grupos protectores empleados (*Cbz* y *Fmoc*) permitieron llevar a cabo

⁷³ M. Velázquez, S. Alberca, J. Iglesias-Sigüenza, R. Fernández, J. M. Lassaletta, D. Monge, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 5823–5826.

desprotecciones de los compuestos obtenidos, en condiciones suaves, proporcionando intermedios clave en la síntesis dirigida a péptidos biomiméticos.

Esta aproximación suponía hasta la fecha la única metodología catalítica enantioselectiva existente para la arilación enantioselectiva de hidrazonas, encontrándose descrita previamente una estrategia *vía* reacciones de Friedel-Crafts que, aunque enantioselectiva, requiere cantidades estequiométricas de un silano quiral como promotor.⁷⁴

III.1.2. Aplicaciones de hidrazinas enantiopuras.

La metodología presentada en el apartado anterior supone una herramienta fundamental para acceder a α -aril α -hidrazino ésteres y amidas enantiopuros de diverso interés en química médica, bioquímica o catálisis.⁷⁵

Existen diversos ejemplos de moléculas quirales que presentan el fragmento hidrazina en sus estructuras (**Figura III.1**), entre las que se encuentran los productos naturales Linatina (antagonista de la vitamina B6),⁷⁶ Fosfacinomicina A y B (actividad antifúngica)⁷⁷ o el fármaco L-Carbidopa (administrado junto a L-DOPA en el tratamiento contra la enfermedad de Parkinson).⁷⁸

⁷⁴ S. Shirakawa, R. Berger, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2858–2859.

⁷⁵ J. Vidal, en *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry: Modified Amino Acids, Organocatalysis and Enzyme*, ed. A. B. Hughes, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2009**, vol. 2. p35.

⁷⁶ H. J. Klosterman, G. L. Lamoureux, J. L. Parsons, *Biochemistry*, **1967**, *6*, 170–177.

⁷⁷ T. Ogita, S. Gunji, Y. Fukazawa, A. Terahara, T. Kinoshita, H. Nagaki, T. Beppu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2283–2286.

⁷⁸ a) P. Burkhard, P. Dominici, C. Borri-Voltattorni, J. N. Jansonius, V. N. Malashkevich, *Nat. Struct. Biol.* **2001**, *8*, 963–967. b) T. E. Delea, S. K. Thomas, M. Hagiwara, *CNS Drugs* **2011**, *25*, 53–66. c) G. Le Goff, J. Ouazzani, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6529–6544.

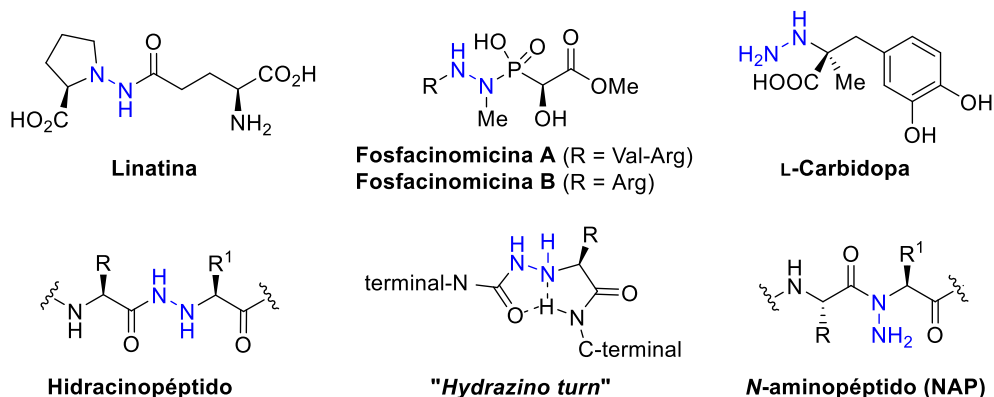


Figura III.1. Hidrazinas/hidrazidas con propiedades biológicas y su implementación en cadenas pseudopeptídicas.

En los últimos años, existe un interés creciente por la síntesis de peptidomiméticos basados en enlaces hidrazinopeptídicos o *N*-aminopeptídicos.⁷⁹ Esta familia de compuestos poseen propiedades estructurales particulares. Por ejemplo, la presencia del fragmento CO-N(H)-N(H)-C-CONH en una cadena peptídica implica un giro conformacional estabilizado por enlaces de hidrógeno intramoleculares, creando una organización estructural denominada “hydrazino turn”. Este tipo de ordenamiento repercute en propiedades relacionadas con la estabilidad proteolítica,⁸⁰ cualidad que se está empleando en distintas investigaciones bioquímicas y médicas, como es el caso del desarrollo de inhibidores de la proteasa del SARS-CoV-2.⁸¹

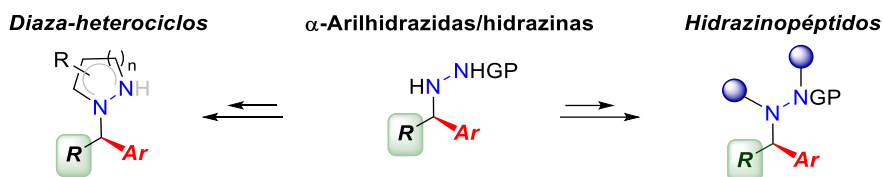
En el **Esquema III.2** se muestra una visión global de los tipos de compuestos a los que se podría tener acceso a partir de α -arilhidrazinas. Además de su papel fundamental para el desarrollo de peptidomiméticos, también tienen aplicación directa

⁷⁹ a) S. S. Panda, C. El-Nachef, K. Bajaj, A. R. Katritzky, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 19, 4156–4162. b) Revisión: I. Avan, C. D. Hall, A. R. Katritzky, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, 3575–3594. c) C. W. Kang, M. P. Sarnowski, Y. M. Elbatrawi, J. R. Del Valle, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1833–1841. d) A. Begum, D. Sujatha, K. Prasad, K. Bharathi, *Asian J. Chem.*, **2017**, 29, 1879–1887.

⁸⁰ a) I. Duttgupta, J. Bhadra, S. K. Das, S. Sinha, *Tetrahedron. Lett.* **2016**, 57, 3858–3861. b) R. Löser, M. Frizler, K. Schilling, M. Gütschow, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4331–4334.

⁸¹ a) J. Breidenbach, C. Lemke, T. Pillaiyar, L. Schäkel, G. Al Hamwi, M. Dieltz, R. Gedtschold, N. Geiger, V. Lopez, S. Mirza, V. Namasivayam, A. C. Schiedel, K. Sylvester, D. Thimm, C. Vielmuth, L. Phuong Vu, M. Zylina, J. Bodem, M. Gütschow, C. E. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 10423–10429. b) C. S. B. Chia, Y. Y. See, *ACS Med. Chem. Lett.* **2022**, 13, 875–876.

como precursores de diaza-heterociclos con potencial actividad biológica.⁸² Incluso las propias α -arilhidrazinas podrían emplearse como organocatalizadores⁸³



Esquema III.2

⁸² Para síntesis de heterociclos a partir de hidrazinas ver: a) D. J. Brown, *The Pyrazines*. John Wiley & Sons, Inc., New York, United States of América, **2003**, vol. 58. b) N. J. Kallman, C. Liu, M. H. Yates, R. J. Linder, J. C. Ruble, E. F. Kogut, L. E. Patterson, D. L. T. Laird, M. M. Hansen, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 501–510. c) P. Wang, Y. Luo, S. Zhu, D. Lu, Y. Gong, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 5565–5575. Para aplicaciones ver revisiones: a) A. Ansari, A. Ali, M. Asif, Shamsuzzaman, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 16–41. b) Z.-X. He, Y.-P. Gong, X. Zhang, L.-Y. Ma, W. Zhao, *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *209*, 112946.

⁸³ Ejemplos de derivados de aminoácidos no naturales empleados como organocatalizadores. a) M. G. Retamosa, A. Ruiz-Olalla, T. Bello, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 668–672. b) M. G. Retamosa, A. Ruiz-Olalla, M. Aguirre, A. de Cózar, T. Bello, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 15671–15687.

III.2. Objetivos

En el tercer capítulo de la presente Tesis Doctoral y como continuación de las investigaciones anteriormente expuestas, se han abordado los siguientes objetivos generales:

- Desarrollo de la adición enantioselectiva catalizada por Pd(II) de ácidos arilborónicos a *N*-carbamoilhidrazonas derivadas de aldehídos alifáticos (**Apartado III.3**).
- Desarrollo de la adición enantioselectiva catalizada por Pd(II) de ácidos arilborónicos a *N*-carbamoilhidrazonas derivadas de formil fosfonato de dietilo (**Apartado III.4**).

III.3. Arilación enantioselectiva de *N*-Carbamoilhidrazonas derivadas de aldehídos alifáticos

III.3.1. Introducción

Como se ha comentado en el apartado III.1.2. las hidrazinas y derivados de hidrazidas enantioméricamente puros son de gran interés biológico y tecnológico. Ejemplos de ello son α -arilmonoalquilhidrazinas, precursoras directas de heterociclos como el inhibidor de un tipo de enzima hidrolasa de amida (hrFAAH), o el inhibidor de PDE2, diana terapéutica para combatir la esquizofrenia (**Figura III.2**).⁸⁴

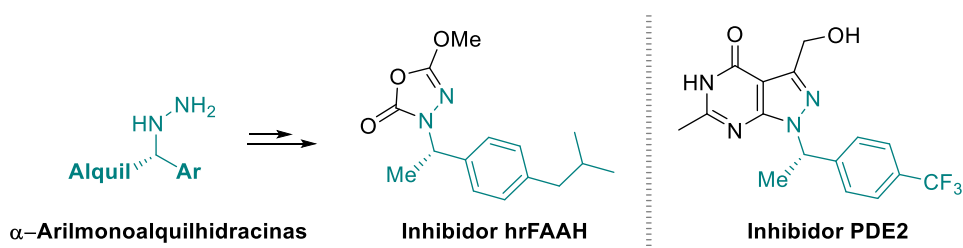


Figura III.2. Heterociclos con aplicaciones terapéuticas derivados de α -arilmonoalquilhidrazinas.

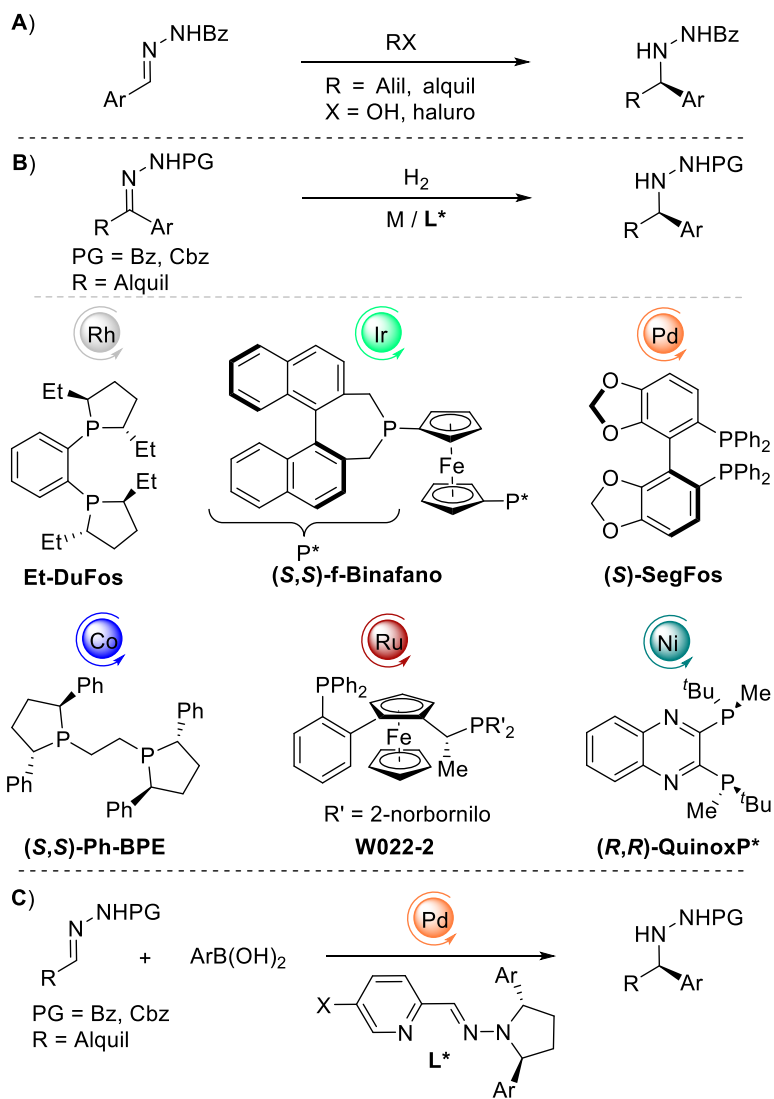
Sin embargo, son limitados los métodos catalíticos y enantioselectivos para acceder a precursores de dichos compuestos. Entre las diferentes estrategias descritas para introducir cadenas alquílicas se encuentran las alilaciones y adiciones radicalarias enantioselectivas de benzoilhidrazonas derivadas de aldehídos aromáticos (**Esquema III.3, A**).⁸⁵

Por otra parte, el método más frecuente de obtención de α -arilmonoalquilhidrazinas es la hidrogenación asimétrica de hidrazonas derivadas de

⁸⁴ a) J. Z. Patel, T. Parkkari, T. Laitinen, A. A. Kaczor, S. M. Saario, J. R. Savinainen, D. Navia Paldanius, M. Cipriano, J. Leppanen, I. O. Koshevoy, A. Poso, C. J. Fowler, J. T. Laitinen, T. Nevalainen, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 8484–8496. b) S. J. Stachel, R. Berger, A. B. Nomland, A. T. Ginnetti, D. V. Paone, D. Wang, V. Puri, H. Lange, J. Drott, J. Lu, J. Marcus, M. P. Dwyer, S. Suon, J. M. Uslaner, S. M. Smith, *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 815–820.

⁸⁵ a) C. Ogawa, H. Konishi, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 446–448. b) C. Ogawa, H. Sugiura, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6491–6493. c) A. Chakrabarti, H. Konishi, M. Yamaguchi, U. Schneider, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1838–1841. d) K. L. Tan, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1315–1317. e) K. Friestad, J. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9922–9923. f) B. Han, Y. Li, Y. Yu, L. Gong, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3804.

ce-tonas, empleando como catalizadores distintos metales de transición con ligandos tipo fosfina enantiopuros (*Esquema III.3, B*).



Esquema III.3

Así, Burk y col. describieron en 1992 la primera reducción enantioselectiva de *N*-benzoilhidrazonas, empleando un catalizador de Rh/Duphos.⁸⁶ Desde entonces, se han desarrollado varios sistemas catalíticos basados en la combinación de rodio y ligandos fosforados han sido desarrollados para la hidrogenación de hidrazonas con diversos patrones de sustitución: R = Alquil,⁸⁷ alquenil,⁸⁸ y alquiniil.⁸⁹ También se han descrito en menor medida ejemplos de otros metales de transición como iridio (R = Me),⁹⁰ paladio (R = CF₃),⁹¹ cobalto (R = Alquil),⁹² rutenio,⁹³ y níquel⁹⁴

A pesar de lo recurrente de esta metodología aún se está lejos de controlar la estereoquímica con cadenas alquílicas lineales o ramificadas, de mayor tamaño que el metilo, debido a la isomería E/Z inherente de las hidrazonas de partida. De hecho, en los ejemplos anteriores sólo se encuentran cinco variaciones de la cadena alifática: R = Et, *n*-Pr, *i*-Pr (con hasta un 40% ee), Cy (con un 87% ee como máximo) y CF₃ (enantioselectividades de hasta el 97% ee). Además, solo se encuentran 3 ejemplos de anillos aromáticos *orto*-sustituídos [Ar = *o*-OMe-C₆H₄, R = Me (hasta un 89% ee); Ar = 1-Naftil, R = Me (hasta un 62% ee); Ar = *o*-Me-C₆H₄, R = Me hasta un 55% ee)].

Como alternativa a las anteriores estrategias y para resolver sus limitaciones, en la presente Tesis Doctoral se ha desarrollado la adición enantioselectiva de ácidos arilborónicos a *N*-carbamoilhidrazonas alifáticas, empleando como sistema catalítico Pd(II) y ligandos piridinohidrazona (*Esquema III.3, C*).

⁸⁶ M. J. Burk, J. E. Feaster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6266–6267.

⁸⁷ N. Yoshikawa, L. Tan, J. C. McWilliams, D. Ramasamy, R. Sheppard, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 276–279.

⁸⁸ Q. Hu, Y. Hu, Y. Liu, Z. Zhang, Y. Liu, W. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1040–1043.

⁸⁹ D. Fan, Y. Hu, F. Jiang, Z. Zhang, W. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2228–2232.

⁹⁰ M. Chang, S. Liu, K. Huang, X. Zhang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4354–4357.

⁹¹ Z. P. Chen, S. B. Hu, J. Zhou, Y. G. Zhou, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6086–6089.

⁹² Y. Hu, Z. Zhang, J. Zhang, Y. Liu, I. D. Gridnev, W. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 15767–15771; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 15914–15918.

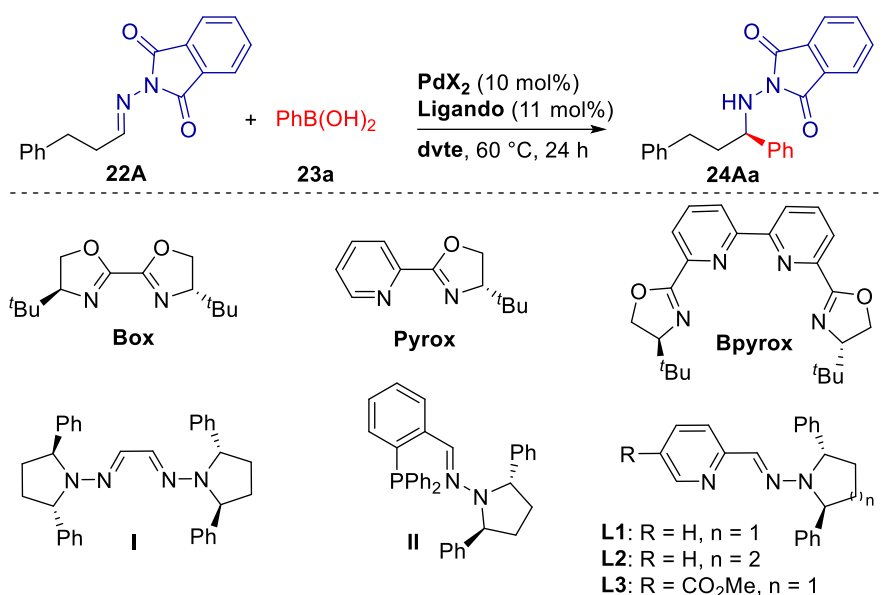
⁹³ C. H. Schuster, J. F. Dropinski, M. Shevlin, H. Li, S. Chen, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7562–7566.

⁹⁴ a) B. Li, D. Liu, Y. Hu, J. Chen, Z. Zhang, W. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 3421–3425; b) H. Xu, P. Yang, P. Chuanprasisit, H. Hirao, J. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5112–5116; c) P. Yang, C. Zhang, Y. Ma, C. Zhang, A. Li, B. Tang, J. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14702–14706.

Para compensar la baja electrofilia de hidrazonas derivadas de aldehídos alifáticos se sintetizó la *N,N*-dialcilhidrazona **22A**, que se empleó en los ensayos catalíticos iniciales que se exponen a continuación.⁹⁶

III.3.2.2. Estudio preliminar del sistema catalítico

En los ensayos catalíticos iniciales se empleó como reacción modelo la adición del ácido fenilborónico (**23a**) a la diacilhidrazona **22A** catalizada por complejos de Pd(II) formados *in situ* por combinación de sales de Pd(II) con distintos ligandos nitrogenados (*Esquema III.5*).



Esquema III.5

En los ensayos preliminares de reactividad en versión racémica se empleó biperidina (**bipy**) como ligando aquiral (entradas 1-8, *Tabla III.1*). Entre las distintas sales de Pd(II) evaluadas en trifluoroetanol (TFE) y a 60 °C (entradas 1-4) la que mostró más actividad catalítica fue Pd(TFA)_2 , con la que se observó una conversión cuantitativa (>95%) hacia la formación del producto **24Aa** (entrada 4), en consonancia con una menor capacidad de coordinación de los aniones trifluoroacetato frente al

⁹⁶ **22A** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía: S. Nara, T. Sakamoto, E. Miyazawa, Y. Kikugawa, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 87–98.

acetato o al cloruro. Adicionalmente, se comprobó que en ausencia de bipyridina no se observaba reactividad (entrada 5), evidenciando la necesidad de una especie catalítica Pd(II)-ligando.

Por otra parte, la influencia del disolvente en el transcurso de la reacción tiene un papel fundamental, favoreciéndose la formación del producto cuando se emplean disolventes como el TFE y DCE (entradas 4 y 8), en contraste con tolueno o un disolvente coordinante como el 1,4-dioxano, que proporcionan un 35% o nula conversión, respectivamente (entradas 6 y 7).

Tabla III.1. Ensayos preliminares de optimización del sistema catalítico.^a

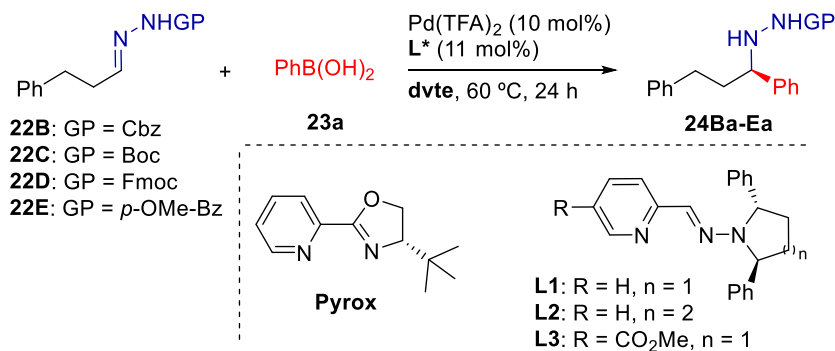
Entrada	PdX₂	Ligando	disolvente	Conv. [%]^b	ee [%]^c
1	PdCl ₂	bipy	TFE	17	--
2	PdCl ₂ (MeCN) ₂	bipy	TFE	15	--
3	Pd(OAc) ₂	bipy	TFE	64	--
4	Pd(TFA) ₂	bipy	TFE	>95	--
5	Pd(TFA) ₂	--	TFE	--	--
6	Pd(TFA) ₂	bipy	tolueno	35	--
7	Pd(TFA) ₂	bipy	1,4-dioxano	--	--
8	Pd(TFA) ₂	bipy	DCE	83	--
10	Pd(TFA) ₂	Box	TFE	<10	nd
11	Pd(TFA) ₂	Pyrox	TFE	75	34
12	Pd(TFA) ₂	Bpyrox	TFE	<10	nd
13	Pd(TFA) ₂	I	TFE	19	49
14	Pd(TFA) ₂	II	TFE	30	39
15	Pd(TFA) ₂	L1	TFE	>95	74
16	Pd(TFA) ₂	L1	DCE	37	66
17	Pd(TFA) ₂	L1	Tolueno	41	48
18	Pd(TFA) ₂	L2	TFE	49	57
19	Pd(TFA) ₂	L3	TFE	>95(93) ^d	75

^aLas reacciones se llevaron a cabo con **22A** (0.2 mmol), **23a** (0.3 mmol), ligando (11 mol%) y **PdX₂** (10 mol%) en 0.5 mL de **disolvente** a 60 °C durante 24 h. ^bConversiones estimadas por ¹H-RMN después de 24 h de reacción. ^cDeterminado mediante HPLC. ^dRdto. del producto aislado a escala 0.4 mmol.

A continuación, se evaluó el comportamiento de diferentes ligandos quirales nitrogenados (entradas 10-19). Se observó que ligandos bidentados *N,N'* piridinoxazolina (**Pyrox**) y piridinohidrazonas **L1-3** proporcionan niveles de actividad catalítica superiores a los ligandos bisoxazolina (**Box**), bishidrazona del glicoxal (**I**) y fosfinohidrazona (**II**), siendo el fragmento (2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidina el que da lugar a una mayor enantioinducción. Destacan como ligandos óptimos **L1** y **L3** (entradas 15 y 19), que dieron lugar a (*R*)-**24Aa** con conversiones completas y enantioselectividades prometedoras (74-75% ee), que no mejoraron al emplear otros disolventes como tolueno o DCE (entradas 16 y 17).

III.3.2.3. Evaluación preliminar de *N*-monoacilhidrazonas

Dada la alta reactividad observada para la diacilhidrazona **22A**, seguidamente se emplearon las monoacilhidrazonas de menor electrofilia **22B-E** (*Esquema III.6*). **22B** se seleccionó como modelo para comprobar los efectos del disolvente empleando el sistema catalítico Pd(TFA)₂/**L1** (entradas 1-3, *Tabla III.2*).



Esquema III.6

Los resultados preliminares permiten concluir que para este tipo de sustratos el DCE es el disolvente óptimo, proporcionando un 70% de conversión y un 73% de exceso enantiomérico (entrada 2). De nuevo las piridinohidrazonas **L1** y **L3** destacan como ligandos más eficientes que la piridinoxazolina **Pyrox** (entrada 4).

En la serie de piridino-hidrazonas, el derivado de (2*S*,6*S*)-2,6-difenilpiperidina (**L2**) proporciona peores conversiones y enantioselectividades (62%,

20% ee, entrada 5), hecho que se ha observado repetidamente en diversas reacciones catalizadas por paladio. De nuevo, la incorporación de un grupo electrón atractor (R = CO₂Me) en la posición C5 del anillo de piridina de **L3** tuvo un efecto positivo, proporcionando los mejores valores de conversión y exceso enantiomérico (90%, 76% ee, entrada 6).

En aras de mejorar los resultados obtenidos con la monoacilhidrazona **22B** (GP *Cbz*), se exploraron hidrazonas con otros grupos protectores **22C** (GP *Boc*) **22D** (GP *Fmoc*) y **22E** (GP *p*-OMe-*Bz*) (entradas 7-9, *Tabla III.2*), aunque desafortunadamente, no se consiguió en ningún caso mejora alguna.

Tabla III.2. Evaluación preliminar de *N*-monoacilhidrazonas.^a

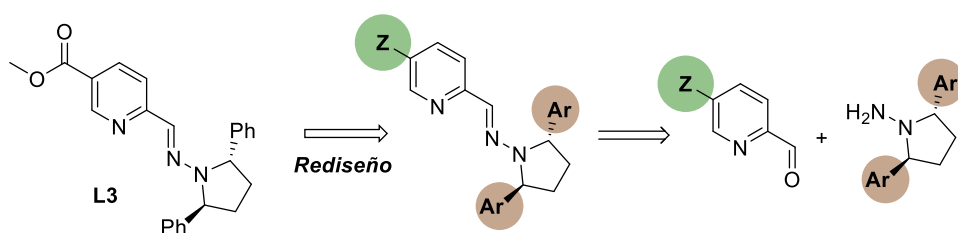
Entrada	22	Ligando	dvte	24	Conv. [%] ^b	ee [%] ^c
1	22B	L1	TFE	24Ba	69	59
2	22B	L1	DCE	24Ba	70	73
3	22B	L1	Tolueno	24Ba	41	48
4	22B	Pyrox	DCE	24Ba	55	38
5	22B	L2	DCE	24Ba	62	20
6	22B	L3	DCE	24Ba	90	76
7	22C	L3	DCE	24Ca	58	58
8	22D	L3	DCE	24Da	70	63
9	22E	L3	DCE	24Ea	nr	--

^aLas reacciones se llevaron a cabo con **22** (0.2 mmol), **2a** (0.3 mmol), Pd(TFA)₂ (10 mol%) y **L*** (11 mol%) en 0.5 mL de disolvente a 60 °C. ^bConversiones estimadas por ¹H-RMN después de 24 h de reacción. ^cDeterminado mediante HPLC.

III.3.2.4. Diseño de nuevos ligandos piridinohidrazona.

Del estudio preliminar comentado en los apartados anteriores se puede concluir que la piridinohidrazona **L3** es el ligando más prometedor en términos de reactividad y enantioselectividad en la adición del ácido fenilborónico, catalizada por Pd(II), a las hidrazonas modelo **22A** y **22B**. Sin embargo, aunque el nivel de reactividad es óptimo para ambas, la enantioinducción ofrecía margen de mejora (75-

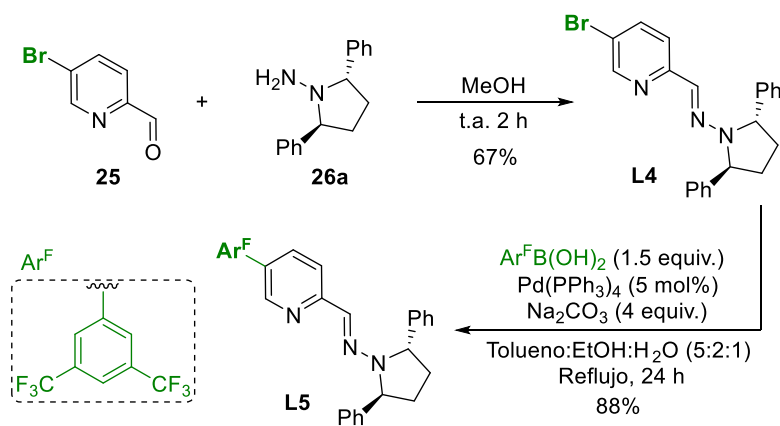
76 % ee). Con objeto de mejorar las propiedades catalíticas del sistema, se planteó un rediseño en la estructura de los ligandos piridinohidrazona. por una parte, mediante modificaciones de la estructura del anillo de piridina, y por otra, mediante variaciones del fragmento de hidrazina quiriral (*Esquema III.7*).



Esquema III.7

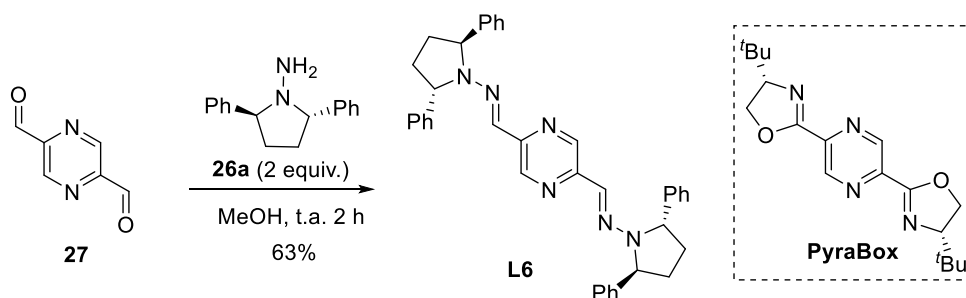
- **Modificación de la estructura del anillo de piridina.**

Teniendo en cuenta los beneficios aportados por un sustituyente atractor de electrones en la posición 5 del anillo de piridina, carboxilato de metilo en **L3**, en una primera fase nos propusimos la síntesis de ligandos que presentasen otras variantes en dicha posición (*Esquema III.8*). Así, mediante condensación de la hidrazina **26a** con el 5-bromopicolinaldehído comercial (**25**) se obtuvo el ligando **L4** con un 67% de rendimiento. A partir del mismo, por acoplamiento Suzuki-Miyaura con el ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilborónico se sintetizó el ligando **L5**.



Esquema III.8

Teniendo en cuenta los resultados descritos por Correia y col. sobre la eficiencia catalítica de ligandos con una segunda posición de coordinación, como la pirazina-bisoxazolina (PyraBox),⁹⁷ se abordó la síntesis del ligando pirazina-bishidrazona **L6**. Para ello, se llevó a cabo la condensación de pirazina-2,5-dicarbaldéido (**27**) con 2 equivalentes de **26a**, obteniéndose el ligando **L6** con un rendimiento moderado del 63% (*Esquema III.9*).



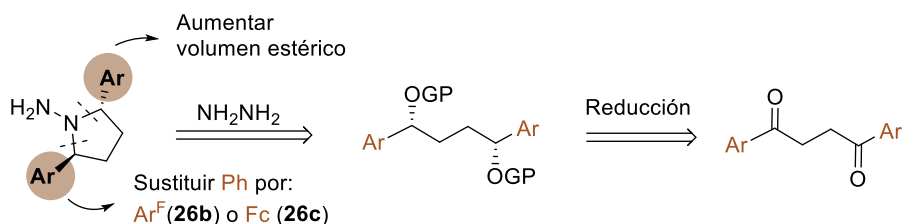
Esquema III.9

- **Modificación del fragmento de hidrazina quiral**

Con respecto a la modificación del fragmento quiral, en investigaciones previas en nuestro grupo se había explorado el empleo de anillos de mayor tamaño que la pirrolidina, como la piperidina o la morfolina. También se habían empleado hidrazinas derivadas de pirrolidina con distintos sustituyentes en las posiciones 2 y 5 del anillo, Ph, Me e ⁱPr.⁹⁸ En esta Tesis Doctoral nos propusimos introducir nuevos sustituyente que supusieran un mayor volumen estérico, concretamente 3,5-bis(trifluorometil)fenilo (Ar^F) y ferrocenilo (Fc). Para ello se abordó la síntesis de las hidrazinas **26b** y **26c**, siguiendo el análisis retrosintético del *Esquema III.10* cuya etapa clave reside en la síntesis de los correspondientes dioles por reducción enantioselectiva de las dicetonas.

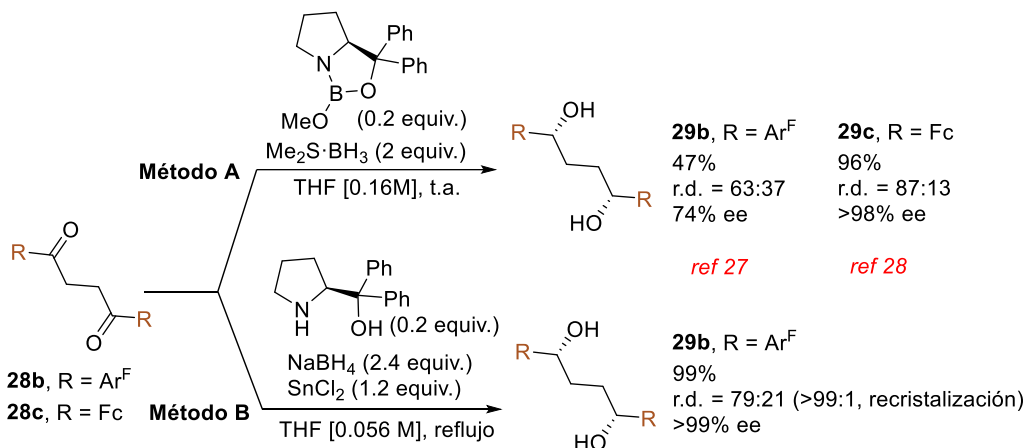
⁹⁷ C. C. Oliveira, A. Pfaltz, C. R. D. Correia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14036–14039.

⁹⁸ Ambas modificaciones tampoco resultaron en una mejora respecto a **L1** en las reacciones de adición de ácidos arilborónicos a dienonas cíclicas, sulfonilcetiminas y sulfonildiiminas cíclicas.



Esquema III.10

Existen principalmente dos métodos generales de reducción de este tipo de dicetonas simétricas. El método A de Corey-Bakshi-Shibata (CBS), que hace uso de una oxazaborolidina enantiopura y $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, y el método B en el que el agente reductor está constituido por SnCl_2 y un exceso de NaBH_4 (*Esquema III.11*). Para la síntesis de (*R,R*)-**29b**, cuya síntesis está descrita por Denmark y col. por ambos métodos,⁹⁹ el método B dio lugar a mejores rendimientos y resultó ser más enantio- y algo más diastereoselectivo, aislándose (*R,R*)-**29b** de forma enantioméricamente pura tras recristalización. Para el diol (*R,R*)-**29c**,¹⁰⁰ solo se encontraba descrita la síntesis mediante el método A con buenos rendimientos y enantioselectividades, pero bajos valores de diastereoselectividad, que en este caso no pueden mejorarse mediante recristalización. Por ello se abordó la optimización de la síntesis de este diol mediante el método B.

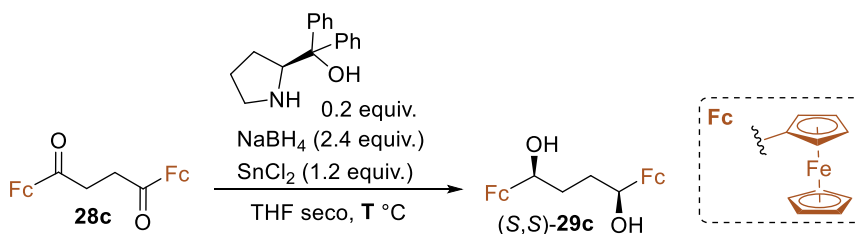


Esquema III.11

⁹⁹ S. E. Denmark, W.-T. T. Chang, K. N. Houk, P. Liu, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 313–366.

¹⁰⁰ L. Schwink, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3711–3714. M. Woltersdorf, R. Kranich, H.-G. Schmalz, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7219–7230.

Para la optimización de la síntesis de **29c** mediante el método B (*Esquema III.12*) se modificaron parámetros clave, como la temperatura y la concentración (*Tabla III.3*).



Esquema III.12

Tabla III.3. Reducciones estereoselectivas de las dicetonas **28b** y **28c**^a

Entrada	Diol	T (°C)	M _{total}	Rdto. ^b	r.d. ^c	ee ^c
1	(<i>S,S</i>)- 29c	40	0.034 M	26%	97:3	99%
2	(<i>S,S</i>)- 29c	25	0.034 M	55%	98:2	>99%
3	(<i>S,S</i>)- 29c	15	0.034 M	17%	80:20	96%
4	(<i>R,R</i>)- 29b	70	0.056 M	99%	79:21	99%
5	(<i>R,R</i>)- 29b	40	0.056 M	98%	87:13	99%
6	(<i>R,R</i>)- 29b	60	0.040 M	99%	90:10	>99%

^aEn el apartado **III.5.X** se muestran los detalles experimentales de estas reducciones estereoselectivas. ^bRdto. de producto antes de recristalizar para **29b** y después de purificar por columna para **29c**. ^cDeterminado mediante HPLC.

Los mejores resultados para la síntesis de (*S,S*)-**29c** se obtuvieron empleando concentraciones más bajas en reacciones en las que la reducción enantioselectiva se llevó a cabo a 25 °C (entrada 2). En estas condiciones destacan los altos valores de diastereoselectividad, que alcanzan una r.d. de 98:2. Temperaturas inferiores fueron en detrimento de la reactividad y diastereoselectividad del proceso (entrada 3),¹⁰¹ mientras que temperaturas superiores (40 °C) dieron lugar a peores rendimientos por

¹⁰¹ Coincidiendo con lo descrito en la bibliografía para este sistema reductor: G. Zhao, J.-B. Hu, *Chin. J. Chem.* **2003**, *21*, 819–823.

la generación de varios subproductos, como el 1,4-diferrocenilbutano (**30**) y el 2,5-diferroceniltetrahidrofurano (**31**) (*Figura III.3*).

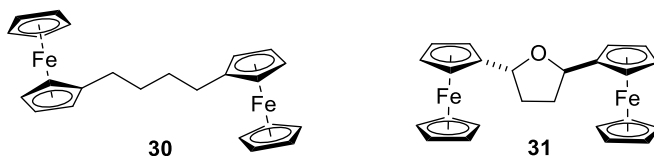
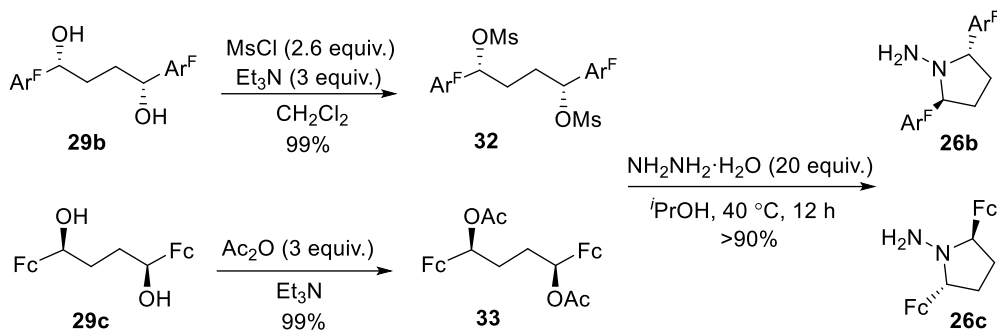


Figura III.3: Subproductos generados en la síntesis de **29c**.

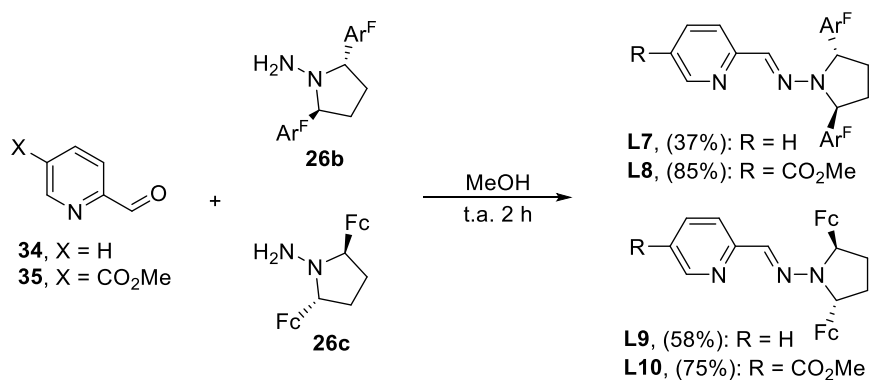
La configuración absoluta del diol (*S,S*)-**29c** se determinó inequívocamente mediante el análisis por difracción de rayos X de la estructura del correspondiente ligando **L10** sintetizado posteriormente (*Figura III.4*). Es de destacar que la configuración del diol (*S,S*)-**29c** sea opuesta a la descrita. Sin embargo, en dichos trabajos previos ésta se había asumido por analogía con respecto a la reducción de 1,4-difenilbutano-1,4-diona (**28a**).

Dada la influencia observada de las condiciones de reacción en el método B sobre el resultado estereoquímico del proceso, especialmente en relación a los valores de diastereoselectividad, se llevó a cabo también un análisis de la influencia de los mismos en la síntesis de **29b**. En este caso los mejores resultados (entrada 6) se obtuvieron cuando la reducción de la dicetona se llevó a cabo a 60 °C y se empleó una menor concentración que la empleada por Denmark y col. (entrada 4).

Los dioles **29b** y **29c** se transformaron en los derivados dimesilado **32** y diacetilado **33**, respectivamente. Posteriormente, una ciclación con $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (doble $\text{S}_{\text{N}}2$), proporcionó las correspondientes hidrazinas **26b** y **26c** con buenos rendimientos globales (*Esquema III.13*).

**Esquema III.13**

Finalmente, por reacción del picolinaldehído (**34**) y del 6-formilnicotinato de metilo (**35**) con las hidrazinas **26b** y **26c** se sintetizaron los ligandos piridinohidrazona de nueva generación **L7-10** con rendimientos de moderados a buenos (37-85%) (**Esquema III.14**).

**Esquema III.14**

A partir de la estructura de **L0**, determinada mediante el análisis de sus datos de difracción de rayos X, se obtuvo la configuración absoluta (*R,R*) confirmando a su vez la configuración del diol precursor (*S,S*)-**29c**.

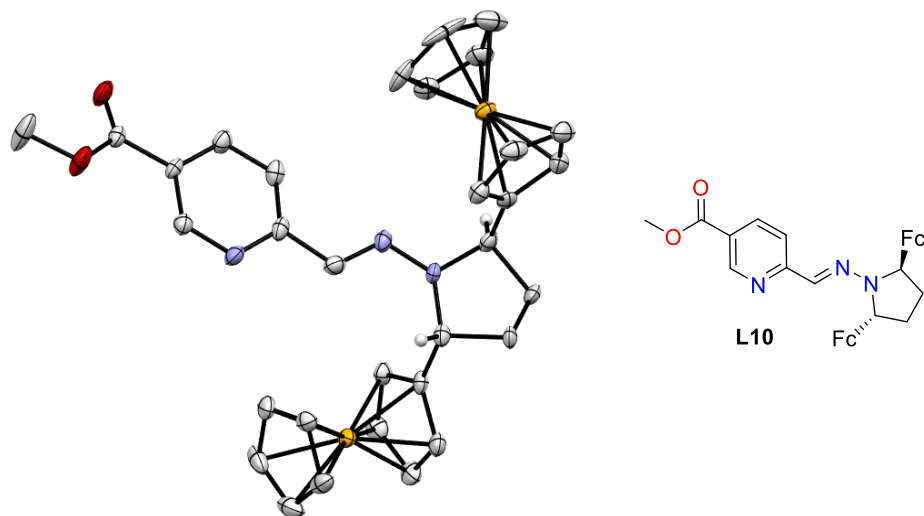
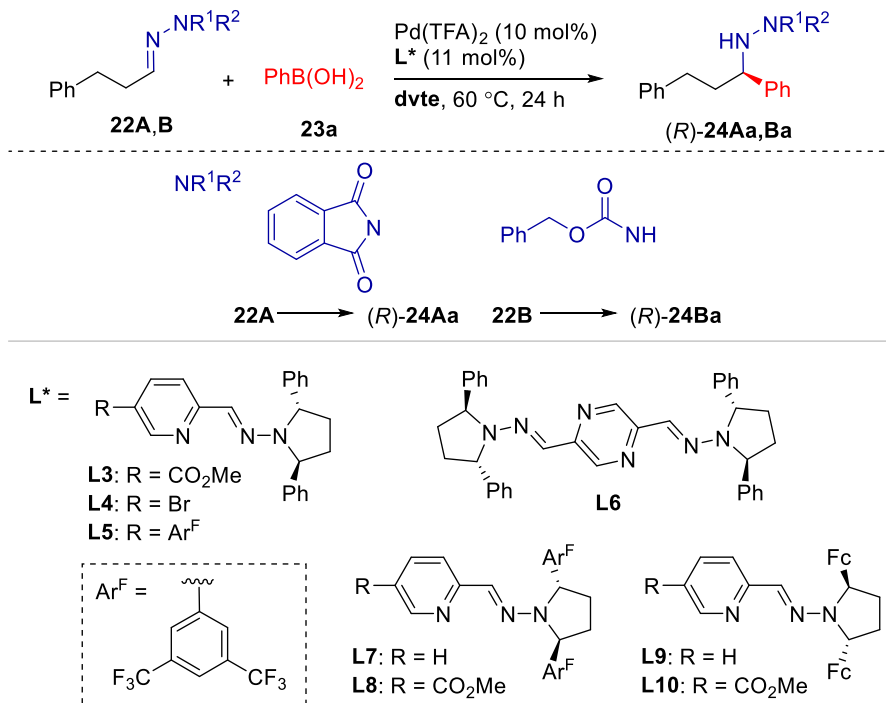


Figura III.4: Diagrama ORTEP del compuesto **L10** mostrando contornos elipsoidales con un nivel de probabilidad del 50%. Los H se han omitido, excepto de los centros estereogénicos, para una mayor claridad.

III.3.2.5. Evaluación de los nuevos ligandos

Los nuevos ligandos sintetizados **L3-L10** se emplearon en la reacción de arilación enantioselectiva de las hidrazonas **22A** y **22B** en las condiciones previamente optimizadas (*Esquema III.15*).



Esquema III.15

Los nuevos ligandos **L4** y **L5** con grupos electroattractores en la posición 5 del anillo de piridina se compararon con el ligando **L3** (entradas 1-3 y 8-10, *Tabla III.4*). El ligando **L4**, que presenta un átomo de Br, condujo a enantioselectividades similares o superiores (73% ee para *(R)*-**24Aa**, 83% ee para *(R)*-**24Ba**) aunque con menores conversiones, mientras que el ligando **L5**, con un grupo Ar^{F} tuvo un comportamiento prácticamente idéntico a **L3** en ambas reacciones modelo (entradas 3 y 10).

Tabla III.4. Evaluación de los nuevos ligandos piridinohidrazona **L3-L10**.^a

Entrada	22	Ligando	dvte	Conv. [%] ^b	ee [%] ^c
1	22A	L3	TFE	>95	75
2	22A	L4	TFE	76	72
3	22A	L5	TFE	>95	74
4	22A	L7	TFE	>95	46
5	22A	L8	TFE	>95	46
6	22A	L9	TFE	>95	rac.
7	22A	L10	TFE	>95	rac.
8	22B	L3	DCE	90	76
9	22B	L4	DCE	45	83
10	22B	L5	DCE	82	76
11	22B	L6	DCE	76	73
12	22B	L6^d	DCE	80	75
13	22B	L7	DCE	80	86
14	22B	L8	DCE	91	86
15	22B	L9	DCE	83	rac.
16	22B	L10	DCE	>95	rac.
17 ^e	22B	L8	DCE	70	86
18 ^f	22B	L8	DCE	>95(83) ^g	88

^aLas reacciones se llevaron a cabo con **22** (0.2 mmol), **23a** (0.3 mmol), Pd(TFA)₂ (10 mol%) y **L*** (11 mol%) en 0.5 mL de disolvente a 60 °C. ^bConversiones estimadas por ¹H-RMN después de 24 h de reacción. ^cDeterminado mediante HPLC. ^d**L6** (6.5 mol%). ^ePd(TFA)₂ (7.5 mol%), **L7** (8.5 mol%). ^fPd(TFA)₂ (12 mol%), **L7** (13 mol%). ^gRdto. del producto aislado a escala 0.4 mmol

La síntesis de **22B** se llevó también a cabo con la pirazina-bishidrazona **L6**, como ligando con dos posiciones coordinantes, empleando proporciones Pd/**L6** 1:1 (entrada 11) y 2:1 (entrada 12). Desafortunadamente, en ambos casos la actividad catalítica fue ligeramente inferior a la obtenida empleando **L3**.

En cuanto a la modificación de la estructura de 2,5-difenilpirrolidina, la sustitución del grupo Ph (**L3**) por Ar^F (**L7** y **L8**) tuvo un efecto en la estereoselectividad del proceso que dependió del sustrato empleado (entradas 4-5 y 13-14). Para la diacilhidrazona **22A** se observó una disminución de la enantioselectividad comparada con **L3** (46% ee vs 75% ee). Por el contrario, para la *N*-monoacilhidrazona **22B** se observó un aumento de la misma (86% ee vs 76% ee), mejorando además ligeramente la actividad catalítica (entrada 14).

Cabe mencionar que los ligandos **L9-10**, en los que se reemplazó el grupo fenilo por ferrocenilo (Fc) en las posiciones 2 y 5 de la pirrolidina, no son adecuados para este proceso, originando productos racémicos en ambas reacciones modelo (entradas 6-7 y 15-16).

Una vez establecido **L8** como ligando óptimo para la adición del ácido fenilborónico (**23a**) a la *N*-carbamoilhidrazona **22B** se evaluó la influencia de la carga catalítica. Para una carga catalítica inferior, concretamente 7.5 mol%, se observó un descenso de la conversión (70%, entrada 17). Sin embargo, se obtuvo una conversión cuantitativa al aumentarla a un 12 mol%, lo que conllevó además un ligero aumento de la enantioselectividad (88% ee, entrada 18).

El empleo de tiempos de reacción más prolongados o temperaturas más elevadas (80 °C), no supuso un aumento de la conversión, observándose una reducción del Pd(II) a Pd(0) debida al homoacoplamiento, vía Suzuki, de los ácidos arilborónicos¹⁰² (este fenómeno se visualiza con la aparición de pequeñas partículas negras, “*Pd black*”, en el medio de reacción).

Por consiguiente, se establecieron como condiciones óptimas para la arilación de **22B** las correspondientes a la entrada 18 de la *Tabla III.4.*, que permitieron sintetizar (*R*)-**24Ba** con un 83% de rendimiento y 88% ee al llevar a cabo la reacción a doble de escala (0.4 mmol).

¹⁰² Investigaciones sobre el homoacoplamiento de ácidos arilborónicos: M. Moreno-Mañas, M. Pérez, R. Pleixats, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346-2351.

Tabla III.5. Evaluación de distintas *N*-carbamoilhidrazonas derivadas de aldehídos alifáticos.

Entrada	22	24	Rdto. [%] ^b	ee [%] ^c
1	22B	(<i>R</i>)- 24Ba	83	88
2	22D	(<i>R</i>)- 24Da	64	83
3	22F	(<i>R</i>)- 24Fa	68	37
4	22G	(<i>R</i>)- 24Ga	78	83
5	22H	(<i>R</i>)- 24Ha	53	71
6	22I	(<i>R</i>)- 24Ia	83	96
7	22J	(<i>R</i>)- 24Ja	46	96
8	22K	(<i>R</i>)- 24Ka	89	96
9	22L	(<i>R</i>)- 24La	42	97
10	22M	(<i>R</i>)- 24Ma	65	38
11	22N	(<i>R</i>)- 24Na	68	87

^aLas reacciones se llevaron a cabo con **22** (0.4 mmol), **23a** (0.6 mmol), Pd(TFA)₂ (12 mol%) y **L8** (13 mol%) en DCE (1 mL) a 60 °C durante 24 h. ^bRdto. de producto aislado tras cromatografía en columna. ^cDeterminado mediante HPLC.

Otras cadenas α -dialquil sustituidas presentes en **22K** (R = Cy) y **22L** (R = ciclopentilo) dieron lugar a los productos (*R*)-**24Ka-La** con excelentes enantioselectividades (96-97% ee) y rendimientos del 89% y 42%, respectivamente (entradas 8 y 9). Sin embargo, la presencia de un grupo ciclopropilo (entrada 10) tiene un efecto similar al del grupo metilo, siendo ambos los ejemplos con menor enantioselectividad (37-38% ee).¹⁰³

Por otra parte, la adición del ácido fenilborónico a la hidrazona **22N**, que presenta el fragmento coordinante benciloximetilo, dio lugar al correspondiente producto con un 68% de rendimiento y 87% ee (entrada 11).

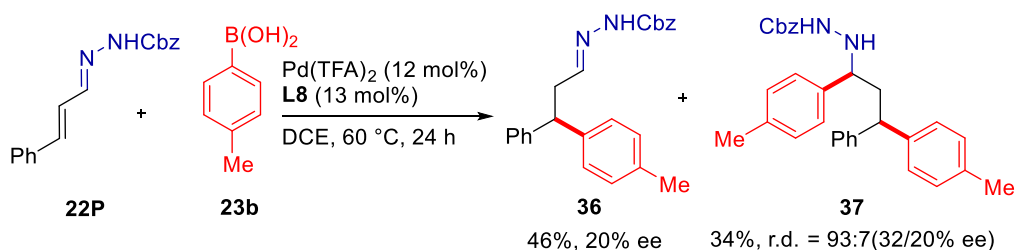
También es viable el uso de otros grupos protectores distintos del *CBz*, como el *Fmoc*, lo que queda patente en la síntesis de las correspondientes *N*-*Fmoc*-

¹⁰³ Se comprobó que (*R*)-**17Ma** es configuracionalmente estable en las condiciones de reacción y a la purificación por cromatografía en gel de sílice, descartando una posible racemización.

hidrazinas (*R*)-**24Da** y (*R*)-**24Ja** (entradas 2 y 7), aunque estos compuestos se obtuvieron con menores rendimientos (64 y 46%) que sus *N*-Cbz-hidrazinas análogas (*R*)-**24Ba** y (*R*)-**24Ia** (83% en ambos casos).

Entre las limitaciones de esta metodología sintética se encuentra el empleo de sustratos como **22Ñ** (R = Bn) o **22O** (R = Ph) que dieron lugar a crudos de reacción complejos en el primer caso y nula reactividad en el segundo.¹⁰⁴

Adicionalmente, la hidrazona α,β -insaturada **22P**, derivada de cinamaldehído, es capaz de dar lugar a adiciones 1,4 al doble enlace C=C, seguidas de adiciones 1,2 al doble enlace C=N. De esta forma, se aislaron con rendimientos moderados la hidrazona **36** (adición 1,4) y la hidrazina **37** (adición 1,4 + 1,2) (*Esquema III.17*).



Esquema III.17

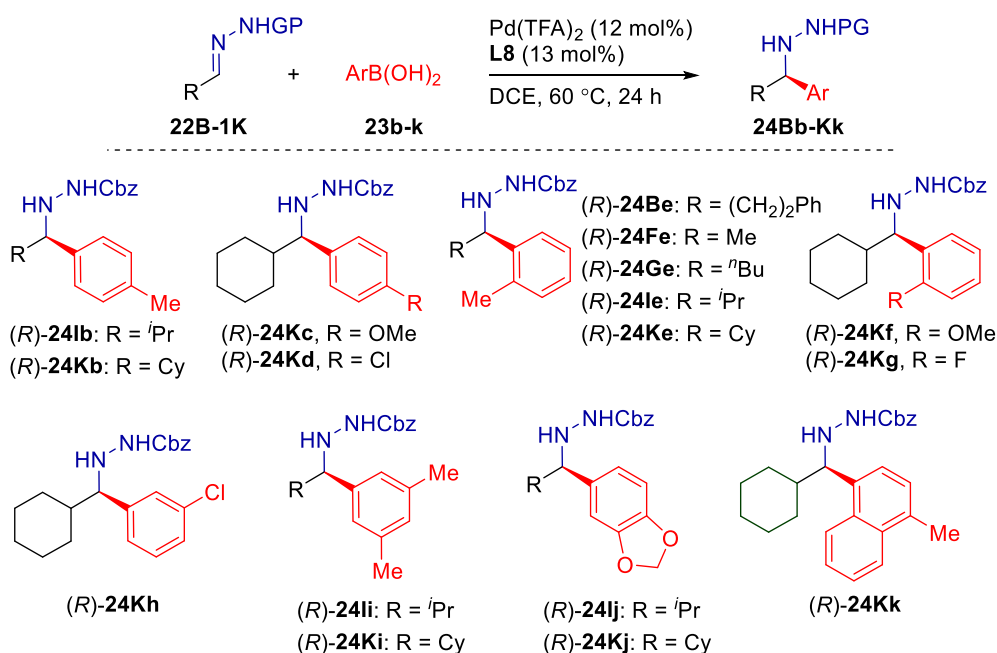
Aunque el producto de la doble adición **37** se obtuvo con una buena diastereoselectividad (r.d. = 93:7), los resultados obtenidos indican que la adición inicial 1,4 tiene lugar con una pobre enantioselectividad (20% ee). Estos resultados, y lo descrito respecto a adiciones de ácidos arilborónicos a sustratos similares a **22P**, indican lo inadecuado de este sistema catalítico para desarrollar esta adición conjugada de manera enantioselectiva.¹⁰⁵

¹⁰⁴ Estas hidrazonas son sustratos poco reactivos. Se encuentran descritas arilaciones enantioselectivas a iminas azometínicas, de mayor electrofilia que las hidrazonas, empleando tetraarilboratos de sodio (los ácidos borónicos no presentaban reactividad en este contexto) y Rh(I)/dienos quirales como sistema catalítico: Shintani, Y.-T. Soh, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4106–4109.

¹⁰⁵ Sistemas catalíticos empleados en adiciones conjugadas de sulfoniliminas y sulfonilhidrazonas α,β insaturadas: Rh(I)/ligandos fosforamidito: A. Lee, H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11250–11253. A. Lee, H. Kim, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3520–3527.

III.3.2.7. Extensión de la reacción a otros ácidos arilborónicos

Haciendo uso de las condiciones óptimas de reacción, se hizo reaccionar las Cbz-*N*-hidrazonas **22B**, **22F**, **22G**, **22I** y **22K** con los ácidos arilborónicos **23b-k** con diferentes patrones de sustitución (*Esquema III.18*). De esta forma se sintetizaron las Cbz-*N*- α -aril- α -alquilhidrazinas **24Bb-Kk** con rendimientos de moderados a cuantitativos (53-99%) y con excesos enantioméricos de buenos a excelentes (89-99% ee) (*Tabla III.6*).



Esquema III.18

En general, los ácidos arilborónicos monosustituidos dieron buenos resultados, encontrando una mayor reactividad en aquellos que presentan grupos electrodonadores (**23b**: *p*-Me-C₆H₄, **23c**: *p*-OMe-C₆H₄, **23e**: *o*-Me-C₆H₄ y **23f**: *o*-OMe-C₆H₄) frente a los electroattractores (**23g**: *o*-F-C₆H₄, **23h**: *m*-Cl-C₆H₄ y **23d**: *p*-Cl-C₆H₄), que necesitaron tiempos de reacción más prolongados (36 o 48 h). En todos estos ejemplos la enantioselectividad fue notablemente elevada, destacando los valores de 99% ee que se alcanzan con ácidos *o*-metil/metoxifenilborónicos (**23e** y

23f), independientemente de la cadena alifática que presenten las hidrazonas (entradas 5-10, *Tabla III.6*).

Tabla III.6. Evaluación de distintos ácidos arilborónicos^a

Entrada	22	23	24	Rdto. [%] ^b	ee [%] ^c
1	22I	23b	(R)-24Ib	86	96
2	22K	23b	(R)-24Kb	94	96
3	22K	23c	(R)-24Kc	80	96
4 ^d	22K	23d	(R)-24Kd	60	96
5	22B	23e	(R)-24Be	73	99
6	22F	23e	(R)-24Fe	66	99
7	22G	23e	(R)-24Ge	74	99
8	22I	23e	(R)-24Ie	83	99
9	22K	23e	(R)-24Ke	84	99
10 ^e	22K	23f	(R)-24Kf	84	99
11 ^e	22K	23g	(R)-24Kg	55	96
12 ^d	22K	23h	(R)-24Kh	27	91
13	22I	23i	(R)-24Ii	53	97
14	22K	23i	(R)-24Ki	75	94
15	22I	23j	(R)-24Ij	99	97
16	22K	23j	(R)-24Kj	86	94
17	22K	23k	(R)-24Kk	70	89
18 ^f	22I	23b	(R)-24Ib	86	96
19 ^f	22K	23b	(R)-24Kb	97	96
20 ^f	22K	23e	(R)-24Ke	75	99

^aLas reacciones se llevaron a cabo con **22** (0.4 mmol), **23** (0.6 mmol), Pd(TFA)₂ (12 mol%) y **L8** (13 mol%) en DCE (1 mL) a 60 °C durante 24 h. ^bRdto. de producto aislado tras cromatografía en columna. ^cDeterminado mediante HPLC. ^d36 h. ^e48 h. ^fEscala a 1 mmol

Estos valores tan altos de enantioselectividad son especialmente significativos si se comparan con los descritos en la hidrogenación catalítica asimétrica de hidrazonas derivadas de acetofenona (55% ee para (*R*)-**24Fe**).¹⁰⁶

Además, esta metodología permite la incorporación de ácidos arilborónicos disustituídos, como los derivados 3,5-dimetilfenil (**23i**) o el 3,4-dioximetilfenil (**23j**), dando lugar éste último a rendimientos notablemente mejores acompañados de una enantioselectividad entre el 94% ee y 97% ee (entradas 13-16). Incluso con ácidos borónicos más complejos, como el ácido *p*-metilnaftilborónico (**23k**), se pudo aislar la hidrazina (*R*)-**24Kk** (70%, 89% ee, entrada 17).

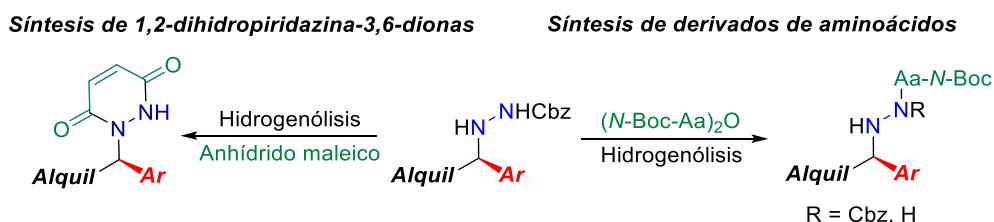
Entre los ácidos arilborónicos que presentan limitaciones se encuentran aquellos con sustituyentes en ambas posiciones *orto* (**23l**, 2,4,6-Me₃-C₆H₂) o los que presentan grupos funcionales coordinantes (**23m**, *p*-NMe₂-C₆H₄ y **23n**, *p*-SMe-C₆H₄). Tampoco favorece el proceso catalítico el uso de ácidos heteroarilborónicos (**23ñ**, 2-furanil y **23o**, 2-tionil).

Con el propósito de demostrar la utilidad sintética de esta metodología, las hidrazinas (*R*)-**24Ib**, (*R*)-**24Kb** y (*R*)-**24Ke** se sintetizaron a escala 1 mmol con rendimientos y enantioselectividades similares a las obtenidas a escala 0.4 mmol (entradas 18-20). Estos productos se emplearon en ensayos de transformaciones enfocadas a la obtención de intermedios de alto valor añadido.

³⁵ C. H. Schuster, J. F. Dropinski, M. Shevlin, H. Li, S. Chen, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7562–7566.

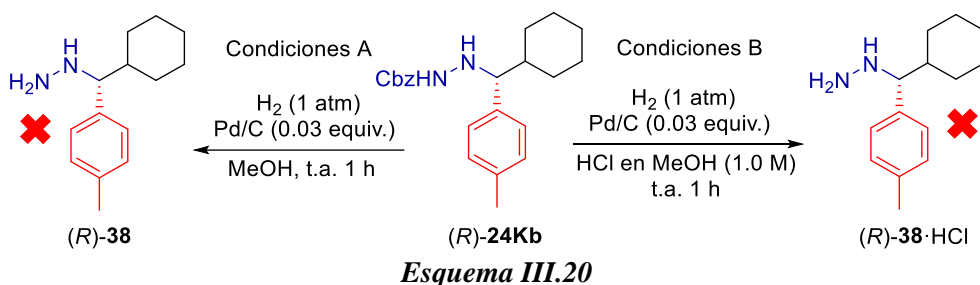
III.3.2.8. Transformaciones de los grupos funcionales de los compuestos sintetizados

Las α -aril-*N*-Cbz-hidrazinas obtenidas en esta investigación son potenciales precursores de compuestos con mayor complejidad molecular. Para demostrarlo se llevaron a cabo varias transformaciones dirigidas a la obtención de 1,2-diazaheterociclos y derivados de aminoácidos (*Esquema III.19*).



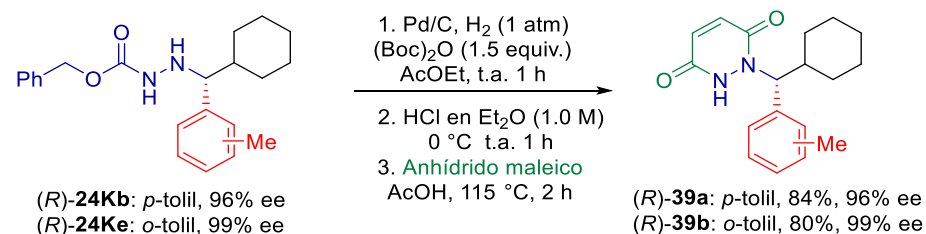
- **Síntesis de 1,2-dihidropiridazina-3,6-dionas**

Para la síntesis de 1,2-diazaheterociclos a través de la condensación entre el fragmento hidrazina de (*R*)-**24Kb** y compuestos dicarbonílicos es necesaria la eliminación previa del grupo Cbz. Para ello se aplicaron condiciones estándar de hidrogenólisis (Condiciones A, *Esquema III.20*) observándose la descomposición parcial de la hidrazina libre **38**, al igual que sucedió al realizar hidrogenólisis en presencia de HCl (Condiciones B, *Esquema III.20*).¹⁰⁷



¹⁰⁷ Ejemplos de reacciones laterales de *N*-Cbz-hidrazinas bajo hidrogenólisis con Pd/C: M. Saladrigas, G. Loren, J. Bonjoch, B. Bradshaw, *ACS Catal.* **2018**, 8, 11699–11703

Afortunadamente, añadiendo dicarbonato de di-*tert*-butilo [(**Boc**)₂**O**] en las condiciones A de hidrogenólisis¹⁰⁸ se evitó la descomposición de la hidrazina, que se obtuvo en forma de clorhidrato tras tratamiento posterior con HCl en Et₂O (1.0 M). El clorhidrato **38**·HCl se empleó, sin purificación previa, en la condensación con anhídrido maleico (*Esquema III.21*), obteniéndose los compuestos (*R*)-**39a** y (*R*)-**39b** con rendimientos excelentes (84 y 80%) tras tres etapas de reacción. A pesar de las condiciones empleadas, no se observó pérdida de la enantioselectividad inicial, demostrando la eficacia de esta metodología para obtener derivados de piridazinona¹⁰⁹ a partir de α -alquil α -arilhidrazinas.



Esquema III.21

- **Síntesis de derivados de aminoácidos**

Adicionalmente, exploramos la utilidad de las hidrazinas (*R*)-**24Ib** y (*R*)-**24Ke** para generar hidrazidas derivadas de aminoácidos. La forma más directa para esto es mediante la introducción de aminoácidos por acoplamiento C-N.

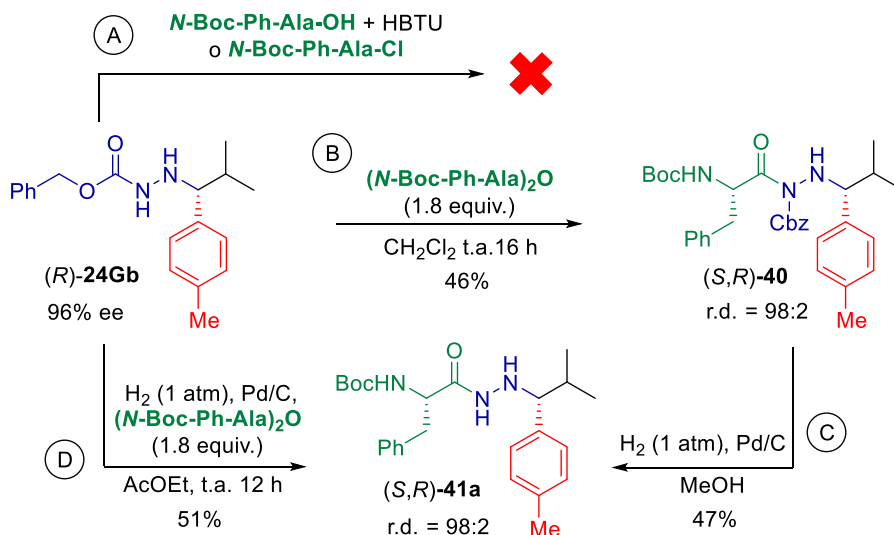
En las reacciones de acoplamiento evaluadas empleamos (*R*)-**24Ib** y distintos derivados del aminoácido L-fenilalanina (**Ph-Ala**). Así, con el ácido carboxílico *N*-**Boc-Ph-Ala-OH** en combinación con HBTU como agente de acoplamiento, la conversión fue muy baja (<10%), y lo mismo se observó empleando el cloruro de acilo *N*-**Boc-Ph-Ala-Cl** (*Esquema III.22*, A).

En vista de los buenos resultados obtenidos en la reacción de hidrogenólisis en presencia de (Boc)₂O (*Esquema III.21*), se decidió emplear para las reacciones de

¹⁰⁸ Se empleó como disolvente AcOEt en lugar de MeOH para evitar la metanólisis del anhídrido.

¹⁰⁹ Compuestos con estructura piridazinona como antiarrítmicos: G. García, R. Roux, D. Nisato, P. Gautier, European Patent Organization, EP296975 A1 1988-12-28.

acoplamiento el anhídrido simétrico de *N*-Boc-*L*-fenilalanina [(*N*-Boc-Ph-Ala)₂O].¹¹⁰ Bajo estas condiciones se consiguió sintetizar el compuesto (*S,R*)-**40** con un rendimiento moderado (46%) y una relación diastereomérica alta (r.d. = 98:2) (*Esquema III.22*, B). Esta hidrazida con dos grupos protectores complementarios (*Boc* para el N del aminoácido y *Cbz* para el N hidrazida) podría ser un precursor clave para la síntesis de péptidos artificiales.



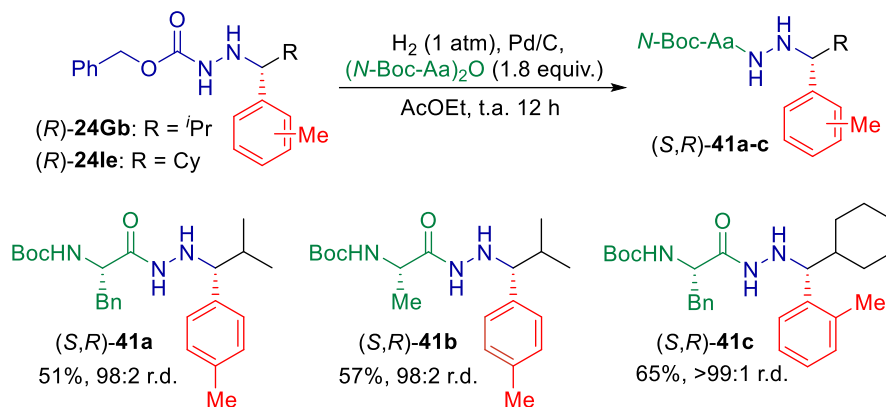
Esquema III.22

El compuesto (*S,R*)-**40** se pudo transformar en la hidrazida (*S,R*)-**41a**, mediante hidrogenólisis con Pd/C (*Esquema III.22*, C) con un rendimiento global del 22% tras dos etapas de reacción. Este rendimiento se pudo mejorar hasta un 51%, empleando un protocolo *one-pot* de hidrogenólisis en presencia de (*N*-Boc-Ph-Ala)₂O (*Esquema III.22*, D).

Aplicando esa estrategia sintética a la reacción de los compuestos (*R*)-**24Ib** y (*R*)-**24Ke** con anhídridos de aminoácidos [(*N*-Boc-Aa)₂O] de fenilalanina (Aa = Ph-

¹¹⁰ Se encuentra descrito el empleo de anhídridos simétricos de aminoácidos en acoplamiento peptídico con α -aminoácidos estéricamente congestionados: Y. Fu, L. G. J. Hammarström, T. J. Miller, F. R. Fronczek, M. L. McLaughlin, R. P. Hammer, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7118–7124. Ver síntesis de anhídridos simétricos en la parte experimental **III.6.9**.

Ala) y de alanina (Aa = Ala) se obtuvieron las hidrazidas (*S,R*)-**41a-c** con rendimientos de moderados a buenos (51-65%) y sin erosión de la estereoselectividad (r.d. = 98:2->99:1) (*Esquema III.23*)



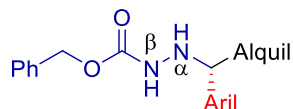
Esquema III.23

Además, el exceso de anhídrido empleado¹¹¹ y el aminoácido generado en la sustitución nucleofílica acílica se recuperaron en forma de aminoácido (85-90%) tras purificación cromatográfica.

- **Justificación de la quimioselectividad observada en la acilación de las hidrazidas **24****

En esta investigación nos interesamos por la comprensión de la quimioselectividad observada en la acilación de las hidrazidas **24** basándonos en precedentes bibliográficos y en datos experimentales a partir del análisis de espectros bidimensionales de RMN.

Para facilitar la comprensión de las discusiones de esta sección se denominarán, respectivamente, N_α y N_β a los nitrógenos en posición α y β respecto al centro estereogénico (*Figura III.5*).

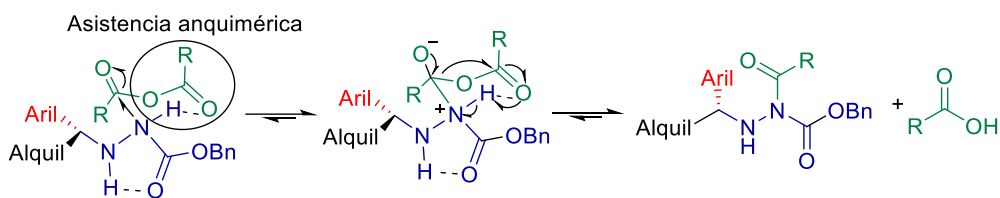


¹¹¹ Empleando 1 equiv. de (*N*-Boc-Aa)₂O se obtenían conversiones más bajas de acoplamiento C-N, mientras que cantidades superiores a 2 equiv. conducían a mezclas complejas de productos mono- y diacilados.

Figura III.5. Denominación de los nitrógenos $N\alpha$ y $N\beta$.

En este tipo de compuestos cabe esperar una mayor nucleofilia del $N\alpha$ frente al $N\beta$, implicado en un enlace tipo amida, según se deduce en el estudio teórico llevado a cabo por la Jamart-Grégoire y col.¹¹² No obstante, la reactividad también debe estar condicionada por el impedimento estérico de los nitrógenos $N\alpha$ y $N\beta$ y por la naturaleza de los electrófilos empleados.¹¹³

En este caso particular parece prevalecer el menor impedimento estérico del $N\beta$ respecto al $N\alpha$ en su reacción con electrófilos basados en anhídridos simétricos $(Boc)_2O$ y $(Aa)_2O$. Destacaremos además que estos electrófilos presentan en general mayor reactividad que otros reactivos clásicos empleados en sustituciones nucleofílicas acílicas (S_NAc). Una explicación a este hecho reside en la existencia de una posible asistencia anquimérica en el proceso.¹¹⁴ Así, mientras que uno de los carbonilos del anhídrido podría actuar como electrófilo, el otro podría estabilizar mediante enlace de hidrógeno intermolecular ($C=O\cdots HN$) el intermedio cíclico de 6 miembros que se generaría (*Esquema III.24*).



Esquema III.24

Adicionalmente, el ataque electrofílico al $N\beta$ permitiría la participación del átomo de H sobre el $N\alpha$ en la formación de otro enlace de hidrógeno intramolecular con el carbonilo del grupo *Cbz*, formando un ciclo de cinco miembros que sumaría estabilidad al intermedio anterior.

La determinación de la estructura de los compuestos **40** y **41** se encuentra apoyada por los espectros bidimensionales de RMN de los compuestos (*S,R*)-**40** y

¹¹² C. Morell, A. Hocquet, A. Grand, B. Jamart-Grégoire, *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, **2008**, 849, 46–51.

¹¹³ a) R. Grupe, H. Niedrich, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 3914–3924b) A. Lecoq, M. Marraud, A. Aubry, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2765–2768.

¹¹⁴ Y. Fu, L. G. J. Hammarström, T. J. Miller, F. R. Fronczek, M. L. McLaughlin, R. P. Hammer, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7118–7124.

(*S,R*)-**41b** que resultaron claves en la determinación del nitrógeno que sufre la acilación (N β).

Espectro bidimensional homonuclear ^1H - ^1H COSY de (*S,R*)-**40**:

Centrándonos en las señales del CH que constituye el centro estereogénico de la molécula (esfera negra) se observa que presenta dos acoplamientos, uno con el CH del isopropilo (esfera naranja) y otro que solo puede corresponder al acoplamiento con el NH vecino (esfera roja). Éste último no se observaría si ese N α estuviese acilado (*Figura III.6*).

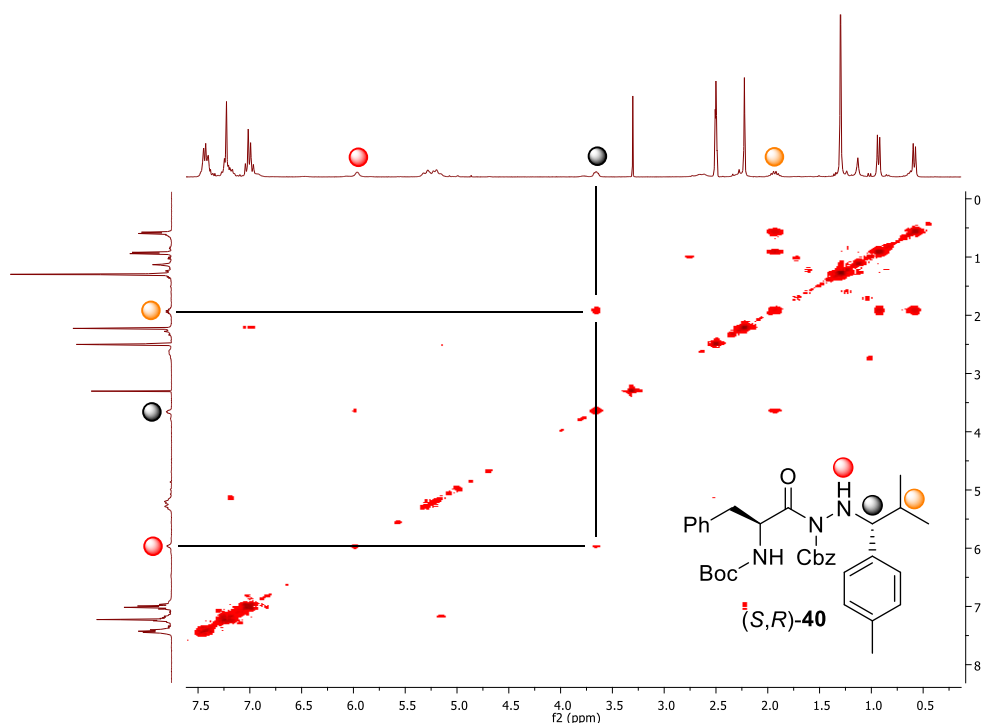


Figura III.6. ^1H - ^1H COSY (300 MHz, DMSO- d_6) de (*S,R*)-**40**.

Espectro bidimensional heteronuclear ^1H - ^{15}N HSQC con multiplicidad editada de (*S,R*)-**41b**:

Este experimento permitió detectar los N unidos a un número impar de H, observándose para el compuesto (*S,R*)-**41b** tres señales de acoplamiento N-H, hecho que solo es posible si el N β está implicado en el enlace de tipo amida generado (*Figura III.7*).

Además, para la asignación inequívoca de los NH del compuesto (S,R) -**41b**, también se recurrió a su espectro bidimensional homonuclear ^1H - ^1H COSY. El H del Na (esfera roja) debería presentar dos señales de acoplamiento, una con el CH (esfera negra) y otra con el NH vecino (esfera verde), como se observa en la **Figura III.8**.

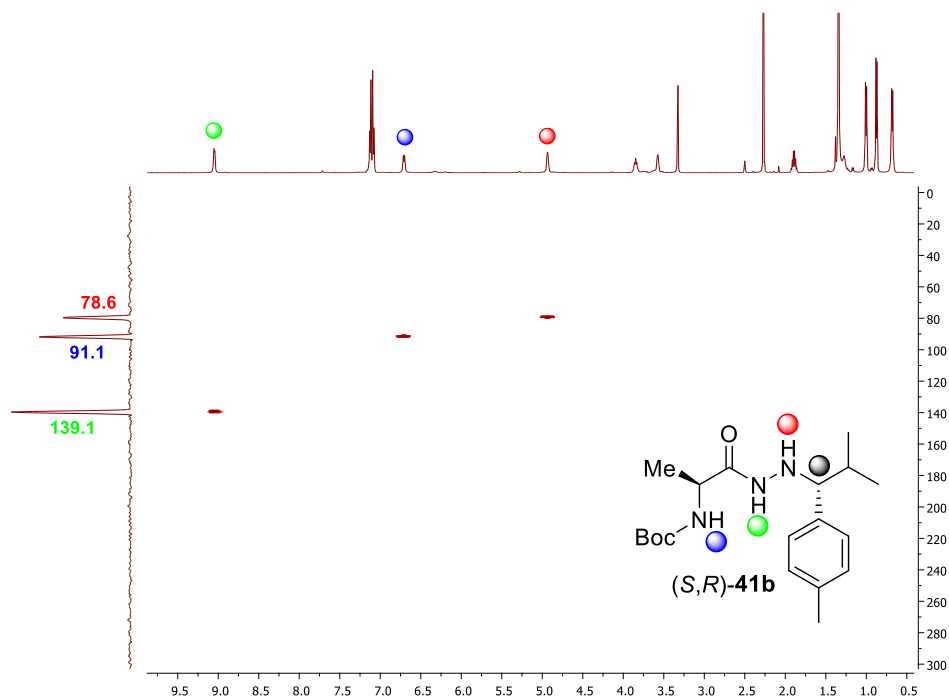


Figura III.7 ^1H - ^{15}N HSQC (500 MHz, DMSO-d_6) de (S,R) -**41b**

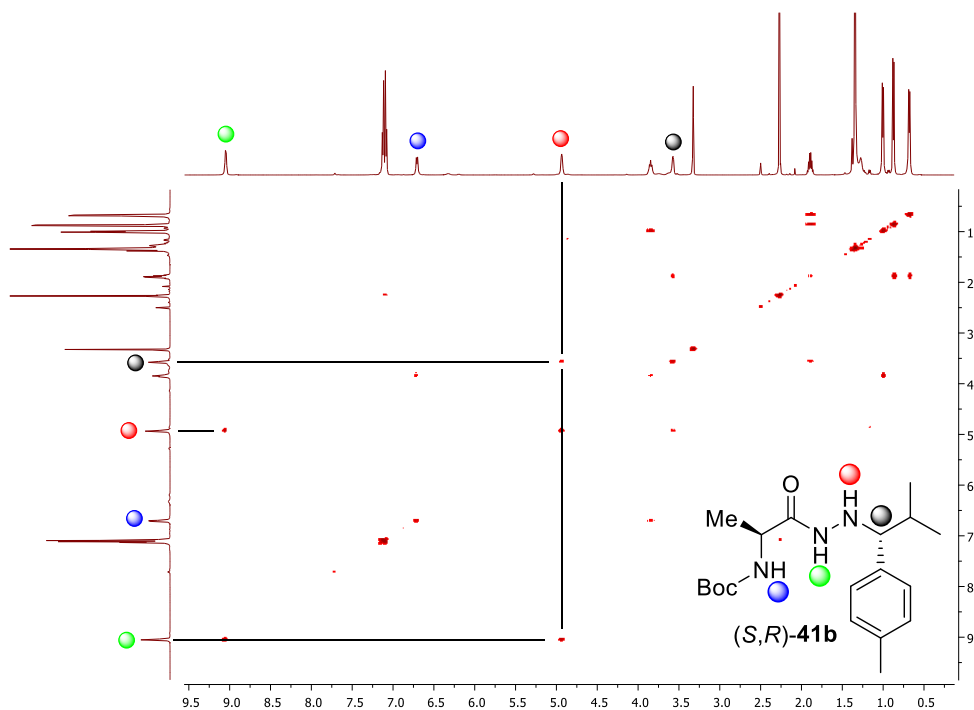


Figura III.8 ^1H - ^1H COSY (500 MHz, DMSO-d_6) de (S,R) -**41b**

III.3.2.9. Determinación de la configuración absoluta.

La cristalización del compuesto (R) -**39a**, que a su vez deriva del compuesto (R) -**24Kb**, permitió la elucidación de su estructura a partir del análisis de difracción de rayos X, determinando inequívocamente la configuración absoluta (R) (**Figura III.9**).

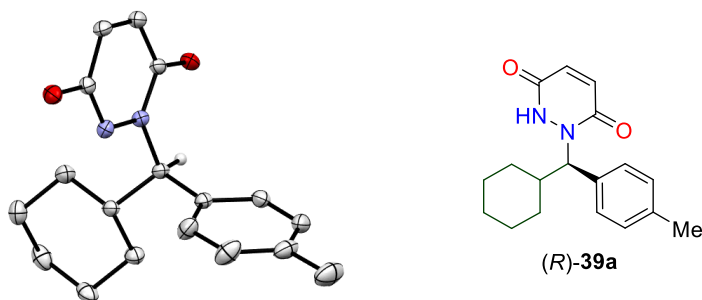


Figura III.9: Diagrama ORTEP del compuesto (R) -**39a** mostrando contornos elipsoidales con un nivel de probabilidad del 50%. Los H se han omitido, excepto el C que constituye el centro estereogénico, para una mayor claridad.

Esta configuración concuerda con la obtenida por correlación química a partir del compuesto (*R*)-**24Fa** (*Figura III.10*). Por analogía, y asumiendo un transcurso uniforme de la reacción, se asignaron el resto de las configuraciones absolutas de los compuestos **24** y sus derivados.¹¹⁵

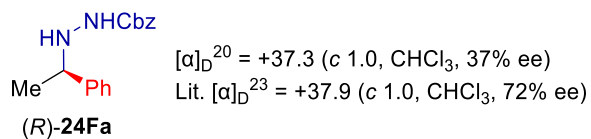


Figura III.10. Comparación del valor de rotación óptica de (*R*)-**24Fa** con su valor descrito en la bibliografía.

¹¹⁵ La determinación de la configuración absoluta del compuesto (*R*)-**17Aa** se detalla en el apartado experimental **II.5.5**.

III.4. Arilación enantioselectiva de *N*-carbamoilhidrazonas derivadas de formilfosfonato de dietilo

III.4.1. Introducción

La presencia del grupo fosfonato es crucial en el metabolismo de los seres vivos, en los que la función fosforada es promotora de múltiples funciones biológicas.¹¹⁶ De hecho, hay una gran variedad de compuestos con actividad biológica que presentan este grupo funcional, entre los que se encuentra el Glifosato el herbicida sintético más empleado mundialmente, o productos naturales con actividad antibiótica, como la Fosfomicina, empleada en el tratamiento contra infecciones del tracto urinario (*Figura III.11*).¹¹⁷ También son diversos los fosfonatos empleados como reactivos en la síntesis de compuestos naturales.¹¹⁸

Una estrategia bastante frecuente en el diseño de nuevos fármacos es el uso de fosfonatos y ácidos fosfónicos como bioisómeros del ácido carboxílico, como el reemplazo del grupo carboxilo del Peramivir por monoalquilfosfonato, que origina derivados con potente actividad inhibidora de la neuraminidasa (NA), también implicados en el tratamiento de la influenza.¹¹⁹ Respecto al uso de fosfonatos mimetizando a los grupos fosfato de los ácidos nucleicos, existen varias aplicaciones como profármacos y su uso en terapias antivirales. Un ejemplo es el fosfonato del Tenofovir (TDF) que tiene una mayor actividad anti-VIH al presentar una mejor permeabilidad frente a la membrana celular.¹²⁰

¹¹⁶ Revisión: G. P. Horsman, D. L. Zechel, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 5704–578.

¹¹⁷ a) E. Schönbrunn, S. Eschenburg, W. A. Shuttleworth, J. V. Schloss, N. Amrhein, J. Evans, W. G. Kabsch, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2001**, *98*, 1376–1380. b) M. Keating, *Drugs*, **2013**, *73*, 1951–1966.

¹¹⁸ Revisión: M. Mikołajczyk, *Pure Appl. Chem.* **2019**, *91*, 811–838.

¹¹⁹ P.-C. Wang, J.-M. Fang, K.-C. Tsai, S.-Y. Wang, W.-I. Huang, Y.-C. Tseng, Y.-S. E. Cheng, T.-J. R. Cheng, C.-H. Wong, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 5297–5310.

¹²⁰ Revisiónes: a) E. D. Clercq, A. Holý, *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2005**, *4*, 928–940. b) F. Pertusati, M. Serpi, C. McGuigan, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, **2012**, *22*, 181–203. c) U. Pradere, E. C. Garnier-Amblard, S. J. Coats, F. Amblard, R. F. Schinazi, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9154–9218. d) K. M. Heidel, C. S. Dowd, *Future Med. Chem.* **2019**, *11*, 1625–1643. e) P. A. Turhanen, K. D. Demadis, P. Kafarski, *Front. Chem.* **2021**, *9*, 695128.

Una familia importante de bioisómeros de los aminoácidos la constituyen los aminofosfonatos y derivados.¹²¹ Entre ellos se encuentran compuestos con fragmentos de α -aril- α -hidrazinofosfonato, que administrados como racemato presentan actividad anticancerígena en células tumorales de colon (HCT116).¹²²

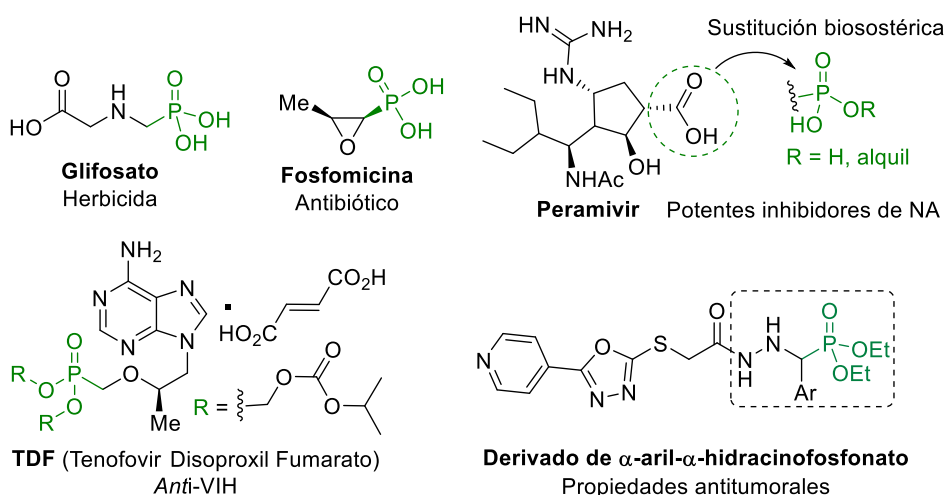


Figura III.11. Ejemplos de ácidos fosfónicos y fosfonatos con actividad biológica.

En general, y al contrario de lo que sucede con los aminofosfonatos,¹²³ la síntesis enantioselectiva de α -hidrazinofosfonatos empleando estrategias catalíticas está escasamente desarrollada.¹²⁴ De hecho, para la obtención de α -aril- α -hidrazinofosfonatos solo hay descrito un método general que transcurre *vía* hidrofosforilación enantioselectiva de iminas azometínicas empleando una escuramida quiral como organocatalizador.¹²⁵ (*Esquema III.25*)

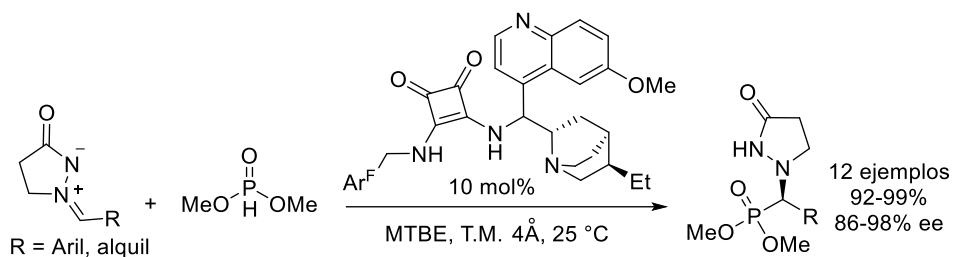
¹²¹ R.-Z. Huang, C.-Y. Wang, J.-F. Li, G.-Y. Yao, Y.-M. Pang, M.-Y. Ye, H.-S. Wang, Y. Zhang, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 62890–62906. b) R. Damiche, S. Chafaa, *J. Mol. Struct.* **2017**, *1130*, 1009–1017.

¹²² E. F. Ewies, M. El-Hussieny, N. F. El-Sayed, M. A. Fouad, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *180*, 310–320.

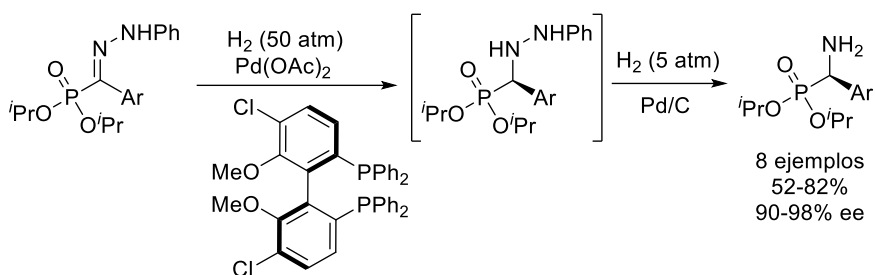
¹²³ a) D. Zhao, R. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2095–2108. b) A. Maestro, X. del Corte, A. López-Francés, E. M. de Marigorta, F. Palacios, J. Vicario, *Molecules*, **2021**, *26*, 3202.

¹²⁴ L. Bernardi, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5772–5773. b) S. M. Kim, H. R. Kim, D. Y. Kim *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2309–23011. c) J.-C. Monbaliu, J. Marchand-Brynaert, *Synthesis*, **2009**, *11*, 1876–1880.

¹²⁵ L.-P. Kong, N.-K. Li, S.-Y. Zhang, X. Chen, M. Zhao, Y.-F. Zhang, X.-W. Wang *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8656–8670.

**Esquema III.25**

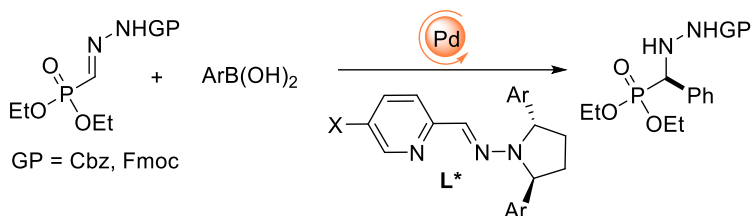
También se han descrito varios ejemplos de sistemas catalíticos para la hidrogenación asimétrica de hidrazonas derivadas de aril-cetofosfonatos catalizada por complejos de Pd(II) y ligandos difosfina.¹²⁶ Sin embargo, los α -hidrazinofosfonatos obtenidos son solo intermedios en la síntesis de α -aminofosfonatos (**Esquema III.26**) y algunos ejemplos aislados de reacciones de cicloadición entre diazometilfosfonatos y 3-acriloil-2-oxazolidinona para la construcción de estructuras cíclicas tipo pirazolidina o piridazina.¹²⁷

**Esquema III.26**

Debido a la conveniencia de desarrollar procedimientos catalíticos para la síntesis enantioselectiva de α -aril- α -hidrazinofosfonatos, en esta Tesis Doctoral hemos abordado la arilación enantioselectiva de α -hidrazonofosfonatos empleando la combinación catalítica de Pd(II) y ligandos piridinohidrazona (**Esquema III.27**).

¹²⁶ a) M. J. Burk, J. P. Martinez, J. E. Feaster, N. Cosford, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4399-4428. b) N. S. Goulioukina, I. A. Shergold, V. B. Rybakov, I. P. Beletskaya, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 153-162.

¹²⁷ N. Huang, X. Tong, S. Zhou, Q. Guo, Y. Peng, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4805-4810. b) W. Wu, X. Yan, X. Li, Y. Ning, L. Hu, L. Zhu, Q. Ouyang, Y. Peng, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3766-3771.

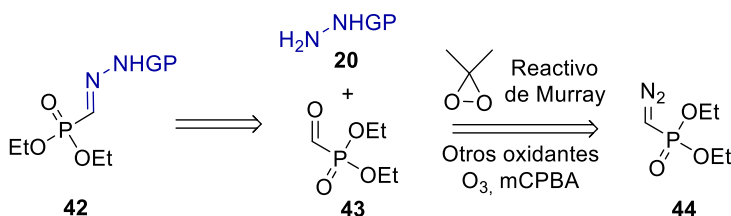


Esquema III.27

III.4.2. Resultados y discusión

III.4.2.1. Síntesis de las hidrazonas derivadas de formilfosfonato de dietilo 42

La síntesis de las hidrazonas **42** no resultó trivial debido a que el método comúnmente empleado mediante la condensación entre las hidrazidas **20** y el aldehído correspondiente requería el uso del formilfosfonato de dietilo (**43**), que no es comercial, y cuya síntesis más eficiente transcurre a través de la oxidación del diazometilfosfonato **44** con el reactivo de Murray (dimetildioxirano)¹²⁸ (Esquema III.28). Debido a la elevada reactividad e inflamabilidad de este reactivo gaseoso se debe hacer una preparación *in situ* del mismo, y aunque existen procedimientos establecidos de síntesis a pequeña escala, no dejan de ser complejos y de cierta peligrosidad.¹²⁹



Esquema III.28

Por ello, se analizaron otras vías de oxidación de diazometilfosfonatos,¹³⁰ comparándose tres procedimientos de oxidación del diazometilfosfonato de dietilo

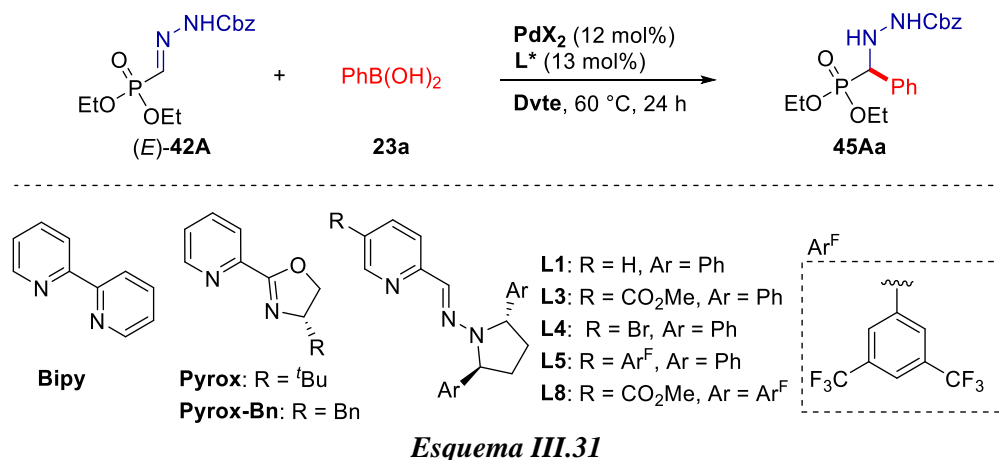
¹²⁸ J. Cairns, C. Dunne, T. S. Franczyk, R. Hamilton, C. Hardacre, M. K. Stern, A. Treacy, B. J. Walker, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1999**, 144–146, 385–388. (b) R. Hamilton, M. A. Mckerverey, M. D. Rafferty, B. J. Walker, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1996**, 109–110, 441–444.

¹²⁹ D. F. Taber, P. W. DeMatteo, R. A. Hassan, *Org. Synth.* **2013**, 90, 350–357.

¹³⁰ a) K. Schank, F. Werner, *Ann. Chem.* **1979**, 1977–1991. b) H. Ihmels, M. Maggini, M. Prato, G. Scorrano, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6215–6218.

III.4.2.2. Ensayos preliminares y optimización de las condiciones de reacción

Los ensayos preliminares se realizaron empleando como reacción modelo la adición del ácido fenilborónico (**23a**) a la hidrazona (*E*)-**42A**, catalizada por complejos de Pd(II) formados *in situ* por combinación de sus sales (**PdX₂**) con distintos ligandos *N,N* (**L***) en diferentes disolventes. (**Esquema III.31**).



Entre las sales de Pd(II) evaluadas, empleando biperidina como ligando aquiral y DCE como disolvente (entradas 1-3, **Tabla III.7**), de nuevo destacaron los mejores resultados del Pd(TFA)₂ frente los correspondientes cloruro o acetato.

Respecto al análisis de los diferentes ligandos *N,N* enantiopuros empleados (entradas 4-11, **Tabla III.7**), se observó que los ligandos piridinohidrazona (entradas 6-11), por lo general, eran más eficientes que las piridinoxazolininas (entradas 4 y 5).

Entre los ligandos piridinohidrazona evaluados, **L3** resultó ser el ligando óptimo, obteniéndose el compuesto **45Aa** con una conversión del 84% y como un único enantiómero (99% ee, entrada 7). Además, el mismo enantiómero se obtuvo con similares resultados partiendo de (*Z*)-**42A** (entrada 8), sugiriendo la existencia de un intermedio de reacción común a los dos isómeros. Este aspecto se discutirá con más detalle en el apartado **III.4.2.4**.

Tabla III.7. Optimización de las condiciones de reacción.^a

Entrada	PdX ₂	Ligando	dvte	Conv. [%] ^b	ee [%] ^c
1	PdCl ₂	Bipy	DCE	9	--
2	Pd(AcO) ₂	Bipy	DCE	33	--
3	Pd(TFA) ₂	Bipy	DCE	58	--
4	Pd(TFA) ₂	Pyrox	DCE	20	33
5	Pd(TFA) ₂	Pyrox-Bn	DCE	46	4
6	Pd(TFA) ₂	L1	DCE	70	94
7	Pd(TFA) ₂	L3	DCE	84	99
8 ^d	Pd(TFA) ₂	L3	DCE	86	98
9	Pd(TFA) ₂	L4	DCE	8	nd
10	Pd(TFA) ₂	L5	DCE	52	97
11	Pd(TFA) ₂	L8	DCE	85	93
12	Pd(TFA) ₂	L3	TFE	62	90
13	Pd(TFA) ₂	L3	Tolueno	35	86
14 ^e	Pd(TFA) ₂	L3	DCE/T.M. ^e	64	97
15 ^f	Pd(TFA) ₂	L3	DCE/H ₂ O ^f	74	95
16 ^g	Pd(TFA) ₂	L3	DCE	68	98

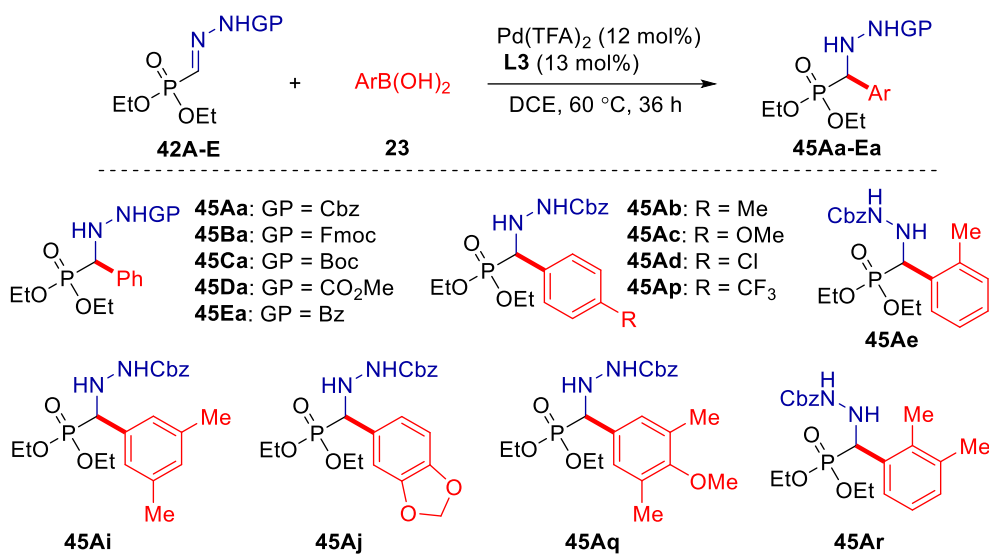
^aLas reacciones se llevaron a cabo con **42A** (0.1 mmol), **23a** (0.15 mmol), PdX₂ (12 mol%) y L* (13 mol%) en 0.25 mL de disolvente a 60 °C. ^bConversiones estimadas por ³¹P-RMN después de 24 h de reacción. ^cDeterminado mediante HPLC. ^dPartiendo de (Z)-**42A** (0.1 mmol). ^eSe empleó DCE anhidro y 12 mg de T.M. ^fSe empleó DCE anhidro y 2 µL de H₂O (0.55 equiv.). ^g2,4,6-trifenilboroxina (0.05 mmol).

El uso de otros disolventes (entradas 12-13), incluyendo el empleo de DCE tratado con tamiz molecular (entrada 14) o con una cantidad controlada de agua (entrada 15), no mejoraron la reactividad y enantioselectividad alcanzadas con el DCE comercial. Adicionalmente, se llevó a cabo un ensayo empleando 2,4,6-trifenilboroxina como reactivo organoborado, lo que conllevó una disminución de la reactividad (entrada 16). Este experimento reforzó la importancia de la purificación de los ácidos borónicos previa a su uso, teniendo en cuenta que las cantidades

variables de anhídrido que pueden contener pueden dar lugar a problemas de reproducibilidad.¹³¹

III.4.2.3. Estudio del alcance de la reacción

Tras estos experimentos preliminares, se pasó a aumentar la escala de la reacción a 0.2 mmol para llevar a cabo un estudio preliminar del alcance de la misma, evaluando distintos α -*N*-monoacilhidrazono-fosfonatos **42** y ácidos arilborónicos **23** (*Esquema III.32*). De esta forma se sintetizaron diversos α -aril- α -hidrazino-fosfonatos **45Aa-Ea**, que se obtuvieron con rendimientos variables (17-92%) y excelentes enantioselectividades (96-99% ee) (*Tabla III.8*).



Esquema III.32

A partir de los resultados obtenidos en la reacción de los fosfonatos **42A-E** con el ácido fenilborónico (**23a**), se analizó la influencia del grupo protector (entradas 1-5). Aunque las enantioselectividades fueron excelentes en todos los casos, los rendimientos más bajos correspondieron al empleo de *Boc* (**45Ca**) y *CO₂Me* (**45Da**) (entradas 3 y 4, respectivamente), mientras que *Cbz* (**45Aa**), *Fmoc* (**45Ba**) y *Bz* (**45Ea**)

¹³¹ Purificaciones por filtración sobre un lecho de gel de sílice. Ver en parte experimental **III.6.13**

que presentan en su estructura un grupo aromático, dieron lugar a resultados mejores resultados y similares entre sí (66-69%, 98-99% ee)

Tabla III.8. Estudio preliminar del alcance de la reacción.^a

Entrada	42	23	45	Rdto. [%] ^b	ee [%] ^c
1	42A	23a	45Aa	66	99
2	42B	23a	45Ba	69	98
3	42C	23a	45Ca	17	96
4	42D	23a	45Da	52	97
5	42E	23a	45Ea	68	98
6	42A	23b	45Ab	73	98
7 ^d	42A	23c	45Ac	85	99
8	42A	23d ^e	45Ad	57	97
9	42A	23p ^e	45Ap	30	98
10	42A	23e	45Ae	66	99
11	42A	23i	45Ai	71	97
12 ^d	42A	23j	45Aj	92	99
13 ^d	42A	23q	45Aq	85	97
14	42A	23r	45Ar	51	99

^aLas reacciones se llevaron a cabo con **42** (0.4 mmol), **23a** (0.6 mmol), Pd(TFA)₂ (12 mol%) y **L8** (13 mol%) en DCE (0.5 mL) a 60 °C durante 36 h. ^bRdto. de producto aislado tras cromatografía en columna. ^cDeterminado mediante HPLC. ^d24 h de reacción. ^eAdición fraccionada del borónico: 0.75 equiv. al inicio y 0.75 equiv. pasadas 8 h de reacción.

Por otro lado, una serie de ácidos arilborónicos con diferentes patrones de sustitución se emplearon en la arilación enantioselectiva de **42A** (entradas 6-14). De nuevo, ácidos arilborónicos monosustituidos con grupos electrodonadores, como **23b** (*p*-Me-C₆H₄), **23c** (*p*-OMe-C₆H₄) y **23e** (*o*-Me-C₆H₄), presentaron una mayor reactividad y enantioselectividad en comparación con los que presentaban grupos electroattractores **23e** (*p*-Cl-C₆H₄) y **23p** (*p*-CF₃-C₆H₄) (entradas 6-7 y 10 vs entradas 8-9). Además, ácidos arilborónicos polisustituidos, como **23i** (3,5-Me₂-C₆H₃), **23j** (3,4-O(CH₂)O-C₆H₃), **23q** (3,5-Me₂-4-OMe-C₆H₂) y **23r** (2,3-Me₂-C₆H₃) también

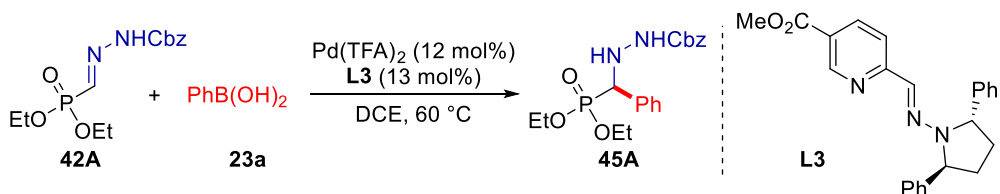
dieron lugar a los productos de adición con rendimientos de moderados a buenos y elevadas enantioselectividades (entradas 11-14).

Con los ácidos arilborónicos menos reactivos **23d** (*p*-Cl-C₆H₄) y **23p** (*p*-CF₃-C₆H₄) se realizó una adición fraccionada con el objetivo de minimizar los efectos del homoacoplamiento de los ácidos borónicos, aislándose los compuestos **45Ad** y **45Ap** con rendimientos moderados (entradas 8 y 9).

Esta última línea de investigación recogida en esta Tesis Doctoral se encuentra aún en desarrollo. Entre los futuros objetivos que se abordarán se encuentran las derivatizaciones de los compuestos **45** obtenidos, la determinación de la configuración absoluta de los mismos y la propuesta justificada del modelo estereoquímico que dé cuenta de los resultados.

III.4.2.4. Aproximaciones al mecanismo de reacción y modelo estereoquímico

Respecto a los estudios relacionados con el mecanismo de reacción y la estereoquímica del proceso, en la actualidad se están llevando a cabo estudios teóricos mediante cálculos computacionales en el marco de una colaboración el Prof. Israel Fernández, de la Universidad Complutense de Madrid (*Esquema III.33*).



Como base de estos estudios hay que tener en cuenta una serie de consideraciones derivadas del conocimiento adquirido sobre este sistema catalítico a lo largo de esta Tesis Doctoral y anteriores proyectos del grupo.

- **Repercusión de la isomerización E/Z en el transcurso de la reacción**

La primera de las cuestiones a tener en cuenta es la posible isomerización E/Z del reactivo **42A** en el medio de reacción, hecho observado por ^{31}P -RMN. Esta isomerización también se ha evidenciado en el resto de hidrazonas **42** y en hidrazonas derivadas de glioxilato empleadas en proyectos anteriores.

Debido a que los isómeros (*E*)-**42A** y (*Z*)-**42A** pueden aislarse mediante purificación cromatográfica, se emplearon cada uno de ellos por separado en la reacción modelo, monitorizando por ^{31}P -RMN los porcentajes de producto y sustrato de partida sin reaccionar a distintos tiempos de reacción. En la *Figura III.13* se muestra el espectro para una alícuota tomada a las 8 horas de la reacción a partir de (*E*)-**42A**.

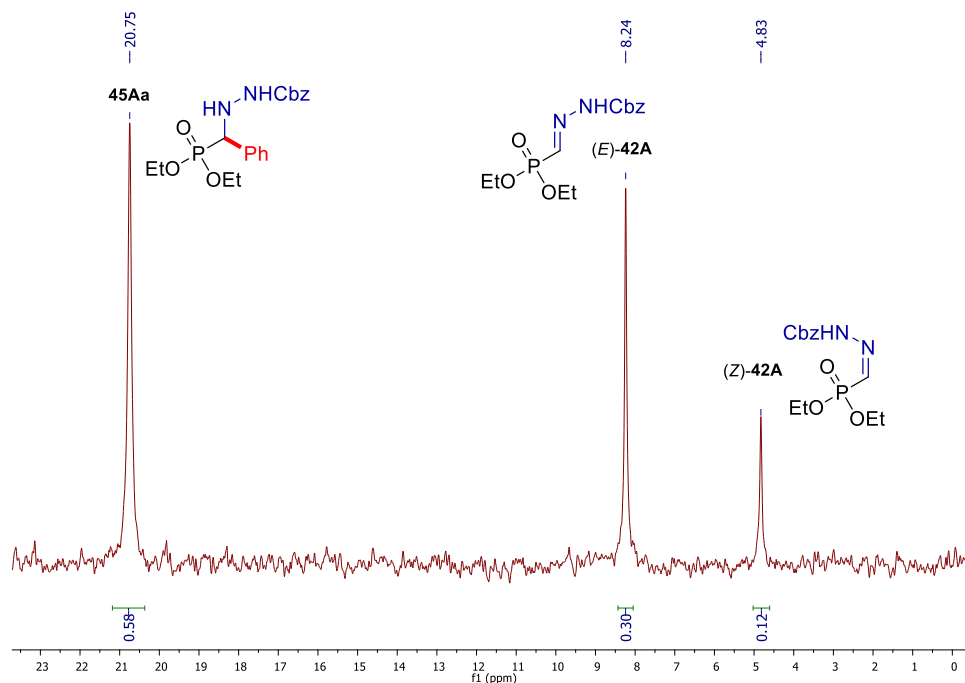
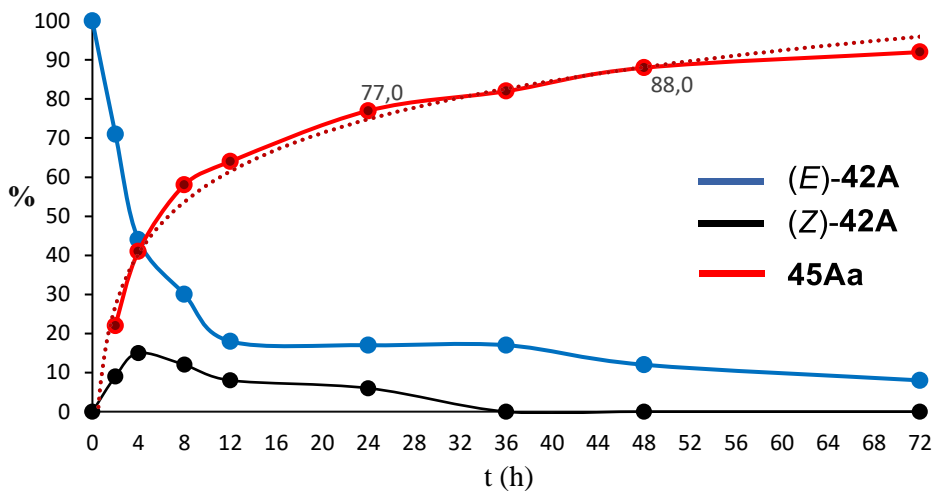


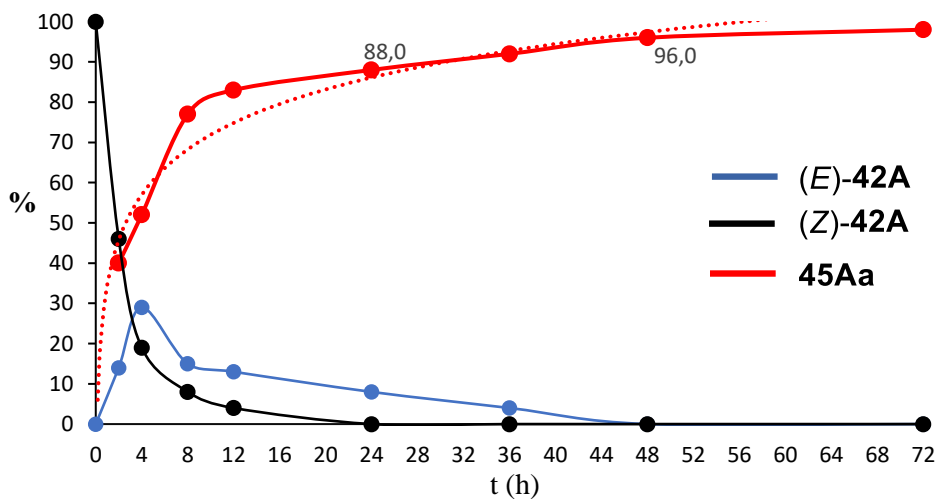
Figura III.13. ^{31}P -RMN de la una alícuota tomada a las 8 horas de la reacción modelo partiendo de (E)-42A.

En las *Gráficas III.1* y *III.2A* se encuentra representada la evolución de la reacción modelo partiendo de (E)-42A y de (Z)-42A, mostrándose en el eje Y los porcentajes de los compuestos fosforados a distintos tiempos de reacción (eje X).

En ambas reacciones se observó una isomerización E/Z en las condiciones empleadas, si bien la velocidad de desaparición de (Z)-42A resultó ser ligeramente superior a la de (E)-42A. De hecho, a las 36 h de reacción ya no se observa la presencia del isómero (Z)-42A por ^{31}P -RMN en ninguno de los dos casos, permaneciendo aún una cierta proporción del isómero (E)-42A. Además, en el perfil de reactividad de (Z)-42A a partir de la 4 h de reacción ya es superior el porcentaje de (E)-42A que de (Z)-42A.

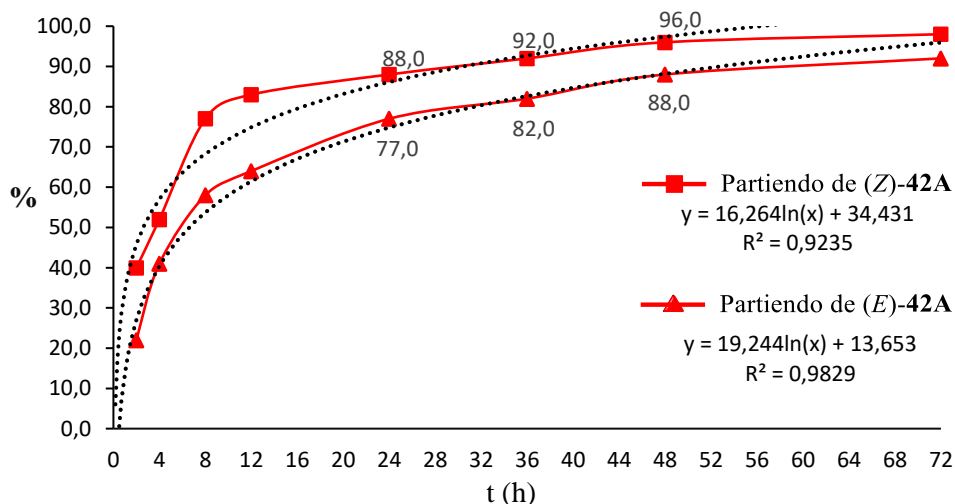


Gráfica III.1. Evolución de la reacción modelo partiendo de (E)-42A.



Gráfica III.2. Evolución de la reacción modelo partiendo de (Z)-42A.

Comparando las dos curvas de formación de **45Aa** se aprecia que ambas siguen un ajuste logarítmico y que para los mismos tiempos de reacción siempre hay mayor formación de producto cuando se parte del isómero *Z* (*Gráfica III.3*).



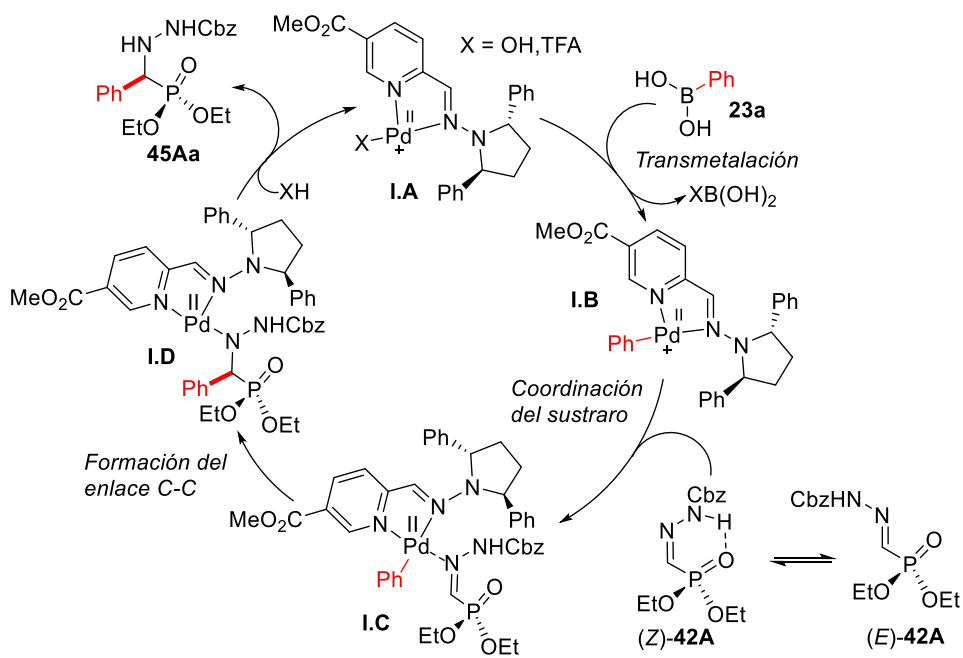
Gráfica III.3. Comparación de las curvas de formación del producto **45A** de las dos reacciones modelo, partiendo de (*E*)-**42A** y de (*Z*)-**42A**.

Esta mayor reactividad de (*Z*)-**42A**, unida a que la estereoquímica del producto es siempre la misma independientemente del isómero empleado en la reacción, sugieren que el transcurso de la reacción sigue el principio de Curtin-Hammet,¹³² en el que se tiene un equilibrio dinámico entre los dos isómeros y es (*Z*)-**42A** el que reaccionará preferentemente, como se propone a en el siguiente ciclo catalítico.

¹³² J. I. Seeman, *Chem. Rev.* **1983**, 83, 83–134.

- **Propuesta del mecanismo de reacción**

La especie **I.A** iniciaría el ciclo catalítico mediante transmetalación con el ácido fenilborónico (**23a**) generando el intermedio **I.B**, al que se coordinaría (*Z*)-**42A** por el N azometínico (**I.C**), más accesible que en (*E*)-**42A**. Seguidamente, tendría lugar la transferencia del fenilo con formación del nuevo centro estereogénico (**I.D**) y por último, mediante protonólisis del enlace Pd-N se liberaría el producto **45Aa** regenerándose a su vez **I.A**. (*Esquema III.34*).



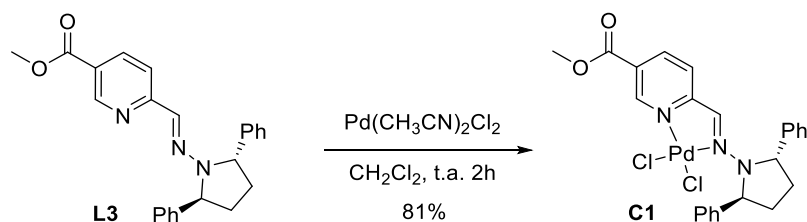
Esquema III.34

Esta propuesta de ciclo catalítico se basa en estudios computacionales sobre la adición de ácidos arilborónicos a sulfoniliminas cíclicas catalizada por Pd(II) y piridinoxazolininas como ligandos.¹³³ Como ya se ha comentado, en la reacción en estudio las piridinoxazolininas han mostrado una peor eficiencia catalítica que las piridinohidrazonas, por lo que nos propusimos realizar un estudio sobre el perfil

¹³³ M. Quan, G. Yang, F. Xie, I. D. Gridnev, W. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 398–402.

energético del ciclo catalítico propuesto con el objetivo de encontrar una posible explicación a este comportamiento diferencial.

Con la intención de tener información estructural sobre el ligando en paladaciclos como **I.A** se llevó a cabo la síntesis del complejo **C1** partiendo de **L3** y $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (*Esquema III.35*).



Esquema III.35

Tras recristalización del complejo **C1**, se obtuvieron cristales óptimos para su análisis mediante difracción de rayos X y su posterior resolución estructural (*Figura III.14*).

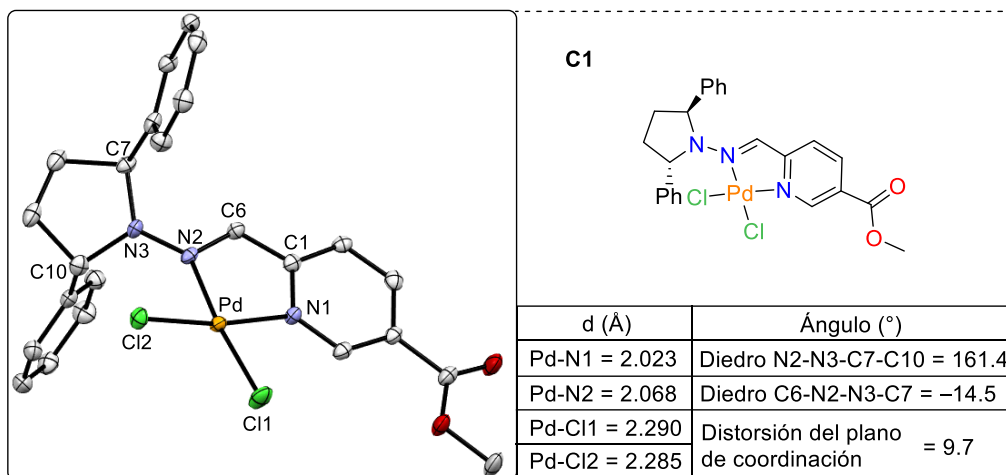


Figura III.14. Diagrama ORTEP del complejo **C1** mostrando contornos elipsoidales con un nivel de probabilidad del 50%. Los H se han omitido para una mayor claridad

De los datos estructurales de **C1** destaca el valor del ángulo diedro virtual N2-N3-C7-C10 de 161.4°, que refleja un bajo grado de piramidalización del N(sp³) del anillo de pirrolidina y la consecuente conjugación eficiente n → π del grupo hidrazona.

En la actualidad se están llevando a cabo estudios teóricos mediante cálculos computacionales en el marco de una colaboración el Prof. Israel Fernández, de la Universidad Complutense de Madrid. Esta información ha resultado de utilidad para el desarrollo de estos estudios computacionales, que indican (*Z*)-**42A** es el isómero más estable en DCE a 60 °C, en concordancia con los resultados experimentales. Los estudios teóricos se centran ahora en el análisis de la coordinación (*Z*)-**42A** al paladaciclo catalítico (intermedio **I.C**). Por otra parte se analizará la influencia de las posibles interacciones no covalentes, principalmente interacciones π-π sugeridas en los resultados obtenidos en la comparación del comportamiento de los Grupos Protectores (ver apartado II.3.2.3), que podrían rebajar la energía del estado de transición implicado en la formación del enlace C-C.

III.5 Conclusiones

A continuación, se exponen las conclusiones que se extraen del capítulo **III** de esta tesis doctoral:

El sistema catalítico formado por la combinación de Pd(TFA)₂ y un ligando piridinohidrazona de nueva generación (**L8**), que contiene un fragmento de (2*S*,5*S*)-2,5-di(3,5-*bis*-trifluorometilfenil)pirrolidina, ha permitido llevar a cabo la adición enantioselectiva de los ácidos arilborónicos **23** a *N*-carbamoilhidrazonas alifáticas **22**, proporcionando α -arilmonoalquilhidrazinas **24** con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (>99% ee para productos α -aril-*orto*-sustituídos). Además, la posterior desprotección del grupo benciloxicarbonil (*Cbz*) proporcionó las correspondientes hidrazinas libres, precursores directos para la síntesis de 1,2-diazaheterociclos, hidrazidas derivadas de aminoácidos y otras moléculas de interés biológico.

Por otra parte, el complejo Pd(TFA)₂/**L3** ha permitido llevar a cabo la adición de los ácidos arilborónicos **23** a *N*-carbamoilhidrazonas derivadas de formilfosfonato de dietilo **42**, proporcionando los correspondientes α -aril- α -hidrazinofosfonatos **45** con excelentes enantioselectividades. De esta última investigación, todavía en curso, se espera la obtención en forma enantiopura de ácidos α -aril- α -hidrazinofosfónicos y derivados con potenciales actividades biológicas e interés para la síntesis de péptidos artificiales.

III.6 Parte experimental

III.6.1 Síntesis de materias primas y de catalizadores:

Los siguientes compuestos se han preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía:

- (*E*)-2-[(3-Fenilpropilideno)amino]isoindolina-1,3-diona (**22A**).¹³⁴
- Ligandos basados en hidrazona: bishidrazona **I**,¹³⁵ fosfinohidrazona **II**¹³⁶ y piridinohidrazonas **L1**, **L2** y **L3**.¹³⁷
- Aldehídos: 6-formilnicotinato de metilo (**35**)¹³⁸ y pirazina-2,5-dicarbaldéhidó (**27**)¹³⁹
- Catalizador (*S*)-difenilprolinol.¹⁴⁰
- Diketonas: 1,4-difenilbutano-1,4-diona (**28a**) y 1,4-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]butano-1,4-diona (**28b**),¹⁴¹ y 1,4-diferrocenilbutano-1,4-diona (**28c**).¹⁴²
- Diol: (1*R*,4*R*)-1,4-difenilbutano-1,4-diol (**29a**)¹⁴³
- Hidrazinas: (2*S*,5*S*)-1-amino-2,5-difenilpirrolidina, (**26a**)² y (2*S*,5*S*)-1-amino-2,5-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]pirrolidina, (**26b**).¹⁴⁴
- Diazometilfosfonato de dietilo (**44**)¹⁴⁵

¹³⁴ S. Nara, T. Sakamoto, E. Miyazawa, Y. Kikugawa. *Synthetic Communications*, **2003**, 33, 87–98.

¹³⁵ J. M. Lassaletta, M. Alcarazo, R. Fernández. *Chem. Commun.* **2004**, 298–299.

¹³⁶ A. Ros, B. Estepa, A. Bermejo, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4740–4750.

¹³⁷ Y. Álvarez-Casao, D. Monge, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5104–5107.

¹³⁸ R. A. Kramer, M. C. Bröhmer, N.V. Forkel, W. Bannwarth. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4273–4283.

¹³⁹ R. W. Hogue, S. Dhers, R. M. Hellyer, J. Luo, G. S. Hanan, D. S. Larsen, A. L. Garden, S. Brooker. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 14193–14199.

¹⁴⁰ E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551–5553.

¹⁴¹ a) N. M. Nevar, A. K. Kel'in, O. G. Kulinkovich, *Synthesis*, **2000**, 1259–1262. b) W. Du, Y.-K. Liu, L. Yue, Y.-C. Chen, *Synlett*, **2008**, 2997–3000.

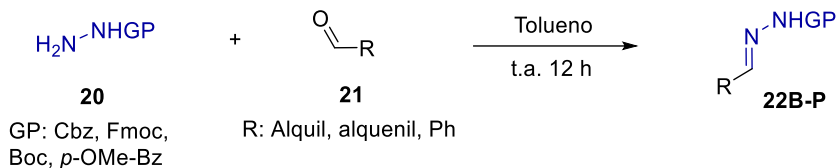
¹⁴² Y. Ito, T. Konoike, T. Harada, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 99, 1487–1493.

¹⁴³ D. J. Aldous, W. M. Dutton, P. G. Steel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 2455–2462.

¹⁴⁴ S. E. Denmark, W.T. Chang, K.N. Houk, P. Liu. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 313–366.

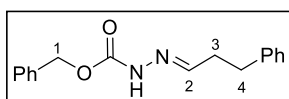
¹⁴⁵ M. D. Kosobokov, I. D. Titanyuk, I. P. Beletskaya, *Mendeleev Commun.* **2011**, 21, 142–143.

III.6.2 Procedimiento general para la síntesis de *N*-carbamoilhidrazonas **22B-P**



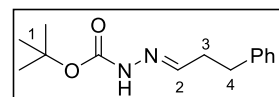
A una disolución de *N*-monoacilhidrazida **20** (1 equiv.) en tolueno (0.5 M) se le añade aldehído **21** (1.1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se lava con una mezcla fría (0 °C) de pentano/Et₂O (1/1) o se cromatografía sobre gel de sílice para obtener la correspondiente *N*-carbamoilhidrazona **22B-P**.

(*E*)-2-(3-Fenilpropiliden)hidrazino-1-carboxilato de bencilo (22B**):** Siguiendo el



procedimiento general (III.6.2) y empleando carbazato de bencilo (500 mg, 3 mmol) e hidrocinaldehído (440 μL, 3.3 mmol), el compuesto **22B** se obtiene como un sólido blanco después de lavar con pentano/Et₂O (3 x 5 mL) (710 mg, 84%; E/Z 14/1). Los datos espectroscópicos y las constantes físicas coinciden con lo reportado en la bibliografía.¹⁴⁶ ¹H-RMN (300 MHz, Acetona-d₆) señales correspondientes al isómero *E*: δ 9.68 (sa, 1H, NH), 7.52 – 7.12 (m, 11H, H_{Ph} y H₂), 5.16 (s, 2H, H₁), 2.89 – 2.76 (m, 2H, H₄), 2.59 – 2.48 (m, 2H, H₃). Señales representativas correspondientes al isómero *Z*: δ 9.25 (sa, 1H, NH) 6.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H₂), 5.20 (s, 2H, H₁), 2.70 – 2.60 (m, 2H, H₃ o H₄).

(*E*)-2-(3-Fenilpropilideno)hidrazino-1-carboxilato de *tert*-butilo (22C**):**



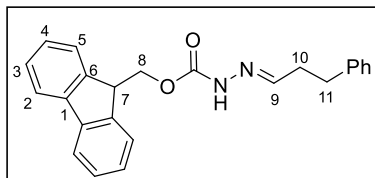
Siguiendo el procedimiento general (III.6.2) y empleando *tert*-butil carbazato (140 mg, 1 mmol) e hidrocinaldehído (140 μL, 1.1 mmol) el compuesto **22C** se obtiene como un sólido blanco después de lavar con pentano/Et₂O (3 x 5 mL) (240 mg, 97 %). Los datos espectroscópicos y las constantes físicas coinciden con lo reportado en la bibliografía.¹⁴⁷ ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.69 (sa, 1H, NH), 7.33

¹⁴⁶ M. Saladrigas, G. Loren, J. Bonjoch, B. Bradshaw. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11699–11703.

¹⁴⁷ W. Zhang, J. Y. Mo, W. He, P. Kennepohl, G. M. Sammis, *Chem.Eur.J.* **2019**, *25*, 976–980.

– 7.27 (m, 1H, H_{Ph}), 7.26 (sa, 1H, H₂), 7.25 – 7.11 (m, 4 H, H_{Ph}), 2.89 – 2.79 (m, 2H, H₄), 2.68 – 2.56 (m, 2H, H₃), 1.50 (s, 9H, H₁).

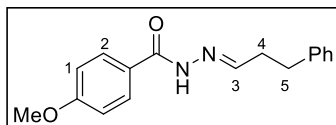
(9H-Fluoren-9-il)metil (E)-2-(3-fenilpropilideno)hidrazino-1-carboxilato de



bencilo (22D): Siguiendo el procedimiento general (III.6.2) y empleando 9-fluorenilmetil carbazato (250 mg, 1 mmol) e hidrocinalaldehído (140 μ L, 1.1 mmol) el compuesto **22D** se obtiene como un

sólido blanco después de lavar con pentano/Et₂O (3 x 5 mL) (310 mg, 83 %). **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.76 (sa, 1H, NH), 7.91 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H₂), 7.73 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H₅), 7.54 – 7.12 (m, 10H, H₃, H₄, H₉ y H_{Ph}), 4.55 – 4.35 (m, 2H, H₈), 4.34 – 4.20 (m, 1H, H₇), 2.91 – 2.69 (m, 2H, H₁₁), 2.52 – 2.43 (m, 2H, H₁₀). **¹³C-RMN** (75.5, DMSO-d₆): δ 153.3 (C=O), 147.5 (C₉), 143.7 (C₆), 141.0 (C_{Ar}), 140.7 (C₁), 128.32 (C_{Ar}), 128.29 (C_{Ar}), 127.6 (C₃), 127.0 (C₄), 125.9 (C_{Ar}), 125.1 (C₅), 120.1 (C₂), 65.5 (C₈), 46.6 (C₇), 33.5 (C₁₁), 32.0 (C₁₀). **HRMS** (ESI) m/z calculada para C₂₄H₂₂O₂N₂Na [M⁺+Na] 393.1573, encontrada 393.1568.

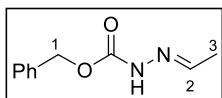
(E)-4-Metoxi-N'-(3-fenilpropilideno)benzohidrazida (22E): Siguiendo el



procedimiento general (III.6.2) y empleando 4-metoxibenzohidrazida (166 mg, 1 mmol) e hidrocinalaldehído (140 μ L, 1.1 mmol) el compuesto

22E se obtiene como un sólido blanco después de lavar con pentano/Et₂O (3 x 5 mL) (150 mg, 53 %). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (sa, 1H, NH), 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H₂), 7.61 (sa, 1H, H₃), 7.34 – 7.09 (m, 5H, H_{Ph}), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H₁), 3.81 (s, 3H, H_{OMe}), 2.97 – 2.75 (m, 2H, H₅), 2.71 – 2.53 (m, 2H, H₄). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 162.5 (OC_{Ar}), 151.1 (C=O), 140.5 (C_{Ar}), 129.3 (C₂ o C₃), 128.5 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C₂ o C₃), 126.2 (C_{Ar}), 125.0 (C_{Ar}) 113.7 (C₁), 55.4 (C_{OMe}), 33.8 (C₅), 32.7 (C₄). **HRMS** (ESI) m/z calculada para C₁₇H₁₈O₂N₂Na [M⁺+Na] 305.1260, encontrada 305.1259.

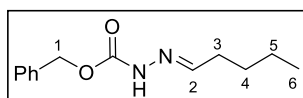
(E)-2-Etilidenhidrazino-1-carboxilato de bencilo (22F): Siguiendo el



procedimiento general (III.6.2) y empleando carbazato de bencilo (500 mg, 3 mmol) y acetaldehído (190 μ L, 3.3 mmol), el compuesto **(E)-22F** se obtiene como un sólido blanco después de

cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 3/2) (520 mg, 90%). Los datos espectroscópicos y las constantes físicas coinciden con lo reportado en la bibliografía.¹¹ **¹H-RMN** (300 MHz, Acetona-*d*⁶): δ 9.63 (sa, 1H, NH), 7.50 – 7.25 (m, 6H, H_{Ph}, y H₂), 5.14 (s, 2H, H₁), 1.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H₃).

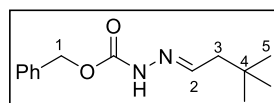
(E)-2-Pentilidenhidrazino-1-carboxilato de bencilo (22G): Siguiendo el



procedimiento general (III.6.2) y empleando carbazato de bencilo (500 mg, 3 mmol) y valeraldehído (360 μ L, 3.3 mmol), el compuesto **22G** se obtiene como un sólido

amarillo pálido después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 3/2) (488 mg, 69%; E/Z 9/1). Los datos espectroscópicos y las constantes físicas coinciden con lo reportado en la bibliografía.¹⁴⁸ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) *señales correspondientes al isómero E*: δ 8.21 (sa, 1H, NH), 7.42 – 7.24 (m, 5H, H_{Ph}), 7.13 (sa, 1H, H₂), 5.20 (sa, 2H, H₁), 2.33 – 2.19 (m, 2H, H₃), 1.53 – 1.26 (m, 4H, H₄ y H₅), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₆). *Señales representativas correspondientes al isómero Z*: δ 8.09 (sa, 1H, NH), 5.23 (sa, 2H, H₁), 2.13 – 2.02 (m, 2H, H₃).

(E)-2-(3,3-Dimetilbutiliden)hidrazino-1-carboxilato de bencilo (22H): Siguiendo



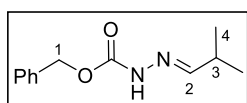
el procedimiento general (III.6.2) y empleando carbazato de bencilo (500 mg, 3 mmol) y 3,3-dimetilbutanal (440 μ L, 3.3 mmol), el compuesto **22H** se obtiene como un sólido blanco

después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 3/2) (520 mg, 70%; E/Z 4.5/1). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) *señales correspondientes al isómero E*: δ 8.18 (sa, 1H, NH), 7.44 – 7.28 (m, 5H, H_{Ph}), 7.22 (sa, 1H, H₂), 5.21 (sa, 2H, H₁), 2.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, H₃), 0.94 (s, 9H, H₄). *Señales representativas correspondientes al isómero Z*: δ 6.78 (sa, 1H, H₂), 5.24 (sa, 2H, H₁), 1.99 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₃), 0.99 (s, 9H, H₅). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃) *señales correspondientes al isómero E*: δ

¹⁴⁸ H. Radzey, M. Rethmeier, D. Klimpel, M. Grundhuber, C. P. Sommerhoff, N. Schaschke. *Chem. Med. Chem.* **2013**, *8*, 1314–1321.

153.5 (C=O), 147.3 (C₂), 135.9 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 67.2 (C₁), 45.6 (C₃), 31.0 (C₄), 29.4 (C₅). Señales representativas correspondientes al isómero Z: δ 145.7 (C₂), 135.6 (C_{Ar}), 67.6 (C₁), 39.7 (C₃), 30.5 (C₄), 29.2 (C₅). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₁₄H₂₀O₂N₂Na [M⁺+Na] 271.1417, encontrada 271.1420.

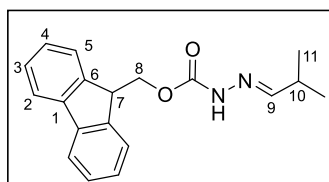
(E)-2-(2-Metilpropiliden)hidrazino-1-carboxilato de bencilo (22I): Siguiendo el



procedimiento general (III.6.2) y empleando carbazato de bencilo (500 mg, 3 mmol) e isobutiraldehído (330 μL, 3.3 mmol), el compuesto **22I** se obtiene como un sólido blanco

después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 3/2) (640 mg, 99 %). Los datos espectroscópicos y las constantes físicas coinciden con lo reportado en la bibliografía.¹⁴ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (sa, 1H, NH), 7.43 – 7.28 (m, 5H, H_{Ph}), 7.02 (sa, 1H, H₂), 5.21 (s, 2H H₁), 2.66 – 2.50 (m, 1H, H₃), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H₄).

(E)-2-(2-Metilpropiliden)hidrazino-1-carboxilato de (9H-Fluoren-9-il)metilo (22J): Siguiendo el procedimiento general (III.6.2) y

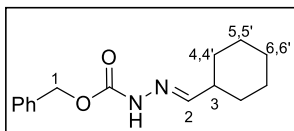


empleando (9H-fluoren-9-il)metil carbazato (763 mg, 3 mmol) e isobutiraldehído (300 μL, 3.3 mmol), el compuesto **22J** se obtiene como un sólido blanco después de lavar con pentano/Et₂O (3 x 5 mL) (887

mg, 96%). **¹H-RMN** (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.68 (sa, 1H, NH), 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₂), 7.80 – 7.64 (m, 2H, H₅), 7.46 – 7.26 (m, 5H, H₃, H₄ y H₉), 4.52 – 4.32 (m, 2H, H₈), 4.30 – 4.22 (m, 1H, H₇), 2.44 (sa, 1H, H₁₀), 1.03 (sa, 6H, H₁₁). **¹³C-RMN** (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ 153.3 (C=O), 152.9 (C₉), 143.7 (C₆), 140.8 (C₁), 127.6 (C₃), 127.0 (C₄), 125.2 (C₅), 120.1 (C₂), 65.3 (C₈), 46.6 (C₇), 30.7 (C₁₀), 19.6 (C₁₁). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₁₉H₂₀O₂N₂Na [M⁺+Na] 331.1417, encontrada 331.1420.

¹⁴ H. Radzey, M. Rethmeier, D. Klimpel, M. Grundhuber, C. P. Sommerhoff, N. Schaschke. *Chem. Med. Chem.* **2013**, 8, 1314–1321.

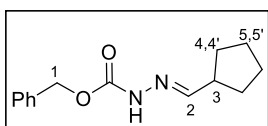
(E)-2-(Ciclohexilmetileno)hidrazino-1-carboxilato de bencilo (22K): Siguiendo el



procedimiento general (III.6.2) y empleando carbazato de bencilo (500 mg, 3 mmol) y ciclohexanocarbaldehído (400 μ L, 3.3 mmol), el compuesto **22K** se obtiene como un

sólido blanco después de lavar con pentano/Et₂O (3 x 5 mL) (640 mg, 82%). ¹H-RMN (300 MHz, Acetona-d₆): δ 9.54 (sa, 1H, NH), 7.46 – 7.26 (m, 6H, H₂ y H_{Ph}), 5.15 (s, 2H, H₁), 2.29 – 2.12 (m, 1H, H₃), 1.85 – 1.57 (m, 5H, H₄, H₅ y H₆), 1.39 – 1.14 (m, 5H, H_{4'}, H_{5'} y H_{6'}). ¹³C-RMN (75.5 MHz, Acetona-d₆): δ 154.2 (C=O), 152.5 (C₂), 138.0 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.83 (C_{Ar}), 128.76 (C_{Ar}), 66.8 (C₁), 41.3 (C₃), 30.9 (C₄), 26.7 (C₆), 26.2 (C₅). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₁₅H₂₀O₂N₂Na [M⁺+Na] 283.1417, encontrada 283.1419.

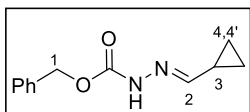
(E)-2-(Ciclopentilmetileno)hidrazino-1-carboxilato de bencilo (22L): Siguiendo el



procedimiento general (III.6.2) y empleando carbazato de bencilo (500 mg, 3 mmol) y ciclopentanocarbaldehído (360 μ L, 3.3 mmol), el compuesto **22L** se obtiene como un sólido

blanco después de lavar con pentano/Et₂O (3 x 5 mL) (637 mg, 97%; E/Z 8/1). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) señales correspondientes al isómero E: δ 7.94 (sa, 1H, NH), 7.45 – 7.26 (m, 5H, H_{Ph}), 7.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H₂), 5.21 (s, 2H, H₁), 2.87 – 2.62 (m, 1H, H₃), 1.97 – 1.78 (m, 2H, H₄), 1.72 – 1.54 (m, 4H, H₅ y H_{5'}), 1.53 – 1.36 (m, 2H, H_{4'}). Señales representativas correspondientes al isómero Z: δ 8.00 (sa, 1H, NH), 6.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H₂), 5.24 (s, 2H, H₁). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) señales correspondientes al isómero E: δ 153.5 (C=O), 152.4 (C₂), 136.0 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 67.2 (C₁), 42.3 (C₃), 30.7 (C₄), 25.4 (C₅). Señales representativas correspondientes al isómero Z: 135.7 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 67.6 (C₁), 36.2 (C₃), 30.6 (C₄). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₁₄H₁₈O₂N₂Na [M⁺+Na] 269.1260, encontrada 269.1262.

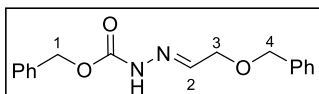
(E)-2-(Ciclopropilmetileno)hidrazino-1-carboxilato de bencilo (22M): Siguiendo el



procedimiento general (III.6.2) y empleando carbazato de bencilo (500 mg, 3 mmol) y ciclopropanocarbaldehído (225 μ L, 3.3 mmol), el compuesto **22M** se obtiene como un sólido

blanco después de lavar con pentano/Et₂O (3 x 5 mL) (637 mg, 97%; E/Z 9/1). **¹H-RMN** (300 MHz, Acetona-d⁶) *señales correspondientes al isómero E*: δ 9.54 (sa, 1H, NH), 7.50 – 7.24 (m, 5H, H_{Ph}), 6.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H₂), 5.14 (s, 2H, H₁), 1.67 – 1.56 (m, 1H, H₃), 0.78 – 0.71 (m, 2H, H₄), 0.65 – 0.57 (m, 2H, H_{4'}). *Señales representativas correspondientes al isómero Z*: δ 9.44 (sa, 1H, NH), 5.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H₂), 5.16 (s, 2H, H₁), 2.01 – 1.94 (m, 1H, H₄), 0.97 – 0.88 (m, 2H, H_{4'}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, Acetona-d⁶) *señales correspondientes al isómero E*: δ 154.1 (C=O), 151.6 (C₂), 138.0 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.81 (C_{Ar}), 128.76 (C_{Ar}), 66.8 (C₁), 14.0 (C₃), 6.1 (C₄). *Señales representativas correspondientes al isómero Z*: δ 151.0 (C₂), 137.9 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 67.0 (C₁), 9.2 (C₃), 6.4 (C₄). **HRMS** (ESI) m/z calculada para C₁₂H₁₄O₂N₂Na [M⁺+Na] 241.0947, encontrada 241.0948.

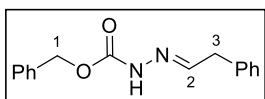
(E)-2-[2-(Benciloxi)etiliden]hidrazino-1-carboxilato de bencilo (22N): Siguiendo



el procedimiento general (III.6.2) y empleando carbazato de bencilo (500 mg, 3 mmol) y benziloxiacetaldehído (464 μ L, 3.3 mmol), el

compuesto **22N** se obtiene como un sólido amarillo pálido después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 3/2) (637 mg, 71%). **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-d⁶): δ 11.02 (sa, 1H, NH), 7.49 – 7.22 (m, 11H, H_{Ph} y H₂), 5.14 (s, 2H, H₁), 4.49 (s, 2H, H₄), 4.07 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, H₃). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, DMSO-d⁶): δ 153.3 (C=O), 144.1 (C₂), 138.0 (C_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.01 (C_{Ar}), 127.96 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 71.7 (C₄), 68.9 (C₁), 65.8 (C₃). **HRMS** (ESI) m/z calculada para C₁₇H₁₈O₃N₂Na [M⁺+Na] 321.1210, encontrada 321.1212.

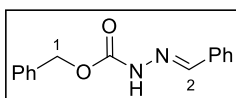
(E)-2-(2-Feniletilideno)hidrazino-1-carboxilato de bencilo (22Ñ): Siguiendo el



procedimiento general (III.6.2) y empleando carbazato de bencilo (500 mg, 3 mmol) y fenilacetaldehído (340 μ L, 3.3 mmol), el compuesto **22Ñ** se obtiene como un sólido blanco

después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 3/2) (426 mg, 53%). Los datos espectroscópicos y las constantes físicas coinciden con lo reportado en la bibliografía.¹⁴⁹ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (sa, 1H, NH), 7.43 – 7.27 (m, 8H, H₂ y H_{Ph}), 7.25 – 7.16 (m, 3H, H_{Ph}), 5.24 (s, 2H, H₁), 3.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₃).

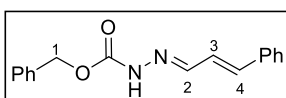
(E)-2-Bencilidenuhidrazino-1-carboxilato de bencilo (22O): Siguiendo el



procedimiento general (III.6.2) y empleando carbazato de bencilo (500 mg, 3 mmol) y benzaldehído (340 μ L, 3.3 mmol), el compuesto **22O** se obtiene como un sólido blanco después de

cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 3/2) (510 mg, 67%). Los datos espectroscópicos y las constantes físicas coinciden con lo reportado en la bibliografía.¹⁵⁰ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (sa, 1H, NH), 7.86 (sa, 1H, H₂), 7.73 – 7.64 (m, 2H, H_{Ph}), 7.48 – 7.31 (m, 8H, H_{Ph}), 5.27 (s, 2H, H₁).

(E)-2-(2-Feniletilideno)hidrazino-1-carboxilato de bencilo (22P): Siguiendo el



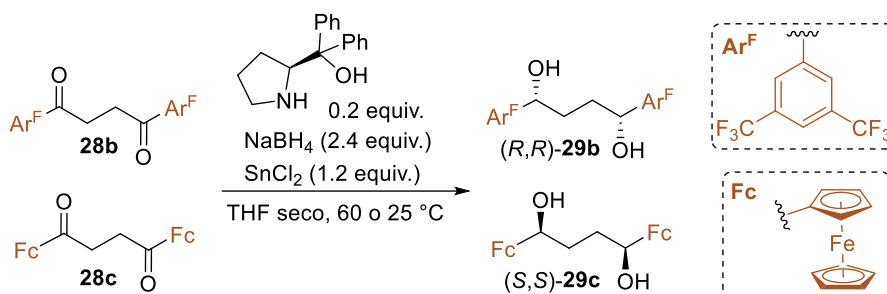
procedimiento general (III.6.2) y empleando carbazato de bencilo (500 mg, 3 mmol) y cinamaldehído (415 μ L, 3.3 mmol), el compuesto **15P** se obtiene como un sólido blanco

después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 3/2) (756 mg, 90%). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (sa, 1H, NH), 7.70 – 7.55 (m, 1H, H₂), 7.48 – 7.27 (m, 10H, H_{Ph}), 7.01 (dd, *J* = 16.1, 9.1 Hz, 1H, H₃), 6.80 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₄), 5.27 (sa, 2H, H₁). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 153.2 (C=O), 146.5 (C₂), 139.0 (C₄), 135.8 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 124.8 (C₃), 67.6 (C₂). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₁₇H₁₆O₂N₂Na [M⁺+Na] 303.1104, encontrada 303.1102.

¹⁴⁹ J. Dupont, R. J. Bemish, K. E. McCarthy, E. R. Payne, E. B. Pollard, D. H. B. Ripin, R. M. Watrous, *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42(8), 1453-1454.

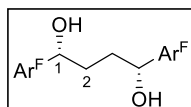
¹⁵⁰ H. Li, J. Liang, C. Huo, *Chin. J. Chem.* **2019**, 37, 878-882. Y. Ding, H. Li, Y. Meng, T. Zhang, J. Li, Q.-Y. Chen, C. Zhu, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1611-1614.

III.6.3 Síntesis enantioselectiva de los dioles (*R,R*)-**29b** y (*S,S*)-**29c**



Bajo atmosfera de argón, en un matraz de 2 bocas de 250 mL con un imán y un condensador de reflujo incorporados, se añade el NaBH_4 (200 mg, 5.28 mmol) y se suspende en THF seco (24 mL) tras realizar 3 ciclos de vacío-argón. A la suspensión anterior se añade SnCl_2 anhidro¹⁵¹ (500 mg, 2.64 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1h. Sobre la mezcla oscura que se genera se adiciona el (*S*)-difenilprolinol (112 mg, 0.44 mmol) y se calienta a reflujo (70 °C). Pasados 30 min. se deja enfriar (25 o 60 °C) y se adiciona lentamente una disolución de la dicetona **28** (2.20 o 2.35 mmol) en THF (35 o 40 mL) empleando una bomba de adición (10 o 26 mL/h). Concluida la adición, se comprueba que la reacción ha finalizado (c.c.f.)¹⁵² y, con un baño de hielo, se baja la temperatura de la mezcla de reacción para adicionar MeOH (20 mL). El Sn y las sales generadas se eliminan por filtración sobre un lecho de celita, eluyendo con AcOEt (2 x 25 mL). Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante recrystalización o por cromatografía sobre gel de sílice, obteniéndose los correspondientes dioles **29**.

(1*R*,4*R*)-1,4-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]butano-1,4-diol (29b): Siguiendo el



procedimiento general (III.6.3) y adicionando (10 mL/h) una disolución de 1,4-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]butano-1,4-diona (**28b**) (1,2 g, 2.35 mmol) en THF (35 mL) sobre el medio reductor

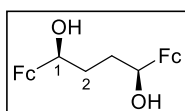
a 60 °C, el diol **29b** se obtiene como un sólido blanco (1.2 g, 99%, 90:10 r.d., >99% ee) que se recrystaliza en *n*-hexano/ CH_2Cl_2 (3/1, 0.035 g/mL) (628 mg, 52%, >99:1 r.d., >99% ee). Los datos espectroscópicos y las constantes físicas coinciden con las

¹⁵¹ Se tuvo a vacío y a 180 °C durante 1h para eliminar el H_2O .

¹⁵² Aunque se observa cualitativamente una pequeña cantidad de dicetona, se decide elaborar la reacción para evitar reacciones secundarias.

descritas en la bibliografía.¹⁵³ **¹H-RMN** (300 MHz, MeOD): δ 7.93 (sa, 4H, H_{ArF}), 7.83 (sa, 2H, H_{ArF}), 4.94 – 4.85 (m, 2H, H₁), 1.93 – 1.78 (m, 4H, H₂). **HPLC** (columna Chiralpak IB-IA, *n*-hexano/2-propanol 95:5, flujo 0.7 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}}$ = 15.9 min., $\tau_{\text{mayor.}}$ = 17.4 min., τ_{meso} = 19.9 min.

(1S,4S)-1,4-Diferrocenilbutano-1,4-diol (29c): Siguiendo el procedimiento general

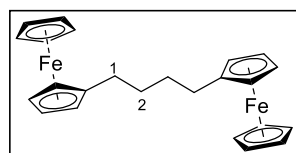


(III.6.3) y adicionando (10 mL/h) una disolución de 1,4-diferrocenilbutano-1,4-diona (**28b**) (1g, 2.20 mmol) en THF (40 mL) sobre el medio reductor a 25 °C, el diol **29c** se obtiene como un

sólido amarillo después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 3/1 a 1/3) (550 mg, 55%, 98:2 r.d., >99% ee). Los datos espectroscópicos y las constantes físicas coinciden con las descritas en la bibliografía.¹⁵⁴ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 4.40 – 4.31 (m, 2H, H₁), 4.30 – 4.13 (m, 18H, H_{Fc}), 2.23 (sa, 2H, OH), 1.90 – 1.75 (m, 4H, H₂). **HPLC** (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 75:25, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}}$ = 10.0 min., $\tau_{\text{mayor.}}$ = 14.0 min., τ_{meso} = 19.0 min.

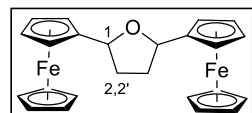
A continuación, se muestran los subproductos aislados de la reacción anterior, cuando la adición de **28b** se lleva a cabo a 40 °C o se prolonga el tiempo de reacción después de finalizar dicha adición:

1,4-Diferrocenilbutano (30): Se obtiene como un sólido amarillo anaranjado (270



mg, 28%). Los datos espectroscópicos y las constantes físicas coinciden con las descritas en la bibliografía.¹⁵⁵ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 4.40 – 3.80 (m, 18H, H_{Fc}), 2.45 – 2.23 (m, 4H, H₁), 1.90 – 1.47 (m, 4H, H₂). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 89.5 (C_{Fc}), 68.6 (C_{Fc}), 68.2 (C_{Fc}), 67.1 (C_{Fc}), 31.1 (C₂), 29.5 (C₁).

2,5-Diferroceniltetrahidrofurano (31): Se obtiene como un sólido naranja (175 mg,



18%). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 5.04 – 4.77 (m, 2H, H₁), 4.43 – 3.95 (m, 18H, H_{Fc}), 2.52 – 2.23 (m, 2H, H₂ y H_{2'}), 2.20

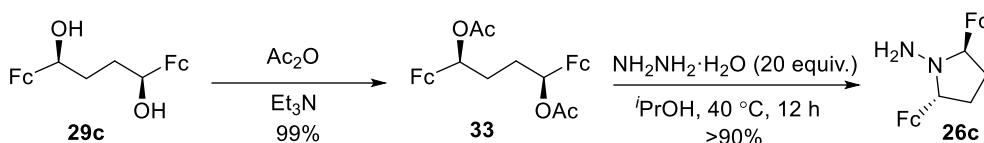
¹⁵³ S. E. Denmark, W.T. Chang, K.N. Houk, P. Liu. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 313–366.

¹⁵⁴ M. Woltersdorf, R. Kranich, H.-G. Schmalz, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7219–7230.

¹⁵⁵ K. Wedeking, Z. Mu, G. Kehr, J. C. Sierra, C. M. Lichtenfeld, S. Grimm, G. Erker, R. Fröhlich, L. Chi, W. Wang, D. Zhong, H. Fuchs, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1618–1628.

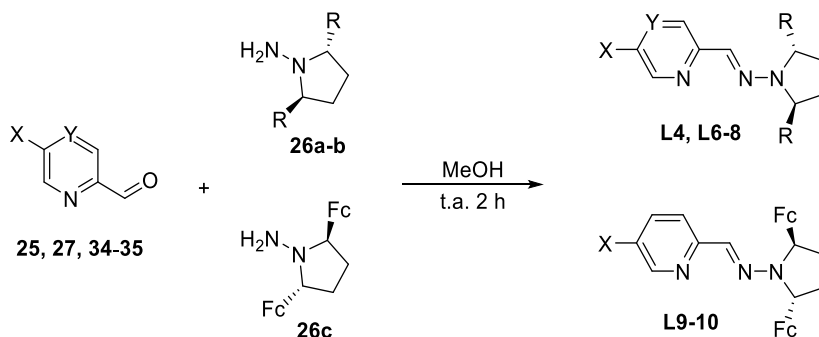
– 1.92 (m, 2H, H₂ y H₂). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 89.1 (C_{Fc}), 77.1 (C₁), 68.5 (C_{Fc}), 68.2 (C_{Fc}), 68.0 (C_{Fc}), 67.9 (C_{Fc}), 66.0 (C_{Fc}), 33.2 (C₂). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₂₄H₂₄OFe₂ [M⁺+H] 440.0521, encontrada 440.0518. [α]_D²⁵ = +52.1 (c 1.0, CHCl₃).

III.6.4. Síntesis de (2*R*,5*R*)-1-amino-2,5-diferrocenilpirrolidina, (26*c*)



El diol (*S,S*)-**29c** (550 mg) se acetiló, siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,¹⁵⁶ para obtener (*S,S*)-**33** (694 mg, 1.2 mmol), éste se disuelve en 2-propanol (10 mL) y se añade NH₂NH₂·H₂O (1.98 mL, 22.4 mmol, 20 equiv.). La mezcla se agita vigorosamente a 40 °C durante 12 h. El crudo de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con Et₂O (20 mL), se lava con NaHCO₃ sat. (2 × 5 mL), NaCl sat. (1 × 5 mL), y se seca sobre MgSO₄. La disolución etérea resultante, que contiene el crudo de la hidrazina (*R,R*)-**26c**, se emplea directamente en reacciones de condensación para obtener los ligandos piridinohidrazona **L9-10**.

III.6.5 Procedimiento general para la síntesis de ligandos L4, L6-10.

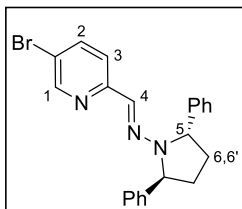


A una disolución del aldehído (1 equiv.) en MeOH (0.3 M) se le añade gota a gota una disolución de la hidrazina (1 equiv.) en MeOH (0.3 M). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se elimina el disolvente a

¹⁵⁶ M. Woltersdorf, R. Kranich, H.-G. Schmalz, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7219–7230.

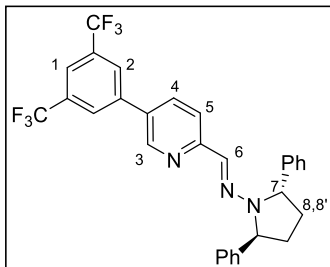
presión reducida y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice o se lava con MeOH frío (0 °C).

Ligando piridinohidrazona L4: Siguiendo el procedimiento general (III.6.5) y



empleando 5-bromopicolinaldehído (**25**) (465 mg, 2.5 mmol) y **26a** (596 mg, 2.5 mmol), el ligando **L3** se obtiene como un sólido *beige* después de lavar con MeOH (2 x 5 mL) (680 mg, 67%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.36 (s, 1H, H_1), 7.59 – 7.43 (m, 2H, H_2 y H_3), 7.36 – 7.13 (m, 10H, H_{Ph}), 6.93 (s, 1H, H_4), 5.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, H_5), 2.72 – 2.40 (m, 2H, H_6), 2.03 – 1.67 (m, 2H, $\text{H}_{6'}$). $^{13}\text{C-RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 154.8 ($\text{C}=\text{N}_{\text{py}}$), 149.2 (C_1), 142.5 (C_{Ar}), 138.5 (C_4), 130.3 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 119.6 (C_{Ar}), 117.2 (C_{Br}), 65.5 (C_5), 31.5 (C_6). **HRMS** (ESI) m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{Br}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$] 406.0913, encontrada 406.0914. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -413.1$ (c 1.0, CHCl_3).

Ligando piridinohidrazona L5: Sobre una disolución de ácido 3,5-

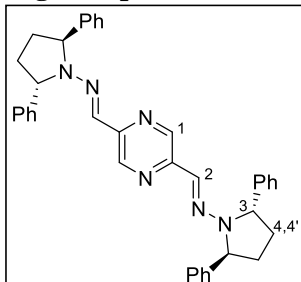


bis(trifluorometil)fenilborónico (387 mg, 1.5 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58 mg, 0.05 mmol) y K_2CO_3 (552 mg, 4.0 mmol) en tolueno/EtOH/ H_2O 5/2/1 (8 mL) y bajo atmosfera de argón se añade **L4** (405 mg, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 h. Pasado ese tiempo, la reacción se deja enfriar hasta

temperatura ambiente y se diluye y extrae con Et_2O (2 x 10 mL). El combinado de la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (*n*-hexano/ AcOEt 9/1) obteniéndose el ligando **L5** como un sólido *beige* (477 mg, 88%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.55 (sa, 1H, H_3), 7.90 (sa, 2H, H_1 y H_4 o H_5), 7.85 (sa, 1H, H_4 o H_5), 7.72 (s, 2H, H_2), 7.41 – 7.26 (m, 8H, H_{Ph}), 7.26 – 7.21 (m, 2H H_{Ph}), 7.13 (sa, 1H, H_6), 5.26 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H_7), 2.69 – 2.53 (m, 2H, H_8), 2.02 – 1.85 (m, 2H, $\text{H}_{8'}$). $^{13}\text{C-RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 156.9 ($\text{C}=\text{N}_{\text{py}}$), 146.9 (C_3), 142.5 (C_{Ar}), 140.3 (C_6), 134.3 (C_{Ar}), 132.4 (c, $J_{\text{F,C}} = 33.4$ Hz, $\underline{\text{CCF}}_3$), 130.73 (C_{Ar}), 130.67 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 126.7 (d, $J_{\text{F,C}} = 2.6$ Hz, C_2), 126.2 (C_{Ar}), 123.2 (c, $J_{\text{F,C}} = 272.8$ Hz, CF_3), 121.3 – 121.0 (m, C_1), 118.6 (C_{Ar}), 65.6 (C_7), 31.5 (C_8). $^{19}\text{F-RMN}$ (471 MHz, CDCl_3): δ –

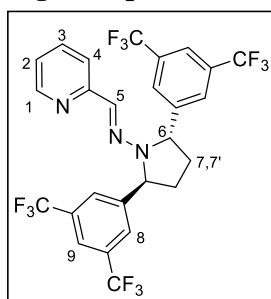
62.90 (s, 6F). **HRMS** (ESI) m/z calculada para $C_{30}H_{24}N_3F_6$ [$M^+ + H$] 540.1869, encontrada 540.1865. $[\alpha]_D^{25} = -329.4$ (c 1.0, $CHCl_3$).

Ligando pirazina bishidrazona L6: Siguiendo el procedimiento general (III.6.5) y



empleando pirazina-2,5-dicarbaldéhidó (**27**) (163 mg, 1.19 mmol) y **26a** (570 mg, 2.38 mmol), el ligando **L6** se obtiene como un sólido amarillo intenso después de cromatografiar sobre gel de sílice (tolueno/ Et_2O 20/1) (433 mg, 63%). **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.44 (s, 2H, H_1), 7.38 – 7.26 (m, 8H, H_{Ph}), 7.25 – 7.15 (m, 12H, H_{Ph}), 6.85 (s, 2H, H_2), 5.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H, H_3), 2.66 – 2.45 (m, 4H, H_4 y $H_{4'}$), 1.98 – 1.78 (m, 1H, H_4 y $H_{4'}$). **^{13}C -RMN** (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 147.9 (C=N_{py}), 142.4 (C_1), 139.6 (C_2), 129.5 (C_{Ph}), 128.5 (C_{Ph}), 127.0 (C_{Ph}), 126.2 (C_{Ph}), 65.7 (C_3), 31.5 (C_4). **HRMS** (ESI) m/z calculada para $C_{38}H_{37}N_6Na$ [$M^+ + H$] 577.3050, encontrada 577.3062. $[\alpha]_D^{25} = -342.9$ (c 1.0, $CHCl_3$).

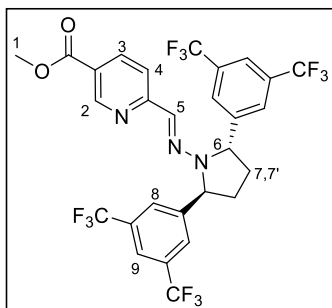
Ligando piridinohidrazona L7: Siguiendo el procedimiento general (III.6.5) y



empleando picolinaldehído (**34**) (80 μ L, 0.8 mmol) y **26b** (419 mg, 0.8 mmol), el ligando **L7** se obtiene como un sólido blanco después de cromatografiar sobre gel de sílice (tolueno/ Et_2O 20/1) (182 mg, 37%). **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_1), 7.82 (sa, 2H, H_9), 7.70 (sa, 4H, H_8), 7.55 – 7.47 (m, 2H, H_3 y H_4), 7.09 – 7.00 (m, 1H, H_2), 6.98 (sa, 1H, H_5), 5.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_6),

2.74 – 2.53 (m, 2H, H_7), 2.06 – 1.87 (m, 2H, $H_{7'}$). **^{13}C -RMN** (126 MHz, $CDCl_3$): δ 154.9 (C=N_{py}), 148.9 (C_1), 144.8 (C_{Ar}), 136.2 (C_5), 134.5 (C_3), 132.2 (c, $J_{F,C} = 33.3$ Hz, $\underline{C}CF_3$), 126.4 (d, $J_{F,C} = 2.8$ Hz, C_8), 123.2 (c, $J_{F,C} = 273.2$ Hz, CF_3), 122.1 (C_4), 121.7 – 121.4 (m, C_9), 118.6 (C_2), 64.6 (C_6), 31.3 (C_7). **^{19}F -RMN** (471 MHz, $CDCl_3$): δ -62.82 (s, 12F). **HRMS** (ESI) m/z calculada para $C_{26}H_{18}N_3F_{12}$ [$M^+ + H$] 600.1304, encontrada 600.1305. $[\alpha]_D^{25} = -213.7$ (c 1.0, $CHCl_3$).

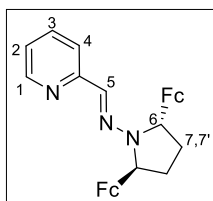
Ligando piridinohidrazona L8: Siguiendo el procedimiento general (III.6.5) y



empleando 6-formilnicotinato de metilo (**35**) (176 mg, 1.1 mmol) y **26b** (549 mg, 1.1 mmol), el ligando **L8** se obtiene como un sólido amarillo pálido después de cromatografiar sobre gel de sílice (tolueno/Et₂O 20/1) (559 mg, 85%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H₂), 8.09 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H, H₃), 7.83 (s, 2H, H₉), 7.68 (s, 4H, H₈), 7.57 (d, *J* = 8.5

H₄), 7.02 (s, 1H, H₅), 5.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H₆), 3.89 (s, 3H, H₁), 2.75 – 2.54 (m, 2H, H₇), 2.10 – 1.92 (m, 2H, H_{7'}). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 165.6 (C=O), 158.1 (C=N_{py}), 150.1 (C₂), 144.2 (C_{Ar}), 137.2 (C₅), 133.0 (C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 132.3 (c, *J*_{F,C} = 33.4 Hz, CCF₃), 126.4 (d, *J*_{F,C} = 3.0 Hz, C₈), 124.0 (C_{Ar}), 123.1 (c, *J*_{F,C} = 272.8 Hz, CF₃), 121.9 – 121.6 (m, C₉), 121.3 (C_{Ar}), 118.0 (C₄), 64.8 (C₆), 52.2 (C₁), 31.3 (C₇). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃): δ –62.83 (s, 12F). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₂₈H₂₀O₂N₃F₁₂ [M⁺+H] 658.1358, encontrada 658.1343. [α]_D²⁵ = –300.7 (c 0.5, CHCl₃).

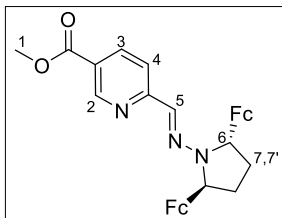
Ligando piridinohidrazona L9: Siguiendo el procedimiento general (III.6.5), bajo



atmosfera de argón y empleando picolinaldehído (**34**) (57 μL, 0.6 mmol) y **26c** (8 mL, 0.08M en Et₂O, 0.6 mmol), el ligando **L9** se obtiene como un sólido anaranjado después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 9/1 a 1/2) (172 mg, 58%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (ddd, *J* = 5.0, 1.7, 1.0 Hz, 1H, H₁), 7.66 – 7.63 (m, 1H, H₃ o H₄), 7.49 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H₃ o H₄), 7.39 (s, 1H, H₅), 6.99 – 6.93 (m, 1H, H₂), 4.79 – 4.68 (m, 2H, H₆), 4.35 – 4.31 (m, 2H, H_{Fc}), 4.18 (s, 10H, H_{Fc}), 4.15 – 4.10 (m, 6H, H_{Fc}), 2.65 – 2.47 (m, 2H, H₇ y H_{7'}), 2.38 – 2.27 (m, 2H, H₇ y H_{7'}). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 156.7 (C=N_{py}), 148.7 (C₁), 135.7 (C₅), 131.2 (C₃), 120.6 (C₄), 118.1 (C₂), 89.3 (C_{Fc}), 70.0 (C_{Fc}), 68.6 (C_{Fc}), 67.6 (C_{Fc}), 66.1 (C_{Fc}), 59.6 (C₆), 31.2 (C₇). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₃₀H₃₀N₃Fe₂ [M⁺+H] 544.1133, encontrada 544.1133. [α]_D²⁰ = –233.0 (c 1.0, CHCl₃).

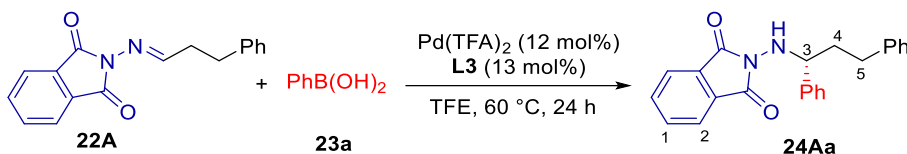
Ligando piridinohidrazona L10: Siguiendo el procedimiento general (III.6.5), bajo



atmosfera de argón y empleando 6-formilnicotinato de metilo (**35**) (97 mg, 0.6 mmol), y **26c** (8 mL, 0.08M en Et₂O, 0.6 mmol), el ligando **L10** se obtiene como un sólido anaranjado después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 6/1 a 1/2) (263 mg, 75%). ¹H-RMN (300

MHz, CDCl₃): δ 8.98 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H, H₂), 8.08 – 8.02 (m, 1H, H₃), 7.65 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H, H₄), 7.39 (s, 1H, H₅), 4.80 – 4.74 (m, 2H, H₆), 4.34 – 4.30 (m, 2H, H_{Fc}), 4.18 (s, 10H, H_{Fc}), 4.16 – 4.10 (m, 6H, H_{Fc}), 3.89 (s, 3H, H₁), 2.63 – 2.52 (m, 2H, H₇ y H_{7'}), 2.40 – 2.30 (m, 2H, H₇ y H_{7'}). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 166.2 (C=O), 160.3 (C=N_{py}), 150.6 (C₂), 136.5 (C₅), 129.4 (C₃), 122.2 (C_{Ar}), 117.2 (C₄), 88.8 (C_{Fc}), 70.0 (C_{Fc}), 68.7 (C_{Fc}), 67.8 (C_{Fc}), 66.1 (C_{Fc}), 60.0 (C₆), 52.0 (C₁), 31.3 (C₇). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₃₂H₃₂O₂N₃Fe₂ [M⁺+H] 602.1188, encontrada 602.1185. [α]_D²⁰ = –292.7 (*c* 1.0, CHCl₃).

III.6.6. Síntesis de (*R*)-2-[(1,3-difenilpropil)amino]isoindolino-1,3-diona (**24Aa**)

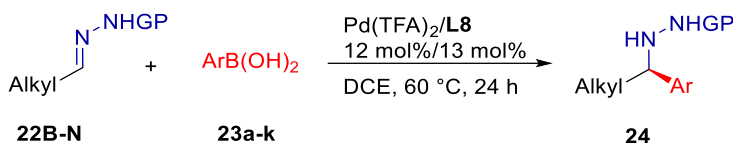


Un tubo sellado se carga con Pd(TFA)₂ (16 mg, 0.048 mmol), **L3** (20 mg, 0.052 mmol), *N,N'*-diacilhidrazona **22A** (111 mg, 0.4 mmol), ácido fenilborónico (**23a**) (73 mg, 0.6 mmol) y TFE (1 mL). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 24 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 4/1) obteniéndose el compuesto (*R*)-**24Aa** como un sólido blanco (132 mg, 93%, 75% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.79 – 7.65 (m, 4H, H₁ y H₂), 7.46 – 7.39 (m, 2H, H_{Ph}), 7.35 – 7.27 (m, 3H, H_{Ph}), 7.25 – 7.19 (m, 2H, H_{Ph}), 7.18 – 7.09 (m, 3H, H_{Ph}), 4.41 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H, H₃), 3.26 (sa, 1H, NH), 2.56 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₅), 2.30 – 2.04 (m, 2H, H₄). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 166.7 (C=O), 141.4 (C_{Ar}), 139.6 (C_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 128.44 (C_{Ar}), 128.35 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.15 (C_{Ar}), 128.12 (C_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 123.3 (C_{Ar}), 64.0 (C₃), 36.3 (C₄), 32.2 (C₅). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₂₃H₂₀O₂N₂Na [M⁺ + Na] 379.1417, encontrada 379.1411. HPLC (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 95:5, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 15.6 min., τ_{menor.} = 17.1 min. [α]_D²⁰ = +85.5 (*c* 1.0, CHCl₃).

*La configuración absoluta del producto (*R*)-**24Aa** se determina por correlación química tras reemplazar el grupo ftalimido por Cbz [→ (*R*)-**24Ba**]. Para ello, primero se elimina el fragmento ftalimido mediante hidrazinólisis,¹⁵⁷ y a continuación, la hidrazina libre se protege con el grupo Cbz empleando cloroformiato de bencilo (1.2 equiv.) y *N,N*-diisopropiletilamina (2 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (1.0 M). El producto (*R*)-**24Ba** se aísla por c.c.f. preparativa (*n*-hexano/AcOEt 3/1) y su cromatograma es analizado mediante HPLC (Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 10.9 min, τ_{menor.} = 12.4 min.

¹⁵⁷ M. M. Kumar, P. Venkataramana, P. Y. Swamy, Y. Chityala, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 17713– 1772.

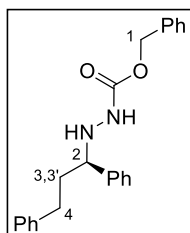
III.6.7 Procedimiento general para la adición enantioselectiva de ácidos arilborónicos **23a-k** a *N*-carbamoilhidrazonas **22B-N**



Un tubo sellado se carga con Pd(TFA)₂ (16 mg, 0.048 mmol), **L8** (34 mg, 0.052 mmol), *N*-monoacilhidrazona **22B-N** (0.4 mmol), ácido arilborónico **23a-k** (0.6 mmol), y DCE (1 mL). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 24 h. Después de este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice aislándose los productos **24**. El exceso enantiomérico (ee) se determina mediante análisis por HPLC empleando columnas quirales.

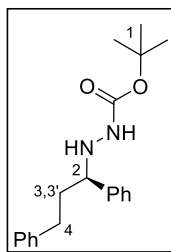
Los productos racémicos se sintetizan de forma análoga empleando Pd(TFA)₂ (12 mol%) y biperidina (13 mol%).

(*R*)-2-(1,3-Difenilpropil)hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Ba**):** Siguiendo el



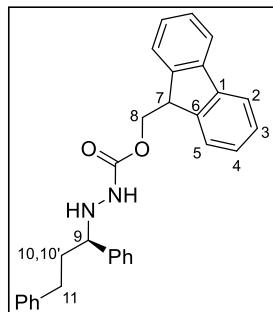
procedimiento general (**III.6.7**) y empleando **22B** (113 mg, 0.4 mmol) y ácido fenilborónico (**23a**) (73 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Ba** se obtiene como un aceite amarillo después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 4/1) (123 mg, 83%, 88% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.06 (m, 15H, H_{Ph}), 6.17 (sa, 1H, CONH), 5.17 – 5.03 (m, 2H, H₁), 4.10 (sa, 1H, H₂), 3.90 (sa, 1H, NH), 2.61 – 2.40 (m, 2H, H₄), 2.16 – 2.01 (m, 1H, H₃), 1.96 – 1.81 (m, 1H, H_{3'}). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 157.0 (C=O), 141.3 (C_{Ar}), 139.7 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 67.1 (C₁), 63.8 (C₂), 36.5 (C₃), 32.0 (C₄). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₃H₂₅O₂N₂ [M⁺ + H] 361.1910, encontrada 361.1911. **HPLC** (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 10.9 min., τ_{menor.} = 12.4 min. [α]_D²⁰ = +63.8 (*c* 1.0, CHCl₃).

(R)-2-(1,3-Difenilpropil)hidrazino-1-carboxilato de *terc*-butilo (24Ca): Siguiendo



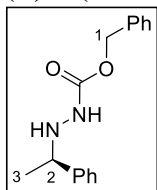
el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22C** (50 mg, 0.2 mmol) y ácido fenilborónico (**23a**) (37 mg, 0.3 mmol), el compuesto (*R*)-**24Ca** se obtiene como un aceite incoloro después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 4/1) (15 mg, 31%, 58% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39 – 7.32 (m, 4H, H_{Ph}), 7.31 – 7.27 (m, 1H, H_{Ph}), 7.26 – 7.20 (m, 2H, H_{Ph}), 7.20 – 7.08 (m, 3H, H_{Ph}), 5.99 (sa, 1H, CONH), 4.16 – 4.02 (m, 1H, H₂), 3.83 (sa, 1H, NH), 2.63 – 2.42 (m, 2H, H₃ y H_{3'}), 2.17 – 1.86 (m, 2H, H₄), 1.43 (s, 9H, H₁). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 156.5 (C=O), 141.8 (C_{Ar}), 141.4 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.30 (C_{Ar}), 128.26 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 80.5 (C_{terc-Bu}), 64.6 (C₂), 36.5 (C₃), 32.1 (C₄), 28.3 (C₁). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₂₀H₂₆O₂N₂Na [M⁺ + Na] 349.1886, encontrada 349.1884. HPLC (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 5.4 min., τ_{minor.} = 6.0 min. [α]_D²⁰ = +44.5 (c 1.0, CHCl₃).

(R)-2-(1,3-Difenilpropil)hidrazino-1-carboxilato de (9H-Fluoren-9-il)metilo (24Da): Siguiendo el procedimiento general (III.6.7) y



empleando **22D** (148 mg, 0.4 mmol) y ácido fenilborónico (**23a**) (73 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Da** se obtiene como una espuma blanca después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 6/1) (115 mg, 64%, 83% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₂), 7.60 – 7.46 (m, 2H, H₅), 7.45 – 7.07 (m, 14H, H₃, H₄ y H_{Ph}), 6.51 (sa, 1H, CONH), 4.58 – 4.30 (m, 2H, H₈), 4.27 – 3.81 (m, 3H, NH, H₇ y H₉), 2.70 – 2.36 (m, 2H, H₁₁), 2.33 – 1.85 (m, 2H, H₁₀ y H_{10'}). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 157.0 (C=O), 143.6 (C₆), 141.6 (C_{Ar}), 141.3 (C₁), 141.1, 128.5 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.7 (C₃), 127.0 (C₄), 125.8 (C_{Ar}), 125.0 (C_{Ar}), 124.9 (C_{Ar}), 120.0 (C₂), 66.8 (C₈), 64.5 (C₉), 47.1 (C₇), 36.4 (C₁₀), 32.1 (C₁₁). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₃₀H₂₈O₂N₂Na [M⁺ + Na] 471.2049, encontrada 471.2044. HPLC (columna Chiralpak IC, *n*-hexano/2-propanol 80:20, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 9.3 min., τ_{minor.} = 13.2 min. [α]_D²⁵ = +36.4 (c 1.0, CHCl₃).

(R)-2-(1-Feniletíl)hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Fa): Siguiendo el

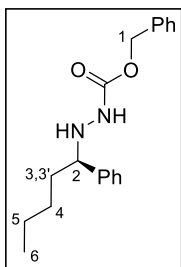


procedimiento general (III.6.7) y empleando **22F** (77 mg, 0.4 mmol) y ácido fenilborónico (**23a**) (73 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Fa** se obtiene como un aceite amarillo después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 4/1) (73 mg, 68%, 37% ee). Los datos

espectroscópicos y las constantes físicas coinciden con lo reportado en la bibliografía.¹⁵⁸ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44 – 7.23 (m, 10H, H_{Ph}), 6.31 (sa, 1H, CONH), 5.12 (sa, 2H, H₁), 4.22 (sa, 2H, H₂ y NH), 1.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₃).

HPLC (columna Chiralpak OJ-H, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{minor.} = 14.1 min., τ_{mayor.} = 18.8 min. [α]_D²⁰ = +37.3 (*c* 1.0, CHCl₃). Bibliografía: [α]_D²³ = +37.9 [*c* 1.0, CHCl₃, 72% ee (*R*)].

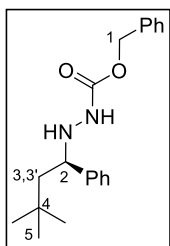
(R)-2-(1-Fenilpentil)hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Ga): Siguiendo el



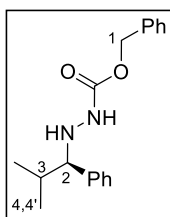
procedimiento general (III.6.7) y empleando **22G** (94 mg, 0.4 mmol) y ácido fenilborónico (**23a**) (73 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Ga** se obtiene como un aceite verde después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 4/1) (97 mg, 78%, 83% ee). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45 – 7.24 (m, 10H, H_{Ph}), 6.23 (sa, 1H, CONH), 5.22 – 5.01 (m, 2H, H₁) 4.03 (sa, 1H,

NH o H₂), 3.84 (sa, 1H, NH o H₂), 1.82 – 1.67 (m, 1H, H₃), 1.67 – 1.51 (m, 1H, H₃), 1.37 – 1.05 (m, 4H, H₄ y H₅), 0.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₆). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 157.0 (C=O), 141.8 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{O-Ph}), 127.8 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 67.0 (C₁), 64.8 (C₂), 34.7 (C₃), 28.0 (C₄), 22.6 (C₅), 13.9 (C₆). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₁₉H₂₄O₂N₂Na [M⁺ + Na] 335.1730, encontrada 335.1726. **HPLC** (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 6.4 min., τ_{minor.} = 7.8 min. [α]_D²⁰ = +75.5 (*c* 1.0, CHCl₃).

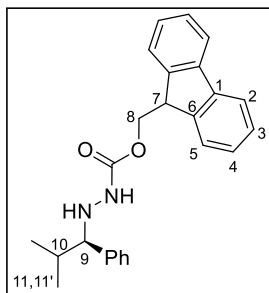
¹⁵⁸ P. Yang, C. Zhang, Y. Ma, C. Zhang, A. Li, B. Tang, J. S. Zhou. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14702 –14706.

(R)-2-(3,3-Dimetil-1-fenilbutil)hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Ha):

Seguendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22H** (99 mg, 0.4 mmol) y ácido fenilborónico (**23a**) (73 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Ha** se obtiene como un aceite amarillo después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 4/1) (60 mg, 53%, 71% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45 – 7.19 (m, 10H, H_{Ph}), 6.15 (sa, 1H, CONH), 5.22 – 5.02 (m, 2H, H₁), 4.19 (sa, 1H, NH o H₂), 3.83 (sa, 1H, NH o H₂), 1.73 – 1.53 (m, 2H, H₃ y H_{3'}), 0.92 (sa, 9H, H₅). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 157.0 (C=O), 143.5 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 66.9 (C₁), 61.8 (C₂), 48.9 (C₃), 30.5 (C₄), 30.0 (C₅). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₂₀H₂₆O₂N₂Na [M⁺ + Na] 349.1886, encontrada 349.1884. HPLC (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 5.6 min., τ_{menor.} = 6.6 min. [α]_D²⁵ = +82.6 (c 1.0, CHCl₃).

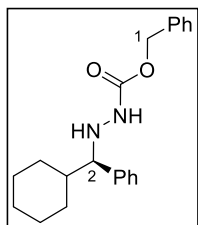
(R)-2-(2-Metil-1-fenilpropil)hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Ia):

Seguendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22I** (88 mg, 0.4 mmol) y ácido fenilborónico (**23a**) (73 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Ia** se obtiene como un aceite amarillo después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 4/1) (99 mg, 83%, 96% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39 – 7.21 (m, 10H, H_{Ph}), 6.09 (sa, 1H, CONH), 5.20 – 4.97 (m, 2H, H₁), 4.39 (sa, 1H, NH), 3.83 (sa, 1H, H₂), 2.00 – 1.84 (m, 1H, H₃), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄), 0.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_{4'}). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 157.0 (C=O), 140.4 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 70.4 (C₂), 66.9 (C₁), 32.1 (C₃), 19.5 (C₄), 18.8 (C_{4'}). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₁₈H₂₂O₂N₂Na [M⁺ + Na] 321.1573, encontrada 321.1574. HPLC (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 5.9 min., τ_{menor.} = 6.7 min. [α]_D²⁵ = +114.3 (c 1.0, CHCl₃).

(R)-2-(2-Metil-1-fenilpropil)hidrazino-1-carboxilato de (9H-Fluoren-9-il)metilo

(24Ja): Siguiendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22J** (123 mg, 0.4 mmol) y ácido fenilborónico (**23a**) (73 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Ja** se obtiene como una espuma blanca después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 4/1) (71 mg, 46%, 96% ee).

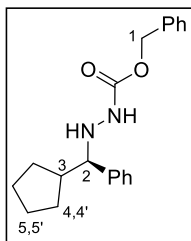
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₂), 7.55 – 6.79 (m, 11H, H₃, H₄, H₅ y H_{Ph}), 6.01 (sa, 1H, CONH), 4.56 – 3.95 (m, 4H, H₇, H₈ y NH), 3.73 (sa, 1H, H₉), 1.81 (sa, 1H, H₁₀), 0.93 (sa, 3H, H₁₁), 0.65 (sa, 3H, H_{11'}). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃): δ 157.0 (C=O), 143.7 (C₁ o C₂), 143.6 (C₁ o C₂), 141.2 (C_{4'}), 140.5 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.7 (C₃), 127.3 (C_{Ar}), 127.0 (C₄), 125.0 (C_{Ar}), 124.9 (C₅), 119.9 (C₂), 70.5 (C₉), 66.8 (C₈), 47.1 (C₇), 32.1 (C₁₀), 19.5 (C₁₁), 18.8 (C_{11'}). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₅H₂₇O₂N₂ [M⁺ + H] 387.2067, encontrada 387.2065. **HPLC** (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 28.0 min., τ_{menor.} = 30.7 min. [α]_D²⁰ = +80.5 (*c* 1.0, CHCl₃).

(R)-2-[Ciclohexil(fenil)metil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo (**24Ka**):

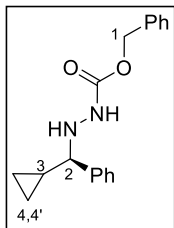
Siguiendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22K** (104 mg, 0.4 mmol) y ácido fenilborónico (**23a**) (73 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Ka** se obtiene como un aceite incoloro después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 5/1) (121 mg, 89%, 96% ee). Los datos espectroscópicos y las

constantes físicas coinciden con lo reportado en la bibliografía.¹⁵⁹ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44 – 7.15 (m, 10H, H_{Ph}), 6.03 (sa, 1H, CONH), 5.21 – 4.96 (m, 2H, H₁), 4.42 (sa, 1H, NH), 3.83 (sa, 1H, H₂), 1.93 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.74 – 1.52 (m, 3H, H_{Cy}), 1.44 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.30 – 1.02 (m, 4H, H_{Cy}), 0.95 – 0.74 (m, 1H, H_{Cy}). **HPLC** (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 7.6 min., τ_{menor.} = 8.5 min. [α]_D²⁵ = +90.6 (*c* 1.0, CHCl₃).

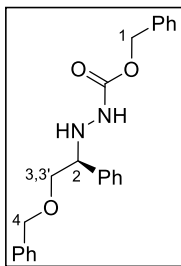
¹⁵⁹ C. H. Schuster, J. F. Dropinski, M. Shevlin, H. Li, S. Chen. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7562–7566.

(R)-2-[Ciclopentil(fenil)metil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24La):

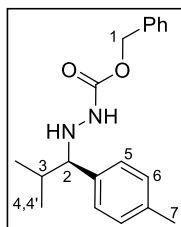
Siguiendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22L** (99 mg, 0.4 mmol) y ácido fenilborónico (**23a**) (73 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24La** se obtiene como un aceite incoloro después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 5/1) (54 mg, 42%, 97% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.38 – 7.06 (m, 10H, H_{Ph}), 6.00 (sa, 1H, CONH), 5.14 – 4.90 (m, 2H, H₁), 4.34 (sa, 1H, NH), 3.72 (sa, 1H, H₂), 2.01 – 1.78 (m, 2H, H_{Cyp}), 1.67 – 1.35 (m, 4H, H_{Cyp}), 1.35 – 1.26 (m, 1H, H_{Cyp}), 1.23 – 1.14 (m, 1H, H_{Cyp}), 1.08 – 0.91 (m, 1H, H_{Cyp}). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 157.0 (C=O), 141.9 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 70.1 (C₂), 66.8 (C₁), 44.7 (C₃), 30.2 (C₄), 30.0 (C_{4'}), 25.5 (C₅), 24.8 (C_{5'}). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₂₀H₂₅O₂N₂ [M⁺ + H] 325.1911, encontrada 325.1909. HPLC (columna Chiralpak IE, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor} = 10.1 min., τ_{menor} = 11.3 min. [α]_D²⁰ = +114.8 (c 1.0, CHCl₃).

(R)-2-[Ciclopropil(fenil)metil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Ma):

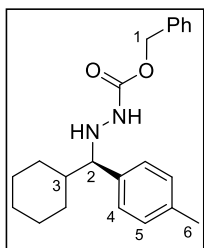
Siguiendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22M** (87 mg, 0.4 mmol) y ácido fenilborónico (**23a**) (73 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Ma** se obtiene como un aceite incoloro después de cromatografiar sobre gel de sílice (tolueno/Et₂O 8/1) (77 mg, 65%, 38% ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.54 – 7.21 (m, 10H, H_{Ph}), 6.23 (sa, 1H, CONH), 5.22 – 4.98 (m, 2H, H₁), 4.51 (sa, 1H, NH), 3.26 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H₂), 1.11 – 0.94 (m, 1H, H₃), 0.72 – 0.48 (m, 2H, H_{Cyp}), 0.48 – 0.34 (m, 1H, H_{Cyp}), 0.34 – 0.15 (m, 1H, H_{Cyp}). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 157.1 (C=O), 141.9 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.53 (C_{Ar}), 127.46 (C_{Ar}), 69.6 (C₂), 66.9 (C₁), 16.3 (C₃), 4.6 (C₄), 2.4 (C_{4'}). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₁₈H₂₀O₂N₂Na [M⁺ + Na] 319.1417, encontrada 319.1412. HPLC (columna Chiralpak IF, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor} = 10.8 min., τ_{menor} = 11.6 min. [α]_D²⁰ = +44.6 (c 1.0, CHCl₃).

(R)-2-[2-(Benciloxi)-1-feniletil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Na):

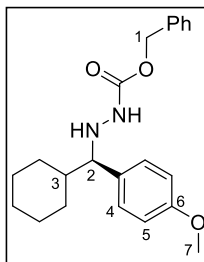
Seguendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22N** (119 mg, 0.4 mmol) y ácido fenilborónico (**23a**) (73 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Na** se obtiene como un aceite amarillo después de cromatografiar sobre gel de sílice (tolueno/AcOEt 6/1) (102 mg, 68%, 87% ee). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.45 – 7.18 (m, 15H, H_{Ph}), 6.14 (sa, 1H, CONH), 5.19 – 4.99 (m, 2H, H_1), 4.89 (sa, 1H, NH), 4.72 – 4.36 (m, 3H, H_2 y H_4), 3.63 – 3.48 (m, 2H, H_3 y H_3'). $^{13}\text{C-RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 156.9 (C=O), 138.6 (C_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 73.2 (C_2 o C_4), 72.9 (C_2 o C_4), 66.9 (C_1), 63.4 (C_3). **HRMS** (ESI) m/z calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_2$ [$\text{M}^+ + \text{H}$] 377.1860, encontrada 377.1857. **HPLC** (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 85:15, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{mayor.}}$ = 8.5 min., $\tau_{\text{menor.}}$ = 9.7 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +74.3 (*c* 1.0, CHCl_3).

(R)-2-[2-Metil-1-(*p*-tolil)propil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Ib):

Seguendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22I** (88 mg, 0.4 mmol) y ácido *p*-tolilborónico (**23b**) (82 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Ib** se obtiene como un aceite amarillo después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 4/1) (107 mg, 86%, 96% ee); reacción a escala 1 mmol: 268 mg, 86%, 96% ee. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.43 – 7.23 (m, 5H, H_{Ph}), 7.20 – 7.06 (m, 4H, H_5 y H_6), 6.05 (sa, 1H, CONH), 5.23 – 4.95 (m, 2H, H_1), 3.79 (sa, 1H, H_2), 3.41 (sa, 1H, NH), 2.34 (s, 3H, H_7), 2.00 – 1.83 (m, 1H, H_3), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_4), 0.75 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_4'). $^{13}\text{C-RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 157.0 (C=O), 137.2 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 128.9 (C_6), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.2 ($\text{C}_{p\text{-Ph}}$), 128.0 ($\text{C}_{o\text{-Ph}}$), 70.3 (C_2), 67.0 (C_1), 32.1 (C_3), 21.1 (C_7), 19.6 (C_4), 18.9 (C_4'). **HRMS** (ESI) m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2$ [$\text{M}^+ + \text{H}$] 313.1909, encontrada 313.1911. **HPLC** (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{mayor.}}$ = 5.7 min., $\tau_{\text{menor.}}$ = 6.7 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +142.9 (*c* 1.0, CHCl_3).

(R)-2-[Ciclohexil(*p*-tolil)metil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Kb):

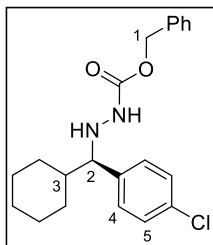
Seguendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22K** (104 mg, 0.4 mmol) y ácido *p*-tolilborónico (**23b**) (82 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Kb** se obtiene como un sólido blanco después de cromatografiar sobre gel de sílice (tolueno/Et₂O 20/1) (133 mg, 94%, 96% ee); reacción a escala 1 mmol: 340 mg, 97%, 96% ee. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.41 – 7.21 (m, 5H, H_{Ph}), 7.20 – 7.06 (m, 4H, H₄ y H₅), 6.04 (sa, 1H, CONH), 5.19 – 4.98 (m, 2H, H₁), 4.39 (sa, 1H, NH), 3.79 (sa, 1H, H₂), 2.34 (s, 3H, H₆), 1.93 (d, 12.0 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.76 (d, 12.1 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.67 – 1.51 (m, 3H, H_{Cy}), 1.44 (d, 12.1 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.31 – 1.02 (m, 4H, H_{Cy}), 0.92 – 0.74 (m, 1H, H_{Cy}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): 156.9 (C=O), 137.6 (C_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 128.8 (C₅), 128.4 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.1 (C_{p-Ph}), 128.0 (C_{o-Ph}), 69.6 (C₂), 66.9 (C₁), 42.0 (C₃), 30.1 (C_{Cy}), 29.2 (C_{Cy}), 26.4 (C_{Cy}), 26.12 (C_{Cy}), 26.08 (C_{Cy}), 21.0 (C₆). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₂H₂₈O₂N₂Na [M⁺ + Na] 375.2043, encontrada 375.2039. **HPLC** (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor} = 7.4 min., τ_{menor} = 8.1 min. [α]_D²⁵ = +94.8 (*c* 1.0, CHCl₃).

(R)-2-[Ciclohexil(4-metoxifenil)metil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Kc):

Seguendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22K** (104 mg, 0.4 mmol) y ácido 4-metoxifenilborónico (**23c**) (91 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Kc** se obtiene como un aceite incoloro después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 5/1) (118 mg, 80%, 96% ee). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.46 – 7.23 (m, 5H, H_{Ph}), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₄), 6.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₅), 6.09 (sa, 1H, CONH), 5.24 – 4.97 (m, 2H, H₁), 4.38 (sa, 1H, NH), 3.86 – 3.71 (m, 4H, H₂ y H₇), 1.91 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.81 – 1.50 (m, 4H, H_{Cy}), 1.43 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.31 – 0.97 (m, 4H, H_{Cy}), 0.89 – 0.73 (m, 1H, H_{Cy}). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃): δ 158.8 (C₆), 156.9 (C=O), 136.1 (C_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 129.3 (C₄), 128.4 (C_{m-Ph}), 128.1 (C_{p-Ph}), 128.0 (C_{o-Ph}), 113.4 (C₅), 69.2 (C₂), 66.8 (C₁), 55.1 (C₇), 42.0 (C₃), 30.1 (C_{Cy}), 29.1 (C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 26.1 (C_{Cy}), 26.0 (C_{Cy}). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₂H₂₈O₃N₂Na [M⁺ + Na] 391.1992, encontrada 391.1987. **HPLC** (columna

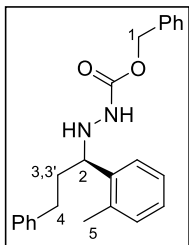
Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{mayor.}} = 10.7$ min., $\tau_{\text{minor.}} = 12.1$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +114.7$ (*c* 1.0, CHCl₃).

(R)-2-[(4-Clorofenil)(ciclohexil)metil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Kd):



Siguiendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22K** (104 mg, 0.4 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (**23d**) (94 mg, 0.6 mmol), transcurridas 36 h de reacción, el compuesto (*R*)-**24Kd** se obtiene como un aceite amarillo después de cromatografiar sobre gel de sílice (tolueno/Et₂O 20/1) (80 mg, 60%, 96% ee). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.49 – 7.00 (m, 9H, H_{Ph}, H₄ y H₅), 6.04 (sa, 1H, CONH), 5.21 – 4.97 (m, 2H, H₁), 4.40 (sa, 1H, NH), 3.83 (sa, 1H, H₂), 1.88 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.75 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.67 – 1.48 (m, 3H, H_{Cy}), 1.42 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.30 – 0.95 (m, 4H, H_{Cy}), 0.93 – 0.70 (m, 1H, H_{Cy}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 157.0 (C=O), 139.3 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 129.7 (C₅), 128.5 (C_{m-Ph}), 128.2 (C_{p-Ph} y C₄), 128.0 (C_{o-Ph}), 69.2 (C₂), 67.0 (C₁), 41.9 (C₃), 30.0 (C_{Cy}), 29.0 (C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 26.1 (C_{Cy}), 26.0 (C_{Cy}). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₁H₂₆O₂N₂Cl [M⁺ + H] 373.1677, encontrada 373.1673. **HPLC** (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{mayor.}} = 9.1$ min., $\tau_{\text{minor.}} = 11.8$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +108.4$ (*c* 1.0, CHCl₃).

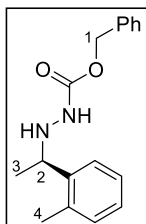
(R)-2-[3-Fenil-1-(*o*-tolil)propil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Be):



Siguiendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22B** (113 mg, 0.4 mmol) y ácido *o*-tolilborónico (**23e**) (82 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Be** se obtiene como un aceite amarillo después de cromatografiar sobre gel de sílice (tolueno/Et₂O 20/1) (110 mg, 73%, 99% ee). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): 7.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.37 – 7.05 (m, 13H, H_{Ar}), 6.13 (sa, 1H, CONH), 5.11 (sa, 2H, H₁), 4.44 (sa, 1H, NH), 4.25 (sa, 1H, H₂), 2.67 – 2.43 (m, 2H, H₄), 2.22 (sa, 3H, H₅), 2.14 – 2.00 (m, 1H, H₃), 1.99 – 1.85 (m, 1H, H₃). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 157.1 (C=O), 141.7 (C_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 130.5 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.32 (C_{Ar}), 128.27 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 67.0 (C₁), 59.4 (C₂), 36.2 (C₃), 32.1 (C₄), 19.3 (C₅). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₄H₂₇O₂N₂ [M⁺ + H] 375.2067, encontrada 375.2062.

HPLC (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{mayor.}} = 9.1 \text{ min.}$, $\tau_{\text{menor.}} = 11.0 \text{ min.}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +117.2$ (*c* 1.0, CHCl₃).

(R)-2-[1-(*o*-Tolil)etil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Fe): Siguiendo el

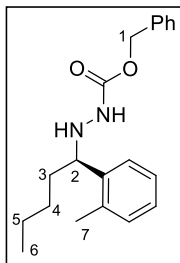


procedimiento general (III.6.7) y empleando **22F** (76 mg, 0.4 mmol) y ácido *o*-tolilborónico (**23e**) (82 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Fe** se obtiene como un aceite incoloro después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 4/1) (75 mg, 66%, 99% ee). Los datos espectroscópicos y las constantes físicas coinciden con lo reportado en

la bibliografía.¹⁴ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.41 – 7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 7.23 – 7.07 (m, 3H, H_{Ar}), 6.22 (sa, 1H, CONH), 5.12 (sa, 2H, H₁), 4.52 (sa, 1H, NH), 4.15 (sa, 1H, H₂), 2.32 (sa, 3H, H₄), 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₃).

HPLC (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{mayor.}} = 7.0 \text{ min.}$, $\tau_{\text{menor.}} = 7.7 \text{ min.}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +135.5$ (*c* 1.0, CHCl₃).

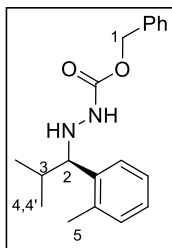
(R)-2-[1-(*o*-Tolil)pentil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Ge): Siguiendo el



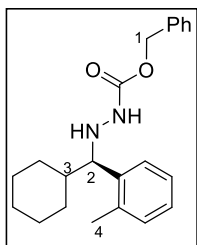
procedimiento general (III.6.7) y empleando **22G** (94 mg, 0.4 mmol) y ácido *o*-tolilborónico (**23e**) (82 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Ge** se obtiene como un aceite incoloro después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 5/1) (96 mg, 74%, 99% ee). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.54 – 7.26 (m, 6H, H_{Ar}), 7.24 – 7.08 (m, 3H, H_{Ar}) 6.18 (sa, 1H, CONH), 5.12 (sa, 2H,

H₁), 4.41 (sa, 1H, NH), 4.26 (sa, 1H, H₂), 2.30 (sa, 3H, H₇), 1.81 – 1.52 (m, 2H, H₃), 1.37 – 1.09 (m, 4H, H₄ y H₅), 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₆). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃): δ 157.1 (C=O), 140.1 (C_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{*o*-Ph}), 126.9 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 66.9 (C₁), 59.6 (C₂), 34.6 (C₃), 28.0 (C₄), 22.8 (C₅), 19.4 (C₇), 13.9 (C₆). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₀H₂₆O₂N₂Na [M⁺ + Na] 349.1886, encontrada 349.1882. **HPLC** (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{mayor.}} = 5.8 \text{ min.}$, $\tau_{\text{menor.}} = 7.2 \text{ min.}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +100.7$ (*c* 1.0, CHCl₃).

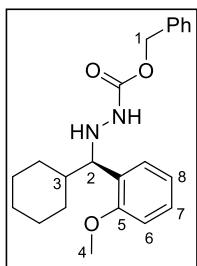
¹⁴ C. H. Schuster, J. F. Dropinski, M. Shevlin, H. Li, S. Chen. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7562–7566.

(R)-2-[2-Metil-1-(*o*-tolil)propil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Ie):

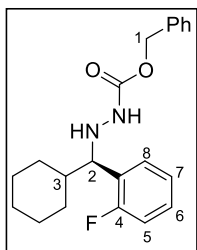
Seguendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22I** (88 mg, 0.4 mmol) y ácido *o*-tolilborónico (**23e**) (82 mg, 0.6 mmol), el compuesto (**R**)-**24Ie** se obtiene como un aceite incoloro después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 5/1) (104 mg, 83%, 99% ee). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.46 – 7.26 (m, 6H, H_{Ar}), 7.22 – 7.09 (m, 3H, H_{Ar}), 6.04 (sa, 1H, CONH), 5.09 (sa, 2H, H₁), 4.43 (sa, 1H, NH), 4.18 (sa, 1H, H₂), 2.25 (sa, 3H, H₅), 2.02 – 1.83 (m, 1H, H₃), 1.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H₄), 0.80 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₄). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃): δ 157.0 (C=O), 139.5 (C_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{*o*-Ph}), 126.7, (C_{Ar}) 126.0 (C_{Ar}), 66.8 (C₁), 65.1 (C₂), 32.7 (C₃), 19.7 (C₄), 19.4 (C₅), 19.1 (C₄). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₁₉H₂₄O₂N₂Na [M⁺ + Na] 335.1730, encontrada 335.1726. **HPLC** (columna Chiralpak IE, *n*-hexano/2-propanol 98:2, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{minor.} = 21.7 min., τ_{mayor.} = 23.3 min. [α]_D²⁰ = +95.5 (*c* 1.0, CHCl₃).

(R)-2-[Ciclohexil(*o*-tolil)metil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Ke):

Seguendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22K** (104 mg, 0.4 mmol) y ácido *o*-tolilborónico (**23e**) (82 mg, 0.6 mmol), el compuesto (**R**)-**24Ke** se obtiene como un sólido blanco después de cromatografiar sobre gel de sílice (tolueno/Et₂O 20/1) (113 mg, 84%, 99% ee); reacción a escala 1 mmol: 264 mg, 75%, 99% ee. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.54 – 7.26 (m, 6H, H_{Ar}), 7.23 – 6.95 (m, 3H, H_{Ar}) 5.94 (sa, 1H, CONH), 5.09 (sa, 2H, H₁), 4.44 (sa, 1H, NH), 4.18 (sa, 1H, H₂), 2.24 (sa, 3H, H₄), 2.00 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.52 – 1.40 (m, 3H, H_{Cy}), 1.38 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.30 – 1.05 (m, 4H, H_{Cy}), 1.01 – 0.80 (m, 1H, H_{Cy}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 157.0 (C=O), 139.5 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{*o*-Ph}), 127.1 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 66.9 (C₁), 64.7 (C₂), 42.5 (C₃), 29.8 (C_{Cy}), 29.5 (C_{Cy}), 26.4 (C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 26.1 (C_{Cy}), 19.7 (C₄). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₂H₂₈O₂N₂Na [M⁺ + Na] 375.2043, encontrada 375.2037. **HPLC** (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 6.7 min., τ_{minor.} = 7.4 min. [α]_D²⁵ = +69.5 (*c* 1.0, CHCl₃).

(R)-2-[Ciclohexil(2-metoxifenil)metil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo

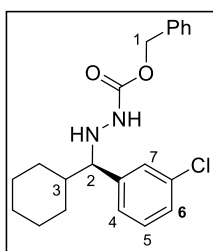
(24Kf): Siguiendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22K** (104 mg, 0.4 mmol) y ácido 2-metoxifenilborónico (**23f**) (91 mg, 0.6 mmol), transcurridas 42 h de reacción, el compuesto (*R*)-**24Kf** se obtiene como un aceite amarillo después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 4/1) (124 mg, 84%, 99% ee). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.43 – 7.16 (m, 7H, H_{Ar}), 6.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₇ o H₈), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₆), 6.01 (sa, 1H, CONH), 5.20 – 4.98 (s, 2H, H₁), 4.41 (sa, 1H, NH), 4.20 (sa, 1H, H₂), 3.76 (s, 3H, H₄), 2.05 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.83 – 1.55 (m, 4H, H_{Cy}), 1.41 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.30 – 1.04 (m, 4H, H_{Cy}), 1.00 – 0.85 (m, 1H, H_{Cy}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 158.1 (C₅), 156.8 (C=O), 136.3 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.01 (C_{Ar}), 127.97 (C_{Ar}), 120.4 (C₈), 110.6 (C₆), 66.7 (C₁), 63.9 (C₂), 55.3 (C₄), 41.0 (C₃), 30.0 (C_{Cy}), 29.5 (C_{Cy}), 26.4 (C_{Cy}), 26.2 (C_{Cy}), 26.1 (C_{Cy}). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₂H₂₈O₃N₂ [M⁺ + H] 369.2173, encontrada 369.2169. **HPLC** (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 9.0 min., τ_{menor.} = 10.7 min. [α]_D²⁰ = +113.2 (*c* 1.0, CHCl₃).

(R)-2-[Ciclohexil(2-fluorofenil)metil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Kg):

Siguiendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22K** (104 mg, 0.4 mmol) y ácido 2-fluorofenilborónico (**23g**) (84 mg, 0.6 mmol), transcurridas 48 h de reacción, el compuesto (*R*)-**24Kg** se obtiene como un aceite incoloro después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt/CH₂Cl₂ 4/1/1) (78 mg, 55%, 96% ee). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48 – 7.26 (m, 6H, H₆ y H_{Ph}), 7.25 – 7.17 (m, 1H, H₈), 7.16 – 7.07 (m, 1H, H₅), 7.06 – 6.95 (m, 1H, H₇), 6.03 (sa, 1H, CONH), 5.21 – 4.97 (m, 2H, H₁), 4.41 (sa, 1H, NH), 4.24 (sa, 1H, H₂), 1.98 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.70 – 1.54 (m, 3H, H_{Cy}), 1.45 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.29 – 1.04 (m, 4H, H_{Cy}), 1.02 – 0.82 (m, 1H, H_{Cy}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 161.6 (d, *J*_{F,C} = 245.8 Hz, C₄), 156.9 (C=O), 136.1 (C_{Ar}), 129.2 (d, *J*_{F,C} = 4.7 Hz, C₈), 128.49 (C_{Ar}), 128.47 (d, *J*_{F,C} = 8.1 Hz, C₆), 128.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{o-Ph}), 123.9 (d, *J*_{F,C} = 3.4 Hz, C₇), 115.3 (d, *J*_{F,C} = 22.7 Hz, C₅), 67.0 (C₁), 62.8 (C₂), 41.5 (C₃), 29.9 (C_{Cy}), 29.0 (C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 26.1 (C_{Cy}), 26.0 (C_{Cy}).

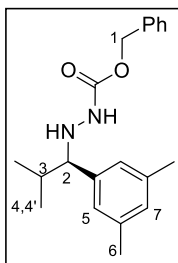
^{19}F -RMN (76 MHz, CDCl_3): δ -117.80. HRMS (ESI) m/z calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2\text{F}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$] 357.1973, encontrada 357.1971. HPLC (columna Chiralpak IF, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{mayor.}}$ = 9.5 min., $\tau_{\text{minor.}}$ = 11.2 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +141.7 (*c* 1.0, CHCl_3).

(R)-2-[(3-Clorofenil)(ciclohexil)metil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Kh):



Siguiendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22K** (104 mg, 0.4 mmol) y ácido 3-clorofenilborónico (**23h**) (94 mg, 0.6 mmol), transcurridas 36 h de reacción, el compuesto (*R*)-**24Kh** se obtiene como un aceite amarillo después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano /AcOEt 8/1 to 4:1) (39 mg, 27%, 91% ee). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.41 – 7.19 (m, 8H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 6.03 (sa, 1H, CONH), 5.19 – 4.94 (m, 2H, H_1), 4.41 (sa, 1H, NH), 3.96 – 3.72 (m, 1H, H_2), 1.89 (d, J = 11.9 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.75 (d, J = 12.4 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.70 – 1.52 (m, 3H, H_{Cy}), 1.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.33 – 1.01 (m, 4H, H_{Cy}), 0.91 – 0.74 (m, 1H, H_{Cy}). ^{13}C -RMN (75.5 MHz, CDCl_3): δ 157.0 (C=O), 143.2 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 134.1 (ClC_{Ar}), 129.3 (C_5), 128.5 ($\text{C}_{\text{m-Ph}}$), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.0 ($\text{C}_{\text{o-Ph}}$), 127.4 (C_4), 126.8 (C_6), 69.4 (C_2), 67.0 (C_1), 42.0 (C_3), 29.9 (C_{Cy}), 29.1 (C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 26.1 (C_{Cy}), 26.0 (C_{Cy}). HRMS (ESI) m/z calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$] 373.1677, encontrada 373.1676. HPLC (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{mayor.}}$ = 7.6 min., $\tau_{\text{minor.}}$ = 8.1 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +89.4 (*c* 1.0, CHCl_3).

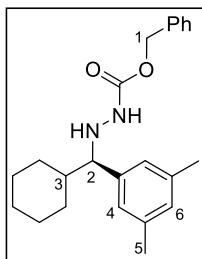
(R)-2-[1-(3,5-Dimetilfenil)-2-metilpropil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo



(**24Ii**): Siguiendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22I** (88 mg, 0.4 mmol) y ácido 3,5-dimetilfenilborónico (**23i**) (112 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Ii** se obtiene como un aceite amarillo después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 6/1) (69 mg, 53%, 97% ee). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.40 – 7.26 (m, 5H, H_{Ph}), 6.96 – 6.77 (m, 3H, H_5 y H_7), 6.10 (sa, 1H, CONH), 5.23 – 5.00 (m, 2H, H_1), 4.38 (sa, 1H, NH), 3.74 (sa, 1H, H_2), 2.30 (s, 6H, H_6), 1.98 – 1.82 (m, 1H, H_3), 1.03 (d, J = 5.9 Hz, 3H, H_4), 0.77 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H_4). ^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3): δ 157.0 (C=O), 140.4 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}),

136.2 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 126.1 (C₅), 70.5 (C₂), 66.8 (C₁), 32.1 (C₃), 21.3 (C₆), 19.5 (C₄), 19.0 (C_{4'}). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₀H₂₇O₂N₂ [M⁺ + H] 327.2067, encontrada 327.2064. **HPLC** (columna Chiralpak ID, *n*-hexano/2-propanol 92:8, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 6.1 min., τ_{menor.} = 6.7 min. [α]_D²⁵ = +96.4 (*c* 1.0, CHCl₃).

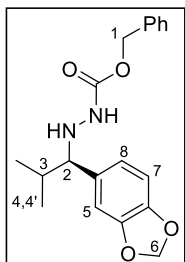
(R)-2-[Ciclohexil(3,5-dimetilfenil)metil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo



(24Kh): Siguiendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22K** (104 mg, 0.4 mmol) y ácido 3,5-dimetilfenilborónico (**23i**) (90 mg, 0.6 mmol), el compuesto **(R)-24Ki** se obtiene como un aceite incoloro después de cromatografiar sobre gel de sílice (tolueno/Et₂O 20/1) (110 mg, 75%, 94% ee). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.42 – 7.27 (m, 5H, H_{Ph}), 6.95 – 6.76 (m, 3H, H₄ y H₆), 6.00 (sa, 1H, CONH), 5.22 – 4.99 (m, 2H, H₁), 4.39 (sa, 1H, NH), 3.73 (sa, 1H, H₂), 2.29 (s, 6H, H₅), 1.93 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.75 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.66 – 1.52 (m, 3H, H_{Cy}), 1.43 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.41 – 1.31 (m, 4H, H_{Cy}), 0.93 – 0.76 (m, 1H, H_{Cy}).

¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 156.9 (C=O), 140.6 (C_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{o-Ph}), 126.1 (C₄), 69.9 (C₂), 66.9 (C₁), 41.9 (C₃), 30.0 (C_{Cy}), 29.4 (C_{Cy}), 26.4 (C_{Cy}), 26.14 (C_{Cy}), 26.11 (C_{Cy}), 21.3 (C₅). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₃H₃₀O₂N₂Na [M⁺ + Na] 389.2199, encontrada 389.2195. **HPLC** (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 93:7, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 6.7 min., τ_{menor.} = 7.1 min. [α]_D²⁵ = +116.8 (*c* 1.0, CHCl₃).

(R)-2-[1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metilpropil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo (24Ij):

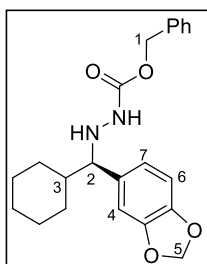


(24Ij): Siguiendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22I** (88 mg, 0.4 mmol) y ácido 3,4-(metilendioxi)fenilborónico (**23j**) (99 mg, 0.6 mmol), el compuesto **(R)-24Ij** se obtiene como un aceite amarillo después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 5/1) (135 mg, 99%, 97% ee). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45 – 7.19 (m, 5H, H_{Ph}), 6.80 (sa, 1H, H₅), 6.74 – 6.64 (m, 2H, H₈ y H₇), 6.11 (sa, 1H, CONH), 5.92 (s, 2H, H₆), 5.19 – 4.99 (m, 2H, H₁), 3.74 (sa, 1H, H₂), 1.94 – 1.75 (m, 1H, H₃), 1.00 (d,

1.00 (d,

$J = 6.5$ Hz, 3H, H₄), 0.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H₄). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 157.0 (C=O), 147.5 (C_{Ar}), 146.7 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{o-Ph}), 121.9 (C₆), 108.2 (C_{5 o C7}), 107.8 (C_{5 o C7}), 100.8 (C₆), 70.2 (C₂), 66.9 (C₁), 32.2 (C₃), 19.6 (C₄), 18.8 (C₄). **HRMS** (ESI) m/z calculada para C₁₉H₂₂O₄N₂Na [M⁺ + Na] 365.1472, encontrada 365.1468. **HPLC** (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{mayor.}}$ = 8.0 min., $\tau_{\text{minor.}}$ = 9.0 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +139.1 (*c* 1.0, CHCl₃).

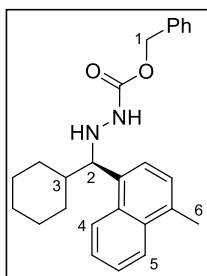
(R)-2-[Benzo(d)(1,3)dioxol-5-il(ciclohexil)metil]hidrazino-1-carboxilato de



bencilo (24Kj): Siguiendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22K** (104 mg, 0.4 mmol) y ácido 3,4-(metilendioxi)fenilborónico (**23j**) (99 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Kj** se obtiene como un sólido amarillo pálido después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 5/2) (131 mg, 86%, 94% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.43

– 7.20 (m, 5H, H_{Ph}), 6.79 (sa, 1H, H₄), 6.73 – 6.60 (m, 2H, H₆ y H₇), 6.11 (sa, 1H, CONH), 5.92 (s, 2H, H₅), 5.22 – 4.97 (m, 2H, H₁), 4.38 (sa, 1H, NH), 3.75 (sa, 1H, H₂), 1.90 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H_{Cy}), 1.75 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H_{Cy}), 1.70 – 1.36 (m, 4H, H_{Cy}), 1.31 – 0.96 (m, 4H, H_{Cy}), 0.93 – 0.71 (m, 1H, H_{Cy}). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 156.9 (C=O), 147.5 (C_{Ar}), 146.6 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 121.9 (C₇), 108.2 (C_{4 o C6}), 107.7 (C_{4 o C6}), 100.8 (C₅), 69.5 (C₂), 66.9 (C₁), 42.0 (C₃), 30.1 (C_{Cy}), 29.2 (C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 26.05 (C_{Cy}), 26.03 (C_{Cy}). **HRMS** (ESI) m/z calculada para C₂₂H₂₆O₄N₂Na [M⁺ + Na] 405.1785, encontrada 405.1782. **HPLC** (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{mayor.}}$ = 7.8 min., $\tau_{\text{minor.}}$ = 9.0 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +117.0 (*c* 1.0, CHCl₃).

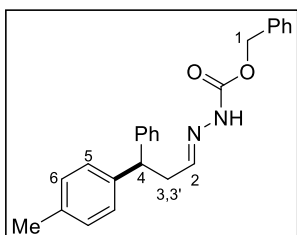
(R)-2-[Ciclohexil(4-metilnaftalen-1-il)metil]hidrazino-1-carboxilato de bencilo



(24Kk): Siguiendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22K** (104 mg, 0.4 mmol) y ácido (4-metilnaftalen-1-il)borónico (**23k**) (112 mg, 0.6 mmol), el compuesto (*R*)-**24Kk** se obtiene como un aceite incoloro después de cromatografiar sobre gel de sílice (tolueno/Et₂O 20/1) (133 mg, 70%, 89% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.22 – 7.94 (m, 2H, H₄ y H₅), 7.75 –

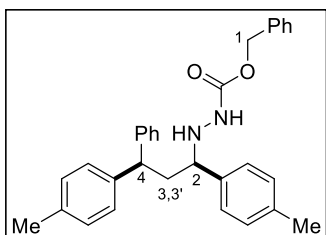
7.43 (m, 3H, H_{naft}), 7.42 – 7.11 (m, 6H, H_{Ph} y H_{naft}), 6.00 (sa, 1H, CONH), 5.04 (sa, 2H, H₁), 4.88 (sa, 1H, NH), 4.59 (sa, 1H, H₂), 2.70 (s, 3H, H₆), 1.97 (sa, 1H, H_{Cy}), 1.87 – 1.45 (m, 5H, H_{Cy}), 1.34 – 1.01 (m, 5H, H_{Cy}). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 157.0 (C=O), 136.1 (C_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 125.2 (C_{Ar}), 124.8 (C_{Ar}), 124.0 (C_{Ar}), 123.7 (C_{Ar}), 66.8 (C₁), 63.0 (C₂), 43.0 (C₃), 30.1 (C_{Cy}), 29.7 (C_{Cy}), 29.3 (C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 26.2 (C_{Cy}), 19.6 (C₆). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₆H₃₀O₂N₂Na [M⁺ + Na] 425.2199, encontrada 425.2196. **HPLC** (columna Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 6.9 min., τ_{menor.} = 8.5 min. [α]_D²⁵ = +103.6 (*c* 1.0, CHCl₃).

(E)-2-(3-fenil-3-(*p*-tolil)propilideno)hidrazino-1-carboxilato de bencilo (36):



Si siguiendo el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22P** (119 mg, 0.4 mmol) y ácido *p*-tolilborónico (**23b**) (82 mg, 0.6 mmol), el compuesto **36** se obtiene como un sólido blanco después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/Et₂O 2/1 a 1/2) (65 mg, 42%, 20% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (sa, 1H, CONH), 7.44 – 7.06 (m, 14H, H_{Ph}, H₅ y H₆), 6.98 (sa, 1H, H₂), 5.25 – 5.12 (m, 2H, H₁), 4.17 (t, *J* = 7.0 Hz 1H, H₄), 3.11 – 3.01 (m, 2H, H₃ y H_{3'}), 2.30 (s, 3H, H_{Me}). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 153.2 (C=O), 146.9 (C₂), 143.5 (C_{Ar}), 140.3 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 67.2 (C₁), 48.7 (C₄), 37.8 (C₃), 20.9 (C_{Me}). **HRMS** (ESI) *m/z* calcd. for C₂₄H₂₄O₂N₂Na [M⁺ + Na] 395.1730, found 395.1727. **HPLC** (columna Chiralpak ID, *n*-hexano/2-propanol 85:15, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 26.0 min., τ_{menor.} = 30.0 min.

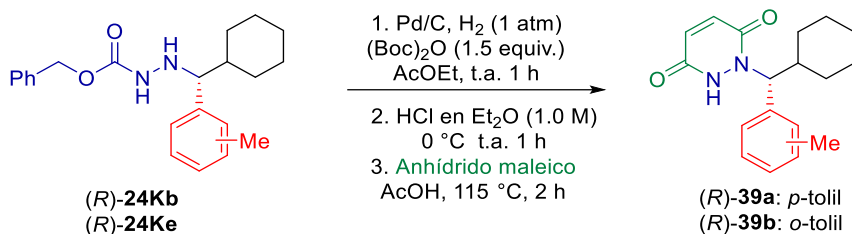
2-(3-fenil-1,3-di-*p*-tolilpropil)hidrazino-1-carboxilato de bencilo (37): Siguiendo



el procedimiento general (III.6.7) y empleando **22P** (119 mg, 0.4 mmol) y ácido *p*-tolilborónico (**23b**) (82 mg, 0.6 mmol), el compuesto **37** se obtiene como un sólido blanco después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/Et₂O 2/1 a 1/2) (63 mg, 34%, r.d. = 93:7). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.42 – 6.99 (m, 18H, H_{Ar}),

6.12 (sa, 1H, CONH), 5.16 – 4.90 (m, 2H, H₁), 3.97 – 3.71 (m, 2H, H₂ y H₄), 3.39 (sa, 1H, NH) 2.65 – 2.55 (m, 1H, H₃), 2.34 – 2.24 (m, 7H, H_{Me} y H_{3'}). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 157.2 (C=O), 147.9 (C_{Ar}), 142.8 (C_{Ar}), 142.6 (C_{Ar}), 142.4 (C_{Ar}), 141.7 (C_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 134.81 (C_{Ar}), 134.76 (C_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 134.6 (C_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 132.4 (C_{Ar}), 118.7 (C_{Ar}), 118.5 (C_{Ar}) 67.0 (C₁), 62.9 (C₂), 47.2 (C₃), 21.1 (C_{Me}), 21.0 (C_{Me}). **HRMS** (ESI) *m/z* calcd. for C₃₁H₃₂O₂N₂Na [M⁺ + Na] 487.2356, found 487.2351. **HPLC** (columna Chiralpak IC, *n*-hexano/2-propanol 85:15, flujo 1 mL/min., 30 °C) diastereoisómero mayoritario: τ_{minor.} = 8.9 min., τ_{mayor.} = 9.3 min (32% ee), diastereoisómero minoritario: τ_{minor.} = 22.9 min., τ_{mayor.} = 29.7 min (20% ee)

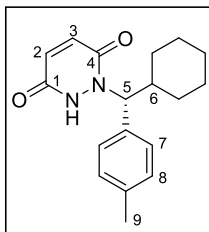
III.6.8 Procedimiento general para la síntesis de 1,2-dihidropiridazina-3,6-dionas



- Un matraz de fondo redondo de 10 mL se carga con una disolución de **24** (0.4 mmol) en AcOEt (4 mL), Pd/C (10%) (15 mg, 0.013 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (130 mg, 0.6 mmol), se sella con un septum y se purga con hidrógeno. Seguidamente, se agita a temperatura ambiente y bajo atmosfera de hidrógeno durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de celita y el disolvente se elimina a presión reducida.
- El residuo anterior se redisuelve en CH₂Cl₂ (1 mL) y se enfría a 0 °C. A continuación, se añade gota a gota HCl (1.0 M) en Et₂O (1 mL, 1 mmol). La mezcla de reacción se agita y se deja alcanzar la temperatura ambiente durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida. El sólido blanco que se obtiene se usa en la siguiente etapa sin purificación.
- El sólido de la etapa anterior se disuelve en ácido acético (4 mL) y se añade anhídrido maleico (44 mg, 0.44 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 h. Pasado ese tiempo, se deja enfriar y se añade lentamente NaHCO₃ sat. (20 mL), se extrae con AcOEt (3 x 15 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera (2 x 15 mL) y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Finalmente, se elimina el disolvente a presión reducida y el

residuo se lava con pentano/Et₂O (2/1) o se cromatografía sobre gel de sílice.

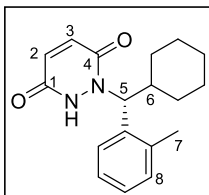
(R)-1-[Ciclohexil(*p*-tolil)metil]-1,2-dihidropiridazina-3,6-diona (39a): Siguiendo



el procedimiento general (III.6.8) y empleando (R)-24Kb (141 mg, 0.4 mmol, 96% ee), el compuesto (R)-39a se obtiene como un sólido blanco después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 1/1) (100 mg, 84%, 96% ee). Se obtuvieron cristales aptos para el análisis mediante difracción de rayos X por difusión lenta de *n*-hexano en una disolución de (R)-39a en

CH₂Cl₂. P.f.: >250 °C. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d⁶): δ 10.97 (sa, 1H, CONH), 7.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₇), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₈), 6.96 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H₂ o H₃), 6.83 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H₂ o H₃), 5.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₅), 2.40 – 2.15 (m, 4H, H₆ y H₉), 1.76 – 1.51 (m, 3H, H_{Cy}), 1.44 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.29 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H_{Cy}), 1.22 – 1.04 (m, 3H H_{Cy}), 0.98 – 0.77 (m, 2H, H_{Cy}). ¹³C-RMN (75.5 MHz, DMSO-d⁶): δ 158.1 (C₄), 152.2 (C₁), 136.8 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 132.4 (C₂ o C₃), 128.8 (C₇ o C₈), 128.4 (C₇ o C₈), 126.0 (C₂ o C₃), 63.1 (C₅), 40.2 (C₆), 29.8 (C_{Cy}), 29.2 (C_{Cy}), 25.8 (C_{Cy}), 25.2 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}), 20.7 (C₉). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₁₈H₂₂O₂N₂Na [M⁺+Na] 321.1573 encontrada 321.1573. HPLC (columna Chiralpak IG, *n*-hexano/2-propanol 80:20, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{minor.} = 5.1 min., τ_{mayor.} = 6.3 min. [α]_D²⁵ = +60.8 (*c* 1.0, DMSO).

(R)-1-[Ciclohexil(*o*-tolil)metil]-1,2-dihidropiridazina-3,6-diona (39b): Siguiendo

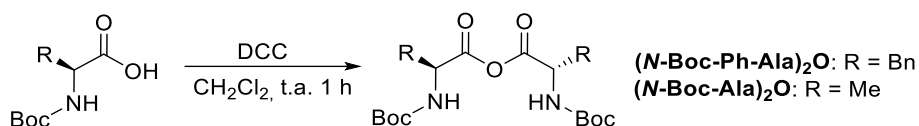


el procedimiento general (III.6.8) y empleando (R)-24Ke (141 mg, 0.4 mmol, 99% ee), el compuesto (R)-39b se obtiene como un sólido blanco después de lavar con pentano/Et₂O (3 x 6 mL) (95 mg, 80%, 99% ee). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d⁶): δ 11.00

(sa, 1H, CONH), 7.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₈), 7.23 – 7.09 (m, 3H, H_{Ar}), 6.98 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H₂ o H₃), 6.83 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H₂ o H₃), 5.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₅), 2.44 (s, 3H, H₇), 2.40 – 2.21 (m, 1H, H₆), 1.75 – 1.41 (m, 4H, H_{Cy}), 1.31 – 1.04 (m, 4H, H_{Cy}), 1.03 – 0.81 (m, 2H, H_{Cy}). ¹³C-RMN (75.5 MHz, DMSO-d⁶): δ 158.3 (C₄), 152.2 (C₁), 137.4 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 132.2 (C₂ o C₃), 129.9 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 126.0 (C₂ o C₃), 125.8 (C_{Ar}), 58.8 (C₅), 40.2 (C₆), 29.4 (C_{Cy}),

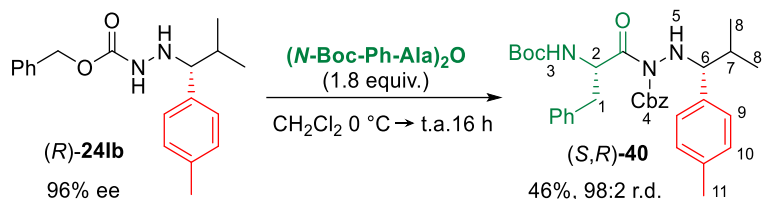
29.0 (C_{Cy}), 25.8 (C_{Cy}), 25.4 (C_{Cy}), 25.2 (C_{Cy}), 19.7 (C₇). **HRMS** (ESI) m/z calculada para C₁₈H₂₂O₂N₂Na [M⁺+Na] 321.1573 encontrada 321.1573. **HPLC** (columna Chiralpak IG, *n*-hexano/2-propanol 80:20, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{minor.}}$ = 4.4 min., $\tau_{\text{mayor.}}$ = 5.0 min. [α]_D²⁵ = +68.3 (*c* 1.0, DMSO).

III.6.9 Síntesis de anhídridos simétricos de *N*-Boc aminoácidos



Los anhídridos simétricos de *N*-Boc aminoácidos se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁶⁰ A una disolución del correspondiente aminoácido (2 equiv.) en CH₂Cl₂ (0.6 M) se le añade DCC (1equiv.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado formado se elimina por filtración y se lava con CH₂Cl₂. El filtrado obtenido se concentra hasta sequedad a presión reducida, obteniéndose el anhídrido simétrico como un sólido blanco que se usará directamente en las siguientes transformaciones.

III.6.10 Síntesis del compuesto (*S,R*)-40

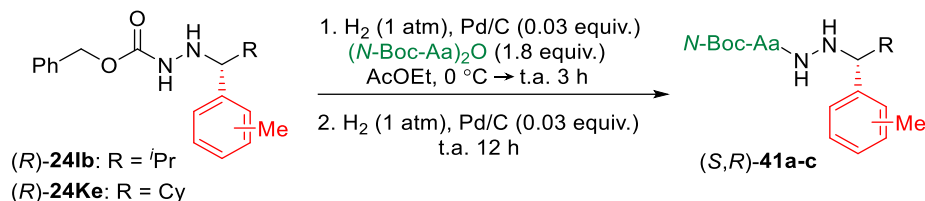


Una disolución del anhídrido simétrico (*N*-Boc-Ph-Ala)₂O (369 mg, 0.72 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se añade lentamente a una disolución de (*R*)-24Ib (125 mg, 0.4 mmol, 96% ee) en CH₂Cl₂ (2 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita y se deja alcanzar la temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (tolueno/AcOEt 9/1) obteniéndose el compuesto (*S,R*)-40 como un aceite amarillo (90 mg, 46%, 98:2 r.d.). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, (*S,R*)-40 presenta rotamería ≈ 19:1) señales correspondientes al rotámero mayoritario: δ 7.51 – 7.36 (m, 5H, H_{Ph}),

¹⁶⁰ C. Favre, F. Friscourt. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4213–4217.

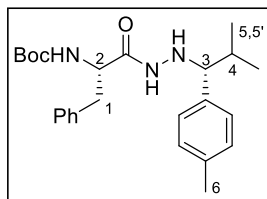
7.27 – 7.16 (m, 5H, H_{Ph}), 7.06 – 6.89 (m, 5H, H₉, H₁₀ y H₃), 5.97 (sa, 1H, H₅), 5.35 – 5.11 (m, 3H, H₄ y H₂), 3.84 – 3.59 (m, 1H, H₆), 2.75 – 2.55 (m, 1H, H₁), 2.32 – 2.18 (m, 4H, H₁₁, H_{1'}), 2.02 – 1.85 (m, 1H, H₇), 1.30 (s, 9H, H_{Boc}), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H₈), 0.58 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H_{8'}). ¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d⁶) señales correspondientes al rotámero mayoritario: δ 174.4 (CONNH), 155.4 (CO_{Cbz}), 153.5 (CO_{Boc}), 138.1 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.42 (C_{Ar}), 128.38 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 78.0 (C_{Boc}), 69.1 (C₆), 68.2 (OCH₂Cbz), 56.0 (C₂), 35.9 (C₁), 31.3 (C₇), 28.1 (CH₃Boc), 20.7 (C₁₁), 20.0 (C₈), 19.3 (C_{8'}). HRMS (ESI) m/z calculada para C₃₃H₄₁O₅N₃Na [M⁺ + Na] 582.2933, encontrada 582.2938. HPLC (columna Chiralpak IA, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{mayor.}}$ = 12.1 min., $\tau_{\text{minor.}}$ = 16.8 min. [α]_D²⁵ = +59.8 (c 1.0, CHCl₃).

III.6.11. Procedimiento general para la síntesis *one-pot* de derivados de aminoácidos (*S,R*)-41a-c



A una disolución de hidrazina **24** (1 equiv.) en AcOEt (0.2 M) a 0 °C se le añade lentamente una disolución de anhídrido simétrico de *N*-Boc aminoácido (1.8 equiv.) en AcOEt (0.2 M). A continuación, se añade Pd/C (10%) (0.03 equiv.) y el matraz que contiene la mezcla de reacción se purga con hidrógeno. Luego, la reacción se agita bajo atmósfera de hidrogeno y a temperatura ambiente durante 3 h. Después de este tiempo, se añade más Pd/C (10%) (0.06 equiv.) y la reacción se agita bajo atmósfera de hidrógeno y a temperatura ambiente durante 12 h. Finalmente, la mezcla de reacción se filtra sobre un lecho de celita y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo de reacción resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

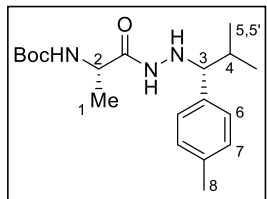
{(S)-1-[2-((R)-2-Metil-1-(p-tolil)propil)hidrazinoil]-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}carbamato de *terc*-butilo (41a):



il}carbamato de *terc*-butilo (41a): Siguiendo el procedimiento general (III.6.11) y empleando (*R*)-241b (125 mg, 0.4 mmol, 96% ee), el anhídrido simétrico (*N*-Boc-Ph-Ala)₂O (369 mg, 0.72 mmol) y Pd/C (10%) (38 mg, 0.036 mmol), el compuesto (*S,R*)-41a se obtiene como una espuma

blanca después de cromatografiar sobre gel de sílice (tolueno/AcOEt 7/1) (78 mg, 51%, 98:2 r.d.). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, (*S,R*)-41a presenta rotamería ≈ 8:1) señales correspondientes al rotámero mayoritario: δ 7.33 – 7.03 (m, 9H, H_{Ar}), 6.99 – 6.89 (m, 1H, CONH), 5.06 – 4.76 (m, 2H, NHBoc y NH), 4.23 – 4.10 (m, 1H, H₂), 3.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H₃), 3.07 – 2.88 (m, 2H, H₁), 2.32 (s, 3H, H₆), 1.91 – 1.76 (m, 1H, H₄), 1.35 (s, 9H, H_{Boc}), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₅), 0.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_{5'}). Señales representativas correspondientes al rotámero minoritario: 5.43 – 5.13 (m, 2H, NHBoc y NH), 2.39 (s, 3H, H₆), 1.41 (s, 9H, H_{Boc}), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₅), 0.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_{5'}). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) solo señales correspondientes al rotámero mayoritario: δ 170.0 (CONH), 155.1 (CO_{Boc}), 137.0 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 80.2 (C_{Boc}), 70.5 (C₃), 54.5 (C₂), 38.5 (C₁), 32.1 (C₄), 28.2 (CH₃Boc), 21.1 (C₆), 19.6 (C₅), 18.6 (C_{5'}). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₂₅H₃₆O₃N₃ [M⁺ + H] 426.2747, encontrada 426.2751. HPLC (columna Chiralpak IC, *n*-hexano/2-propanol 95:5, flujo 1 mL/min., 30 °C) τ_{mayor.} = 10.6 min., τ_{minor.} = 13.8 min. [α]_D²⁵ = +84.4 (c 1.0, CHCl₃).

{(S)-1-[2-((R)-2-Metil-1-(p-tolil)propil)hidrazinoil]-1-oxopropan-2-il}carbamato

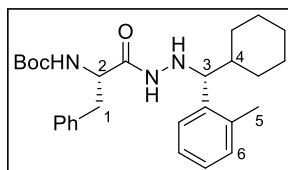


de *terc*-butilo (41b): Siguiendo el procedimiento general (III.6.11) y empleando (*R*)-241b (125 mg, 0.4 mmol, 96% ee), el anhídrido simétrico (*N*-Boc-Ala)₂O (260 mg, 0.72 mmol) y Pd/C (10%) (38 mg, 0.036 mmol), el compuesto (*S,R*)-41b se obtiene como una espuma blanca después de

cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 3/1) (71 mg, 57%, 98:2 r.d.). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, (*S,R*)-41b presenta rotamería ≈ 19:1) señales correspondientes al rotámero mayoritario: δ 9.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, CONH), 7.16 – 7.04 (m, 4H, H₆ y H₇), 6.71 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, NHBoc), 4.94 (sa, 1H, NH), 3.92 –

3.75 (m, 1H, H₂), 3.63 – 3.52 (m, 1H, H₃), 2.27 (s, 3H, H₈), 1.95 – 1.82 (m, 1H, H₄), 1.34 (s, 9H, H_{Boc}), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H₅), 0.68 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H_{5'}). ¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d⁶) señales correspondientes al rotámero mayoritario: δ 171.4 (CONH), 154.8 (CO_{Boc}), 137.5 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 128.2 (C₆ o C₇), 128.1 (C₆ o C₇), 77.9 (C_{Boc}), 69.4 (C₃), 48.3 (C₂), 31.2 (C₄), 28.1 (CH_{3Boc}), 20.7 (C₅), 19.6 (C₈), 18.2 (C_{5'}). HRMS (ESI) m/z calculada para C₁₉H₃₂O₃N₃ [M⁺ + H] 350.2438, encontrada 350.2435. HPLC (columna Chiralpak ID, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{mayor.}}$ = 8.3 min., $\tau_{\text{minor.}}$ = 15.9 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +33.1 (*c* 1.0, CHCl₃).

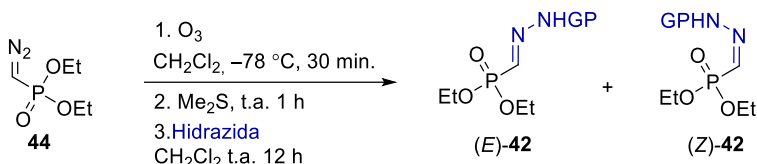
{(S)-1-[2-((R)-Ciclohexil(*o*-tolil)metil)hidrazinoil]-1-oxo-3-fenilpropan-2-



il)carbamato de *tert*-butilo (41c): Siguiendo el procedimiento general (III.6.11) y empleando (*R*)-24Ke (139 mg, 0.4 mmol, 99% ee), el anhídrido simétrico (*N*-Boc-Ph-Ala)₂O (369 mg, 0.72 mmol) y Pd/C (10%) (38

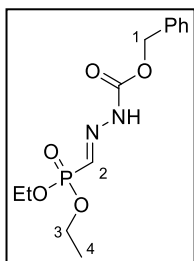
mg, 0.036 mmol), el compuesto (*S,R*)-41c se obtiene como espuma blanca después de cromatografiar sobre gel de sílice (tolueno/AcOEt 7/1) (121 mg, 65%, > 99:1 r.d.). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d⁶, (*S,R*)-41c presenta rotamería \approx 19:1) señales correspondientes al rotámero mayoritario: δ 9.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, CONH), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H₆), 7.28 – 7.03 (m, 8H, H_{Ar}), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, NHBoc), 4.92 (sa, 1H, NH), 4.12 – 3.93 (m, 1H, H₂), 3.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H₃), 2.75 – 2.52 (m, 2H, H₁), 2.24 (s, 3H, H₅), 1.97 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H_{Cy}), 1.75 – 1.63 (m, 1H, H_{Cy}), 1.61 – 1.42 (m, 3H, H_{Cy}), 1.28 (s, 9H, H_{Boc}), 1.20 – 0.77 (m, 6H, H_{Cy}). ¹³C-RMN (75.5 MHz, DMSO-d⁶): δ 170.6 (CONH), 155.0 (CO_{Boc}), 140.1 (C_{Ar}), 138.0 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 125.6 (C_{Ar}), 77.9 (C_{Boc}), 64.4 (C₃), 54.2 (C₂), 42.3 (C₄), 37.6 (C₁), 29.4 (C_{Cy}), 28.9 (C_{Cy}), 28.1 (CH_{3Boc}), 26.0 (C_{Cy}), 25.83 (C_{Cy}), 25.80 (C_{Cy}), 19.5 (C₅). HRMS (ESI) m/z calculada para C₂₈H₄₀O₃N₃ [M⁺ + H] 466.3060, encontrada 466.3064. HPLC (columna Chiralpak IC, *n*-hexano/2-propanol 95:5, flujo 1 mL/min., 30 °C) $\tau_{\text{mayor.}}$ = 8.5 min., $\tau_{\text{minor.}}$ = 13.5 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +40.6 (*c* 1.0, CHCl₃).

III.6.12 Procedimiento general para la síntesis de α -*N*-monoacilhidrazono fosfonatos **42A-E**.



A una disolución de diazometilfosfonato de dietilo (**44**) (1.25 equiv) en CH_2Cl_2 (1.0 M) a $-78^\circ C$, se la somete a una corriente de ozono durante 30 min. Después de ese tiempo, se desplaza el O_3 residual con una corriente de O_2 y se deja alcanzar la temperatura ambiente. A continuación, se añade Me_2S (1.5 equiv) a la mezcla de reacción y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente y el Me_2S a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en CH_2Cl_2 (0.5 M) y se añade la correspondiente hidrazida (1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (*n*-hexano/ $AcOEt$ 2/1 a $AcOEt$) obteniéndose independientemente los isómeros *E* y *Z* de **42**. A excepción de **42A**, sólo se mostrarán los datos espectroscópicos del isómero *E* mayoritario.

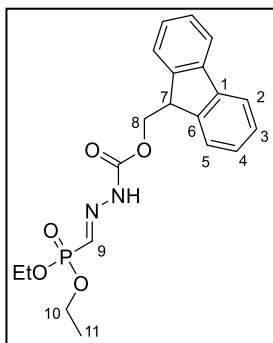
(E)-2-[(dietoxifosforil)metilene]hidrazina-1-carboxilato de bencilo (42A**):**



Siguiendo el procedimiento general (III.6.12) y empleando **44** (1.11 g, 6.25 mmol) y carbazato de bencilo (830 mg, 5 mmol), los compuestos (E) -**42A** y (Z) -**42A** se obtienen como aceites incoloros (800 mg, 51% y 126 mg, 8%, respectivamente). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) señales correspondientes al isómero *E*: δ 10.03 (sa, 1H, NH), 7.58 (d, $^2J_{P,H} = 47.6$ Hz, 1H, H_2), 7.40 – 7.27 (m, 5H, H_{Ph}), 5.20 (s, 2H, H_1), 4.22 – 4.04 (m, 4H, H_3), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, H_4). Señales correspondientes al isómero *Z*: δ 11.54 (sa, 1H, CONH), 7.38 (m, 5H H_{Ph}), 6.86 (d, $^2J_{P,H} = 44.9$ Hz, 1H, H_2), 5.27 (s, 2H, H_1), 4.24 – 4.03 (m, 4H, H_3), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, H_4). ^{13}C -RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$) señales correspondientes al isómero *E*: δ 153.0 (C=O), 137.0 (d, $^1J_{P,C} = 232.2$ Hz, C_2), 135.5 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 67.5 (C_1), 63.3 (d, $^2J_{P,C} = 6.1$ Hz, C_3), 16.1 (d, $^3J_{P,C} = 6.3$ Hz, C_4). Señales

correspondientes al isómero *Z*: δ 153.1 (C=O), 136.5 (d, $^1J_{P,C} = 234.0$ Hz, C₂), 135.4 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 67.5 (C₁), 63.3 (d, $^2J_{P,C} = 6.3$ Hz, C₃), 16.1 (d, $^3J_{P,C} = 6.3$ Hz, C₄). **³¹P-RMN** (122 MHz, CDCl₃) señal correspondiente al isómero *E*: δ 8.73 (s, 1P). Señal correspondiente al isómero *Z*: δ 4.86 (s, 1P). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₁₃H₁₉O₅N₂PNa [M⁺+Na] 337.0924, encontrada 337.0922.

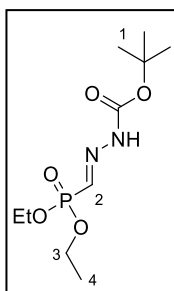
(E)-2-[(dietoxifosforil)metileno]hidrazina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (42B):



Si siguiendo el procedimiento general (III.6.12) y empleando **44** (445 mg, 2.5 mmol) y carbazato de (9H-fluoren-9-il)metilo (508 mg, 2 mmol), los compuestos (*E*)-**42B** y (*Z*)-**42B** se obtienen como sólidos blancos (612 mg, 76% y 80 mg, 10%, respectivamente). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 10.48 (sa, 1H, NH), 7.80 – 7.56 (m, 5H, H₂, H₅ y H₉), 7.42 – 7.34 (m, 2H, H₃), 7.28 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H, H₄), 4.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H₈), 4.30 – 4.14

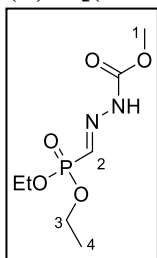
(m, 5H, H₇ y H₁₀), 1.35 (dt, $J_{H,H} = 7.2, ^4J_{P,H} = 0.4$ Hz, 6H, H₁₁). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 153.3 (C=O), 143.4 (C₆), 141.2 (C₁), 136.9 (d, $^1J_{P,C} = 232.1$ Hz, C₉), 127.7 (C₃), 127.0 (C₄), 125.1 (C₅), 119.9 (C₂), 67.8 (C₈), 63.3 (d, $^2J_{P,C} = 6.2$ Hz, C₁₀), 46.7 (C₇), 16.2 (d, $^3J_{P,C} = 6.2$ Hz, C₁₁). **³¹P-RMN** (122 MHz, CDCl₃): δ 8.69 (s, 1P). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₀H₂₃O₅N₂P [M⁺+H] 402.1345, encontrada 658.1343.

(E)-2-[(dietoxifosforil)metileno]hidrazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (42C):

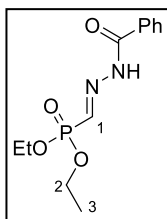


Si siguiendo el procedimiento general (III.6.12) y empleando **44** (445 mg, 2.5 mmol) y carbazato de *tert*-butilo (264 mg, 2 mmol), los compuestos (*E*)-**42C** y (*Z*)-**42C** se obtienen como aceites incoloros (348 mg, 62% y 50 mg, 9%, respectivamente). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 9.79 (sa, 1H, NH), 7.53 (d, $^2J_{P,H} = 46.4$ Hz, 1H, H₂), 4.14 (dq, $^3J_{P,H} = 14.2, J_{H,H} = 7.1$ Hz, 4H, H₃), 1.44 (s, 9H, H₁), 1.30 (dt, $J_{H,H} = 7.1, ^4J_{P,H} = 0.5$ Hz, 6H, H₄). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ

152.0 (C=O), 135.4 (d, $^1J_{P,C} = 229.7$ Hz, C₂), 81.7 (C_{*tert*-Bu}), 63.1 (d, $^2J_{P,C} = 6.2$ Hz, C₃), 28.0 (C₁), 16.2 (d, $^3J_{P,C} = 6.3$ Hz, C₄). **³¹P-RMN** (122 MHz, CDCl₃): δ 9.12 (s, 1P). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₁₀H₂₁O₅N₂PNa [M⁺+Na] 303.1080, encontrada 310.1078.

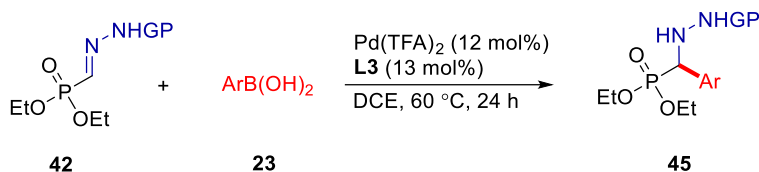
(E)-2-[(Dietoxifosforil)metilene]hidrazina-1-carboxilato de bencilo (42D):

Seguendo el procedimiento general (III.6.12) y empleando **44** (445 mg, 2.5 mmol) y carbazato de metilo (180 mg, 2 mmol), el compuesto (*E*)-**42D** se obtiene como un aceite incoloro (220 mg, 46%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.25 (sa, 1H, NH), 7.63 (d, ²J_{P,H} = 43.6 Hz, 1H, H₂), 4.30 – 4.11 (m, 4H, H₃), 3.82 (s, 3H, H₁), 1.37 (dt, J_{H,H} = 7.1, ⁴J_{P,H} = 0.6 Hz, 6H, H₄). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 153.7 (C=O), 136.8 (d, ¹J_{P,C} = 233.2 Hz, C₂), 63.3 (d, ²J_{P,C} = 6.1 Hz, C₃), 52.9 (C₁), 16.2 (d, ³J_{P,C} = 6.2 Hz, C₄). ³¹P-RMN (122 MHz, CDCl₃): δ 8.41 (s, 1P). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₇H₁₅O₅N₂PNa [M⁺+Na] 261.0611, encontrada 261.0609.

(E)-[(2-Benzoilhidrazinailideno)metil]fosfonato de dietilo (42E):

Seguendo el procedimiento general (III.6.12) y empleando **44** (445 mg, 2.5 mmol) y benzohidrazida (272 mg, 2 mmol), el compuesto (*E*)-**42E** se obtiene como un sólido incoloro (216 mg, 38%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 11.31 (sa, 1H, CONH), 8.02 (d, ²J_{P,H} = 41.4 Hz, 1H, H₂) 7.71 – 7.59 (m, 2H, H_{Ph}), 7.54 – 7.43 (m, 3H, H_{Ph}) 4.40 – 4.18 (m, 4H, H₂), 1.40 (dt, J_{H,H} = 7.1, ⁴J_{P,H} = 0.6 Hz, 6H, H₃). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 162.5 (C=O), 143.2 (d, ¹J_{P,C} = 231.8 Hz), 133.1 (C_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 63.8 (d, ²J_{P,C} = 6.0 Hz), 16.3 (d, ³J_{P,C} = 6.1 Hz). ³¹P-RMN (122 MHz, CDCl₃): δ 9.23 (s, 1P). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₁₂H₁₇O₄N₂PNa [M⁺+Na] 307.0818, encontrada 307.0814.

III.6.13 Procedimiento general para la adición enantioselectiva de ácidos arilborónicos **23** a α -*N*-monoacilhidrazono fosfonatos **42**

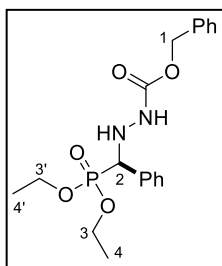


A un tubo sellado cargado con Pd(TFA)₂ (8 mg, 0.024 mmol), **L3** (10 mg, 0.026 mmol) y ácido arilborónico* **23** (0.3 mmol) se le añade una disolución de α -*N*-monoacilhidrazono fosfonato **42** (0.2 mmol) en DCE (0.5 mL). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 24 h. Después de este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 2/1 a 1/20) aislándose los productos **45**. El exceso enantiomérico (ee) se determina mediante análisis por HPLC empleando columnas quirales.

* Previamente a su uso en la reacción, los ácidos arilborónicos comerciales fueron purificados mediante filtración sobre un lecho de gel de sílice (5 x 3 cm, usando CH₂Cl₂ como eluyente).

Los productos racémicos se sintetizan de forma análoga empleando Pd(TFA)₂ (12 mol%) y bipyridina (13 mol%).

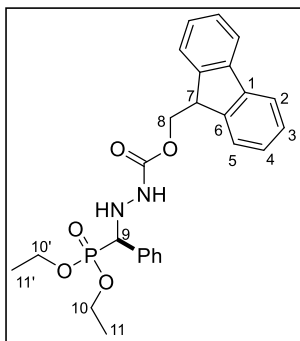
2-[(Dietoxifosforil)(fenil)metil]hidrazina-1-carboxilato de bencilo (**45Aa**):



Seguindo el procedimiento general (III.6.13) y empleando **42A** (63 mg, 0.2 mmol) y ácido fenilborónico (**23a**) (37 mg, 0.3 mmol), el compuesto **45Aa** se obtiene como un aceite amarillo (52 mg, 66%, 99% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.50 – 7.39 (m, 2H, H_{Ph}), 7.37 – 7.23 (m, 8H, H_{Ph}), 6.45 (sa, 1H, CONH), 5.15 – 5.02 (m, 2H, H₁), 4.73 (sa, 1H, NH), 4.61 (d, ²J_{P,H} = 13.9, 1H, H₂), 4.10 – 3.85 (m, 4H, H₃ y H_{3'}), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₄), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{4'}). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 156.7 (C=O), 135.8 (C_{Ar}), 133.5 (d, ²J_{P,C} = 7.2 Hz, C_{Ar}), 129.0 (d, ³J_{P,C} = 6.0 Hz, C_{o-Ph}), 128.48 (d, ⁴J_{P,C} = 3.1 Hz, C_{m-Ph}), 128.46 (C_{m-Ph}), 128.3 (d, ⁵J_{P,C} = 3.1 Hz, C_{p-Ph}), 128.2 (C_{p-Ph}), 128.0 (C_{o-Ph}), 67.1 (C₁), 63.1 (d, ²J_{P,C} = 6.8 Hz, C₃), 62.8 (d, ²J_{P,C} = 7.1 Hz, C_{3'}), 62.1 (d, ¹J_{P,C} = 146.5

Hz, C₁), 16.3 (d, ³J_{P,C} = 5.5 Hz, C₄), 16.2 (d, ³J_{P,C} = 5.4 Hz, C_{4'}). ³¹P-RMN (122 MHz, CDCl₃): δ 20.66 (s, 1P) **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₁₉H₂₅O₅N₂PNa [M⁺ + Na] 415.1393, encontrada 415.1395. **HPLC** (Chiralpak IC, *n*-hexano/2-propanol 75:25, flujo 1 mL/min); τ_{mayor.} = 26.2 min., τ_{menor.} = 31.6 min. [α]_D²⁵ = +72.9 (c 1.0, CHCl₃).

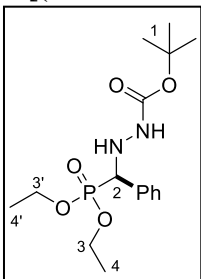
2-[(Dietoxifosforil)(fenil)metil]hidrazina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (45Ba): Siguiendo el procedimiento general (III.6.13) y empleando **42B** (80



mg, 0.2 mmol) y ácido fenilborónico (**23a**) (37 mg, 0.3 mmol) el compuesto **45Ba** se obtiene como una espuma blanca (66 mg, 69%, 98% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₂), 7.56 – 7.32 (m, 9H, H_{Ar}), 7.30 – 7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 6.40 (sa, 1H, CONH), 4.74 (sa, 1H, NH), 4.62 (d, ²J_{P,H} = 12.2, 1H, H₉) 4.49 – 4.29 (m, 2H, H₈), 4.25 – 4.13 (m, 2H, H₇), 4.12 – 3.86 (m, 4H, H₁₀ y H_{10'}), 1.35 – 1.16 (m, 6H, H₁₁ y H_{11'}). ¹³C-RMN (75.5

MHz, CDCl₃): δ 156.7 (C=O), 143.6 (C₆), 143.5 (C_{6'}), 141.2 (C₁), 133.6 (d, ²J_{P,C} = 7.0 Hz, C_{Ph}) 129.0 (d, ³J_{P,C} = 5.8 Hz, C_{o-Ph}), 128.6 (d, ⁴J_{P,C} = 1.9 Hz, C_{m-Ph}), 128.4 (d, ⁵J_{P,C} = 2.9 Hz, *p*-Ph), 127.7 (C₃), 127.0 (C₄), 125.0 (C₅), 124.9 (C_{5'}), 120.0 (C₂), 67.1 (C₈), 63.2 (d, ²J_{P,C} = 6.8 Hz, C₁₀), 62.9 (d, ²J_{P,C} = 7.0 Hz, C_{10'}), 62.2 (d, ¹J_{P,C} = 143.5 Hz, C₉), 47.0 (C₇), 16.4 (d, ³J_{P,C} = 5.8 Hz, C₁₁), 16.3 (d, ³J_{P,C} = 5.8 Hz, C_{11'}). ³¹P-RMN (122 MHz, CDCl₃): δ 20.68 (s, 1P). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₆H₂₉O₅N₂Na [M⁺ + Na] 503.1706, encontrada 503.1694. **HPLC** (Chiralpak ID, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 1 mL/min; τ_{mayor.} = 16.4 min, τ_{menor.} = 18.2 min. [α]_D²⁵ = +60.4 (c 1.0, CHCl₃).

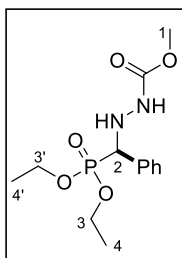
2-[(Dietoxifosforil)(fenil)metil]hidrazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (45Ca):



Siguiendo el procedimiento general (III.6.13) y empleando **42C** (72 mg, 0.2 mmol) y ácido fenilborónico (**23a**) (37 mg, 0.3 mmol), el compuesto **45Ca** se obtiene como un aceite incoloro (12 mg, 17%, 97% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 – 7.41 (m, 2H, H_{Ph}), 7.39 – 7.28 (m, 3H, H_{Ph}), 6.05 (sa, 1H, CONH), 4.80 – 4.47 (m, 2H, NH, H₂), 4.13 – 3.89 (m, 4H, H₃ y H_{3'}), 1.40 (s, 9H, H₁), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₄), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{4'}). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃):

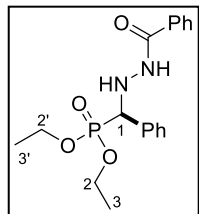
δ 156.1 (C=O), 133.9 (d, $^2J_{P,C} = 7.3$ Hz, C_{Ar}), 129.1 (d, $^4J_{P,C} = 5.9$ Hz, C_{o-Ph}), 128.5 (d, $^3J_{P,C} = 1.5$ Hz, C_{m-Ph}), 128.3 (d, $^5J_{P,C} = 2.1$ Hz, C_{p-Ph}), 80.7 (C_{terc-Bu}), 63.0 (d, $^2J_{P,C} = 6.9$ Hz, C₃), 62.8 (d, $^2J_{P,C} = 7.1$ Hz, C_{3'}), 62.2 (d, $^1J_{P,C} = 150.5$ Hz, C₂), 28.2 (C₁), 16.4 (d, $^3J_{P,C} = 5.7$ Hz, C₄), 16.3 (d, $^3J_{P,C} = 5.7$ Hz, C_{4'}). **³¹P-RMN** (122 MHz, CDCl₃): δ 21.60 (s, 1P). **HRMS** (ESI) m/z calculada para C₁₆H₂₈O₅N₂PNa [M⁺ + Na] 415.1393, encontrada 415.1395. **HPLC** (Chiralpak IC, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 1 mL/min; $\tau_{\text{mayor.}}$ = 10.1 min., $\tau_{\text{menor.}}$ = 13.4 min. [α]_D²⁵ = +72.9 (*c* 1.0, CHCl₃).

2-[(Dietoxifosforil)(fenil)metil]hidrazina-1-carboxilato de metilo (45Da):



Seguendo el procedimiento general (III.6.13) y empleando **42D** (48 mg, 0.2 mmol) y ácido fenilborónico (**23a**) (37 mg, 0.3 mmol) el compuesto **45Da** se obtiene como un aceite amarillo (33 mg, 52%, 97% ee). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.41 (m, 2H, H_{Ph}), 7.37 – 7.28 (m, 3H, H_{Ph}), 6.37 (sa, 1H, CONH), 4.69 (sa, 1H, NH), 4.58 (d, $^1J_{P,H} = 15.7$ Hz, 1H, H₂), 4.08 – 3.87 (m, 4H, H₃ y H_{3'}), 3.64 (s, 3H, H₁), 1.25 (dt, $J_{H,H} = 7.1$, $^4J_{P,H} = 0.4$ Hz, 3H, H₄) 1.19 (dt, $J_{H,H} = 7.1$, $^4J_{P,H} = 0.4$ Hz, 3H, H_{4'}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 157.4 (C=O), 133.6 (d, $^2J_{P,C} = 7.2$ Hz, C_{Ar}), 128.9 (d, $^4J_{P,C} = 5.9$ Hz, C_{o-Ph}), 128.5 (d, $^3J_{P,C} = 2.5$ Hz, C_{m-Ph}), 128.3 (d, $^5J_{P,C} = 3.0$ Hz, C_{p-Ph}), 63.1 (d, $^2J_{P,C} = 7.0$ Hz, C₃), 62.8 (d, $^2J_{P,C} = 7.2$ Hz, C_{3'}), 62.1 (d, $^1J_{P,C} = 146.5$ Hz, C₂), 52.4 (C₁), 16.3 (d, $^3J_{P,C} = 4.5$ Hz, C₄), 16.2 (d, $^3J_{P,C} = 4.6$ Hz, C_{4'}). **³¹P-RMN** (122 MHz, CDCl₃): δ 20.68 (s, 1P). **HRMS** (ESI) m/z calculada para C₁₃H₂₁O₅N₂Na [M⁺ + Na] 339.1080, encontrada 339.1075. **HPLC** (Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 85:15, flujo 1 mL/min; $\tau_{\text{mayor.}}$ = 8.0 min., $\tau_{\text{menor.}}$ = 8.8 min. [α]_D²⁵ = +76.0 (*c* 1.0, CHCl₃).

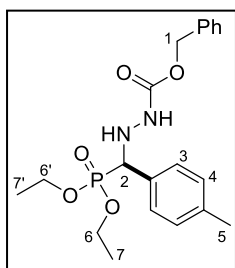
[(2-Benzoylhidrazinoil)(fenil)metil]fosfonato de dietilo (45Ea): Seguendo el



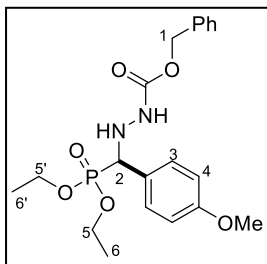
procedimiento general (III.6.13) y empleando **42E** (57 mg, 0.2 mmol) y ácido fenilborónico (**23a**) (37 mg, 0.3 mmol), el compuesto **45Ea** se obtiene como un aceite incoloro (49 mg, 68%, 98% ee). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, CONH), 7.69 – 7.62 (m, 2H, H_{Ph}), 7.54 – 7.43 (m, 3H, H_{Ph}), 7.42 – 7.30 (m, 5H, H_{Ph}), 5.54 (ddd, $^3J_{P,H} = 17.7$, $J_{H,H} = 7.0$, 2.0 Hz, 1H, NH), 4.59 (dd, $^1J_{P,H} = 13.1$, $J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H, H₁), 4.16 – 3.96 (m, 4H, H₂ y H_{2'}), 1.31 – 1.20 (m, 6H, H₃

y H₃). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 166.7 (C=O), 133.7 (d, ²J_{P,C} = 7.2 Hz, C_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}), 128.9 (d, ⁴J_{P,C} = 6.0 Hz, C_{o-Ph}), 128.6 (C_{Ar}), 128.5 (d, ³J_{P,C} = 2.5 Hz, C_{m-Ph}), 128.4 (d, ⁵J_{P,C} = 3.0 Hz, C_{p-Ph}), 126.9 (C_{Ar}), 63.4 (d, ²J_{P,C} = 6.9 Hz, C₂), 62.84 (d, ¹J_{P,C} = 154.8 Hz, C₁), 62.76 (d, ²J_{P,C} = 7.1 Hz, C_{2'}), 16.3 (d, ³J_{P,C} = 5.8 Hz, C₃ y C_{3'}). ³¹P-RMN (122 MHz, CDCl₃): δ 21.04 (s, 1P). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₁₈H₂₃O₄N₂PNa [M⁺ + Na] 385.1288, encontrada 385.1281. HPLC (Chiralpak ID, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 1 mL/min); τ_{mayor} = 14.1 min., τ_{menor} = 19.4 min. [α]_D²⁵ = +52.9 (c 1.0, CHCl₃).

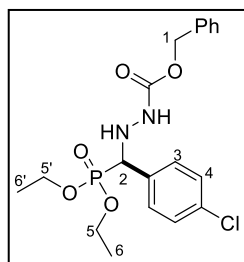
2-[(Dietoxifosforil)(*p*-tolil)metil]hidrazina-1-carboxilato de bencilo (45Ab):



Seguendo el procedimiento general (III.6.13) y empleando **42A** (63 mg, 0.2 mmol) y ácido *p*-tolilborónico (**23b**) (40 mg, 0.3 mmol), el compuesto **45Ab** se obtiene como un aceite amarillo después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 4/1) (123 mg, 83%, 88% ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.20 (m, 7H, H_{Ph} y H₃), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₄), 6.41 (sa, 1H, CONH), 5.18 – 4.97 (m, 2H, H₁), 4.70 (sa, 1H, NH), 4.58 (d, ²J_{P,H} = 14.2 Hz, 1H, H₂), 4.15 – 3.84 (m, 4H, H₆ y H_{6'}), 2.33 (d, ⁶J_{P,H} = 1.7 Hz, 3H, H₅), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₇), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{7'}). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 156.7 (C=O), 138.1 (d, ⁵J_{P,C} = 3.2 Hz, C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 130.3 (d, ²J_{P,C} = 7.1 Hz, C_{Ar}), 129.2 (d, ⁴J_{P,C} = 2.4 Hz, C₄), 128.8 (d, ⁴J_{P,C} = 6.0 Hz, C₃), 128.4 (C_{m-Ph}), 128.2 (C_{p-Ph}), 128.0 (C_{o-Ph}), 67.0 (C₁), 63.1 (d, ²J_{P,C} = 6.8 Hz, C₆), 62.8 (d, ²J_{P,C} = 7.2 Hz C_{6'}), 61.8 (d, ¹J_{P,C} = 148.9 Hz, C₂), 21.1 (C₅), 16.3 (d, ³J_{P,C} = 5.3 Hz, C₇), 16.2 (d, ³J_{P,C} = 5.0 Hz, C_{7'}). ³¹P-RMN (122 MHz, CDCl₃): δ 20.97 (s, 1P). HRMS (ESI) *m/z* calculada para C₂₀H₂₇O₆N₂PNa [M⁺ + Na] 445.1499, encontrada 445.1488. HPLC (Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 85:15, flujo 1 mL/min); τ_{mayor} = 8.0 min., τ_{menor} = 8.9 min. [α]_D²⁵ = +85.9 (c 1.0, CHCl₃).

2-[(Dietoxifosforil)(4-metoxifenil)metil]hidrazina-1-carboxilato de bencilo


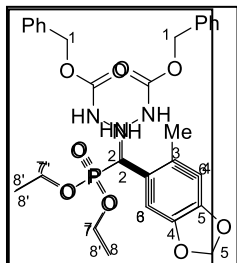
(45Ac): Siguiendo el procedimiento general (III.6.13) y empleando **42A** (63 mg, 0.2 mmol) y ácido 4-metoxifenilborónico (**23c**) (73 mg, 0.6 mmol), el compuesto **45Ac** se obtiene como un aceite amarillo después de cromatografiar sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt 4/1) (123 mg, 83%, 88% ee). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.42 – 7.26 (m, 7H, H_{Ph} y H₃), 6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₄), 6.35 (sa, 1H, CONH), 5.09 (sa, 2H, H₁), 4.67 (sa, 1H, NH), 4.55 (d, ²*J*_{P,H} = 11.3 Hz, 1H, H₂), 4.09 – 3.89 (m, 4H, H₅ y H_{5'}), 3.79 (s, 3H, H_{OMe}), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₆), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{6'}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 159.6 (d, ⁵*J*_{P,C} = 2.9 Hz, OC_{Ar}), 156.7 (C=O), 135.9 (C_{Ar}), 130.2 (d, ³*J*_{P,C} = 6.2 Hz, C₃), 128.5 (C_{m-Ph}), 128.2 (C_{p-Ph}), 128.0 (C_{o-Ph}), 125.3 (d, ²*J*_{P,C} = 7.2 Hz, C_{Ar}), 114.0 (d, ⁴*J*_{P,C} = 2.3 Hz, C₄), 67.1 (C₁), 63.0 (d, ²*J*_{P,C} = 7.1 Hz, C₅), 62.8 (d, ²*J*_{P,C} = 6.9 Hz, C_{5'}), 61.3 (d, ¹*J*_{P,C} = 155.1 Hz, C₂), 55.0 (C_{OMe}), 16.34 (d, ³*J*_{P,C} = 5.5 Hz, C₆), 16.27 (d, ³*J*_{P,C} = 4.8 Hz, C_{6'}). **³¹P-RMN** (122 MHz, CDCl₃): δ 20.70 (s, 1P). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₀H₂₇O₆N₂PNa [M⁺ + Na] 445.1499, encontrada 445.1488. **HPLC** (Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 90:10, flujo 1 mL/min); τ_{mayor.} = 17.0 min., τ_{menor.} = 18.5 min. [α]_D²⁵ = +99.8 (*c* 1.0, CHCl₃).

2-[(4-Clorofenil)(dietoxifosforil)metil]hidrazina-1-carboxilato de bencilo


(45Ad): Siguiendo el procedimiento general (III.6.13) y empleando **42A** (63 mg, 0.2 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (**23d**) (46 mg, 0.3 mmol), el compuesto **45Ad** se obtiene como un aceite amarillo (49 mg, 57%, 97% ee). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45 – 7.28 (m, 9H, H_{Ph}, H₃ y H₄), 6.30 (sa, 1H, CONH), 5.16 – 4.03 (m, 2H, H₁), 4.73 (sa, 1H, NH), 4.61 (d, ²*J*_{P,H} = 16.4 Hz, 1H, H₂), 4.13 – 3.91 (m, 4H, H₅ y H_{5'}), 1.31 – 1.17 (m, 6H, H₆ y H_{6'}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 156.7 (C=O), 135.8 (C_{Ar}), 134.2 (d, ⁵*J*_{P,C} = 3.6 Hz, ClC_{Ar}), 132.3 (d, ²*J*_{P,C} = 7.4 Hz, C_{Ar}), 130.3 (d, ³*J*_{P,C} = 5.9 Hz, C₃), 128.7 (d, ⁴*J*_{P,C} = 2.6 Hz, C₄), 128.5 (C_{m-Ph}), 128.3 (C_{p-Ph}), 128.1 (C_{o-Ph}), 67.2 (C₁), 63.2 (d, ²*J*_{P,C} = 6.8 Hz, C₅), 63.0 (d, ²*J*_{P,C} = 7.2 Hz, C_{5'}), 61.5 (d, ¹*J*_{P,C} = 146.9 Hz, C₂), 16.4 (d, ³*J*_{P,C} = 2.3 Hz, C₆), 16.3 (d, ³*J*_{P,C} = 2.3 Hz, C_{6'}). **³¹P-RMN** (122 MHz, CDCl₃): δ 20.01 (s, 1P). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₁₉H₂₄O₅N₂PClNa [M⁺ + Na]

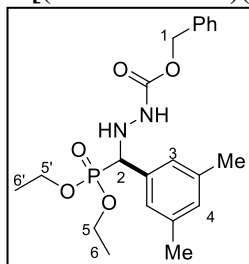
449.1003, encontrada 449.0998. **HPLC** (Chiralpak IC, *n*-hexano/2-propanol 75:25, flujo 1 mL/min); $\tau_{\text{minor.}}$ = 15.9 min., $\tau_{\text{mayor.}}$ = 17.9 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +99.8 (*c* 1.0, CHCl₃).

2-[(Dietoxifosforil)(*o*-tolil)metil]hidrazina-1-carboxilato de bencilo (**45Ae**):



Seguindo el procedimiento general (**III.6.13**) y empleando **42A** (63 mg, 0.2 mmol) y ácido *p*-tolilborónico (**23e**) (45 mg, 0.3 mmol), el compuesto **45Ae** se obtiene como un aceite amarillo (43 mg, 51%, 99% ee). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.58 – 7.49 (m, 1H, H_{Ar}), 7.30 – 7.17 (m, 5H, H_{Ar}), 7.16 – 7.03 (m, 3H, H_{Ar}), 6.37 (sa, 1H, CONH), 5.09 – 4.97 (m, 2H, H₁), 4.87 (d, $^2J_{P,H}$ = 13.4 Hz, 1H, H₂), 4.60 (sa, 1H, NH), 4.03 – 3.72 (m, 4H, H₇ y H_{7'}), 2.24 (s, 3H, H_{Me}), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₈), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_{8'}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 156.7 (C=O), 137.8 (d, $^3J_{P,C}$ = 7.0 Hz, C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 131.7 (d, $^2J_{P,C}$ = 6.9 Hz, C_{Ar}), 130.6 (d, $^4J_{P,C}$ = 2.4 Hz, C₆), 128.5 (C_{m-Ph}), 128.2 (C_{p-Ph}), 128.1 (d, $^3J_{P,C}$ = 4.3 Hz, C₃), 127.98, (d, $^5J_{P,C}$ = 1.4 Hz, C₅) 127.96 (C_{o-Ph}), 126.1 (d, $^4J_{P,C}$ = 2.9 Hz, C₄), 67.0 (C₁), 63.0 (d, $^2J_{P,C}$ = 7.0 Hz, C₇), 62.80 (d, $^2J_{P,C}$ = 7.2 Hz, C_{7'}), 57.5 (d, $^1J_{P,C}$ = 155.3 Hz, C₂), 19.6 (C_{Me}), 16.3 (d, $^3J_{P,C}$ = 6.0 Hz, C₈), 16.2 (d, $^3J_{P,C}$ = 5.8 Hz, C_{8'}). **³¹P-RMN** (122 MHz, CDCl₃): δ 21.6 (s, 1P). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₀H₂₇O₅N₂PNa [M⁺ + Na] 429.1549, encontrada 429.1549. **HPLC** (Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 85:15, flujo 1 mL/min); τ_{mayor} = 6.8 min., $\tau_{\text{minor.}}$ = 7.4 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +64.6 (*c* 1.0, CHCl₃).

2-[(Dietoxifosforil)(3,5-dimetilfenil)metil]hidrazina-1-carboxilato de bencilo

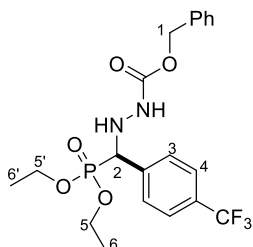


(**45Ai**): Seguindo el procedimiento general (**III.6.13**) y empleando **42A** (63 mg, 0.2 mmol) y ácido 3,5-dimetilfenilborónico (**23i**) (47 mg, 0.3 mmol), el compuesto **45Ai** se obtiene como un aceite amarillo (60 mg, 71%, 97% ee). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.26 (m, 5H, H_{Ph}), 7.10 – 6.99 (m, 2H, H₃), 6.97 – 6.89 (m, 1H, H₅), 6.33 (sa, 1H, CONH), 5.17 – 5.03 (m, 2H, H₁), 4.69 (sa, 1H, NH), 4.53 (d, $^2J_{P,H}$ = 13.9 Hz, 1H, H₂), 4.11 – 3.88 (m, 4H, H₅ y H_{5'}), 2.29 (s, 6H, H_{Me}), 1.31 – 1.13 (m, 6H, H₆ y H_{6'}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 156.7 (C=O), 138.0 (d, $^4J_{P,C}$ = 2.6 Hz, MeC_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 133.2 (d, $^2J_{P,C}$ = 6.9 Hz, C_{Ar}), 130.1 (d, $^5J_{P,C}$ = 3.1 Hz, C₄), 128.5 (C_{m-Ph}), 128.2

(C_{p-Ph}), 128.0 (C_{o-Ph}), 126.7 (d, $^3J_{P,C} = 6.0$ Hz, C₃), 67.1 (C₁), 63.0 (d, $^2J_{P,C} = 6.8$ Hz, C₅), 62.9 (d, $^2J_{P,C} = 7.0$ Hz, C_{5'}), 62.0 (d, $^1J_{P,C} = 148.2$ Hz, C₂), 21.2 (C_{Me}), 16.3 (d, $^3J_{P,C} = 5.6$ Hz, C₆), 16.2 (d, $^3J_{P,C} = 5.5$ Hz, C_{6'}). **³¹P-RMN** (122 MHz, CDCl₃): δ 20.92 (s, 1P). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₀H₂₅O₇N₂PNa [M⁺ + Na] 459.1292, encontrada 449.1288. **HPLC** (Chiralpak ID, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 1 mL/min); τ_{mayor.} = 11.3 min., τ_{menor.} = 12.1 min. [α]_D²⁰ = +86.5 (*c* 1.0, CHCl₃).

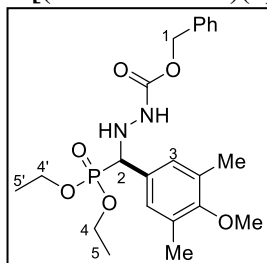
2-[Benzo(*d*)(1,3)dioxol-5-il(dietoxifosforil)metil]hidrazina-1-carboxilato de bencilo (45Aj): Siguiendo el procedimiento general (III.6.13) y empleando **42A** (63 mg, 0.2 mmol) y ácido fenilborónico **23j** (50 mg, 0.3 mmol), el compuesto **45Aj** se obtiene como un aceite amarillo (80 mg, 92%, 99% ee). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38 – 7.26 (m, 5H, H_{Ph}), 6.97 (sa, 1H, H₆), 6.89 – 6.80 (m, 1H, H₃), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₄), 6.37 (sa, 1H, CONH) 5.94 (s, 2H, H₅), 5.14 – 5.03 (m, 2H, H₁), 4.67 (sa, 1H, NH), 4.53 (d, $^2J_{P,H} = 16.2$ Hz, 1H, H₂), 4.13 – 3.94 (m, 4H, H₇ y H_{7'}), 1.31 – 1.18 (m, 6H, H₈ y H_{8'}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 156.7 (C=O), 147.8 (d, $^4J_{P,C} = 2.8$ Hz, OC_{Ar}), 147.7 (d, $^5J_{P,C} = 3.1$ Hz, OC_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 128.5 (C_{m-Ph}), 128.2 (C_{p-Ph}), 128.0 (C_{o-Ph}), 127.1 (d, $^2J_{P,C} = 7.5$ Hz, C_{Ar}) 122.8 (d, $^3J_{P,C} = 7.3$ Hz, C₃), 109.1 (d, $^3J_{P,C} = 5.3$ Hz, C₆), 108.2 (d, $^4J_{P,C} = 2.5$ Hz, C₄), 101.1 (C₅), 67.1 (C₁), 63.1 (d, $^2J_{P,C} = 6.9$ Hz, C₇), 62.8 (d, $^2J_{P,C} = 7.2$ Hz, C_{7'}), 61.6 (d, $^1J_{P,C} = 153.5$ Hz, C₂), 16.4 (d, $^3J_{P,C} = 5.7$ Hz, C₈), 16.3 (d, $^3J_{P,C} = 5.7$ Hz, C_{8'}). **³¹P-RMN** (122 MHz, CDCl₃): δ 20.70 (s, 1P). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₀H₂₅O₇N₂PNa [M⁺ + Na] 459.1292, encontrada 449.1288. **HPLC** (Chiralpak ID, *n*-hexano/2-propanol 70:30, flujo 1 mL/min); τ_{mayor.} = 32.3 min., τ_{menor.} = 35.7 min. [α]_D²⁰ = +92.6 (*c* 1.0, CHCl₃).

2-{(Dietoxifosforil)[4-(trifluorometil)fenil]metil}hidrazina-1-carboxilato de bencilo (45Añ): Siguiendo el procedimiento general (III.6.13) y empleando **42A** (63 mg, 0.2 mmol) y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (**23ñ**) (57 mg, 0.3 mmol), el compuesto **45Añ** se obtiene como un aceite amarillo (28 mg, 30%, 98% ee). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.66 – 7.49 (m, 4H, H₃ y H₄), 7.39 – 7.26 (m, 5H, H_{Ph}), 6.33 (s, 1H, CONH), 5.16 – 5.00 (m, 2H, H₁), 4.88 – 4.57 (m, 2H, H₂ y NH), 4.15 – 3.93 (m, 4H, H₅ y H_{5'}), 1.31 – 1.16 (m, 6H, H₆ y H_{6'}). **¹³C-RMN** (75.5 MHz, CDCl₃): δ 156.7 (C=O), 138.1



(d, $^2J_{P,C} = 7.2$ Hz, C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 130.4 (d, $J_{F,C} = 33.4$ Hz, $^5J_{P,C} = 3.2$ Hz, \underline{CCF}_3), 129.3 (d, $^3J_{P,C} = 5.6$ Hz, C_3), 128.5 (C_{m-Ph}), 128.4 (C_{p-Ph}), 128.1 (C_{o-Ph}), 125.5 – 125.2 (m, C_4), 124.0 (c, $J_{F,C} = 271.5$ Hz, CF_3) 67.3 (C_1), 63.3 (d, $^2J_{P,C} = 6.9$ Hz, C_5), 63.0 (d, $^2J_{P,C} = 7.1$ Hz, C_5'), 61.8 (d, $^1J_{P,C} = 149.3$ Hz, C_2), 16.3 (d, $^3J_{P,C} = 1.8$ Hz, C_6), 16.2 (d, $^3J_{P,C} = 1.7$ Hz, C_6'). **^{31}P -RMN** (122 MHz, $CDCl_3$): δ 19.50 (s, 1P). **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -62.63 (s, 3F). **HRMS** (ESI) m/z calculada para $C_{19}H_{24}O_5N_2PClNa$ [$M^+ + Na$] 449.1003, encontrada 449.0998. **HPLC** (Chiralpak IC, *n*-hexano/2-propanol 75:25, flujo 1 mL/min); $\tau_{minor.} = 9.8$ min., $\tau_{mayor.} = 11.2$ min. $[\alpha]_D^{20} = +97.1$ (c 1.0, $CHCl_3$).

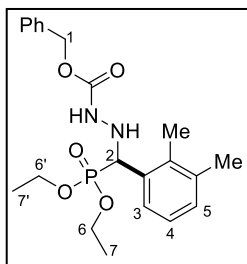
2-[(Dietoxifosforil)(3,5-dimetilfenil)metil]hidrazina-1-carboxilato de bencilo



(45Aq): Siguiendo el procedimiento general (III.6.13) y empleando **42A** (63 mg, 0.2 mmol) y ácido (4-metoxi-3,5-dimetilfenil)borónico (**23q**) (54 mg, 0.3 mmol), el compuesto **45Aq** se obtiene como un aceite amarillo (76 mg, 85%, 97% ee). **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 – 7.26 (m, 5H, H_{Ph}), 7.05 (sa, 2H, H_3), 6.35 (sa, 1H, CONH), 5.17 – 5.01 (m, 2H,

H_1), 4.65 (s, 1H, NH), 4.48 (d, $^2J_{P,H} = 13.5$ Hz, 1H, H_2), 4.13 – 3.88 (m, 4H, H_4 y H_4'), 3.70 (s, 3H, H_{OMe}), 2.25 (s, 6H, H_{Me}), 1.31 – 1.18 (m, 6H, H_5 y H_5'). **^{13}C -RMN** (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 157.1 (d, $^5J_{P,C} = 3.4$ Hz, OC_{Ar}), 156.7 ($C=O$), 135.9 (C_{Ar}), 131.0 (d, $^4J_{P,C} = 2.5$ Hz, MeC_{Ar}), 129.3 (d, $^3J_{P,C} = 6.1$ Hz, C_3), 128.5 (C_{m-Ph}), 128.4 (d, $^2J_{P,C} = 67.2$ Hz, C_{Ar}), 128.3 (C_{p-Ph}), 128.0 (C_{o-Ph}), 67.1 (C_1), 63.0 (d, $^2J_{P,C} = 6.9$ Hz, C_4), 62.9 (d, $^2J_{P,C} = 7.1$ Hz, C_4'), 61.6 (d, $^1J_{P,C} = 151.4$ Hz, C_2), 59.6 (d, $^7J_{P,C} = 1.8$ Hz, C_{OMe}), 16.3 (d, $^3J_{P,C} = 5.6$ Hz, C_5), 16.2 (d, $^3J_{P,C} = 5.5$ Hz, C_5') 16.1 (C_{Me}). **^{31}P -RMN** (122 MHz, $CDCl_3$): δ 21.05 (s, 1P). **HRMS** (ESI) m/z calculada para $C_{22}H_{31}O_6N_2PNa$ [$M^+ + Na$] 473.1812, encontrada 473.1809. **HPLC** (Chiralpak IC, *n*-hexano/2-propanol 75:35, flujo 1 mL/min); $\tau_{mayor.} = 28.2$ min., $\tau_{minor.} = 37.0$ min. $[\alpha]_D^{20} = +88.8$ (c 1.0, $CHCl_3$).

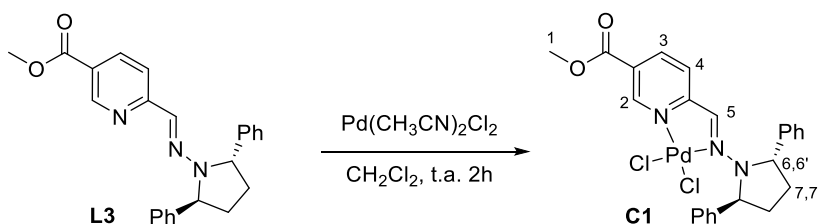
2-[(Dietoxifosforil)(2,3-dimetilfenil)metil]hidrazina-1-carboxilato de bencilo (45Ar):



(**45Ar**): Siguiendo el procedimiento general (**III.6.13**) y empleando **42A** (63 mg, 0.2 mmol) y ácido 2,3-dimetilfenilborónico (**23r**) (45 mg, 0.3 mmol), el compuesto **45Ar** se obtiene como un aceite amarillo (43 mg, 51%, 99% ee). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.51 – 7.42 (m, 1H, H_4), 7.37 – 7.25 (m, 5H, H_{Ph}), 7.15 – 7.05 (m, 2H, H_3 y H_5), 6.34

(sa, 1H, CONH), 5.21 – 5.06 (m, 2H, H_1), 5.01 (d, $^2J_{P,H} = 15.8$ Hz, 1H, H_2), 4.67 (sa, 1H, NH), 4.10 – 3.81 (m, 4H, H_6 y H_6'), 2.28 (s, 3H, $\text{H}_{m\text{-Me}}$), 2.21 (sa, 3H, $\text{H}_{o\text{-Me}}$), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_7), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{H}_{7'}$). $^{13}\text{C-RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 156.7 (C=O), 137.0 (d, $^4J_{P,C} = 2.6$ Hz, C_{Ar}), 136.4 (d, $^3J_{P,C} = 7.0$ Hz, C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 131.6 (d, $^2J_{P,C} = 6.7$ Hz, C_{Ar}), 129.7 (d, $^4J_{P,C} = 3.1$ Hz, C_4), 128.5 ($\text{C}_{m\text{-Ph}}$), 128.2 ($\text{C}_{p\text{-Ph}}$), 128.0 ($\text{C}_{o\text{-Ph}}$), 125.8 (d, $^3J_{P,C} = 4.1$ Hz, C_3), 125.0 (d, $^5J_{P,C} = 2.9$ Hz, C_5), 67.1 (C_1), 62.9 (d, $^2J_{P,C} = 7.5$ Hz, C_6), 62.8 (d, $^2J_{P,C} = 7.7$ Hz, $\text{C}_{6'}$), 57.8 (d, $^1J_{P,C} = 151.4$ Hz, C_2), 21.0 ($\text{C}_{m\text{-Me}}$), 16.3 (d, $^3J_{P,C} = 5.9$ Hz, C_7), 16.2 (d, $^3J_{P,C} = 5.8$ Hz, $\text{C}_{7'}$), 15.1 ($\text{C}_{o\text{-Me}}$). $^{31}\text{P-RMN}$ (122 MHz, CDCl_3): δ 21.63 (s, 1P). **HRMS** (ESI) m/z calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}_2\text{PNa}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 459.1292, encontrada 449.1288. **HPLC** (Chiralpak IB, *n*-hexano/2-propanol 85:15, flujo 1 mL/min); $\tau_{\text{mayor}} = 6.9$ min., $\tau_{\text{minor.}} = 7.3$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +92.6$ (c 1.0, CHCl_3).

III.6.14 Síntesis del complejo C1



A una disolución de **L3** (77 mg, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 seco (4 mL) bajo atmósfera de argón, se añade $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ (82 mg, 0.2 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras ese tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se lava con Et_2O y se seca a presión reducida para obtener el complejo **C1** como un sólido marrón (91 mg, 81%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.02 (dd, 1H, $J = 2.1, 0.8$ Hz, H_2), 8.13 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.1$ Hz,

H₄), 7.77 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₃), 7.48-7.25 (m, 10H, H_{Ph}), 7.02 (s, 1H, H₅), 5.43 (sa, H₆), 5.04 (sa, H_{6'}), 3.90 (s, 3H, H₁), 2.76-2.55 (m, 2H, H₇), 2.04-1.82 (m, 2H, H_{7'}). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 168.7 (C=O), 159.8 (C=N_{py}), 156.2 (C₅), 154.3 (C₂), 136.6 (C₃), 130.6 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 122.6 (C₅), 118.6 (C₄), 66.8 (C₆), 64.1 (C_{6'}), 51.8 (C₁), 33.7 (C₇), 31.0 (C_{7'}). **HRMS** (ESI) *m/z* calculada para C₂₄H₂₃ClN₃O₂Pd [M⁺ – Cl] 526.0514, encontrada 526. 0509.

APÉNDICE. Métodos generales

Para las reacciones llevadas a cabo en **atmósfera inerte** se han utilizado gases comerciales como el Ar (calidad “N-48”) o el N₂ (calidad “U”) asegurándose la ausencia de humedad al pasar a través de una columna de silicagel con indicador de humedad (Merck, granulado 1-3 mm).

El **seguimiento de las reacciones** se controló cualitativamente mediante cromatografía en capa fina (c.c.f.), empleando cromatoplasmas de aluminio prefabricadas de gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ de 0.25 mm de espesor. Como eluyentes se usaron los indicados para cada caso. Los compuestos se detectaron por exposición de las cromatoplasmas a luz UV ($\lambda = 254$ nm) y/o mediante el revelado con reveladores de: *vainillina* (1.5 g de vainillina, 400 mL de H₂O y 4 mL de H₂SO₄ conc.), *Mostain* (20 g de molibdato amónico tetrahidratado, 0.4 g de Ce(SO₄)₂ y 400 mL de H₂SO₄ al 10%), *fosfomolibdico* (ácido fosfomolibdico al 5% en EtOH), *permanganato potásico* (10 g de KMnO₄, 66 g de K₂CO₃, 17 mL de AcOH y 1 L de H₂O), *ninhidrina* (0.1% en EtOH al 96%) y *2,4-dinitrofenilhidracina* (2.5 g de 2,4-dinitrofenilhidracina, 100 mL de EtOH, 40 mL de H₂O y 20 mL de H₂SO₄ conc.). También se realizó el seguimiento de las reacciones por ¹H-RMN, estimando conversiones a mediante la integración de señales representativas de los reactivos y productos.

Las reacciones de **ozonolisis** se han efectuado empleando un generador de ozono Fischer 502 alimentado por O₂ comercial (calidad “N-40”).

Las reacciones de **hidrogenación** que necesitaron de presiones de H₂ comercial (calidad “N-40”) superiores a un 1 bar se llevaron a cabo en un reactor de alta presión *Parr*.

En reacciones que requieren de temperaturas de -20 °C o inferiores hasta -78 °C se empleó un criostato empleando isopropanol como líquido refrigerante o una mezcla de acetona y CO₂ sólido.

En las **purificaciones** de los compuestos obtenidos se emplearon las siguientes técnicas:

- Cromatografía en columna de gel de sílice Merck 60 (tamaño de poro 0.063-0.200 mm o 0.040-0.063 mm), empleando como eluyentes los indicados en cada caso y eluyendo a gravedad o con presión de aire comprimido (siempre inferior a 2 bar).
- Cromatografía en placas semipreparativas empleando placas cromatográficas de vidrio prefabricadas de gel de sílice de un espesor de 0.25 mm (*Panreac DC-Fertigplatten SIL G-25 UV254*).
- Cristalizaciones, a partir de los disolventes adecuados.
- Lavados de los productos precipitados empleando un sistema de filtración con embudo Büchner. Las disoluciones y disolventes usados para lavar los sólidos se indican en cada caso.

La **evaporación de disolventes** se ha realizado a presión reducida en el rotavapor y a temperaturas inferiores a 50 °C. Mientras que la eliminación de trazas de disolventes se efectuó con una bomba de vacío de doble etapa *Edwards E2M5*.

Sólo se han determinado los **puntos de fusión** (P.f.) de los productos cristalizados y para ello se ha empleado un aparato *Gallenkamp MFB-595*.

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de protón** (^1H -RMN) se han registrado en los espectrómetros, *Spinsolve 80 Ultra-Magritek* (80 MHz) *Advance AVIII 300* (300 MHz), *Bruker Advance Neo 300* (300 MHz), *Bruker Advance Neo 500* (500 MHz) y *Advance AV 500* (500 MHz). Se han usado disoluciones en CDCl_3 (comercial), CD_2Cl_2 (comercial), acetona- d_6 (comercial), y DMSO- d_6 (comercial). Los valores de desplazamiento químico (δ) se dan en ppm, usando como referencia interna el disolvente y 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), sa (singulete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), dd (doble doblete), ddd (doble doblete de doblete), dt (doble triplete), hept (heptete) y m (multiplete). La asignación de las señales se ha completado mediante la realización de experimentos de correlación homonuclear 2D ^1H - ^1H (COSY y NOESY), heteronuclear 2D ^1H - ^{13}C (HSQC y HMBC) y ^1H - ^{15}N (HSQC).

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13** (^{13}C -RMN) se han registrado a 75.5 MHz, o 126 MHz en espectrómetros *Advance AVIII 300* (300

MHz), *Bruker Advance Neo 300 (300 MHz)*, *Bruker Advance Neo 500 (500 MHz)* y *Advance AV 500 (500 MHz)*. Se han utilizado los disolventes y referencias internas indicados para los espectros de ^1H -RMN.

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de fluor-19** (^{19}F -RMN) se han registrado a 76 MHz, 282.5 MHz o 471 MHz en espectrómetros *Spinsolve 80 Ultra-Magritek*, *Bruker Advance Neo 300 (300 MHz)*, *Bruker Advance Neo 500 (500 MHz)* y *Advance AV 500 (500 MHz)*. Se han utilizado los disolventes indicados para los espectros de ^1H -RMN.

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de fosforo-31** (^{31}P -RMN) se han registrado a 122 MHz en espectrómetros *Advance AVIII 300 (300 MHz)* y *Bruker Advance Neo 300 (300 MHz)*. Se han utilizado los disolventes indicados para los espectros de ^1H -RMN.

Los experimentos de **difracción de Rayos-X** de monocristal se han realizado en el Servicio de Difracción de Rayos-X de Monocristal del CITIUS (Sevilla) por el Dr. Javier Iglesias Sigüenza, usando un difractorómetro *Bruker-Kappa Apex II CCD* (radiación $\text{Mo K}\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ y $\text{Cu K}\alpha 1$, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$).

La **espectrometría de masas de alta resolución** (HRMS) se ha realizado en el espectrómetro *Orbitrap Elite* con fuente de ionización ESI de los Servicios Generales de la Universidad de Sevilla (CITIUS). En los espectros de alta resolución se comparan el valor de m/z encontrado hasta la cuarta cifra decimal para el pico molecular (o uno pseudomolecular), con el calculado a partir de los isótopos más abundantes.

La determinación de los **excesos enantioméricos** (ee) se ha llevado a cabo mediante la técnica de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) (Equipo *Termo-Fischer UltiMate 3000*), empleando como fase estacionaria las columnas quirales (*Daicel Chiralpak IA/IB/IC/ID/IE/IF/IG* y *Chiralcel OJ-H*) adecuadas a cada caso y como fase móvil las mezclas de disolventes (grado HPLC) indicadas en cada caso.

Los **poderes rotatorios** ($[\alpha]_D$) se han medido a la temperatura indicada en cada caso con un polarímetro *Jasco P-2000*, empleando luz amarilla de Na ($\lambda = 589$ nm), una celda de 1 cm de longitud y usando los disolventes indicados en cada caso.