

1088328

x/684

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Departamento de Dpto. de Química Orgánica
de la F. de Química

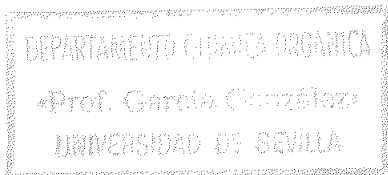
de esta Universidad desde el día 18 de mayo
hasta el día 18 de mayo 4 de junio

del 18 de mayo de 1998

EL DIRECTOR DE L Dpto

[Handwritten signature]

Vale 4 de junio
[Handwritten signature]



**Dialquilhidrazonas del formaldehído como sintones d¹ quirales.
Aplicaciones en síntesis estereoselectiva a partir de cetonas α,β -
insaturadas.**

Memoria presentada por la Licenciada Elena Díez Martín
para optar al grado de Doctor en Química.

[Handwritten signature: Elena]

Sevilla, Mayo 1998

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE QUÍMICA

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 63 número 94 del libro
correspondiente. 10 MAYO 1998
Sevilla



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

VºBº La Directora de la Tesis

VºBº El Director de la Tesis



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

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

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES GENERALES	5
III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
III.1. Síntesis enantioselectiva de 4-oxoaldehídos, 4-oxoácidos, 4-oxonitrilos y 4-sililoxi-3-enonitrilos mediante adición de la hidrazona del formaldehído derivada de la (<i>S</i>)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina a cetonas α,β -insaturadas.	11
III.1.1. Introducción.	11
III.1.2. Adición de la hidrazona del formaldehído derivada de la (<i>S</i>)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina a cetonas α,β -insaturadas	14
III.1.2.1. Optimización de las condiciones de adición de la HFSAMP a cetonas α,β -insaturadas.	16
III.1.3. Síntesis de 4-oxoaldehídos y de ácidos 4-oxocarboxílicos.	17
III.1.4. Síntesis de 4-oxonitrilos.	20
III.1.5. Síntesis de 4-sililoxi-3-enonitrilos.	24
III.1.6 Estudio del transcurso estereoquímico de la adición de la HFSAMP a cetonas α,β -insaturadas.	26
III.2. Síntesis enantioselectiva de 4-aminocetonas mediante adición de reactivos organometálicos al C=N de hidrazonas quirales.	32
III.2.1. Introducción.	32
III.2.2. Antecedentes.	33
III.2.3. Adición de reactivos organometálicos al enlace C=N de las 4-oxohidrazonas 4 protegidas.	35

III.2.3.1. Protección del grupo carbonilo. Ensayos de cetalación y ditiocetalación.	35
III.2.3.1.1. Nuevo procedimiento de transformación de <i>N,N</i> -dialquilhidrazonas de aldehídos en ditiocetales.	37
III.2.3.2. Adición 1,2 de reactivos organometálicos al doble enlace C-N de 4-oxohidrazonas etilencetales 10. Síntesis de 4-aminocetonas.	40
III.2.3.2.1. Optimización de las condiciones de adición. Síntesis de los carbamatos 20.	41
III.2.3.2.2. Transcurso estereoquímico de la adición	44
III.2.3.2.3. Síntesis de 4-aminocetonas.	45
III.2.4. Ensayos de adición de reactivos organometálicos al C=N de los sililenoléteres 3.	47
IV. PARTE EXPERIMENTAL	49
IV.1. Métodos generales.	49
IV.2. Materias primas.	52
IV.2.1. Productos comerciales.	52
IV.2.2. Disolventes y reactivos.	53
IV.2.3. Sustancias de partida..	53
IV.3. Adición de la hidrazona del formaldehído de la (<i>S</i>)-1-amino--2-metoximetilpirrolidina (<i>SAMPHF</i>) a las cetonas α,β -insaturadas.	54
IV.3.1. Síntesis de los sililenoléteres.	54
IV.3.1.1. (<i>2S</i>)-1-[(<i>1R</i>)-(3-Dimetiltexilsililoxi)ciclopent-2-enil]metilnamino]-2-(metoximetil)pirrolidina.	55

IV.3.1.2. (2 <i>S</i>)-1-[(1 <i>R</i>)-(3-Dimetiltexilsililoxi-1-metilciclopent-2-enil)metilenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina.	55
IV.3.1.3. (2 <i>S</i>)-1-[(1 <i>R</i>)-(3-Dimetiltexilsililoxi-2-metilciclopent-2-enil)metilenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina.	56
IV.3.1.4. (2 <i>S</i>)-1-[(1 <i>S</i>)-(6,6-Dimetil-3-dimetiltexilsililoxiciclohex-2-enil)metilenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina	57
IV.3.1.5. (2 <i>S</i>)-1-[(1 <i>R</i>)-(3-Dimetiltexilsililoxi-1-metilciclohex-2-enil)metilenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina	57
IV.3.1.6. (2 <i>S</i>)-1-[(2 <i>R</i>)-(2,4-Difenil-4-dimetiltexilsililoxi-3-butenilidenamino)-2-(metoximetil)pirrolidina..	58
IV.3.2. Síntesis de las 4-oxohidrazonas.	62
IV.3.2.1. (2 <i>S</i>)-2-(Metoximetil)-1-[(1 <i>R</i>)-(3-oxociclopentil)metilenamino]pirrolidina.	62
IV.3.2.2. (2 <i>S</i>)-1-[(1 <i>R</i>)-(1-Metil-3-oxociclopentil)metilenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina.	63
IV.3.2.3. (2 <i>S</i>)-1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-(2-Metil-3-oxociclopentil)metilenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina.	64
IV.3.2.4. (2 <i>S</i>)-1-[(1 <i>S</i>)-(2,2-Dimetil-5-oxociclohexil)metilenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina.	64
IV.3.2.5. (2 <i>S</i>)-1-[(1 <i>R</i>)-(1-Metil-3-oxociclohexil)metilenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina.	65
IV.3.2.6. (2 <i>S</i>)-1-[(2 <i>R</i>)-2,4-Difenil-4-oxo-butilidenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina.	66
IV.3.2.7. (2 <i>S</i>)-1-[(2 <i>R</i>)-2-Fenil-4-oxopentilidenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina.	66
IV.3.3. Desprotección de las 4-oxohidrazonas 4. Síntesis de 4-oxoaldehídos 5.	71

IV.3.3.1. (<i>R</i>)-1-Metil-3-oxociclopentanocarbaldehído.	71
IV.3.3.2. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-Metil-3-oxociclopentanocarbaldehído.	72
IV.3.3.3. (<i>S</i>)-2,2-Dimetil-5-oxociclohexanocarbaldehído.	73
IV.3.3.4. (<i>R</i>)-1-Metil-3-oxociclohexanocarbaldehído.	73
IV.3.3.5. (<i>R</i>)-2,4-Difenil-4-oxobutanal.	74
IV.3.3.6. (<i>R</i>)-2-Fenil-4-oxopentanal.	74
IV.3.4. Desprotección de las 4-oxohidrazonas 4. Síntesis de los ácidos 4-oxocarboxílicos 6.	77
IV.3.4.1. Ácido (<i>R</i>)-3-oxociclopentanocarboxílico.	78
IV.3.4.2. Ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-metil-3-oxociclopentanocarboxílico.	78
IV.3.4.3. Ácido (<i>S</i>)-2,2-dimetil-5-oxociclohexanocarboxílico.	79
IV.3.4.4. Ácido (<i>R</i>)-1-metil-3-oxociclohexanocarboxílico.	79
IV.3.4.5. Ácido (<i>R</i>)-2,4-difenil-4-oxobutírico.	80
IV.3.5. Desprotección de las 4-oxohidrazonas 4. Síntesis de 4-oxonitrilos 7.	84
IV.3.5.1. (<i>R</i>)-3-Oxociclopentanocarbonitrilo.	84
IV.3.5.2. (<i>R</i>)-1-Metil-3-oxociclopentanocarbonitrilo.	85
IV.3.5.3. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-Metil-3-oxociclopentanocarbonitrilo.	85
IV.3.5.4. (<i>S</i>)-2,2-Dimetil-5-oxociclohexanocarbonitrilo.	86
IV.3.5.5. (<i>R</i>)-1-Metil-3-oxociclohexanocarbonitrilo.	86
IV.3.5.6. (<i>R</i>)-2,4-Difenil-4-oxobutanonitrilo.	87
IV.3.5.7. (<i>R</i>)-2-Fenil-4-oxopentanonitrilo.	87

IV.3.6. Síntesis de los cetales derivados del (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-butano-2,3-diol 8a , d y e .	90
IV.3.6.1. Cetal 8a .	90
IV.3.6.2. Cetal 8d .	91
IV.3.6.3. Cetal 8e .	92
IV.3.7. Desprotección de los sililenoléteres 3 . Síntesis de los 4-sililoxi-3-enonitrilos.	95
IV.3.7.1. (<i>R</i>)-3-Dimetiltexilsililoxiciclopent-2-enocarbonitrilo.	95
IV.3.7.2. (<i>R</i>)-3-Dimetiltexilsililoxi-1-metilciclopent-2-enocarbonitrilo.	96
IV.3.7.3. (<i>S</i>)-6,6-Dimetil-3-dimetiltexilsililoxiciclohex-2-enocarbonitrilo.	96
IV.3.7.4. (<i>R</i>)-3-Dimetiltexilsililoxi-1-metilciclohex-2-enocarbonitrilo.	97
IV.3.7.5. (<i>R</i>)-2,4-Difenil-3-dimetiltexilsililoxibut-3-enonitril.	97
IV.4. Adición de reactivos organometálicos al enlace C=N de hidrazonas quirales.	101
IV.4.1. Protección del grupo carbonilo de las 4-oxohidrazonas 4 .	101
IV.4.1.1. Síntesis de los etilencetales 10 .	101
IV.4.1.1.1. (2 <i>S</i>)-2-(Metoximetil)-1-[(1 <i>R</i>)-(3-oxociclopentil)metilnamino]pirrolidina etilencetal.	101
IV.4.1.1.2. (2 <i>S</i>)-1-[(1 <i>R</i>)-(1-Metil-3-oxociclopentil)metilnamino]-2-(metoximetil)pirrolidina etilencetal.	102

IV.4.1.1.3. (2 <i>S</i>)-1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-(2-Metil-3-oxociclopentil)-metilnamino]-2-(metoximetil)pirrolidina etilencetal.	103
IV.4.1.1.4. (2 <i>S</i>)-1-[(1 <i>R</i>)-(1-Metil-3-oxociclohexil)-metilnamino]-2-(metoximetil)pirrolidina etilencetal.	103
IV.4.1.2. Ensayo de protección del grupo carbonilo de la hidrazona 4f. Síntesis de (2 <i>S</i>)-1-[(1 <i>S</i>)-(3-fenilindenil)metilnamino]-2-(metoximetil)pirrolidina.	107
IV.4.1.3. Desprotección de <i>N,N</i> -dialquilhidrazonas. Síntesis de los etilenditioacetales.	108
IV.4.1.3.1. (<i>R</i>)-2,4-Difenil-4-oxobutanal etilenditioacetal.	108
IV.4.1.3.2. <i>p</i> -Nitrobenzaldehído etilenditioacetal.	109
IV.4.1.3.3. <i>p</i> -Clorobenzaldehído etilenditioacetal.	110
IV.4.1.3.4. Hexanal etilenditioacetal.	110
IV.4.1.3.5. Cinamaldehído etilenditioacetal.	111
IV.4.1.3.6. (<i>R</i>)-1-Metil-3-oxociclopentanocarbaldéhído bis-etilenditioacetal.	112
IV.4.2. Adición de reactivos organometálicos a las 4-oxohidrazonas etilencetales 10.	113
IV.4.2.1. Síntesis de las hidrazinas protegidas 20.	113
IV.4.2.1.1. <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-metoximetil-1-pirrolidin]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-[(1 <i>R</i>)-3-oxociclopentil]etil carbamato de metilo etilencetal.	115
IV.4.2.1.2. <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-metoximetil-1-pirrolidin]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-[(1 <i>R</i>)-1-metil-3-oxociclopentil]etil carbamato de metilo etilencetal.	116
IV.4.2.1.2.1. (1 <i>R</i>)-[(1 <i>R</i>)-1-metil-3-oxociclopentil]-etilamino-(2 <i>S</i>)-metoximetilpirrolidina etilencetal.	116

IV.4.2.1.3. <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-metoximetil-1-pirrolidin]- <i>N</i> -(1 <i>R</i>)-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-metil-3-oxociclopentil]etil carbamato de metilo etilencetal.	118
IV.4.2.1.4. <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-metoximetil-1-pirrolidin]- <i>N</i> -(1 <i>R</i>)-[(1 <i>R</i>)-1-metil-3-oxociclohexil]etil carbamato de metilo etilencetal.	118
IV.4.2.2. Síntesis de las 4-aminocetonas 21	123
IV.4.2.2.1. <i>N-terc</i> -Butoxicarbonil-(1 <i>R</i>)-[(1 <i>R</i>)-3oxo-ciclopentil]etilamina etilencetal.	124
IV.4.2.2.2. <i>N-terc</i> -Butoxicarbonil-(1 <i>R</i>)-[(1 <i>R</i>)-1-metil-3oxociclopentil]etilamina etilencetal.	125
IV.4.2.2.3. <i>N-terc</i> -Butoxicarbonil-(1 <i>R</i>)-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-metil-3oxociclopentil]etilamina etilencetal.	126
IV.4.2.2.4. <i>N-terc</i> -Butoxicarbonil-(1 <i>R</i>)-[(1 <i>R</i>)-1-metil-3-oxo-ciclohexil]etilamina etilencetal.	126
IV.4.2.3. Síntesis de <i>N,N</i> -dimetil-(1 <i>R</i>)-[(1 <i>R</i>)-1-metil-3-oxo-ciclopentil]etilamina etilencetal.	130
IV.4.3. Ensayos de adición de organometálicos sobre el silileno-éter 3f. Síntesis de 3,5-difenil-5-dimetiltexilsililoxipentano-2-amina..	131
V. CONCLUSIONES	164
VI. BIBLIOGRAFÍA	165

I. INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

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

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

Dentro de este Proyecto de Investigación, en esta Tesis Doctoral se ha desarrollado un nuevo y eficiente procedimiento de formilación y cianación enantioselectiva de cetonas α,β -insaturadas mediante la adición nucleofílica de la hidrazona del formaldehído derivada de la (*S*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina (SAMP). Diferentes transformaciones llevadas a cabo sobre los productos de adición han permitido asimismo la síntesis diastereo- y enantioselectiva de diversos sintones polifuncionales de interés. Adicionalmente se ha puesto a punto un nuevo método para la desprotección de dialquilhidrazonas de aldehídos a los correspondientes ditioacetales.

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

1) Desarrollo y optimización del procedimiento de adición de la hidrazona del formaldehído derivada de la (*S*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina (HFSAMP) a cetonas α,β -insaturadas. (Apartado III.1.2).

2) Síntesis enantioselectiva de 4-oxoaldehídos, ácidos 4-oxocarboxílicos y 4-oxonitrilos mediante desprotección de 4-oxodialquilhidrazonas. (Apartados III.1.3. y III.1.4.).

3) Síntesis enantioselectiva de 4-sililoxi-3-enonitrilos mediante desprotección de 4-sililoxi-3-enodialquilhidrazonas. (Apartado III.1.5.).

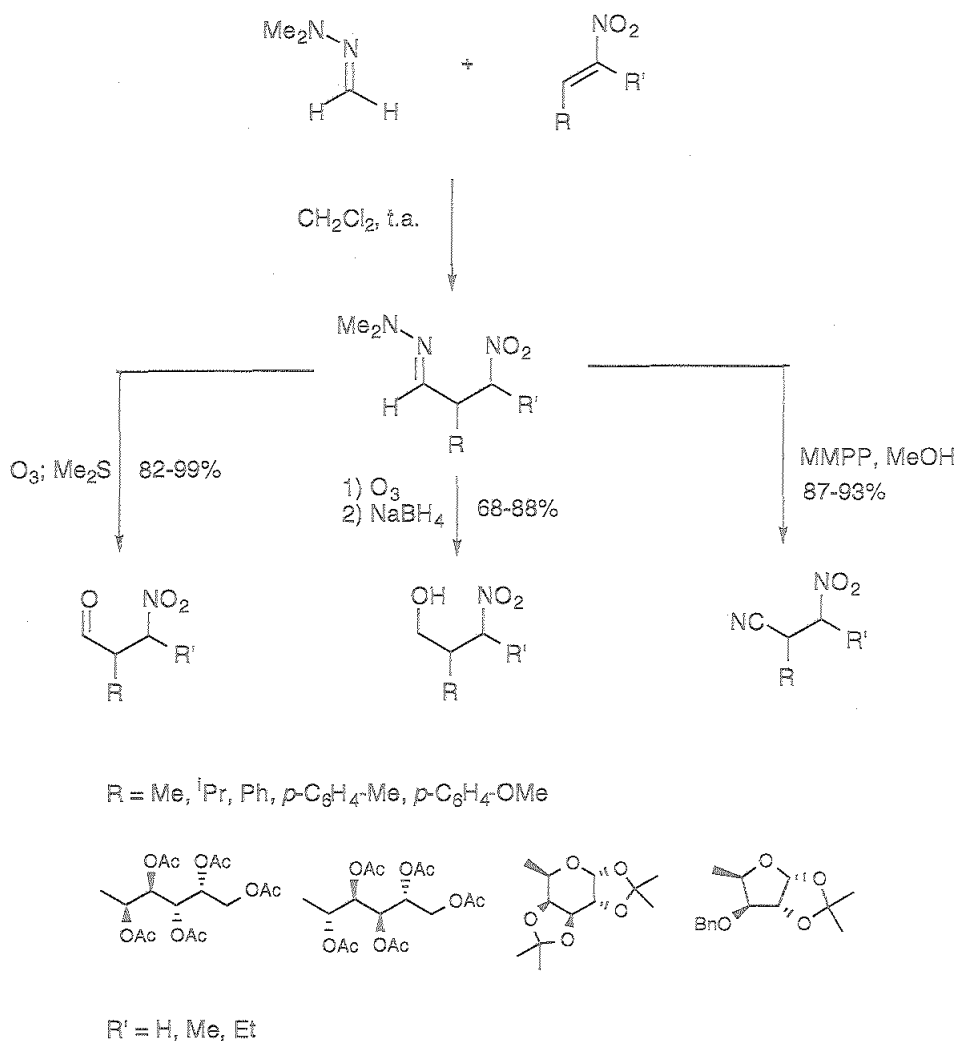
4) Estudio del transcurso estereoquímico de la adición de la hidrazona del formaldehído derivada de la (*S*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina (HFSAMP) a cetonas α,β -insaturadas. (Apartado III.1.6.).

5) Síntesis enantioselectiva de 4-aminoetonas mediante adición de reactivos organometálicos al doble enlace C-N de 4-oxodialquilhidrazonas (Apartado III.2).

6) Desarrollo de un nuevo procedimiento de transformación de *N,N*-dialquilhidrazonas de aldehídos en ditioacetales (Apartado III.2.3.1.1.)

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

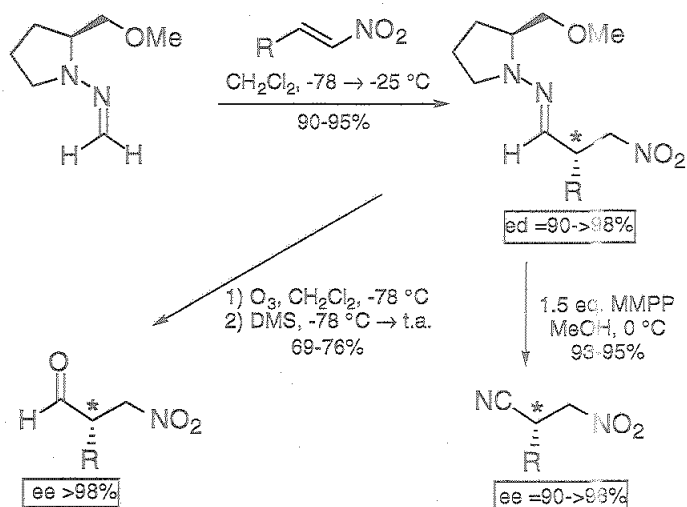
decir, sin necesidad de base o catalizador, y los correspondientes aductos se aislaron con elevados rendimientos. (Esquema 3).⁵



Esquema 3

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

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

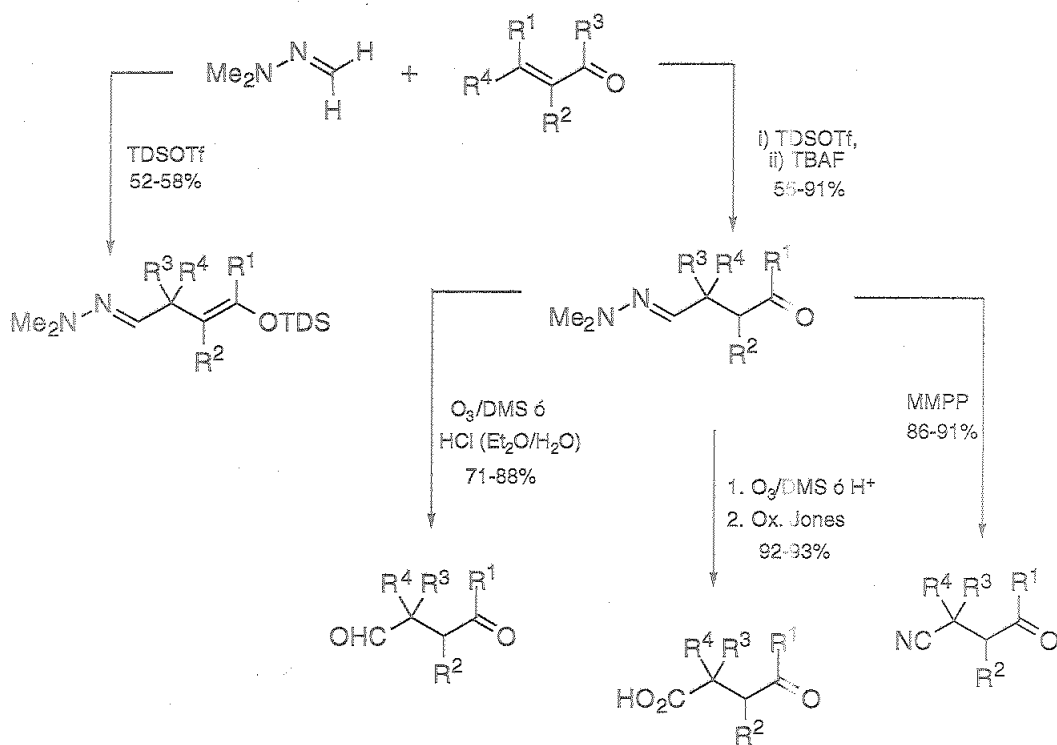


Esquema 4

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

Por otra parte, la reacción de adición de las DAHF a compuestos carbonílicos activados, como son los α -alcoxialdehídos, constituye una nueva metodología para la homologación estereoespecífica de aldosas y dialdosas y permite además la obtención simple y efectiva de cianohidrinás (Esquema 5). Ambos tipos de compuestos son de gran interés debido a su gran potencial sintético. Como en el caso anterior, la reacción procede sin necesidad de añadir bases o promotores, con buenos rendimientos y estereoselectividades.⁷ Los intentos para

Por último, la reacción de adición de la dimetilhidrazona del formaldehído a cetonas α,β -insaturadas se llevó a cabo de una manera efectiva utilizando triflatos de trialquilsililo como promotores (Esquema 6).⁹ Tanto los sililenoléteres, productos primarios de la adición 1,4, como las correspondientes cetonas desprotegidas obtenidas por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio, pudieron obtenerse con buenos rendimientos. La desprotección de las 4-oxohidrazonas por ozonolisis o tratamiento con HCl proporcionó compuestos 1,4-dicarbonílicos, caracterizados en algunos casos como sus correspondientes ácidos carboxílicos. Adicionalmente, la desprotección oxidativa con MMPP permitió la obtención efectiva de los correspondientes 4-oxonitrilos.



Esquema 6

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

Las ventajas de las dialquilhidrazonas del formaldehído son fundamentalmente que:

- i) pueden ser preparadas fácil y económicamente,
- ii) pueden ser almacenadas con facilidad y sin requerir cuidados especiales,
- iii) son reactivos neutros que, operando en condiciones suaves, resultan ser nucleófilos de gran eficiencia química frente a los sustratos estudiados, siendo compatibles con una amplia variedad de grupos funcionales, y
- iv) pueden regenerar el grupo formilo o ciano de manera fácil y efectiva bajo condiciones que no afectan a una gran variedad de grupos funcionales ni a centros estereogénicos presentes en los sustratos.

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

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta Tesis Doctoral se ha estudiado la adición nucleofílica de la hidrazona del formaldehído derivada de la (*S*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina (HFSAMP) a cetonas α,β -insaturadas. Se han llevado a cabo diferentes transformaciones sobre los productos de adición obtenidos, lo que ha permitido la síntesis diastereo- y enantioselectiva de diversos sintones polifuncionales de interés: 4-oxoaldehídos, 4-oxoácidos, 4-oxonitrilos, 4-sililoxi-3-enonitrilos y 4-oxoaminas. Adicionalmente se ha puesto a punto un nuevo método para la transformación de dialquilhidrazonas de aldehídos en los correspondientes ditioacetales.

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

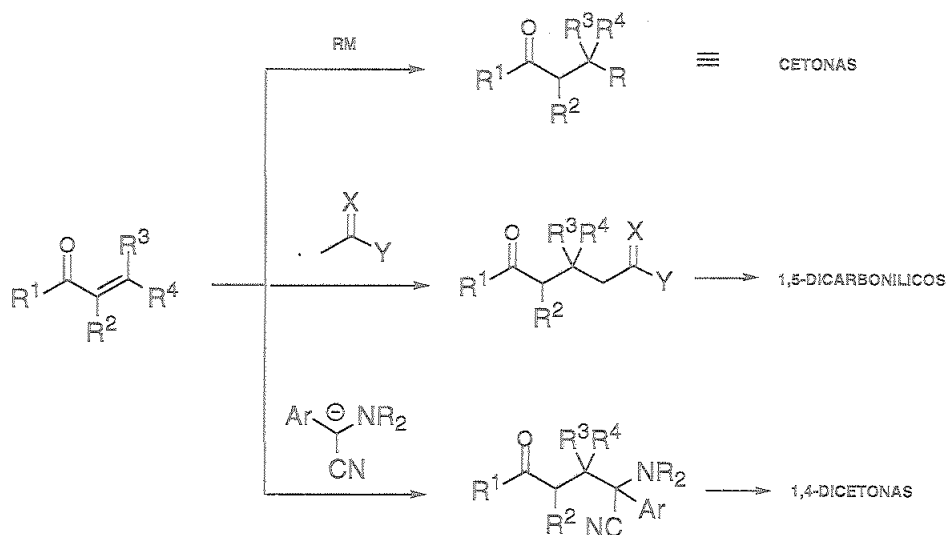
III.1. Síntesis enantioselectiva de 4-oxoaldehídos, 4-oxoácidos, 4-oxonitrilos y 4-sililoxi-3-enonitrilos mediante adición de la hidrazona del formaldehído derivada de la (*S*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina a cetonas α,β -insaturadas.

III.1.1. Introducción

La adición de Michael de nucleófilos carbonados a compuestos carbonílicos α,β -insaturados es uno de los métodos generales de síntesis más empleados para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono. Debido a su importancia en la síntesis de compuestos biológicamente activos, existen numerosos intentos descritos en la literatura para llevar a cabo esta reacción de manera estereoselectiva.¹⁰ La introducción de fragmentos carbonados no funcionalizados que conduce a cetonas superiores puede llevarse a cabo de manera satisfactoria mediante la adición de reactivos organometálicos.¹¹ Por otra parte, se encuentran numerosos ejemplos de adiciones que dan lugar a compuestos 5-oxocarbonílicos por adición de sililenoléteres,¹² enaminas,¹³ iminas,¹⁴ malonatos,¹⁵ aniones aminocarbénicos complejos¹⁶ y otros equivalentes de enolatos y azaenolatos. Las condiciones básicas comúnmente empleadas dan lugar a reacciones complicadas debido a la formación de productos indeseados que proceden de reacciones laterales, como autocondensación del sustrato y adiciones 1,2 al carbonilo. Algunos de estos problemas se han resuelto llevando a cabo la reacción en presencia de ácidos de Lewis como promotores.¹⁷ Una variante interesante consiste en la reacción con nucleófilos sililados y sistemas catalíticos especiales basados en ácidos Lewis, como $\text{CuCl}/h\nu$,¹⁸ sales de tritilo,¹⁹ o [1,2-bencendiolato(2-)-O,O']-oxotitanio,²⁰ que ocasionan la transferencia del grupo sililo simultáneamente a la adición. Este último método presenta la ventaja adicional de que se obtiene el grupo carbonilo preparado para una posterior funcionalización, la cual es a menudo

problemática a partir del derivado carbonílico via enolatos, debido a equilibrios entre las formas α y α' .

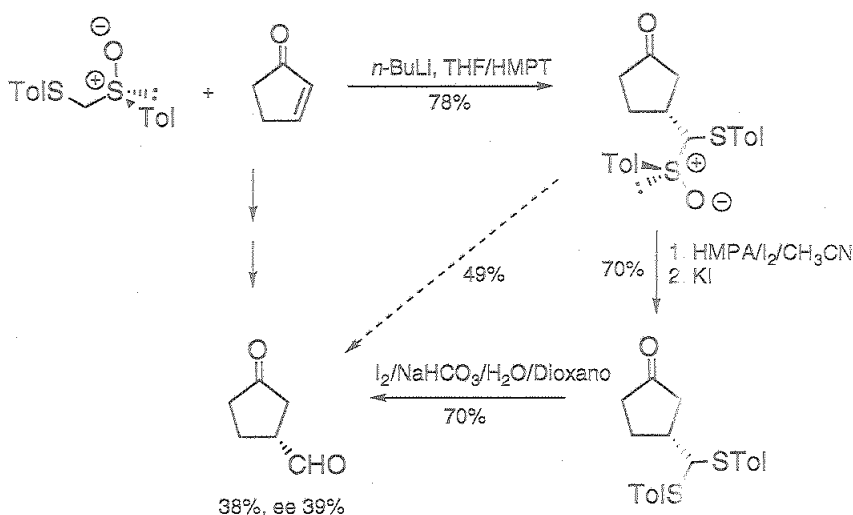
Pocos procedimientos se encuentran sin embargo descritos para acilaciones asimétricas que conduzcan a 1,4-dicetonas, siendo de destacar entre ellas la adición de aminonitrilos metalados.²¹



Mucho menos estudiada ha sido la adición de un equivalente sintético de anión formilo, que origina compuestos 1,4-dicarbonílicos difícilmente accesibles mediante otras rutas sintéticas. Entre estos sintones, el más empleado hasta la fecha con diferencia es el 2-litio-1,3-ditiano¹ que, en condiciones normales, presenta el inconveniente de originar productos de adición 1,2. En el mejor de los casos y mediante el uso de disolventes especiales (HMPT, etc.), se obtienen mezclas de los productos de ambos tipos de adición. Un segundo inconveniente que presenta este reactivo es la dificultad con que se regenera el grupo formilo. Recientemente, el uso de reactivos modificados en los que uno de los átomos de azufre de la función ditiacetil se encuentra oxidado a sulfóxido o sulfona ha superado algunos de estos problemas.²² Otros equivalentes de anión formilo relacionados que dan lugar a adiciones conjugadas 1,4 a enonas son [metoxi(feniltio)(trimetilsilil)metil] litio en HMPA²³ y [(feniltio)(trimetilsilil)metil] litio en THF/HMPA o DME²⁴ (especialmente tras transmetalación a cuprato con CuI o CuSPh), pero el problema de la competencia con la reacción de adición 1,2 subsiste, y sólo se consiguen rendimientos aceptables del producto de adición conjugada mediante el uso de HMPA, disolvente caro, tóxico y difícil de eliminar. Otros sistemas, como el (dialcoximetil)litio/CuI.(n-Bu)₃P/BF₃,²⁵ requieren una laboriosa preparación del

reactivo y, como todos los anteriores, deprotonación *in situ* con reactivos de tipo alquilítico.

Como ya se ha indicado, el mayor interés sintético de este proceso residiría en la posibilidad de llevar a cabo la adición conjugada de una manera estereoselectiva. El único precedente que existe en este sentido consiste en la adición del derivado quiral de un ditioacetal oxidado que, tras un complicado proceso de desprotección en dos pasos, originó rendimientos pobres y bajos ee de los productos deseados (Esquema 8).²⁶



Esquema 8

De los otros numerosos equivalentes de anión formilo señalados anteriormente,¹ no se encuentra descrita su reactividad frente a enonas.

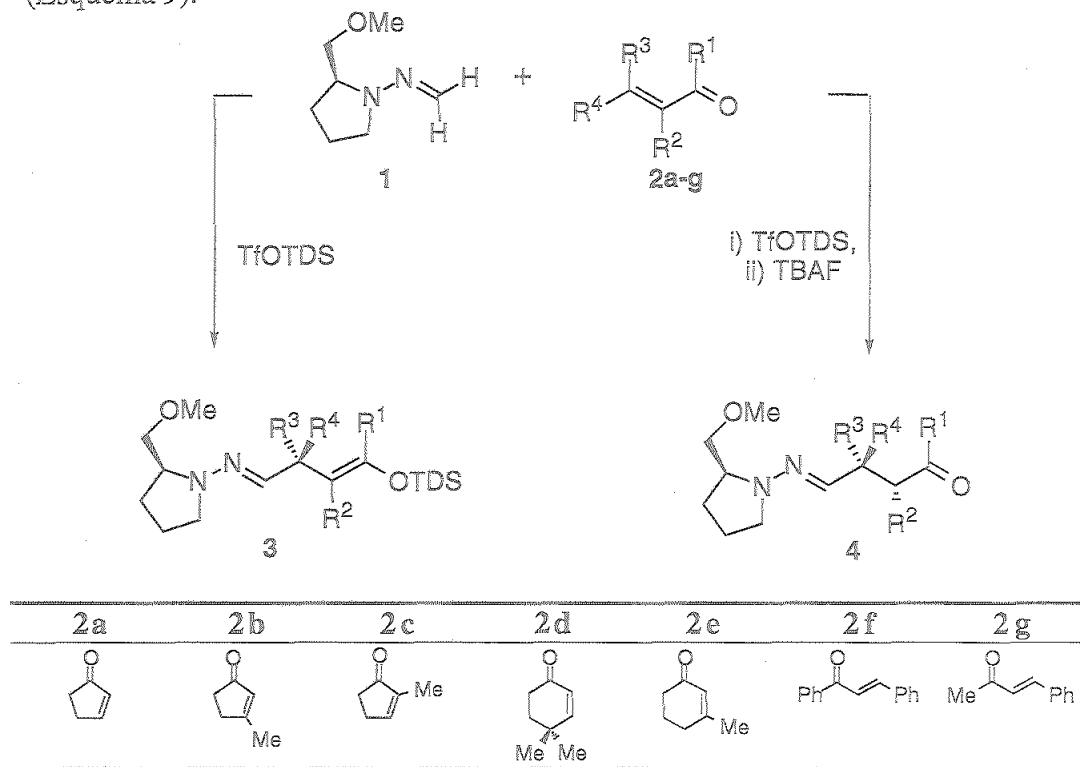
A la vista de estos antecedentes, en nuestro grupo nos pareció de interés desarrollar una metodología que permitiera el acceso a compuestos 1,4-dicarbonílicos por adición conjugada a enonas de un equivalente de anión formilo, pero que, como en el caso de los sililenoléteres, transcurriera en condiciones alternativas de reacción (ácidas o neutras). Para ello se abordó en primer lugar el estudio de la adición de la dimetilhidrazona del formaldehído a diferentes cetonas α,β -insaturadas, con los resultados resumidos en el Apartado II.⁹

En la presente Tesis Doctoral se ha abordado el estudio de la versión quiral del procedimiento de formilación mediante adición de Michael de dialquilhidrazonas del formaldehído ópticamente puras, con los resultados que se exponen a continuación.

III.1.2. Adición de hidrazona del formaldehído derivada de la (S)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina a cetonas α,β -insaturadas.

En nuestra investigación se ha empleado como inductor de quiralidad la hidrazona del formaldehído derivada de la (S)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina (HFSAMP, 1). Las razones para el empleo de este reactivo son varias. En primer lugar, experimentos previos habían demostrado una mayor reactividad de las hidrazonas del formaldehído derivadas de la pirrolidina, como consecuencia de las características electrónicas de este sistema cíclico. Adicionalmente, la hidrazona del formaldehído derivada del SAMP se había mostrado efectiva como nucleófilo y como inductor de quiralidad en las reacciones con los nitroalquenos, previamente estudiadas en nuestro grupo. Por último, la accesibilidad a ambas formas enantioméricas del reactivo (SAMP y RAMP) a partir de la L- y D-prolina, respectivamente, permitiría el acceso al enantiómero de los productos finales deseado en cada caso.

Tras optimización de las condiciones de reacción, la adición de la HFSAMP (1) a cetonas α,β -insaturadas proquirales cíclicas y acíclicas (2a-g) se pudo llevar a cabo en THF utilizando como promotor el triflato de dimetiltexilsililo (TfOTDS) (Esquema 9).



Esquema 9

La reacción se completa en pocos minutos a -78°C , obteniéndose de esta manera los correspondientes sililenoléteres **3**, intermedios de gran versatilidad sintética. La desprotección *in situ* de los sililenoléteres mediante adición de 1.1 eq de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) condujo a las 4-oxohidrazonas **4**.

Con las óptimas condiciones de reacción, cuya elección se comenta en detalle en el siguiente Apartado, se sintetizaron los sililenoléteres **3** y sus correspondientes 4-oxohidrazonas **4** con los rendimientos y selectividades recogidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Síntesis de los sililenoléteres **3** y las 4-oxohidrazonas **4**.

cetona 2	R ¹	R ³	R ²	R ⁴	Rdto. 3 (%)	Rdto. 4 (%)	de ^a (%)	conf.
2a	-(CH ₂) ₂ -		H	H	68	69	95	(R,S)
2b	-(CH ₂) ₂ -		H	Me	76	80	≥98	(R,S)
2c	-(CH ₂) ₂ -		Me	H	77	82 ^b	97	(R,R,S)
2d	-(CH ₂) ₂ CMe ₂ -		H	H	83	79	94	(S,S)
2e	-(CH ₂) ₃ -		H	Me	82	86	85	(R,S)
2f	Ph	H	H	Ph	75	76	≥98	(R,S)
2g	Me	H	H	Ph	- ^c	60	95	(R,S)

a) Determinado mediante integración de algunas señales en los espectros de ¹H y ¹³C-RMN de los aductos **4**. b) Mezcla 90:10 de isómeros *cis* y *trans*. c) Producto inestable, se descompone en el proceso de purificación.

Es importante destacar que en el caso de la adición a las cetonas **2b** y **2e** (R³ y R⁴ ≠ H) se crean nuevos centros cuaternarios con elevados excesos diastereoméricos y rendimientos superiores al 80%. Dado el interés que en los últimos años ha despertado la formación estereoselectiva de centros de este tipo, presentes en una gran variedad de productos naturales,²⁷ el resultado previamente comentado aumenta notablemente el valor sintético de esta nueva metodología.

III.1.2.1. Optimización de las condiciones de adición de la HFSAMP a cetonas α,β -insaturadas.

a) Elección del promotor.

A diferencia de lo que ocurre en la adición de *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído a nitroalquenos⁵ y α -alcoxialdehídos,⁷ en los que la reacción tiene lugar bajo condiciones suaves de reacción y sin necesidad de catalizador, estudios preliminares de adición de la *N,N*-dimetilhidrazona del formaldehído a cetonas α,β -insaturadas⁹ demostraron la necesidad de emplear promotores de la reacción. En esta etapa previa se encontró que los reactivos comunmente empleados para activar a este tipo de sistemas [ZnCl_2 , LiClO_4 , CuCl , $(\text{AcO})_2\text{Pd}$ y CeCl_3] fallan, muy probablemente como consecuencia de la formación irreversible de complejos con la hidrazona. Finalmente, la elección de un agente activante muy voluminoso, como son los triflatos de trialquilsililo, proporcionó el resultado deseado, presumiblemente debido a que el pequeño oxígeno carbonílico compite con ventaja frente al sistema de hidrazona y consigue quelarse con el grupo trialquilsililo, al menos parcialmente, en el equilibrio.

b) Influencia de la temperatura.

Se demostró la existencia de una fuerte dependencia de la selectividad de la reacción con respecto a la temperatura. Así por ejemplo, en la síntesis del aducto **4b** los excesos diastereoméricos variaron desde el 50% cuando la reacción se llevó a cabo a 0°C , al 73% al realizarla a -20°C , hasta llegar a ser $\geq 98\%$ a -78°C . Ensayos realizados a temperaturas aún más bajas (-90°C) no mostraron una mejora sustancial en la selectividad. Por tanto, las adiciones a las cetonas **2** se han llevado a cabo a -78°C , siendo la reacción prácticamente inmediata incluso a esta temperatura.

En la desprotección de los sililenoléteres **3** para obtener las 4-oxohidrazonas **4**, realizada mediante el tratamiento *in situ* con TBAF 1M en THF, no se observó variación significativa entre los resultados obtenidos en la adición del TBAF a -78°C ó a temperatura ambiente. Esta observación nos permite afirmar que la reacción es irreversible, obteniéndose los productos de control cinético. La formación del aducto **4c** a partir de **3c**, proceso en el que se forma un nuevo centro estereogénico en la posición contigua al carbonilo, merece un comentario adicional. En este caso, la temperatura de la reacción de desprotección influye decisivamente en la proporción de isómeros *cis/trans*, obteniéndose una proporción óptima 90:10 a -20°C . Ensayos realizados a temperaturas más bajas con objeto de mejorar este resultado demostraron que este es el límite de temperatura en el que puede llevarse a cabo la reacción de desprotección de manera efectiva.

c) Influencia del disolvente.

Aunque los ensayos realizados a 0°C en CH₂Cl₂, Et₂O y THF presentan resultados similares en cuanto a rendimientos y selectividades, la necesidad de realizar la reacción a -78°C conlleva problemas de solubilidad en el caso de los dos primeros, por lo cual se ha empleado el THF como disolvente en estas reacciones.

d) Orden de adición de los reactivos.

Puesto que la hidrazona tiene tendencia a formar complejos con el triflato de dimetiltexilsililo, el orden de adición juega un papel muy importante. Los mejores rendimientos se han logrado preformando el complejo trialquilsilil-enona en THF y adicionando posteriormente una disolución de la hidrazona en THF.

e) Proporción de los reactivos.

Los mejores rendimientos se obtienen empleando la cetona α,β -insaturada como reactivo limitante, siendo la proporción óptima de hidrazona de 1.25 equivalentes.

Por otra parte, y dado que el grupo dimetiltexilsililo queda incorporado en los sililenoléteres 3, el correspondiente triflato se debe emplear al menos en cantidad equimolecular. La proporción óptima de triflato resultó ser de 1.1 equivalentes, comprobándose que un aumento de la proporción del mismo no supone una mejora en los resultados.

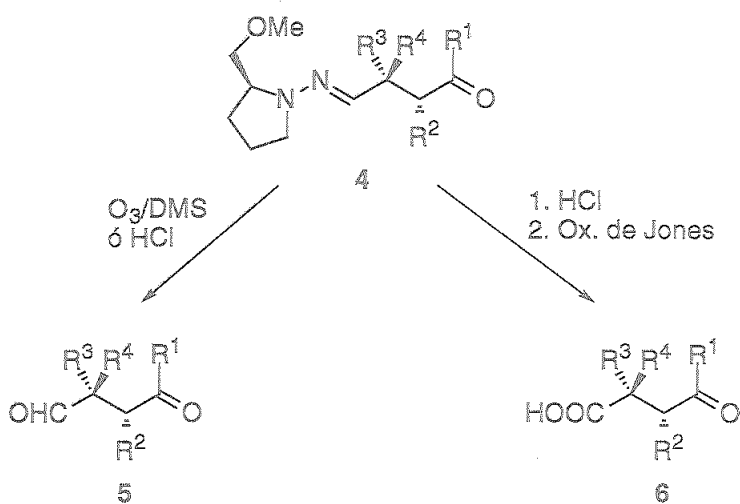
Ensayos realizados empleando 1.1 equivalentes de Et₃N, que neutralizaría cualquier traza de ácido triflico presente en el medio, muestran que la reacción también tiene lugar bajo estas condiciones, resultado de interés porque sugiere la posibilidad de llevar a cabo la reacción sobre sustratos sensibles a los ácidos.

III.1.3. Síntesis de 4-oxoaldehídos y de ácidos 4-oxocarboxílicos.

La transformación de las hidrazonas 4 en sus correspondientes aldehídos 5 ha sido un objetivo prioritario en este trabajo, para la demostración efectiva de la utilidad sintética de la hidrazona del formaldehído derivada de la (*S*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina como equivalente quiral y neutro del anión formilo.

Existen numerosos métodos descritos en la literatura para llevar a cabo la rotura oxidativa del enlace C=N.²⁸ Ensayos previos realizados sobre sustratos estudiados en nuestro grupo utilizando acetato de cobre, H₂SO₄ 2N, NaIO₄ y

K_2CO_3/H_2O_2 no dieron resultados positivos. Sin embargo, la desprotección mediante ozonolisis²⁹ permitió la síntesis de una serie de aldehídos con altos rendimientos y sin epimerización.^{5,7,9} Por tanto, el primer método elegido para la desprotección de las 4-oxohidrazonas **4** fue la ozonolisis y posterior tratamiento con Me_2S (Esquema 10). Alternativamente, en aquellos casos en que los aductos fueron obtenidos con bajos rendimientos mediante este tratamiento, se sintetizaron los correspondientes aldehídos **5** mediante hidrólisis con HCl. En este segundo método la elección del disolvente es un factor crucial, puesto que mientras que en los ensayos realizados en éter la reacción es prácticamente instantánea y los rendimientos elevados, en los experimentos en CH_2Cl_2 el producto de partida no se consume totalmente, incluso tras varias horas de reacción.




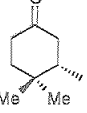
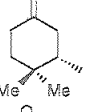


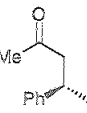
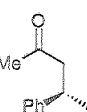


Esquema 10

El aldehído **5a** resultó ser volátil y bastante inestable, por lo se caracterizó como su correspondiente ácido carboxílico **6a** por oxidación inmediata con el reactivo de Jones. Los ácidos **6c-f** se sintetizaron asimismo empleando el reactivo de Jones mediante oxidación directa de los correspondientes aductos **4c-f**.

Los resultados de estas transformaciones se encuentran recogidos en la Tabla 2.

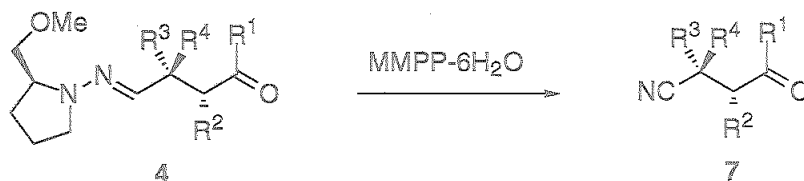
Tabla 2. Síntesis de los 4-oxoaldehídos **5** y de los ácidos 4-oxocarboxílicos **6**.

Entr 4	R*	Aldehídos 5			Ácidos 6			Conf.	
		R*-CHO			R*-COOH				
		Rdto. (%)	ee (%)	$[\alpha]_D^{22}$	Rdto. (%)	ee (%)	$[\alpha]_D^{22}$		
1	4a					6a, 84	99 ^f	+21.8	(R)
2	4b		5b, 87 ^b	≥98 ^c	-22.0				(R)
3	4c		5c, 94 ^d	97 ^c	+82.3	6c, 28	97 ^c	+66.6	(R,R)
4	4d		5d, 78 ^b	--	+34.3	6d, 64	94 ^c	+18.8	(S)
5	4d		5d, 69 ^d	95 ^e	+34.1				(S)
6	4e		5e, 69 ^b	85 ^c	+5.5	6e, 46	85 ^c	-14.0	(R)
7	4f		5f, 78 ^d	-- ^f	55.6 ^g	6f, 31	≥98 ^c	-92.9	(R)
8	4g		5g, 88 ^b	-- ^f	-39.5 ^g				(R)
9	4g		5g, 72 ^d						(R)

a) Determinado por comparación con los datos de la bibliografía.^{3(f)} b) Obtenido mediante tratamiento con HCl. c) Expresado como ee del compuesto **4**. d) Obtenido mediante ozonolisis. e) Determinado mediante experimentos de desplazamiento de señales en espectros de ¹H-RMN en CDCl₃, empleando (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol como codisolvente. f) Ocurre racemización al intentar determinar el ee mediante experimentos de desplazamiento de señales en espectros de ¹H-RMN en CDCl₃, empleando Eu(hfc)₃ como codisolvente. g) Máximo valor obtenido al realizar la medida sobre los productos recién sintetizados.

Aunque se encuentra descrito que esta transformación ocurre sin racemización en sustratos relacionados, este punto se ha confirmado mediante la determinación de los excesos enantioméricos de los compuestos obtenidos en nuestra investigación. Así, la rotación óptica observada en el caso del ácido 6a, obtenido a partir de 4a, fue comparada con los datos existentes en la bibliografía para este compuesto,³⁰ indicando un grado de pureza óptica de $\approx 99\%$. Para la determinación del ee del aldehído 5d se realizaron experimentos de desplazamiento de señales en espectros de $^1\text{H-RMN}$ en CDCl_3 , empleando (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol como codisolvente, para lo cual se preparó el correspondiente aldehído racémico a partir de la *N,N*-dimetilhidrazona del formaldehído. El ee así medido resultó ser del 95%, y su comparación con el ed del aducto de partida (94%) demostró la ausencia de racemización en el proceso. La comparación de los valores de rotación óptica del aldehído 5d obtenido por ozonólisis ó mediante tratamiento con HCl (entradas 4 y 5 de la tabla 2) apoya la afirmación de que ambos procesos ocurren sin racemización.



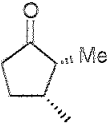
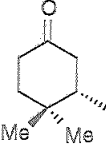
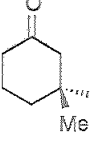
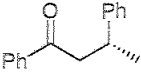
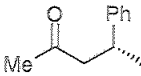
III.1.4. Síntesis de 4-oxonitrilos.



Esquema 11

La transformación de las 4-oxohidrazonas 4 en sus correspondientes nitrilos 7 permite demostrar la versatilidad sintética de las *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído al actuar, en este caso, como equivalentes del ciano. Para esta transformación se ha empleado un método puesto a punto en nuestro grupo de investigación basado en el empleo de monoperoxifitalato de magnesio hexahidratado ($\text{MMPP-6H}_2\text{O}$) como reactivo oxidante.⁶ La reacción se lleva a cabo en metanol a 0°C y es prácticamente instantánea. Los resultados de estas transformaciones se encuentran recogidos en la tabla 3.

Tabla 3. Síntesis de 4-oxonitrilos 7

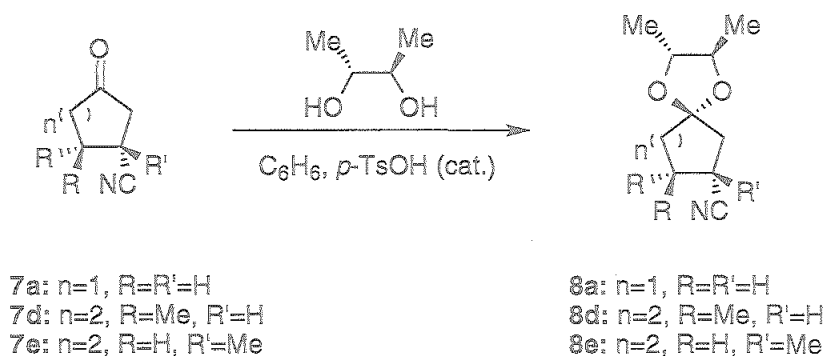
Hidraz. 4	R*	Rdto. 7(%) R*-CN	ee (%)	$[\alpha]_D^{22}$	Config.
4a		7a, 90	93 ^a	+35.3	(R)
4b		7b, 98	≥98 ^b	-54.2	(R)
4c		7c, 70	97 ^{b,c}	+63.6	(R,R)
4d		7d, 83	94 ^a	-11.7	(S)
4e		7e, 87	84 ^a	-24.3	(R)
4f		7f, 95	≥98 ^d	+16.2	(R)
4g		7g, 91	96 ^d	+8.1	(R)

a) Expresado como *ee* de su correspondiente cetal derivado del (2*R*,3*R*)-butano-2,3-diol 8.

b) Expresado como *ee* del correspondiente producto de partida 4. c) Tras cromatografía en columna se obtuvo un *ee* ≥98 (isómero *cis*). d) Determinado mediante experimentos de desplazamiento de señales en espectros de ¹H-RMN en CDCl₃ empleando Eu(hfc)₃ como codisolvente.

Para confirmar la ausencia de racemización en el proceso, ya establecida en investigaciones previas llevadas a cabo para la síntesis de otros derivados relacionados,⁵ se determinaron en este caso los excesos enantioméricos de los nitrilos 7f y 7g mediante experimentos de desplazamiento de señales en espectros

de $^1\text{H-RMN}$ en CDCl_3 con $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, utilizando como referencia los correspondientes derivados racémicos obtenidos a partir de la N,N -dimetilhidrazona del formaldehído (Figura 1). El nitrilo **7c** se obtuvo como un único diastereoisómero tras cromatografía en columna, asignándose la configuración *cis* por la comparación de sus datos físicos con los descritos en la literatura para la forma racémica.³¹ En el caso de los nitrilos **7a**, **7d** y **7e**, la pureza óptica fue establecida indirectamente mediante la determinación de los excesos diastereoméricos de los correspondientes cetales **8** obtenidos por reacción con el (2*R*,3*R*)-butano-2,3-diol (Esquema 12). Estos derivados sirvieron adicionalmente para la determinación de la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico de los compuestos **7**, aspecto que se comentará con detalle en el Apartado III.1.6.



Esquema 12

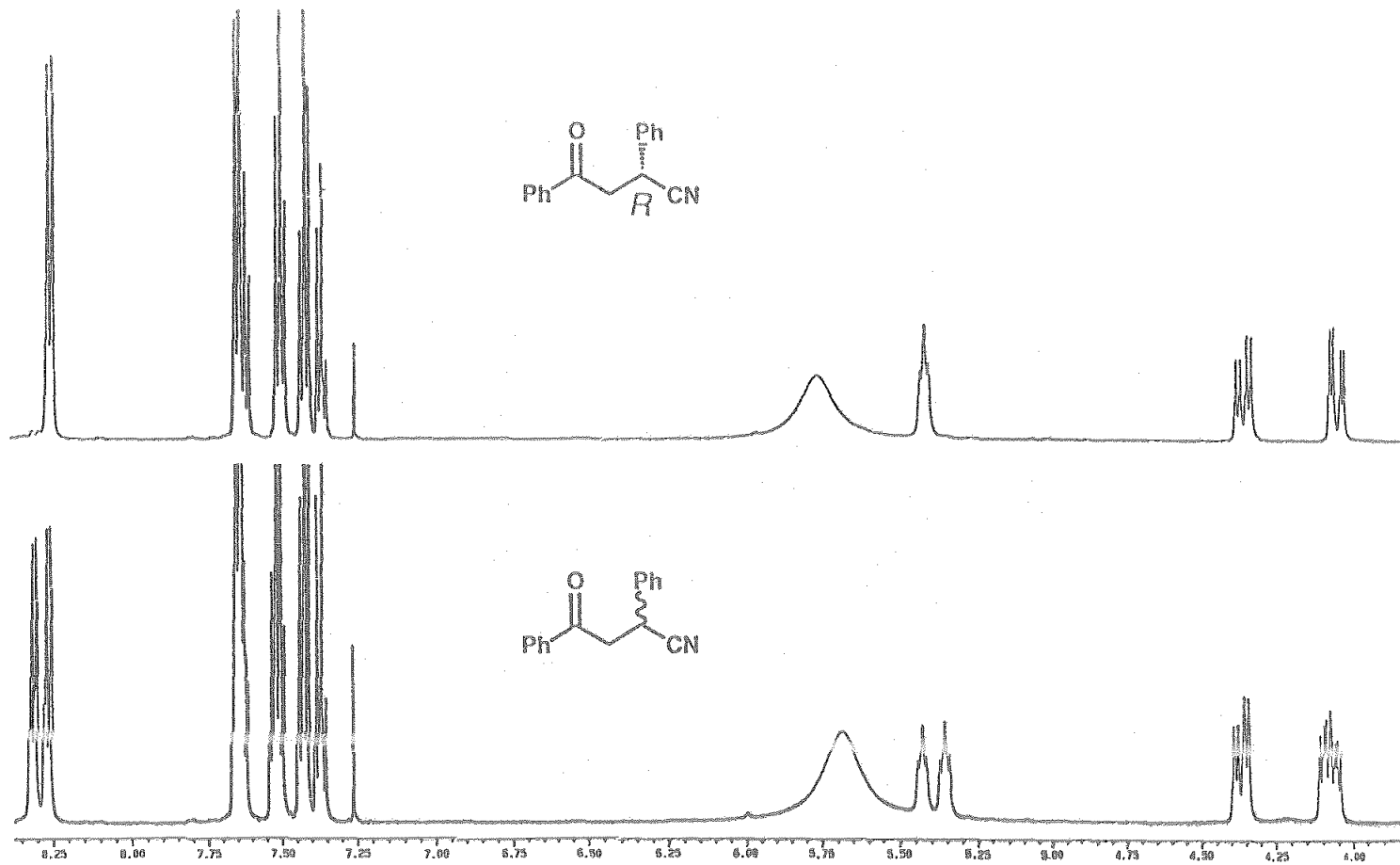


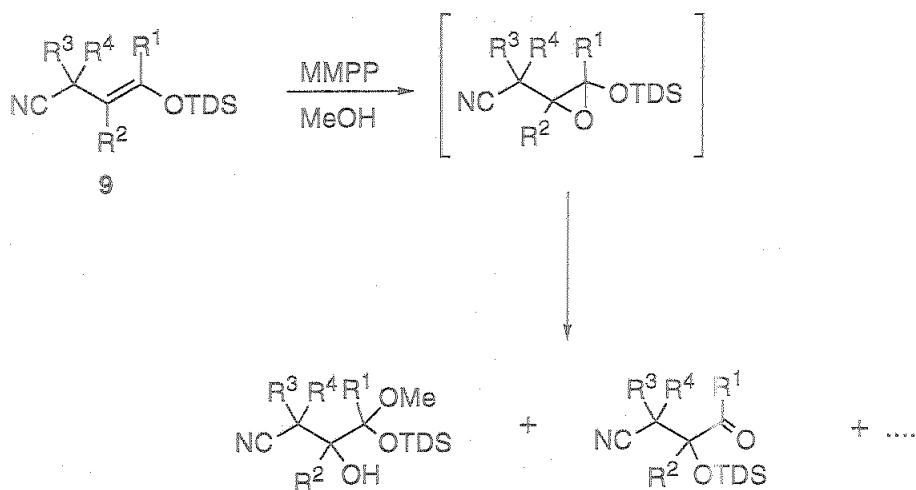
Figura 1

III.1.5. Síntesis de 4-sililoxi-3-enonitrilos.



Esquema 13

Con objeto de aprovechar la potencial versatilidad sintética que presentan los compuestos **3**, intermedios en la reacción de adición de Michael, se ha estudiado su transformación en los nitrilos **9** (Esquema 13). Estos productos, al mantener la funcionalidad del sililenoéter, son susceptibles de sufrir posteriores transformaciones de interés. Los primeros ensayos para la obtención de estos compuestos fueron realizados empleando MMPP en MeOH, siguiendo el método desarrollado en el apartado III.1.4. para la síntesis de 4-oxonitrilos. En estas condiciones se observó la inmediata epoxidación de los productos **9**, cuya formación inicial se detectó por ccf, evolucionando posteriormente para dar una mezcla entre los que se observaron, entre otros, el producto de la apertura del epóxido por el MeOH del medio y el correspondiente a la transposición de Rubottom³² (Esquema 14). Se hizo por tanto necesaria la utilización de un procedimiento alternativo para la síntesis de los nitrilos **9**. Finalmente, la transformación deseada se consiguió mediante oxidación selectiva con ácido *m* cloroperbenzoico (MCPBA) en CH₂Cl₂, añadiendo en el medio NaHCO₃ sólido para evitar la hidrólisis del grupo sililenoéter. Los resultados de estas transformaciones se encuentran recogidos en la tabla 4. La reacción del sililenoéter **3c** con MCPBA no tuvo lugar, por lo que el compuesto **9c** no pudo ser aislado.



Esquema 14

Tabla 4. Síntesis de 4-sililoxi-3-enonitrilos 9

Aducto 3	R*	Rdto. 9 (%) R*-CN	ee ^a (%)	[α] _D ²²	Config.
3a		9a, 63	95	+32.2	(R)
3b		9b, 84	≥98	+23.5	(R)
3d		9d, 56 ^b	94	+47.8	(S)
3e		9e, 89	85	+57.4	(R)
3f		9f, 84	≥98	-46.5	(R)

a) Expresado como ee de los correspondientes productos de partida 3. b) Producto volátil.

III.1.6 Estudio del transcurso estereoquímico de la adición de la HFSAMP a cetonas α,β -insaturadas.

En varios de los casos estudiados se llevaron a cabo experimentos encaminados a la determinación de la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico formado en la reacción de adición de la HFSAMP a cetonas α,β -insaturadas.

Así, la configuración absoluta del aducto (*R,S*)-4f, obtenido a partir de la cetona de cadena abierta 2f, fue determinada mediante el análisis de su estructura de Rayos-X (Figura 2). Teniendo en cuenta la semejanza estructural con el aducto 4g, la configuración de este último se asignó por analogía.

La correlación química fue el método empleado para la determinación de la configuración absoluta del aducto 4a. La comparación de la rotación óptica del ácido carboxílico derivado (*R*)-7a con los datos de la literatura³⁰ permitió asignar la configuración (*R,S*) en el aducto correspondiente. La configuración de los aductos 4b y 4c fue asignada por analogía.

Para la determinación de la configuración absoluta de los aductos 4d y 4e se recurrió a la regla empírica desarrollada por Lemière y col.³³ aplicable a cetonas cíclicas de seis miembros. Para ello, a partir de los nitrilos 6d y 6e se prepararon los cetales 8d y 8e derivados del (*2R,3R*)-butano-2,3-diol, estudiándose los espectros de ¹³C-RMN correspondientes. Según la regla de Lemière existe una relación muy consistente entre los valores relativos de desplazamiento químico (δ) de ¹³C en los cetales diastereoméricos y la configuración absoluta de la cetonas enantioméricas de partida que enuncian de la siguiente manera: Para cada pareja de átomos de carbono del anillo (de los dos posibles diastereoisómeros), aquel coincidente con una posición + en el modelo (Figura 3) tiene un desplazamiento químico mayor que el que coincide con una posición -. Es importante señalar que un requisito indispensable para la aplicación de la regla la existencia del compuesto en conformación de silla.

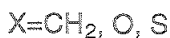
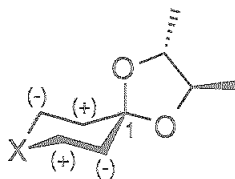


Figura 3

En el caso del compuesto **8d**, en la figura 4 se encuentran representadas las conformaciones de silla más estables para cada uno de los dos posibles diastereoisómeros a considerar. El espectro de ^{13}C -RMN de la mezcla de cetales obtenidos mostró dos conjuntos de señales (Tabla 5) en una relación 97:3. Se confirmó que estos dos conjuntos de señales correspondían a los dos diastereoisómeros por comparación con el espectro del cetal obtenido a partir del nitrilo racémico derivado de la correspondiente *N,N*-dimetilhidrazona. Así, aplicando la regla de Lemière (figura 4), el C-2 del cetal de configuración *3S* debe tener un valor de desplazamiento menor que el correspondiente al del isómero *3R*; el C-3 del isómero *3S* debe tener un δ mayor que el del *3R*, y así sucesivamente. Por consiguiente, el análisis comparativo de los conjuntos de desplazamientos químicos presentados en la Tabla 5 llevó, tras la aplicación de la regla de Lemière, a la asignación de la configuración *S* al isómero mayoritario.[†]

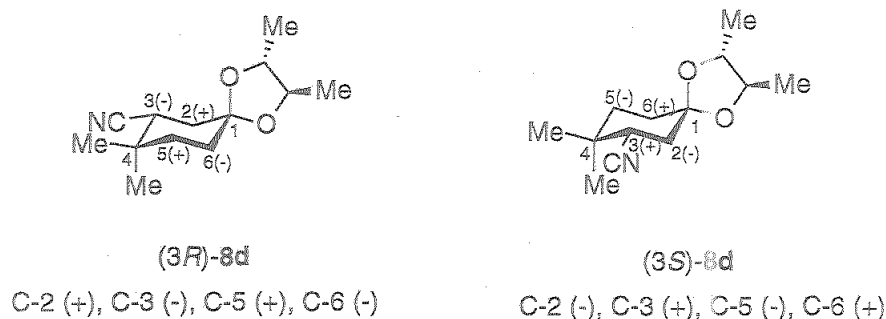


Figura 4

Tabla 5. Desplazamientos químicos ^{13}C -RMN indicativos de la configuración absoluta del compuesto **8d**.

Isómero	$\delta\text{C-2}$	$\delta\text{C-3}$	$\delta\text{C-5}$	$\delta\text{C-6}$	Config.
mayoritario	35.2 (-)	37.8 (+)	35.7 (-)	32.5 (+)	<i>3S</i>
minoritario	36.1 (+)	37.4 (-)	36.2 (+)	31.7 (-)	<i>3R</i>

[†] La configuración en el nuevo centro creado es *S* en este caso debido a un cambio en las prioridades según las reglas de Cahn-Ingold-Prelog, manteniéndose la misma estereoquímica observada en todos los demás compuestos.

La configuración absoluta del compuesto **8e** fue determinada de una manera similar. Un requisito imprescindible para la aplicación de la regla de Lemière es la existencia de una conformación de silla en el anillo de ciclohexano; este punto fue confirmado en el caso del compuesto **8e** al observarse dos constantes de acoplamiento en 'W' (${}^4J_{H-2ec,H-6cc} \cong {}^4J_{H-2ec,H-4cc} \cong 1.9\text{Hz}$) en su espectro de ${}^1\text{H}$ -RMN. La presencia de dos sustituyentes (grupos metilo y ciano) en el C-3 del anillo obliga a considerar en este caso dos posibles conformeros para cada uno de los diastereoisómeros (Figura 5, formas A-D).

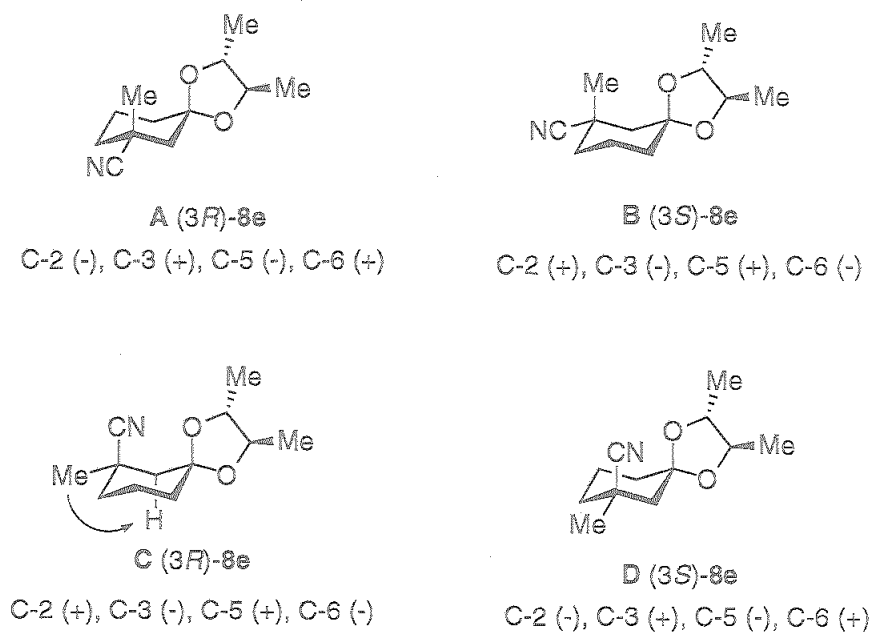


Figura 5

Por tanto, la aplicación de la regla de Lemière a los desplazamientos químicos observados en el espectro de ${}^{13}\text{C}$ -RMN (Tabla 6), sólo nos permite asegurar que la posición relativa del carbono cuaternario C-3 del isómero mayoritario corresponde a las formas B o C de la figura 5, siendo necesarios experimentos posteriores para determinar la configuración absoluta.

Tabla 6. Desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN indicativos de la configuración absoluta del compuesto 8e.

Isómero	$\delta\text{C-2}$	$\delta\text{C-3}$	$\delta\text{C-5}$	$\delta\text{C-6}$	Config.
mayoritario	45.9 (+)	33.5 (-)	20.6 (+)	35.4 (-)	B ó C
minoritario	44.8 (-)	33.8 (+)	20.4 (-)	36.1 (+)	A ó D

La orientación ecuatorial del grupo metilo (y consecuentemente la asignación de la configuración 3*R* al isómero mayoritario) fue demostrada mediante experimentos de NOE diferencial, que mostraron un aumento de la intensidad de las señales correspondientes al grupo 3-Me y H-2ax, únicamente compatible con el isómero C (Figura 5). Adicionalmente, experimentos de ^{13}C -RMN no mostraron constantes de acoplamiento *anti* $^3J_{\text{C,H}}$ para el átomo de carbono del grupo metilo en posición 3, mientras que la señal correspondiente al átomo de carbono del grupo CN se vio claramente ensanchado a causa de estos acoplamientos.

Por tanto, asumiendo la retención de la configuración en el proceso de transformación de los compuestos 4d y 4e en 8d y 8e, la configuración absoluta de los compuestos 4d y 4e resultó ser (*S,S*) y (*R,S*) respectivamente.

La estereoquímica relativa de los carbonos C-2/C-3 en el compuesto 4c, como ya se ha comentado, se determinó por comparación de los datos físicos del compuesto 6c con los descritos en la literatura³¹ para la forma racémica, asignándose la configuración *cis*.

Estos resultados permiten afirmar que el ataque nucleofílico ocurre en todos los casos por la misma cara de la cetona α,β -insaturada, independientemente de su estructura y de la geometría del doble enlace. Como consecuencia, es posible predecir la estereoquímica de los productos obtenidos en adiciones de la HFSAMP a cetonas α,β -insaturadas que no presenten grandes diferencias estructurales con las aquí estudiadas.

Como posible explicación para la estereoquímica observada en esta reacción de adición, proponemos la existencia de un estado de transición cíclico de seis miembros con geometría de silla (Figura 6), donde la repulsión estérica entre el grupo CH_2OMe del anillo de pirrolidina con el átomo de oxígeno quelado (OTDS) y con el sustituyente R^1 , traería consigo una situación energética mucho más desfavorable para la forma diastereomérica II del estado de transición que para la forma I, libre de tal interacción desfavorable. Esta propuesta implica aceptar que la hidrazona se comporta como nucleófilo bidentado en el estado de transición, interaccionando con los dos centros electrónicamente deficientes del aceptor de Michael y, por tanto, desarrolla la carga positiva del catión diazenio propuesto como

intermedio (forma C, esquema 2) sólo tras la apertura de dicha estructura cíclica. Este tipo de geometría, estabilizada por interacciones orbitales secundarias, ha sido propuesta además para la reacción de enaminas con cetonas α,β -insaturadas,³⁴ muy relacionada con la aquí estudiada.

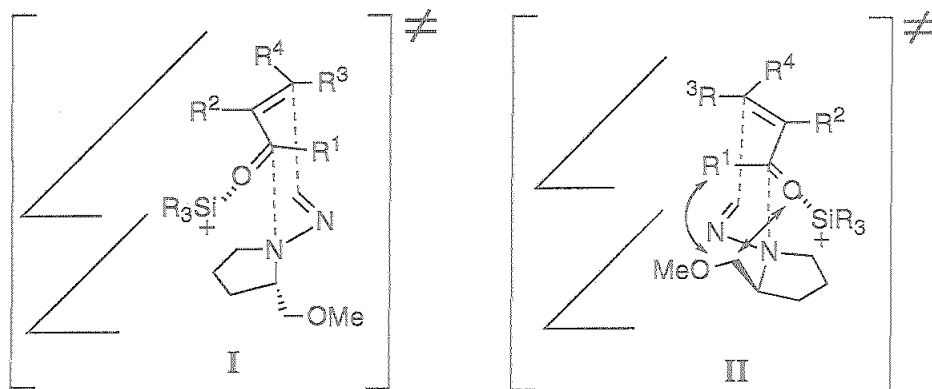
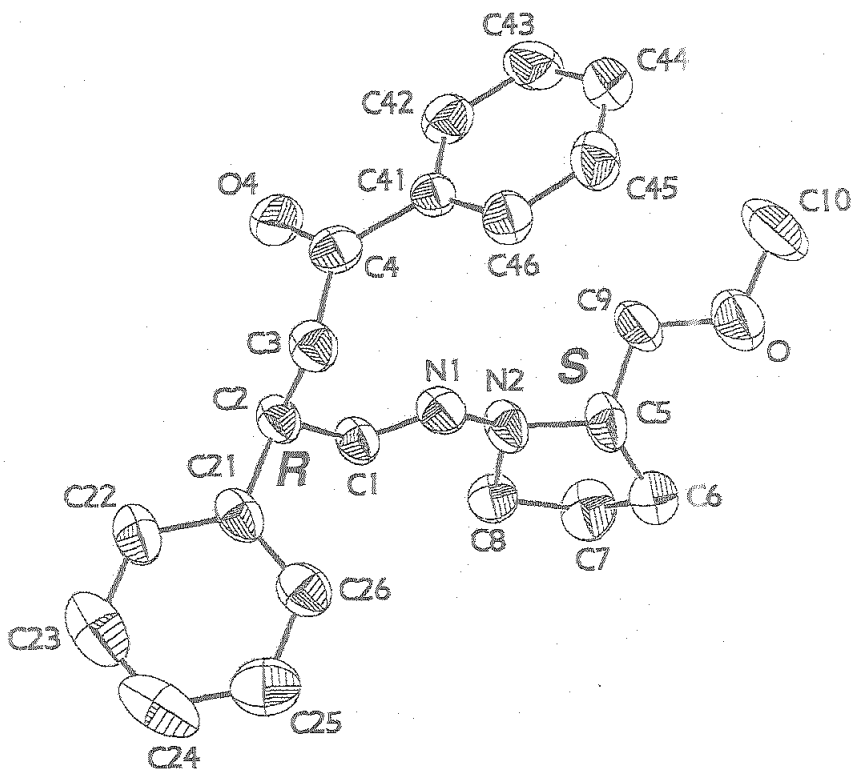
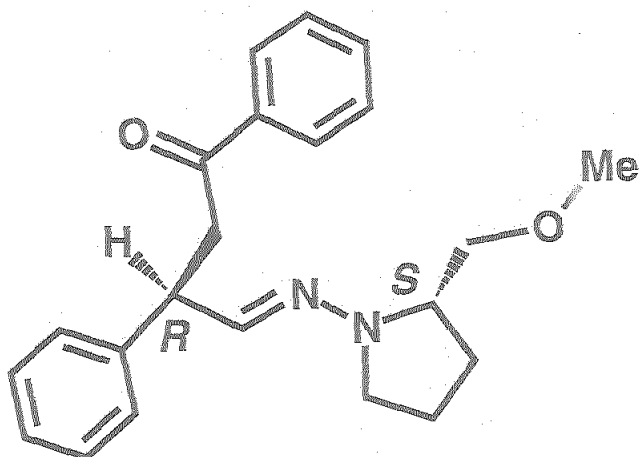


Figura 6

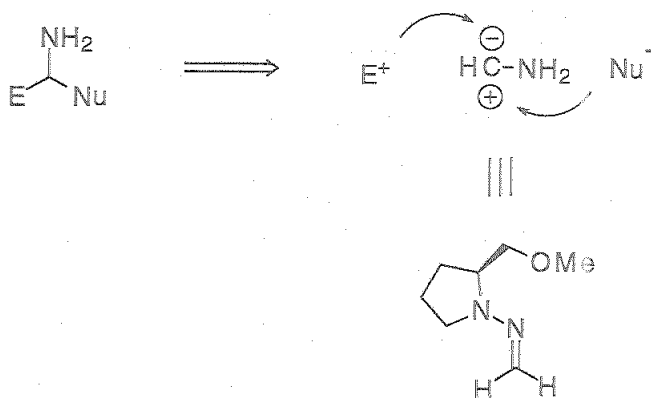


III.2. Síntesis enantioselectiva de 4-aminocetonas mediante adición de reactivos organometálicos al C=N de hidrazonas quirales.

III.2.1. Introducción.

El grupo amino es una de las estructuras fundamentales en química orgánica. En particular, las aminas enantioméricamente puras que poseen un centro estereogénico en posición α juegan un papel crucial como fragmentos estructurales característicos en productos naturales bioactivos y compuestos de importancia farmacológica. Junto a estrategias como la reducción de imino derivados, la aminación electrofílica y nucleofílica por formación de un enlace C-N o el acoplamiento reductivo de iminas, la formación de aminas por adición 1,2 de nucleófilos a un C=N de iminas y derivados (sales de iminio,³⁵ aciliminas,³⁶ nitronas,³⁷ sulfeniliminas,³⁸ sulfoniliminas,³⁹ sulfoxiiminas,⁴⁰ éteres de oxima⁴¹ e hidrazonas⁴²) de manera asimétrica proporciona una ruta sintética C-C conectiva y atractiva de aminas.

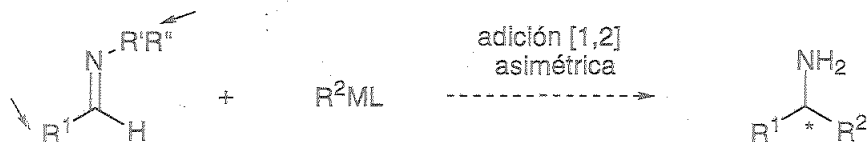
En el caso concreto de las hidrazonas, el carbono azometínico puede efectivamente actuar como un centro electrofílico de baja reactividad (actuando por tanto como iminas ricas en electrones), siendo posible la adición de nucleófilos fuertes, como los reactivos organometálicos. Adicionalmente, el uso de hidrazonas quirales para conseguir el control estereoquímico de esta reacción es un método bien establecido para la síntesis asimétrica de aminas ópticamente enriquecidas, y en particular las derivadas del SAMP han demostrado ser especialmente adecuadas para este propósito. En este contexto, decidimos investigar esta la adición de organometálicos a los productos de la reacción de la HFSAMP con las cetonas α,β -insaturadas con objeto de obtener el máximo aprovechamiento de la información quiral presente en el reactivo de partida. Así, tras la excelente inducción conseguida en la reacción de adición (Apartado III.1.2.), el auxiliar quiral fué utilizado nuevamente para la formación estereocontrolada de un segundo centro estereogénico. Considerando el proceso en su conjunto, se habría conseguido la inserción de un fragmento de aminometino entre el esqueleto de la enona y el resto orgánico del reactivo organometálico. Este proceso global se encuentra representado en esquema retrosintético (Esquema 15), que pone de manifiesto la versatilidad del carbono azometínico de las hidrazonas, que puede ser objeto de sucesivos ataques electrofílico y nucleofílico.



Esquema 15

III.2.2. Antecedentes.

Para el control estereoquímico de la reacción de adición de reactivos organometálicos a hidrazonas se ha encontrado descrita en la literatura la utilización de sustratos quirales convenientemente modificados, en los que información quiral puede encontrarse incorporada en la parte carbonílica ó en la parte amínica del sustrato imínico. (Esquema 16).



R^1 y R^2 = alquilo, arilo, alilo, vinilo,...

M = Li, Mg, Ba, B, Sn, Si, Ce, Yb, Cd, Cu, Zn, Zr,...

↘ = posible incorporación de la información quiral

Esquema 16

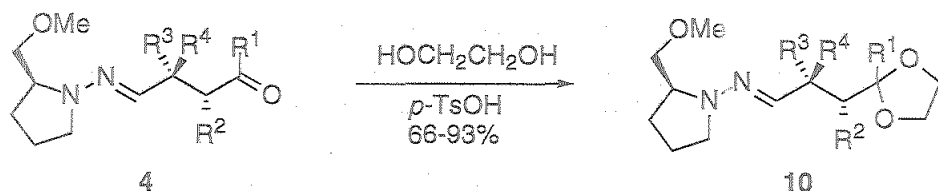
Existen varios ejemplos en la literatura de adición diastereoselectiva de organometálicos a *N,N*-dimetilhidrazonas de aldehídos ópticamente activos (glioxal,⁴³ aminales quirales,⁴⁴ α -alcoialdehídos⁴⁵ y aldehídos que contienen 1,3-oxatiano como grupo quiral⁴⁶). Sin embargo, los resultados más destacables corresponden a aquellos casos en los que el control diastereofacial está inducido por el auxiliar quiral incluido en la porción amínica de la hidrazona. Los primeros ejemplos en este sentido descritos en la literatura fueron los de Takahashi y col.⁴⁷ en la adición de organomagnésicos a hidrazonas derivadas de la efedrina y del valinol. En estos casos el sentido de la inducción asimétrica varió con los distintos

nucleófilos utilizados y el control estereoquímico fué a menudo pobre. Posteriormente, Enders y col. han descrito la adición de organolíticos a diversas hidrazonas de aldehídos derivadas del SAMP.^{42,48} La ruptura del enlace N-N se llevó a cabo con H₂/Ni Raney en MeOH, obteniéndose de esta manera aminas primarias enantioméricamente enriquecidas. Denmark y col.⁴⁹ mejoraron el método mediante la utilización de reactivos organocéricos (RLi/CeCl₃ ó RMgX/CeCl₃), por su menor basicidad y su superior nucleofilia en comparación con los organolíticos y organomagnésicos. También se encuentra descrita la adición de organoytéricos generados *in situ*.⁵⁰ En todos los casos, las hidrazinas inestables, productos primarios de la adición, fueron bien sometidas a hidrogenolisis ó atrapadas con cloroformiato de metilo ó bencilo, obteniéndose *N*-aminocarbamatos estables. Los auxiliares de las hidrazinas aciladas se eliminaron por tratamiento con exceso de litio en amoniaco a reflujo ó por reacción con Me₃SiI.⁵¹ También se encuentra descrita la protección de las hidrazinas con cloruro de acetilo y posterior liberación de la correspondiente amina protegida por reacción con sodio en amoniaco.^{53,54} Ambos procesos presentan un interés especial en el caso de sustratos en los que se observó racemización en el proceso alternativo de hidrogenolisis de las hidrazinas. La adición nucleofílica a hidrazonas derivadas del SAMP/RAMP funcionalizadas ha sido utilizada para la síntesis diastereo- y enantioselectiva de 1,*n*-diaminas,⁵² 1,2-aminoalcoholes⁵³ tales como la (*R,R*)-*statina*,⁵⁴ β-aminoácidos,⁵⁵ ferrocenilalquilaminas⁵⁶ y diferentes productos naturales como la coniina^{50,57} o la armonina.⁵⁸

En los siguientes Apartados de esta Memoria se resumen los resultados obtenidos en nuestro estudio de la adición de reactivos organometálicos al doble enlace C-N de las hidrazonas productos de la adición de Michael de la HFSAMP a cetonas α,β-insaturadas. Dado que la adición de reactivos organometálicos al enlace C=N de las 4-oxohidrazonas requiere como paso previo la protección del grupo carbonilo, se estudiaron dos aproximaciones. En primer lugar se describen los experimentos de adición de organometálicos al enlace C=N de las 4-oxohidrazonas 4 protegidas como etilencetales (apartado III.2.1.) y a continuación se presentan los resultados de los intentos de adición sobre los sililenoléteres 3 (Apartado).

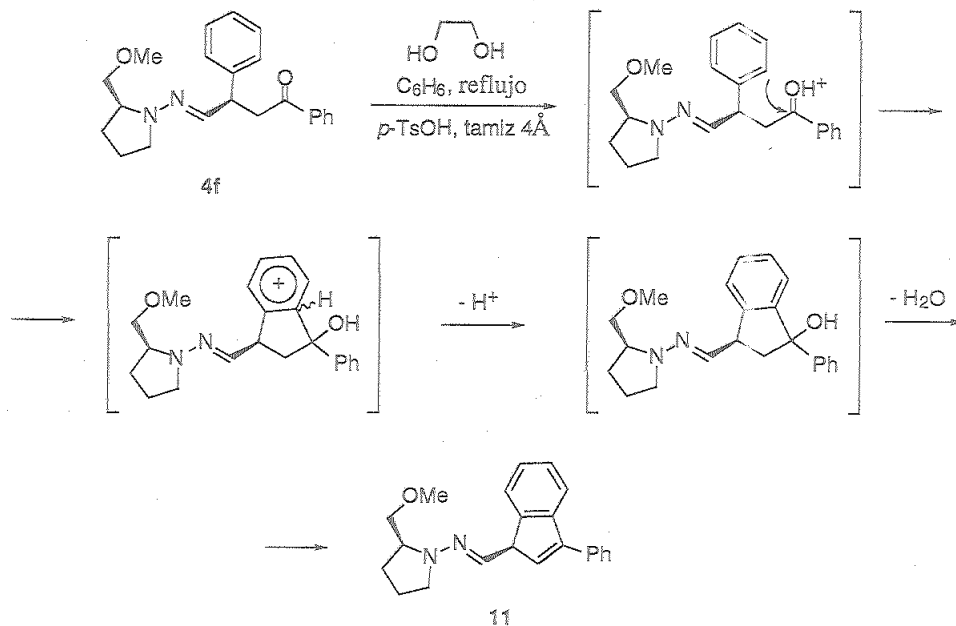
III.2.3. Adición de reactivos organometálicos al enlace C=N de las 4-oxohidrazonas 4 protegidas.

III.2.3.1. Protección del grupo carbonilo. Ensayos de cetalación y ditiocetalación.



Esquema 17

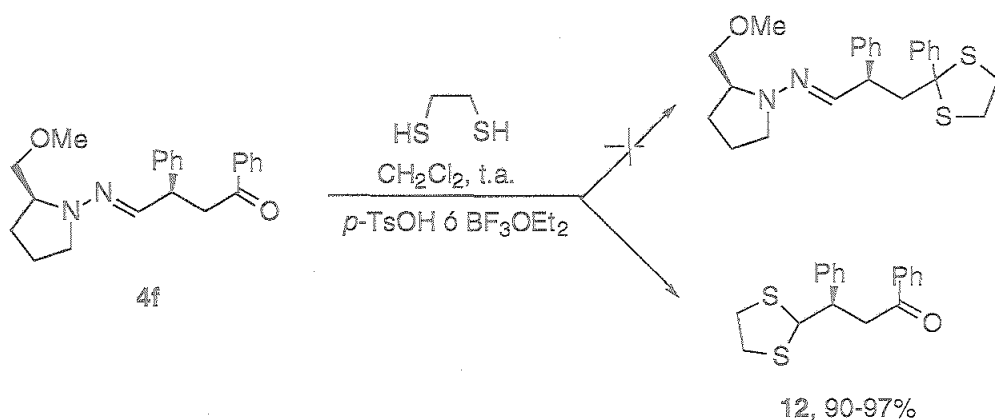
La protección del grupo carbonilo de los aductos 4 se llevó a cabo inicialmente mediante la formación de los correspondientes etilencetales 10 empleando ácido *p*-toluensulfónico como catalizador (Esquema 1). Esta protección se dió en general de una manera simple y efectiva, excepto en el caso de la hidrazona 4f, derivada de la *trans*-chalcona, que en las condiciones de formación de los etilencetales 10 (*p*-TsOH, benceno, tamiz 4Å) se transformó casi cuantitativamente en el indenil derivado 11. La formación de este producto puede explicarse mediante una sustitución aromática electrofílica intramolecular en el aducto 4f protonado y una posterior deshidratación (Esquema 18).



Esquema 18

Es importante resaltar que el producto **11** se aisló como un único isómero, indicando que el proceso transcurre sin racemización. Este resultado abre una nueva vía para la síntesis estereoselectiva de derivados indenílicos diferentemente funcionalizados.

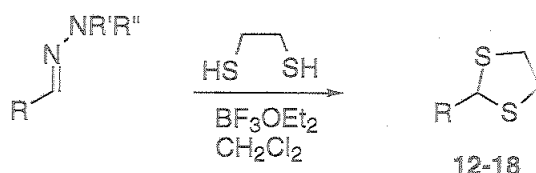
En vista de los resultados negativos de protección de **4f** como etilencetal, consecuencia de la baja reactividad del carbonilo cetónico aromático, se planteó su protección alternativa como etilenditiocetal, dado el mayor carácter nucleófilo del 1,2-etanoditiol en comparación con el etilenglicol, y la posibilidad de llevar a cabo la activación del grupo carbonilo en condiciones más suaves ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$). En este nuevo intento de protección se obtuvo igualmente un resultado anómalo, observándose la formación casi cuantitativa del producto **12** (Esquema 19). El empleo de trifluoruro de boro eterato ó *p*-TsOH como catalizador condujo a resultados similares. El compuesto **12** representa el producto de la desprotección del grupo dialquilhidrazona, con regeneración de la función carbonílica protegida como el correspondiente ditioacetal.



Como consecuencia de este resultado anómalo, consideramos conveniente el llevar a cabo un estudio del alcance y limitaciones de este posible nuevo procedimiento de ditioacetalación directa de hidrazonas de aldehídos.

III.2.3.1.1. Nuevo procedimiento de transformación de *N,N*-dialquilhidrazonas de aldehídos en ditioacetales.

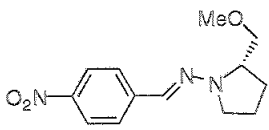
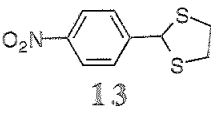
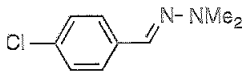
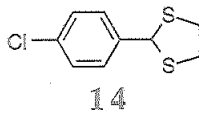
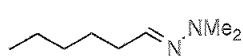
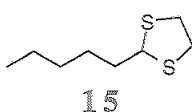
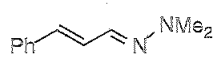
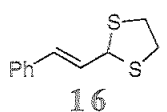
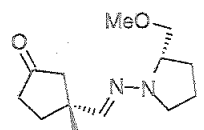
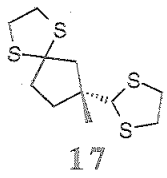
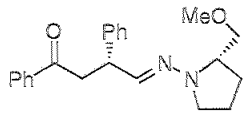
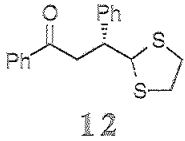
La importancia de los tioacetales cíclicos como grupos protectores del carbonilo en la síntesis de moléculas polifuncionales es bien conocida.⁵⁹ El interés adicional del procedimiento aquí desarrollado reside en que permite la transformación efectiva y directa de las hidrazonas en productos que, por poseer la función ditioacetal, podrían ser usados de nuevo en una secuencia sintética como equivalentes de acilo (a través de sus correspondientes derivados litiados) en reacciones nucleofílicas de formación de enlaces C-C.



Esquema 20

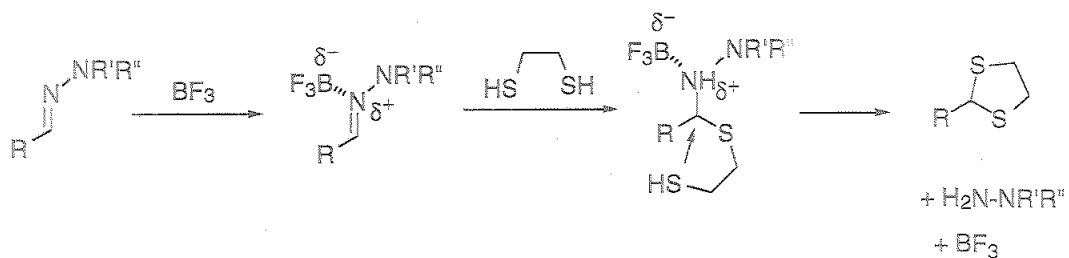
Los resultados de las reacciones de hidrazonas de aldehídos de distinta naturaleza con 1,2-etanoditiol se encuentran recogidos en la Tabla 7. Aunque el producto **12** se obtuvo empleando indistintamente trifluoruro de boro eterato ó *p*-TsOH como catalizador, los ensayos realizados sobre estas otras hidrazonas han indicado que los mejores resultados se obtienen con el primero de ellos. La reacción con hidrazonas de aldehídos aromáticos (entradas **1,2**), alifáticos (entradas **3, 5-7**) y α,β -insaturados (entrada **6**), permitió la obtención de los correspondientes etilenditioacetales **12-18** con excelentes rendimientos. En el caso de la hidrazona **4b** (entrada **5**) se observó en primer lugar la protección del grupo carbonilo como etilenditioacetal (c.c.f.), siendo esta especie la que reacciona con una segunda molécula de etanoditiol para originar finalmente el producto **17**.

Tabla 7. Transformación de *N,N*-dialquilhidrazonas de aldehídos en etilenditioacetales.

Entrada	Hidrazona	Ditioacetal	Rdto. (%)	tiempo reacción
1		 13	96	4d
2		 14	93	2d
3		 15	85	24h
4		 16	84	5d
5		 17	98	3d
6		 12	90 ^a 97 ^b	16h 3d

a) Empleando BF_3OEt_2 como catalizador. b) Empleando *p*-TsOH como catalizador.

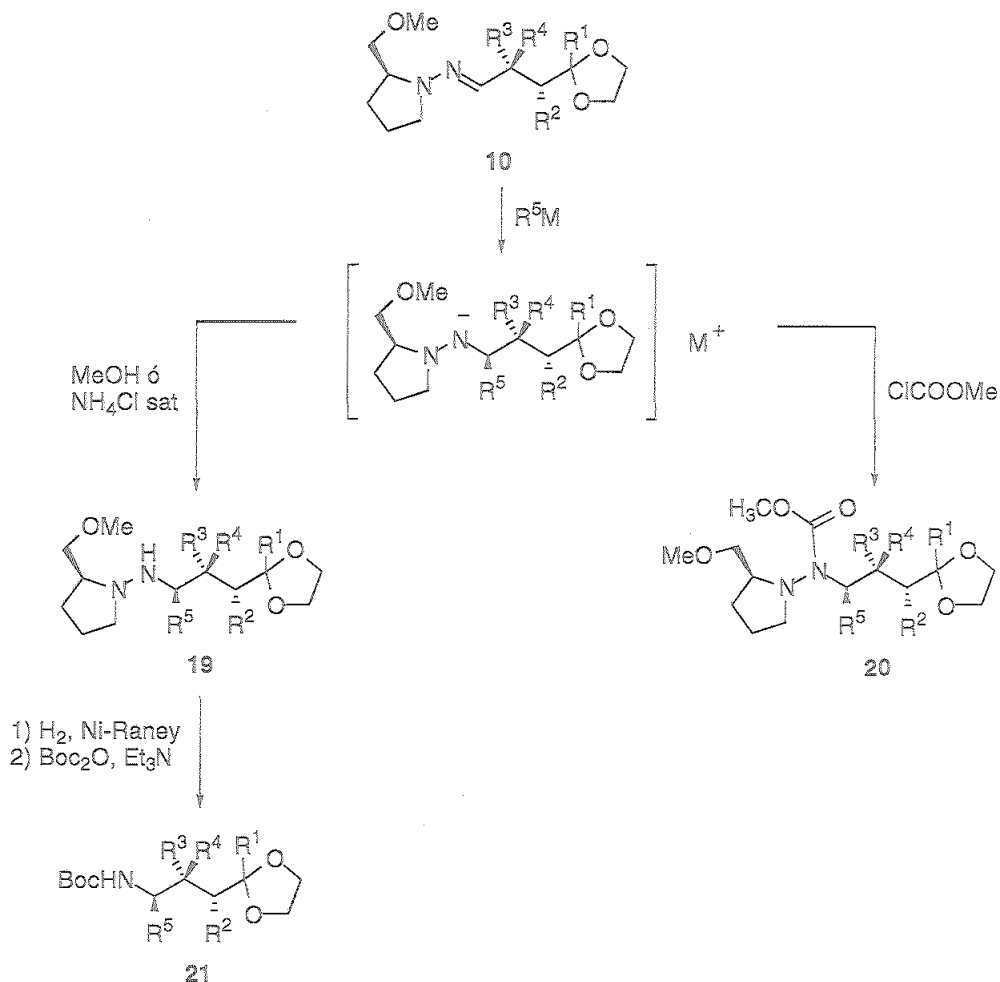
La transformación estudiada puede explicarse mediante el mecanismo representado en el Esquema 21, que supone la activación del sistema por una complejación inicial del nitrógeno imínico de la hidrazona con el ácido de Lewis⁶⁰ y posterior ataque nucleofílico del 1,2-etanoditiol.



Esquema 21

III.2.3.2. Adición 1,2 de reactivos organometálicos al doble enlace C-N de 4-oxohidrazonas etilencetales 10. Síntesis de 4-aminocetonas.

En una siguiente etapa de la investigación se ha estudiado la adición de reactivos organometálicos al doble enlace C=N de las 4-oxohidrazonas 10. Esta reacción ha permitido la creación de un segundo centro estereogénico contiguo con elevados rendimientos y selectividades. Las correspondientes hidrazinas 19, productos primarios de la reacción, resultaron ser inestables, y fueron aisladas en forma protegida como sus correspondientes carbamatos 20, o bien transformadas mediante hidrogenólisis en las 4-aminocetonas 21 (Esquema 22).



Esquema 22

III.2.3.2.1. Optimización de las condiciones de adición. Síntesis de los carbamatos 20.

La optimización de las condiciones de la reacción de adición se ha llevado a cabo considerando los resultados obtenidos en la síntesis de las hidrazinas protegidas como carbamatos por dos razones fundamentales. En primer lugar, al poseer todavía el centro estereogénico presente en el anillo de pirrolidina, todos los derivados obtenidos son diastereoisómeros entre sí y su estudio por RMN proporciona una información directa sobre la diastereoselectividad de la adición. Además su obtención en dos pasos (adición y protección *in situ*) es más simple que la de las aminas protegidas, cuya síntesis se realiza en tres etapas.

a) Influencia del reactivo organometálico.

Como ya se ha comentado en el Apartado III.2.2., se encuentran descritos en la literatura numerosos procedimientos de adición al doble enlace C=N empleando gran variedad de reactivos organometálicos bajo diferentes condiciones. Aunque los reactivos organocéricos (generados *in situ* a partir de RLi ó RMgX) suelen ser más suaves y en algunas ocasiones mejoran los rendimientos y las selectividades de la reacción, los resultados de la adición de los distintos reactivos organometálicos parecen depender en gran medida de la naturaleza del sustrato y del disolvente. Por este motivo se ha realizado en nuestro caso un estudio comparativo de los resultados de la adición de distintos reactivos organometálicos a las 4-oxohidrazonas etilendicetales **10**, tomando para ello como modelo la adición al cetal **10a**, con los resultados que se recogen en la tabla 8.

En el caso de las adiciones de MeLi y MeLi/CeCl₃ sobre el cetal **10a** se observó la formación de tres diastereoisómeros (entradas **1** y **2**), consecuencia de la racemización parcial en el centro contiguo al doble enlace C=N. Este problema se solucionó mediante el empleo de reactivos de Grignard debido a su menor basicidad (entrada **3**). En los ensayos realizados empleando MeMgBr/CeCl₃ (entrada **4**), tampoco se observó racemización, pero el rendimiento y la selectividad (semejante a la obtenida con MeLi/CeCl₃) fueron ligeramente inferiores. La adición de MeMgBr fue el método empleado para la reacción sobre otro aducto también fácilmente racemizable, el cetal **10c** (entrada **7**). En el caso de los cetales **10b** y **10e**, que poseen un carbono cuaternario en posición α al doble enlace C=N (y, por tanto, no pueden sufrir racemización), las hidrazinas correspondientes fueron obtenidas mediante adición de MeLi (entradas **5** y **8**). La reacción del cetal **10b** con MeMgBr no supuso una mejora del rendimiento o la selectividad de la reacción.

b) Proporción de los reactivos nucleófilos.

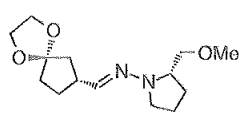
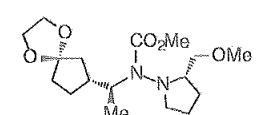
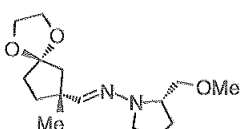
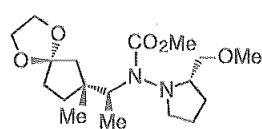
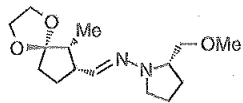
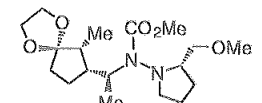
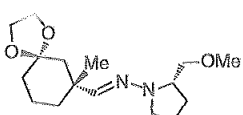
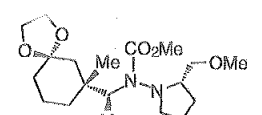
En el caso del MeLi es necesario de emplear un gran exceso de reactivo organometálico, ya que en los ensayos realizados empleando cantidades inferiores a 6 equivalentes no se da la reacción. Este hecho ha sido previamente observado en adiciones relacionadas.⁴² En el caso de MeLi/CeCl₃, basándonos en un estudio realizado por Denmark y col. sobre la influencia de la estequiometría del reactivo organocérico en la eficiencia y la selectividad de la reacción,⁴⁹ se utilizó una proporción MeLi:CeCl₃:hidrazona 6:2:1. Los mejores resultados para la adición de reactivos de Grignard se obtienen con 5 eq de MeMgBr y por último, la relación óptima MeMgBr:CeCl₃:hidrazona es 5:5:1.

c) Protección de las hidrazinas inestables.

Las hidrazinas fueron aisladas como sus correspondientes carbamatos mediante la adición *in situ* de cloroformiato de metilo recientemente destilado. Fue preciso el empleo de un gran exceso del reactivo (entre 10 y 12 equivalentes) al ser necesario neutralizar el exceso de reactivo organometálico. Es importante evitar las trazas de ácido en el reactivo, que, al igual que la elevada temperatura (conveniente para la obtención de espectros de RMN), favorecen la desprotección del grupo carbonilo. Los intentos de realizar la protección sobre la hidrazina libre, en lugar de sobre el correspondiente carbanión, fueron infructuosos. Esta observación indica que es crítico llevar a cabo la protección de la especie carbaniónica en ausencia total de humedad y posibles trazas de ácido.

Con las óptimas condiciones de reacción se sintetizaron los carbamatos 20 cuyos rendimientos y selectividades se encuentran recogidos en la tabla 8.

Tabla 8. Adición de organometálicos a los cetales 10. Síntesis de los carbamatos 20.

Entr.	Cetal 10, (ed ^a)	Carbamato 20 (isómero mayor.)	RM	Disolvente	Rdto. (%) ^b	relación estereoisómeros ^c
1	 10a, (95)	 (S,R,R)-20a	MeLi	THF	80	62:24:14
2			MeLi/CeCl ₃	THF	81	62:23:15
3			MeMgBr	tolueno	87 ^d	79:21
4			MeMgBr/CeCl ₃	THF	79	70:30
5	 10b, (≥98)	 (S,R,R)-20b	MeLi	THF	65	94:6
6			MeMgBr	tolueno		
7	 10c, (97°)	 (S,R,R)-20c	MeMgBr	tolueno	75	86:14
8	 10e, (85)	 (S,R,R)-20e	MeLi	THF	65	93:7

a) Expresado como ed de las correspondientes 4-oxohidrazonas 4. b) Rendimiento de la mezcla de estereoisómeros. c) Determinado por integración de algunas señales en los espectros de ¹H y ¹³C-RMN. d) Tras purificación mediante cromatografía en columna se obtienen los dos diastereoisómeros puros, rto mayoritario 69%, rto minoritario 18%; ed ≥98%. e) 90:10 de isómeros *cis/trans*.

Aunque el *ee* del aducto **20a** es moderado (entrada **3**), tras purificación mediante cromatografía en columna fue posible la separación total de ambos diastereoisómeros, obteniéndose compuestos ópticamente puros. Por otra parte, los excelentes valores de estereoselectividad observados en la síntesis de los carbamatos **20b** y **20d** pueden explicarse considerando un efecto cooperativo del centro cuaternario contiguo (par *matched*). Análogamente, el carbamato **20c** se obtiene como mezcla de dos diastereoisómeros en proporciones muy semejantes a las del aducto de partida, lo que nos permite afirmar que la selectividad de la adición es también excelente. En este caso podría nuevamente existir un efecto cooperativo del grupo Me en la posición 2 del anillo de ciclopentanona. Es interesante destacar que, considerando el proceso global de síntesis de **20c** a partir de la cetona α,β -insaturada **2c**, se ha logrado la creación tres nuevos centros estereogénicos contiguos con excelente selectividad, lo que demuestra la potencialidad sintética de la metodología.

III.2.3.2.2. Transcurso estereoquímico de la adición.

Para la asignación tentativa de la estereoquímica del centro estereogénico de nueva formación en los isómeros mayoritarios se ha aplicado el modelo previamente propuesto para la adición de reactivos organometálicos al doble enlace C-N de hidrazonas derivadas del SAMP.⁴⁸ Según este modelo la hidrazona, en el estado de transición, se desviaría de su conformación plana preferente para favorecer la complejación del átomo metálico con el nitrógeno imínico y con el oxígeno del grupo metoximetilo del anillo de pirrolidina, lo que aumentaría la rigidez conformacional (figura 7). En este modelo los pares de electrones libres del nitrógeno formarían un ángulo entre sí de 180° . El nucleófilo, es decir, el compuesto organometálico, se encontraría complejado debajo del plano del doble enlace C-N, y por tanto atacaría por la cara *re*, menos impedida desde el punto de vista estérico.

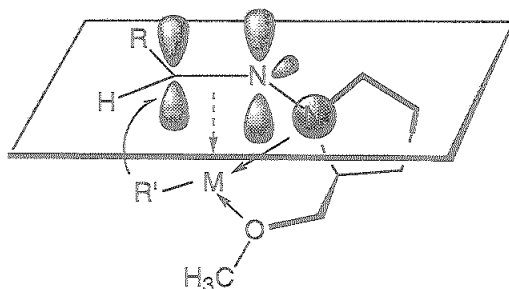
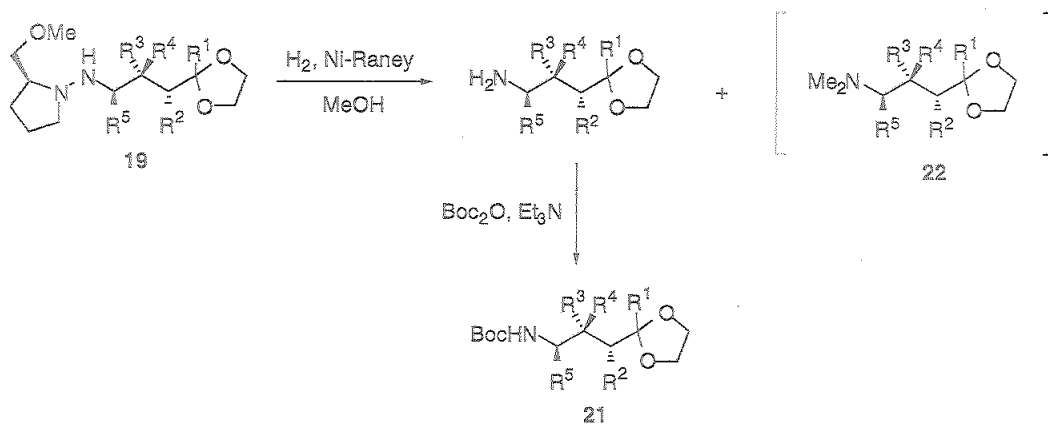


Figura 7

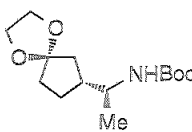
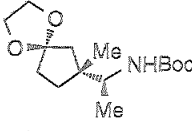
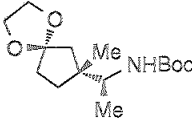
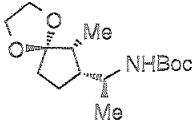
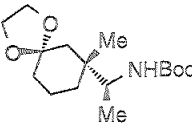
III.2.3.2.3. Síntesis de 4-aminocetonas.

La síntesis asimétrica de 4-aminocetonas a partir de las hidrazonas etilencetales **10** es el objetivo final del estudio de adición de reactivos organometálicos al enlace C=N. Las condiciones de adición empleadas, en cuanto a las características y proporciones del reactivo organometálico, han sido las optimizadas en el apartado III.2.3.2.1. para la síntesis de hidrazinas protegidas **20**. Tras la neutralización del carbanión resultante, la rotura del enlace N-N en condiciones reductivas (H₂, Ni-Raney) permitió obtener aminas ópticamente enriquecidas (Esquema 23). El empleo de Ni-Raney a pH neutro es imprescindible para minimizar la formación de aminas *N,N*-dimetiladas **22**, detectadas como subproductos de la reacción en estas condiciones, pero que resultan ser los productos mayoritarios a pH básico. El aislamiento directo de las aminas libres no fue posible, debido fundamentalmente a su volatilidad y a la imposibilidad de separación mediante cromatografía de otros subproductos de la reacción. La formación de la correspondiente base de Schiff mediante reacción con el *p*-nitrobenzaldehído,⁴⁸ no fue adecuada, debido a que la desprotección del grupo carbonilo en las condiciones de regeneración de la amina libre originó una mezcla de productos. Finalmente, la protección *in situ* del grupo amino empleando di-*t*-butildicarbonato (Boc₂O) en presencia de Et₃N, permitió la obtención de las aminas protegidas **21** con excelentes resultados. Los rendimientos globales y las selectividades de la reacción se encuentran recogidos en la tabla 9.



Esquema 23

Tabla 9. Síntesis de las aminas 21.

entrada	Amina 21	reactivo organometálico	Rdto. (%) ^a	relación estereoisóm. ^b
1		MeMgBr	21a, 60	74:26
2		MeLi	21b, 65	93:7
3		MeMgBr	21b, 60	91:9
4		MeMgBr	21c, 53	
5		MeLi	21d,	

a) A partir de la hidrazona 10 (tres etapas). b) Determinado mediante integración de algunas señales en los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

Las aminas 21a y 21c fueron sintetizadas empleando MeMgBr como reactivo organometálico, con objeto de evitar la posible racemización en el del centro estereogénico adyacente al enlace C=N de las hidrazonas de partida (apartado III.2.3.2.1.). Con objeto de determinar la diferencia de reactividad del MeLi y MeMgBr sobre sustratos no enolizables, se realizaron ensayos de adición de ambos reactivos sobre la hidrazona 10b en la síntesis de la amina 21b (entradas 2 y 3 de la tabla 9). Se observó que, en este caso, el empleo de MeMgBr supone una ligera disminución tanto en el rendimiento como en la selectividad de la reacción.

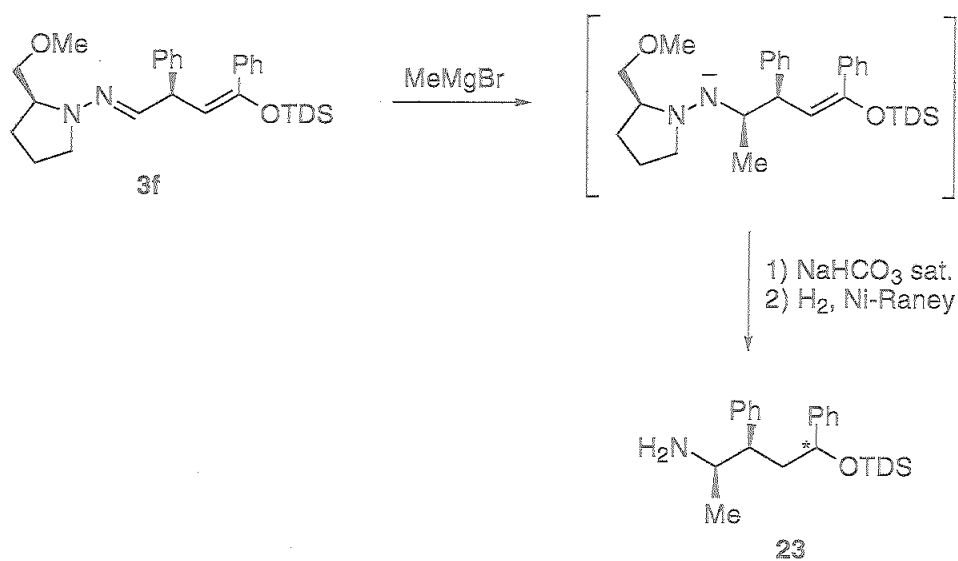
Existen algunos ejemplos en la bibliografía⁴² en los que se observó durante el proceso de hidrogenolisis una racemización parcial del centro estereogénico formado en la reacción de adición de organometálicos. Sin embargo, dado que la selectividad observada en la formación de las aminas 21 es análoga a la observada en la síntesis de sus carbamatos correspondientes, es posible descartar la existencia de racemización en este caso.

III.2.4. Ensayos de adición de reactivos organometálicos al C=N de los sililenoéteres 3.

Debido a los infructuosos intentos de protección del grupo carbonilo en el aducto de Michael 4f derivado de la *trans*-chalcona (Apartado III.2.3.1), se realizaron ensayos de adición de reactivos organometálicos sobre el correspondiente sililenoéter 3f, que ya presenta el carbonilo convenientemente protegido.

Aunque la reacción de adición tiene lugar, los intentos de aislamiento de la hidrazina libre revelaron su carácter altamente inestable. Se realizaron ensayos de protección sobre el carbanión intermedio empleando cloroformiato de metilo, anhídrido trifluoroacético ó cloruro de acetilo sin resultados positivos. La adición *in situ* de fluoruro de tetrabutilamonio permitió la desprotección del sililenoéter, pero la correspondiente 4-oxohidrazina resultó ser también inestable. Finalmente se llevó a cabo la hidrogenolisis de la hidrazina libre con objeto de aislar la correspondiente 4-sililoxi-3-enoamina. El análisis de los productos de reacción en estos experimentos preliminares ha demostrado que en las condiciones reductivas de la hidrogenolisis no sólo se rompe el enlace N-N sino que también se hidrogena el doble enlace C=C del sililenoéter, obteniéndose como producto mayoritario de la reacción el 1,4-aminoalcohol *O*-trialquilsililado 23 (Esquema 24). Los intentos de protección *in situ* con $\text{Boc}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$ no dieron resultados satisfactorios. El rendimiento obtenido en estas reacciones es aún moderado (aproximadamente un 30%, tres etapas), fundamentalmente debido a la gran volatilidad de los productos finales y a las dificultades para su aislamiento mediante cromatografía en columna.

En una investigación en curso se está abordando la optimización de estas reacciones de adición a los sililenoéteres 3. Es importante destacar que, según los resultados preliminares, en los que se obtienen sólo mezcla de dos diastereoisómeros en proporciones 88:12, la reducción del enlace C=C debe ocurrir de manera estereoselectiva, por lo cual, el proceso global permitiría la síntesis diastereoselectiva de 1,4-aminoalcoholes que contienen tres centros estereogénicos de nueva creación.



Esquema 24

IV. PARTE EXPERIMENTAL

IV.1. Métodos generales.

Las evaporaciones de disolventes se han realizado a presión reducida y a temperaturas inferiores a 40°C.

Para las reacciones llevadas a cabo en atmósfera inerte se ha utilizado N₂ comercial calidad "U" y Ar comercial calidad "N-48".

Las ozonolisis se han realizado empleando un generador de ozono *Fischer 502* alimentado por O₂ comercial calidad "N-50".

El seguimiento de las reacciones se ha realizado por control cualitativo mediante cromatografía sobre capa fina (c.c.f.), empleando cromatoplasmas de aluminio prefabricadas *Alugram®Sil. G/V₂₄₅ Merck* de 0.25 mm de espesor. La detección de las sustancias se realizó por exposición de las cromatoplasmas a una fuente de luz UV ($\lambda=254$ nm) y mediante el empleo de revelador de anisaldehído (450 mL de EtOH al 96%, 25 mL de anisaldehído, 25 mL de H₂SO₄ y 1 mL de AcOH).

La purificación de los compuestos obtenidos se ha llevado a cabo por cromatografía en columna empleando como relleno silica-gel *Merck 60* (tamaño de poro 0.040-0.063 nm y 0.063-0.200 nm/70-230 mesh ASTM) y eluyendo por gravedad (en ocasiones ayudada por una ligera presión).

La determinación de las proporciones en las mezclas de estereoisómeros se ha llevado a cabo empleando distintos métodos:

- Método A: Integración en algunas señales de los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

- Método B: Experimentos de desplazamiento en espectros de ¹H-RMN realizados en CDCl₃ empleando (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol como codisolvente.

- Método C: Formación de cetales derivados del (2*R*,3*R*)-2,3-butanodiol y determinación de sus excesos diastereoméricos mediante integración de algunas señales de los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

- Método D: Experimentos de desplazamiento en espectros de ¹H-RMN realizados en CDCl₃ empleando Eu(hfc)₃ (tris[3-(heptafluoropropilhidroximetileno)-d-canforato] de europio (III)) como codisolvente.

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

Los poderes rotatorios ($[\alpha]_D$) se han medido a temperatura ambiente con un espectropolarímetro *Perkin-Elmer 241 MC*, empleando luz amarilla de Na ($\lambda=589$ nm) y celda de 1 dm.

Los análisis elementales se han realizado en el Instituto Químico de Sarriá (Barcelona), en el Departamento de Química Analítica de la Facultad de Química de la Universidad de Sevilla y en el Instituto de Investigaciones Químicas, CSIC-USE de Sevilla.

La difracción de Rayos X se ha llevado a cabo en el Departamento de Física de la Materia Condensada de la Facultad de Física de la Universidad de Sevilla.

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN) se han registrado en espectrómetros *Brucker AMX 300* (300 MHz) y *Brucker AMX 500* (500 MHz). Se han usado disoluciones en CDCl_3 (comercial o bidestilado sobre P_2O_5 y K_2CO_3) y $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$. La asignación de las señales se ha completado mediante la realización de experimentos de correlación homonuclear 2D COSY. Los valores de desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm, usando como referencia interna el disolvente (en el caso de $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ y el CDCl_3 bidestilado) o tetrametilsilano (TMS) para el CDCl_3 comercial; los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete) y m (multiplete).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 (^{13}C -RMN) se han registrado a 75.5 o 125.5 MHz en espectrómetros *Brucker AMX 300* y *Brucker AMX 500* respectivamente. Se han usado los disolventes y referencias internas indicados para los espectros de ^1H -RMN. Para la interpretación

de algunos espectros se han realizado experimentos de correlación heteronuclear carbono-protón (HETCOR).

Los espectros de masas (EM) se han realizado en los espectrómetros *Kratos MS-80 RFA* y *AutoSpec*. Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos calentada de 30 a 280°C. La temperatura de la fuente de ionización fue de 150 a 250°C, según las experiencias realizadas, que fueron las siguientes:

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

-FAB⁺ (bombardeo de átomos acelerados). Se ha empleado gas Argón y/o Xenón. Velocidad de barrido 3s/dec y voltaje acelerador de 4KV en la fuente. Voltaje acelerador de 7KV en el cañon de Argón y/o Xenón; 1mA, 2×10⁻⁴ mbar. Resolución 1000 o 10000 (HRFAB). Las matrices usadas fueron tioglicerol y 3-nitrobencilalcohol. Como agente de cationización se usó NaI.

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

IV.2. Materias primas.

IV.2.1. Productos comerciales.

Se han empleado los siguientes:

Ácido clorhídrico (*Panreac*)
Ácido *m*-cloroperbenzoico (41% de H₂O) (*Merck*)
Ácido sulfúrico (*Panreac*)
Ácido *p*-toluensulfónico (*Aldrich*)
(*R*)-(-)-1-(9-Antril)-2,2,2-trifluoroetanol (*Merck*)
Bencilidenacetofenona (*trans*-chalcona) (*Aldrich*)
Bicarbonato sódico (*Panreac*)
Bisulfito sódico (*Aldrich*)
Bromuro de metilmagnesio (disolución 3M en éter) (*Aldrich*)
(2*R*,3*R*)-2,3-Butanodiol (*Aldrich*)
Butillitio (disolución 1.6M en hexano) (*Aldrich*)
Carbonato potásico (*Panreac*)
Cianato potásico (*Aldrich*)
Ciclopentenona (*Aldrich*)
Cloroformiato de metilo (*Aldrich*)
Cloruro de cerio (III) (*Aldrich*)
Cloruro sódico (*Panreac*)
Dicromato sódico (*Panreac*)
4,4-Dimetilciclohexenona (*Aldrich*)
Di-*terc*-butil-dicarbonato (*Fluka*)
Etanodiol (*Aldrich*)
1,2-Etanodítil (*Fluka*)
Trans-4-Fenil-3-buten-2-ona (*Aldrich*)
Fluoruro de tetrabutilamonio (disolución 1M en THF) (*Aldrich*)
Formiato de metilo (*Aldrich*)
Hidróxido de potasio (*Panreac*)
Hidróxido de sodio (*Panreac*)
Hidruro sódico (80% en dispersión mineral) (*Aldrich*)
Hipoclorito de calcio (*Fluka*)
3-Metilciclohexenona (*Aldrich*)
2-Metilciclopentenona (*Aldrich*)
3-Metilciclopentenona (*Aldrich*)
Metillitio (disolución 1.6M en Et₂O) (*Aldrich*)
Monoperoxifalato de magnesio (MMPP.6H₂O) (*Aldrich*)
Ni-Raney (50% en H₂O) (*Aldrich*)

L-Prolina (*Aldrich*)

Sulfato magnésico anhidro (*Panreac*)

Sulfato sódico anhidro (*Panreac*)

Sulfito sódico anhidro (*Panreac*)

Sulfuro de metilo (*Aldrich*)

Trietilamina (*Merck*)

Triflato de dimetiltexilsililo (*Aldrich*)

Trifluoruro de boro eterato (*Fluka*)

Tris[3-(heptafluoropropilhidroximetileno)-d-canforato] de europio (III) (*Merck*)

Yoduro de metilo (*Aldrich*)

IV.2.2. Disolventes y reactivos.

- Benceno y tolueno

-Se han usado siempre destilados sobre Na.

- CH_2Cl_2

Se ha obtenido mediante destilación sobre CaCl_2 .

- Éter y éter de petróleo

Se han usado siempre destilados sobre Na.

- Metanol

Se ha empleado siempre destilado.

- Reactivo de Jones

Se preparó disolviendo 50 g (0.168 mol) de dicromato sódico dihidrato en 150 mL de agua. Lentamente se añadieron 38 mL de ácido sulfúrico concentrado, se enfrió la disolución y se diluyó a 250 mL en un matraz aforado.

- THF

Se ha empleado siempre recién destilado sobre Na (con benzofenona como indicador).

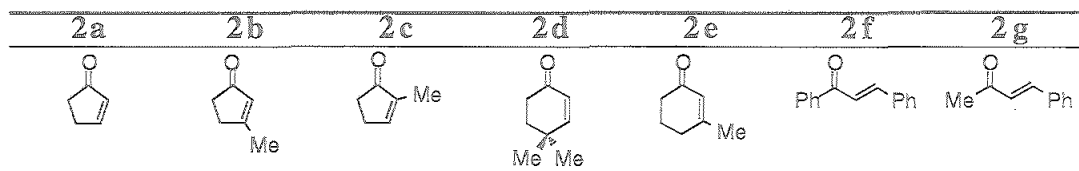
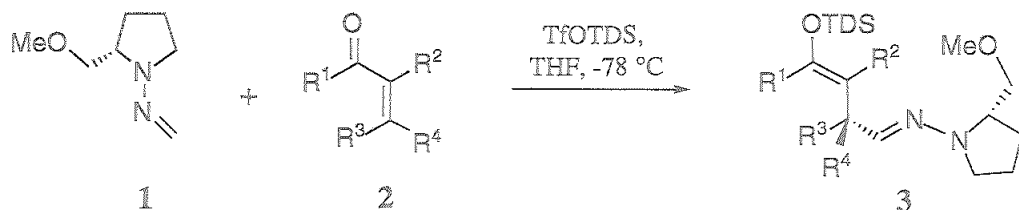
IV.2.3. Sustancias de partida.

Se han preparado según procedimientos descritos en la literatura:

- (-)-(S)-1-Metilenamino-2-metoximetilpirrolidina.⁵

IV.3. Adición de la hidrazona del formaldehído de la (*S*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina (SAMPHF) a las cetonas α,β -insaturadas 2.

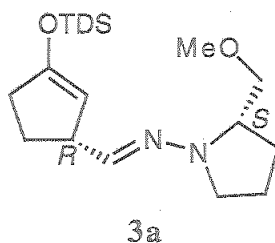
IV.3.1. Síntesis de los sililenoéteres 3.



Procedimiento general:

A una disolución de la cetona α,β -insaturada 2 (5 mmol) en THF seco (5 mL), bajo atmósfera de argón y enfriada a -78°C , se añade triflato de texildimetilsililo (1.41 mL, 5.5 mmol). A esta mezcla se añade gota a gota una disolución de SAMPHF (1) (0.89 mL, 6.25 mmol) en THF seco (7.5 mL), previamente enfriada a -78°C . El avance de la reacción se controla por c.c.f., determinándose que es prácticamente instantánea. Al cabo de 15 min se añade NaHCO_3 (s, 0.5 g) y se permite que la mezcla alcance temperatura ambiente. Se diluye con Et_2O (50 mL) y se lava con H_2O (2×30 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 , se concentra a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo), obteniéndose los correspondientes sililenoéteres 3. El compuesto 3g fue detectado pero su descomposición en el proceso de purificación impidió su caracterización.

IV.3.1.1. (2*S*)-1-[(1*R*)-(3-Dimetiltexilsililoxiciclopent-2-enil)-metilenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina (3a).



La reacción se lleva a cabo partiendo de 2a, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.1. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:6) conduce al compuesto 3a.

Rend.: 1.25 g, 68%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -13.2^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ed 95%.[†]

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2959 f, 2872 m, 1641 f, 1466 f, 1259 f, 1100 m y 838 m.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Tabla 10.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Tabla 11.

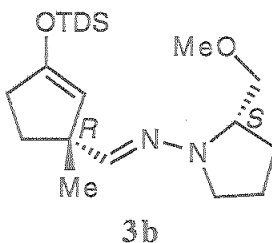
EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 366 (13%, M⁺), 321 (53, M⁺-CH₂OCH₃), 251 (36, M⁺-Texilo-2Me), 224 (30), 73 (100), 44 (27).

Análisis elemental:

- Calculado para C₂₀H₃₈N₂O₂Si: C, 65.52; H, 10.45; N, 7.64.

- Encontrado: C, 65.31; H, 10.80; N, 7.33.

IV.3.1.2. (2*S*)-1-[(1*R*)-(3-Dimetiltexilsililoxi-1-metilciclopent-2-enil)metilenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina (3b).



La reacción se lleva a cabo partiendo de 2b, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.1. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:15) conduce al compuesto 3b.

[†] Expresado como ed del compuesto 4a.

Rend.: 1.45 g, 76%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -36.1^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ed $\geq 98\%$.[†]

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2959 f, 2872 f, 1643 f, 1460 m, 1252 f, 1090 f y 833

m.

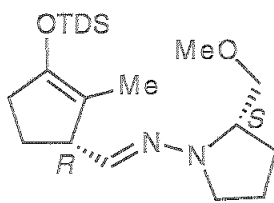
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Tabla 10.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Tabla 11.

EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 380 (26%, M⁺), 365 (36, M⁺-CH₃), 335 (100, M⁺-CH₂OCH₃), 252 (8), 239 (30), 193 (19), 73 (44).

EM (AR): *m/z* calculado para C₂₁H₄₀N₂O₂Si 380.2859, encontrado 380.2857, error=-0.0001%.

IV.3.1.3. (2S)-1-[(1R)-(3-Dimetiltexilsililoxi-2-metilciclopent-2-enil)metilenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina (3c).



3c

La reacción se lleva a cabo partiendo de 2c, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.1. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:5) conduce al compuesto 3c.

Rend.: 1.46 g, 77%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} +23.1^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ed 97%, determinado mediante el método A descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2959 f, 2872 m, 1686 m, 1456 m, 1381 m, 1090 f y 835 m.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Tabla 10.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Tabla 11.

EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 380 (16%, M⁺), 335 (41, M⁺-CH₂OCH₃), 265 (100, M⁺-Texilo-2Me), 181 (10), 154 (15), 116 (10), 73 (76).

EM (AR): *m/z* calculado para C₂₁H₄₀N₂O₂Si 380.2859, encontrado 380.2859, error=0.0000%.

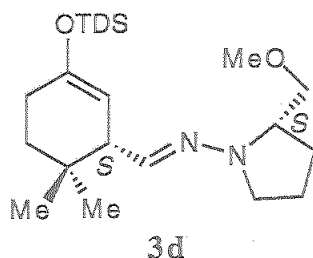
Análisis elemental:

- Calculado para C₂₁H₄₀N₂O₂Si: C, 66.26; H, 10.59.

- Encontrado: C, 66.32; H, 10.70.

[†] Expresado como ed del compuesto 4b.

IV.3.1.4. (2*S*)-1-[(1*S*)-(6,6-Dimetil-3-dimetiltexilsililoxiciclohex-2-enil)metilenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina (3d).



La reacción se lleva a cabo partiendo de **2d**, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.1. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:15→1:10) conduce al compuesto **3d**.

Rend.: 1.70 g, 83%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} +11.6^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ed 94%.[†]

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2960 m, 2930 m, 2868 m, 1665 m, 1464 m, 1387 d, 1368 d, 1258 m, 1090 f y 833 m.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Tabla 10.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Tabla 11.

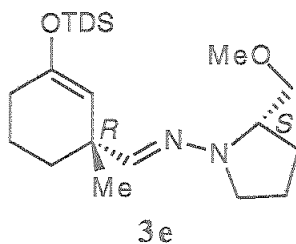
EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 408 (22%, M⁺), 363 (56, M⁺-CH₂OCH₃), 293 (56), 73 (100).

Análisis elemental:

- Calculado para C₂₃H₄₄N₂O₂Si: C, 67.59; H, 10.85; N, 6.85.

- Encontrado: C, 67.66; H, 10.90; N, 6.66.

IV.3.1.5. (2*S*)-1-[(1*R*)-(3-Dimetiltexilsililoxi-1-metilciclohex-2-enil)metilenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina (3e).



La reacción se lleva a cabo partiendo de **2e**, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.1. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:10) conduce al compuesto **3e**.

[†] Expresado como ed del compuesto **4d**.

Rend.: 1.62 g, 82%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -36.8^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ed 85%.[†]

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2967 d, 2870 d, 1657 d, 1456 m, 1258 m, 1092 f y 800 m.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Tabla 10.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Tabla 11.

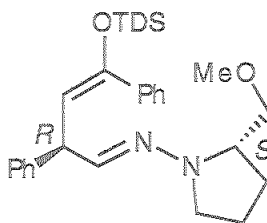
EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 394 (8%, M⁺), 379 (25, M⁺-CH₃), 349 (100, M⁺-CH₂OCH₃), 266 (6), 253 (31).

Análisis elemental:

- Calculado para C₂₂H₄₂N₂O₂Si: C, 66.95; H, 10.73; N, 7.10.

- Encontrado: C, 66.89; H, 11.05; N, 7.00.

IV.3.1.6. (2*S*)-1-[(2*R*)-(2,4-Difenil-4-dimetiltexilsililoxi-3-butenilidenamino)]-2-(metoximetil)pirrolidina (3f).



3f

La reacción se lleva a cabo partiendo de 2f, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.1. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:10) conduce al compuesto 3f.

Rend.: 1.85 g, 75%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -49.6^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ed $\geq 98\%$.^{††}

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3082 d, 3059 d, 3026 d, 2959 m, 2870 m, 1645 m, 1599 m, 1493 m, 1462 m, 1447 m, 1256 m, 1090 f, 768 m y 698 m.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Tabla 10.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Tabla 11.

EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 492 (49%, M⁺), 447 (57, M⁺-CH₂OCH₃), 292 (56), 105 (19), 73 (100).

Análisis elemental:

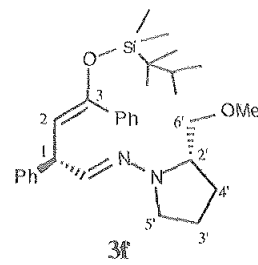
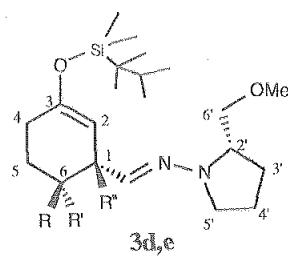
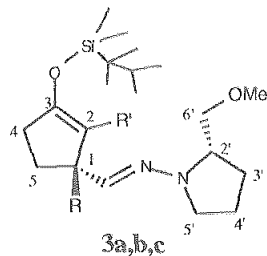
- Calculado para C₃₀H₄₄N₂O₂Si: C, 73.12; H, 9.00; N, 5.68.

- Encontrado: C, 73.24; H, 8.80; N, 5.45.

[†] Expresado como ed del compuesto 4e.

^{††} Expresado como ed del compuesto 4f.

Tabla 10. Datos de ¹H-RMN de los silienoléteres 3a-f.



Comp	CH=N	H-1	H-2	2H-4	H-5a	H-5b	2H-6	CH ₃ -C(1)	CH ₃ -C(2)	(CH ₃) ₂ C(6)	2 Ph-
3a	6.49d	3.35-3.43m	4.57dd	2.27-2.31m	2.13-2.17	1.62-1.79m	—	—	—	—	—
3b	6.62s	—	4.53t	2.25-2.37m	2.04ddd	1.62-1.68m	—	1.18s	—	—	—
3c	6.45d	3.16-3.23m	—	2.26-2.33m	2.11ddd	1.64-1.71m	—	—	1.50- 1.51m	—	—
3d	6.47d	2.65-2.67m	4.72d	1.40-2.06m	1.40-2.06m	1.40-2.06m	—	—	—	0.85-0.96m	—
3e	6.53s	—	4.70s	1.24-2.00m	1.24-2.00m	1.24-2.00m	1.24-2.00m	1.10s	—	—	—
3f	6.82d	4.96dd	5.54d	—	—	—	—	—	—	—	7.60-7.30m

Comp	H-2'	2H-3', 2H-4'	H-5'a	H-5'b	H-6'a	H-6'b	OMe	2Me-Si	4Me de textiló	CH de textiló
3a	3.35-3.43m	1.62-1.96m	3.35-3.43m	2.68-2.73m	3.58dd	3.43dd	3.39s	0.14s, 0.21s	0.87-0.92m	1.66m
3b	3.25-3.35m	1.74-1.97m	3.25-3.35m	2.63-2.70m	3.61dd	3.44dd	3.38s	0.19s	0.87-0.90m	1.62-1.68m
3c	3.37-3.41m	1.77-1.96m	3.30-3.34m	2.71-2.77m	3.57dd	3.43dd	3.37s	0.13s, 0.16s	0.87-0.92m	1.68m
3d	3.37-3.40m	1.40-2.06m	3.37-3.40m	2.67-2.71m	3.57dd	3.43dd	3.38s	0.17s	0.85-0.96m	1.40-2.06m
3e	3.24-3.34m	1.24-2.00m	3.24-3.34m	2.60-2.69m	3.59dd	3.43dd	3.36s	0.16s, 0.17s	0.86-0.90m	1.24-2.00m
3f	3.43-3.47m	1.75-2.14m	3.43-3.47m	2.88-2.93m	3.80dd	3.62dd	3.53s	0.17s, 0.28s	1.01-1.11m	1.75-2.14m

Continuación Tabla 10.

Comp	$J_{\text{ClH=N,1}}$	$J_{1,2}$	$J_{1,5a}$	$J_{2,4}$	$J_{4a,5a}$	$J_{4b,5a}$	$J_{5a,5b}$	$J_{2',6'a}$	$J_{2',6'b}$	$J_{6'a,6'b}$	$J_{\text{CH(Me)2}}$
3a	7.25	1.75 ^a	--	3.7 ^a	--	--	--	3.7	6.9	9.0	6.9
3b	--	--	--	1.6	8.6 ^b	6.3 ^b	12.7	3.6	7.0	9.2	--
3c	7.5	--	9.0	--	9.0 ^c	5.2 ^c	14.0	3.3	6.8	8.8	6.8
3d	7.7	3.6	--	--	--	--	--	3.8	6.9	9.1	--
3e	--	--	--	--	--	--	--	3.6	6.9	9.1	--
3f	5.9	10.0	--	--	--	--	--	3.2	6.9	8.9	--

a) Espectros realizados en CDCl_3 ; valores de δ en ppm referidos al TMS. b) Valores intercambiables.

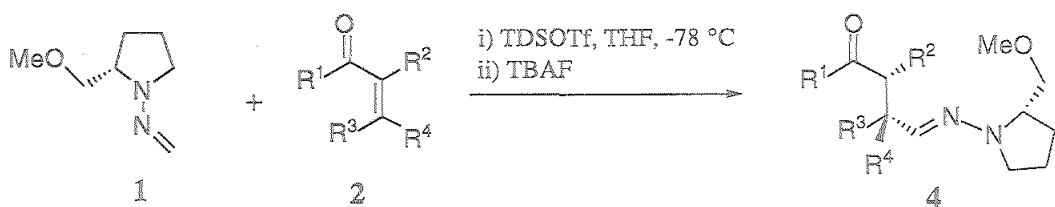
Tabla 11. Datos de ^{13}C -RMN de los sililenoléteres 3a-f.

Comp	CH=N	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH ₃ C(1)	CH ₃ C(2)	(CH ₃) ₂ C(6)
3a	143.2	45.6	104.0	156.4	33.2	27.1	—	—	—	—
3b	145.5	48.2	110.5	154.4	32.9	34.5	—	25.4	—	—
3c	142.8	48.8	113.7	148.2	32.7	25.9	—	—	10.6	—
3d	140.8	48.6	104.9	150.2	35.2 ^a	27.7 ^a	31.3	—	—	27.4, 23.9
3e	145.6	38.6	111.8	150.1	34.4	29.7 ^b	19.4 ^b	26.9	—	—
3f	138.5	44.9	111.6	149.6	—	—	—	—	—	—

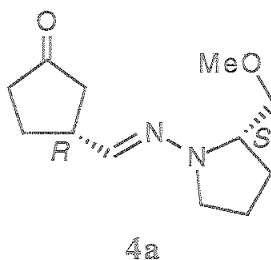
Comp	2Ph-	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	OMe	2Me-Si	4Me de texilo	CH de texilo	C cuatern. de texilo
3a	—	63.4	26.5	22.0	50.3	74.7	59.1	-2.8	20.0, 18.4	34.0	24.9
3b	—	63.4	26.4	21.8	49.9	74.6	59.0	-2.8	20.0, 18.4	34.0	24.9
3c	—	63.4	26.5	22.0	50.4	74.6	59.1	-2.0	20.0, 18.4	33.9	24.9
3d	—	63.5	26.4	22.0	50.8	74.8	59.1	-2.5	20.0, 18.4	33.9	24.7
3e	—	63.4	26.3	21.8	49.8	74.5	59.0	-2.5, -2.6	20.0, 18.4	33.9	24.7
3f	143.0, 139.8, 128.8, 127.8, 127.7, 127.5, 126.3, 126.0	63.3	26.4	21.8	49.6	74.5	59.1	-2.0, -1.9	20.3, 20.2, 18.6, 18.5	33.8	25.1

a) y b) Asignaciones intercambiables. c) Espectros realizados en CDCl_3 ; valores de δ en ppm referidos al TMS.

IV.3.2. Síntesis de las 4-oxohidrazonas 4.

Procedimiento general:

A una disolución de la cetona α,β -insaturada **2** (5 mmol) en THF seco (5 mL), bajo atmósfera de argón y enfriada a -78°C , se añade triflato de texildimetilsililo (1.41 mL, 5.5 mmol). A esta mezcla se añade gota a gota una disolución de SAMPHF (**1**) (0.89 mL, 6.25 mmol) en THF seco (7.5 mL) previamente enfriada a -78°C . El avance de la reacción se controla por c.c.f., determinándose que es prácticamente instantánea. Al cabo de 15 min se adiciona lentamente fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 5.5 mL, 5.5 mmol) y se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente. Se controla por c.c.f. hasta la total desaparición del sililenoléter. La mezcla se diluye con éter (50 mL) y se lava con H_2O (2×30 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo), obteniéndose las correspondientes 4-oxohidrazonas **4**.

IV.3.2.1. (2S)-2-(Metoximetil)-1-[(1R)-(3-oxociclopentil)metileno]amino]pirrolidina (**4a**).

La reacción se lleva a cabo partiendo de **2a**, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.2. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:4 \rightarrow 1:1) conduce al compuesto **4a**.

Rend.: 0.72 g, 69%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -112.5^\circ$ (*c* 1, CHCl_3), ed 95%, determinado mediante el método A, descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2963 m, 2880 m, 2828 m, 1742 f, 1601 d y 1460 m.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): Tabla 12.

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

EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 224 (5%, M^+), 179 (100, $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 123 (2), 70 (18), 55 (12).

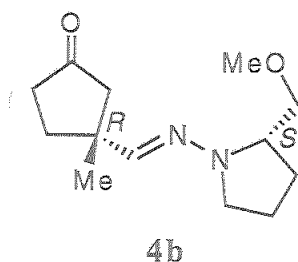
EM (AR), *m/z* calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 224.1525, encontrado 224.1524, error=0.0000%.

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 64.26; H, 8.99.

- Encontrado: C, 63.84; H, 9.42.

IV.3.2.2. (2*S*)-1-[(1*R*)-(1-Metil-3-oxociclopentil)metilenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina (4b).



La reacción se lleva a cabo partiendo de 2b, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.2. La purificación mediante cromatografía en columna (éter de petróleo 1:2) conduce al compuesto 4b.

Rend.: 0.95 g, 80%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -210.4^\circ$ (*c* 1, CHCl_3); ed $\geq 98\%$, determinado mediante el método A, descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2959 m, 2876 m, 2828 m, 1742 f, 1648 d y 1456 m.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): Tabla 12.

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

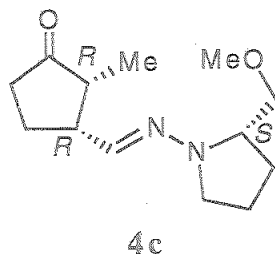
EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 238 (8%, M^+), 193 (100, $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 137 (2), 70 (8).

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 65.51; H, 9.30; N, 11.75.

- Encontrado: C, 65.49; H, 9.56; N, 11.42.

IV.3.2.3. (2S)-1-[(1R,2R)-(2-Metil-3-oxociclopentil)metilnamino]-2-(metoximetil)pirrolidina (4c).



La reacción se lleva a cabo partiendo de 2c, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.2., aunque en este caso al añadir el TBAF se mantiene la reacción a -20°C hasta la completa transformación del sililenoéter 3c en el aducto 4c. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:3) conduce al aducto 4c.

Rend.: 0.98 g, 82%; sirupo; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -69.9^{\circ}$ (c 1, CHCl_3), ed 97%, mezcla 90:10 de isómeros *cis* y *trans*, ambas proporciones determinadas mediante el método A descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2964 m, 2875 m, 2832 d, 1740 f y 1454 m.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): Tabla 12.

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

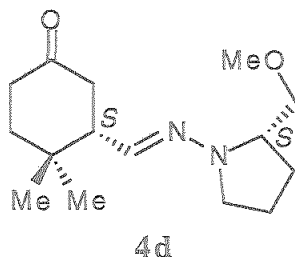
EM (IE), m/z (intensidad relativa): 238 (4%, M^+), 193 (100, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$), 96 (2), 70 (10).

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 65.51; H, 9.30; N, 11.75.

- Encontrado: C, 65.71; H, 9.58; N, 12.02.

IV.3.2.4. (2S)-1-[(1S)-(2,2-Dimetil-5-oxociclohexil)metilnamino]-2-(metoximetil)pirrolidina (4d).



La reacción se lleva a cabo partiendo de **2d**, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.2. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:4→1:1) conduce al compuesto **4d**.

Rend.: 1.05 g, 79%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -76.3^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ed 94%, determinado mediante el método A, descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2961 m, 2926 m, 2876 m, 2828 m, 1713 f, 1597 d, 1456 m y 1437 m.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Tabla 12.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Tabla 13.

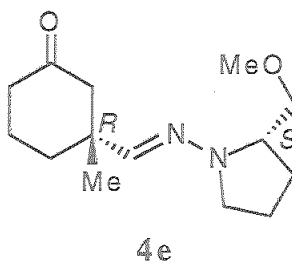
EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 266 (4%, M⁺), 221 (100, M⁺-CH₂OCH₃), 96 (8), 83 (21), 70 (49).

Análisis elemental:

- Calculado para C₁₅H₂₆N₂O₂: C, 67.63; H, 9.84; N, 10.52.

- Encontrado: C, 67.39; H, 9.99; N, 10.40.

IV.3.2.5. (2*S*)-1-[(1*R*)-(1-Metil-3-oxociclohexil)metilenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina (**4e**).



La reacción se lleva a cabo partiendo de **2e**, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.2. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:4) conduce al compuesto **4e**.

Rend.: 1.09 g, 86%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -164.5^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ed 85%, determinado mediante el método A, descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2959 m, 2926 m, 2876 m, 1740 m y 1454 d.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Tabla 12.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Tabla 13.

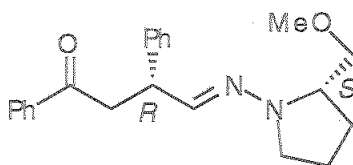
EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 252 (4%, M⁺), 207 (100, M⁺-CH₂OCH₃), 111 (3), 83 (3), 70 (10).

Análisis elemental:

- Calculado para C₁₄H₂₄N₂O₂: C, 66.66; H, 9.58; N, 11.10.

- Encontrado: C, 66.65; H, 9.84; N, 11.36.

IV.3.2.6. (2*S*)-1-[(2*R*)-2,4-Difenil-4-oxo-butilidenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina (4f).



4f

La reacción se lleva a cabo partiendo de 2f, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.2. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:20→1:4) conduce al compuesto 4f.

Rend.: 1.33 g, 76%; sólido cristalino; p.f. 71-72°C; $[\alpha]_D^{22} -203.7^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ed ≥98%, determinado mediante el método A, descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (KBr, cm⁻¹): 3025 d, 2980 d, 2909 d, 2884 d, 1665 f, 1597 m 1580 m, 748 f y 694 f.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Tabla 12.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Tabla 13.

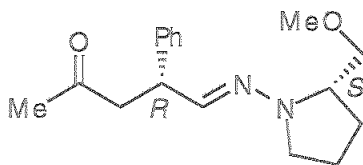
EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 350 (9%, M⁺), 305 (18, M⁺-CH₂OCH₃), 218 (45), 105 (77, M⁺-PhCO), 77 (30, Ph), 70 (100).

Análisis elemental:

- Calculado para C₂₂H₂₆N₂O₂: C, 76.27; H, 6.40; N, 8.09.

- Encontrado: C, 76.11; H, 6.24; N, 7.74.

IV.3.2.7. (2*S*)-1-[(2*R*)-2-Fenil-4-oxopentilidenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina (4g).



4g

La reacción se lleva a cabo partiendo de 2g, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.2. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:4→1:2) conduce al compuesto 4g.

Rend.: 0.86 g, 60%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -179.0^\circ$ (c 1, CHCl_3); ed 95%, determinado mediante el método A, descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2965 d, 2918 d, 2878 d, 2828 d, 1715 m, 1601 d, 1452 m, 1358 m, 903 d, 758 m y 702 m.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): Tabla 12.

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

EM (IE), m/z (intensidad relativa): 288 (20%, M^+), 243 (100, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$), 132 (59), 70 (38), 43 (89, MeCO^-).

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 70.80; H, 8.39; N, 9.71.

- Encontrado: C, 70.64; H, 8.17; N, 9.33.

Tabla 12. Datos de ^1H -RMN de las 4-oxohidrazonas 4a-g.

Comp	CH=N	H-1	H-2a	H-2b	H-4a	H-4b	H-5a	H-5b	2H-6	CH ₃ -C(1)	CH ₃ -C(2)
4a	6.59d	3.04-3.08m	2.39dd	2.14-2.34m	2.14-2.34m	2.14-2.34m	2.14-2.34m	1.75-2.00m	—	—	—
4b	6.52s	—	2.63d	1.99d	2.12ddd	1.78-1.84m	2.24-2.34m	2.22ddd	—	1.27s	—
4c	6.56d	2.50m	—	2.08-2.12m	2.40ddd	2.12-2.20m	2.12-2.20m	1.71-1.99m	—	—	1.10d
4d	6.55d	2.37-2.52m	1.74ddd	1.61ddd	2.37-2.52m	2.29ddd	2.37-2.52m	2.37-2.52m	—	—	—
4e	6.39s	—	2.58dt	2.09dd	2.31dit	2.19dt	1.75-1.98m	1.59-1.66m	1.75-1.98m	1.12s	—
4f	6.71d	4.37-4.41m	3.92dd	2.94dd	—	—	—	—	—	—	—
4g	6.64d	4.13ddd	3.21dd	2.56dd	—	—	—	—	—	—	—

Comp	(CH ₃) ₂ C(6)	Ph-	CH ₃ C(3)	H-2'	2H-3'	2H-4'	H-5'a	H-5'b	H-6'a	H-6'b	OMe
4a	—	—	—	3.33-3.41m	1.75-2.00m	1.75-2.00m	3.33-3.41m	2.72-2.77m	3.54dd	3.44dd	3.37s
4b	—	—	—	3.27-3.33m	1.78-1.98m	1.78-1.98m	3.27-3.33m	2.69-2.72m	3.52dd	3.45dd	3.36s
4c	—	—	—	3.40-3.45m	1.71-1.99m	1.71-1.99m	3.32-3.36m	2.75-2.80m	3.55dd	3.45dd	3.37s
4d	1.06s, 1.08s	—	—	3.31-3.38m	1.77-1.98m	1.77-1.98m	3.31-3.38m	2.70-2.75m	3.52dd	3.44dd	3.36s
4e	—	—	—	3.25-3.32m	1.75-1.98m	1.75-1.98m	3.25-3.32m	2.65-2.71m	3.52dd	3.47dd	3.37s
4f	—	7.22-8.01m	—	3.23-3.30m	1.69-1.92m	1.69-1.92m	3.23-3.30m	2.67-2.72m	3.20dd	3.10dd	3.12s
4g	—	7.19-7.34m	2.18s	3.34-3.50m	1.73-2.02m	1.73-2.02m	3.24-3.30m	2.69-2.77m	3.54dd	3.34-3.50m	3.37s

a) Espectros realizados en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS.

Continuación Tabla 12.

Comp.	$J_{\text{CH=N,1}}$	$J_{1,2a}$	$J_{1,2b}$	$J_{2a,2b}$	$J_{2a,4}$	$J_{2b,4}$	$J_{2,\text{CH3}}$	$J_{4a,4b}$
4a	5.0	7.8	--	18.4	--	--	--	--
4b	--	--	--	17.6	1.8 ^c	--	--	13.0
4c	5.9	--	--	--	--	--	7.0	17.5
4d	5.6	6.0 ^a	11.5 ^b	13.6	4.9 ^a	5.3 ^b	--	15.3
4e	--	--	--	14.3	1.5	1.2	--	13.1
4f	3.6	9.1	5.0	16.4	--	--	--	--
4g	3.6	9.1	5.3	16.3	--	--	--	--

Comp.	$J_{4a,5a}$	$J_{4a,5b}$	$J_{4b,5a}$	$J_{4b,5b}$	$J_{5a,5b}$	$J_{2',6'a}$	$J_{2',6'b}$	$J_{6'a,6'b}$
4a	--	--	--	--	--	3.8	6.4	9.1
4b	8.7	4.4	--	8.4	18.8	3.6	6.1	9.4
4c	8.5 ^a	1.3 ^a	--	--	--	3.1	6.5	8.6
4d	--	--	1.9 ^d	--	--	3.8	6.3	9.3
4e	6.7	6.7	7.7	7.7	--	3.5	5.9	9.5
4f	--	--	--	--	--	3.7	7.4	9.3
4g	--	--	--	--	--	3.2	--	8.5

a) y b) Valores intercambiables. c) Puede ser también con 4b. d) Puede ser también con 5b.

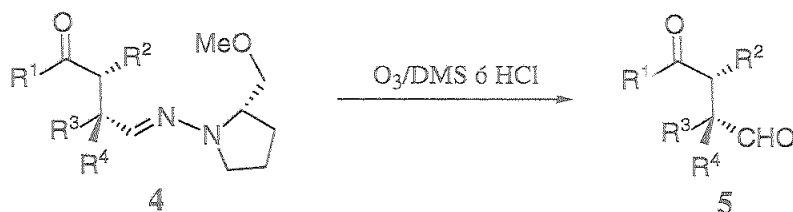
Tabla 13. Datos de ^{13}C -RMN de las 4-oxohidrazonas 4a-g.

Comp	CH=N	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH ₃ -C(1)	CH ₃ -C(2)
4a	137.4	39.6	42.7	218.7	37.4	28.1	—	—	—
4b	141.0	42.8	49.6	219.0	34.6	36.7	—	25.4	—
4c	137.6	48.0	48.6	219.9	36.9	26.2	—	—	12.4
4d	136.3	49.5 ^a	38.9	211.2	37.8	41.7	32.9	—	—
4e	141.6	41.8	51.1	210.7	40.4	35.3	21.7 ^a	26.6	—
4f	136.7	44.2	42.4	198.7	—	—	—	—	—
4g	137.0	44.1	47.4	207.4	—	—	—	—	—

Comp	(CH ₃) ₂ C(6)	Ph-	CH ₃ -C(3)	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	OMe
4a	—	—	—	63.2	26.4	22.0	49.7	74.4	59.1
4b	—	—	—	63.2	26.1	21.7	49.3	74.0	58.9
4c	—	—	—	63.2	26.4	22.0	49.8	74.4	59.1
4d	28.5, 21.1	—	—	63.3	26.3	21.9	50.0 ^a	74.3	59.1
4e	—	—	—	63.2	25.7 ^a	21.5 ^a	49.2	73.9	59.1
4f	—	142.6, 137.5, 132.5, 128.5, 128.3, 128.1, 126.6	—	62.9	26.5	21.7	49.3	74.4	58.8
4g	—	128.5, 127.9, 126.6	30.5	63.1	26.6	21.9	49.6	74.7	59.1

a) Asignaciones intercambiables. b) Espectros realizados en CDCl_3 ; valores de δ en ppm referidos al TMS.

IV.3.3. Desprotección de las 4-oxohidrazonas 4. Síntesis de 4-oxoaldehídos 5.



Procedimiento general:

Método A:

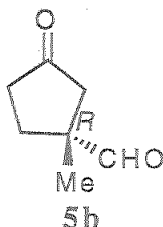
A través de una disolución de la hidrazona 4 (1 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) enfriada a -78°C , se pasa ozono hasta la aparición de una leve coloración azul. Se añade seguidamente Me_2S (1 mL, 13.6 mmol) y se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente. Se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo), obteniéndose los correspondientes aductos 5.

Método B:

A una disolución de la hidrazona 4 (1 mmol) en Et_2O (30 mL) enfriada a 0°C , se le añade HCl 5N (5 mL). La mezcla se agita vigorosamente hasta la total desaparición del producto de partida (aproximadamente 10 min, c.c.f.). La fase acuosa se extrae con éter (10 mL) varias veces. Las fases orgánicas reunidas se neutralizan con NaHCO_3 (s, 0.1 g), se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo), obteniéndose los correspondientes aductos 5.

El aldehído 5a resultó ser inestable y no pudo ser caracterizado.

IV.3.3.1. (R)-1-Metil-3-oxociclopentanocarbaldehído (5b).



La reacción se lleva a cabo partiendo de **4b**, siguiendo el método **B** descrito en el apartado **IV.3.3**. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:1) conduce al compuesto **5b**.

Rend.: 110 mg, 87%; sirupo; $[\alpha]_D^{22}$ -22.0° (*c* 1, CHCl_3); ee >98%.[†]

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2969 d, 2921 d, 1748 f, 1465 f y 1402 f.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): Tabla 14.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): Tabla 15.

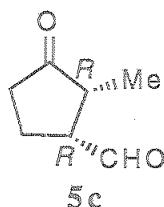
EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 126 (8%, M^+), 98 (100, M^+-CO), 82 (16, $\text{M}^+-\text{CHO}-\text{Me}$), 67 (15), 55 (22).

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 66.64; H, 7.99.

- Encontrado: C, 66.55; H, 8.06.

IV.3.3.2. (1*R*,2*R*)-2-Metil-3-oxociclopentanocarbaldehído (**5c**).



La reacción se lleva a cabo partiendo de **4c**, siguiendo el método **A** descrito en el apartado **IV.3.3**. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:2) conduce al compuesto **5c**.

Rend.: 118 mg, 94%; sirupo; $[\alpha]_D^{22}$ $+82.3^\circ$ (*c* 1, CHCl_3); ee 97%;^{**} ; ed 90%, determinado, tras cromatografía en columna, mediante el método **A** descrito en el apartado **IV.1**.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2978 d, 2882 d, 1744 f, 1458 m y 1402 m.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): Tabla 14.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): Tabla 15.

EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 126 (19%, M^+), 98 (55, M^+-CO), 83 (14, $\text{M}^+-\text{CO}-\text{Me}$), 69 (100), 67 (18), 55 (84).

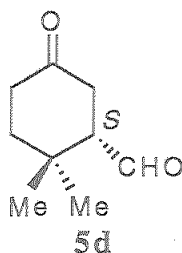
Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 66.64; H, 7.99.

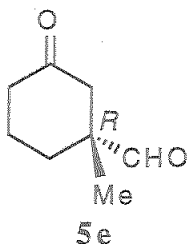
- Encontrado: C, 66.30; H, 8.11.

[†] Expresado como ed del compuesto **4b**.

^{**} Expresado como ed del compuesto **4c**.

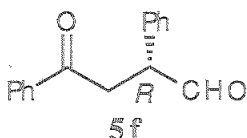
IV.3.3.3. (*S*)-2,2-Dimetil-5-oxociclohexanocarbaldehído (5d).

La reacción se lleva a cabo partiendo de **4d**. Siguiendo el método **B** descrito en el apartado **IV.3.3.** y tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:6) se obtienen 120 mg (78%) del compuesto **5d**; sólido; p.f. 86-87°C; $[\alpha]_D^{22} +34.3^\circ$ (*c* 1, CHCl₃). Siguiendo el método **A** descrito en el apartado **IV.3.3.** y tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:6) se obtienen 106 mg (69%) del compuesto sólido **5d**, p.f. 86-88°C; $[\alpha]_D^{22} +34.1^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ee 95%, determinado siguiendo el método **B** descrito en el apartado **IV.1.** Sus constantes físicas fueron idénticas a las descritas en la literatura para la forma racémica.⁶¹ Los datos espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se recogen en las tablas 14 y 15.

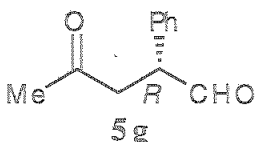
IV.3.3.4. (*R*)-1-Metil-3-oxociclohexanocarbaldehído (5e).

La reacción se lleva a cabo partiendo de **4e**. Siguiendo el método **B** descrito en el apartado **IV.3.3.** y tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 4:1) se obtienen 97 mg (69%) del compuesto **5e**; sirupo; $[\alpha]_D^{22} +5.5^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ee 85%.[†] Sus constantes físicas fueron idénticas a las descritas en la literatura para la forma racémica.⁶² Los datos espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se recogen en las tablas 14 y 15.

[†] Expresado como ed del compuesto **4e**.

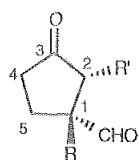
IV.3.3.5. (*R*)-2,4-Difenil-4-oxobutanal (5f).

La reacción se lleva a cabo partiendo de 4f. Siguiendo el método A descrito en el apartado IV.3.3. y tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:20) se obtienen 186 mg (78%) del compuesto sólido 5f; p.f. 59-60°C; $[\alpha]_D^{22} -55.6^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ee[†]. Sus constantes físicas fueron idénticas a las descritas en la literatura para la forma racémica.⁶³ Los datos espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se recogen en las tablas 14 y 15.

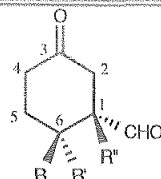
IV.3.3.6. (*R*)-2-Fenil-4-oxopentanal (5g).

La reacción se lleva a cabo partiendo de 4g. Siguiendo el método B descrito en el apartado IV.3.3. y tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:6→1:4) se obtienen 155 mg (88%) del compuesto 5g; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -41.6^\circ$ (*c* 1, CHCl₃). Siguiendo el método A se obtienen 127 mg (72%) del compuesto 5g; $[\alpha]_D^{22} -39.5^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ee.† Sus constantes físicas fueron idénticas a las descritas en la literatura para la forma racémica.⁶⁴ Los datos espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se recogen en las tablas 14 y 15.

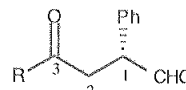
† Ocurre racemización al intentar determinar el ee empleando Eu(hfc)₃ como reactivo desplazante.

Tabla 14. Datos de ^1H -RMN de los 4-oxoaldehídos 5b-g.


5b,c



5d,e



5f,g

Comp	H-1	H-2a	H-2b	H-4a	H-4b	H-5a
5b	—	2.67d	2.03d	2.25-2.40m	1.78-1.88m	2.25-2.40m
5c	2.68-2.75m	2.39-2.50m	—	2.39-2.50m	2.21-2.33m	2.21-2.33m
5d	2.28-2.69m	2.28-2.69m	2.28-2.69m	1.76dd	1.76dd	2.28-2.69m
5e	—	2.63d	2.14dt	2.29-2.39m ^a	2.29-2.39m ^a	1.81-2.03m
5f	4.53dd	4.03dd	3.30dd	—	—	—
5g	4.25dd	3.38dd	2.67dd	—	—	—

Comp	H-5b	2H-6	CH ₃ C(1)	CH ₃ C(2)	(CH ₃) ₂ C(6)	CH ₃ C(3)	Ph	CHO
5b	2.25-2.40m	—	1.33s	—	—	—	—	9.58s
5c	1.93-2.00m	—	—	1.17d	—	—	—	9.58d
5d	2.28-2.69m	—	—	—	1.16s, 1.34s	—	—	9.86d
5e	1.81-2.03m	1.65-2.0m	1.17s	—	—	—	—	9.45s
5f	—	—	—	—	—	—	7.33-7.67m (8H), 8.03-8.08m (2H)	9.88s
5g	—	—	—	—	—	2.2s	7.18-7.41m	9.70d

a) Asignaciones intercambiables. b) Espectro realizado en CDCl_3 ; valores de δ en ppm referidos al TMS.

Continuación Tabla 14.

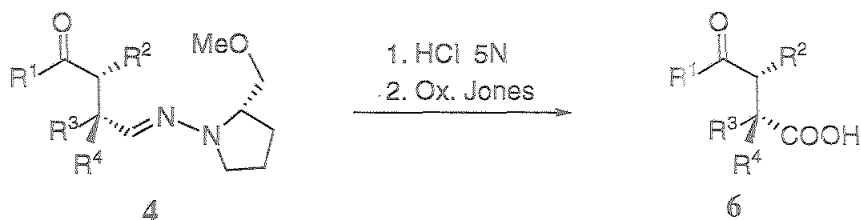
Comp	$J_{1,CHO}$	$J_{1,2a}$	$J_{1,2b}$	$J_{2a,2b}$	$J_{2,Me}$	$J_{2b,4}$	$J_{2b,6}$	$J_{4a,4b}$	$J_{4a,5}$	$J_{4b,5}$
5b	--	--	--	18.3	--	--	--	--	--	--
5c	2.3	--	--	--	7.0	--	--	--	--	--
5d	1.3	--	--	--	--	--	--	4.8	9.7	8.2
5e	--	--	--	14.5	--	1.1	1.1	--	--	--
5f	--	8.4	4.9	18.0	--	--	--	--	--	--
5g	0.5	8.8	4.8	17.9	--	--	--	--	--	--

Tabla 15. Datos de ^{13}C -RMN de los 4-oxoaldehídos 5b-g.

Comp	CHO	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH ₃ -C(1)	CH ₃ -C(2)	(CH ₃) ₂ C(6)	Ph	CH ₃ -C(3)
5b	202.4	50.6	45.2	215.8	30.0	36.1	—	20.2	—	—	—	—
5c	201.0	56.2	44.4	217.1	36.1	21.1	—	—	13.1	—	—	—
5d	202.3	57.6	37.4 ^a	209.6	40.0	36.9 ^a	33.0	—	—	28.8, 21.2	—	—
5e	203.1	50.0	46.5	209.7	40.3 ^b	21.5	30.6 ^b	20.5	—	—	—	—
5f	198.9	53.6	39.3	197.2	—	—	—	—	—	—	127.8, 128.0, 128.5, 128.9, 129.2, 133.2, 135.3, 136.3	—
5g	198.8	53.6	43.6	205.9	—	—	—	—	—	—	127.8, 128.9, 129.2, 135.1	30.0

a) y b) Asignaciones intercambiables. c) Espectros realizados en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS.

IV.3.4. Desprotección de las 4-oxohidrazonas 4. Síntesis de los ácidos 4-oxocarboxílicos 6.



Procedimiento general:

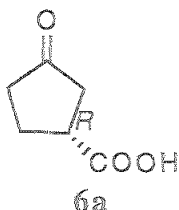
Método A:

La hidrazona **4** se transforma en el aldehído **5** mediante tratamiento con HCl 5N (apartado IV.3.3. método B). Después de su neutralización, las fases orgánicas reunidas se concentran hasta un volumen de aproximadamente 10 mL. La disolución se enfría a -30°C y se le añade el reactivo de Jones (10 mL, 6.7 mmol). Se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y se agita durante 10 minutos más. La reacción se eluye con Et_2O a través de un pequeño filtro de sílica gel hasta que el producto de reacción no se detecta por c.c.f. El filtrado se concentra a sequedad y el residuo se disuelve en NaOH 1M (10 mL) y se lava con Et_2O (2×10 mL). La fase acuosa se acidifica con H_2SO_4 2N y se extrae con acetato de etilo (7×10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan con MgSO_4 , se filtran, se concentran a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna, obteniéndose los correspondientes ácidos 4-oxocarboxílicos **6**.

Método B:

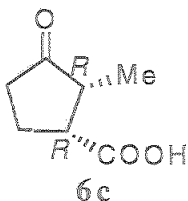
A una disolución de la hidrazona **4** (1 mmol) en Et_2O (10 mL) enfriada a -30°C , se le añade el reactivo de Jones (15 mL, 10 mmol). La mezcla de reacción se deja que alcance temperatura ambiente y se agita durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se eluye con Et_2O a través de un pequeño filtro de sílica gel hasta que el producto de reacción no se detecta por c.c.f. El filtrado se concentra a sequedad y el residuo se disuelve en NaOH 1M (10 mL) y se lava con Et_2O (2×10 mL). La fase acuosa se acidifica con H_2SO_4 2N y se extrae con acetato de etilo (7×10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan con MgSO_4 , se filtran, se concentran a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna, obteniéndose los correspondientes ácidos 4-oxocarboxílicos **6**.

IV.3.4.1. Ácido (*R*)-3-oxociclopentanocarboxílico (6a).



La reacción se lleva a cabo partiendo de 4a. Siguiendo el método A descrito en el apartado IV.3.4. y tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:4) se obtienen 108 mg (84%) del compuesto 6a; sirupo; $[\alpha]_D^{22} +21.8^\circ$ (*c* 1.9, CH₃OH); ee 99%.[†] Sus constantes físicas fueron idénticas a las descritas en la literatura.³⁰ Los datos espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se recogen en las tablas 16 y 17.

IV.3.4.2. Ácido (1*R*,2*R*)-2-metil-3-oxociclopentanocarboxílico (6c).



La reacción se lleva a cabo partiendo de 4c, siguiendo el método B descrito en el apartado IV.3.4. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:1) conduce al compuesto 6c.

Rend.: 39 mg, 28%; sólido; p.f. 84-86°C; $[\alpha]_D^{22} +66.6^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ee 97%.^{††}

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (KBr, cm⁻¹): 3380-2810 a, 2980 d, 1734 f, 1717 f y 1456 m.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Tabla 16.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Tabla 17.

EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 142 (68%, M⁺), 114 (51, M⁺-CO), 97 (58, M⁺-COOH), 86 (84), 69 (100).

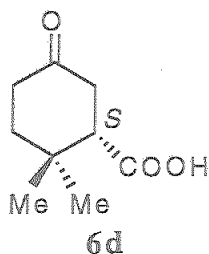
Análisis elemental:

- Calculado para C₇H₁₀O₃: C, 59.14; H, 7.09.

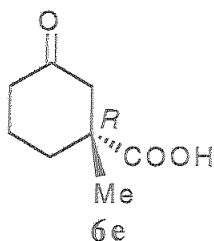
- Encontrado: C, 59.08; H, 7.22.

[†] Determinado por comparación con los datos de la literatura, $[\alpha]_D^{21} +22.1^\circ$ (*c* 1.9, CH₃OH), ver referencia 30.

^{††} Expresado como ed del compuesto 4c.

IV.3.4.3. Ácido (*S*)-2,2-dimetil-5-oxociclohexanocarboxílico (6d).

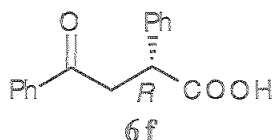
La reacción se lleva a cabo partiendo de 4d. Siguiendo el método B descrito en el apartado IV.3.4. y tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:2) se obtienen 109 mg (64%) del compuesto 6d; sólido; p.f. 103-104°C; $[\alpha]_D^{22} +18.8^\circ$ (*c* 0.8, CHCl₃); ee 94%.[†] Sus constantes fueron idénticas a las descritas en la literatura para la forma racémica.⁶¹ Los datos espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se recogen en las tablas 16 y 17.

IV.3.4.4. Ácido (*R*)-1-metil-3-oxociclohexanocarboxílico (6e).

La reacción se lleva a cabo partiendo de 4e. Siguiendo el método B descrito en el apartado IV.3.4. y tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:1) se obtienen 72 mg (46%) del compuesto 6e; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -14.0^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ee 85%.^{**} Sus constantes fueron idénticas a las descritas en la literatura para la forma racémica.⁶⁹ Los datos espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se recogen en las tablas 16 y 17.

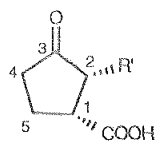
[†] Expresado como ee del compuesto 4d.

^{**} Expresado como ee del compuesto 4e.

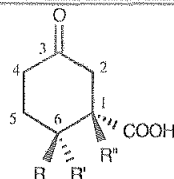
IV.3.4.5. Ácido (*R*)-2,4-difenil-4-oxobutírico (6f).

La reacción se lleva a cabo partiendo de 4f. Siguiendo el método B descrito en el apartado IV.3.4. y tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:4→1:1) se obtienen 79 mg (31%) del compuesto 6f; sólido; p.f. 161-162°C; $[\alpha]_D^{22} -92.9^\circ$ (*c* 1.2, CHCl₃); ed 98%.[†] Sus constantes físicas fueron idénticas a las descritas en la literatura para la forma racémica.⁶⁵ Los datos espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se recogen en las tablas 16 y 17.

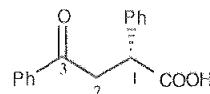
[†] Expresado como ed del compuesto 4f.

Tabla 16. Datos de ^1H -RMN de los ácidos 4-oxocarboxílicos 6a, 6c-f.

6a,c



6d,e



6f

Comp	COOH	H-1	H-2a	H-2b	H-4a	H-4b	H-5a
6a	9.30s,a	3.19m	2.56dd	2.48dd	2.46-2.11m	2.46-2.11m	2.46-2.11m
6c	—	2.70td	2.42-2.50m	—	2.51ddt	2.23ddd	2.36ddd
6d	—	2.69dd	2.62dd	2.50-2.40m	2.46ddd	2.36dtd	1.95-1.89m
6e	—	—	2.75d	2.18d	2.38dt	2.26ddd	1.98-1.93m
6f	—	4.35dd	3.94dd	3.32dd	—	—	—

Comp	H-5b	H-6a	H-6b	CH ₃ -C(1)	CH ₃ -C(2)	(CH ₃) ₂ C(6)	Ph
6a	2.46-2.11m	—	—	—	—	—	—
6c	2.04dtd	—	—	—	1.19d	—	—
6d	1.69ddd	—	—	—	—	1.23s, 1.18s	—
6e	1.93-1.82m	2.19-2.14m	1.74ddd	1.30s	—	—	—
6f	—	—	—	—	—	—	8.10-7.20m

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

Continuación Tabla 16.

Comp	$J_{1,2a}$	$J_{1,2b}$	$J_{1,5a}$	$J_{1,5b}$	$J_{2,Mc}$	$J_{2a,2b}$	$J_{2b,4b}$	$J_{4a,4b}$
6a	7.6	7.6	7.6	7.6	--	18.4	--	--
6c	11.0	--	6.7	11.0	7.0	--	--	18.8
6d	9.1	4.8	--	--	--	15.4	0.7	15.5
6e	--	--	--	--	--	14.7	--	15.0
6f	10.1	4.2	--	--	--	18.0	--	--

Comp	$J_{4a,5a}$	$J_{4a,5b}$	$J_{4b,5a}$	$J_{4b,5b}$	$J_{5a,5b}$	$J_{6b,5a}$	$J_{6b,5b}$	$J_{6a,6b}$
6a	--	--	--	--	--	--	--	--
6c	1.8	8.8	8.9	11.0	12.5	--	--	--
6d	6.1	9.4	6.1	6.1	14.3	--	--	--
6e	6.1	6.1	9.0 ^a	6.2 ^a	--	8.6 ^b	3.9 ^b	13.5
6f	--	--	--	--	--	--	--	--

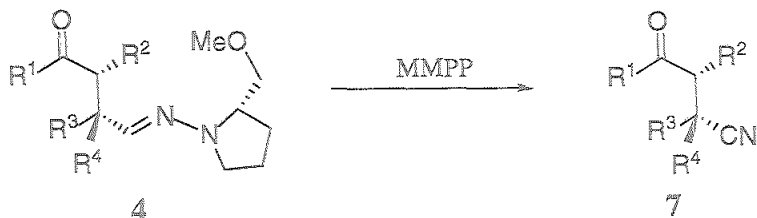
a) y b) Valores intercambiables.

Tabla 17. Datos de ^{13}C -RMN de los ácidos 4-oxocarboxílicos **6a**, **6c-f**.

Comp	COOH	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	$\text{CH}_3\text{-C}(1)$	$\text{CH}_3\text{-C}(2)$	$(\text{CH}_3)_2\text{C}(6)$	Ph
6a	179.8	40.5	40.7	216.7	37.1	26.2	—	—	—	—	—
6c	179.6	48.7	47.3	217.4	36.6	24.2	—	—	13.1	—	—
6d	178.1	51.6	39.4	209.3	37.1	38.0	32.1	—	—	28.1, 23.0	—
6e	182.0	46.2	49.4	209.1	40.0	21.8	34.1	24.3	—	—	—
6f	178.5	46.1	42.2	197.2	—	—	—	—	—	—	137.6, 136.1, 133.6, 133.3, 130.0, 128.8, 128.5, 128.3, 128.0, 127.9, 127.7

a) Espectros realizados en CDCl_3 ; valores de δ en ppm referidos al TMS.

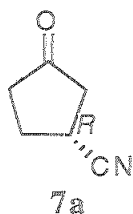
IV.3.5. Desprotección de las 4-oxohidrazonas 4a-g. Síntesis de 4-oxonitrilos 7.



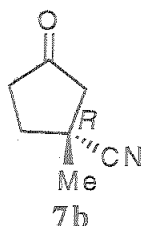
Procedimiento general:

Una disolución de la 4-oxohidrazona 4 (1 mmol) en metanol (1 mL) se añade gota a gota a una disolución de MMPP-6H₂O (1.23 g, 2.5 mmol) en metanol (10 mL) enfriada a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C hasta que la hidrazona se consume totalmente (aproximadamente 5 min, controlado por c.c.f.). La mezcla se diluye con H₂O (20 mL) y se extrae con CH₂Cl₂ (20 mL). La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (2x20 mL) y H₂O (20 mL), se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (éter-éter de petróleo), obteniéndose los correspondientes aductos 7.

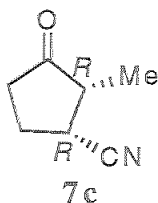
IV.3.5.1. (*R*)-3-Oxociclopentanocarbonitrilo (7a).



La reacción se lleva a cabo partiendo de 4a, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.5. Tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:1) se obtienen 98 mg (90%) del compuesto 7a; sirupo; $[\alpha]_D^{22} +35.3^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ee 93%, determinado empleando el método C descrito en el apartado IV.1. Sus constantes físicas fueron idénticas a las descritas en la literatura para la forma racémica.⁶⁶ Los datos espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se recogen en las tablas 18 y 19.

IV.3.5.2. (*R*)-1-Metil-3-oxociclopentanocarbonitrilo (7b).

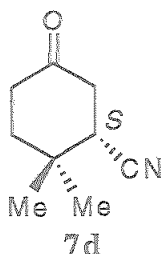
La reacción se lleva a cabo partiendo de 4b, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.5. Tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:1) se obtienen 120 mg (98%) del compuesto 7b; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -54.2^\circ$ (*c* 1, CHCl_3); ee $\geq 98\%$.[†] Sus constantes físicas fueron idénticas a las descritas en la literatura para la forma racémica.⁶⁷ Los datos espectroscópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se recogen en las tablas 18 y 19.

IV.3.5.3. (1*R*,2*R*)-2-Metil-3-oxociclopentanocarbonitrilo (7c).

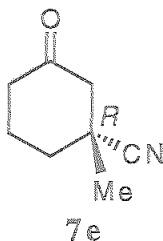
La reacción se lleva a cabo partiendo de 4c, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.5. Tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:2) se obtienen 86 mg (70%) del compuesto 7c; cristalino; p.f. 55-57°C; $[\alpha]_D^{22} +63.6^\circ$ (*c* 1, CHCl_3); ee 97%^{††}; ed $\geq 98\%$, determinado mediante el método A descrito en el apartado IV.1. Sus constantes fueron idénticas a las descritas en la literatura para la forma racémica.⁶⁸ Los datos espectroscópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se recogen en las tablas 18 y 19.

[†] Expresado como ed del compuesto 4b.

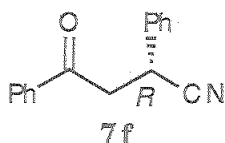
^{††} Expresado como ed del compuesto 4c.

IV.3.5.4. (*S*)-2,2-Dimetil-5-oxociclohexanocarbonitrilo (7d).

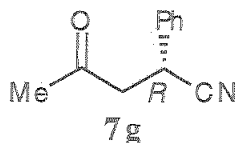
La reacción se lleva a cabo partiendo de 4d, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.5. Tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:6) se obtienen 126 mg (83%) del compuesto 7d; sólido; p.f. 63-64°C; $[\alpha]_D^{22} -11.7^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ee 94%, determinado siguiendo el método C descrito en el apartado IV.1. Sus constantes fueron idénticas a las descritas en la literatura para la forma racémica.⁶² Los datos espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se recogen en las tablas 18 y 19.

IV.3.5.5. (*R*)-1-Metil-3-oxociclohexanocarbonitrilo (7e).

La reacción se lleva a cabo partiendo de 4e, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.5. Tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:1) se obtienen 119 mg (87%) del compuesto 7d; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -24.3^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ee 84%, determinado siguiendo el método C descrito en el apartado IV.1. Sus constantes físicas fueron idénticas a las descritas en la literatura para la forma racémica.⁶⁹ Los datos espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se recogen en las tablas 18 y 19.

IV.3.5.6. (*R*)-2,4-Difenil-4-oxobutanonitrilo (7f).

La reacción se lleva a cabo partiendo de 4f, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.5. Tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:20) se obtienen 223 mg (95%) del compuesto 7f; cristalino; p.f. 64-65°C; $[\alpha]_D^{22} +16.2^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ee ≥98%, determinado siguiendo el método D descrito en el apartado IV.1. Sus constantes físicas fueron idénticas a las descritas en la literatura para la forma racémica.⁷⁰ Los datos espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se recogen en las tablas 18 y 19.

IV.3.5.7. (*R*)-2-Fenil-4-oxopentanonitrilo (7g).

La reacción se lleva a cabo partiendo de 4g, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.5. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:4→1:2) conduce al compuesto 7g.

Rend.: 157 mg, 91%; cristalino; p.f. 63-64°C; $[\alpha]_D^{22} +8.1^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ee 96%, determinado siguiendo el método D descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (KBr, cm⁻¹): 2236 d, 1744 m, 1514 m, 1426 m, 1371 m, 745 m y 703 m.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Tabla 18.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Tabla 19.

EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 173 (43%, M⁺), 130 (100, M⁺-COCH₃), 116 (29, M⁺-CH₂COCH₃), 103 (74), 43 (97, COCH₃).

Análisis elemental:

- Calculado para C₁₁H₁₁NO: C, 76.27; H, 6.40; N, 8.09.

- Encontrado: C, 76.11; H, 6.24; N, 7.74.

Tabla 18. Datos de ^1H -RMN de los 4-oxonitrilos 7a-g.

Comp	H-1	H-2a	H-2b	H-4a	H-4b	H-5a
7a	3.20-3.30m	2.68dd	2.58dd	2.28-2.38m	2.28-2.38m	2.49-2.54m
7b	—	2.75d	2.28d	2.37-2.56m	2.0-2.1m	2.37-2.56m
7c	2.65td	2.40-2.55m	—	2.40-2.55m	2.21ddd	2.40-2.55m
7d	2.80dd	2.60-2.65m	2.60-2.65m	2.47ddd	2.37ddd	1.90ddd
7e	—	2.74dt	2.38d	2.51dtt	2.28-2.40m	2.07-2.16m
7f	4.64dd	3.81dd	3.58dd	—	—	—
7g	4.40dd	3.25dd	3.03dd	—	—	—

Comp	H-5b	H-6a	H-6b	$\text{CH}_3\text{-C}(1)$	$\text{CH}_3\text{-C}(2)$	$(\text{CH}_3)_2\text{C}(6)$	Ph-	$\text{CH}_3\text{-C}(3)$
7a	2.49-2.54m	—	—	—	—	—	—	—
7b	2.37-2.56m	—	—	1.55s	—	—	—	—
7c	2.14dtd	—	—	—	1.26d	—	—	—
7d	1.68ddd	—	—	—	—	1.25s, 1.33s	—	—
7e	2.07-2.16m	2.18-2.28m	1.77-1.87m	1.52s	—	—	—	—
7f	—	—	—	—	—	—	7.33-7.60m (8H), 7.93-8.09m (2H)	—
7g	—	—	—	—	—	—	7.38-7.47m	2.24s

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

Continuación Tabla 18.

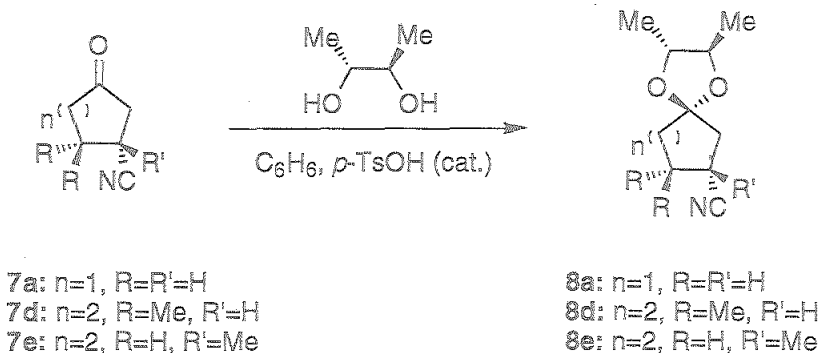
Comp	$J_{1,2a}$	$J_{1,2b}$	$J_{1,5a}$	$J_{1,5b}$	$J_{2a,2b}$	$J_{2a,4}$	J_{2,CH_3}	$J_{4a,4b}$	$J_{4a,5a}$	$J_{4a,5b}$	$J_{4b,2}$	$J_{4b,5a}$	$J_{4b,5b}$	$J_{5a,5b}$
7a	8.3	7.9	--	--	18.5	--	--	--	--	--	--	--	--	--
7b	--	--	--	--	18.2	--	--	--	--	--	--	--	--	--
7c	11.1	--	6.3	11.1	--	--	7.0	19.6	--	8.7	--	8.4	10.7	12.7
7d	6.6	9.5	--	--	--	--	--	15.7	6.0	11.5	1.1	5.0	5.1	14.0
7e	--	--	--	--	14.5	1.9	--	15.0	4.6	4.6	1.9	--	--	--
7f	7.9	6.0	--	--	12.5	--	--	--	--	--	--	--	--	--
7g	7.9	6.2	--	--	18.0	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 19. Datos de ^{13}C -RMN de los 4-oxonitrilos 7a-g.

Comp	CN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	$\text{CH}_3\text{-C}(1)$	$\text{CH}_3\text{-C}(2)$	$(\text{CH}_3)_2\text{C}(6)$	Ph-	$\text{CH}_3\text{-C}(3)$
7a	120.7	25.5	41.3	212.6	36.6	27.3	--	--	--	--	--	--
7b	123.5	29.4	49.6	207.7	34.8	36.2	--	24.4	--	--	--	--
7c	120.4	33.4	48.1	213.8	35.9	29.6	--	--	24.9	--	--	--
7d	119.0	39.6 ^a	39.8 ^a	205.7	36.9 ^b	37.1 ^b	32.5	--	--	21.7, 28.1	--	--
7e	122.5	36.6	50.9	205.8	39.9	22.1	35.3	26.1	--	--	--	--
7f	120.1	44.4	31.8	194.5	--	--	--	--	--	--	127.4, 128.0, 128.3, 128.7, 129.2, 133.8, 135.1, 135.5	--
7g	120.3	48.6	31.4	203.0	--	--	--	--	--	--	127.2, 128.3, 129.1, 134.9	29.8

a) y b) Asignaciones intercambiables. c) Espectros realizados en CDCl_3 ; valores de δ en ppm referidos al TMS.

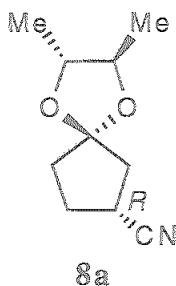
IV.3.6. Síntesis de los cetales derivados del (2*R*,3*R*)-butano-2,3-diol 8a, d y e.



Procedimiento general:

A una disolución de la cetona **7** (1mmol) y (2*R*,3*R*)-butano-2,3-diol (0.18 mL, 2 mmol) en benceno seco (25 mL) se le añade ácido *p*-toluensulfónico (en cantidad catalítica). La mezcla se calienta a reflujo empleando un Dean-Stark hasta la total desaparición del producto de partida (aproximadamente 1 h, c.c.f.). La reacción se neutraliza (NaHCO_3 , s) y se concentra a sequedad. Su purificación mediante cromatografía en columna conduce a los cetales **8**.

IV.3.6.1. Cetal **8a**.



La reacción se lleva a cabo partiendo de **7a**, siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.3.6. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:6→1:1) conduce al compuesto **8a**.

Rend.: 154 mg, 85%; sólido; p.f. 34-35°C; $[\alpha]_D^{22} -18.2^\circ$ (c 1, CHCl_3); ed 93%, determinado empleando el método A descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (KBr, cm^{-1}): 2978 d, 2874 d, 2239 m, 1454 m, 1435 m, 1379 m, 1294 d, 1261 d y 1206 d.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): Tabla 20.

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

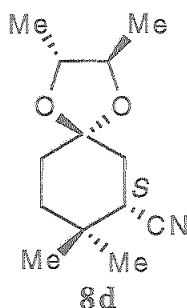
EM (IE), m/z (intensidad relativa): 181 (11%, M^+), 153 (100, $\text{M}^+\text{-CN}$), 152 (72, $\text{M}^+\text{-HCN}$), 141 (29), 137 (96), 128 (54), 127 (98), 114 (50), 109 (75), 81 (76), 73 (61).

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 66.27; H, 8.34; N, 7.73.

- Encontrado: C, 65.96; H, 8.46, N, 7.63.

IV.3.6.2. Cetal 8d.



La reacción se lleva a cabo partiendo de 7d, siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.3.6. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:4) conduce al compuesto 8d.

Rend.: 184 mg, 88%; sirupo; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -45.1° (c 1, CHCl_3); ed 94%, determinado empleando el método A descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2978 f, 2239 m, 1479 d, 1437 m, 1362 m y 1165 f.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): Tabla 20.

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

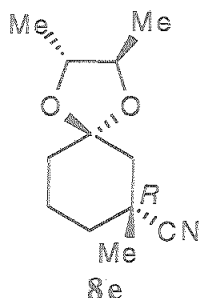
EM (IE), m/z (intensidad relativa): 223 (4%, M^+), 197 (11, $\text{M}^+\text{-CN}$), 179 (14), 169 (17), 153 (66), 127 (100), 114 (52).

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 68.87; H, 9.15; N, 6.69.

- Encontrado: C, 68.57; H, 9.17, N, 6.73.

IV.3.6.3. Cetal 8e.



La reacción se lleva a cabo partiendo de 7e, siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.3.6. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:20→1:6) conduce al compuesto 8e.

Rend.: 172 mg, 77%; sirupo; $[\alpha]_D^{22}$ -38.1° (c 1, CHCl_3); ed 84%, determinado empleando el método A descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2972 m, 2938 m, 2872 m, 2236 d, 1454 m, 1427 m, 1379 m, 1296 d, 1263 d, 1225 d, 1186 d y 1140 d.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): Tabla 20.

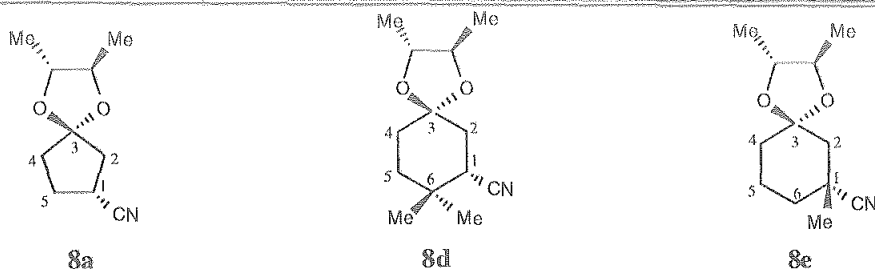
$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): Tabla 21.

EM (IE), m/z (intensidad relativa): 209 (23%, M^+), 194 (7, M^+-CH_3), 166 (30), 141 (38), 127 (100), 114 (27), 94 (24).

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: C, 69.92; H, 9.48; N, 6.27.

- Encontrado: C, 70.16; H, 9.59; N, 6.17.

Tabla 20. Datos de ^1H -RMN de los (2*R*,3*R*)-2,3-butanodiol-derivados cetales **8a**, **8d** y **8e**.

Comp	H-1	H-2a	H-2b	H-4a	H-4b	H-5a	H-5b
8a	2.81-2.88m	2.23ddd	2.09dd	2.16-2.23m	1.95-2.03m	1.95-2.03m	1.81-1.87m
8d	2.68dd	1.87-1.92m	1.87-1.92m	1.71td	1.58-2.62m	1.54td	1.47ddd
8e	—	2.05dt	1.50d	1.93-1.98m	1.25-1.32m	1.85-1.92m	1.70-1.77m

Comp	H-6a	H-6b	(CH ₃) ₂ C(6)	CH ₃ -C(1)	O-CH-CH-O	Me-CH-O	Me-CH-O
8a	—	—	—	—	3.54-3.61m	1.23-1.26m	1.23-1.26m
8d	—	—	1.12s, 1.09s	—	3.57-3.65m	1.20-1.24m	1.20-1.24m
8e	1.70-1.77m	1.43-1.48m	—	1.40s	3.58-3.72m	1.28d	1.23d

a) Espectros realizados en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS.

Continuación Tabla 20.

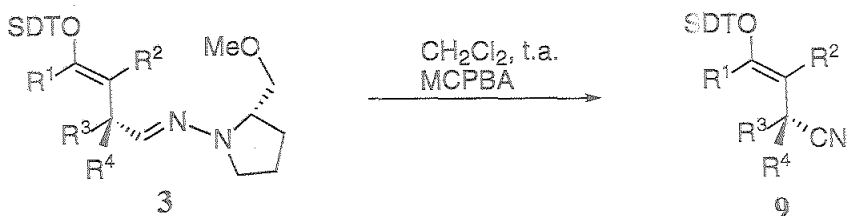
Comp	$J_{1,2a}$	$J_{1,2b}$	$J_{2a,2b}$	$J_{2a,4a}$	$J_{2a,6a}$	$J_{4a,4b}$	$J_{4a,5a}$	$J_{4a,5b}$	$J_{4b,5a}$	$J_{4b,5b}$	$J_{5a,5b}$	$J_{Me-CH-O}$
8a	8.2	9.8	13.5	1.0	--	--	--	--	--	--	--	--
8d	9.9	7.0	--	--	--	13.4	13.5	4.7	3.9	3.4	13.6	--
8e	--	--	13.5	1.9	1.9	--	--	--	--	--	--	5.6, 5.8

Tabla 21. Datos de ^{13}C -RMN de los (2*R*,3*R*)-2,3-butanodiol-derivados cetales 8a, 8d y 8e.

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH ₃ -C(1)	(CH ₃) ₂ C ₆	CN	O-CH-CH-O	Me-CH-O
8a	25.0	41.2	114.6	27.8	36.1	—	—	—	121.7	78.1, 78.4	16.2, 16.3
8d	37.8	35.2	105.8	32.5	35.7	31.9	—	29.6, 20.0	120.4	78.0, 78.2	16.4, 16.7
8e	33.5	45.9	106.1	36.4	20.6	35.4	27.7	—	124.3	78.0, 78.7	16.8

a) Espectros realizados en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS.

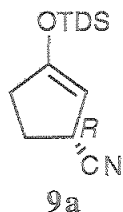
IV.3.7. Desprotección de los sililenoléteres 3. Síntesis de los 4-sililoxi-3-enonitrilos 9.



Procedimiento general:

A una disolución del sililenoléter 3 (1 mmol) en CH_2Cl_2 (16 mL) se le añade NaHCO_3 (s, 0.5 g) y ácido *m*-cloro-perbenzoico (345 mg, 1.1 mmol). La reacción se controla por c.c.f. hasta la total desaparición del producto de partida. El exceso de MCPBA se destruye con una disolución saturada de Na_2SO_3 . La mezcla de reacción se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 , se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a sequedad. Su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo) conduce a los correspondientes nitrilos 9.

IV.3.7.1. (*R*)-3-Dimetiltexilsililoxiciclopent-2-enocarbonitrilo (9a).



La reacción se lleva a cabo partiendo de 3a, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.7. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:30) conduce al compuesto 9a.

Rend.: 158 mg, 63%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} +32.2^\circ$ (*c* 1, CHCl_3); ee 95%.[†]

IR: ν_{max} (pelíc., cm^{-1}): 2959 f, 2870 m, 2234 d, 1641 f, 1373 f, 1256 m y 999 m.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3): Tabla 22.

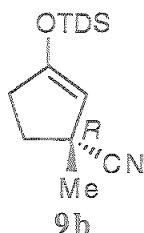
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3): Tabla 23.

EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 251 (7%, M^+), 182 (3), 167 (38), 139 (100, $\text{M}^+ - \text{HCN} - \text{Texilo}$), 114 (22), 73 (18).

[†] Expresado como ed del compuesto 4a.

EM (AR), m/z calculado para $C_{14}H_{25}NOSi$ 251.1705, encontrado 251.1693, error=-0.0005%.

IV.3.7.2. (R)-3-Dimetiltexilsililoxi-1-metilciclopent-2-enocarbonitrilo (9b).



La reacción se lleva a cabo partiendo de 3b, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.7. La purificación mediante cromatografía en columna (éter de petróleo 1:45) conduce al compuesto 9b.

Rend.: 223 mg, 84%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} +23.5^\circ$ (c 1.03, $CHCl_3$); ee $\geq 98\%$.[†]

IR: ν_{max} (pelíc., cm^{-1}): 2961 f, 2870 m, 2232 d, 1643 f, 1462 m, 1373 d, 1256 f, 1115 d y 833 f.

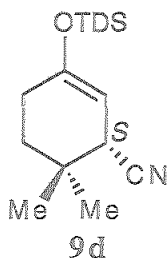
¹H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): Tabla 22.

¹³C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): Tabla 23.

EM (IE), m/z (intensidad relativa): 265 (7%, M^+), 232 (18), 207 [12, $M^+ - Me - CH(CH_3)_2$], 181 (50, 207-CN), 166 (8, 181-Me), 153 (100, $M^+ - HCN - Texilo$).

EM (AR), m/z calculado para $C_{15}H_{27}NOSi$ 265.1862, encontrado 265.1862, error=0.0000%.

IV.3.7.3. (S)-6,6-Dimetil-3-dimetiltexilsililoxiciclohex-2-enocarbonitrilo (9d).



[†] Expresado como ed del compuesto 4b.

La reacción se lleva a cabo partiendo de **3d**, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.7. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:8) conduce al compuesto **9d**.

Rend.: 164 mg, 56%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} +47.8^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); ee 94%.[†]

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2961 f, 2932 m, 2870 m, 2234 d, 1667 m, 1464 m, 1372 f y 1258 f.

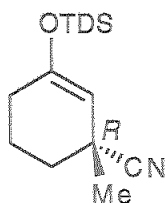
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Tabla 22.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Tabla 23.

EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 293 (4%, M⁺), 267 (1, M⁺-CN), 209 (96), 208 (80, M⁺-Texilo), 194 (22), 181 (100, M⁺-HCN-Texilo), 153 (33), 84 (49), 75 (64).

EM (AR), *m/z* calculado para C₁₇H₃₁NOSi 293.2175, encontrado 293.2172, error=-0.0001%.

IV.3.7.4. (R)-3-Dimetiltexilsililoxi-1-metilciclohex-2-enocarbónitrilo (**9e**).



9e

La reacción se lleva a cabo partiendo de **3e**, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.7. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:8) conduce al compuesto **9e**.

Rend.: 249 mg, 89%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} +57.4^\circ$ (*c* 1.1, CHCl₃); ee 85%.^{**}

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2953 f, 2870 m, 2228 d, 1660 m, 1460 f, 1369 f, 1258 f, 1124 d y 841 m.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Tabla 22.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Tabla 23.

EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 279 (2%, M⁺), 252 (7, M⁺-HCN), 195 (96), 194 (90, M⁺-Texilo), 180 (14), 168 (51, M⁺-Texilo-HCN), 167 (100).

EM (AR), *m/z* calculado para C₁₆H₂₉NOSi 279.2018, encontrado 279.2030, error=0.0004%.

[†] Expresado como ed del compuesto **4d**.

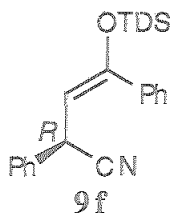
^{**} Expresado como ed del compuesto **4e**.

Análisis elemental:

- Calculado para $C_{16}H_{29}NOSi$: C, 68.75; H, 10.46.

- Encontrado: C, 68.99; H, 10.82.

IV.3.7.5. (*R*)-2,4-Difenil-3-dimetiltexilsililoxibut-3-enonitrilo (9f).



La reacción se lleva a cabo partiendo de 3f, según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.7. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:8) conduce al compuesto 9f.

Rend.: 317 mg, 84%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -46.5^\circ$ (*c* 1, $CHCl_3$); ee $\geq 98\%$.[†]

IR: ν_{max} (pelíc., cm^{-1}): 3061 d, 3030 d, 2960 f, 2870 m, 2239 d, 1950 d, 1886 d, 1805 d, 1643 f, 1599 d, 1462 m, 1332 f, 1258 f, 1111 f, 829 f, 891 m, 775 f y 698 f.

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

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

EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 362 (7%, M^+-Me), 292 (100, $M^+-Texilo$), 265 (22, $M^+-HCN-Texilo$), 232 (5), 191 (20), 177 (5).

Análisis elemental:

- Calculado para $C_{24}H_{31}NOSi$: C, 76.34; H, 8.27; N, 3.71.

- Encontrado: C, 76.30; H, 8.29; N, 3.68.

[†] Expresado como ed del compuesto 4f.

Tabla 22. Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los 4-siloxi-3-enonitrilos **9a-b**, **9d-f**.

Comp	H-1	H-2	H-4a	H-4b	H-5a	H-5b	2H-6	$\text{CH}_2\text{C}(1)$
9a	3.49-3.57m	4.56c	2.38-2.50m	2.22-2.35m	2.22-2.35m	2.10-2.20m	—	—
9b	—	4.59c	1.8-2.5m	1.8-2.5m	1.8-2.5m	1.8-2.5m	—	1.43s
9d	3.04dt	4.71dt	1.95-2.15m	1.95-2.15m	1.60-1.70m	1.40-1.50m	—	—
9e	—	4.71dd	2.01-2.07m	1.36-1.43m ^a	1.79-1.93m	1.79-1.93m	2.01-2.07m ^a	1.39s
9f	5.25-5.27m	5.25-5.27m	—	—	—	—	—	—

Comp	$(\text{CH}_3)_2\text{C}(6)$	4Me de texilo	CH de texilo	2Me-Si	$J_{1,2}$	$J_{1,5}$	$J_{2,4}$	$J_{\text{CH}(\text{Me})_2}$
9a	—	0.89s, 0.87s	1.64m	0.20s, 0.21s	1.9	—	—	6.9
9b	—	0.8-0.9m	1.64m	0.21s, 0.22s	—	—	1.6	6.9
9d	1.09s, 1.14s	0.90s, 0.88s, 0.87s	1.60-1.70m	0.19s, 0.19s	3.6	1.9	1.4	—
9e	—	0.86s, 0.88s, 0.89s	1.64m	0.18s, 0.19s	—	—	2.4, 1.3	6.9
9f	—	1.06-1.10m	1.86m	0.0s, 0.25s	—	—	—	6.9

a) Asignaciones intercambiables. b) Espectros realizados en CDCl_3 ; valores de δ en ppm referidos al TMS.

Tabla 23. Datos de ^{13}C -RMN de los 4-sililoxi-3-enonitrilos **9a-f**.

Comp	CN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH ₃ C(1)
9a	122.4	31.2	97.2	159.2	32.4	26.3	—	—
9b	125.0	39.9	104.7	158.2	35.3 ^a	32.5 ^a	—	26.9
9d	120.5	38.8	98.0	153.2	27.0 ^b	33.9	31.2	—
9e	124.6	33.2	105.9	154.2	34.7 ^c	19.9	29.2 ^c	27.7
9f	119.7	33.1	105.8	153.1	—	—	—	—

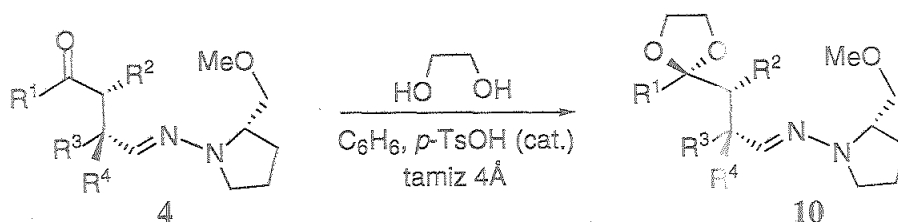
Comp	(CH ₃) ₂ (6)	2Ph	2Me-Si	4Me de texilo	CH de texilo	C cuatern. de texilo
9a	—	—	-2.9	19.8, 18.3	33.8	24.8
9b	—	—	-2.9	19.9, 18.3	33.9	24.9
9d	27.1 ^b , 24.2	—	-2.5, -2.6	19.9, 18.4	33.9	24.7
9e	—	—	-2.5, -2.6	19.9, 18.4	33.9	24.8
9f	—	128.9, 128.8, 128.1, 127.8, 126.9, 126.6	-1.8, -2.2	20.2, 20.1, 18.6, 18.5	33.8	25.2

a), b) y c) Asignaciones intercambiables. d) Espectros realizados en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS.

IV.4. Adición de reactivos organometálicos al enlace C=N de hidrazonas quirales.

IV.4.1. Protección del grupo carbonilo de las 4-oxohidrazonas 4.

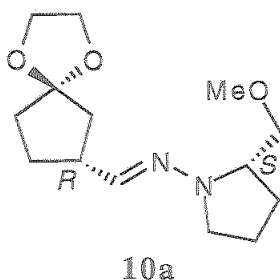
IV.4.1.1. Síntesis de los etilencetales 10.



Procedimiento general:

A una disolución de la 4-oxohidrazona 4 (1 mmol) y etanodiol (0.17 mL, 3 mmol) en benceno seco (10 mL) y sobre tamiz molecular de 4Å se le añade ácido *p*-toluensulfónico (en cantidad catalítica). La mezcla se calienta a reflujo hasta la total desaparición del producto de partida (c.c.f.). La reacción se neutraliza (NaHCO_3 , s), se filtra a vacío y se concentra a sequedad. Se redisuelve en CH_2Cl_2 y se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 . Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO_4 y se concentran a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo) obteniéndose los correspondientes cetales 10.

IV.4.1.1.1. (2*S*)-2-(Metoximetil)-1-[(1*R*)-(3-oxociclopentil)metilenoamino]pirrolidina etilencetal (10a).



La reacción se lleva a cabo partiendo de 4a, siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.4.1.1. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:3) conduce al compuesto 10a.

Rend.: 209 mg, 78%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -110.6^\circ$ (*c* 1.08, CHCl₃); ed 95%.[†]

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2965 d, 2887 d, 1699 f, 1456 f, 1369 f y 1194 d.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Tabla 24.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Tabla 25.

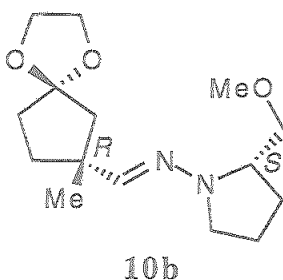
EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 268 (5%, M⁺), 237 (1, M⁺-OCH₃), 223 (100, M⁺-CH₂OCH₃), 179 (25), 110 (5), 70 (19).

Análisis elemental :

- Calculado para C₁₄H₂₄N₂O₃: C, 62.66; H, 9.01; N, 10.44.

- Encontrado: C, 62.38; H, 8.97; N, 10.31.

IV.4.1.1.2. (2S)-1-[(1R)-(1-Metil-3-oxociclopentil)metilenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina etilencetal (10b).



La reacción se lleva a cabo partiendo de 4b, siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.4.1.1. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:3.5→1:3) conduce al compuesto 10b.

Rend.: 230 mg, 82%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -123.0^\circ$ (*c* 1.1, CHCl₃); ed ≥98%.^{**}

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2963 d, 2880 d, 2832 d, 1454 m, 1371 d y 1198 d.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Tabla 24.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Tabla 25.

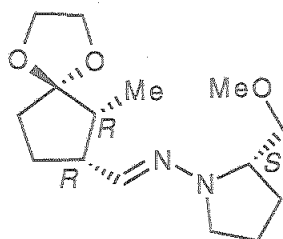
EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 282 (6%, M⁺), 237 (100, M⁺-CH₂OCH₃), 173 (2), 151 (4), 141 (8), 70 (12).

EM (AR), *m/z* calculado para C₁₅H₂₆N₂O₃ 282.1943, encontrado 282.1934, error=-0.0003%.

[†] Expresado como ed del compuesto 4a.

^{**} Expresado como ed del compuesto 4b.

IV.4.1.1.3. (2*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-(2-Metil-3-oxociclopentil)metilenoamino]-2-(metoximetil)pirrolidina etilencetal (10c).



10c

La reacción se lleva a cabo partiendo de 4c, siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.4.1.1. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:3.5→1:3) conduce al compuesto 10c.

Rend.: 186 mg, 66%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -72.0^\circ$ (*c* 1.4, CHCl₃); e.d. 97%, mezcla 90:10 de isómeros *cis* y *trans*, ambas proporciones determinadas mediante el método A descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2965 f, 2878 f, 2830 m, 1456 f y 1157 m.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Tabla 24.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Tabla 25.

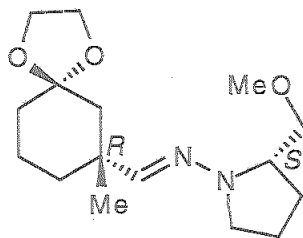
EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 282 (16%, M⁺), 251 (7), 238 (58, M⁺-44, C₂H₄O, etilencetales), 237 (100, M⁺-CH₂OCH₃), 207 (6), 141 (14), 124 (20), 70 (51).

Análisis elemental:

- Calculado para C₁₅H₂₆N₂O₃: C, 63.80; H, 9.28; N, 9.92.

- Encontrado: C, 63.85; H, 9.45; N, 9.65.

IV.4.1.1.4. (2*S*)-1-[(1*R*)-(1-Metil-3-oxociclohexil)metilenoamino]-2-(metoximetil)pirrolidina etilencetal (10e).



10e

La reacción se lleva a cabo partiendo de 4e, siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.4.1.1. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:3) conduce al compuesto 10e.

Rend.: 275 mg, 93%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -129.5^\circ$ (*c* 1.2, CHCl_3); ed 85%.[†]

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2951 m, 2877 m, 1479 m, 1395 d y 1196 d.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): Tabla 24.

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

EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 296 (13%, M^+), 252 (57), 251 (100, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$), 138 (9), 111 (39), 99 (60), 82 (8), 70 (31).

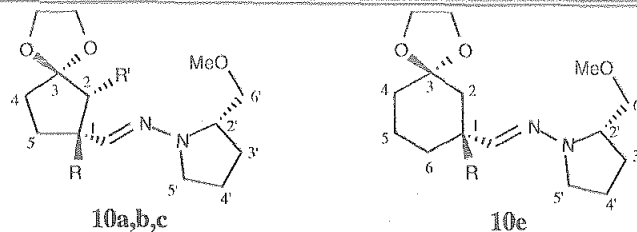
EM (AR), *m/z* calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ 296.2100, encontrado 296.2098, error=-0.0001%.

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 64.83; H, 9.52.

- Encontrado: C, 64.86; H, 9.33.

[†] Expresado como ed del compuesto 4e.

Tabla 24. Datos de ^1H -RMN de las 4-oxohidrazonas etilencetales **10a-c** y **10e**.

Comp	O-CH ₂ -CH ₂ -O	CH=N	H-1	H-2a	H-2b	H-4a	H-4b	H-5a	H-5b	2H-6
10a	3.87-3.94m	6.56d	2.75-2.90m	2.08dd	1.70-2.00m	1.70-2.00m	1.70-2.00m	1.70-2.00m	1.55-1.68m	—
10b	3.87-3.93m	6.62s	—	2.24d	1.73d	1.50-1.98m	1.50-1.98m	1.50-1.98m	1.50-1.98m	—
10c	3.83-3.98m	6.52d	2.31-2.43m	1.72-2.00m	—	1.50-2.00m	1.50-2.00m	1.50-2.00m	1.50-2.00m	—
10e	3.72-3.82m	6.51s	—	1.37d	1.66d	1.10-1.80m	1.10-1.80m	1.10-1.80m	1.10-1.80m	1.10-1.80m

Comp	CH ₃ -C(1)	CH ₃ -C(2)	H-2'	2H-3'	2H-4'	H-5'a	H-5'b	H-6'a	H-6'b	OMe
10a	—	—	3.30-3.45m	1.70-2.00m	1.70-2.00m	3.30-3.45m	2.65-2.75m	3.56dd	3.43dd	3.37s
10b	1.21s	—	3.30-3.37m	1.50-1.98m	1.50-1.98m	3.30-3.37m	2.67-2.72m	3.62dd	3.46dd	3.38s
10c	—	0.95d	3.29-3.46m	1.72-2.00m	1.72-2.00m	3.29-3.46m	2.69-2.78m	3.57dd	3.44dd	3.37s
10e	0.96s	—	3.10-3.24m	1.10-1.80m	1.72-1.81m	3.10-3.24m	2.50-2.59m	3.47dd	3.29dd	3.24s

a) Espectros realizados en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS.

Continuación Tabla 24.

Comp	$J_{\text{CH=N,1}}$	$J_{1,2a}$	$J_{2a,2b}$	J_{2,CH_3}	$J_{2',6'a}$	$J_{2',6'b}$	$J_{6'a,6'b}$
10a	6.4	8.3	13.6	--	3.6	6.8	8.8
10b	--	--	14.0	--	3.6	6.8	9.2
10c	6.7	--	--	6.9	3.4	6.3	8.8
10e	--	--	13.8	--	3.6	6.9	9.2

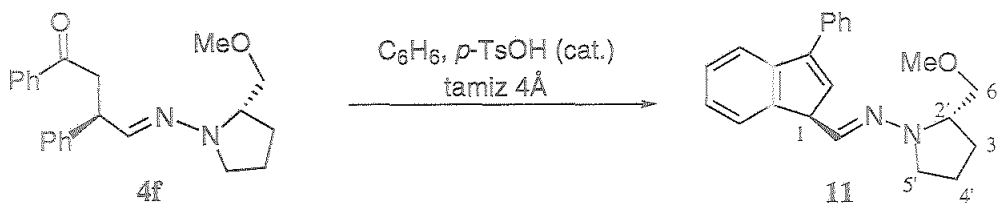
Tabla 25. Datos de ^{13}C -RMN de las 4-oxohidrazonas etilencetales 10a-c y 10e.

Comp	O-CH ₂ -CH ₂ -O	CH=N	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
10a	64.1, 64.0	141.0	41.0	40.8	117.5	35.7	29.2	--
10b	63.9	144.7	43.6	47.5	118.0	36.3 ^a	35.5 ^a	--
10c	64.5, 64.7	141.2	48.0	45.9	117.6	35.3 ^b	26.9 ^{b,c}	--
10e	64.0, 63.8	146.5	38.6	44.0	109.1	35.3 ^d	34.7 ^d	19.7

Comp	CH ₃ -C(1)	CH ₃ -C(2)	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	OMe
10a	--	--	63.3	26.4	22.0	50.1	74.5	59.0
10b	25.5	--	63.3	26.3	21.8	49.7	74.4	59.0
10c	--	11.5	63.3	26.4 ^e	22.0	50.1	74.5	59.0
10e	26.4	--	63.4	26.2	21.8	49.9	74.6	59.0

a), b), c) y d) Asignaciones intercambiables. e) Espectros realizados en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS.

IV.4.1.2. Ensayo de protección del grupo carbonilo de la hidrazona 4f. Síntesis de (2*S*)-1-[(1*S*)-(3-fenilindenil)metilenamino]-2-(metoximetil)pirrolidina.



A una disolución del compuesto 4f (1 mmol, 350 mg) en benceno seco (10 mL) y sobre tamiz de 4Å, se le añade ácido *p*-toluensulfónico en cantidad catalítica y se calienta a reflujo hasta la total desaparición del producto de partida (c.c.f., aprox. 1h). La reacción se neutraliza (NaHCO₃, s), se filtra lavando varias veces con CH₂Cl₂ y se concentra a sequedad. Su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:15→1:12) conduce al compuesto 11.

Rend.: 309 mg, 93%; sólido; $[\alpha]_D^{22} -81.8^\circ$ (c 1, CHCl₃); p.f. 56-58°C; ed ≥98%, determinado mediante el método A, descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (KBr, cm⁻¹): 3059 d, 3032 d, 2924 f, 2874 m, 1726 d, 1603 m, 1518 d, 1485 m, 1456 m, 1381 d, 754 f y 694 f.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.76-1.82 (m, 1H, H-3'b), 1.93-2.02 (m, 2H, 2H-4'), 2.16 (dc, 1H, $J_{3'a,3'b}$ 12.7, $J_{3'a,2'}=J_{3'a,4'}$ 8.1 Hz, H-3'a), 3.03 (dd, 1H, $J_{6'a,6'b}$ 9.4, $J_{6'b,2'}$ 6.9 Hz, H-6'b), 3.09 (s, 3H, OMe), 3.19 (dd, 1H, $J_{6'a,2'}$ 3.9 Hz, H-6'a), 3.27-3.32 (m, 1H, H-5'b), 3.44-3.49 (m, 1H, H-2'), 3.54 [ddd, 1H, $J_{5'a,5'b}$ 8.9, $J_{5'a,4'a}$ y $J_{5'a,4'b}$ 7.2 y 3.5 Hz (valores intercambiables), H-5'a), 6.56 (d, 1H, $J_{\text{CH=N,1}}$ 2.1 Hz, CH=N), 7.21-7.73 (m, 11H, H aromáticos y H-1).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 21.7 (C-4'), 26.9 (C-3'), 56.3 (C-5'), 58.7 (OMe), 65.5 (C-2'), 73.8 (C-6'), 102.7 (CH=N), 112.3 (C-1), 123.6, 124.7, 125.5, 126.3, 127.8, 128.5, 132.3, 135.3 y 135.4 (C aromáticos).

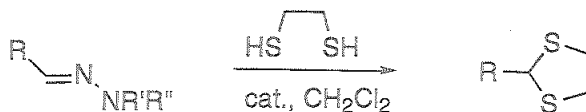
EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 332 (36%, M⁺), 287 (25, M⁺-CH₂OCH₃), 218 (100), 191 (6).

Análisis elemental:

- Calculado para C₂₂H₂₄N₂O: C, 79.48; H, 7.28; N, 8.43.

- Encontrado: C, 79.35; H, 7.00; N, 8.22.

IV.4.1.3. Desprotección de *N,N*-dialquilhidrazonas. Síntesis de los etilenditioacetales 12-18.



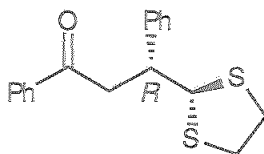
Método A:

A una disolución de la hidrazona (1mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 mL) se le añade a 0°C 1,2-etanoditiol (0.126 mL, 1.5 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.256 mL, 2 mmol) bajo atmósfera de argón. La reacción se deja agitando a temperatura ambiente hasta la total desaparición del producto de partida (c.c.f.). La mezcla de reacción se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (2×10 mL), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo) obteniéndose los correspondientes ditioacetales 12-18.

Método B:

A una disolución de la hidrazona (1 mmol) en CH_2Cl_2 seco (15 mL) enfriada a 0°C , se le añade 1,2-etanoditiol (0.092 mL, 1.1 mmol) y *p*-TsOH en cantidad catalítica. Se deja agitando a temperatura ambiente hasta la completa desaparición del producto de partida (c.c.f.). La mezcla de reacción se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (2×10 mL) y H_2O (1×10 mL), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo) obteniéndose los correspondientes ditioacetales 12-18.

IV.4.1.3.1. (*R*)-2,4-Difenil-4-oxobutanal etilenditioacetal (12).



12

La reacción se lleva a cabo partiendo de la hidrazona 4f. Siguiendo el método A descrito en el apartado IV.4.1.3. y tras purificación mediante

cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:10) se obtienen 283 mg (90%) del compuesto **12**. Siguiendo el método **B** se obtienen 304 mg (97%) del compuesto **12**.

$[\alpha]_D^{22} -19.0^\circ$ (*c* 1, CHCl_3); p.f. 85-88°C, ee $\geq 98\%$.[†]

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (KBr, cm^{-1}): 3061 d, 2922 d, 1684 f, 1495 d, 746 m y 694 f.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.04-3.21 (m, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.54 (dd, 1H, $J_{3a,3b}$ 16.7, $J_{2,3b}$ 8.8 Hz, H-3b), 3.67 (dd, 1H, $J_{2,3a}$ 4.7 Hz, H-3a), 3.69-3.78 (m, 1H, H-2), 4.93 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.3 Hz, H-1), 7.20-7.90 (m, 10H, 2Ph).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 38.4 y 38.8 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 43.1 (C-3), 48.1 (C-2), 59.2 (C-1), 197.8 (C=O), 127.0, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 132.9, 136.8 y 141.5 (C aromáticos).

EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 194 (64%), 105 (100, Ph-CO), 77 (21).

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{OS}_2$: C, 68.75; H, 5.77.

- Encontrado: C, 68.82; H, 5.94.

IV.4.1.3.2. *p*-Nitrobenzaldehído etilenditioacetal (**13**).



13

La reacción se lleva a cabo partiendo de la correspondiente *N,N*-dialquilhidrazona derivada del SAMP, siguiendo el método **A** descrito en el apartado **IV.4.1.3**. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:6) conduce al compuesto **13**.

Rend.: 218 mg (96%), sólido; p.f. 70-71°C.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (KBr, cm^{-1}): 3100 d, 3071 d, 2922 d, 2853 d, 1516 f, 1346 f, 1310 m, 864 f y 828 m.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.01-3.57 (m, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 5.65 (s, 1H, SCHS), 7.65-8.19 (m, 4H, Ph).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 40.4 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 54.8 (SCHS), 123.6, 128.7 y 148.5 (C aromáticos).

EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 227 (100%, M^+), 199 (39, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$), 182 (90), 166 (30), 152 (56), 77 (27).

[†] Expresado como ed del compuesto **4f**.

Análisis elemental:

- Calculado para $C_9H_9NO_2S_2$: C, 47.55; H, 3.99; N, 6.16.

- Encontrado: C, 47.41; H, 4.03; N, 6.26.

IV.4.1.3.3. *p*-Clorobenzaldehído etilenditioacetal (14).



14

La reacción se lleva a cabo partiendo de la correspondiente *N,N*-dimetilhidrazona, siguiendo el método A descrito en el apartado IV.4.1.3. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:6), conduce al compuesto 14.

Rend.: 201.3 mg (93%); sólido; p.f. 49-51°C.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (KBr, cm^{-1}): 2926 d, 2853 d, 1481 f, 1400 m, 847 f y 829 f.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.32-3.53 (m, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 5.60 (s, 1H, SCHS), 7.26-7.47 (m, 4H, Ph).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 40.2 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 55.3 (SCHS), 128.5 y 129.2 (CH aromáticos), 133.5 y 138.9 (C cuaternarios de Ph).

EM (IE), m/z (intensidad relativa): 216 (64%, M^+), 188 (30, $\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_4$), 181 (13, M^+-Cl), 155 (60), 153 (100, $\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_4-\text{Cl}$).

EM (AR), m/z calculado para $C_9H_9S_2Cl$ 215.9834, encontrado 215.9836, error=-0.0001%.

IV.4.1.3.4. Hexanal etilenditioacetal (15).



15

La reacción se lleva a cabo partiendo de la correspondiente *N,N*-dimetilhidrazona, siguiendo el método A descrito en el apartado IV.4.1.3.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:6) conduce al compuesto 15.

Rend.: 149.6 mg (85%); sirupo.

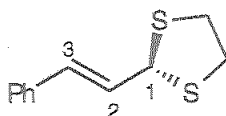
IR: $\nu_{\text{máx}}$ (película, cm^{-1}): 2955 f, 2926 f, 2857 m, 1460 m, 1429 d y 1377 d.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3.15-3.29 (m, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 4.47 (t, 1H, $J_{1,2}$ 7.1 Hz, H-1), 1.77-1.85 (m, 2H, H-2), 1.39-1.50 (m, 2H, H-3), 1.25-1.37 (m, 4H, H-4 y H-5), 0.89 (t, 3H, $J_{5,6}$ 6.9 Hz, H-6).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 38.2 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 53.7 (C-1), 39.2 (C-2), 28.9 (C-3), 31.3 y 22.4 (C-4 y C-5, asignaciones intercambiables), 133.9 (C-6).

EM (IE), m/z (intensidad relativa): 176 (58%, M^+), 105 (100), 61 (9).

IV.4.1.3.5. Cinamaldehído etilenditioacetal (16).



16

La reacción se lleva a cabo partiendo de la correspondiente *N,N*-dimetilhidrazona, siguiendo el método A descrito en el apartado IV.4.1.3. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:6) conduce al compuesto 16.

Rend.: 174.7 mg (84%), sólido; p.f. 52-54°C.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (película, cm^{-1}): 3028 m, 2920 m, 1493 m, 966 f, 762 f y 689 f.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3.17-3.32 (m, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 5.15 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.1$ Hz, H-1), 6.14 (dd, 1H, $J_{2,3} = 15.5$ Hz, H-2), 6.43 (d, 1H, H-3), 7.14-7.29 (m, 5H, Ph).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): 39.5 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 54.5 (C-1), 126.6, 127.8, 128.5, 129.0, 130.2 y 136.1 (C-2, C-3 y C aromáticos).

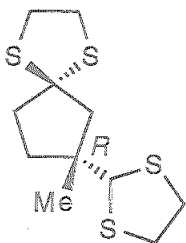
EM (IE), m/z (intensidad relativa): 208 (100%, M^+), 180 (18, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$), 179 (20), 147 (85), 116 (40, $\text{M}^+ - \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 115 (85), 104 (229, 77 (7).

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{S}_2$: C, 63.41; H, 5.81.

- Encontrado: C, 63.22; H, 5.83.

IV.4.1.3.6. (*R*)-1-Metil-3-oxociclopentanocarbaldehído bis-etilen-ditiocetal (17).



17

La reacción se lleva a cabo partiendo de 4b, siguiendo el método A descrito en el apartado IV.4.1.3. En este caso, es necesario la adición de 3 equivalentes de 1,2-etanoditiol y 4 equivalentes de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, para la protección *in situ* del carbonilo como ditiocetal y posterior reacción sobre la función hidrazona. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:18) conduce al compuesto 17.

Rend.: 272.4 mg (98%), sirupo, $[\alpha]_D^{22} +5.5^\circ$ (*c* 1, CHCl_3); ee $\geq 98\%$.[†]

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (película, cm^{-1}): 2957 f, 2922 f, 2857 m, 1454 m, 1427 m y 1371 d.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (s, 3H, Me), 1.70 (dt, 1H, $J_{5a,5b}=13.2$, $J_{5b,4}=6.8$ Hz, H-5b),^{††} 1.88 (dt, 1H, $J_{5a,4}=7.3$ Hz, H-5a), 2.17 (d, 1H, $J_{2a,2b}=14.5$ Hz, H-2b), 2.22-2.35 (m, 2H, 2H-4), 2.44 (d, 1H, H-2a), 3.14-3.38 (m, 8H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 4.80 (s, 1H, SCHS).

^{13}C -RMN (75 Mhz, CDCl_3): 25.8 (Me), 38.9 y 39.0 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 39.1 (C-5 ó C-4), 39.7 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 45.3 (C-4 ó C-5), 47.4 (C-1), 54.7 (C-2), 65.8 (SCHS) y 70.1 (C-3).

EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 278 (54%, M^+), 173 (21), 145 (45), 113 (21), 105 (100).

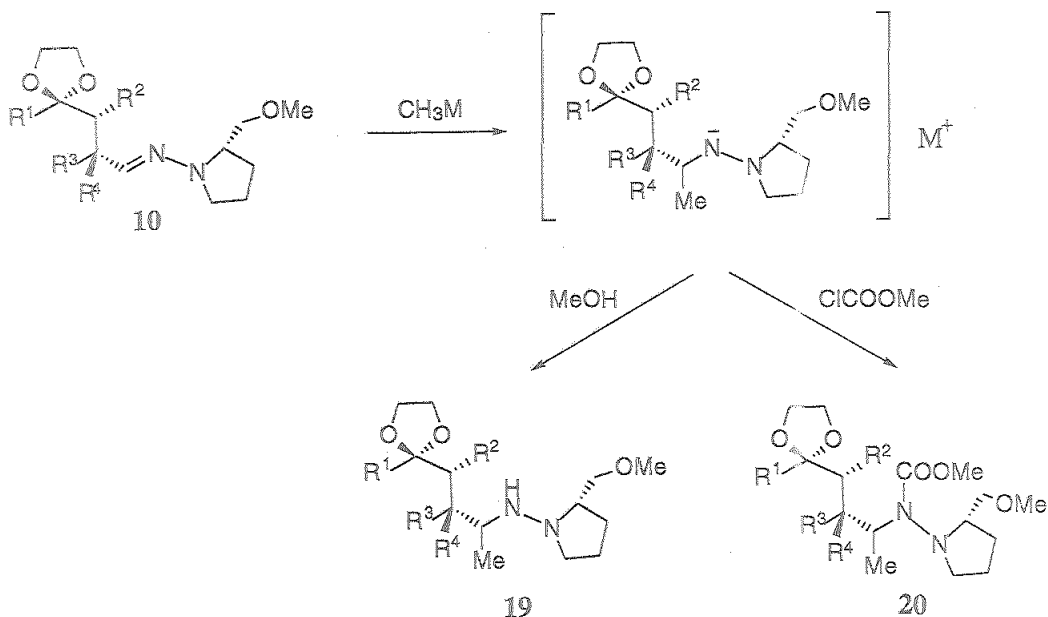
EM (AR), *m/z* calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{S}_4$ 278.0291, encontrado 278.0286, error=0.0002%.

[†] Expresado como el ed del compuesto 4b.

^{††} Las asignaciones de H-4 y H-5 son intercambiables.

IV.4.2. Adición de reactivos organometálicos a las 4-oxohidrazonas etilencetales **10**.

IV.4.2.1. Síntesis de las hidrazinas protegidas **20**.



Procedimiento general:

Método A:

A un matraz conteniendo THF seco (19 mL), bajo atmósfera de Ar y enfriado a $-78^\circ C$, se añade MeLi (disolución 1.6M en Et_2O , 3.75 mL, 6 mmol). La mezcla de reacción se agita aproximadamente 5 minutos y se le adiciona gota a gota una disolución de la hidrazona **10** (1 mmol) en THF seco (10 mL). La mezcla de reacción se mantiene 1h a $-78^\circ C$ y posteriormente se permite que alcance lentamente temperatura ambiente. La reacción se controla por c.c.f. hasta la total desaparición del producto de partida. Se añade cloroformiato de metilo (0.930 mL, 12 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente 24 h. La mezcla de reacción se vierte sobre H_2O destilada y se extrae con éter (3×25 mL). Las fases etéreas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo) obteniéndose los correspondientes aductos **20**.

Método B:

A un matraz conteniendo CeCl_3 (498 mg, 2 mmol) seco (140°C , 0.06 mmHg, 2 h) se añade THF seco (40 mL), bajo atmósfera de Ar y la suspensión se agita 2h a temperatura ambiente. Seguidamente se enfría a -78°C y se añade MeLi (disolución 1.6M en Et_2O , 3.75 mL, 6 mmol). Tras 1 h a -78°C , la mezcla se agita a t.a. unos minutos, hasta observar una disolución homogénea. Se vuelve a enfriar a -78°C y se añade gota a gota una disolución de la hidrazona **10** (1 mmol) en THF seco (3 mL). La reacción se mantiene 1h a -78°C y posteriormente se permite que alcance lentamente temperatura ambiente, controlándola por c.c.f. hasta la total desaparición del producto de partida. Se añade cloroformiato de metilo (0.930 mL, 12 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente 24 h. La mezcla de reacción se vierte sobre H_2O destilada y se extrae con éter (3×25 mL). Las fases etéreas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO_4 y se concentran a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo) obteniéndose los correspondientes aductos **20**.

Método C:

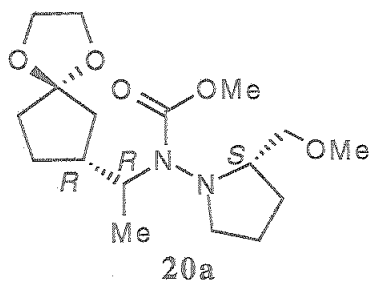
A una disolución de la hidrazona **10** (1 mmol) en tolueno seco (40 mL), bajo atmósfera de Ar y enfriada a -78°C , se añade gota a gota MeMgBr (disolución 3M en Et_2O , 1.7 mL, 5 mmol). Se permite que la reacción alcance lentamente 0°C y se mantiene a esta temperatura hasta que desaparece el producto de partida (controlado por c.c.f., aprox. 3h.). Se añade cloroformiato de metilo (0.930 mL, 12 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente 24 h. La mezcla de reacción se vierte sobre H_2O destilada y se extrae con éter (3×25 mL). Las fases etéreas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO_4 y se concentran a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo) obteniéndose los correspondientes aductos **20**.

Método D:

A un matraz conteniendo CeCl_3 (1.23 g, 5 mmol) seco (140°C , 0.06 mmHg, 2 h) se añade THF seco (15 mL), bajo atmósfera de Ar y la suspensión se agita 2h a temperatura ambiente. Seguidamente se enfría a -78°C y se añade MeMgBr (disolución 3M en Et_2O , 1.7 mL, 5 mmol). Tras 1 h a -78°C , la mezcla se agita a t.a. unos minutos, hasta observar una disolución homogénea. Se vuelve a enfriar a -78°C y se añade gota a gota una disolución de la hidrazona **10** (1 mmol) en THF seco (3 mL). La reacción se mantiene 1h a -78°C y posteriormente se permite que alcance lentamente temperatura ambiente, controlándola por c.c.f. hasta la total desaparición del producto de partida. Se añade cloroformiato de metilo (0.930 mL, 12 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente 24 h. La mezcla de reacción se vierte sobre H_2O destilada y se extrae con éter (3×25 mL). Las fases etéreas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre

MgSO₄ y se concentran a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo) obteniéndose los correspondientes aductos **20**.

IV.4.2.1.1. *N*-[(2*S*)-metoximetil-1-pirrolidin]-*N*-[(1*R*)-[(1*R*)-3-oxociclopentil]etil carbamato de metilo etilencetal (**20a**).



La reacción se lleva a cabo partiendo de **10a**. Siguiendo el método **A**, descrito en el apartado IV.4.2.1, se obtienen 274 mg (80%) del compuesto **20a** como mezcla de tres diastereoisómeros en proporciones 62:24:14. Siguiendo el método **B** se obtienen 277 mg (81%) del compuesto **20a** como mezcla de tres diastereoisómeros en proporciones 62:23:15. Siguiendo el método **C** se obtienen 298 mg (87%) del compuesto **20a** como mezcla de dos diastereoisómeros en proporciones 79:21. Siguiendo el método **D** se obtienen 271 mg (79%) del compuesto **20a** como mezcla de dos diastereoisómeros en proporciones 70:30.

Los dos diastereoisómeros obtenidos mediante el método **C** fueron separados completamente tras cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:1). Rendimiento isómero mayoritario (*S,R,R*)-**20a**: 236 mg (69%), rendimiento isómero minoritario (*S,S,R*)-**20a** : 62 mg (18%). Sus constantes físicas y datos espectroscópicos son los siguientes:

$[\alpha]_D^{22}$ -60.6° (c 1.1, CHCl₃) (isómero mayoritario).

$[\alpha]_D^{22}$ -53.9° (c 1.2, CHCl₃) (isómero minoritario).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2961 d, 2876 d, 1699 f, 1454 m, 1395 m y 1261 d.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Tabla 26.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Tabla 27.

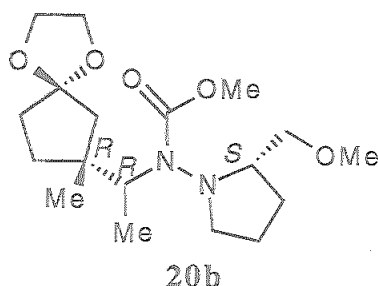
EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 342 (2%, M⁺), 311 (1, M⁺-OMe), 297 (100, M⁺-CH₂OCH₃), 155 (10), 143 (39), 111 (19).

Análisis elemental:

- Calculado para C₁₇H₃₀N₂O₅: C, 59.63; H, 8.83; N, 8.18.

- Encontrado: C, 59.38; H, 9.01; N, 8.07.

IV.4.2.1.2. *N*-[(2*S*)-metoximetil-1-pirrolidín]-*N*-(1*R*)-[(1*R*)-1-metil-3-oxociclopentil]etil carbamato de metilo etilencetal (20b).



La reacción se lleva a cabo a partir de 10b. Siguiendo el método A descrito el apartado IV.4.2.1. y tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:2.5) se obtiene el compuesto 20b.

Rend.: 232 mg, 65%; sirupo; $[\alpha]_D^{22} -39.2^\circ$ (*c* 1.38, CHCl₃); ed 87%, determinado mediante el método A descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2955 f, 2876 f, 2832 m, 1701 f, 1441 f, 1396 d, 1304 f, 1279 m, 1194 m y 1109 f.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Tabla 26.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Tabla 27.

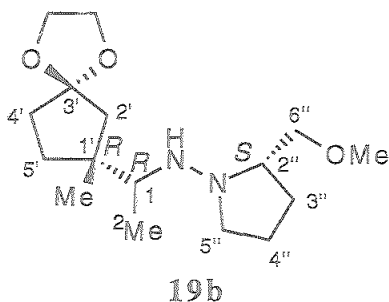
EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 356 (3%, M⁺), 311 (74, M⁺-CH₂OCH₃), 215 (12), 196 (27), 143 (100), 125 (16), 111 (28), 99 (75).

Análisis elemental:

- Calculado para C₁₈H₃₂N₂O₅: C, 60.65; H, 9.05; N, 7.86.

- Encontrado: C, 60.45; H, 8.86; N, 7.65.

IV.4.2.1.2.1. (1*R*)-[(1*R*)-1-metil-3-oxociclopentil]etilamino-(2*S*)-metoximetilpirrolidina etilencetal (19b).



En la adición de organometálicos al enlace C=N del compuesto **10b** fue posible el aislamiento de la correspondiente hidrazina **19b**, que, aunque resultó ser muy inestable, pudo ser caracterizada.

Procedimiento de síntesis:

A un matraz conteniendo THF seco (19 mL), bajo atmósfera de Ar y enfriado a -78°C , se añade MeLi (disolución 1.6M en Et_2O , 3.75 mL, 6 mmol). La mezcla de reacción se agita aproximadamente 5 minutos y se le adiciona gota a gota una disolución de la hidrazona **10** (1 mmol) en THF seco (10 mL). La reacción se mantiene 1h a -78°C y posteriormente se permite que alcance lentamente temperatura ambiente. La reacción se controla por c.c.f. hasta la total desaparición del producto de partida. Se añaden 5 mL de MeOH y se deja agitando unos minutos. Se vierte sobre H_2O y se extrae con éter (3×10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran a sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:2) conduce al compuesto **19b**.

Rend.: 185 mg, 62%; sirupo; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -110.3^{\circ}$ (c 1, CHCl_3).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2880 d, 1454 d, 1370 d, 1261 d, 1092 m y 1024 d.

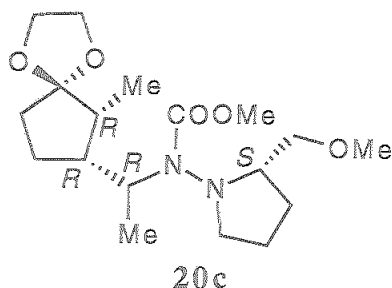
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 0.99 (d, 3H, $J_{1,2}=6.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.01 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.64 (d, 1H, $J_{2',a,2'b}=4.1$ Hz, H-2'b), 1.50-2.20 (m, 10H, 2H-4', 2H-5', NH, 2H-3'', 2H-4'', H-5''b), 1.80 (d, 1H, H-2'a), 2.49-2.53 (m, 1H, H-2''), 2.68 (c, 1H, H-1), 3.34 (dd, 1H, $J_{6''a,6''b}=9.0$, $J_{6''b,2''}=6.7$ Hz, H-6''b), 3.36 (s, 1H, OMe), 3.42-3.46 (m, 1H, H-5''a), 3.58 (dd, 1H, $J_{6''a,2''}=3.6$ Hz), 3.85-3.93 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): 15.7 (C-2), 20.8 (Me-C₁), 21.5 (C-4''), 26.2 (C-3''), 35.0 y 35.5 (C-4'' y C-5'', asignaciones intercambiables), 43.2 (C-1'), 48.1 (C-2'), 56.4 (C-5'), 59.0 (OMe), 62.2 (C-1), 63.8 y 64.2 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 65.4 (C-2''), 75.0 (C-6''), 117.7 (C-3'').

EM (IE), m/z (intensidad relativa): 298 (15%, M^+), 253 (46, $\text{M}^+\text{-CH}_2\text{OCH}_3$), 157 (100).

EM (AR), m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ 298.2256, encontrado 298.2255, error=-0.0001%.

IV.4.2.1.3. *N*-[(2*S*)-metoximetil-1-pirrolidin]-*N*-(1*R*)-[(1*R*,2*R*)-2-metil-3-oxociclohexil]etil carbamato de metilo etilencetal (20c).



La reacción se lleva a cabo a partir de 10c. Siguiendo el método C descrito el apartado IV.4.2.1. y tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:2) se obtiene el compuesto 20c.

Rend.: 267 mg, 75%; sirupo; $[\alpha]_D^{22}$ -69.6 (*c* 1, CHCl₃); ed 72%, determinado mediante el método A descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 2965 m, 2878 m, 1699 f, 1651 d, 1441 m, 1379 m, 1312 m, 1092 f y 1032 m.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Tabla 26.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Tabla 27.

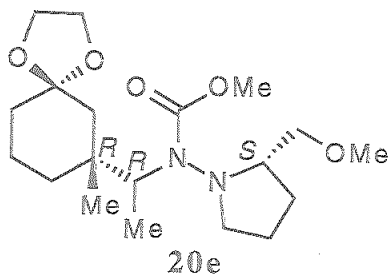
EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 356 (6%, M⁺), 311 (100, M⁺-CH₂OCH₃), 169 (31), 143 (96), 111 (29), 99 (17).

Análisis elemental:

- Calculado para C₁₈H₃₂N₂O₅: C, 60.73; H, 9.05; N, 7.86.

- Encontrado: C, 60.90; H, 9.09; N, 7.77.

IV.4.2.1.4. *N*-[(2*S*)-metoximetil-1-pirrolidin]-*N*-(1*R*)-[(1*R*)-1-metil-3-oxociclohexil]etil carbamato de metilo etilencetal (20e).



La reacción se lleva a cabo a partir de **10e**. Siguiendo el método A descrito el apartado IV.4.2.1. y tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:2) se obtiene el compuesto **20e**.

Rend.: 241 mg, 65%; sirupo; $[\alpha]_D^{22}$ -59.0° (c 1.05, CHCl_3); ed 86%, determinado mediante el método A descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2949 f, 2876 f, 1748 m, 1701 f, 1443 f, 1379 m, 1306 f, 1279 f, 1184 f y 1107 f.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): Tabla 26.

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): Tabla 27.

EM (IE), m/z (intensidad relativa): 370 (3%, M^+), 339 (1, M^+-OCH_3), 325 (100, $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 215 (21), 183 (32), 155 (12), 143 (77), 114 (21), 99 (53).

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 61.59; H, 9.25; N, 7.56.

- Encontrado: C, 61.42; H, 9.18; N, 7.73.

Continuación Tabla 26.

Comp	H-3''b	H-4''a	H-4''b	H-5''a	H-5''b	H-6''a	H-6''b
(S,R,R)-20a	1.49-1.55m	1.75-1.82m	1.60-1.69m	3.02td	2.95-3.00m	3.26dd	3.12dd
(S,S,R)-20a	1.55dc	1.60-1.88m	1.60-1.88m	2.99-3.15m	2.99-3.15m	3.33-3.40m	2.99-3.15m
(S,R,R)-20b	1.32-1.70m	1.32-1.70m	1.32-1.70m	3.12-3.17m	2.95-3.05m	3.36dd	3.17dd
(S,R,R,R)-20c	1.50-1.58m	1.74-1.84m	1.60-1.71m	3.00-3.10	3.00-3.10m	3.29dd	3.14dd
(S,R,R)-20e	1.22-1.70m	1.75-1.85a	1.22-1.70m	3.10-3.18a	2.90-3.05m	3.38-3.41dd,a	3.18-3.21t,a

a) Espectros realizados en DMSO a 60°C.

Comp	J_{1,CH_3}	J_{2,CH_3}	$J_{2'a,2'b}$	$J_{2'a,1'}$	$J_{2'b,1'}$	$J_{2'b,W}$	$J_{2'',6''a}$	$J_{2'',6''b}$	$J_{3''a,2''y}$ 3''a,4''a y b	$J_{3''a,3''b}$	$J_{3''b,2''y}$ 3''b,4''a y b	$J_{5''a,4''a}$	$J_{5''a,4''b}$	$J_{5''a,5''b}$	$J_{6''a,6''b}$
(S,R,R)-20a	6.7	--	13.2	7.8	9.9	0.8	4.1	7.8	8.2	11.6	--	8.0 ^a	3.5 ^a	8.0	9.6
(S,S,R)-20a	6.7	--	13.2	--	10.3	--	--	--	--	15.9	3.8	--	--	--	--
(S,R,R)-20b	7.0	--	14.2	--	--	--	4.4	7.5	--	--	--	--	--	--	9.4
(S,R,R,R)-20c	7.0	6.7	--	--	--	--	4.1	7.7	--	--	--	--	--	--	9.5
(S,R,R)-20e	7.1	--	7.9	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

a) Valores intercambiables.

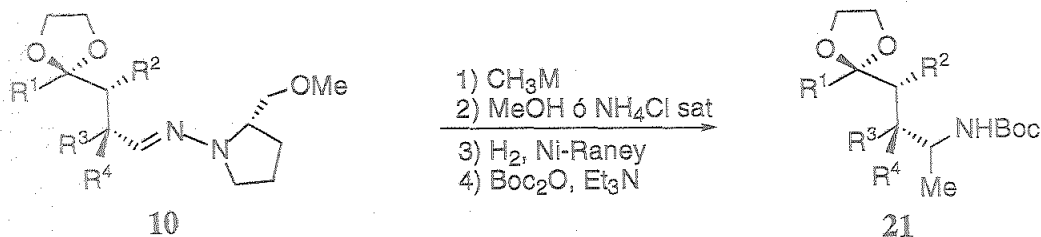
Tabla 27. Datos de ^{13}C -RMN de los carbamatos 20a-c y 20e.

Comp	C-1	C-2	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	CH ₃ -C(1')	CH ₃ -C(2')
(<i>S,R,R</i>)-20a	59.9	17.3	41.2	40.0	116.8	27.6 ^a	35.1 ^a	—	—	—
(<i>S,S,R</i>)-20a	59.1	16.4	41.0	40.1	116.2	27.1 ^b	35.2 ^b	—	—	—
(<i>S,R,R</i>)-20b	62.7	13.9	44.1	46.7	117.1	35.0 ^c	34.4 ^c	—	23.9	—
(<i>S,R,R,R</i>)-20c	59.7	17.3	47.6	43.0	117.3	33.2	25.2	—	—	15.3
(<i>S,R,R</i>)-20e	64-67a	13.3	39.7	42.8	108.4	34.2 ^d	33.5 ^d	18.8 ^d	21.5	—

Comp	O-CH ₂ -CH ₂ -O	COOMe	COOMe	C-2"	C-3"	C-4"	C-5"	C-6"	C(6")OMe
(<i>S,R,R</i>)-20a	63.6, 63.4	154.9	51.7	61.9	27.5	23.0	53.9	75.2	58.2
(<i>S,S,R</i>)-20a	63.3, 63.1	154.9	51.3	61.8	26.9	22.6	53.6	74.8	57.7
(<i>S,R,R</i>)-20b	63.3, 63.1	155.5	51.5	64.8	27.5	22.9	53.9	75.2	57.9
(<i>S,R,R,R</i>)-20c	63.9, 63.4	155.2	51.6	62.05	27.3	22.9	53.9	74.9	58.0
(<i>S,R,R</i>)-20e	63.5, 62.9	155.7	51.4	62.6-62.9a	27.5	23.0	54.0	75.3	57.9

a), b), c) y d) Asignaciones intercambiables. e) Espectros realizados en DMSO a 60°C.

IV.4.2.2. Síntesis de las 4-aminocetonas 21.

Procedimiento general:**Método A:**

A un matraz conteniendo THF seco (19 mL), bajo atmósfera de Ar y enfriado a -78°C , se añade MeLi (disolución 1.6M en Et_2O , 3.75 mL, 6 mmol). La mezcla de reacción se agita aproximadamente 5 minutos y se le adiciona gota a gota una disolución de la hidrazona 10 (1 mmol) en THF seco (10 mL). La mezcla de reacción se mantiene 1h a -78°C y posteriormente se permite que alcance lentamente temperatura ambiente. La reacción se controla por c.c.f. hasta la total desaparición del producto de partida. Se añaden 5 mL de MeOH, se deja agitando a t.a. unos minutos y seguidamente se vierte sobre H_2O y se extrae con éter (3×25 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a sequedad. El residuo obtenido se redisuelve en MeOH y se le añaden aproximadamente 0.8 g de Ni-Raney (disolución al 50% en H_2O).[†] La mezcla se somete a una presión de H_2 de 700 psi y $T=50^\circ\text{C}$ hasta la total desaparición de la hidrazina (c.c.f., aprox. 24h). El catalizador se elimina por filtración sobre celita, lavando con MeOH. A esta solución metanólica se le añade una disolución de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (327 mg, 1.5 mmol) en MeOH (3 mL) y Et_3N (7.5 mL). La mezcla de reacción se deja agitando a t.a. hasta la total desaparición de la amina libre (c.c.f., 8-10h). Se concentra entonces a sequedad y el residuo obtenido se redisuelve en CH_2Cl_2 y se lava con H_2O y con una disolución saturada de NaCl. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a sequedad. Su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo, con 1% de Et_3N) conduce a los compuestos 21.

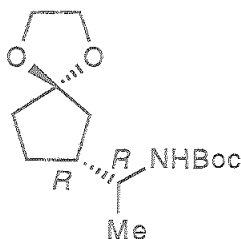
Método B:

A una disolución de la hidrazona 10 (1 mmol) en tolueno seco (40 mL), bajo atmósfera de Ar y enfriada a -78°C , se añade gota a gota MeMgBr (disolución

[†] El Ni-Raney se emplea recién lavado, primero con H_2O (hasta pH neutro) y luego con MeOH (5×10 mL).

3M en Et₂O, 1.7 mL, 5 mmol). Se permite que la reacción alcance lentamente 0°C y se mantiene a esta temperatura hasta que desaparece el producto de partida (c.c.f., aprox. 3h). La mezcla de reacción se hidroliza añadiendo 10 mL de una disolución saturada de NH₄Cl y se deja agitando a t.a. unos minutos. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NH₄Cl y la fase acuosa se extrae con éter (3×25 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo obtenido se redissuelve en MeOH y se le añaden aproximadamente 0.8 g de Ni-Raney (disolución al 50% en H₂O).[†] La mezcla se somete a una presión de H₂ de 700 psi y T=50°C hasta la total desaparición de la hidrazina (c.c.f., aprox. 24h). El catalizador se elimina por filtración sobre celita, lavando con MeOH. A esta solución metanólica se le añade una disolución de (Boc)₂O (327 mg, 1.5 mmol) en MeOH (3 mL) y Et₃N (7.5 mL). La mezcla de reacción se deja agitando a t.a. hasta la total desaparición de la amina libre (c.c.f., 8-10h). Se concentra a sequedad, se redissuelve en CH₂Cl₂ y se lava con H₂O y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad. Su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo, con 1% de Et₃N) conduce a los compuestos 21.

IV.4.2.2.1. *N-terc-Butoxicarbonil-(1R)-[(1R)-3oxociclopentil]etilamina etilencetal (21a).*



21a

La reacción se lleva a cabo a partir de 10a, siguiendo el método B descrito en el apartado IV.4.2.2. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:2, con 1% de Et₃N) conduce al compuesto 21a.

Rend.: 162.6 mg (60%), sirupo, relación de estereoisómeros 74:26, determinado empleando el método A descrito en el apartado IV.1.

[†] El Ni-Raney se emplea recién lavado, primero con H₂O (hasta pH neutro) y luego con MeOH (5×10 mL).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 2969 d, 2880 d, 1692 f, 1456 f, 1369 m, 1337 d y 1260 d.

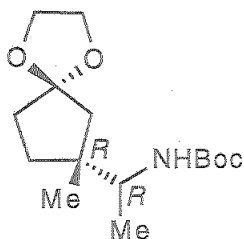
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): Tabla 28.

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

EM (IE), m/z (intensidad relativa): 271 (0.1%, M^+), 214 (2, $\text{M}^+ - \text{tBu}$), 198 (8, $\text{M}^+ - \text{O}^t\text{Bu}$), 144 (24), 127 (100), 99 (22), 88 (14), 57 (17, ^tBu).

EM (AR), m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ 271.1783, encontrado 271.1782, error=0.0000%.

IV.4.2.2.2. *N-terc-Butoxicarbonil-(1R)-[(1R)-1-metil-3oxociclo-pentil]etilamina etilencetal (21b).*



21b

La reacción se lleva a cabo partiendo de **10b**. Siguiendo el método A descrito en el apartado IV.4.2.2. y tras su purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:6, con 1% de Et_3N) se obtienen 185 mg (65%) del compuesto **21b**; sirupo; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -2.8^\circ$ (c 1, MeOH); ed 85%, determinado mediante el método A descrito en el apartado IV.1. Siguiendo el método B se obtienen 171 mg (60%) del compuesto **21b**; ed 82%, determinado mediante el método A descrito en el apartado IV.1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3350-3125 a, 2971 f, 2936 m, 2880 m, 1696 f, 1454 m, 1368 m, 1339 m, 1246 m y 947 d.

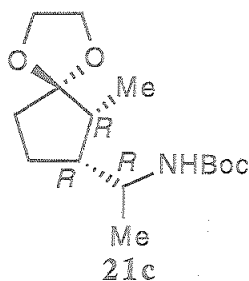
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): Tabla 28.

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

EM (IE), m/z (intensidad relativa): 285 (0.2%, M^+), 212 (18, $\text{M}^+ - \text{O}^t\text{Bu}$), 168 (6), 144 (85), 141 (100), 127 (15), 113 (11), 99 (30), 88 (42).

EM (AR), m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ 285.1940, encontrado 285.1937; error=-0.0001%.

IV.4.2.2.3. *N-tert*-Butoxicarbonil-(1*R*)-[(1*R*,2*R*)-2-metil-3-oxociclo-pentil]etilamina etilencetal (21c).



La reacción se lleva a cabo a partir de 10c, siguiendo el método B descrito en el apartado IV.4.2.2. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:4, con 1% de Et₃N) conduce al compuesto 21c.

Rend.: 151 mg (53%); ed determinado mediante el método A descrito en el apartado IV.1. Mediante recristalización se consigue aislar el diastereoisómero mayoritario ópticamente puro (rto??). Sus constantes físicas y propiedades espectroscópicas son las siguientes:

Sólido; p.f. 80-82°C; $[\alpha]_D^{22}$.° (c , MeOH).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3380 m, 2967 f, 2920 m, 2880 m, 1688 f, 1514 f, 1450 m, 1366 d, 1242 d y 943 d.

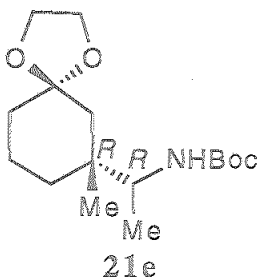
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Tabla 28.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Tabla 29.

EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 285 (3%, M⁺), 212 (5, M⁺-O^tBu), 168 (10), 141 (100), 99 (53), 88 (14), 69 (10), 57 (42, *t*-Bu).

EM (AR), *m/z* calculado para C₁₅H₂₇NO₄ 285.1940, observado 285.1941, error=-0.0000%.

IV.4.2.2.4. *N-tert*-Butoxicarbonil-(1*R*)-[(1*R*)-1-metil-3-oxociclohexil]etilamina etilencetal (21e).



La reacción se lleva a cabo partiendo de **10e**, siguiendo el método A descrito en el apartado IV.4.2.2. La purificación mediante cromatografía en columna (éter-éter de petróleo 1:4, con 1% de Et₃N) conduce al compuesto **21e**.

Rend.: mg, %; sirupo; $[\alpha]_D^{22}$ -15.7° (c 1, MeOH); ed %, determinado mediante el método A descrito en el apartado IV.1.

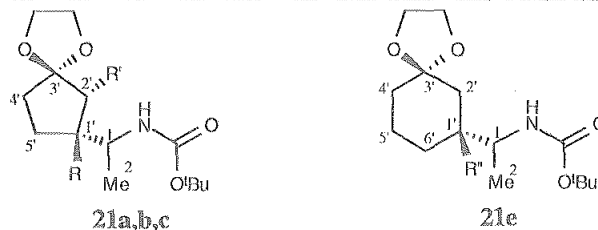
IR: $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3352 m, 2972 f, 2940 f, 2880 f, 1694 f, 1522 m, 1454 m, 1368 m, 1250 m, 1171 f, 1086 f, 1055 m, 955 m y 754 m.

¹H-RMN (MHz, CDCl₃): Tabla 28.

¹³C-RMN (MHz, CDCl₃): Tabla 29.

EM (IE), *m/z* (intensidad relativa): 299 (1%, M⁺), 226 (9, M⁺-O^tBu), 183 (5, M⁺-NHCOO^tBu), 155 (75), 144 (37), 99 (100), 88 (54), 57 (75).

EM (AR), *m/z* calculado para C₁₆H₂₉NO₄ 299.2096, encontrado 299.2107, error=-0.0003%.

Tabla 28. Datos de ^1H -RMN de las *N*-Boc-aminas 21a-c y 21e.

Comp	O'Bu	NH	H-1	$\text{CH}_3\text{-C}_1$	$\text{CH}_3\text{-C}_{1'}$	$\text{CH}_3\text{-C}_2$	H-1'	H-2'a	H-2'b	H-4'a	H-4'b
21a ^a	1.45s	4.32-4.41d,a	3.47-3.57s,a	0.85d	—	—	1.68-1.77m	1.80-1.88m	1.51dd	1.80-1.88m	1.68-1.77m
21b ^b	1.44s	4.6-4.7a	3.5-3.7m,a	1.06d	1.02s	—	—	1.83d	1.59d	1.36-1.95m	1.36-1.95m
21c ^b	1.41s	4.40s,a	3.75-3.82s,a	1.09d	—	0.94d	1.27-1.75m	1.27-1.75m	—	1.27-1.75m	1.27-1.75m
21e											

Comp	H-5'a	H-5'b	2H-6'	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$	$J_{1,2}$	$J_{1,2'b}$	$J_{1',5'b}$	$J_{2'a,2'b}$	$J_{4'a,5'b}$	$J_{4'b,5'b}$	$J_{5'a,5'b}$
21a ^a	1.56-1.61m	1.36dc	—	3.43-3.50m	6.6	9.5	9.2	12.8	9.2	9.2	12.5
21b ^b	1.36-1.95m	1.36-1.95m	—	3.86-3.91m	6.7	—	—	13.9	—	—	—
21c ^b	1.27-1.75m	1.27-1.75m	—	3.84-3.93m	6.7	6.8	—	—	—	—	—
21e											

a) Espectro realizado en CD_6Cl_6 a 40°C . b) Espectro realizado en CDCl_3 , bidestilado; valores de δ en ppm referidos al TMS.

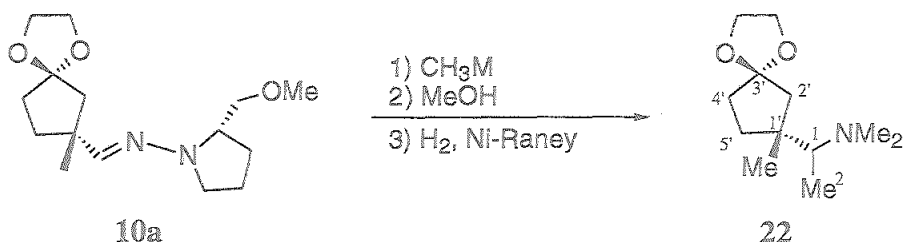
Tabla 29. Datos de ^{13}C -RMN de las *N*-Boc aminas 21a-c y 21e.

Comp	C-1	C-2	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'
21a ^a	49.8	19.8	43.6	39.5	117.4	35.5	26.1	—
21b ^b	53.5	16.7	44.0	46.7	117.6	35.1 ^c	33.6 ^c	—
21c								
21e								

Comp	CH ₃ C(1')	CH ₃ C(2')	COO	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	OCH ₂ CH ₂ O
21a ^a	—	—	155.5	78.8	28.3	64.0, 64.2
21b ^b	22.6	—	155.7	78.8	28.3	63.7, 64.2
21c						
21e						

a) Espectros realizados en CD_6Cl_6 a 40°C . b) Espectros realizados en CDCl_3 bidestilado. c) Asignaciones intercambiables.

IV.4.2.3. Síntesis de *N,N*-dimetil-(1*R*)-[(1*R*)-1-metil-3-oxociclopentil]etilamina etilencetal (22).



Procedimiento de síntesis:

A un matraz conteniendo THF seco (19 mL), bajo atmósfera de Ar y enfriado a -78°C , se añade MeLi (disolución 1.6M en Et_2O , 3.75 mL, 6 mmol). La mezcla de reacción se agita aproximadamente 5 minutos y se le adiciona gota a gota una disolución de la hidrazona 10a (1 mmol) en THF seco (10 mL). La mezcla de reacción se mantiene 1h a -78°C y posteriormente se permite que alcance lentamente temperatura ambiente. La reacción se controla por c.c.f. hasta la total desaparición del producto de partida. Se añaden 5 mL de MeOH, se deja agitando a t.a. unos minutos y seguidamente se vierte sobre H_2O y se extrae con éter (3×25 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a sequedad. El residuo obtenido se redissuelve en MeOH y se le añaden aproximadamente 0.8 g de Ni-Raney (disolución al 50% en H_2O).[†] La mezcla se somete a una presión de H_2 de 700 psi y $T=50^\circ\text{C}$ hasta la total desaparición de la hidrazina (c.c.f., aprox. 24h). El catalizador se elimina por filtración sobre celita, lavando con CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se concentra a sequedad y se redissuelve en CH_2Cl_2 , se filtra y se concentra de nuevo. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (MeOH superseco) obteniéndose 83 mg (39%) del producto 22; sirupo; ed 85%, determinado empleando en método A descrito en el apartado IV.1.

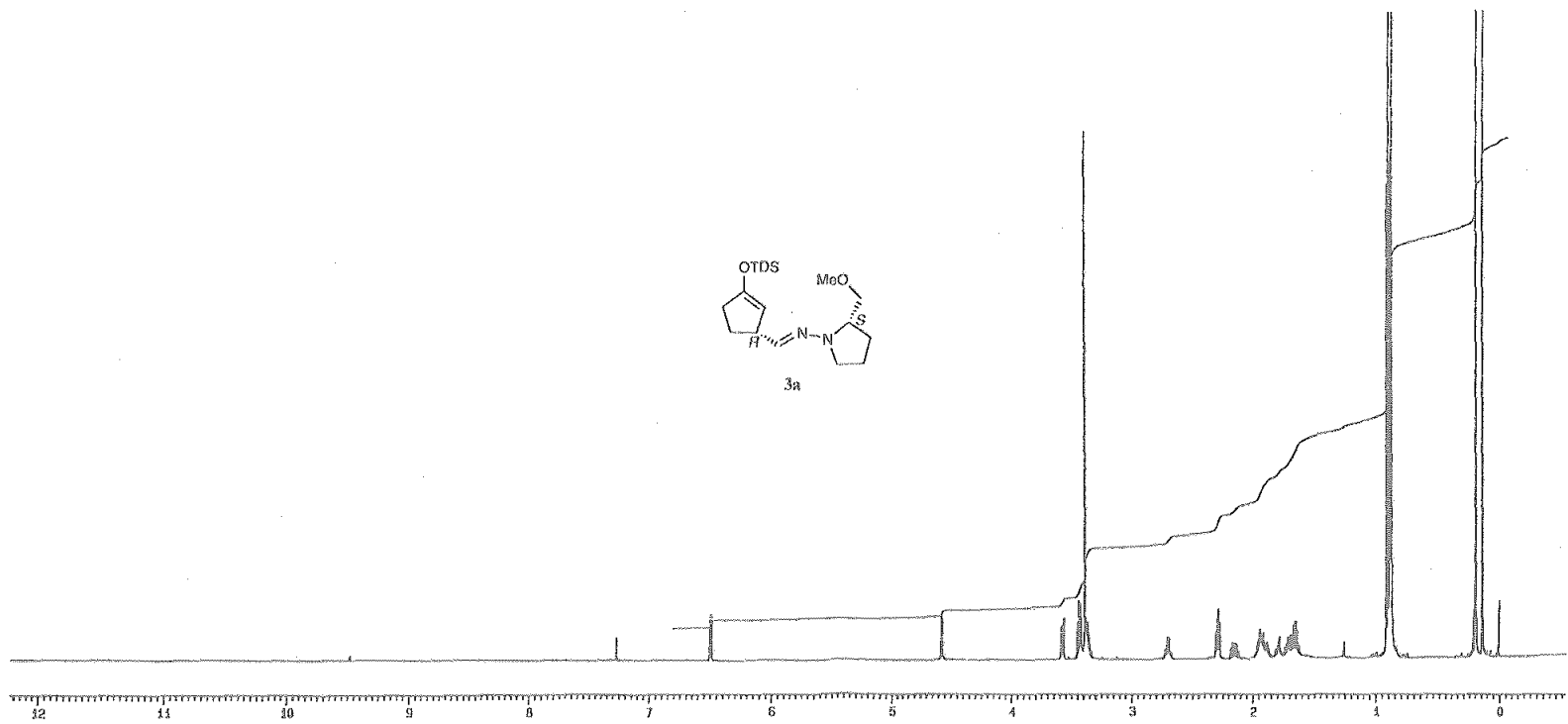
Sus propiedades espectroscópicas son las siguientes:

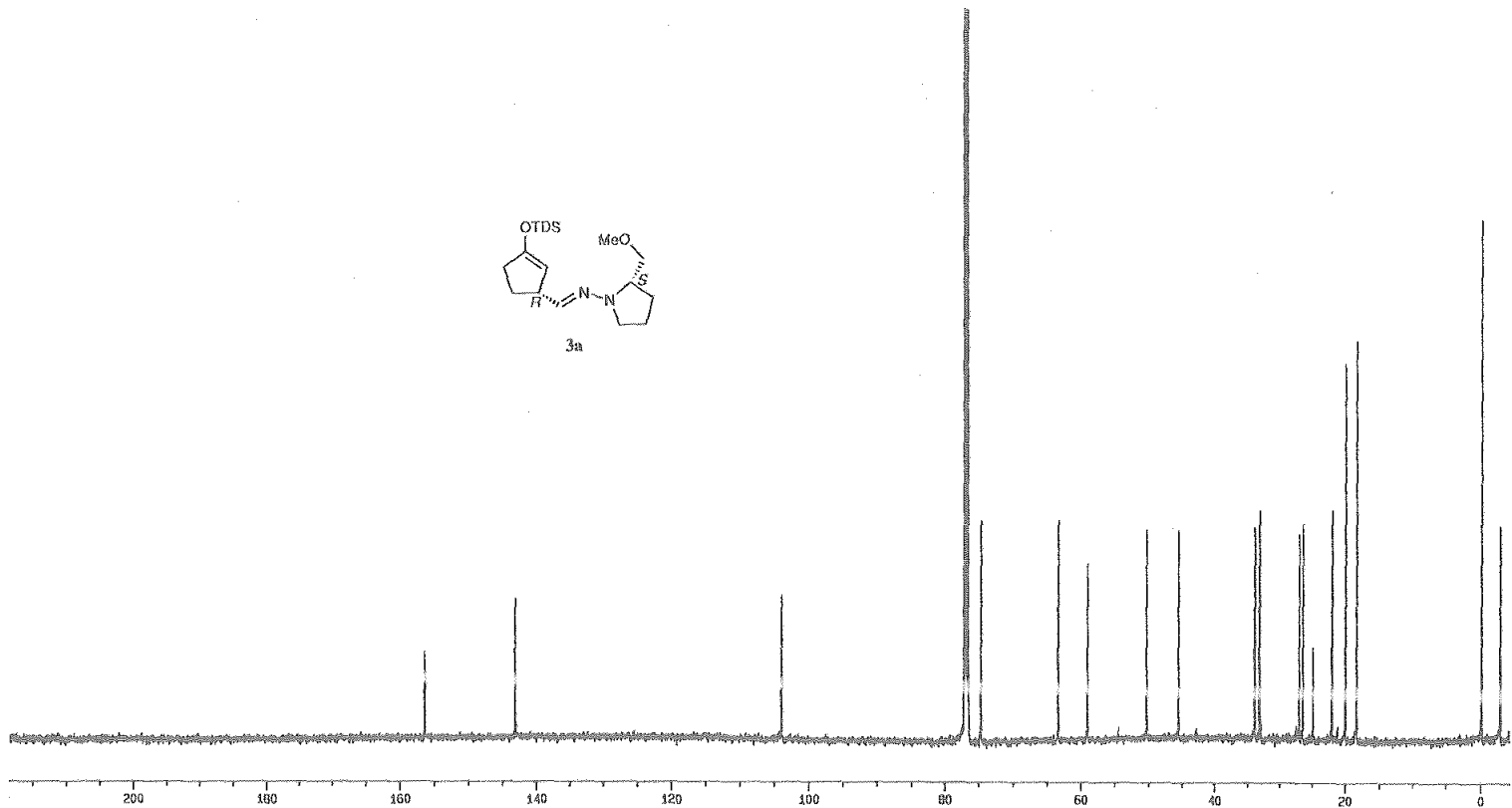
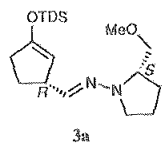
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (d, 3H, $J_{1,2}=6.8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.07 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.48-1.53 (m, 1H, H-5'b ó H-4'b), 1.54 (d, 1H, $J_{2'a,2'b}=13.8$ Hz, H-2'b), 1.75-1.92 (m, 3H, 2 H-4' y H-5'a ó 2H-5' y H-4'a), 1.88 (d, 1H, H-2'a), 2.23 (s, 3H, NMe), 2.23 (s, 3H, NMe), 2.41 (c, 1H, H-1), 3.83-3.92 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

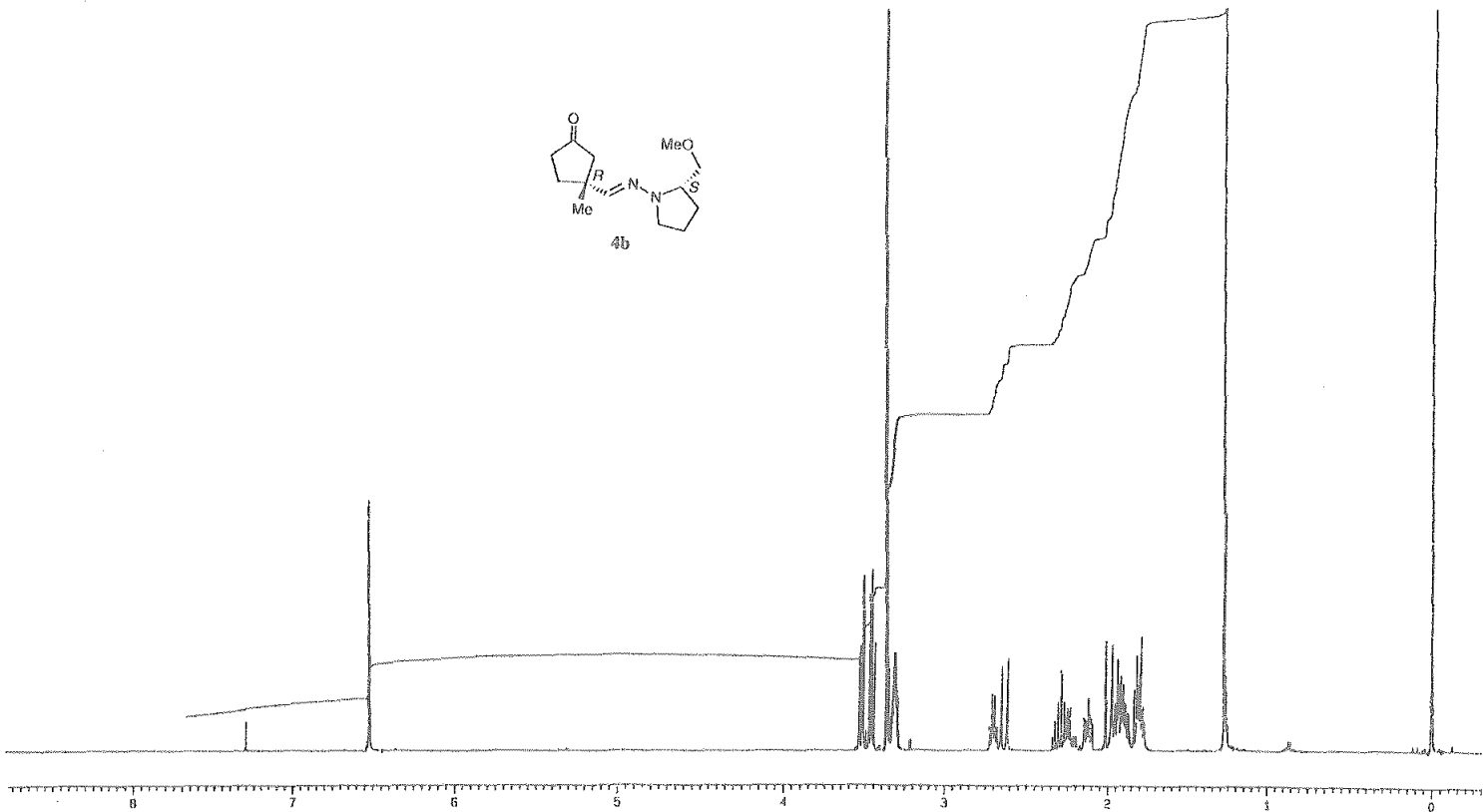
$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 6.1 (C-2), 23.6 ($\text{CH}_3\text{-C}_1$), 35.2 y 36.1 (C-4' y C-5', asignaciones intercambiables), 42.9 (NMe_2), 45.6 (C-1'), 47.1 (C-1), 63.8 y 64.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.3 (C-2').

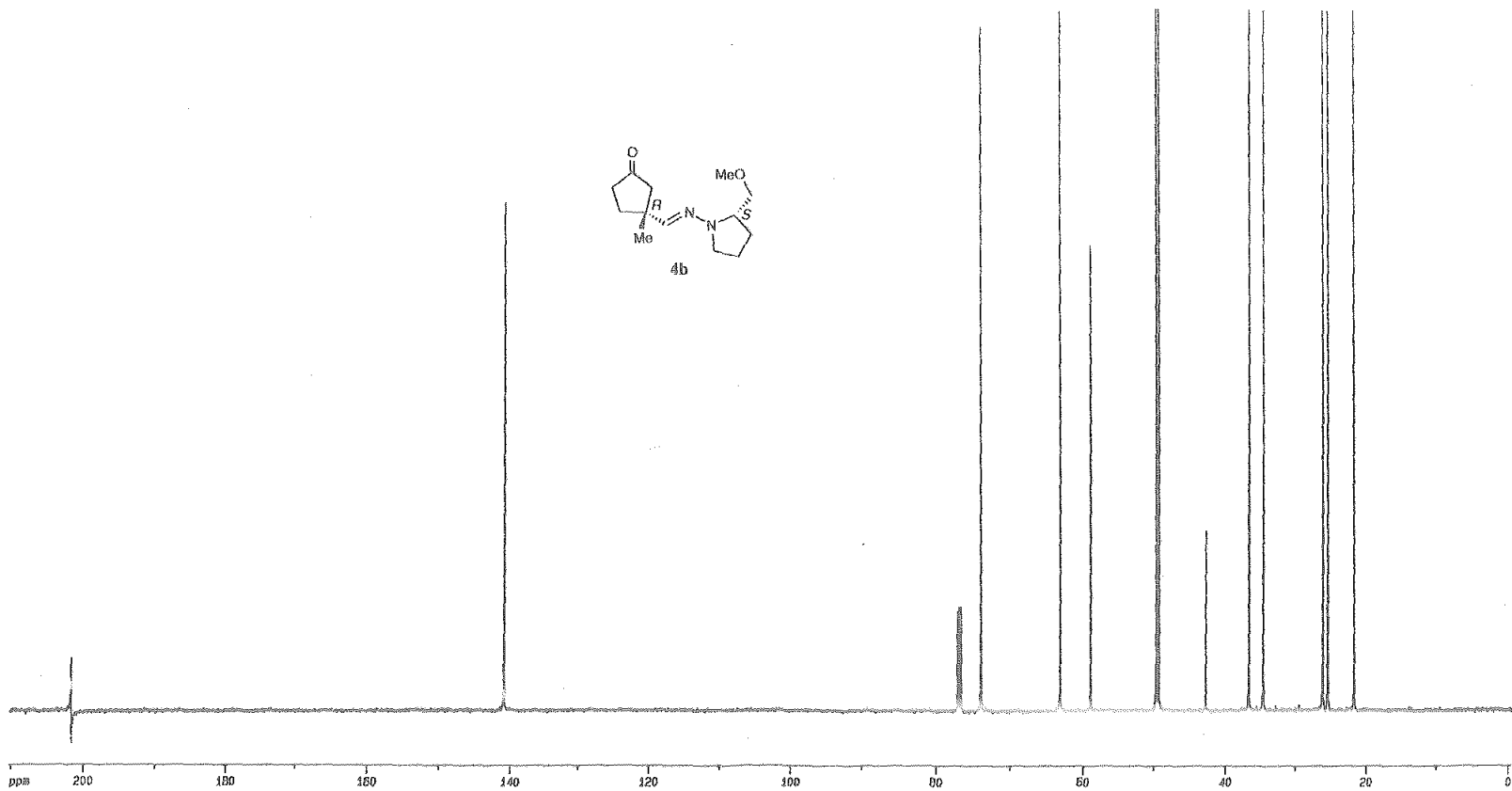
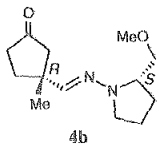
EM (FAB) m/z 214 (100%, M^++1), 169 (20).

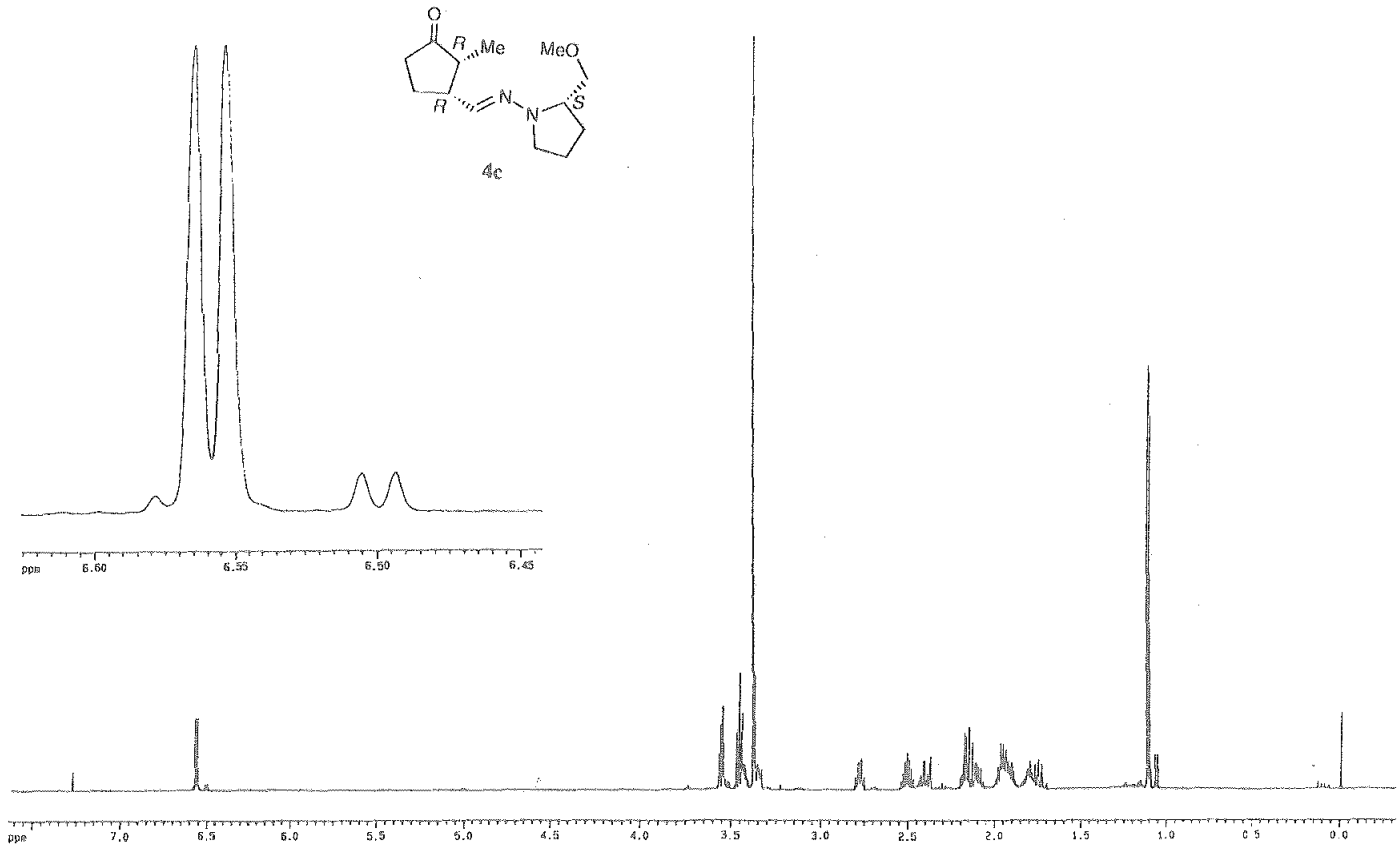
[†] En esta ocasión el Ni-Raney no se lava con H_2O , sino directamente con MeOH (5×10 mL).

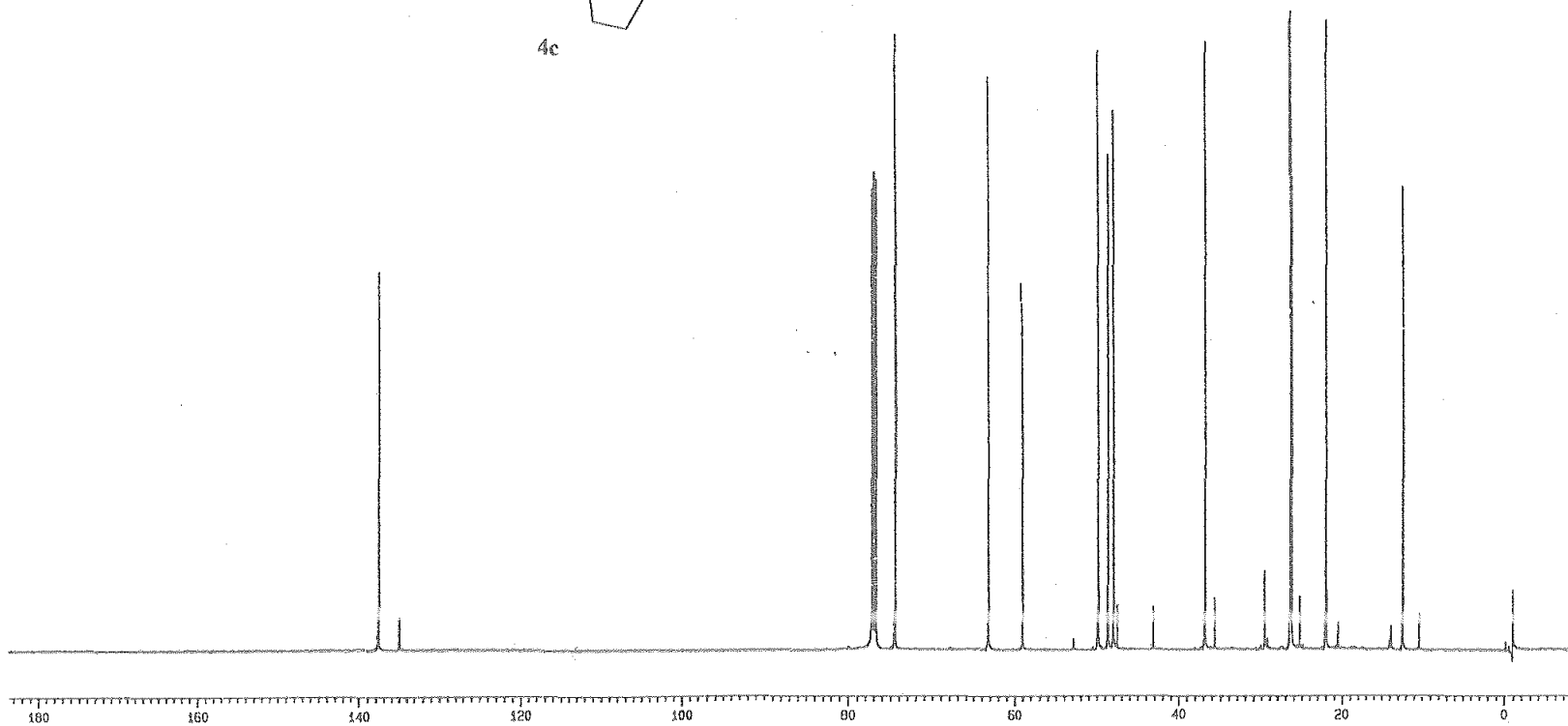
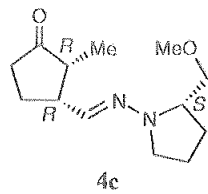


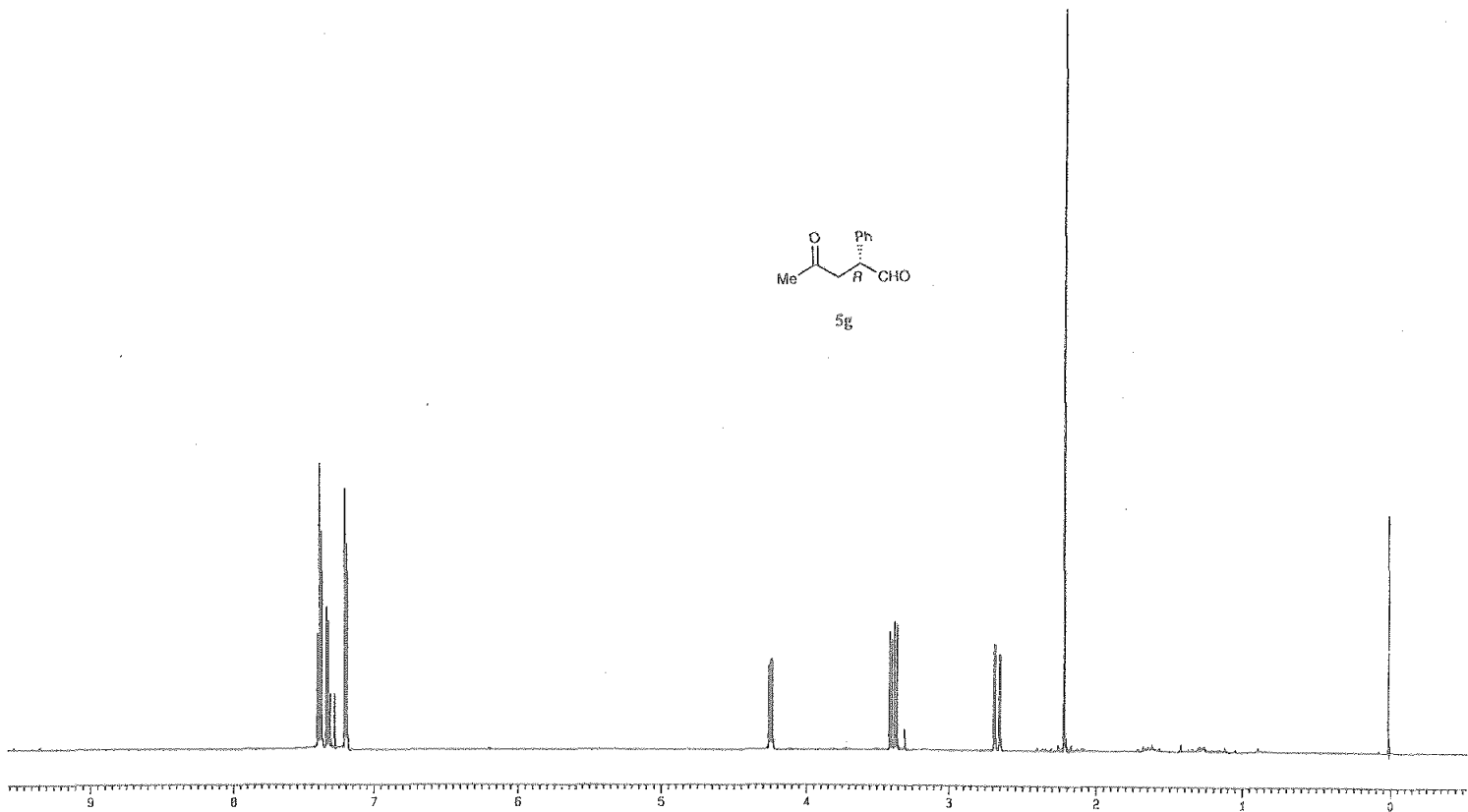
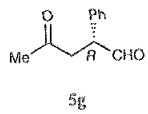


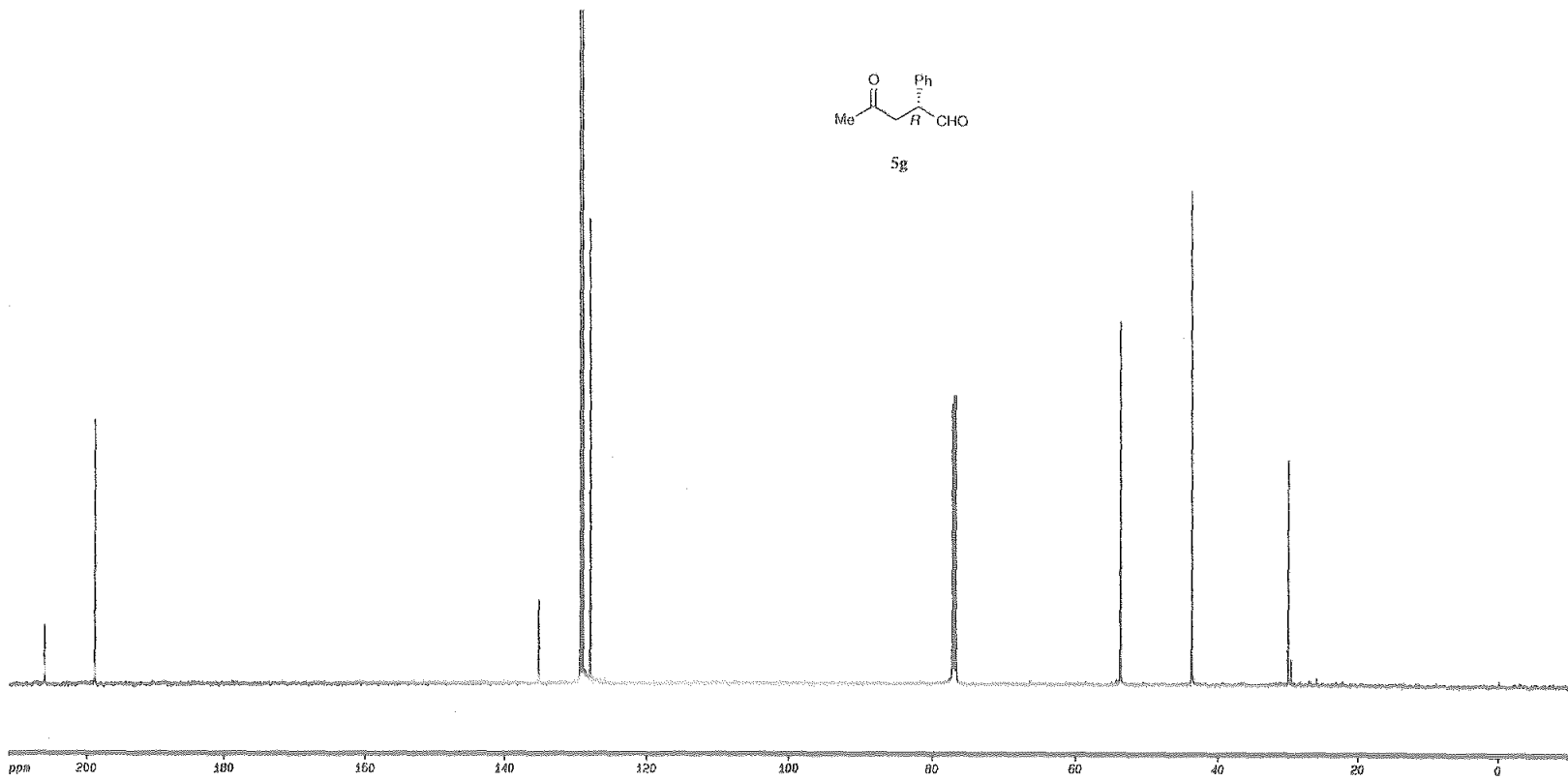
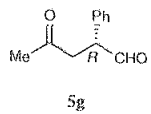


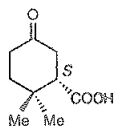




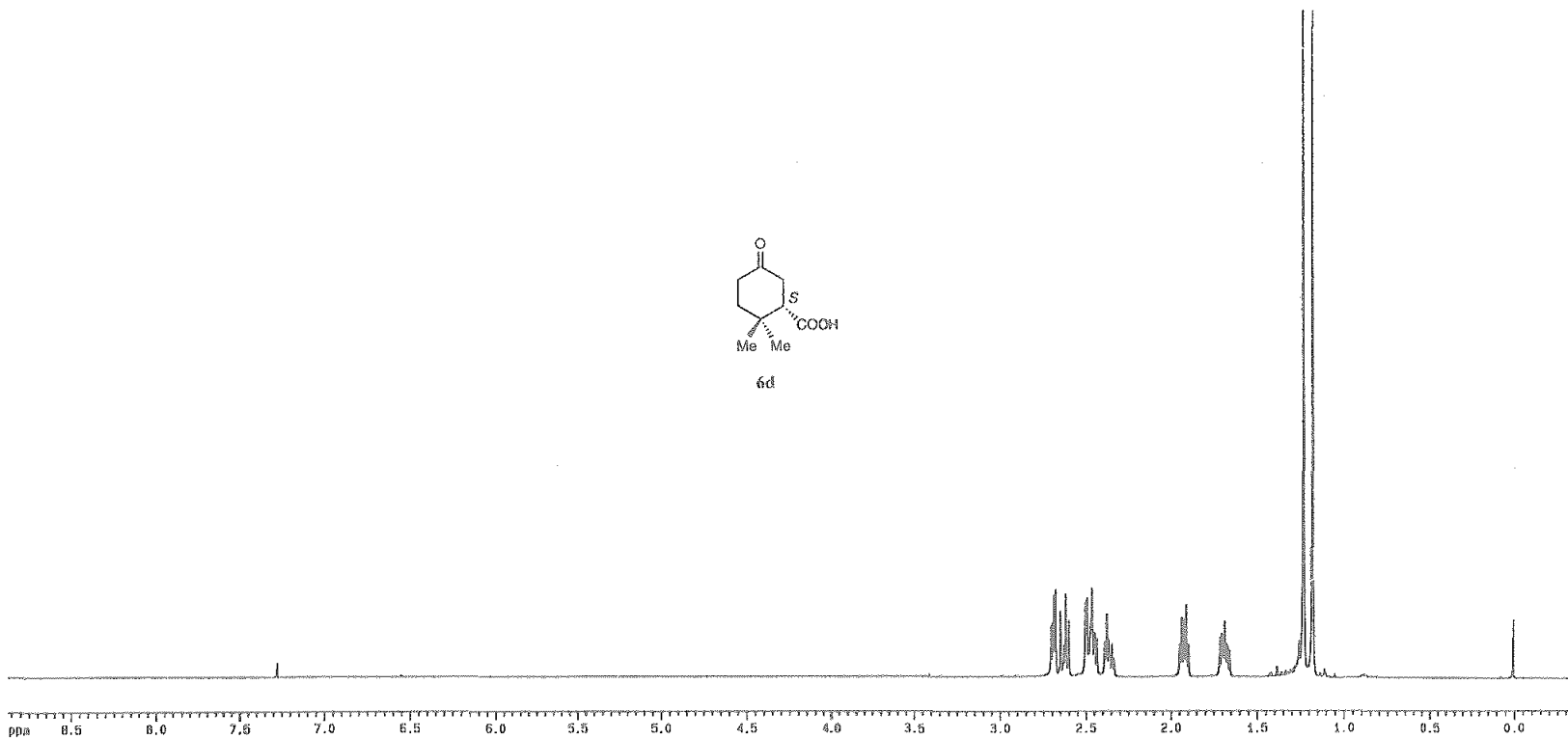


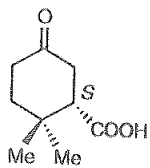




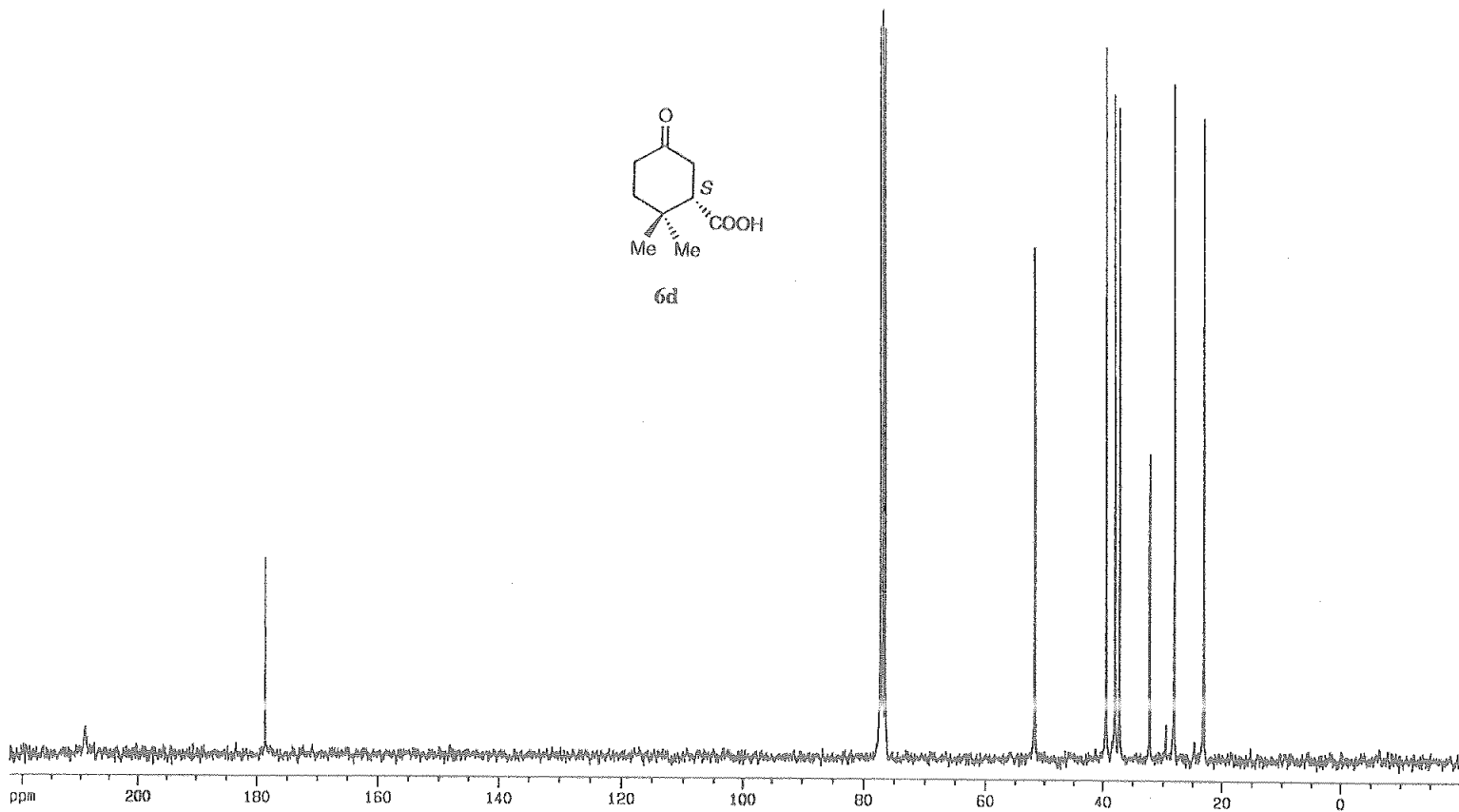


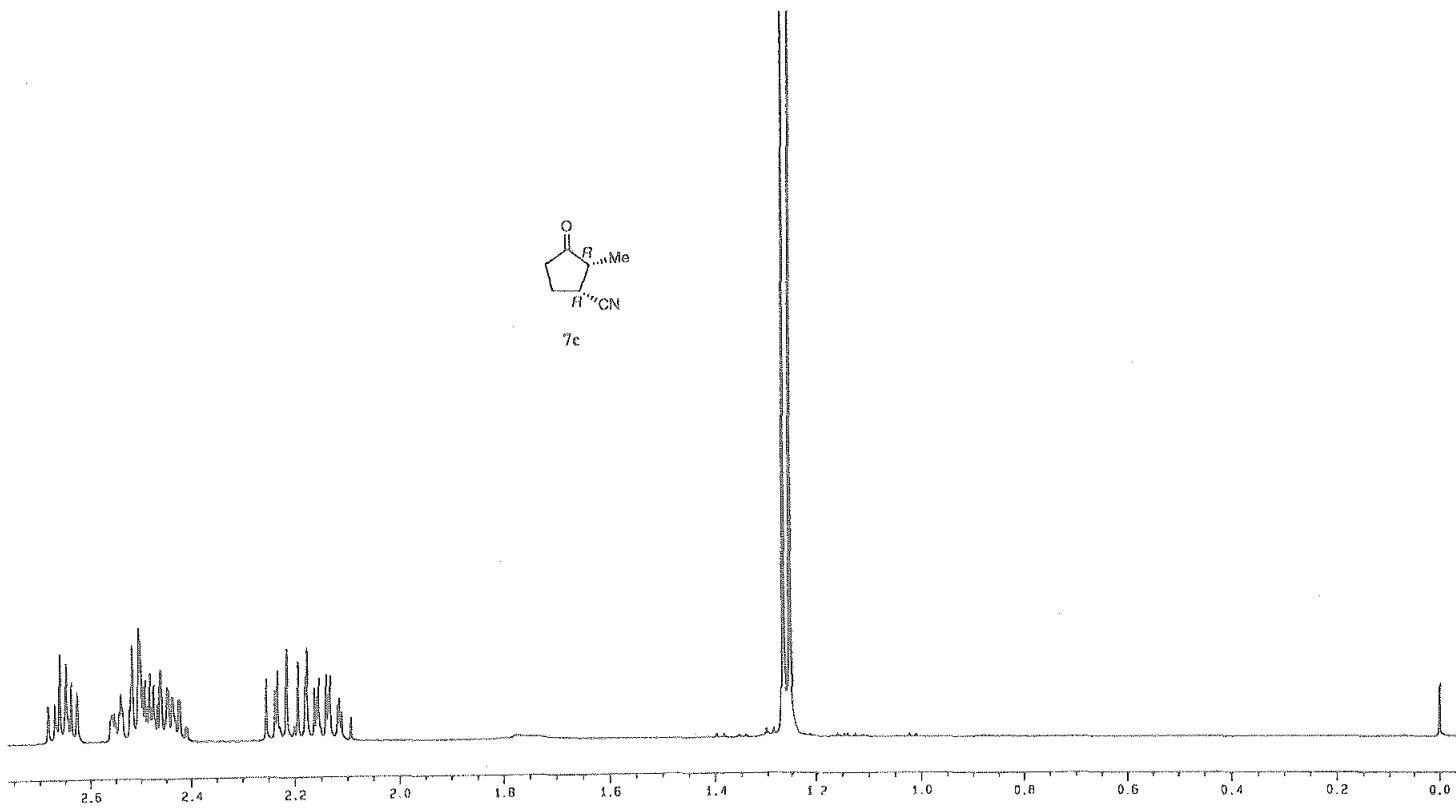
6d

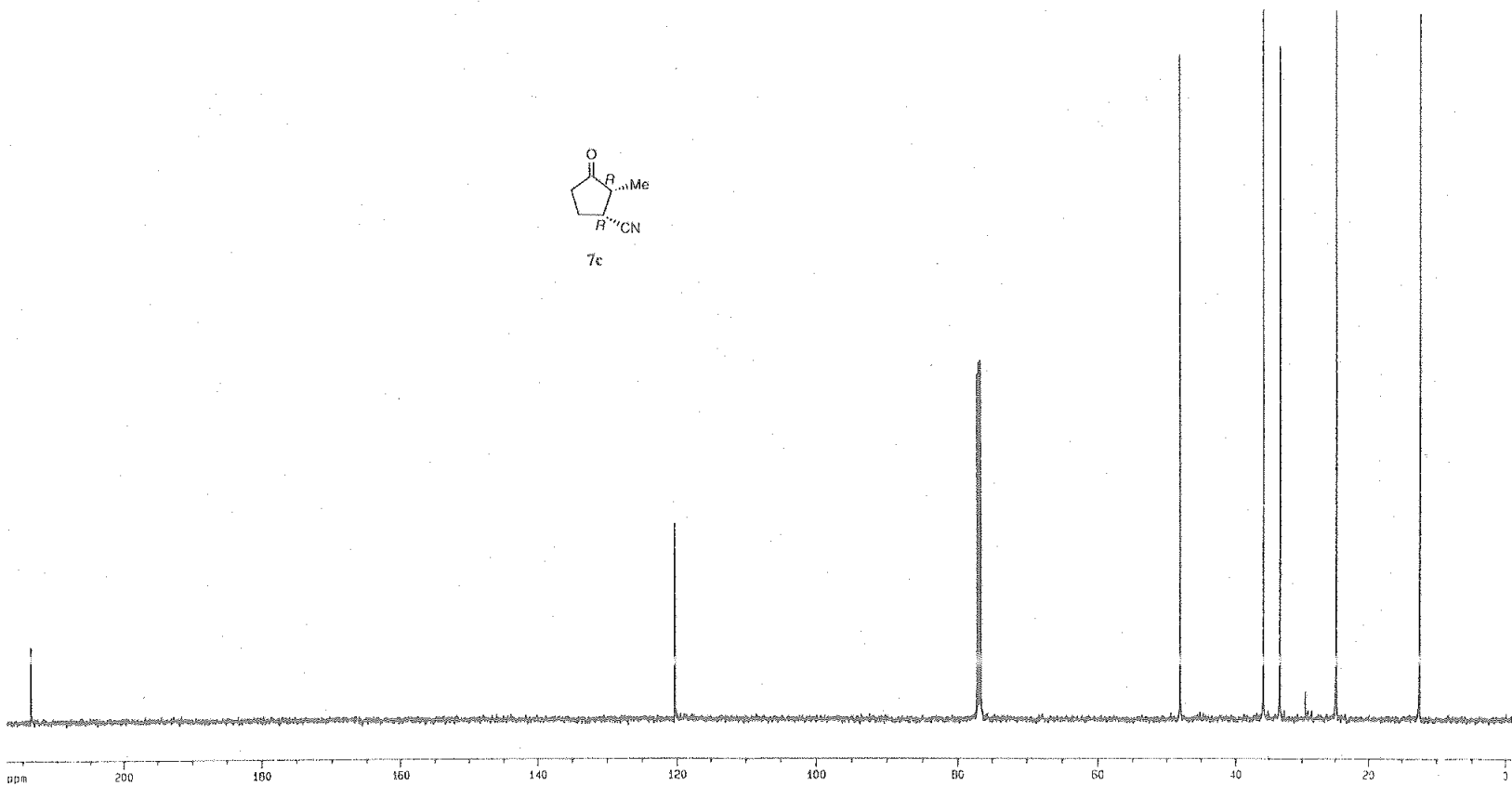
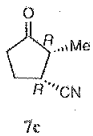


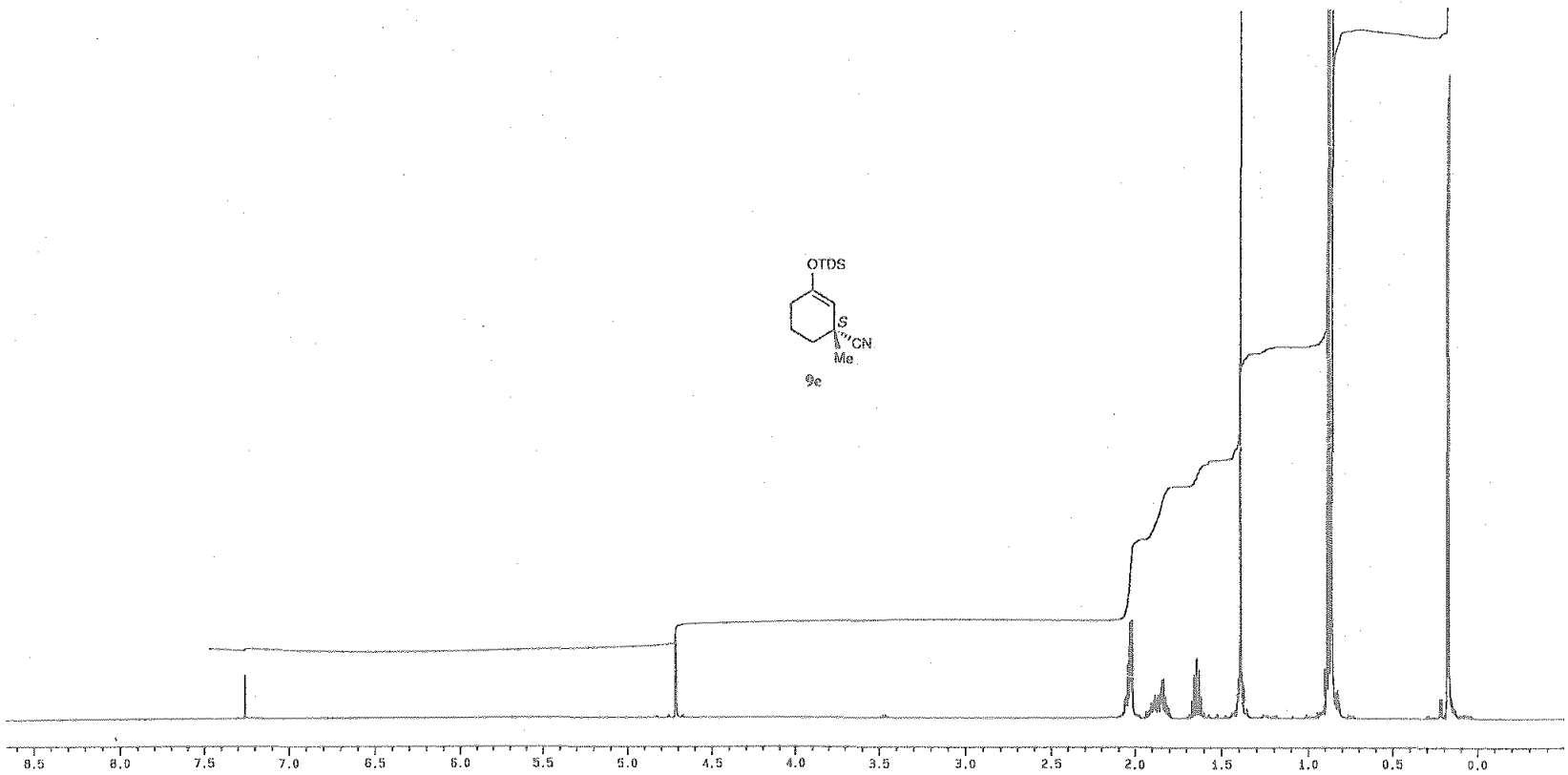


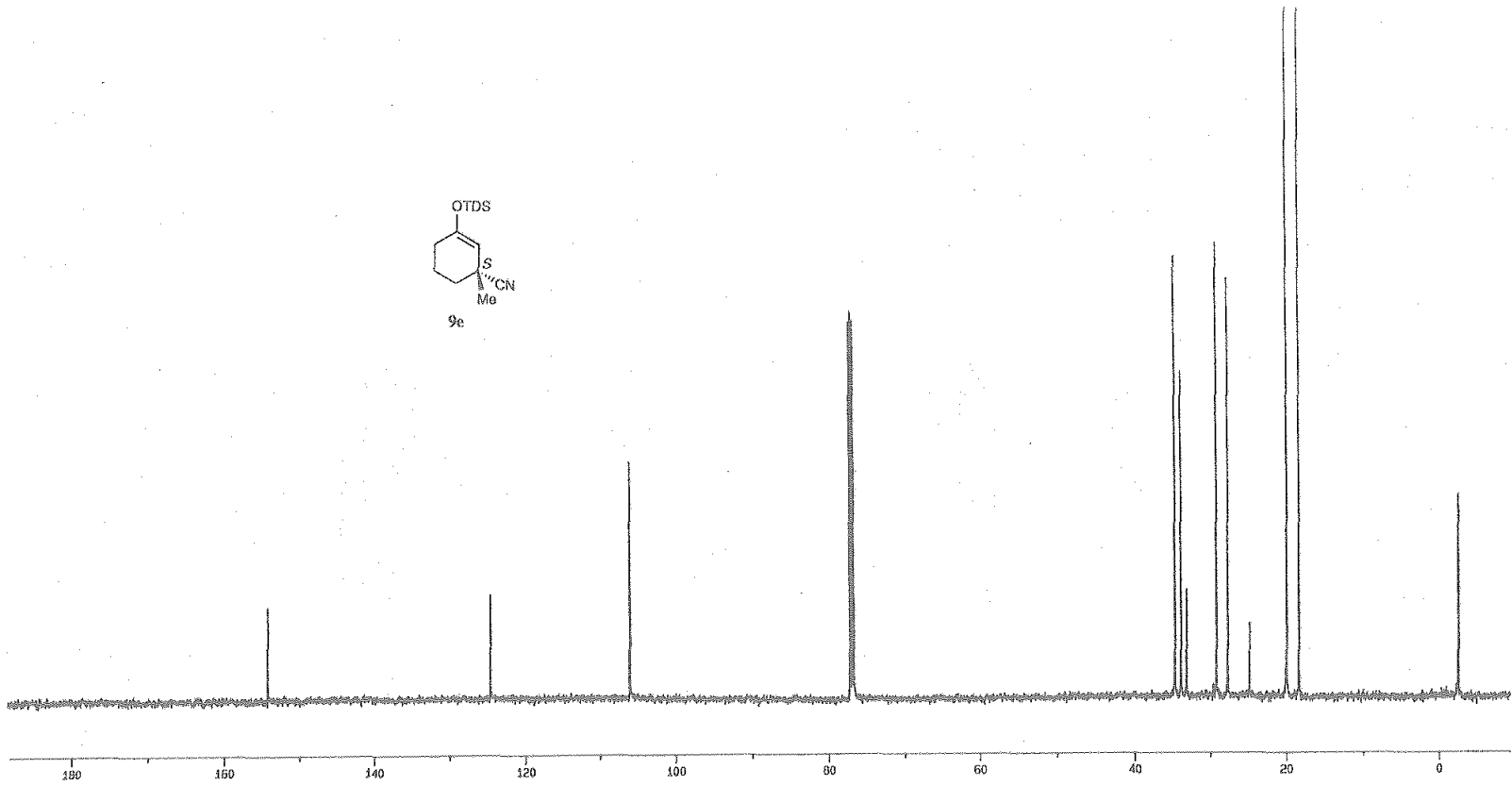
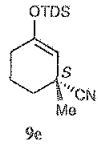
6d

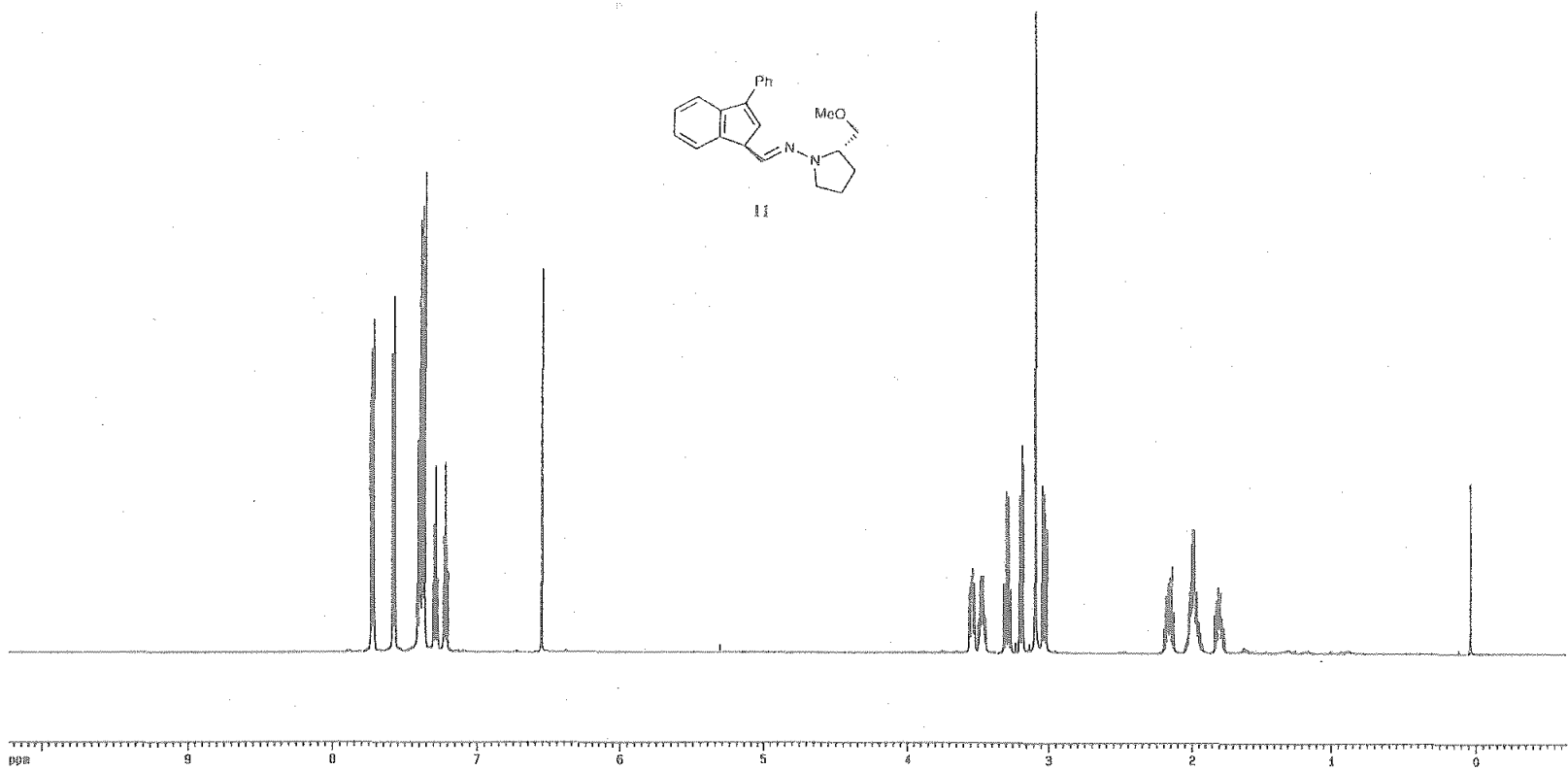


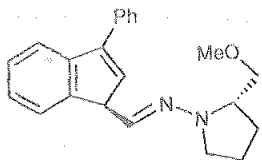




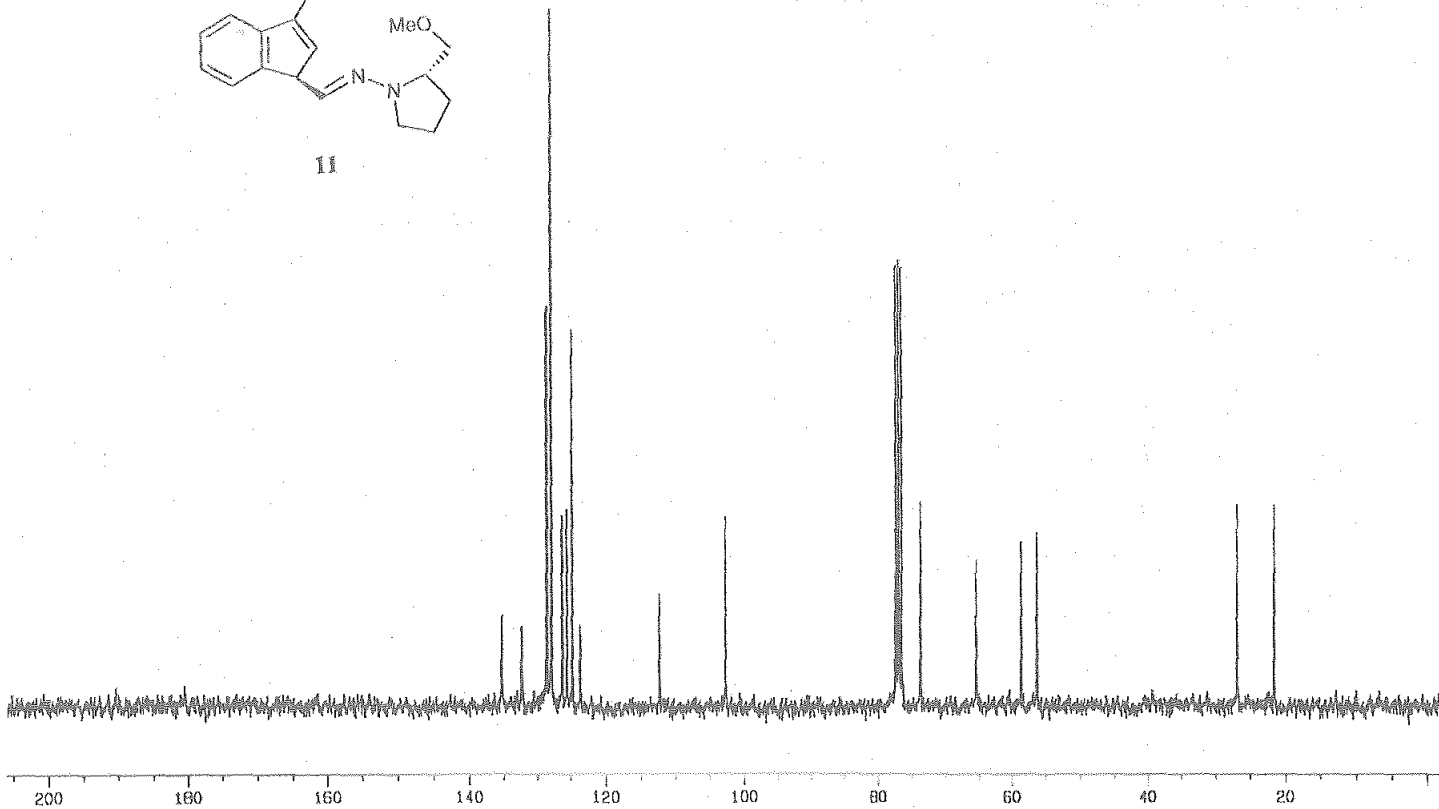


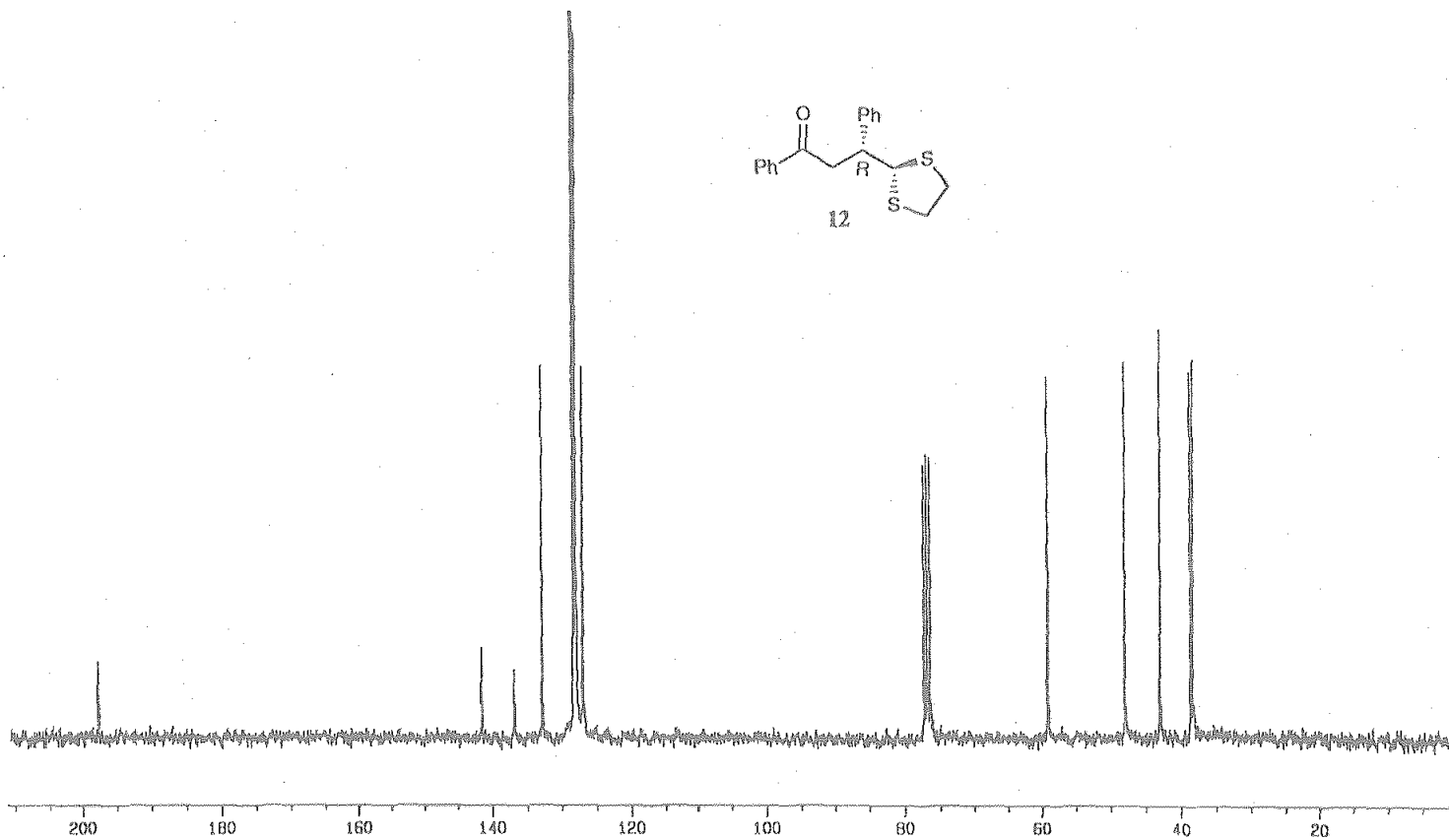
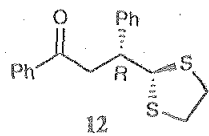


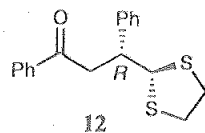
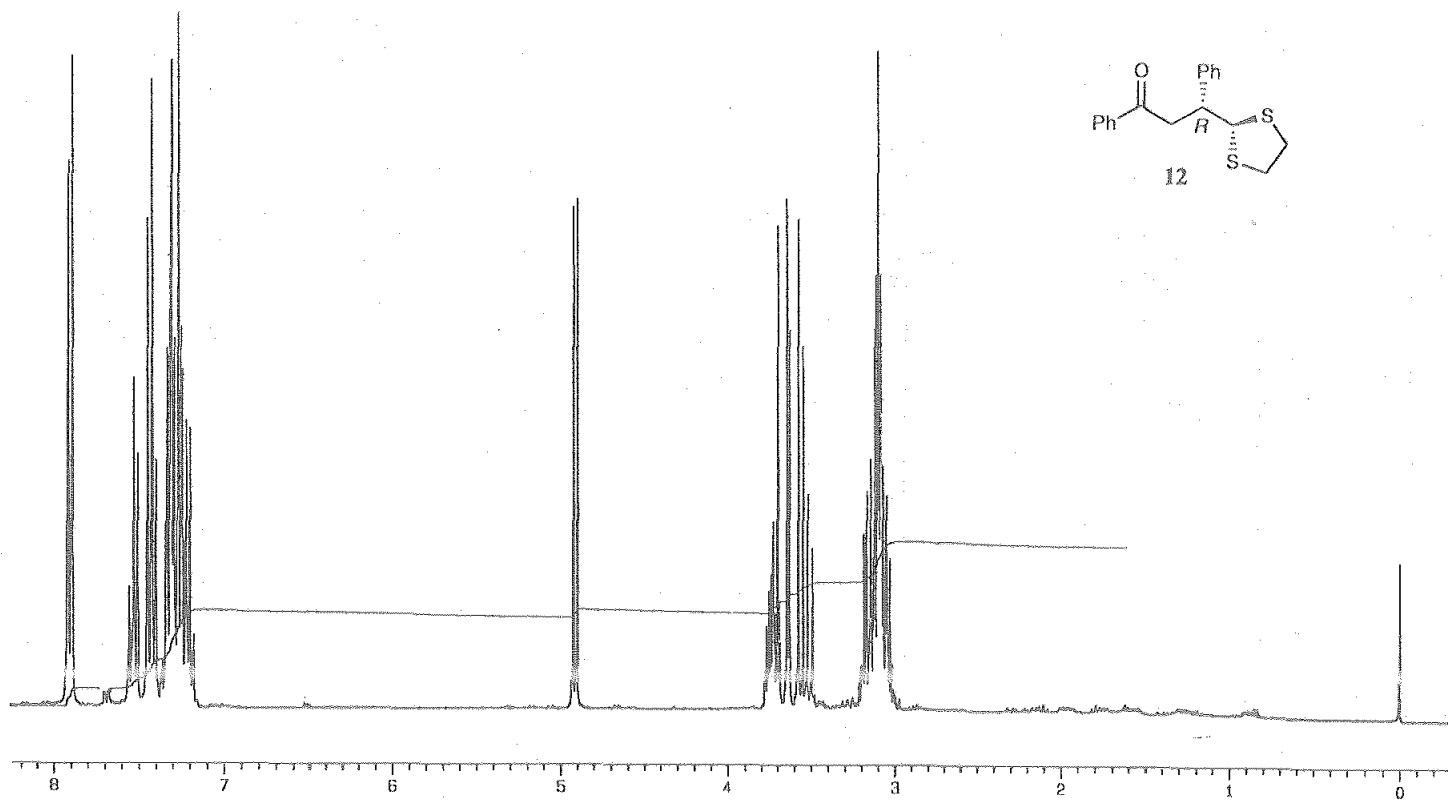


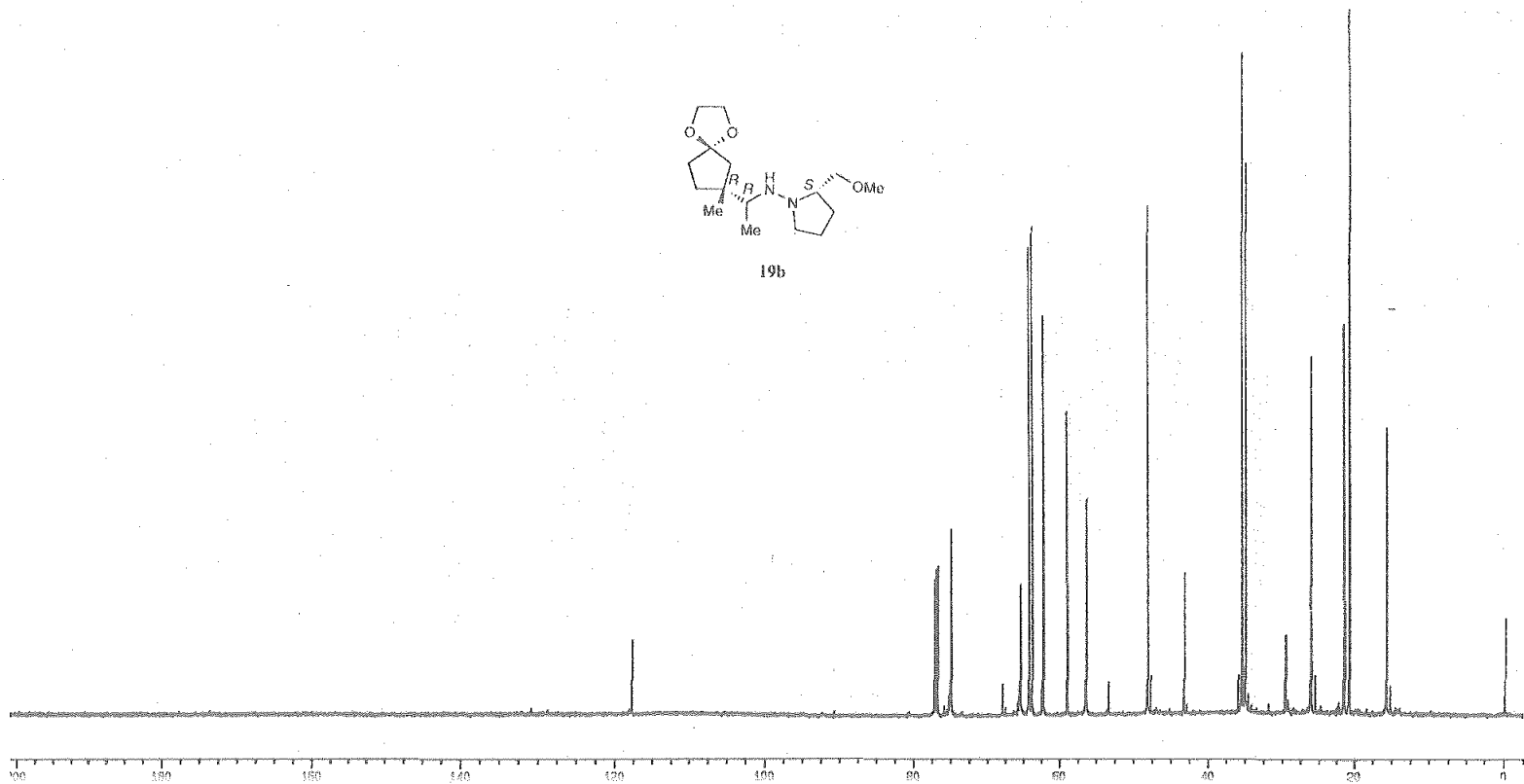
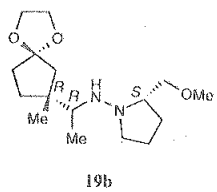


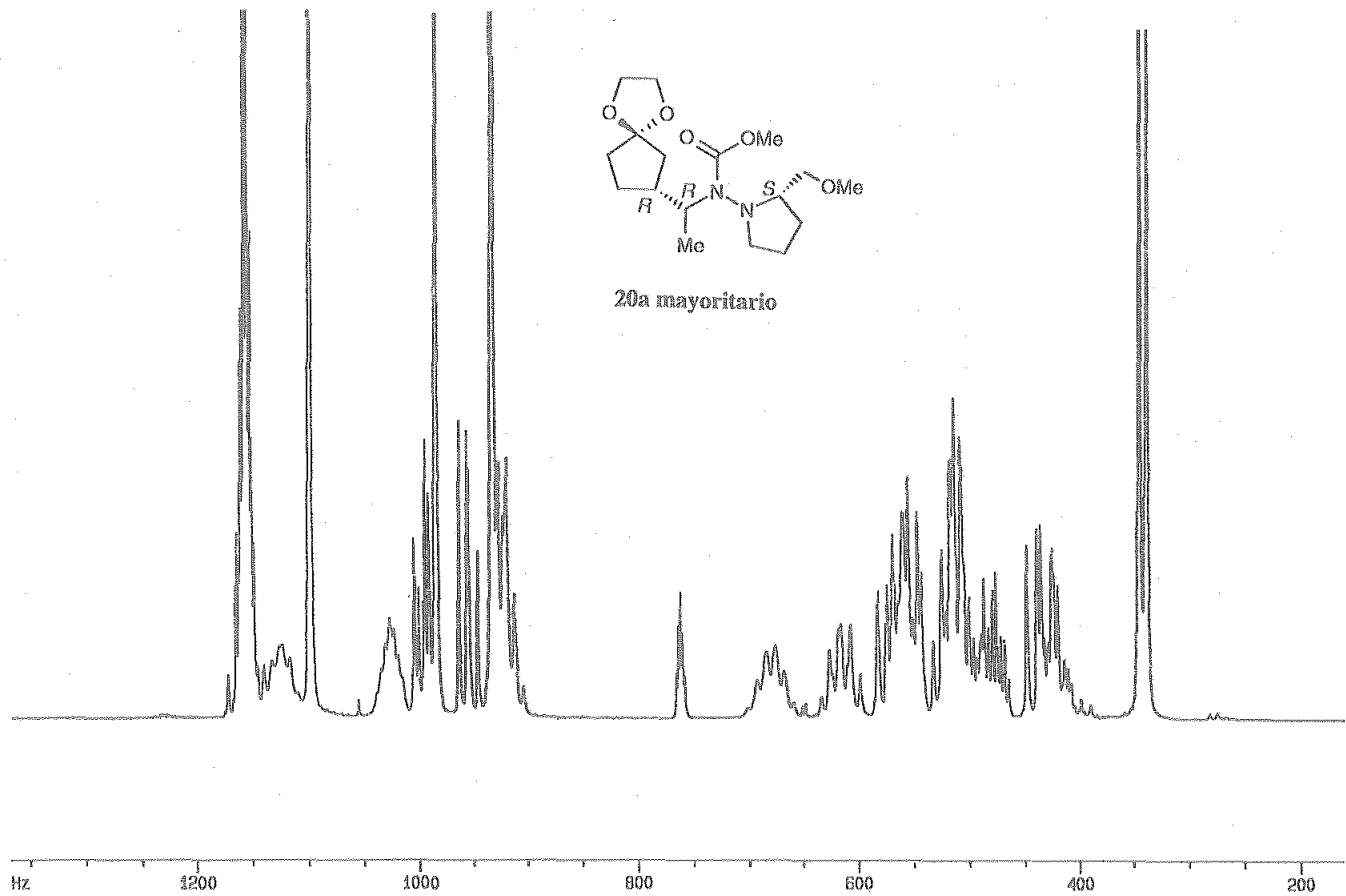
11

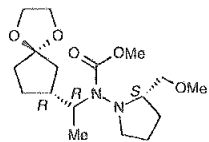




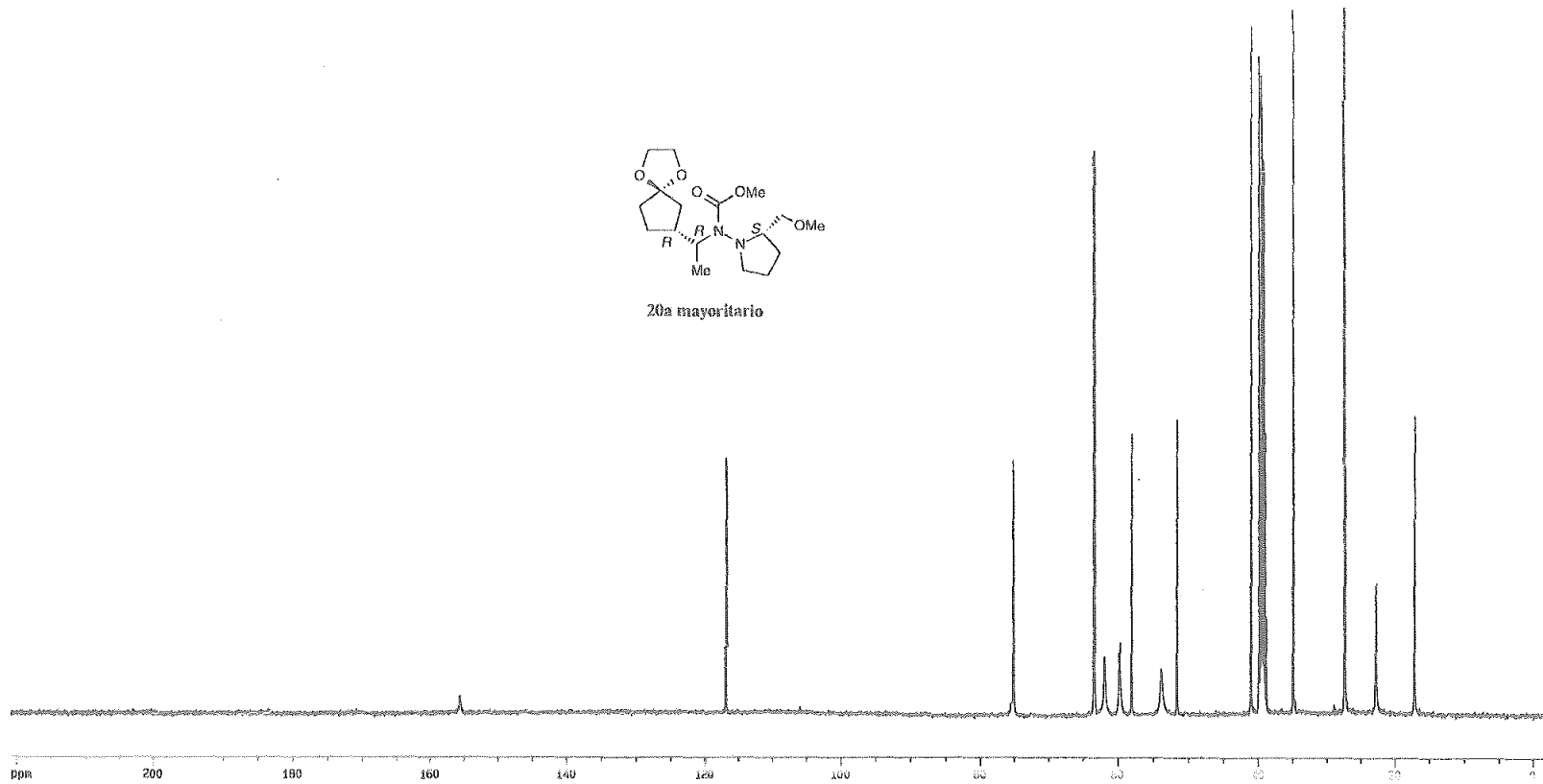


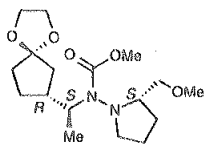




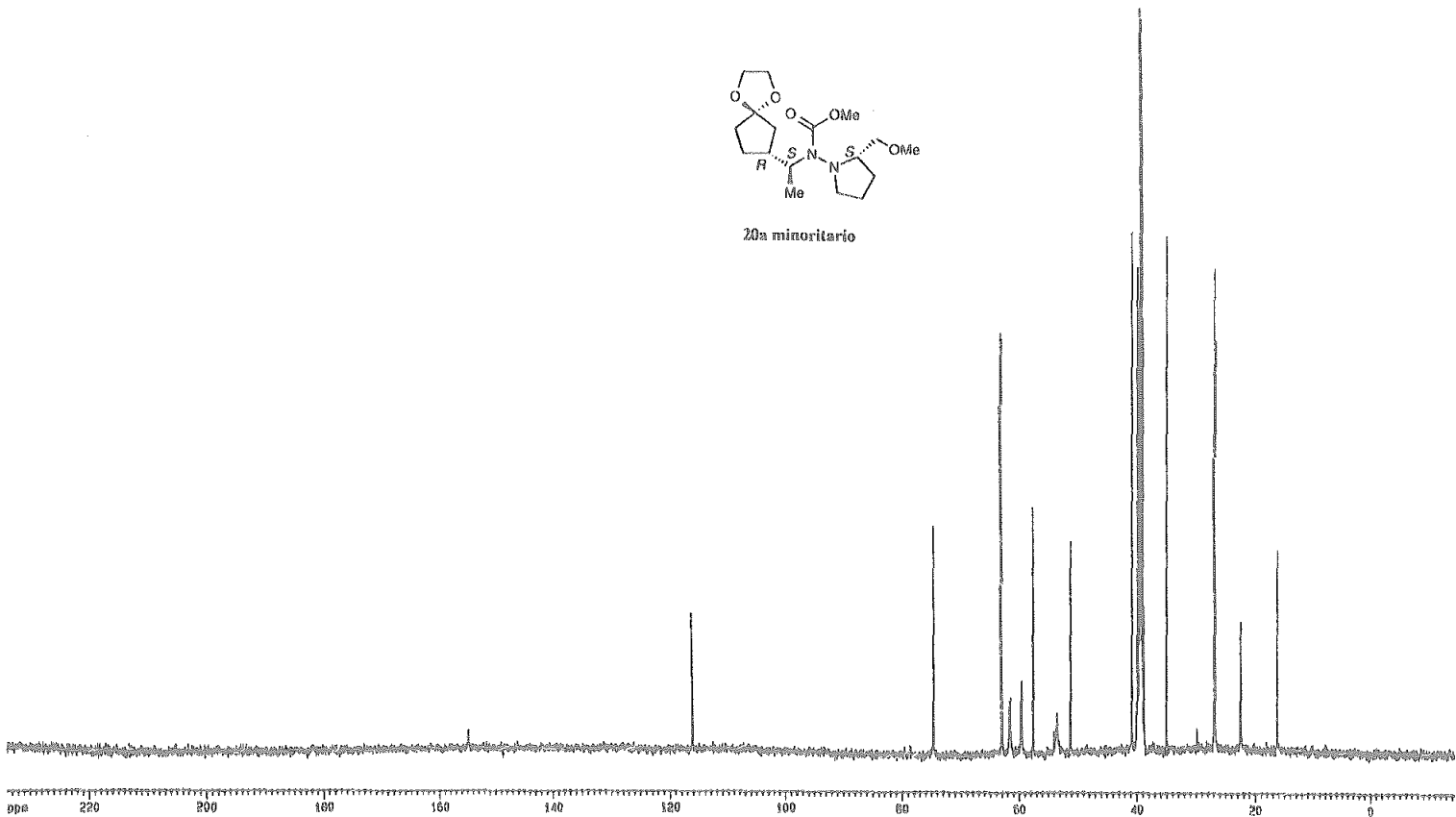


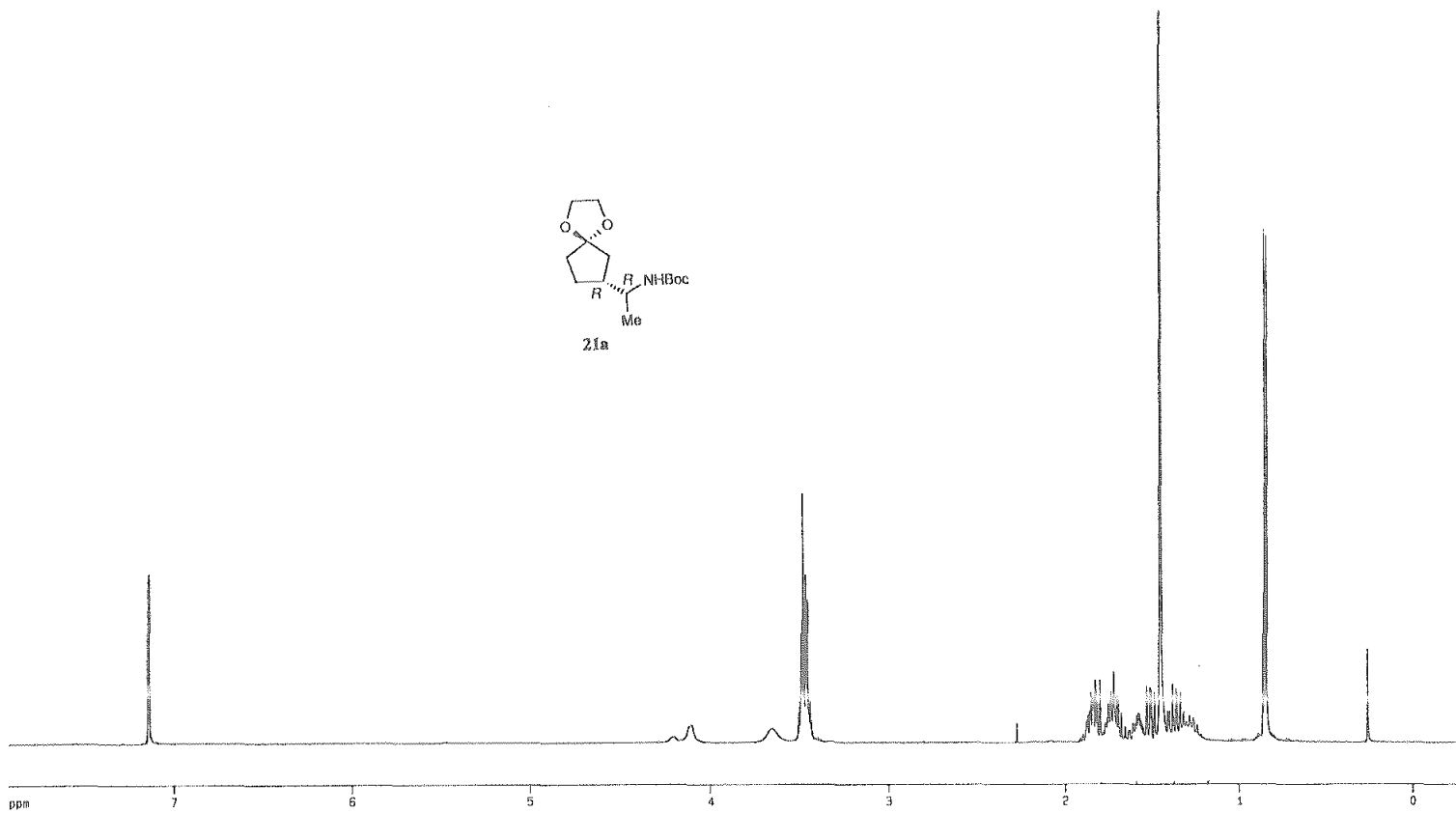
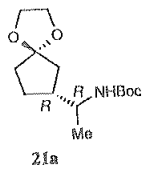
20a mayoritario

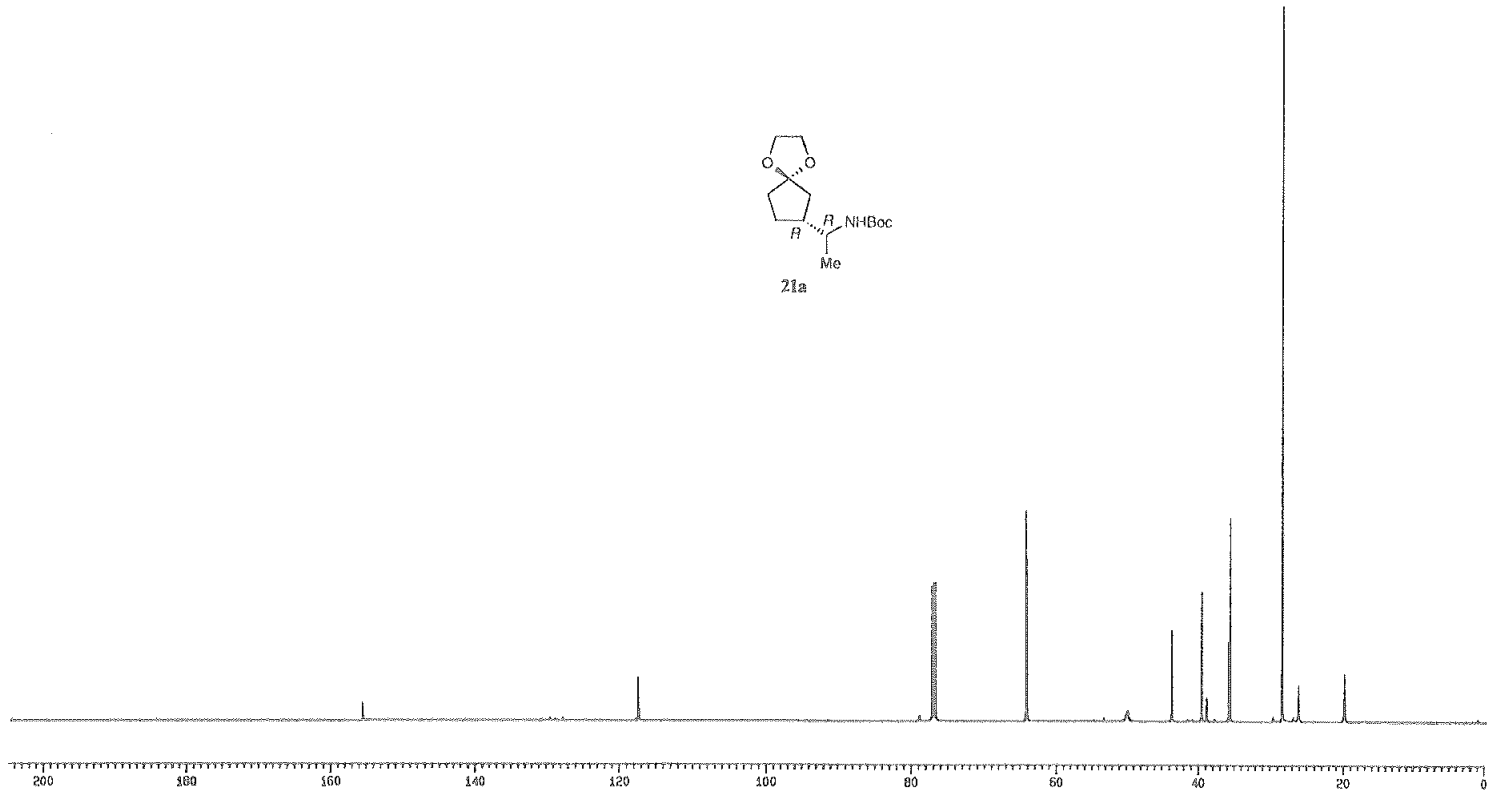
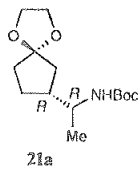


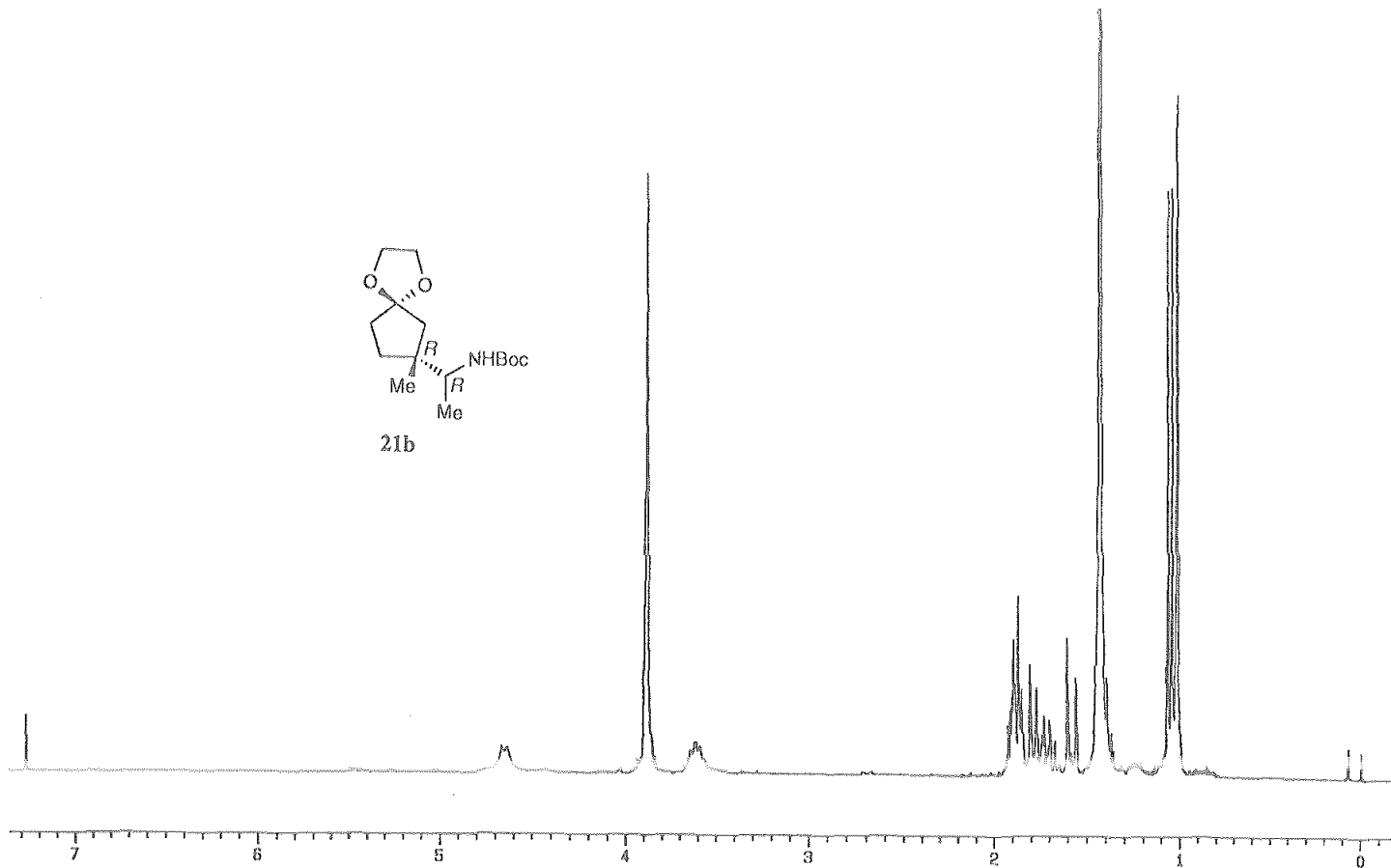
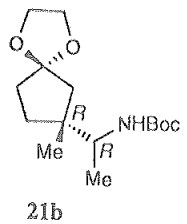


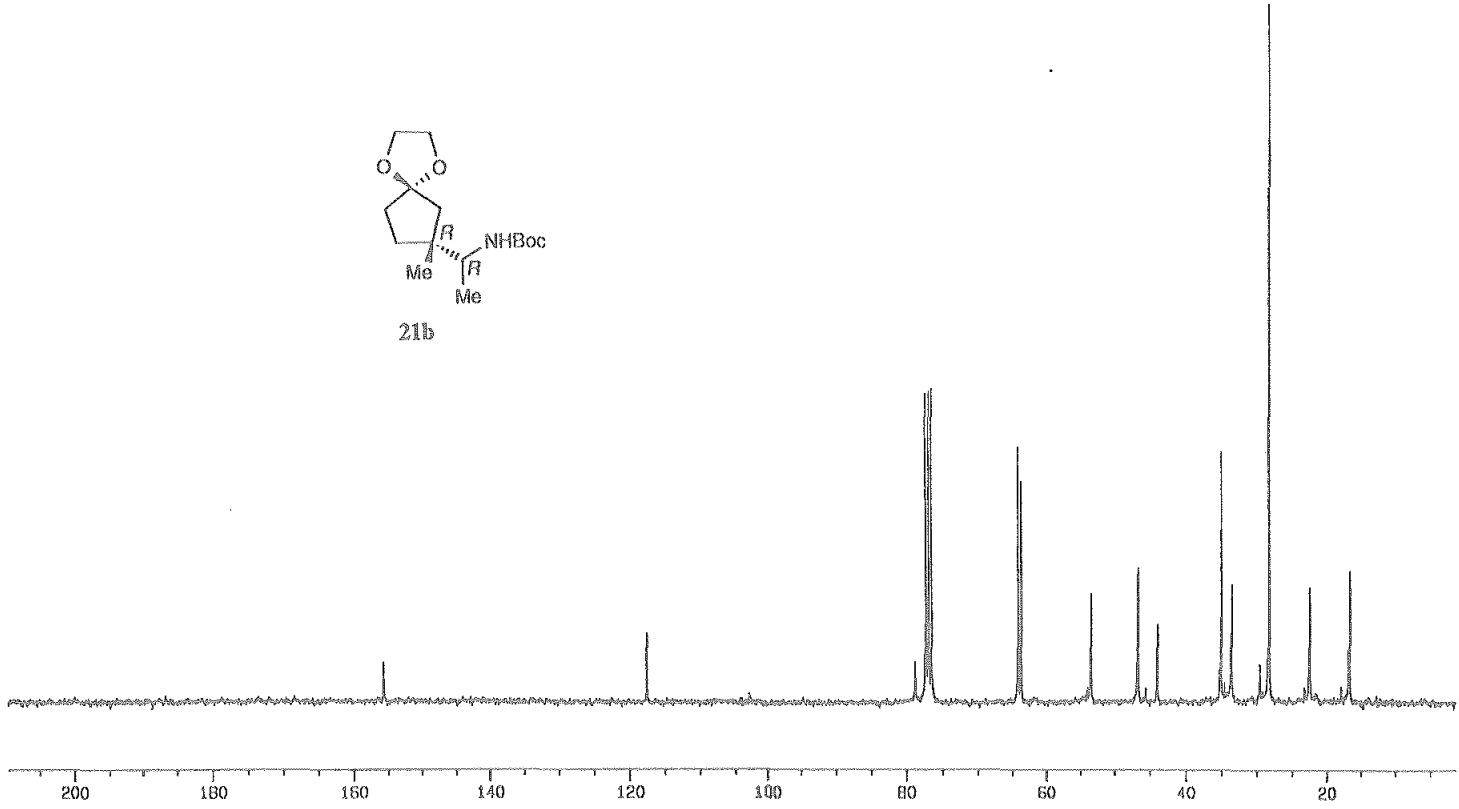
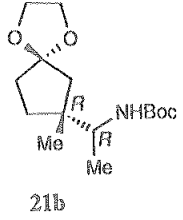
20a minoritario

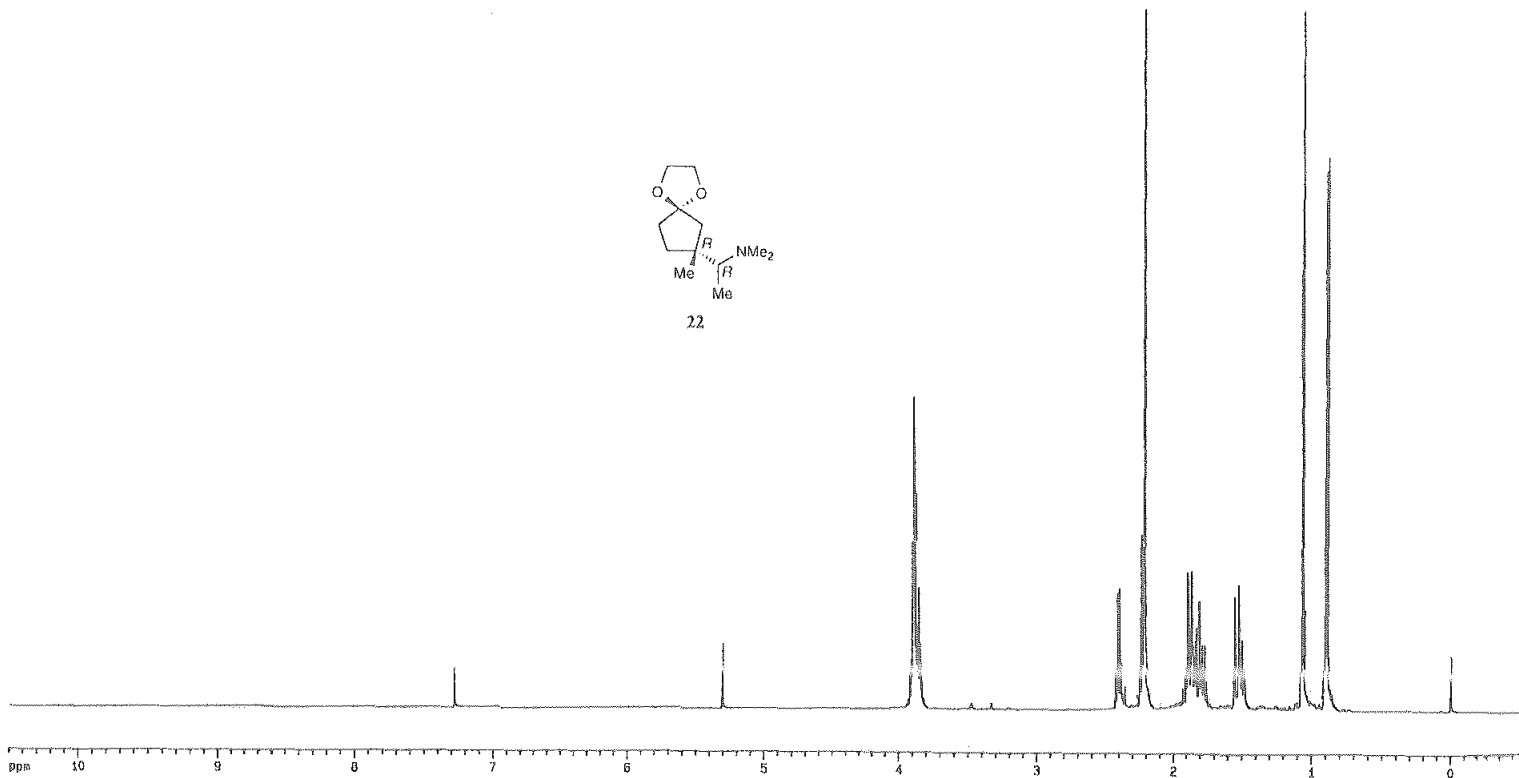
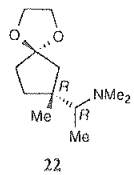


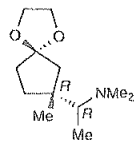




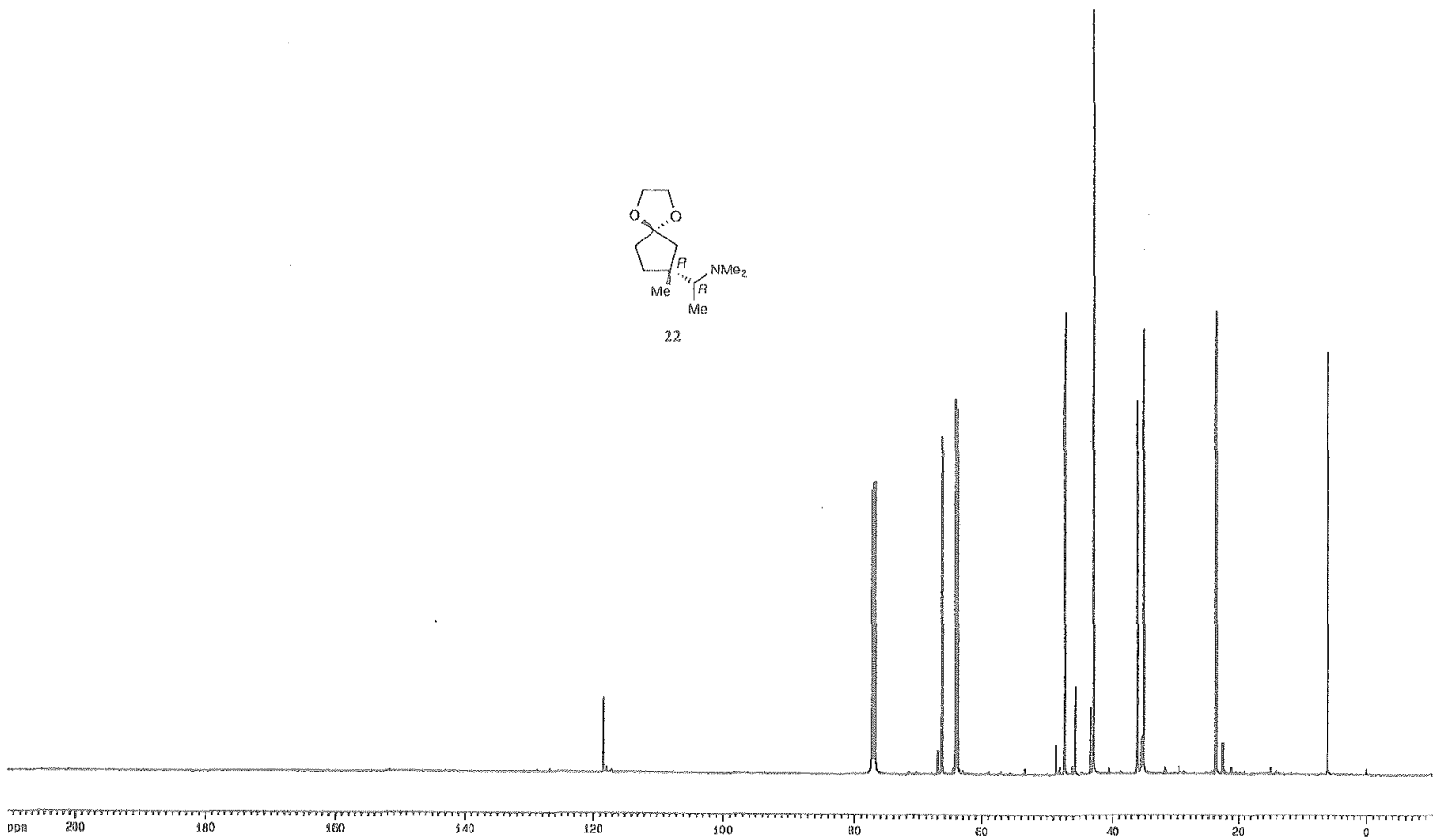


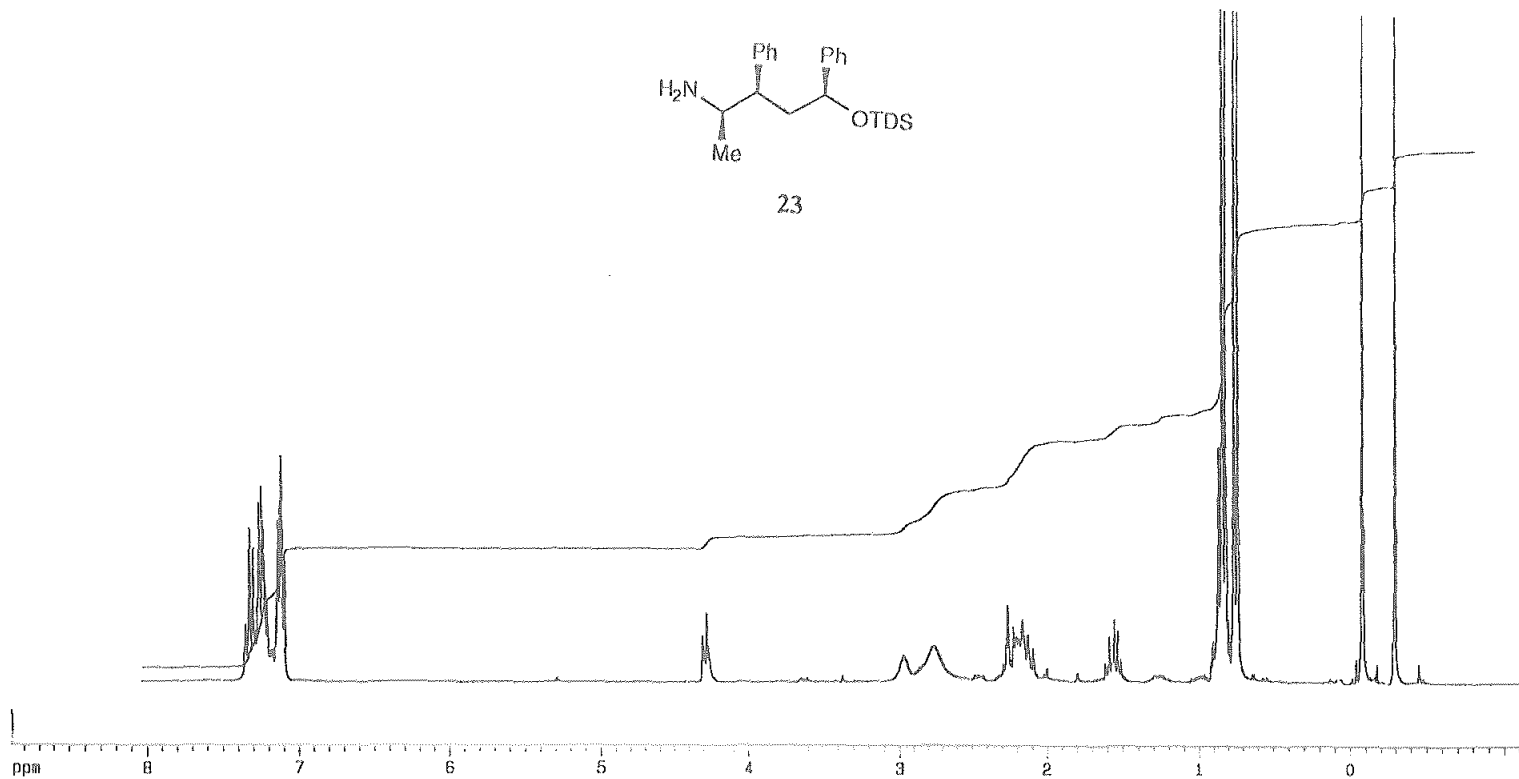






22





V. CONCLUSIONES

Desde un punto de vista teórico, la principal aportación de esta Tesis Doctoral consiste en el análisis de la reactividad de tipo aza-enamina presentado por la hidrazona del formaldehído derivada de la (*S*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina en sus reacciones de adición de Michael a cetonas α,β -insaturadas. La precomplejación del aceptor mediante triflatos de trialquilsililo voluminosos permite ejercer un casi perfecto regio- (100%) y estereocontrol (ed 85->98%) durante la adición del reactivo. Una vez llevadas a cabo las reacciones de desprotección a aldehídos y nitrilos, podemos afirmar que estas hidrazonas actúan como eficientes equivalentes neutros y quirales de los aniones formilo y cianuro. De esta manera se ha desarrollado el primer procedimiento de formilación y cianación enantioselectiva de cetonas α,β -insaturadas.

La versatilidad del carbono azometínico en síntesis se evidencia combinando esta reactividad de tipo aza-enamina con la adición de compuestos organometálicos, posible debido a la reactividad de tipo imina que también presentan estos compuestos. De esta manera se pone e manifiesto un caso singular de reactividad, donde el carbono azometínico, sin cambiar esencialmente su entorno, actúa secuencialmente como centro nucleófilo y electrófilo.

Finalmente, se ha desarrollado un método novedoso para la reacción de trans-ditioacetilación directa de hidrazonas dialquilsustituídas, que incrementa el potencial sintético de estas últimas en virtud de la complementariedad de la química de los ditioacetales (acilación, desulfuración) respecto a los productos clásicos de desprotección de hidrazonas (aldehídos y nitrilos).

Desde un punto de vista práctico, la principal aportación de esta Tesis consiste en la descripción de un método de síntesis de una variada gama de compuestos 1,4-dicarbonílicos ópticamente enriquecidos, incluyendo 4-oxoaldehídos, 4-oxonitrilos, 4-sililoxi-3-enonitrilos y ácidos 4-oxocarboxílicos. La reacción de adición de compuestos organometálicos al doble enlace C=N de hidrazona permitió además acceder a una serie de γ -aminocetonas protegidas con creación de un nuevo centro quiral.

Por último, la obtención de compuestos que contienen centros estereogénicos cuaternarios, presentes en cada tipo de compuesto sintetizado, merece una mención especial, dada su significancia en síntesis de compuestos bioactivos y la escasez de métodos alternativos para su síntesis.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- (a) Ager, D. J. *Umpeoled Synthons: A Survey of Sources and Uses in Synthesis*; Hase, T. A., Ed.; Wiley: New York, 1987. (b) Dondoni, A. *Advances in the Use of Synthons in Organic Chemistry*, Jai Press LTD, Ed.; London, 1993. (c) Lever, O. W. *Tetrahedron* 1976, 32, 1943. (d) Katritzky, A. R.; Yang, Z.; Lam, J. N. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2143 y ref. allí citadas.
- 2.- Dondoni, A. *Pure Appl. Chem.* 1990, 62, 643.
- 3.- Barco, A., Benetti, S., De Risi, C., Pollini, G.P., Spalluto, G., Zanirato, V. *Tetrahedron*, 1996, 52, 4719.
- 4.- (a) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Ohara, S.; Yokohama, T. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 129. (b) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Yoshida, T.; Ohara, S.; Yamada, K.; Yoshikawa, N. *ibid.* 1988, 53, 519. (c) Brehme, R.; Nikolajewski, H. E. *Z. Chem.* 1968, 8, 226. (d) Brehme, R.; Nikolajewski, H. E. *Tetrahedron* 1969, 25, 1159.
- 5.- Lassaletta, J.M., Fernández, R. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3691; Lassaletta, J.M., Fernández, R., Gasch, C., Vázquez, J. *Tetrahedron* 1996, 52, 9143; Fernández, R., Gasch, C., Lassaletta, J.M., Llera, J.M. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 471; Enders, D., Syrig, R., Raabe, G., Fernández, R., Gasch, C., Lassaletta, J.M., Llera, J.M. *Synthesis* 1996, 48; Fernández, R., Gasch, C., Lassaletta, J.M., Llera, J.M. *Synthesis* 1996, 627.
- 6.- Fernández, R., Gasch, C., Lassaletta, J.N., Llera, J.M., Vázquez, J. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 141.
- 7.- Lassaletta, J.M.; Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 5787
- 8.- Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A. *Tetrahedron* 1987, 43, 3533; Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* 1968, 2199; Anh, N.T.; Eisenstein, O. *Nouveau J. Chem.* 1977, 1, 61.
- 9.- J. Vázquez, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 1995; Díez, E., Fernández, R., Gasch, C., Lassaletta, J.M., Llera, J.M., Martín, E. y Vázquez, J. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 5144.
- 10.- Reviews recientes: Oare, D.A.; Heathcock, C.H. *Topics in Stereochemistry* 1989, 20, 87; Oare, D.A.; Heathcock, C.H. *Topics in Stereochemistry* 1989, 20, 227.
- 11.- Review: Rossiter, B.E., Swingle, N.M. *Chem. Rev.* 1992, 92, 771. Ejemplos recientes: Wang, Y., Gladysz J.A. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 903, y ref allí citadas.
- 12.- Lohray, B.B., Zimbiniski, R. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 7273; Lohray, B.B., Zimbiniski, R. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 7273.
- 13.- Hickmott, P.W. en *The Chemistry of Enamines*; Patai, S.; Rappoport Z. Eds.; John Wiley & Sons: New York, 1994, pp. 727-871.

- 14.- Desmaële, D., Pain, G., d'Angelo, J. *Tetrahedron: Asymmetry* 1992, 3, 863; Review: d'Angelo, J., Desmaële, D., Dumas, F., Guingant, A. *Tetrahedron: Asymmetry* 1992, 3, 459.
- 15.- Sasai, H., Arai, T., Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 1571; Yamaguchi, M., Shiraishi, T., Hirama, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 1176; Kawara, A., Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 8805.
- 16.- Anderson, B.A., Wulff, W.D., Rahm, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 4602.
- 17.- Saigo, K., Okazaki, M., Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* 1976, 163; Heathcock, C.H., Normaan, M.H., Uehling, D.E. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 2797.
- 18.- Mitani, M., Osakabe, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994, 1759.
- 19.- Mukaiyama, T., Tamura, M., Kobayashi, S. *Chem. Lett.* 1986, 1017.
- 20.- Mukaiyama, T., Hara, R. *Chem. Lett.* 1989, 1171.
- 21.- Enders, D., Kirchhoff, J., Mannes, D., Raabe, G. *Synthesis* 1995, 659, y ref. allí citadas.
- 22.- Ogura, K., Yahata, N., Minoguchi, M., Ohtsuki, K., Takahaashi, K., Iida, H. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 508.
- 23.- Mandai, T., Yamaguchi, M., Nakayama, Y., Otera, J., Kawada, M. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 2675; de Groot, A., Jansen, B.J. *Synth. Comm.* 1983, 13, 985.
- 24.- Ager, D.J. y East, M.B. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3983.
- 25.- Shiner, C.S., Tsunoda, T., Goodman, B.A.A., Ingham, S., Lee, S. y Vorndam, P.E. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 1381.
- 26.- Colombo, L., Gennari, C., Resnati, G., Scolastico, C. *Synthesis* 1981, 74.
- 27.- Fuji, K. *Chem. Rev.* 1993, 93, 2037.
- 28.- Greene, T. W., Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1991; Altamura, A., Curci, R., Edwards, J. O. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 7289 y ref. allí citadas; Barton, D.H., Jaszberenyi, J. Cs., Liu, W., Shinada, T. *Tetrahedron* 1996, 47, 14673.
- 29.- Erickson, R. E., Andrulis Jr., P. J., Collins, J. C., Lungle, M. L., Mercer, G. D. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2961; Enders, D., Kipphart, H., Fey, P. *Org. Synth.* 1987, 65, 183.
- 30.- Toki, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1958, 31, 333; Sato, Y.; Nishioka, S.; Yonemitsu, O., Ban, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1963, 11, 829.
- 31.- Cocker, W., Grayson, D.H., Shannon, P.V.R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1995, 1153.
- 32.- Hassner, A.; Reuss, R.H.; Pinnick, H.W. *J. Org. Chem.*, 1975, 3427. Rubottom, G.M., Gruber, J.M. *J. Org. Chem.* 1978, 1599.
- 33.- Lemièrre, G.L., Dommissse, R.A., Lepoivre, F.C., Alderweireldt, F.C., Hiemstra, H., Wynberg, H., Jones, J.B., Toone, E.J. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 107, 1363.
- 34.- Pfau, M., Tomas, A., Lim, S.; Revial, G. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 1143; Cavé, C., Desmaële, D., d'Angelo, J. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 4361.

- 35.- Speckamp, W.N., Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367; Mariano, P.S., *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 130.
- 36.- Kober, R., Papadopoulos, K., Miltz, W., Enders, D., Steglich, W., Reuter, H., Puff, H. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1693; Hatanaka, M., Nitta, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 69.
- 37.- Chang, Z.-Y., Coates, R.M. *J. Org. chem.* **1990**, *55*, 3475; Merino, P., Castillo, E., Merchán, F.L., Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1725 y ref. allí citadas.
- 38.- Fuganti, C., Grasselli, P., Pedrocchi-Fantoni, G. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 909.
- 39.- Davis, F.A., Giangordano, M.A., Starner, W.E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3957.
- 40.- Hua, D.H., Miao, S.W., Chen, J.S., Iguchi, S. *J. Org. Chem* **1991**, *56*, 4.
- 41.- Fujioka, H., Fuji, M., Okaichi, Y., Yoshida, T., Annoura, H., Kita, Y., Tamura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 602.
- 42.- Enders, D., Reinhold, U *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895 y ref. allí citadas.
- 43.- Thiam, M., Chastrette, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1429; Thiam, M., Chastrette, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, *129*, 161; Thiam, M., Slassi, A. Chastrette, F. *Synth. Commun.* **1992**, *31*, 83.
- 44.- Alexakis, A., Lensen, N., Traanchier, J.-P, Mangeney, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4563; Alexakis, A., Lensen, N., Mangeney, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1171; Alexakis, A., Lensen, N., Mangeney, P. *Synlett*, **1991**, 625; Alexakis, A., Mangeney, P., Lensen, N., Tranchier, J.-P., Gosmini, R., Rausson, S. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 531.
- 45.- Claremon, D.A., Lumma, B.T., Phillips, B.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8265; Dieter, R.K., Datar, R. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 814; Kim, Y.H., Choi, J.Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5543; Remuzon, P., Dussy, C., Jacquet, J.P., Roty, P., Bouzard, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1181; Caiviela, C., Díaz-de-Villaegas, M.D., Gálvez, J.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1605; Hsieh, Y.-T, Lee, G.-H, Wang, Y., Luh, T.-Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1484; Solladié-Cavallo, A., Bonne, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 171.
- 46.- Matsubara, S., Ukita, H., Kodama, T., Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1994**, 831.
- 47.- Takahashi, H, Tomita, K., Otomasu, H *J. Chem. Soc. Chem Commun.* **1979**, 668; Takahashi, H., Tomita, K., Noguchi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 3387; Takahashi, H., Inagaki, H., *ibid.* **1982**, *30*, 922; Takahashi, H, Suzuki, Y. *ibid.*, **1983**, *31*, 4295.
- 48.- Enders, D., Schubert, H., Nübling C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1109; Enders, D., Schubert, H., Nübling C. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1089.
- 49.- Denmark, S.E., Weber, T., Piotrowski, D.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2224; Molander, G.A. *Chem. Rev.* **1992**, *29*; Denmark, S.E., Nicaise, O. *Synlett* **1993**,

- 359; Denmark, S.E.; Edwards, J.P.; Nicaise, O. *J.Org.Chem.* 1993, 58, 569; Nicaise, O., Denmark, S.E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1997, 134, 395.
- 50.- Enders, D., Tiebes, J. *Liebigs Ann. Chem.* 1993, 173.
- 51.- Jung, M.E., Lyster, M.A. *J. Chem Soc., Chem. Commun.* 1978, 315.
- 52.- Enders, D., Meiers, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 2261; Enders, D., Chelain, E., Raabe, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1997, 134, 299.
- 53.- Enders, D., Reinhold, U. *Liebigs Ann. Chem.* 1996, 11.
- 54.- Enders, D., Reinhold, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 1219.
- 55.- Enders, D., Schankat, J., Klatt, M. *Synlett* 1994, 795; Enders, D., Klatt, M., Funk, R. *ibid.* 1993, 226; Enders, D., Funk, R., Klatt, M., Raabe, G., Hovestreydt, E.R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 418.
- 56.- Enders, D., Lochtmann, R., Raabe, G. *Synlett* 1996, 126; Enders, D., Lochtmann, R. *Synlett*, 1997, 355.
- 57.- Por adición a la hidrazona de la (S)-1-amino-2-metoximetilindolina (SAMI): Kim, Y.H., Choi, J.Y. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 5543.
- 58.- Enders, D., Bartzen, D. *Liebigs Ann.* 1991, 569.
- 59.- Greene, T.W., Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edn., John Wiley & Sons Inc., New York, 1991, cap. 4; Kocienski, P.J. *Protecting Groups*, eds. Enders, R. y Trost, B.M., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1994, cap.5; *Organosulfur Chemistry*; Page, P., Ed.; Academic: London, 1995, cap. 4.
- 60.- Oyamada, H., Kobayashi, S. *Synlett* 1998, 249.
- 61.- Goodyear, G.; Waring, A.J. *J. Chem. Res. (S)* 1991, 307; *J. Chem. Res. (M)* 1991, 2937.
- 62.- Kulinkovich, O.G.; Tishchenko, I.G.; Romashin, Y.U. *Zh. Org. Khim.* 1985, 21, 90.
- 63.- Araki, S.; Butsugan, Y. *Bull. Soc. Chem. Jpn.* 1991, 64, 727.
- 64.- Yasuda, M.; Nishio, M.; Shibata, I.; Baba, A.; Matsuda, H. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 486.
- 65.- Hussain, S.A.M.T.; Ollis, W.D.; Smith, C.; Stoddart, J.F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1975, 1480.
- 66.- Farcasiu, D.; Schleyer, R.; Ledlie, D.B. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 3455.
- 67.- Froissant, J.; Vidal, J.; Guibé-Jampel, E.; Huet, F. *Tetrahedron* 1987, 47, 317.
- 68.- Cocker, W.; Grayson, D.H.; Shannon, P.V.R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1995, 1153.
- 69.- Shibuya, H.; Tsuyii, S.; Yamamoto, Y.; Miura, H.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 3417.
- 70.- Ciller, J.A.; Seoane, C.; Soto, J.L. *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 51.

ELENA DIEZ MARTIN

Dialquilhidrozonas del formaldehído como sintons
d² quirales. Aplicaciones en síntesis estereoselectiva a partir
de etenos α,β -insaturados.

Apto cum laude, por
unanimidad

10 de Julio

M. Yus Astiz

Felipe Alcudia González

M^o Saa Astiz

M^o A. Pradins Adrián

A.M. Echaburu

Elena Díez Martín

