

00584

1
2ej



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

División de Estudios de Posgrado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTUDIO DE ENANTIOSELECCION EN LA
CONDENSACION ALDOLICA A TRAVES DE
HIDRAZONAS QUIRALES

T E S I S

DOCTOR EN QUIMICA

(QUIMICA ORGANICA)

LEORNARDO JORGE BREÑA VALLE

MEXICO, D. F.

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN

En este trabajo se estudia la generación de un centro de quiralidad en la posición β de β -hidroxi metilcetonas mediante condensaciones aldólicas. Estos compuestos se obtuvieron a partir de β -hidroxi hidrazonas, que a su vez fueron preparadas mediante el método de hidrazonas quirales, una reacción de formación de ligaduras C-C con aniones aza-alílicos de hidrazonas y electrófilos, en este caso aldehidos y cetonas. Las hidrazinas quirales que el método emplea en cantidades estequiométricas como inductores de asimetría se prepararon a partir de R/S-prolina: unas nuevas con sustituyente voluminoso en la posición 2 del anillo pirrolidínico se obtuvieron por adición del compuesto organolitado adecuado al éster metílico de la N-bencil prolina y fueron probadas por primera vez en este trabajo. Todas se usaron para obtener las hidrazonas correspondientes de la acetona y otras metilcetonas. Se eligieron dos rutas para realizar las condensaciones aldólicas. Para estudiar el efecto de un sustituyente en posición α sobre la inducción de la asimetría, una de ellas involucró dos pasos adicionales: la introducción (y remoción después de la condensación aldólica) de un heterosustituyente en la posición α de la hidrazona, ya sea el grupo tiometilo aquiral o el p-toluensulfinilo quiral. Las dos configuraciones del centro generado durante la preparación de las β -hidroxi hidrazonas se obtuvieron en cantidades desiguales debido a la presencia de uno o dos auxiliares quirales. El grado de inducción de la asimetría se midió como % de exceso en enantiómero (% e.e.) después de remover los auxiliares, es decir, a nivel de β -hidroxi cetonas. Para cada caso se usó una de dos técnicas: adición de reactivo de desplazamiento quiral a muestras para análisis por RMN- ^1H hasta que se observaron desdoblamientos de señales desde la línea base o bien, análisis de espectros de RMN- ^{13}C de ésteres MTPA. El % e.e. varió mucho de un ejemplo a otro dependiendo de la hidrazina y ruta de condensación empleada. Para una misma β -hidroxi cetona se obtuvieron mejores resultados a través de la ruta directa sin sustituyente en posición α . Se propone un ataque $1k$ del azaenolato al carbonilo. En conclusión, se dió un paso adelante al lograrse un nivel de inducción aceptable (80%) en un resultado no optimizado.

SUMMARY

This work is about the generation of a chirality center in β -position of α -unsubstituted β -hydroxy methylketones using aldol condensations. These compounds were obtained through the intermediacy of β -hydroxy hydrazones, which in turn were prepared by means of the chiral hydrazone method, a C-C bond forming reaction of hydrazone azaallyl anions with electrophiles (in this case aldehydes or ketones). The chiral hydrazines that the method employs in stoichiometric amounts as recyclable chirality inducers, were prepared starting from R/S-proline: new ones with a bulky substituent at the 2-position of the pyrrolidine ring were synthesized by addition of the appropriate organolithium compound to the N-benzyl methylester of proline and tested for the first time in this work. All were used to obtain the corresponding hydrazones of acetone and other methylketones. Two routes were followed to carry out the aldol condensations. In order to see the effect of an α -substituent on the degree of asymmetry induction, one of these paths involved two additional steps: introduction (and removal after the aldol condensation) of a heterosubstituent, either achiral *tert*-methyl or chiral *p*-toluensulphonyl, at the α -position of the hydrazone. Thus, the two possible configurations of the center generated during the preparation of the β -hydroxy hydrazones were formed in unequal amounts due to the presence of one or two chiral auxiliaries. The degree of asymmetry induction was measured as % enantiomeric excess (% e.e.) after removal of the auxiliaries at the β -hydroxy ketone stage. One of two techniques was used: chiral shift reagent addition to $^1\text{H-NMR}$ samples until base splitting in one or more signals of the spectra was observed or $^{13}\text{C-NMR}$ spectral analysis of MTPA-ester derivatives. The % e.e. varied greatly from one example to another depending on the hydrazone and aldol condensation path employed. For the same β -hydroxy ketone, the shorter path avoiding the α -heterosubstituent gave better results. Based mainly on mechanistic considerations, a *1k* attack of the aza-allyl anion to the carbonyl carbon of the aldehyde or ketone is proposed. In conclusion, it can be stated that a reasonably good level of optical yield (up to 80% e.e.) was achieved. The results were not optimized.

CONTENIDO

	<u>Pág.</u>
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	
SÍNTESIS ASIMÉTRICA.....	2
SÍNTESIS ASIMÉTRICA DOBLE.....	4
CONDENSACIÓN ALDÓLICA: Método de formación de ligaduras C-C.....	6
Diastereoselección.....	7
Enantioselectión.....	10
Diversos métodos de enantioselectión:	
1) Unión covalente del auxiliar quiral	
1.1) Enolatos con sustituyente temporal en posición alfa... 13	13
1.2) Enolatos sin sustituyente en posición alfa..... 17	17
2) Unión del auxiliar quiral al catión del enolato..... 20	20
3) Formación de complejos quirales..... 23	23
Comentarios sobre los diversos métodos de enantioselectión..... 25	25
SÍNTESIS ASIMÉTRICA CON HIDRAZONAS..... 26	26
Consideraciones mecanísticas del método con hidrazonas..... 27	27
OBJETIVO Y ESTRATEGIA DEL PRESENTE TRABAJO	30
DESARROLLO del TRABAJO	
PREPARACIÓN DE HIDRAZINAS (AUXILIARES QUIRALES)..... 31	31
PREPARACIÓN DE HIDRAZONAS QUIRALES..... 35	35
Preparación de hidrazonas substituidas en posición alfa..... 36	36
(Paso B ₁ , Esquema III, pág. 40)	
CONDENSACIÓN ALDÓLICA CON HIDRAZONAS QUIRALES..... 39	39
Reacciones realizadas por la Ruta A..... 41	41
(Paso A ₁ , Esquema III, pág. 40)	
Reacciones realizadas por la Ruta B..... 47	47
Condensación (Paso B ₂ , Esquema III, pág. 40)..... 48	48
Remoción del heterosustituyente (Paso B ₃ , Esquema III)..... 50	50
REGENERACIÓN DEL CARBONILO (Paso A ₂ , Esquema III)..... 51	51
Descripción de la Ruta C..... 52	52

	<u>Pág.</u>
SÍNTESIS DE CETOSLES RACÉMICOS.....	52
DETERMINACIÓN DEL GRADO DE INDUCCIÓN ASIMÉTRICA.....	53
RESULTADOS	
Tabla I.....	55
Tablas II y III.....	56
INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	57
CONCLUSIONES.....	60
PERSPECTIVA.....	61
PARTE EXPERIMENTAL.....	62
OBTENCIÓN DE AUXILIARES QUIRALES.....	64
1-Amino-2-metoximetil-pirrolidina (S/R 3) [Esquema I, pág.31]..	64
1-Amino-2-(1-metoxi-1-alkil/aril) pirrolidinas (S/R 8-12) [Esquema II, pág. 32]	
Esterificación y N-bencilación de la prolina.....	65
Adición de RLi al éster metílico de la N-bencil prolina (S/R 4)	67
Esterificación de aminoalcoholes.....	73
Hidrogenólisis del grupo N-bencilo.....	79
Nitrosación de aminas y reducción a hidrazinas.....	85
PROCEDIMIENTOS GENERALES DE TRABAJO (PGT)	
PGT #1 Obtención de hidrazonas quirales.....	91
PGT #2 Obtención del anión aza-alílico litiado de hidrazonas..	112
PGT #3 Aislamiento de productos de reacción.....	112
PGT #4 Obtención de α -sulfinil-hidrazonas.....	113
Obtención de una α -tiohidrazona.....	119
PGT #5 Obtención de β -hidroxi- α -sulfinil- α -tiohidrazonas.....	121
PGT #6 Obtención de β -hidroxi-hidrazonas.....	128
PGT #7 Obtención de β -hidroxi-cetonas quirales.....	156
PGT #8 Obtención de β -hidroxi-cetonas racémicas.....	162
PGT #9 Obtención de β -(2-fenil-2-metoxi-2-trifluorometil)-ace- toxi-cetonas.....	168
CITAS BIBLIOGRÁFICAS.....	172

INTRODUCCIÓN

En la actualidad ya no resulta sorprendente que pueda determinarse la estructura de productos naturales aislados sólo en cantidad suficiente como para saber que existen, cantidad que, sin embargo, permite realizar los análisis que conducen a una elucidación de su estructura. Sin duda esto ha permitido conocer una multitud de ensamblajes moleculares de la más diversa índole, lo cual ha servido de estímulo al desarrollo de la metodología de síntesis para así lograr hacer en el laboratorio lo que producen los seres vivos. Para realizar esta tarea se necesitan reacciones de formación de ligaduras C-C eficientes y una de las más importantes es aquella en que se forma una ligadura en posición α a un carbonilo vía enolización⁽¹⁾. En la búsqueda de una mejor selectividad en dicha enolización y un mejor rendimiento en la reacción con electrófilos, se desarrolló el método que emplea dimetilhidrazonas⁽²⁾. Su evolución en variante asimétrica siguió naturalmente al emplearse una hidrazina quirral en la preparación de las hidrazonas⁽³⁾.

En el presente trabajo se muestran los resultados obtenidos en un estudio de enantioselectión en la condensación aldólica utilizando dicha variante asimétrica; para realizarlo se emplearon las hidrazinas SAMP/RAMP⁽⁴⁾ así como unas hidrazinas nuevas⁽⁵⁾, probadas como auxiliares inductores de quiralidad por primera vez precisamente en este estudio. Antecedes a la exposición del trabajo una introducción a la síntesis asimétrica y un resumen de estudios similares al mismo realizados por otros grupos de investigación.

ANTECEDENTES

SÍNTESIS ASIMÉTRICA

La naturaleza tiene la capacidad fascinante de distinguir entre dos estructuras similares, distintas sólo por su quiralidad⁽⁶⁾ y puede incluso producir exclusivamente una de las dos para un uso específico. Por contraste, en la síntesis de laboratorio de un producto natural se obtiene habitualmente una mezcla por partes iguales de ambas estructuras, que recibe el nombre de mezcla racémica. A estas estructuras se les denomina enantiómeros y la única manera⁽⁷⁾ de distinguirlos es separarlos y observar la dirección en que desvían el plano de luz polarizada; si lo desvían hacia la derecha son dextrógiros, si a la izquierda, levógiros; se simbolizan respectivamente con (+) y (-).

La obtención de fármacos, aromatizantes y saborizantes, así como de otros principios activos de los reinos vegetal y animal en forma de enantiómeros puros es de gran interés en vista de la posibilidad de que sólo uno de los dos exhiba la actividad fisiológica deseada y de que, lo que es más importante, el otro tenga un efecto nocivo⁽⁸⁾. Hay varias formas de obtener un enantiómero puro:

- 1) Por resolución de la mezcla racémica, es decir, separación del enantiómero deseado⁽⁹⁾.
- 2) Por síntesis, utilizando sustancias quirales (sintones quirales o "quirones"⁽¹⁰⁾ cuyos centros quirales provienen de materias primas obtenidas del "pozo quiral"⁽¹¹⁾ productos naturales abundantes de aislamiento económico y estructura relativamente simple).

3) Por síntesis asimétrica⁽¹²³⁾ en donde una sustancia proquiral es transformada en una sustancia quiral y los estereoisómeros resultantes se forman en cantidades desiguales. Lo anterior se consigue empleando microorganismos, enzimas aisladas⁽¹²³⁾ o compuestos quirales. El último caso trata de inductores que pueden actuar de manera catalítica o estequiométrica. Aún si se trata de un caso de participación estequiométrica y el inductor forma parte de la molécula que está siendo transformada, cuando el proceso de eliminación al término de la reacción no lo destruye, puede utilizarse de nuevo.

El método con inductores es el más económico y general de todos; incluso permite la amplificación al transferir la quiralidad⁽¹²⁴⁾, es decir, empleando en forma catalítica un inductor quiral de pureza óptica menor al 100% se obtiene un producto de mayor pureza óptica.

La mayoría de las moléculas contienen uno o más sitios denominados proquirales⁽¹²⁵⁾, que son por lo general átomos de carbono con dos substituyentes iguales y dos diferentes entra sí. (Los átomos de carbono con doble ligadura hacia otro átomo cualquiera pueden cumplir con lo anterior si se considera la doble ligadura como los substituyentes iguales). Para obtener un centro quiral a partir de estos sitios proquirales sólo se necesita cambiar uno de los substituyentes iguales por otro diferente a los tres restantes. Dependiendo de cuál de los dos substituyentes se cambie - o en el caso de un carbono con doble ligadura, por cuál lado del plano que forma ésta se introduzca el cuarto substituyente - se obtendrá un

centro quiral con una configuración o con la opuesta. Sólo una entidad quiral es capaz de diferenciar con qué lado o substituyente de un sitio proquiral está interactuando. Así como para la mano derecha es más cómodo -cuesta menos trabajo - abrir o cerrar una puerta por uno de sus lados, la reacción de una entidad quiral requiere una cantidad de energía diferente que depende del lado del sitio proquiral que ataque. Si la diferencia de energía resulta suficientemente grande a una temperatura dada, la reacción ocurrirá prácticamente sólo por aquel camino que necesite menos energía de activación. De esta manera se formará el nuevo centro quiral con sólo una de las configuraciones posibles; la naturaleza lo hace, aunque no siempre al 100%. En los laboratorios se ha desarrollado en los últimos veinte años una actividad intensa en este sentido, tratando de crear entidades que exhiban la mayor diferencia energética en su interacción con uno y otro sitio proquiral de una molécula. Esta es la base de la síntesis asimétrica. La serie editorial que con este nombre apareció a mediados de la década pasada, da testimonio del desarrollo que ha tenido este campo^[16a]. Actualmente se está dedicando más esfuerzo y está rindiendo más frutos la catálisis con auxiliares quirales^[16b, c].

SÍNTESIS ASIMÉTRICA DOBLE

Junto con la síntesis asimétrica simple se ha concebido una nueva estrategia que, en vez de buscar un control de la estereoquímica exclusiva- o predominantemente a través del substrato, intenta ejercer el control a través de una "estereodiferenciación" o síntesis asimétrica doble^[17]. Tradicionalmente se ha buscado sólo el

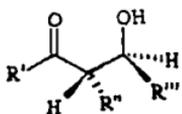
control de la estereoquímica relativa. es decir. una vez que se tiene un centro quiral, los demás centros que se vayan creando deben ir teniendo la configuración correcta en relación a los que ya existen. Bajo la nueva estrategia se persigue un control de la estereoquímica, tanto de la relativa como de la absoluta en los centros quirales formados al interaccionar las caras o lados proquirales de un sustrato y un reactivo, ambos homoquirales. (El término homoquiral es sinónimo de enantiómero puro). Tanto el reactivo como el sustrato tienen un índice de selectividad diastereofacial, que es una medida de su capacidad de distinguir las caras de un sitio proquiral. Este índice siempre es mayor a la unidad y en cada caso es la proporción en que se obtienen los estereoisómeros producidos al hacer reaccionar por un lado, al sustrato homoquiral con un reactivo aquiral y por el otro, al reactivo homoquiral con un sustrato aquiral. Desde luego, mientras mayor resulte este índice, mayor será la capacidad de distinción de caras proquirales que posea la entidad homoquiral en cuestión. Cuando el sustrato y el reactivo homoquirales interaccionan, se producirá el mismo tipo de estereoisómeros, pero ahora la proporción en que se produzcan será un reflejo de los índices de selectividad diastereofacial de cada uno. De este modo habrá dos tipos de interacciones: la productiva, que es cuando la proporción en que se obtiene un estereoisómero respecto al otro aumenta porque el sustrato y el reactivo actúan de manera cooperativa y por tanto la multiplicación de sus índices refleja de modo aproximado la nueva proporción; y la improductiva, que es cuando disminuye la relación en que se obtienen los estereoisómeros, es decir, se producen en cantidades similares

porque las entidades reaccionantes actúan en sentidos opuestos: la división de sus índices respectivos indica aproximadamente la nueva proporción. Sin embargo, si el índice de selectividad diastereoafacial del reactivo o del sustrato es suficientemente grande, aún en el caso improductivo se puede obtener por división de los índices respectivos un nuevo índice de magnitud aceptable. De hecho, una de las tareas de la metodología sintética actual es encontrar reactivos cuya capacidad de distinción entre caras proquirales sea tan grande, que domine sobre la del sustrato y aún en los casos improductivos se obtenga un buen grado de selección. Los éteres de enol y enolatos de diversos compuestos carbonílicos son un ejemplo de entidades que han sido estudiadas de este modo para emplearlas en la síntesis de productos naturales⁽¹⁸⁾.

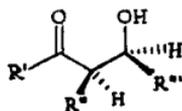
CONDENSACIÓN ALDÓLICA: Un método de formación de ligaduras C-C

El primer informe de esta reacción⁽¹⁹⁾ data de poco más de 150 años y el nombre aldol se empleó por primera vez en el producto de autocondensación del acetaldehído⁽²⁰⁾. Actualmente es factible realizar la reacción entre un aldehído o cetona y un éter de enol o enolato que no provenga del mismo aldehído o cetona y se denomina condensación aldólica dirigida⁽²¹⁾. Hoy en día se entiende por condensación aldólica, la reacción entre un aldehído o una cetona y el éter de enol o enolato de virtualmente cualquier compuesto carbonílico o de sus formas enmascaradas, como los azaenolatos de, por ejemplo, oxazolinas o hidrazonas. No hay duda de que sin esta diversificación no se habrían logrado los avances en el control de la estereoquímica del producto, el aspecto de esta reacción que ha

sido estudiado intensamente en los últimos años⁽²²⁾. En la condensación aldólica frecuentemente interactúan dos centros proquirales y entonces se producen dos pares de enantiómeros. A continuación se muestra la estructura de un enantiómero de cada par junto con uno de los nombres que recibe cada par de acuerdo a la estereoquímica relativa que tienen los centros quirales recién creados⁽²³⁾.



anti

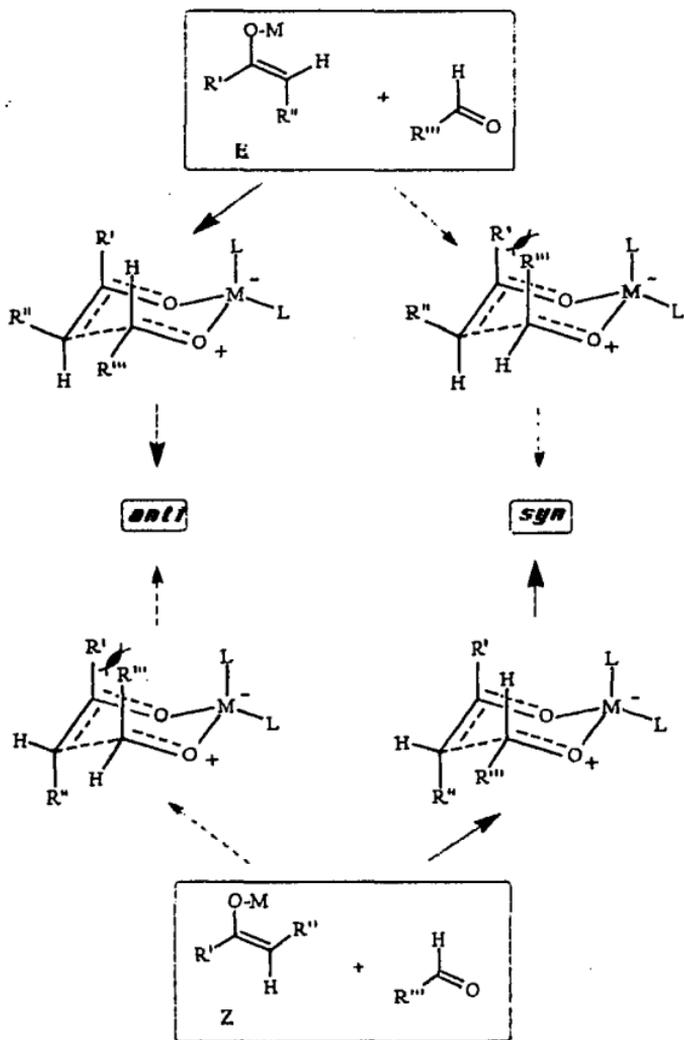


syn

Diastereoselección

En el estudio de la condensación aldólica se ha llegado al punto de conocer las condiciones experimentales para obtener uno de los dos pares, *anti* o *syn*⁽²⁴⁾. Como se trata de la discriminación entre dos pares diastereómeros se denomina diastereoselección. Una forma de controlar el sentido de esta diastereoselección consiste en realizar la reacción en condiciones cinéticas - temperatura baja y tiempo de reacción corto - es decir, aquellas condiciones bajo las cuales el primer producto que se forma no se convierte en el otro más estable. Para el estudio de la condensación aldólica se ha usado con frecuencia como hipótesis de trabajo, un modelo que considera interacciones simultáneas, por un lado, entre los carbonos que formarán la nueva ligadura y por el otro, entre el metal del enolato o equivalente con el oxígeno del carbonilo del aldehído o cetona: se forma así un estado de transición cíclico

(cerrado) de seis miembros⁽²⁵⁾. En general, de entre los estados de transición posibles, se descartan los de contenido energético mayor debido a más grupos voluminosos en posición axial y/o un número mayor de repulsiones entre los grupos por interacciones diaxiales 1,3 (ver diagrama en la pág. siguiente). Las condensaciones con enolatos de litio y de boro se han estudiado también desde un punto de vista teórico⁽²⁶⁾. En el caso de los enolatos de boro, que son los que se han estudiado más a fondo, se ha llegado a la conclusión de que para explicar la formación del estereoisómero producido en mayor cantidad o la ausencia de estereoselectividad, a veces basta considerar la conformación preferida del enolato en su estado basal y a veces es necesario tomar en cuenta varios estados de transición porque resultan de estabilidad similar⁽²⁷⁾. Sin embargo, todavía no hay un modelo teórico que explique todos los resultados experimentales y que además acierte en sus predicciones. Por otro lado, los modelos empíricos sólo explican los resultados de una manera cualitativa, son modelos simples para una reacción compleja y en la mayoría de los casos hacen falta estudios más detallados que permitan refinarlos al punto de poder emplearlos en el desarrollo racional de reactivos más selectivos. No obstante lo anterior, experimentalmente se ha conseguido un buen grado de diastereoselección. Y al emplear un auxiliar quiral se ha avanzado un paso más en la selección, pues del par de enantiómeros producido en forma predominante se ha obtenido uno de los dos en mayor cantidad. Aún así, todavía sigue siendo un reto en la mayoría de los casos producir sólo uno de entre cuatro estereoisómeros posibles.



Enantioselección

Existen dos situaciones más sencillas desde el punto de vista del número de estereoisómeros que se pueden formar:

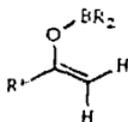
- a) Por la reacción entre aldehidos (por definición proquirales a excepción del formaldehido) o cetonas no simétricas y éteres de enol o enolatos no proquirales.
- b) Por la reacción entre el formaldehido o cetonas simétricas (no proquirales) y éteres de enol o enolatos proquirales.

En ambos casos el problema a resolver es de enantioselección porque se produce sólo un par de enantiómeros. Se trata entonces, de encontrar un enolato o equivalente que posea una gran capacidad de discriminar entre las caras proquirales de un aldehido o cetona. Esta situación más sencilla desde el punto de vista teórico y analítico, no lo es desde el punto de vista práctico. Cuando se han realizado condensaciones con éteres de enol, enolatos o sus equivalentes quirales del grupo acetilo (acetaldehido, ácido acético y derivados, metilcetonas, etc.) se ha observado que tienen generalmente una capacidad mucho menor de distinguir las caras proquirales de un aldehido o cetona que los derivados del grupo propionilo (propionaldehido, etilcetonas, etc.). Se argumentan dos razones para explicar esta disminución de la selectividad enantiofacial, las cuales se basan en los resultados experimentales expuestos más adelante y cálculos teóricos preliminares en enolatos de boro no substituídos en posición α ⁽²⁷⁾:

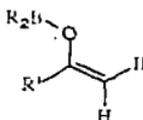
- 1) Ausencia de substituyente en el carbono α al carbonilo o equivalente.

2) Competencia entre, cuando menos, tres estados de transición cíclicos de seis miembros de contenido energético similar.

No es fácil visualizar porqué la ausencia de un sustituyente α en el enolato o equivalente va en detrimento de la enantioselectividad, a no ser que sea la causa de que las diversas conformaciones de esta entidad se parezcan más en su estabilidad y esto origine estados de transición similares en energía. Sin embargo, de acuerdo a cálculos recientes realizados en enolatos de boro, sean sustituidos o no, prefieren una sola conformación con el boro fuera del plano de la doble ligadura⁽²⁷⁾. Esto no coincide con cálculos anteriores que indicaban como más estable a la conformación *W*, con el boro *anti-periplanar* a la doble ligadura en enolatos sustituidos, y que en los no sustituidos había una ligera preferencia por la conformación *U* (*syn-periplanar*)^(28b). Sea cual fuere la situación real, los resultados de cálculos en ausencia de sustituyente ponen de manifiesto que no importa tanto la conformación del enolato antes de interactuar con el aldehído. Son más decisivos los contenidos energéticos de los diferentes estados de transición.



Conformación **U**

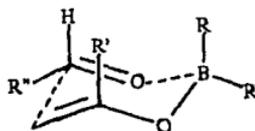


Conformación **W**

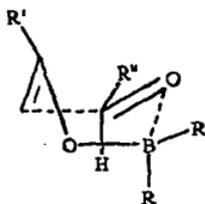
La falta de selectividad debida a diversos estados de transición en competencia se explica de la siguiente manera:

Un estado de transición tiene forma de silla; resulta de la interacción entre la cara del enolato o equivalente sobre la cual se encuentra el boro y una de las caras del carbonilo del aldehído. Los otros dos tienen forma de bote o bote torcido; se forman por la interacción de la misma cara del enolato o equivalente con ambas caras del carbonilo del aldehído.

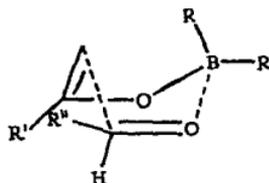
Estados de transición con enolatos de boro



Ataque de cara *Re*



Ataque de cara *Si*



Ataque de cara *Re*

Diversos métodos de enantioselectión

A continuación se presenta una recopilación de las diferentes maneras de obtener enantioselectión en condensaciones aldólicas parecidas a las realizadas en este trabajo y llevadas a cabo por otros investigadores. Este resumen pretende dar un punto de referencia así como ilustrar los diversos métodos que se han empleado para resolver el problema; se clasificó de acuerdo a tres formas de utilizar los auxiliares quirales:

- 1) Unión covalente a una de las partes que intervienen en la condensación.
- 2) Unión al catión del enolato.
- 3) Formación de complejos quirales durante la condensación de compuestos aquirales.

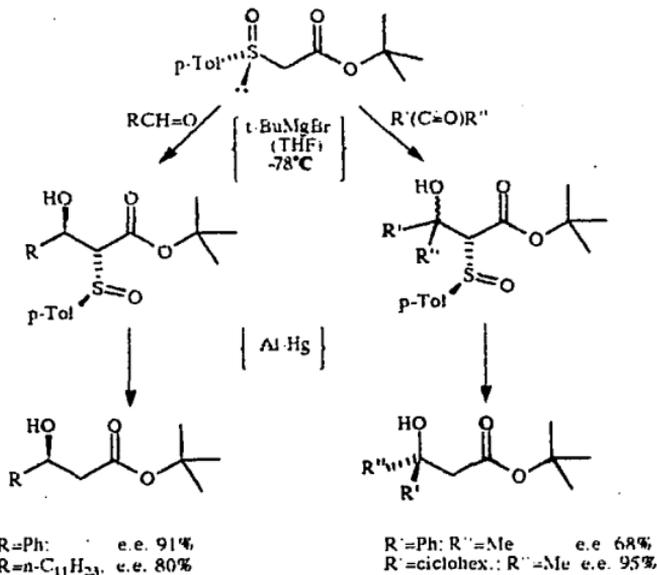
1) Unión covalente del auxiliar quiral

1.1) Enolatos con sustituyente temporal en posición alfa

Para resolver el problema por ausencia del grupo en posición α se ha recurrido a la introducción de sustituyentes con azufre que pueden ser intercambiados posteriormente de nuevo por hidrógeno. De este modo una α -tiometilacetamida con un auxiliar quiral derivado del aminoácido (S)-valina se condensó con aldehídos. La remoción del grupo tiometil con níquel Raney y del auxiliar quiral por hidrólisis alcalina suave produjo ácidos β -hidroxicarboxílicos con un 85-99% de pureza óptica⁽²⁶⁾. El ataque del enolato de boro ocurrió preferentemente sobre la cara S_f ⁽¹⁵⁾ del aldehído.

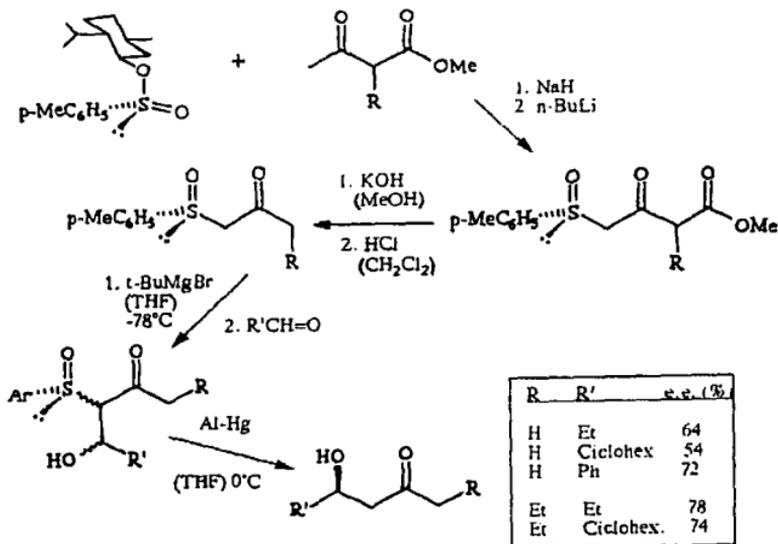
El sustituyente en α puede emplearse como inductor de quiralidad, tal como ilustran los ejemplos a continuación. Los investigadores

introdujeron el grupo sulfinilo quiral usando el (S)-p-toluensulfinato de *l*-mentilo⁽²⁹⁾. De este modo, el enolato del α -sulfinilacetato de *t*-butilo producido con *t*-BuMgBr reaccionó en forma diastereoselectiva con aldehidos y cetonas. Con amalgama de aluminio se substituyó el grupo sulfinilo con hidrógeno. En el caso de la reacción con aldehidos se obtuvieron los β -hidroxiésteres con un exceso de 80-91% del enantiómero ilustrado, resultante del ataque de la cara *Si* del aldehido. Con las cetonas no se lograron resultados tan consistentes: sólo con la ciclohexilmetilcetona se obtuvo un exceso en enantiómero del 95%⁽³⁰⁾.

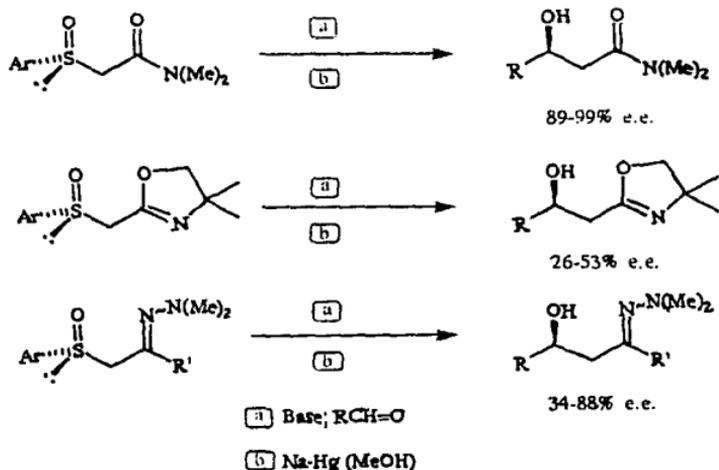


Más recientemente se informó de un método aplicable en principio a

cualquier metilcetona. Se trata de una condensación aldólica, en el sentido original del término, entre cetosulfoxidos y aldehidos. La particularidad del método consiste en la manera de obtener los cetosulfoxidos⁽³²⁾, la cual garantiza que el grupo sulfoxido siempre activará la cetona por el lado del metilo. Las β-hidroxicetonas se obtuvieron con pureza óptica moderadamente buena (54 a 78%) y resultaron de la interacción predominante del enolato con la cara *Si* del aldehido. Esto es lo que se observa siempre que se utiliza el grupo sulfoxido introducido con el sulfinato de mentilo de configuración (S) en el azufre. La configuración absoluta del centro quiral recién creado también es (S) si el sustituyente del aldehido tiene prioridad sobre el agrupamiento CH₂(C=O)R.

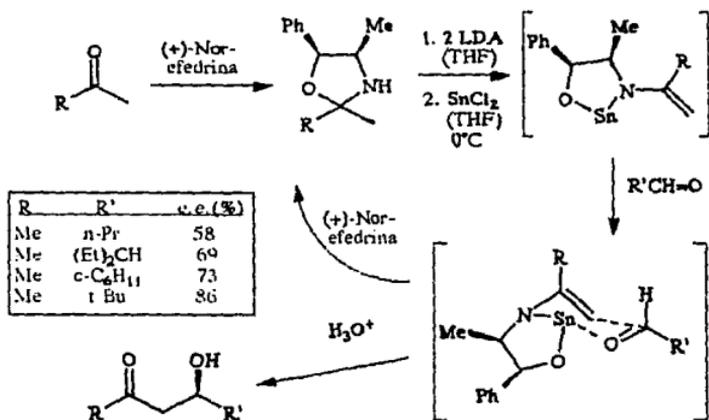


El grupo sulfinilo se ha utilizado también como inductor de quiralidad estando presente como sustituyente en diversos compuestos. Las siguientes reacciones muestran los resultados obtenidos en la condensación de aldehidos con N,N-dimetilhidrazonas de metilcetonas⁽²²⁾, la N,N-dimetilacetamida⁽²³⁾ o una oxazolona⁽²⁴⁾, todas ellas α -sulfiniladas con (S)-p-toluensulfinato de 1-mentilo. Exceptuando las condensaciones con la N,N-dimetilacetamida, los excesos en enantiómero resultaron moderados, predominando de nuevo el isómero levógiro, formado por ataque de la cara *Si* del aldehido.

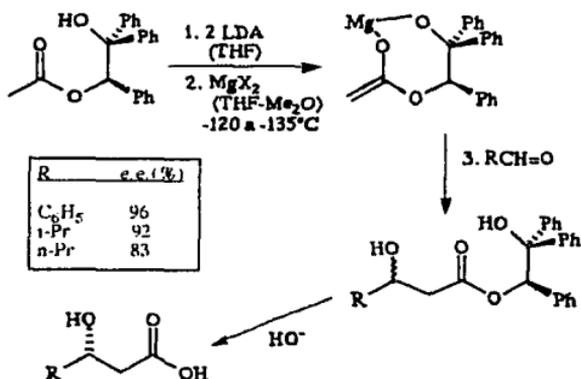


1.2) Enolatos sin sustituyente en posición α

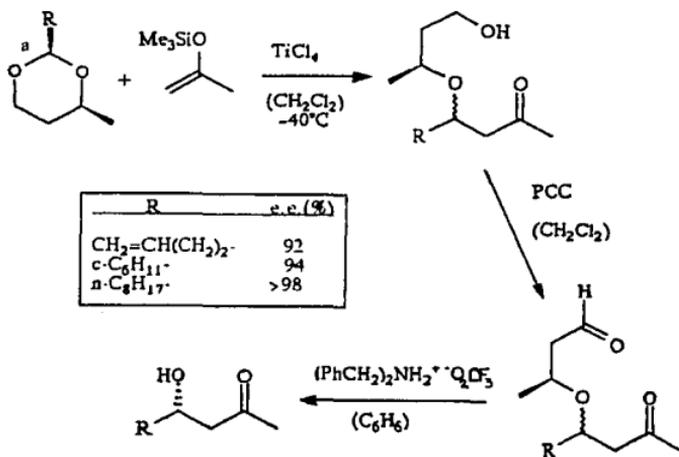
Si el enolato tiene suficiente rigidez conformacional se obtiene una buena inducción, aún en ausencia de un sustituyente en posición α , cuyo grado aparentemente sólo depende del volumen del aldehído. Las oxazolidinas preparadas por reacción del aminoalcohol norefedrina con metilcetonas formaron un quelato rígido por transmetalación del dianión de litio con cloruro de estaño (II); por reacción con aldehídos e hidrólisis ácida en condiciones suaves produjeron β -hidroxicetonas⁽²³⁾. Con acetona ($R=Me$) y (+)-norefedrina (configuración absoluta ilustrada) se obtuvieron aldoses dextrógiros. En este caso el quelato prefirió atacar la cara *Re* del aldehído. La configuración absoluta del enantiómero en exceso (e.e.) es (R) si el sustituyente del aldehído tiene precedencia sobre el agrupamiento $CH_2C=O$. Con la *t*-butilmetilcetona ($R=t-Bu$) y el pivalaldehído se obtuvo producto con un 95% de e.e.



Los enolatos y éteres de enol del ácido acético y sus derivados ofrecen una posibilidad de variación en el tipo y estructura de los auxiliares quirales mayor que las cetonas y por ello han recibido más atención⁽³⁶⁾. Sin embargo, no siempre se ha logrado combinar un rendimiento químico aceptable con una buena estereoselección en la obtención de β -hidroxiácidos β -quirales⁽³⁷⁾. En un trabajo comparativamente reciente se usaron como auxiliares quirales dioles 1.2 derivados de ambos enantiómeros del ácido mandélico y se prepararon acetatos como el ilustrado en la siguiente reacción, que muestra la condensación estudiada⁽³⁸⁾. Aquí se obtuvieron los β -hidroxiácidos con un rendimiento total de 76 a 85% y una pureza óptica de 83 a 96%. Predominó el enantiómero resultante de ataque *Ik*⁽³⁹⁾ del enolato al aldehído, es decir, el enolato (R) atacó al aldehído por el lado *Re* y el (R) lo hizo por el lado *Si*.

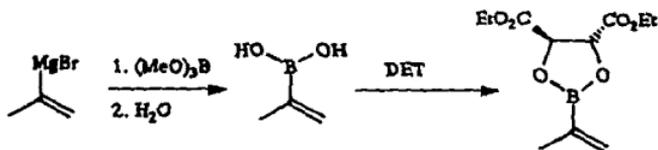


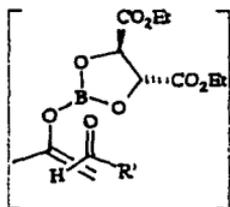
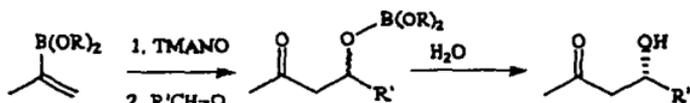
La condensación aldólica también ha dado buenos resultados bajo catálisis ácida. Los acetales sililados de la cetena con un auxiliar quiral derivado del alcanfor reaccionaron con aldehidos en presencia de $TiCl_4$ para producir una mezcla epimérica de β -hidroxiésteres en proporción 93:7⁽⁴⁰⁾. Otro ejemplo de catálisis ácida ilustra que la información quiral no tiene que estar necesariamente en el enolato o éter de enol⁽⁴¹⁾. Es una condensación catalizada con $TiCl_4$ entre aldehidos convertidos en acetales quirales con (3S)-1,3-butanodiol⁽⁴²⁾ y el trimetilsililéter de isopropenilo. Se obtuvieron muy buenos resultados de inducción asimétrica por lo que se concluyó que la apertura de los acetales ocurrió por ruptura del enlace (a) en la fórmula del acetal vía mecanismo SN_2 . El auxiliar quiral se destruyó sometiendo los productos de condensación a una oxidación seguida de β -eliminación⁽⁴³⁾.



2) Unión del auxiliar quiral al catión del enolato

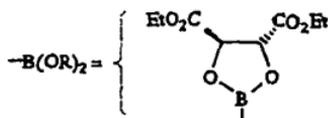
El empleo de ligantes quirales unidos al catión del enolato es una idea atractiva, porque puede obviar el paso extra de remoción del auxiliar quiral. En la adición de compuestos alílicos organometálicos a aldehídos - que por cierto, es un modo de circunvalar la condensación aldólica porque los alcoholes homoalílicos resultantes pueden convertirse en aldeos por ozonólisis - se ha logrado el control de la configuración del centro quiral nuevo mediante la elección de los ligantes quirales unidos al metal⁽⁴⁴⁾. Por el contrario, sólo en fechas relativamente recientes se ha informado de resultados empleando enolatos (sistemas heteroalílicos). El boro ha desempeñado un papel central como "catión" en los dos tipos de condensaciones. La primera de las dos secuencias siguientes muestra la preparación de un dioxaborolano quiral con (+)-(2R,3R)-tartrato de dietilo (DET). La segunda muestra su oxidación al borato, que es el paso crítico del proceso, pues si el óxido de trimetilamina (TMANO) empleado no se seca bien, se produce acetona y baja el rendimiento del borato; este, previa evaporación del disolvente y la trimetilamina formada, se condensó con diversos aldehídos. Las β-hidroxicetonas resultantes contuvieron excesos desde 41 a 65% del enantiómero producido por ataque *U*⁽³⁹⁾ del borato en conformación *U* (*syn-periplanar*) al aldehído⁽⁴⁵⁾.



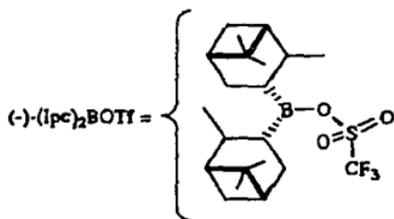
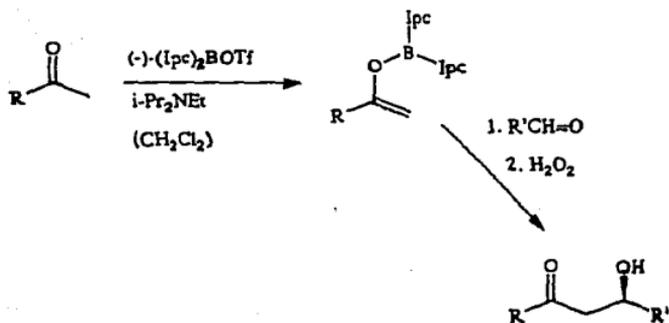


Caras en interacción

R'	e.s. (%)
C ₆ H ₅	65
c-C ₆ H ₁₁	60
Ph(CH ₂) ₂	41



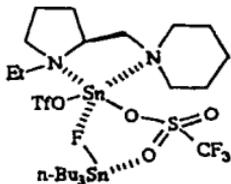
Los dialquilboranos obtenidos por adición de diborano a los α -pinenos levo- y dextrógiros se prepararon originalmente para ser empleados en la hidroboreación asimétrica⁽⁴⁶⁾ y encontraron una gran aceptación en la síntesis en general⁽⁴⁷⁾. Tratando estos boranos con ácido trifílico (CF₃SO₃H) se obtuvieron los triflatos correspondientes. En el siguiente ejemplo se muestra la formación de borinatos por enolización de metilcetonas con estos triflatos y su condensación con aldehidos⁽⁴⁸⁾. También en este caso parece ser que se forma un estado de transición de bote que refleja la tendencia del enolato a adoptar la conformación *U*; con los ligantes quirales derivados del (+)- α -pineno ataca en forma predominante la cara *Re* del aldehido para producir β -hidroxicetonas dextrógiras con una pureza óptica moderada (53-78%). Cabe mencionar que este método sólo funciona bien con aldehidos no sustituidos en posición α a menos que se trate de un C sp²: el isobutiraldehido no da buenos resultados; en cambio la metacroleína y el benzaldehido sí.

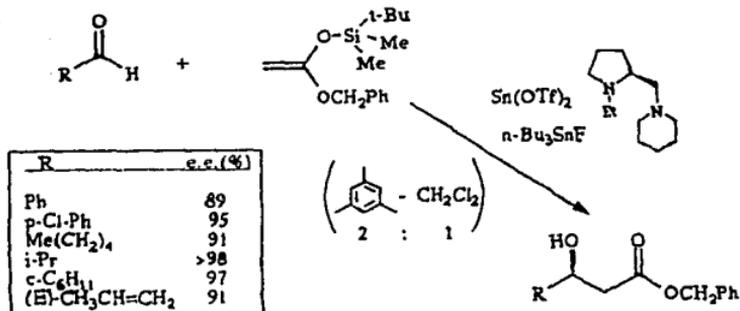


R	R'	e.e. (%)
Me	H ₂ C=C(Me)-	62-73
Me	n-Pr	78
Me	Ph	57
i-Pr	H ₂ C-C(Me)-	65
Ph	H ₂ C=C(Me)-	61

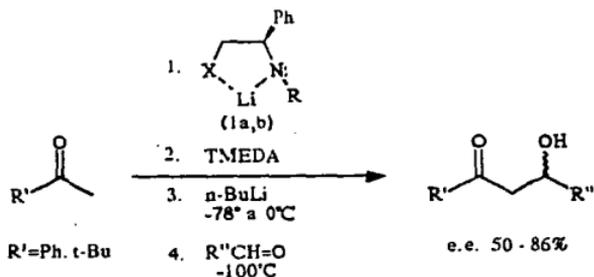
3) Formación de complejos quirales durante la condensación de compuestos aquirales

La idea de emplear auxiliares quirales unidos en forma no covalente no es nueva⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, es hasta hace poco que se han logrado resultados con grado de inducción alto independientemente del aldehído utilizado. El ejemplo ilustrado en la siguiente página muestra la adición del acetal sililado de la cetena a varios aldehídos⁽⁵⁰⁾. La diamina quiral empleada forma un complejo (ver el dibujo al calce) con triflato de estaño (II) y una sal de estaño (IV), sin la cual no se observa enantioselectión. Una evidencia de la formación del complejo es el hecho de que ninguna de las sales de estaño por sí sola es soluble en CH_2Cl_2 . En el estado de transición el Sn (II) activa al carbonilo del aldehído, el cual expulsa al fluor y éste a su vez activa al enol interactuando con el silicio. En este complejo de 5 componentes, la cara *Si* del aldehído es la que queda expuesta, de modo que el enantiómero obtenido casi exclusivamente es el que resulta del ataque de esta cara; en este caso corresponde a un ataque *1k*. Los β -hidroxiácidos obtenidos mostraron niveles de inducción muy buenos (89 a 98%).





En un trabajo previo⁽²¹⁾ sobre el estudio de la condensación de metilcetonas con aldehidos, se emplearon otras diaminas como ligantes bidentados. Las sales de Li (1a,b) se generaron con n-BuLi y sirvieron como bases para formar los enolatos. El nivel de inducción resultó muy sensible a las condiciones de reacción: el uso de TMEDA, el equivalente de n-BuLi adicional, el calentamiento a 0°C y la realización de la condensación a -100°C fueron necesarios para elevarlo de 2 a 73%.



(1a) R=i-Pr ; X=1-piperidil
 (1b) R=c-C₆H₁₁ ; X=N-Me piperazinil

Comentarios sobre los diversos métodos de enantioselección

En los ejemplos ilustrados en esta recopilación breve se puede observar que se ha logrado generalmente un mejor nivel de inducción en la obtención de ácidos β -hidroxicarboxílicos β -quirales. En cambio, cuando se trata de condensaciones aldólicas "auténticas" con metilcetonas, el nivel de inducción de la quiralidad sigue estando con pocas excepciones por debajo del 90% y en la mayoría de los casos incluso por debajo del 80%. Esto pone de relieve el grado de dificultad que se tiene en estos casos para lograr estados de transición diastereómeros cuya diferencia en energía a temperatura ambiente sea de unas 2 a 3 *kcal/mol* - más o menos la barrera rotacional del etano - que es lo que se necesita teóricamente para lograr un 100% de inducción asimétrica a esta temperatura. También se pone de manifiesto que si para conseguir selectividad se involucran requerimientos de disposición espacial y tamaño de grupos de átomos, tanto en reactivos como en sustratos - que en realidad es lo que inevitablemente tiene que hacerse y de hecho ocurre en las reacciones enzimáticas - es de esperarse que los métodos altamente selectivos sólo lo sean para un número limitado de estructuras. Entonces no es de sorprenderse que la variación de los parámetros de la reacción con un reactivo dado produzca resultados que serán favorables sólo en función de la estructura que tenga el sustrato.

SÍNTESIS ASIMÉTRICA CON HIDRAZONAS

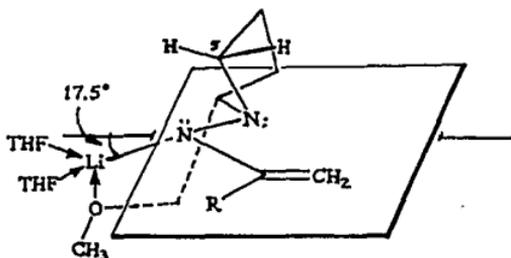
Dos factores influenciaron la creación de la hidrazina quiral que originó el método de síntesis asimétrica con hidrazonas. Por un lado, el éxito obtenido en el uso de la (S)-prolina y sus derivados en las reacciones de formación de enlaces C-C con inducción de asimetría⁽³²⁾. Y por el otro, los trabajos que demostraron la importancia de un ligante metoxilo intramolecular al utilizar compuestos organolitados⁽³³⁾. Con estos antecedentes se diseñaron varias síntesis de SAMP (S-3); la más reciente⁽⁴⁾ no involucra nitrosaminas, que son agentes cancerígenos; fue la elegida en este estudio para preparar esta hidrazina y su enantiómero RAMP (R-3) (ver esquema I, pág. 31). Con estos auxiliares así como con las 2-metoximetil-pirrolidinas (S/R-1) intermediarias correspondientes, se ha logrado una inducción de la asimetría virtualmente completa en diversas reacciones⁽³⁾ como la alquilación de hidrazonas metaladas en posición α , la adición 1.4 de éstas a ésteres α,β -insaturados y sustituidos en β , la obtención de aminas por reducción de hidrazonas, las reacciones con α -aminonitrilos, etc. En este sentido la condensación aldólica es una excepción notable. Los resultados obtenidos no han sido tan consistentes como en otros casos. El éxito del método en general se debe a tres factores, que son: una selectividad alta en la desprotonación de la hidrazona, una selectividad alta en la reacción con el electrófilo y una regeneración del carbonilo sin racemización del carbono α . En lo que sigue se abordan los estudios e hipótesis sobre el mecanismo de reacción que se han hecho y que culminan con el análisis por rayos X de un azaenolato de Li.

Consideraciones mecanísticas del método con hidrazonas

Cuando la estructura de la hidrazona es tal que existe la posibilidad de obtener dos tipos de aniones, se ha observado experimentalmente que la desprotonación ocurre únicamente sobre el carbono menos sustituido, a excepción de los casos en que la acidez de los protones sobre el carbono que genera el anión cinético sea similar a la de los protones sobre el carbono que produce el anión termodinámico como por ejemplo en la hidrazona de la fenilacetona. Bajo las condiciones en que se lleva a cabo la desprotonación, independientemente de la proporción E/Z de la hidrazona, se forma un anión aza-alílico cuya estructura tiene al anillo de la pirrolidina del mismo lado del carbono desprotonado (efecto *syn*⁽⁵⁴⁾). Si la hidrazona tiene un sustituyente en el carbono α (p.ej. la hidrazona del propanal o de la 3-pentanona) la configuración de la ligadura C-C del sistema aza-alílico es (E). La evidencia experimental de esto la constituyen los resultados obtenidos con espectroscopía de RMN^(55,56) y el hecho de que al atrapar el anión con el electrófilo se forma inicialmente la hidrazona de configuración (Z) en la ligadura C=N^(55,57) y (S) en el C- α . La diferencia en el grado de inducción asimétrica obtenido en presencia y en ausencia del grupo metoxilo⁽⁵⁸⁾ permite postular que este grupo forma un quelato intramolecular con el catión metálico (Li), obteniéndose una estructura más rígida en donde se limita el número de conformaciones a aquellas en las que pueda ocurrir la quelación. La disposición espacial del metoxilo en el centro quiral del auxiliar es tal, que el catión no queda sobre el plano del sistema aza-alílico sino que se localiza a un lado del mismo. Tomando en cuenta esta

situación estructural y la configuración obtenida en los productos de alquilación, se ha propuesto que el electrófilo se aproxima al anión para reaccionar según un mecanismo S_E2' de metalo-retención, es decir, entra por un extremo del sistema aza-alílico y el catión metálico se aleja del otro extremo; tanto la entrada como la salida tienen lugar sobre el mismo lado, aquel en el que se halla el catión. Hace varios años se logró aislar el anión aza-alílico de una hidrazona de SAMP⁽⁵⁹⁾ en forma cristalina; sin embargo, fue hasta hace poco que se obtuvieron los cristales adecuados para realizar un estudio por rayos X⁽⁶⁰⁾. Con este estudio se completó la imagen de los aniones litiados de hidrazonas, pues faltaba una evidencia experimental que indicara la posición del catión metálico (ver estructura en la página siguiente). Se confirmó que el litio tiene al grupo metoxilo como ligante y además se encontró que tiene dos moléculas de disolvente (THF) como ligantes adicionales; su posición respecto a la ligadura C-N del sistema aza-alílico es *trans*, es decir, se encuentra opuesto al sitio de desprotonación. Se confirmó que el anillo pirrolidínico está del lado del carbono desprotonado y se encontró que está doblado, con lo que queda en parte casi perpendicular al plano del sistema aza-alílico. La suma de los ángulos de los orbitales híbridos del nitrógeno en el sistema aza-alílico es $\approx 356^\circ$, ligeramente menor a los 360° , lo cual indica que tienen un alto grado de hibridación sp^2 y consecuentemente se facilita la deslocalización de los electrones en el sistema aza-alílico. En otras palabras, es posible un gran solapamiento del orbital que contiene el par electrónico no compartido de este nitrógeno con el orbital π de la ligadura C-C. Otra evi-

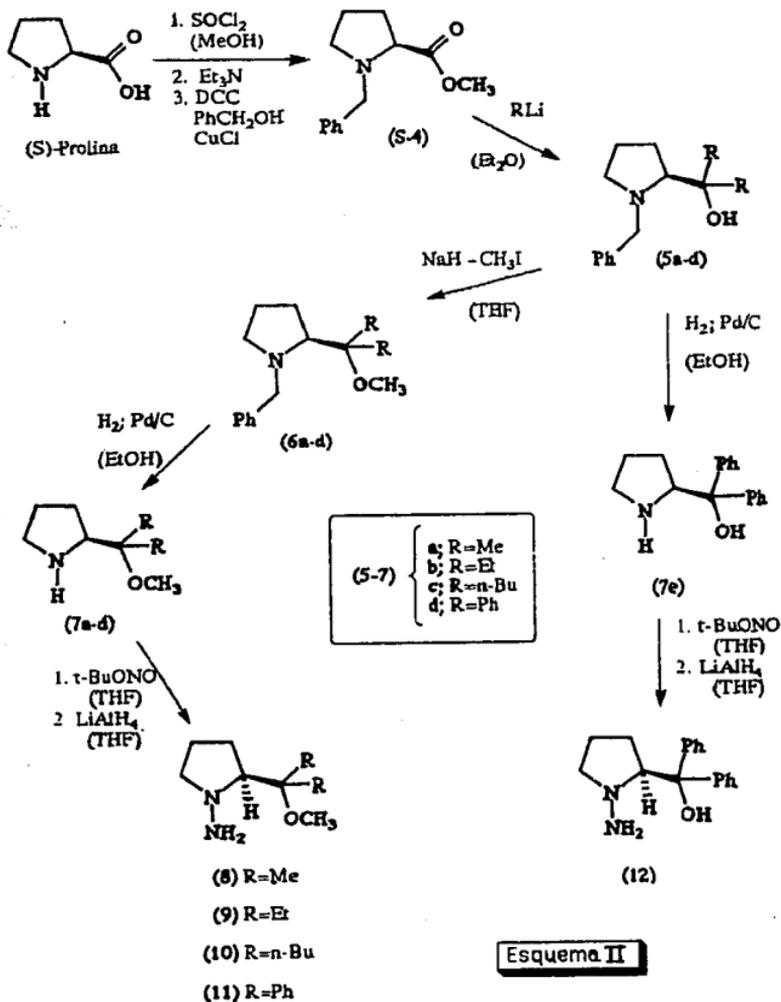
dencia de la deslocalización es el hecho de que esta ligadura es sólo ligeramente más larga que la ligadura C-N (ambas miden aprox. 137A). Mientras que los enolatos de litio existen como tetrámeros tanto en forma cristalina⁽⁶²⁾ como en solución⁽⁶²⁾, esta litiohidrazona de SAMP cristalizó como monómero y es probable que la estructura en solución sea similar a la cristalina, pues ya con anterioridad se habían realizado estudios por RMN y determinaciones crioscópicas que habían indicado que en THF estos equivalentes de enolato se encuentran como monómeros⁽⁶³⁾. Gracias a este estudio cristalográfico se cuenta con una imagen más precisa de las litiohidrazonas. Esto permitirá modificar la estructura del auxiliar quiral de una manera racional (basándose en modelos para el estado de transición más probable) y no sólo de modo empírico (extrapolando de resultados experimentales previos).



Estructura de un azenolato quiral de litio en THF

OBJETIVO Y ESTRATEGIA

El objetivo perseguido al realizar este trabajo fue mejorar la inducción asimétrica obtenida en la condensación aldólica de aniones aza-alílicos de metilcetonas con aldehidos y cetonas no simétricas y con este fin se empleó el método con hidrazonas quirales derivadas de SAMP/RAMP, pero combinándolo con la presencia de un heterosustituyente (quiral o no) en posición α . Además se probaron inductores quirales nuevos; para prepararlos se tomó como base la evidencia experimental que indicó un aumento en la inducción de asimetría si había un grupo metoxilo en SAMP y la hipótesis acerca de la formación de un quelato intramolecular que obliga al sustituyente con el grupo metoxilo en la posición 2 del anillo pirrolidínico a quedar en uno de los hemiespacios separados por el plano del sistema aza-alílico. Con estos antecedentes se consideró pertinente estudiar la influencia en la inducción de asimetría de una hidrazina con un sustituyente más voluminoso en la posición 2 del anillo pirrolidínico; se pensó que además del efecto estérico se presentaría un acercamiento del oxígeno del metoxilo hacia el litio en el azaenolato lo cual ayudaría a formar un quelato más firme. El resultado obtenido con la primera hidrazina nueva motivó la preparación de una serie de hidrazinas similares⁽²⁾. Cabe aclarar que estos auxiliares quirales fueron preparados antes de que se obtuvieran los resultados de cristalografía por rayos X mencionados más arriba. Entonces no se sabía con certeza la posición del catión y por lo tanto cuales son las conformaciones que prefiere adoptar la hidrazona metalada.



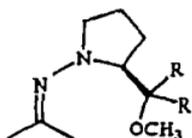
El esquema II (pág. enfrente) muestra la vía general empleada en la preparación de los auxiliares quirales nuevos con substituyente voluminoso en la posición 2 del anillo pirrolidínico. La hidrazina (8) dimetilada fue la "punta de lanza" en esta serie; se derivó de la amina (7a) - sintetizada originalmente para obtener α -aminonitrilos⁽⁶⁵⁾ utilizables como equivalentes quirales de anión acilo - empleando inicialmente una ruta de degradación de la urea correspondiente similar a la indicada en el esquema I. Sin embargo, como se obtuvo un rendimiento deficiente de hidrazina, en las preparaciones subsecuentes se prefirió utilizar la vía indicada en el esquema II. El primer paso consistió en la esterificación de la prolina y la protección del grupo amino con el grupo bencilo. Al éster (4), obtenido con 75% de rendimiento, se le agregó el reactivo organolitado correspondiente para obtener los aminoalcoholes clave (5a-d). Sólo cuando se utilizó EtLi se trabajó a temperatura baja porque este reactivo se descompone rápidamente a temperatura ambiente. Los aminoalcoholes se convirtieron en aminoéteres con yoduro de metilo /hidruro de sodio en tetrahidrofurano. El aminoalcohol (5d) necesitó un exceso de ambos reactivos y la eterificación se realizó según las condiciones publicadas⁽⁶⁶⁾ para casos similares. Este mismo aminoalcohol y los aminoéteres (6a-6d) se desbencilaron por hidrogenólisis con 10% Pd /carbón como catalizador. Las aminas (7a-d) se pueden utilizar como auxiliares quirales; y, cuando menos en el caso de la amina dimetilada (7a) se ha obtenido una mejoría en la inducción en las reacciones donde se ha empleado⁽⁶⁷⁾. Las aminas (7a-d) y (7e) se sometieron a la secuencia de nitrosación con t-BuONO y reducción con LiAlH_4 en THF, para go-

nerar las hidrazinas (8-12). El uso de nitrito de terbutilo evitó trabajar la mezcla de reacción por vía acuosa, disminuyéndose así el contacto con las nitrosaminas. Casi todas las hidrazinas son líquidos incoloros purificados por destilación a presión reducida. La hidroxihidrazina (12) resultó cristalina, algo excepcional en estos compuestos, y fue purificada por recristalización; su homóloga metilada (11), un aceite sumamente espeso, fue purificada por recristalización del clorhidrato correspondiente. Las señales típicas de estas sustancias son: en el IR, una banda fina e intensa a 2840cm^{-1} (excepto en la hidrazina (12) carente de metoxilo), una banda de forma característica alrededor de 1600cm^{-1} ; en aquellas con grupos fenilo, una banda intensa alrededor de 1500cm^{-1} y para (8) un par de bandas en 1365 y 1380cm^{-1} (metilos geminales). En el espectro de RMP de todas excepto (12), se observa el singulete del grupo MeO entre 2.93 y 3.2 ppm; en el de (8) dos singuletes más a 1.1 y 1.2 ppm (metilos geminales), y para la difenilhidroxihidrazina (12) un multiplete centrado a 3.5 ppm, que para la correspondiente metoxilada (11) es un doble de doble a 3.46 ppm, ambas señales debidas al protón del carbono quiral. En el espectro de masas, todas presentan el pico base a m/e 85 debido a la pérdida del agrupamiento en C-2 y uno correspondiente a la masa de ese grupo. Este patrón de fragmentación lo presentan también los derivados de estas hidrazinas; por lo regular el pico base se debe al fragmento resultante de la pérdida total del sustituyente sobre el anillo pirrolidínico.

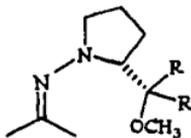
PREPARACIÓN DE HIDRAZONAS QUIRALES

Con las hidrazinas disponibles se prepararon las hidrazonas ilustradas según uno de los dos procedimientos siguientes (pág. 92):

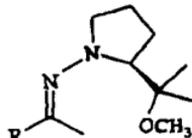
- 1) Uso de la cetona volátil como disolvente de la hidrazina.
- 2) Empleo de la cetona y la hidrazina en cantidades equimolares y disolución de preferencia en ciclohexano, aunque también se usó benceno como disolvente.



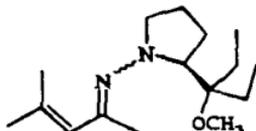
(S-3a) R=H
(S-8a) R=Me
(S-9a) R=Et
(S-10a) R=n-Bu
(S-11a) R=Ph



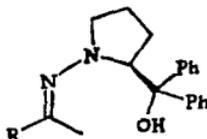
(R-3a) R=H
(R-8a) R=Me



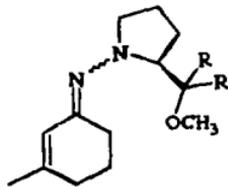
(8b) R=Ph
(8c) R=i-Pr



(E/Z-9b)



(12a) R=Me
(12b) R=Et
(12c) R=i-Pr



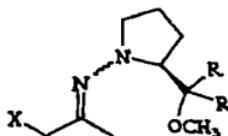
(8d) R=Me
(11b) R=Ph

En algunos casos se percibió un ligero calentamiento de la mezcla al disolver la hidrazina en la cetona. Poco tiempo después, cuando la hidrazina se había disuelto completamente, el control de la reacción (cromatografía en capa fina de sílice⁽⁶⁶⁾) indicó la transformación completa a la hidrazona. Estos compuestos son muy manejables y por lo regular más fáciles de purificar que las hidrazi-

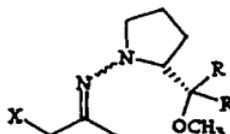
nas correspondientes. Sólo las hidrazonas (12a-c) derivadas de la hidrazina con un grupo hidroxilo en lugar de metoxilo son sólidos incoloros a café claro: las demás son líquidos móviles destilables e incoloros o ligeramente amarillos: las que son aceites muy espesos se pueden purificar filtrándolas por gel de sílice. Debido a que lentamente se descomponen poniéndose cafés por acción de la luz y del aire, es conveniente guardar estos compuestos, así como las hidrazinas de las cuales se derivan, bajo atmósfera inerte en el refrigerador. Las señales características de las hidrazonas son en su mayoría las mismas que presentan las hidrazinas correspondientes; se distinguen de estas últimas por la ausencia de la banda en el IR debida al grupo NH_2 (excepto las derivadas de la hidrazina con OH) y la presencia de una banda de intensidad débil a media y de forma típica a $1600\text{-}1650\text{cm}^{-1}$ debida a la ligadura $\text{C}=\text{N}$.

Preparación de Hidrazonas Heterosustituídas en Posición Alfa

Las hidrazonas α -heterosustituídas ilustradas tienen como substituyentes grupos con azufre que pueden ser substituídos posteriormente de manera selectiva por hidrógeno. Otros grupos de investigadores los han empleado con éxito.



(2S-13) $\text{R}=\text{H}$; $\text{X}=(\text{R}_2)\text{-p-Tol-SO}$
 (2S-14) $\text{R}=\text{Me}$; $\text{X}=(\text{R}_2)\text{-p-Tol-SO}$
 (S-15) $\text{R}=\text{Me}$; $\text{X}=\text{MeS}$



(2R-13) $\text{R}=\text{H}$; $\text{X}=(\text{R}_2)\text{-p-Tol-SO}$
 (2R-14) $\text{R}=\text{Me}$; $\text{X}=(\text{R}_2)\text{-p-Tol-SO}$

Las hidrazonas (13) y (14) tienen dos centros quirales en virtud del azufre con 4 substituyentes diferentes en el grupo p-toluensulfinilo. Por lo tanto se puede dar el caso de que los dos actúen en forma cooperativa o que lo hagan en forma no cooperativa al inducir la asimetría, tal como ocurre en la síntesis asimétrica doble (ver págs. 4 y 5); sin embargo, como los grupos que se pretenden comparar se encuentran en la misma molécula en el instante de la interacción, se trata de una situación diferente a la estudiada en dicho método. Desde luego, para poder realizar la comparación es necesario que estas hidrazonas sean homoquirales, es decir, que el azufre también tenga sólo una de las dos configuraciones posibles. Por esta razón se usó un compuesto con la configuración del azufre definida que se emplea usualmente para introducir el grupo p-toluensulfinilo quiral⁽²⁹⁾: (S₆)-(-)-p-toluensulfinato de 1-mentilo. El procedimiento utilizado para la preparación de las α-sulfinilhidrazonas (13) y (14) fue previamente empleado en dimetilhidrazonas aquirales en otros laboratorios⁽⁶⁹⁾. Después de generar con LDA el anión de la hidrazona correspondiente, se hizo reaccionar con (S₆)-(-)-p-toluensulfinato de 1-mentilo. Existen antecedentes de que la reacción se lleva a cabo con inversión en la configuración del azufre⁽⁶⁹⁾, quedando en este caso con configuración (R₆). Las α-sulfinil-dimetilhidrazonas produjeron mezclas E/Z en diferentes proporciones que variaban según la hidrazona de la cual se hubiese partido. Por ejemplo la dimetilhidrazona de la acetona se obtuvo⁽⁶⁹⁾ como mezcla 75% E:25% Z. En cambio en las hidrazonas α-sulfiniladas que se prepararon en este trabajo, todas ellas de acetona, no se detectó más que la presencia de un isómero; sus da-

tos espectroscópicos (ver más abajo) permiten suponer que se trata del (E). El mentol obtenido como subproducto se separó por cromatografía en columna del producto de reacción crudo. Y de la misma columna se obtuvieron las α -sulfinilhidrazonas con muy buen rendimiento utilizando un eluyente más polar; resultaron unos aceites espesos amarillos.

Cuando se usó p-toluensulfonato de metilo racémico (azufre con ambas configuraciones) y se hizo reaccionar por separado con las hidrazonas (S-/R-8a), se obtuvo en cada caso una mezcla epimérica de hidrazonas α -sulfiniladas en donde se detectó un pequeño exceso (5 a 10%) del diastereómero *l* (139).

Las características espectroscópicas de estos compuestos son: en el IR, bandas a 1500 y 800 cm^{-1} de intensidad media y fuerte debidas a C-C del anillo aromático y un par de bandas intensas a 1050 y 1090 cm^{-1} correspondientes a S=O y C-O; para el CH₂-SO se observa en la RMP un sistema AB con $J \approx 12\text{-}14\text{Hz}$ que en ocasiones se ve sólo como un singulete a 3.6 o 3.7 ppm; este grupo da una señal a 65.9 ppm en RMN-¹³C si se trata del diastereómero *u*, o a 66.7 ppm si se trata de su epímero *l*; estas señales también hacen suponer que solamente se obtuvo el isómero (E), pues de acuerdo a los datos publicados, el isómero (Z) de la dimetilhidrazona de la α -sulfinilacetona muestra la señal para este grupo a 58-59 ppm (169), ausente en los espectros de las hidrazonas preparadas aquí. El pico base en el EM se debe a la pérdida del grupo p-toluensulfinilo.

La α -tiometil-hidrazona (15) se preparó según el procedimiento conocido para introducir un grupo con azufre en hidrazonas derivadas de SAMP (170). La hidrazona (S-8a) se trató con LDA para producir el

anión correspondiente que se hizo reaccionar a -78°C con disulfuro de dimetilo. El producto de reacción se purificó por destilación a presión reducida para obtener un aceite líquido ligeramente amarillo. Todo parece indicar que se obtuvo un sólo isómero. Tanto la cromatografía en capa fina como la de gases mostraron un producto. Los datos espectroscópicos, en particular el espectro de RMN^{13}C en la región de los metilos muestra señales alrededor de 14 y 16 ppm correspondientes a los grupos CH_3S y $\text{CH}_3\text{C-N}$ asignables al isómero E. No se observan señales que pudieran pertenecer al isómero Z. El espectro de masas muestra una vez más como pico base el fragmento a m/e 171 correspondiente a la pérdida del sustituyente del anillo pirrolidínico (ver págs. 119 y 120, Parte Experimental).

CONDENSACIÓN ALDÓLICA CON HIDRAZONAS QUIRALES

La preparación de β -hidroxicetonas con quiralidad sólo en posición β mediante hidrazonas quirales se llevó a cabo por primera vez con la hidrazina SAMP (S-3) en 1978⁽⁷¹⁾. En base al nivel de inducción (290%) que se fue estableciendo como norma durante la década que siguió, los resultados obtenidos en los excesos de enantiomero necesitaban mejorarse. En un trabajo de tesis doctoral anterior a este⁽⁷²⁾ se intentó mejorarlos intercambiando el catión (Li) por Al, Ti, Zn o Zr, pero en el ejemplo elegido no se tuvo éxito, y el valor de inducción máximo para una condensación de esta clase con el método de hidrazonas siguió siendo el de 62% obtenido originalmente⁽⁷¹⁾.

En el esquema III (pagina siguiente) se indican las rutas utilizadas en este trabajo para realizar las condensaciones.

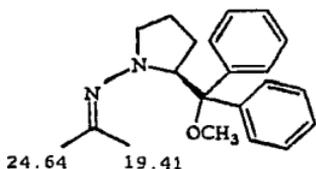
Reacciones realizadas por la Ruta A (Paso A.)

En esta ruta, donde anteriormente se trabajó con hidrazonas derivadas de SAMP y RAMP, se usaron hidrazonas (estructuras en la pág. 35) derivadas de los auxiliares quirales (8-12) las cuales se condensaron con acetal-, isobutiral- y pivalaldehido, así como con la 2-butanona. Los productos de condensación aldólica se obtuvieron siguiendo las condiciones establecidas en el trabajo anterior⁽⁷⁴⁾, es decir, preparación del anión aza-alílico con LDA en THF (hidrazona a la base a -78°C agitando la mezcla mientras se deja calentar a 0°C un máximo de 4 horas) y condensación a -78°C o temperaturas más bajas. La formación del anión se detectó visualmente al formarse soluciones que iban desde el amarillo claro hasta el amarillo intenso. Los aniones de hidrazonas derivadas de la hidrazina difenilada (5-11) presentaron cambios de color más espectaculares pues formaron inicialmente una solución amarillo intenso a anaranjado café que se volvió café rojizo oscuro a negro al final del tiempo de metalación. La adición del aldehído o cetona provocó a veces un cambio inmediato de color. Al cabo de cierto tiempo se trabajó la reacción y las β -hidroxi-hidrazonas (16-36) crudas (PGI #6.2, Parte Experimental págs. 129-155) resultaron en su mayoría aceites de viscosidad variable de acuerdo a la hidrazona empleada; en general no se purificaron por cromatografía para disminuir el riesgo de que la cuantificación del enantiómero excedente al final del proceso no reflejara el grado de inducción auténtico por modificación de la proporción original de estereoisómeros. Además estos productos son sensibles tanto a condiciones ácidas (deshidratación a hidrazonas α,β insaturadas) como a condiciones básicas

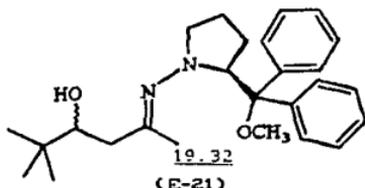
(retroaldol). En lo que se refiere a sus características espectroscópicas, todas presentaron en sus espectros de IR la banda para el OH entre 3420 y 3460 cm^{-1} ; en estos espectros también se verificó la ausencia de la banda debida a carbonilo y la presencia de la banda característica de C=N de 1600 a 1650 cm^{-1} . En los espectros de RMP se observó la presencia del grupo correspondiente al radical del aldehído o cetona; a veces resultaron más complejos de lo esperado, probablemente debido a la existencia de isomería geométrica sobre la ligadura C=N en cada uno de los epímeros posibles. La asignación precisa de las señales en busca de información sobre el nivel de inducción asimétrica necesita estudios más detallados, como el que se realizó en un caso en particular y que se describe a continuación. Desafortunadamente en este caso no se obtuvo la información que se buscaba.

En la reacción entre la hidrazona (S-11a) y el pivalaldehído, el producto crudo cristalizó casi totalmente al evaporar el disolvente. Los cristales resultaron poco solubles en pentano, así que lavándolos con este disolvente pudieron aislarse del aceite no cristalizabile. Un análisis por C.C.F. en gel de sílice (pentano / éter 1:1) de los cristales y del aceite disuelto en pentano reveló que los cristales estaban bastante puros y que constituían uno de los componentes más polares del aceite en solución, el cual contenía otras substancias, siendo la principal una de polaridad baja. Los espectros de resonancia magnética de ^1H y de ^{13}C de los cristales indicaron la presencia de una sola substancia; el espectro de RMP en presencia del reactivo de desplazamiento $\text{Eu}(\text{fod})_3$ mostró desdo-

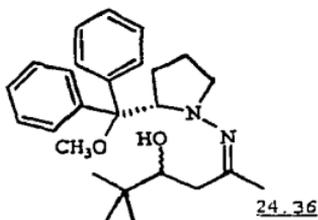
blamiento de la señal del grupo t-butilo, pero la separación no fue suficiente como para poder determinar en qué proporción se encontraban los componentes de la mezcla. Por otro lado, cuando la condensación se realizó a -95°C , sin seguir el procedimiento habitual durante la metalación de las hidrazonas - dejar que la mezcla de reacción suba desde -78° a 0°C - se aisló un producto crudo en donde el componente principal era la sustancia de poca polaridad detectada en el aceite mencionado más arriba. Los datos espectroscópicos de este producto revelaron que se trataba de un isómero del compuesto cristalino: en sus espectros de resonancia magnética se observaron las señales del producto cristalino, las cuales fueron disminuyendo con el tiempo. De hecho, cuando se volvió a tomar el espectro de RMP del producto cristalino, días después de que la muestra utilizada la primera vez había permanecido en solución, se encontró que las señales correspondían más a las del producto de baja polaridad que a las de los cristales. La diferencia más notoria en los espectros de RMP de los dos isómeros es la debida a la señal que se asigna al metilo del grupo $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$: para los cristales aparece a 2 ppm, mientras que para el otro compuesto se localiza a 1.8 ppm. En los espectros de RM^{13}C la señal para este mismo metilo aparece a 24.36 ppm si se trata del compuesto cristalino y a 19.32 ppm, si se trata del otro isómero. En estos espectros se observan más diferencias que en los de RMP (ver datos, págs. 134-135). Aún así, sólo con comparar los desplazamientos mencionados con los de los metilos de la hidrazona (S-11a) materia prima de estos productos (ver estructuras en la siguiente página) se puede concluir que se trata de un par de isómeros geométricos.



(S-11a)



(E-21)



(Z-21)

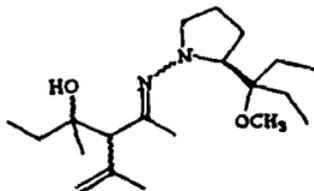
El isómero E (E-21) es el producto aceitoso de baja polaridad y el isómero Z (Z-21) es cristalino; su formación se puede explicar de la siguiente manera:

La base (LDA) interaccionó con la hidrazona a temperatura baja con el metilo menos impedido de ésta, y de este modo el carbanión formado quedó del lado opuesto al del anillo pirrolidínico tomando como referencia el plano de la ligadura π del enlace C=N; al condensarse a temperatura baja con el aldehído produjo el compuesto con configuración (E). Por otro lado, está comprobado que el grupo MeO forma un quelato intramolecular con el litio en los aniones aza- α -alílicos de hidrazonas derivadas de SAMP (ver la estructura de un azaenolato en la pág. 29). Para que la formación de este quelato sea completa parece ser necesario realizar la metalación de la hidrazona a 0°C. o permitir que la solución del anión se caliente

a esta temperatura. Aunque para los aniones de las hidrazonas como (S-11a) no hay una evidencia experimental tan definitiva, es posible que exhiban un comportamiento parecido. Así pues, volviendo al ejemplo que se está considerando, al permitir que la solución del anión de la hidrazona subiera de temperatura, se estaba promoviendo la formación del quelato correspondiente; éste conservó su estructura más rígida hasta que reaccionó con el aldehído. Como el anillo pirrolidínico y el carbanión se encontraban del mismo lado del plano de la ligadura π del enlace C-N en este quelato intramolecular se produjo el isómero de configuración (Z) cristalino. El isómero (E) suele ser más estable y se genera poco a poco a expensas del isómero (Z) en solución a temperatura ambiente. Esto se ha observado rutinariamente en las hidrazonas de SAMP⁽²⁾. En lo concerniente al grado de inducción de asimetría, al remover el auxiliar quiral de estos compuestos se produjo la β -hidroxicetona correspondiente y se determinó que era el mismo enantiómero en exceso y en proporción similar, aunque se hubiese interrumpido la condensación a tiempos muy diferentes (ver los resultados del aldol (42) con la hidrazina (S-11) en la tabla I, página 55). Cuando la hidrazina (S-11) se hizo reaccionar con la β -hidroxicetona (42) racémica a reflujo de ciclohexano con trampa para separar el agua formada en la reacción, se obtuvo un compuesto cristalino cuyo espectro de RMP resultó igual al de la β -hidroxi-hidrazona (Z-21). Desde luego también se obtuvo el isómero (E), pero el experimento demostró que, cuando menos en este caso, el hecho de cristalizar no significó que se estuviese obteniendo un epímero puro sino que fue exclusivamente una cuestión de isomería geométrica.

Al intentar obtener las estructuras carbonadas de un terpeno y del sesquiterpeno (47) (estructura en la pág. 53) se realizaron las siguientes condensaciones:

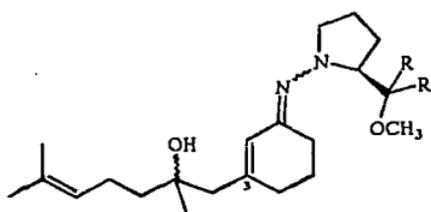
En el caso de la estructura del terpeno se hizo reaccionar la hidrazona (9b) con la 2-butanona. Por cromatografía en columna del aceite aislado se obtuvieron varias sustancias: el producto principal, de polaridad similar a la materia prima y que se le asignó la estructura (S-33) (espectros en las págs. 147-148), además el producto de autocondensación de la cetona y varios subproductos en menor cantidad, ninguno de ellos con la estructura buscada.



(S-33)

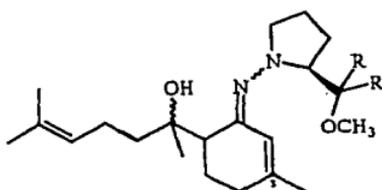
Para construir la estructura del sesquiterpeno (47) se condensó la 6-metil-5-hepten-2-ona, tanto con las hidrazonas (E/Z-8d) - utilizando la mezcla obtenida al prepararlas - como con la hidrazona (E-11b) separada de su isómero por cromato-

grafía en columna. En ambas reacciones se obtuvieron productos cuyos datos espectroscópicos no permitieron establecer su estructura sin lugar a dudas, es decir, descartar entre las estructuras (34) y (35) (ver la página siguiente). El compuesto (Z-11b) se condensó con pivalaldehído intentando resolver esta incógnita. Las características espectroscópicas del aceite obtenido (págs. 154-155) permitieron asignarle la estructura (S-36). Este resultado indica que el lugar más probable de reacción de las hidrazonas derivadas de la 3-metil-2-ciclohexenona es el metilo.



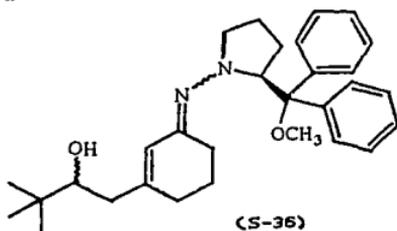
(34a) R=Me

(34b) R=Ph



(35a) R=Me

(35b) R=Ph



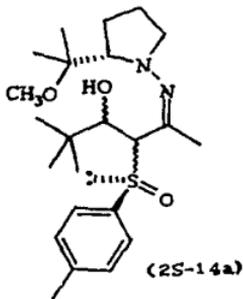
(S-36)

Reacciones realizadas por la Ruta B

En esta ruta se utilizaron hidrazonas derivadas de SAMP/RAMP y de la hidrazinas dimetiladas (S/R-8) en combinación con los grupos tiometil (aquiral) o p-toluensulfinilo (quiral) y como electrófilo el pivalaldehído. Con la presencia de dos grupos quirales en la molécula de las hidrazonas con p-toluensulfinilo surgieron dos incógnitas a resolver: cuál par de configuraciones actuaría en consonancia produciendo una inducción mayor y cuál centro quiral tendría una influencia dominante determinando qué cara del carbonilo (en este caso del pivalaldehído) sería atacada y por lo tanto, qué configuración tendría el nuevo centro quiral.

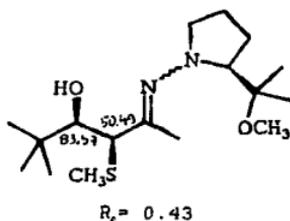
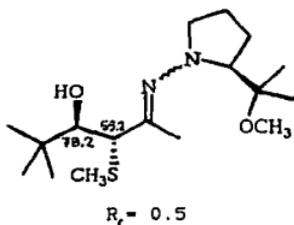
Paso B₂: Condensación

Los aniones requeridos para llevar a cabo esta reacción se prepararon por tratamiento de las hidrazonas α -heterosustituidas con $n\text{-BuLi}$ a -78°C . Tal como se esperaba por el efecto activador del heterosustituyente, la base extrajo un protón del carbono portador de dicho sustituyente. Después de media hora de metalación a -78°C , se añadió un exceso de pivalaldehído sin disolvente y la mezcla se dejó reaccionar a esa temperatura 5 a 10 minutos. Los productos obtenidos después de evaporar el disolvente y el aldehído excedente al alto vacío resultaron aceites amarillos espesos. Como se anticipaba una mezcla de isómeros más compleja que la esperada por la ruta A por la presencia de dos centros de quiralidad nuevos además de la posibilidad de isomería geométrica, también se caracterizaron en forma preliminar como productos crudos (ver la estructura general en el esquema III, pág. 40). En el espectro de IR de todos estos compuestos se observó la banda intensa y ancha a $3340\text{--}3360\text{cm}^{-1}$ característica del grupo OH y la ausencia de la banda correspondiente a $\text{C}=\text{O}$. La presencia del grupo terbutilo prove-



niente del aldehído se verificó en el espectro de RMP. En el caso del compuesto (2S-14a) cristalizó de éter 30% del producto crudo en forma de prismas pequeños incoloros. Este hecho fue aprovechado para efectuar una caracterización más detallada. La magnitud de la constante de acoplamiento entre el protón del carbono base del grupo sulfinilo y el protón del

carbono base del grupo OH ($J \approx 9\text{Hz}$) hace suponer que se trata del diastereómero *anti*. El desplazamiento del metilo del grupo $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ en el espectro de RM^{13}C en la región de 21 a 23 ppm indica que la configuración de la ligadura C-N probablemente es (Z). La remoción de los auxiliares en este producto cristalino posiblemente produciría un aldol homoquiral o tal vez no, si ocurre algo similar a lo observado con los compuestos (E-21) y (Z-21) obtenidos a través de la ruta A. De cualquier modo, no se consideró que fuera una manera práctica de producir un sólo enantiómero en vista del porcentaje relativamente bajo de obtención de este compuesto cristalino. El aceite remanente de evaporar las aguas madres también exhibió datos espectroscópicos que lo identificaban como producto deseado. En la cromatografía del control de la reacción de obtención de la α -tiometil- β -hidroxi-hidrazona (17) se delineó la presencia de dos productos de polaridad muy similar. Una porción pequeña del producto crudo se separó por cromatografía en columna de gel de sílice y de este modo se pudieron diferenciar por espectroscopía ambos productos (ver págs. 125-128). En los espectros de RMP se detectó una constante de acoplamiento diferente para cada compuesto entre los protones de los carbonos base del grupo OH y del MeS: para el menos polar $J \approx 5\text{Hz}$ y para el más polar $J \approx 3\text{Hz}$.



El menos polar presentó en el espectro de $^1\text{RMN-}^{13}\text{C}$ señales a 55.21 ppm para el C base del MeS y a 78.2 ppm para el C base del OH; en cambio el más polar las presentó respectivamente a 50.49 y 83.57 ppm. Por la similitud de sus polaridades posiblemente se trate de diastereoisomería *anti/syn*. Entre un isómero (E) y uno (Z) se espera una diferencia de polaridades mucho mayor si todas las β -hidroxi-hidrazonas se comportan como los compuestos (E-21) y (Z-21). No obstante, cabe la posibilidad de que también en este caso se trate de isómeros geométricos. No se realizó una asignación estructural precisa.

Paso B₂: Remoción del Heterosustituyente en Posición Alfa

Al quitar el heterosustituyente y substituirlo con hidrógeno se obtienen β -hidroxi-hidrazonas. De esta manera, la ruta B converge con la A en un mismo producto (ver esquema III, pág. 40). Para lograr esto se disolvieron los productos del paso B₂ en metanol absoluto y las soluciones resultantes se trataron a una temperatura de entre -30 y -20°C con un exceso equimolar de NaH_2PO_4 y amalgama de Na al 10% recién pulverizada. Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente y el curso de reacción se controló por C.C.F. en gel de sílice. Los productos crudos se obtuvieron con un buen grado de pureza porque los subproductos de esta reacción son volátiles (tolueno) y sales solubles en agua; se caracterizaron de modo similar a las β -hidroxi-hidrazonas preparadas por la ruta A.

REGENERACIÓN DEL GRUPO CARBONILO: Obtención de Cetoles Quirales

Para obtener las β -hidroxicetonas a partir de las hidrazonas correspondientes (paso A₂, esquema III, pág. 40) se emplearon los dos procedimientos oxidantes que se han utilizado habitualmente con el mismo propósito en β -hidroxi-hidrazonas derivadas de SAMP:

- 1) Tratamiento con H₂O₂/MeOH en solución reguladora acuosa de fosfatos que mantiene el pH a 7.
- 2) Ozonólisis.

El primer método fue desarrollado especialmente para β -hidroxi-hidrazonas⁽⁷²⁾. Las soluciones metanólicas de las hidrazonas se mezclaron con partes iguales en volumen de peróxido de hidrógeno al 30% y una solución acuosa de KH₂PO₄/NaOH. Después de un día de agitación a temperatura ambiente el control por C.C.F. indicó la ausencia de materia prima y se trabajó la reacción.

La ozonólisis se llevó a cabo a -78°C bajo las condiciones previamente empleadas en otros estudios de la condensación aldólica⁽⁷²⁾. Se burbujeó ozono hasta que la solución de la β -hidroxi-hidrazona tomó una coloración verdosa (amarillo de la nitrosamina + azul del exceso de ozono). Para expulsar el exceso de ozono se burbujeó argón mientras la solución llegaba a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente se separó la nitrosamina del aldol por cromatografía en columna.

Los aldeos obtenidos por cualquiera de los dos métodos se purificaron por destilación a presión reducida; su grado de pureza se determinó por cromatografía de gases y sus características espectroscópicas (IR y RMP) confirmaron que se trataba de los productos

esperados; se les determinó el grado de inducción asimétrica en forma directa o previa formación de un derivado diastereómero.

Descripción de la Ruta C

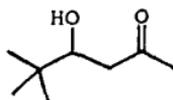
La ruta C se siguió exclusivamente con la α -tiometil- β -hidroxi-hidrazona (17). En este caso hubo una inversión en el orden de remoción de los grupos auxiliares: en primer lugar se efectuó la ozonólisis que regeneraba al carbonilo (paso C₁) y con la mezcla de productos crudos se efectuó la hidrogenólisis del grupo tiometil, probablemente oxidado en parte. Esta reacción se llevó a cabo con níquel Raney en medio neutro (paso C₂, esquema III, pág. 40).

SÍNTESIS DE CETOLES RACÉMICOS

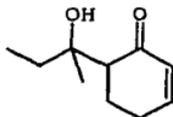
Con objeto de tener datos de referencia que pudieran ayudar en caso de duda a una identificación de los cetoles obtenidos por las rutas A y B de las condensaciones aldólicas con hidrazonas, así como para tener información del comportamiento de dichos cetoles frente al reactivo de desplazamiento, se prepararon algunos de estos compuestos racémicos de la siguiente manera:

El enolato de la cetona correspondiente se generó con LDA a -78°C y a esa temperatura o a una menor se hizo reaccionar con el aldehído o cetona que actuó como electrófilo. Así se obtuvieron los compuestos (42) racémico, (46) y (47) ilustrados más adelante. La obtención de (46) fue un ensayo preliminar a la preparación del sesquiterpeno (47) mediante el cual se pretendió conocer características espectroscópicas de este último, uno de cuyos enantiómeros es la (+)-Hernandulcina⁽⁷³⁾, un producto natural intensamente

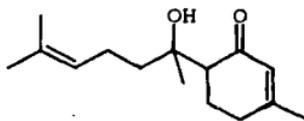
dulce aislado de una planta conocida por los aztecas por su dulzura y cuya estructura se intentó preparar en el presente trabajo como se indicó antes en la página 46.



(42)



(46)



(47)

DETERMINACIÓN DEL GRADO DE INDUCCIÓN DE ASIMETRÍA

El grado de inducción asimétrica se obtuvo de dos maneras:

- 1) En forma directa, por desplazamiento de las señales de los espectros de RMP de las β -hidroxicetonas con un reactivo quiral: tris[3-(heptafluoropropilhidroximetil)-(+)-alcanforato de europio (III)] [Eu(hfc)₃] (74).
- 2) De manera indirecta, por análisis de los espectros de RM-¹³C de los ésteres diastereómeros obtenidos por reacción del aldol con cloruro de (R)-(+)-metoxi-trifluorometil-fenilacetilo [(+)-MTPA-Cl] (75).

Los datos de rotación específica no dieron niveles de inducción concordantes con los obtenidos a través de estos métodos espectroscópicos, menos susceptibles a alteraciones por impurezas. Por ello y en vista de la discrepancia, estos últimos fueron los que se consideraron fidedignos.

El método directo consistió en ir añadiendo cantidades pequeñas de el reactivo $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ a la solución empleada para obtener el espectro de RMP. Después de cada adición se observó qué tanto se habían desplazado las señales. Este desplazamiento es diferente para cada enantiómero en presencia del reactivo quirral y es mayor para aquellas señales debidas a los grupos cercanos al sitio de anclaje de dicho reactivo. Se agregó sólo la cantidad de reactivo necesaria para causar una separación desde la línea base de las señales; por lo regular se buscó que fueran singuietes. Esto permitió obtener la proporción en que se encontraba el par de enantiómeros. En algunos casos resultó más conveniente el método indirecto, la preparación de un derivado diastereómero, porque no se logró una separación adecuada de las señales con el reactivo de desplazamiento quirral. Para ello se disolvió el aldol en CCl_4 y se añadió cloruro de metoxi-trifluorometil-fenilacetilo dextrógiro y un exceso de piridina. El éster resultante precipitó y la reacción se trabajó cuando el control por C.C.F. mostró la ausencia de materia prima. En el espectro de resonancia de ^{13}C (y a veces también en el de ^1H) se observaron pares de señales que se emplearon para determinar la proporción en que se hallaban el par de ésteres epímeros. Cabe aclarar que no todas las señales se desdoblaron, pero entre las que mostraron desdoblamiento se obtuvieron datos concordantes dentro de cierto margen de error (± 3 puntos porcentuales). La determinación del nivel de inducción asimétrica mediante espectros de RM- ^{13}C es un método cuya exactitud rivaliza sólo con la obtenida por cromatografía en fases estacionarias quirales⁽⁷⁶⁾.

La fórmula utilizada para calcular el exceso en enantiómero fue:

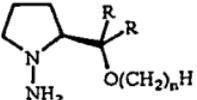
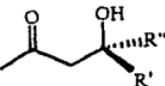
$$\% \text{ e.e.} = (h_1 - h_2 / h_1 + h_2) \times 100$$

donde e.e.: enantiómero en exceso
 h_1 : altura de la señal del enantiómero en mayor proporción
 h_2 : altura de la señal del enantiómero en menor proporción

RESULTADOS

Las tablas I y II contienen los resultados obtenidos con la ruta A del esquema III (pág. 40). En la tabla I se muestran los porcentajes de aldoles enantiómeros en exceso obtenidos a partir de acetona y SAMP (3) o los auxiliares quirales nuevos (8-12). La tabla II tiene ejemplos con otras metilcetonas.

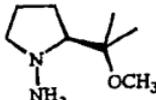
Tabla I.- Aldoles de acetona

Hidrazina quiral			Aldol levógiro		
					
Nº	R	n	(41)	(42)	(43)
			R' = Me R'' = i-Pr	R' = H R'' = t-Bu	R' = H R'' = i-Pr
(3)	H	1	47% ^{a)}	20%	40% ^{a)}
(8)	Me	1	17%	75%	80%
(9)	Et	1	30%	62%	45%
(10)	Bu	1	35%	57%	---
(11)	Ph	1	23%	38% ^{b)} 42% ^{a)}	24%
(12)	Ph	0	---	38%	---

^{a)}Valores tomados de la tesis doctoral de H. Eichenauer, Univ. Giessen.

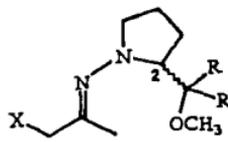
^{b)} Tiempos de condensación: 45 y 5 min. respectivamente.

Tabla II.-Aldoles de metilcetonas

Hidrazina quiral 	Aldol levógiro		
	(40)	(44)	(45)
	R' = Ph R'' = t-Bu	R' = i-Pr R'' = Me	R' = i-Pr R'' = t-Bu
(8)	8%	45%	65%

La tabla III contiene los porcentajes del aldol enantiómero en exceso obtenido por la ruta B del esquema III (pág. 40) con las hidrazonas α -heterosustituídas (2S/2R-13), (2S/2R-14) y (15).

Tabla III.-

			Aldol levógiro
Nº	X	R	Nº (42)
(2S-13)	(R ₀)-p-Tol-SO	H	23%
(2R-13)	(R ₀)-p-Tol-SO	H	41%
(2S-14)	(R ₀)-p-Tol-SO	Me	12%
(2R-14)	(R ₀)-p-Tol-SO	Me	68%
(15)	MeS	Me	43%

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Según se puede apreciar en la tabla I, los mejores porcentajes de enantiómero en exceso logrados en aldeos de la acetona se consiguieron generalmente con la hidrazina dimetilada (S-8). El aumento en el tamaño del grupo introducido en la hidrazina causó una disminución en la inducción; aún así, en algunos casos ésta fue mejor que la obtenida anteriormente con SAMP. Sólo cuando se empleó una cetona como electrófilo se observó la tendencia inversa: con el aumento en el tamaño de la cadena alifática en el sustituyente de la hidrazina aumentó la inducción. No obstante, la magnitud de dicha inducción pone de manifiesto la poca diferencia que encuentran los aza-enolatos entre las caras proquirales de una cetona.

Si la formación del quelato intramolecular es necesaria para que haya inducción, no parece ser el factor determinante dada la similitud en los porcentajes de inducción en el aldol (42) obtenidos con las hidrazinas difeniladas (11) con metoxilo y (12) con hidroxilo como grupos ligantes. Como se indicó antes (ver págs. 42-45), puede explicarse que se produzca primero el isómero (Z-21), menos estable que el (E-21), por formación del quelato. En cambio la relación entre este último y la inducción no es tan evidente.

Los ejemplos con la cetona alifática en la tabla II muestran la relación entre el tamaño del sustituyente del aldehído y el grado de inducción: el sustituyente mayor provoca una inducción mayor.

De la tabla III se desprende que los auxiliares quirales actúan en consonancia sólo si ambos tienen la misma configuración [hidrazonas (2R-13/14)]. Una vez más, la hidrazina dimetilada (8) [en hidrazonas (2S/R-14)] produjo un nivel de inducción mejor. En todos

los casos se obtuvo principalmente el enantiómero levógiro. Esto indica que el grupo sulfinilo (configuración del azufre invariante) determinó la configuración del nuevo centro quiral formado, lo cual era de esperarse por su mayor cercanía a dicho centro. Con el grupo aquiral tiometil se logró un resultado comparable con el menos bueno obtenido para el mismo ejemplo por la ruta directa A. Esta fue la tendencia general: la inducción obtenida por la ruta B fue menor a la obtenida por la ruta A para el ejemplo estudiado. En todos los ejemplos se obtuvieron β -hidroxicetonas con una rotación óptica de signo negativo y todas se comportaron de modo similar frente al reactivo de desplazamiento quiral, es decir, del par o pares de señales en el espectro de RMP que se eligieron para determinar el enantiómero producido en exceso, aquella del par que sufrió un mayor desplazamiento a campo bajo fue también la de altura mayor y por lo tanto la que pertenece al enantiómero más abundante. Estos dos hechos permiten suponer que en todos los casos fue la misma cara del aldehído o cetona la preferida por el anión aza-alílico. Otros investigadores obtuvieron β -hidroxicetonas dextróginas quirales sólo en posición β y establecieron que la cara del carbonilo proquiral que resultó atacada fue la *Re*⁽³⁰⁾. Esta evidencia indirecta permite concluir que el anión aza-alílico interactuó con la cara *Si* de los compuestos carbonílicos utilizados, de modo que si el sustituyente del mismo tiene prioridad secuencial sobre el agrupamiento $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, la configuración del centro quiral recién creado es (S). Para completar el cuadro mecanístico falta saber cuál lado del plano del sistema aza-alílico es el que interactuó con el electrófilo y aquí hay lugar a varias hipótesis:

Si el ataque ocurre preferentemente por el lado en el que se halla el litio, de acuerdo al mecanismo de retención del metal propuesto para las hidrazonas de SAMP (ver pág. 28), el estado de transición tiene que ser abierto, no el sistema cíclico cerrado de seis miembros que se ha propuesto usualmente para la condensación aldólica con enolatos. Sólo de esta manera se evita la interacción de tipo 1,3-diaxial que ocurre entre el grupo alquilo del aldehído y el metilo o sustituyente del anión de la hidrazona si éste ataca en forma predominante la cara *Si* del aldehído o cetona en un estado de transición cíclico. Ahora bien, si la reacción se lleva a cabo a través del sistema cíclico cerrado más estable (menor número de interacciones de tipo estérico), el lado del anión aza-alílico que debe atacar es el que no contiene al litio, aunque esto es lo contrario a lo observado en otros trabajos. De hecho, en una tesis doctoral⁽⁷²⁾ previa a este trabajo se hizo reaccionar la SAMP-hidrazona de la 3-pentanona con benzaldehído y se obtuvo un producto cristalino que pudo ser analizado con rayos X. Este análisis reveló que la configuración del C- α es (S), la esperada por un ataque de la cara *Re* del anión, que en este caso es la del grupo metoxilo y el litio. La configuración del C- β también resultó (S), lo cual indica una preferencia del sistema aza-alílico por la cara *Si* del aldehído, tal como ocurrió en los casos estudiados en este trabajo. En resumen, tomando en cuenta la evidencia indirecta, lo más probable es que el lado que reacciona es el que contiene al grupo metoxilo ligado al litio. Con esto, el único detalle por definir es el ángulo dihedral entre el carbonilo del aldehído o cetona y

la ligadura C-C del anión aza-alílico al aproximarse ambas entidades para formar la nueva ligadura C-C.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente trabajo permiten llegar a las siguientes conclusiones:

- 1) En lo concerniente al mecanismo de reacción, se ratificó con un auxiliar nuevo la observación hecha con SAMP de que, bajo condiciones normales de metalación y reacción de las hidrazonas y sin importar la configuración original de las mismas, se produce inicialmente el isómero con la configuración (Z) en la ligadura C-N, el cual lentamente se transforma en el isómero (E) más estable.
- 2) El ataque del nucleófilo (sistema aza-alílico) al electrófilo (carbonilo) es *lk*. En otras palabras, el auxiliar quiral con la configuración (S) prefiere interactuar con la cara *Sí* del aldehído o cetona.
- 3) El nivel de inducción de la asimetría en β -cetoles sin sustitución en α resultó menor al deseado. Sigue siendo un reto en el caso de la condensación aldólica lograr el nivel de pureza óptica de 90% o más que se consigue con el método de las hidrazonas en los productos de otras reacciones. Sin embargo, no hay que perder de vista que el centro quiral del auxiliar no se encuentra muy próximo al nuevo centro quiral creado; su posición, a seis centros de distancia de este último, clasifica formalmente a las reacciones estudiadas aquí como ejemplos de inducción asimétrica 1,6.

- 4) No obstante lo anterior, se dió un paso adelante al encontrar cuando menos un auxiliar inductor de la quiralidad con el cual se consiguió una mejora substancial en la obtención de un aldol enantiómero en perjuicio del otro.
- 5) Cuando se emplearon hidrazonas substituídas en posición α sorpresivamente no se obtuvo un buen resultado, por lo menos lo suficientemente bueno como para efectuar una investigación más detallada de la ruta. Lo que resulta particularmente poco atractivo de esta ruta alternativa es que se necesitan dos equivalentes de hidrazona por mol de p-toluensulfinato para preparar con buen rendimiento las hidrazonas α -substituídas. Además, la purificación de estos productos sólo se consigue por cromatografía en columna, limitando su disponibilidad como materia prima y la escala de los experimentos que los involucran.

PERSPECTIVA

Los resultados con los auxiliares quirales nuevos presentados aquí son preliminares. Para un auxiliar determinado no quedaron agotadas todas las posibilidades de variación de los parámetros de una reacción. Sin embargo, a la luz de los resultados más recientes sobre la estructura del anión litiado de una hidrazona⁽⁶⁰⁾, tal vez convenga estudiar el efecto de un auxiliar nuevo substituído en la posición 5 del anillo pirrolidínico para hacer aún más impedida estéricamente la cara del anión aza-alílico que ya es la menos favorecida para el ataque.

PARTE EXPERIMENTAL

APARATOS UTILIZADOS

- Destilaciones.....: Aparato de destilación fraccionada con termómetro interior. Aparato Kugelrohr (Büchi) con indicador de temperatura del baño de aire.
Puntos de ebullición sin corregir.
Puntos de Fusión...: Aparato Totolli (capilares en baño de aceite), marca Büchi; no están corregidos.
Balanzas.....: Analítica y granataria, marca Mettler.
Ozonólisis.....: Aparato marca Fischer.
Rotación óptica...: Polarímetro digital P 241 marca Perkin-Elmer.
Cromatog. de gases: Aparato Sichromat 3, marca Siemens.
Infrarrojo (IR)...: Aparato Beckmann Acculab 4.
RMN-¹H (RMP).....: Aparatos Varian EM-360 (60 MHz), Varian EM-390 (90 MHz) y Bruker WH-90 (90 MHz).
RMN-¹³C.....: Aparato Varian CFT-20 (20.12 MHz).
Espectros de masas: Aparato Varian MAT 212.

REACTIVOS EMPLEADOS

Las reacciones se realizaron bajo atmósfera inerte con disolventes anhidros. Las metalaciones se llevaron a cabo en matraces provistos de un tubo de vidrio lateral con capuchón de hule, magneto cubierto de teflón para agitación y conectados con mangueras a un equipo de vidrio fijo, permanentemente conectado a su vez a un tanque de argón y una bomba de aceite para vacío, con el objeto de poder purgar el sistema secado con pistola tipo caudín que sopla aire caliente (Bosch o Black & Decker).
Los disolventes y reactivos se añadieron con jeringas.

Disolventes

- Benceno y Ciclohexano...: Destilados; azeótropo con agua desechado
Diclorometano.....: Destilado de K_2CO_3 .
Éter de petróleo (30-50): Destilado de P_4O_{10} .
Éter dietílico.....: Destilado de P_4O_{10} .
Metanol.....: Destilado de limaduras de Mg.
Tetracloruro de Carbono..: R.A. conservado sobre mallas moleculares
Tetrahidrofurano.....: Destilado primero de KOH y luego de CaH_2 . Para las metalaciones se usó recién destilado de $LiAlH_4$ bajo argón.

Disolventes para Rotaciones ópticas

- Acetona.....: Uvasol Merck
Benceno.....: Uvasol Merck
Cloroformo.....: R.A. Riedel de Haen
Diclorometano.....: R.A. Riedel de Haen
Metanol.....: Uvasol Merck

Cromatografía

Gel de Sílice 60 para columna: 65-200 mallas, marca Merck
en capa fina: placas de 20x20cm (Merck) con indicador fluorescente cortadas aprox. al tamaño de un portaobjetos.

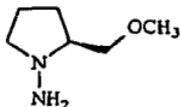
Reactivos diversos

- n-Butil litio.....: solución 1.6M en hexano (titulada con ácido difenilacético), Metallgesellschaft, Ffm.
Diisopropilamina.....: destilada de y conservada sobre CaH_2 .
Hidruro de sodio.....: suspensión al 80% en aceite, activado con éter de petróleo (30-50).
Piridina.....: destilada de y conservada sobre CaH_2 .

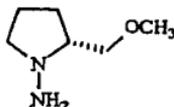
Los demás reactivos químicos se compraron y emplearon sin ningún tratamiento de purificación adicional.

OBTENCIÓN DE LOS AUXILIARES QUIRALES

(S)-(-)-1-Amino-2-metoximetil-
pirrolidina (SAMP) [S-3]



(R)-(+)-1-Amino-2-metoximetil-
pirrolidina (RAMP) [R-3]



En el esquema I (pág. 31) se ilustra la ruta de síntesis de estos auxiliares, la cual parte de (S)- o (R)-prolina según el caso e involucra la degradación de una urea para evitar la obtención de nitrosaminas ⁽⁴⁾.

Observación: Puede ocurrir que la urea (2) obtenida en el quinto paso no se degrade completamente. En tal caso se obtiene una mezcla de urea e hidrazina que puede separarse con éter; la hidrazina se disuelve, la urea no, y puede filtrarse al vacío.

A continuación se describen los procedimientos generales que también parten de (S)-prolina o (R)-prolina (ver esquema II, pág. 32) para la obtención de los siguientes auxiliares quirales ⁽⁵⁾:

1-Amino-2-(1-metoxi-1-metiletil)-pirrolidina (S-8) y (R-8)

(S)-(-)-1-Amino-2-(1-metoxi-1-etilpropil)-pirrolidina (S-9)

(S)-(-)-1-Amino-2-(1-metoxi-1-butilpentil)-pirrolidina (S-10)

(S)-(-)-1-Amino-2-(1-metoxi-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (S-11)

(S)-(-)-1-Amino-2-(1-hidroxi-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (S-12)

Después de la descripción general de cada paso se dan los datos experimentales de cada intermediario en particular.

1.^o Paso.- Esterificación y N-bencilación de la prolina

O-bencil-N,N'-díciclohexilisourea ⁽⁷⁷⁾

En un matraz de fondo redondo se pesaron 412g (2 moles) de díciclohexilcarbodiimida (DCC) y se mezclaron con 216g (1 equiv.) de alcohol bencílico ($\delta=1.04g/ml$). Se añadieron aproximadamente 2g de cloruro cuproso ($CuCl$) notándose un calentamiento ligero de la mezcla, la cual se agitó mecánicamente y se calentó a 60°C durante cuando menos 12 horas. Se obtuvo un aceite espeso verde oscuro que se usó directamente en la reacción descrita a continuación.

1-Bencil-2-carbometoxi-pirrolidina (S-4) o (R-4)

En un matraz de fondo redondo con tres bocas se disolvieron 230g (2 moles) de (S)- o (R)-prolina en 2l de metanol. En la boca central se adaptó un agitador mecánico, en otra se colocó un embudo de adición al cual se conectó una trampa de humedad ambiental con cloruro de calcio ($CaCl_2$) y en la tercera se puso un termómetro para temperaturas bajas. La solución se enfrió a -30°C y se añadieron 200ml (2.74 moles) de $SOCl_2$ ($\delta=1.631g/ml$) gota a gota, cuidando que la temperatura no sobrepasara los -10°C. Al final de la adición se quitó el baño y tan pronto como la mezcla llegó a temperatura ambiente se substituyó el termómetro por un refrigerante. La mezcla se calentó entonces a reflujo durante 2 horas. Al término se enfrió el matraz con baño de agua y se añadieron 800ml (5.7 moles) de trietilamina ($\delta=0.726g/ml$) seguidos por el aceite verde obtenido en el procedimiento anterior. La mezcla se calentó 4 horas a reflujo, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura

ambiente. La urea precipitada se filtró, se lavó con un poco de éter y la solución se concentró en evaporador rotatorio. A partir de la urea se obtuvo de nuevo DCC con cloruro de p-toluensulfonilo ⁽⁷⁸⁾. El residuo obtenido en el evaporador rotatorio se disolvió en éter (aprox. 1*l*) y en caso necesario se volvió a filtrar lavando la urea con un poco de éter frío (si no está frío o se emplea mucho, se vuelve a disolver la urea). La solución etérea se lavó con agua (3 x 300*ml*) y se secó con MgSO_4 . El residuo remanente tras evaporar el éter se destiló al vacío. $P_{\text{ob.}}$: 110°C (0.01 mm Hg) Para (S-4), $P_{\text{ob.}}$ ⁽⁶³⁾: 115-120°C (0.01 mm Hg).

Rendimiento: (S-4) 321*g* (73%);

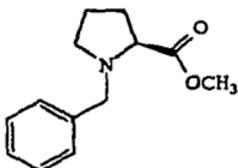
(R-4) 329*g* (75%).

Pureza (Croma. gas.): (S-4) 99%

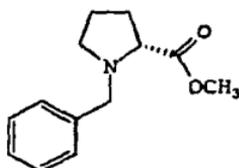
(R-4) 98%

$\alpha_D^{20} = -75.9^\circ\text{C}$ (puro).

$\alpha_D^{20} = +75.75^\circ\text{C}$ (puro).



(S-4)



(R-4)

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3100-3070-3040, 2980-2960-2880-2840-2810,

1750-1735, 1500, 1460-1440, 1380-1360, 1280,

1200, 1175-1140, 1090-1080, 1045-1035, 1015, 750, 710 cm^{-1}

RMN-¹H (CDCl₃.TMS) δ: 1.6-2.16 (m,4H); 2.2-2.5 (m,1H);
 2.86-3.06 (m,1H); 3.2 (dd, J_{MX} ≈ 6Hz; J_{NX} ≈
 12Hz, H_X); 3.5 (d, J_{AB} ≈ 12Hz, H_B); 3.6
 (s,3H); 3.86 (d, J_{AB} ≈ 12Hz, H_A); 7.1-7.4 (m,5H) ppm.
 RMN-¹³C (CDCl₃.TMS) δ: 23.03, 29.36 (2 x CH₂); 51.56 (CH₃O);
 53.23 (CH₂N); 58.73 (CH₂N); 65.25 (CHN);
 127.09 (CH.fenil); 128.18 (2 x CH, fenil);
 129.21 (2 x CH, fenil); 138.41 (C, fenil); 174.43 (C=O) ppm.
 EM M⁺ calc. 219.2828
 m/e (% intens. rel.): 219 (3.73); 161 (12.19); 160 (98.13);
 130 (0.85); 104 (1.52); 92 (7.53); 91
 (100); 80 (2.65); 77 (1.12); 70 (1.14); 65 (10.02); 28 (4.36).

2º Paso.- Adición de RLi al metiléster de la prolina N bencilada

a) Preparación de RLi:

En un matraz de fondo redondo con tres bocas provisto de agitador mecánico, refrigerante y embudo de adición se colocó litio en éter o éter de petróleo bajo atmósfera inerte. Antes de colocar el litio en el disolvente se trató de la siguiente manera: las barras del metal, de aproximadamente 1cm de diámetro, se cortaron con tijeras en trozos medianos que se martillaron para aplanarlos. (Es conveniente efectuar el martilleo en la campana extractora del laboratorio, pues el óxido se desprende en forma de un polvo muy fino e irritante). Los trozos aplanados se cortaron en pequeños pedazos (aprox. 0.2 x 0.5 x 1.5cm) que se sumergieron brevemente en

metanol, con lo cual adquirieron brillo metálico y a continuación en hexano o éter de petróleo para finalmente depositarlos en el disolvente elegido para la reacción. Esta mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente (a temperatura baja cuando R-Et) mientras se añadía muy lentamente gota a gota el bromuro de alquilo o arilo requerido, a modo de mantener un reflujo ligero del disolvente. La mezcla se agitó hasta disolución total del litio.

b) Reacción de adición

El éster (S-4) o (R-4) puro o en solución, se añadió gota a gota (a temp. ambiente a menos que se indique lo contrario) a la solución del organolitio obtenida en el inciso anterior. El cambio de color de la mezcla o reflujo del disolvente indicó el inicio de la reacción. Al término de la adición se agitó la mezcla a la temperatura y tiempo indicados en cada caso. El progreso de la reacción se observó por C.C.F. (SiO_2 : éter de petróleo / éter 1:1); al final de la misma se trabajó la mezcla a 0°C, añadiendo gota a gota una solución acuosa saturada de NH_4Cl . Cuando la mezcla ya no producía tanta espuma y el reflujo del disolvente disminuyó, se aceleró la adición, la cual se continuó hasta la formación de dos fases. (Cuando habiéndose añadido toda la solución de NH_4Cl no se formaron dos fases translúcidas o bien definidas, se agregó un poco de agua.) Se separaron las fases, la acuosa se extrajo con éter y los extractos reunidos con la fase orgánica se secaron con MgSO_4 . Después de filtrar el MgSO_4 se concentró la solución orgánica en evaporador rotatorio. El residuo se purificó por destilación a presión reducida o recristalización.

(R)-(+)-1-Bencil-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-pirrolidina (R-5a)

30g (0.137 moles) del éster (R-4).

5.75g (0.821 át.-g; \cong 6 equiv.) de litio en 450ml de éter etílico.

30 - 35ml (3.5-4 equiv.) de yoduro de metilo ($\delta = 2.28g/ml$).

50ml de solución acuosa saturada de NH_4Cl .

100ml de éter etílico para extracción.

Tiempo y temperatura de reacción: Cuando menos 2 horas de reflujo después de la adición del éster.

Purificación: Destilación al vacío: P_{eb} : 100°C (0.5 mm Hg).

Rendimiento: 26.03g (87%) de un líquido incoloro.

Pureza (Croma. gas.): 96.8% $\alpha_D^{25} = +46.58'$ (puro).

Datos espectroscópicos:

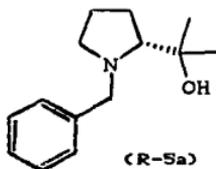
IR (película): 3450, 3100-3070-3030, 2970-2880-2800, 1610, 1500,

1455, 1385-1370-1365, 1160-1140-1125, 1075, 1035,

760-740, 710 cm^{-1}

RMN- 1H ($CDCl_3$, TMS) δ : 1.13 (s, 3H); 1.2 (s, 3H); 1.43-1.96 (m, 4H);
2.2-2.5 (m, 1H); 2.6 (s, 1H); 2.7-3.0 (m, 2H);
3.5 (d, $J_{AB} \cong 12-15Hz$, H_B); 4.6 (d, $J_{AB} \cong 12-15Hz$
 H_A); 7.1-7.4 (m, 5H) ppm.

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, TMS) δ : 25.09 (CH_2); 25.29 (CH_3); 27.77 (CH_2);
28.54 (CH_3); 55.38, 63.13 (2 x CH_2N);
72.76 (C-O); 72.92 (CHN); 126.78 (CH,
fenil); 128.08 (2 x CH, fenil); 128.29
(2 x CH, fenil); 140.5 (C, fenil) ppm.



EM M⁺ calc. 219.326

m/e (% intens. rel.): 219 (0.45); 204 (3.43); 202 (0.31); 184
(0.38); 161 (12.34); 160 (100); 130 (0.57)
104 (0.80); 91 (66.04); 77 (0.71); 70
(2.03); 65 (6.36); 59 (1.10); 41 (3.25).

(S)-(-)-1-Bencil-2-(1-hidroxi-1-etilpropil)-pirrolidina (S-5b)

41.1g (0.188 moles) del éster (S-4) en 100ml de éter etílico.

8g (1.126 át.-g; \cong 6 equiv.) de litio en 400ml de éter de petróleo.

42.03ml (61.37g; \cong 3 equiv.) de bromuro de etilo ($\delta = 1.46g/ml$).

100ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl.

200ml de éter etílico para extracción.

Temperatura de preparación del EtLi y adición del éster: -35°C
(-45°C a -40°C temperatura del baño).

Tiempo y temperatura de reacción: 3 horas después de terminar de
añadir el éster, de -35°C a 0°C.

Purificación: Destilación al vacío; P_{ob}: 118°-120°C (0.25 mm Hg).

Rendimiento: 31g (67%) de un líquido incoloro.

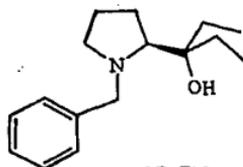
Pureza (Croma. gas.): 93% $\alpha_D^{25} = -60.37'$ (puro).

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3440, 3090-3070-3040, 2970-2940-2880-2840, 1610,
1500, 1465-1455, 1375, 1135, 1090-1080, 1040-1025,
970, 740, 705 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : 0.9 (t, 6H); 1.2-2.0 (m, 8H); 2.3-2.63 (m, 1H);
2.73 (s, 1H); 2.7-3.0 (m, 2H); 3.56 (d, J_{AB} \cong
12-15Hz, H_B); 4.03 (d, J_{AB} \cong 12-15Hz, H_A); 7.2-7.5 (m, 5H) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 7.81, 8.08 (2 x CH₂); 25.05, 26.07, 27.27, 29.33, (4 x CH₂); 55.02, 63.13 (2 x CH₂N); 69.74 (CHN); 75.94 (C-O); 126.82 (CH, fenil); 128.08, 128.29 (4 x CH, fenil); 140.55 (C, fenil) ppm.



(S-5b)

EM M⁺ calc. 247.3796

m/e (% intens. rel.): 247 (1.5); 230 (10); 218 (7.2); 161 (12);
160 (100); 130 (0.37); 104 (0.81); 91 (78)
70 (1.3); 65 (8.76); 41 (6.37).

(S)-(-)-1-Bencil-2-(1-hidroxi-1-butilpentil)-pirrolidina (S-5c)

11g (5.02 x 10⁻² moles) del éster (S-4) en 130ml de éter etílico. 130ml (≥ 4 equiv.) de n-BuLi en hexano (6.43ml = 1 x 10⁻² moles). 50ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl.

50ml de éter etílico para extracción.

Tiempo y temperatura de reacción: El éster se añadió a -55°C y después de la adición se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche.

Purificación: Destilación al vacío: P_{ab}: 150°C (0.3 mm Hg).

Rendimiento: 9.4g (62%) de un líquido espeso ligeramente amarillo.

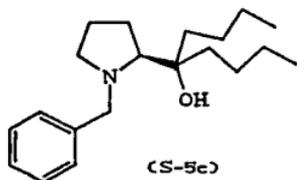
Pureza (Croma. gas.): 95% α_D²⁵ = -32.5° (puro).

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3500, 3100-3080-3020, 2970-2880-2810, 1620, 1500, 1460, 1400, 1375-1365-1300, 1220, 1140-1080-1040-1010, 740. 710 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 0.9 (m, 6H); 1.1-2.0 (m, 16H); 2.5 (m, 1H); 2.8 (m, 3H); 3.55 (d, J_{AB} ≅ 12-15Hz, H_B); 4.03 (d, J_{AB} ≅ 12-15Hz, H_A); 7.3 (m, 5H) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 14.14 (2 x CH₃); 23.52, 23.59, 25.04, 25.69, 26.00, 27.33, 34.12, 37.55 (8 x CH₂); 55.07, 63.19 (2 x CH₂N); 70.5 (CHN); 75.67 (CO); 126.96 (CH, fenil); 128.28 (2 x CH, fenil); 128.36 (2 x CH, fenil); 140.43 (C, fenil) ppm.



EM M⁺ calc. 303.4868

m/e (% intens. rel.): 303 (0.09); 246 (7.38); 216 (0.21); 186 (0.11); 161 (13.2); 160 (100); 154 (0.7); 143 (0.44); 130 (0.59); 104 (0.73); 91 (54.31); 83 (1.13); 70 (4.10); 65 (6.20); 57 (2.65); 41 (8.44).

(S)-(+)-1-Bencil-2-(1-hidroxil-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (S-5d)

100g (0.457 moles) del éster (S-4) en 250ml de éter etílico.

20g (2.88 át.-g; ≥ 6 equiv.) de litio en 800ml de éter etílico.

145ml (1.376 moles; 3 equiv.) de bromobenceno (1.49 g/ml).

400ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl.

500ml de éter etílico para extracción.

Tiempo de reflujo: 3 horas después de terminar la adición del éster.

Purificación: Recristalización de 800ml de etanol; P_i: 110-111°C.

Rendimiento: 150.8g (96.3%) de cristales ligeramente cafés.

[α]_D²⁵ = +76.2° (c = 1.6, CH₂Cl₂)

Datos espectroscópicos:

IR (CHCl₃): 3360, 3100-3070-3030, 2980-2880-2810, 1600, 1500,

1455, 1375, 1220, 1110-1080-1065-1035, 710, 670 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 1.4-2.0 (m, 4H); 2.16-2.46 (m, 1H); 2.76-3.0

(m, 1H); 2.96 (d, J_{AB} ≅ 12-15Hz, H_B); 3.23 (d,

J_{AB} ≅ 12-15Hz, H_A); 3.95 (dd, J_{MX} ≅ 6Hz; J_{NX} ≅ 6Hz, H_X); 4.86 (m, 1H);

6.9-7.36 (m, 11H); 7.43-7.8 (m, 4H) ppm.

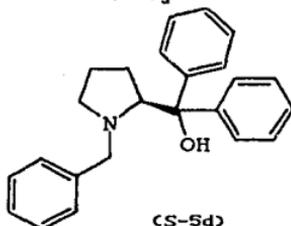
RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 24.08, 29.74 (2 x CH₂); 55.48, 60.54 (2 x

CH₂N); 70.56 (CHN); 77.86 (CD); 125.54,

126.18, 126.31, 126.80, 128.06, 128.52

(15 x CH fenil); 139.60, 146.66, 148.03

(3 x C fenil) ppm.



(5S-5d)

EM M⁺ calc. 343.4676

m/e (% intens. rel.): 343 (0.01); 266 (0.73); 182(0.57); 161

(11.99); 160 (100); 130(0.5); 105 (4.11);

104 (0.65); 91 (72.25); 77 (5.14); 70

(5.26); 65 (4.22); 41 (1.32); 28 (2.47).

3^o Paso.- Eterificación de Aminoalcoholes

En un matraz de fondo redondo con dos bocas esmeriladas se pesó el hidruro de sodio (NaH) y se lavó, bajo atmósfera inerte, con éter de petróleo (3-5 veces) para quitarle el aceite que contiene como producto comercial. Al polvo resultante se le agregó un magneto y

se suspendió en la cantidad de THF indicada en cada caso. Esta suspensión se enfrió con baño de hielo y se mantuvo bajo atmósfera inerte. El aminoalcohol obtenido en el paso anterior se disolvió en THF, se mezcló con un exceso molar de yoduro de metilo (MeI) y se vertió en un embudo de adición colocado en una de las bocas del matraz de reacción. En la otra boca se colocó un refrigerante. La mezcla en el embudo de adición se añadió gota a gota a la suspensión de NaH en THF bajo agitación. Se inició un desprendimiento lento de hidrógeno. De no ocurrir así se detuvo la adición e incluso se retiró el baño hasta que comenzó el desprendimiento; luego se volvió a colocar y se continuó con la adición lentamente. Es importante que se observe el burbujeo, pues de no ser así, si se acumula mucho aminoalcohol, la reacción puede volverse muy violenta. Al término de la adición se retiró el baño de hielo y conforme se fue calentando la mezcla a temperatura ambiente se fue volviendo más activa la producción de hidrógeno. (Puede llegar a ser necesario volver a colocar el baño de hielo si el reflujo del THF se vuelve muy violento). Cuando el desprendimiento de hidrógeno se apaciguó y si la mezcla no había cambiado de color gris a crema o el control por C.C.F. (SiO_2 : éter de petróleo/éter 3:1) indicaba la presencia de materia prima, se calentó cuidadosamente a reflujo hasta desaparición de la materia prima. La reacción se trabajó añadiendo una solución acuosa saturada de NH_4Cl , se separaron las fases, la orgánica se evaporó y el residuo se disolvió en éter etílico. La fase acuosa se extrajo con éter etílico, los extractos se juntaron con la solución etérea del re-

residuo y la solución resultante se secó con MgSO_4 . Finalmente el éter se evaporó y el residuo se recristalizó o destiló al vacío.

(R)-(+)-1-Bencil-2-(1-metoxi-1-metiletil)-pirrolidina (R-6a)

26.03g (0.119 moles) de N-bencil aminoalcohol (5a) en 50ml de THF. 14.8ml (33.75g = 0.237 moles; 2 equiv.) de yoduro de metilo (MeI). 4.8g (0.2 moles; 1.68 equiv.) de hidruro de sodio ($\cong 6g \text{ NaH}$ al 80% en aceite) en 200ml de THF.

Tiempo de reflujo: 1.5 horas.

50ml de solución acuosa saturada de NH_4Cl .

200ml de éter etílico.

Purificación: Destilación al vacío: $P_{\text{ob.}}$: 99-101°C (0.05 mm Hg).

Rendimiento: 24.9g (90%) de un líquido incoloro.

Pureza (Croma. gas.): 98.6% $\alpha_D^{25} = +46.5'$ (puro).

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3090, 3070, 3040, 2980-2880, 2840, 2800, 1500,

1475, 1460, 1380, 1360, 1210-1185-1150-1125,

1095-1080, 1035, 760-740, 710 cm^{-1}

RMN- ^1H (CDCl_3 , TMS) δ : 1.13 (s, 3H); 1.23 (s, 3H); 1.5-1.9 (m, 4H);

2.06-2.33 (m, 1H); 2.6-3.0 (m, 2H); 3.2 (s, 3H)

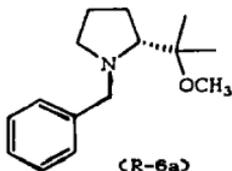
3.3 (d, $J \cong 12\text{Hz}$, 1H); 4.36 (d, $J \cong 12\text{Hz}$, 1H); 7.1-7.43 (m, 5H) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , TMS) δ : 21.19, 21.65 (2 x CH_3); 24.01, 27.80 (2 x

CH_2); 49.0 (CH_2O); 55.3, 61.84 (2 x CH_2N);

70.14 (CHN); 78.85 (C-O); 126.45, 128.11,

128.33 (5 x CH); 141.26 (C. fenil) ppm.



EM M⁺ calc. 233.3528

m/e (% intens. rel.): 234 (M⁺+1;0.04); 233 (0.2); 218 (0.83);
202 (1.48); 160 (100); 91 (97.57); 73
(2.32); 65 (8.35); 55 (1.04).

(S)-(-)-1-Bencil-2-(1-metoxi-1-etilpropil)-pirrolidina (S-6b)

24.7g (0.1 mol) de N-bencil aminoalcohol (S-5b) en 50ml de THF.
12.4ml (28.4g = 0.2 moles; 2 equiv.) de yoduro de metilo (MeI).
2.88g (0.12 moles; 1.2 equiv.) de hidruro de sodio (\cong 4g NaOH al
80% en aceite) en 200ml de THF.

Tiempo de reflujo: 1 hora.

50ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl.

200ml de éter etílico.

Purificación: Destil. al vacío; P_{0.6} (Kugelrohr): 150°C (0.2 mm Hg)

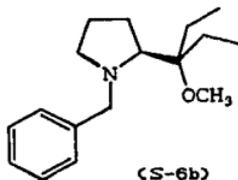
Rendimiento: 24.9g (95.4%) de un líquido incoloro.

Pureza (Croma. gas.): 92% $\alpha_D^{25} = -57.3'$ (puro).

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3100-3070-3040, 2980-2950-2890, 2840-2800, 1610,
1500, 1475-1465-1460, 1380, 1215, 1150, 1125,
1095-1085, 1040, 920, 890, 750, 710 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : 0.9 (t,3H); 0.93 (t,3H); 1.5-1.93 (m,8H);
2.0-2.4 (m,1H); 2.7-3.0 (m,2H); 3.26 (d,J \cong
12Hz, 1H); 3.3 (s,3H); 4.26 (d,J \cong 12Hz, 1H);
7.1-7.4 (m,5H) ppm.



RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 8.14, 8.85 (2 x CH₃); 23.92, 24.46, 26.56,
27.27 (4 x CH₂); 49.78 (CH₃O); 54.88, 62.31
(2 x CH₂N); 68.62 (CHN); 80.88 (C-O); 126.43, 128.14 (CH, fenil);
141.32 (C, fenil) ppm.

EM M⁺ calc. 261.4064

m/e (% intens. rel.): 230 (M⁺-31; 0.11); 161 (4.18); 160 (36.18);
101 (0.89); 91 (100); 70 (1.48); 65 (10.76)

(S)-(-)-1-Bencil-2-(1-metoxi-1-butilpentil)-pirrolidina (S-6c)

6.1g (0.02 moles) de N-bencil aminoalcohol (S-5c) en 25ml de THF.
10ml (22.8g = 0.16 moles; 8 equiv.) de yoduro de metilo (MeI).
1.8g (0.06 moles; 3 equiv.) de hidruro de sodio (≈ 2.5g NaH al 80%
en aceite) en 100ml de THF.

Tiempo de reflujo: 2 horas.

25ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl.

100ml de éter etílico.

Purificación: Destil. al vacío; P_{ob} (Kugelrohr): 170°C (0.05 mm Hg)

Rendimiento: 5g (78%) de un aceite ligeramente amarillo.

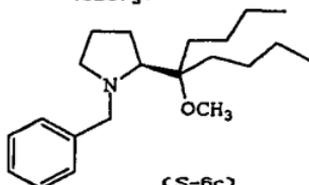
Pureza (Croma. gas.): 99.2% α_D²⁵ = -37.5° (puro).

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3100-3080-3040, 2960-2880, 2840, 2800, 1610, 1500,
1470, 1460, 1455, 1380, 1215, 1120, 1075, 1030,
740, 700 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 0.9 (m, 6H); 1.1-2.0 (m, 16H); 2.03-2.33
(m, 1H); 2.7-3.0 (m, 3H); 3.23 (d, J ≈ 12Hz,
1H); 3.3 (s, 3H); 4.3 (d, J ≈ 12Hz, 1H); 7.1-7.4 (m, 5H) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 14.19 (2 x CH₃); 23.65, 23.85, 25.82,



26.48, 27.32, 32.44, 34.58 (8 x CH₂);
49.91 (CH₃O); 54.89 (CH₂N); 62.30
(CH₂N); 69.07 (CHN); 80.83 (C-O);
126.45, 128.13, 128.28, (5 x CH,
fenil); 141.38 (C, fenil) ppm.

EM M⁺ calc. 317.5136

m/e (% intens. rel.): 317 (0.05); 286 (0.72); 260 (2.76); 1.86
(0.29); 160 (100); 127 (0.8); 91 (44.01);
65 (5.30); 41 (2.60).

(S)-(-)-1-Bencil-2-(1-metoxi-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (S-6d)

30.5g (0.089 moles) de N-bencil aminoalcohol (S-5d) en 80ml de THF.
22.2ml (50.5g = 0.356 moles; 4 equiv.) de yoduro de metilo (MeI).
8g (0.33 moles; 3.7 equiv.) de hidruro de sodio (≅ 10g NaH al 80%
en aceite) en 70ml de THF.

Tiempo de reflujo: 3-6 horas.

50ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl.

200ml de éter etílico.

Purificación: Recristalización de MeOH (≅ 300ml); P_t: 79-81°C.

Rendimiento: 26.3g (83%) de un polvo blanco.

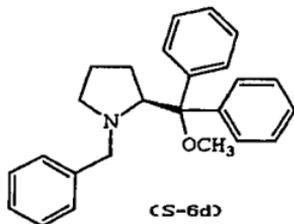
[α]_D²⁵ = -121.8° (c = 1.1, CHCl₃).

Datos espectroscópicos:

IR (CHCl₃): 3100-3080-3040, 2980-2890, 2840-2800, 1605, 1500,
1455, 1225, 1130, 1080-1040, 710 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 1.0- 1.4 (m, 2H); 1.7-2.2 (m, 3H); 2.3-2.6
(ddd, J ≅ 3Hz; J ≅ 6Hz; J ≅ 9Hz; 1H); 2.9
(s, 3H); 3.33 (d, J_{AB} ≅ 12Hz, H_D); 3.86 (dd, J_{MX} ≅ 3Hz; J_{NX} ≅ 9Hz, H_X)
4.2 (d, J_{AB} ≅ 12Hz, H_A); 7.0-7.7 (m, 15H) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 23.47, 28.76 (2 × CH₂); 51.80 (CH₃O); 54.70
61.82 (2 × CH₂N); 70.22 (CHN); 87.54 (CO)
126.30, 126.94, 127.03, 127.08, 127.18,
127.94, 128.51, 130.16, 130.26 (15 × CH.
fenil); 139.18, 140.56, 141.00 (3 × C.
fenil) ppm.



EM M⁺ calc. 357.4944

m/e (% intens. rel.): 357 (0.02); 326 (0.29); 197 (2.13); 182
(0.4); 167 (0.34); 161 (12.39); 160 (100);
131 (0.29); 130 (0.37); 105 (4.28); 92
(4.70); 91 (60.88); 77 (4.07); 65 (2.75); 28 (2.21).

4° Paso.- Hidrogenólisis de los N-Bencil aminoéteres

El aminoéter obtenido en el paso anterior, (también el aminoalcohol [S-5d]), se disolvió o suspendió en etanol y se hidrogenó en presencia de carbón con 10% de paladio como catalizador a presión y temperatura ambiente o a reflujo, controlando el avance de la reacción por C.C.F. (SiO₂; éter de petróleo / éter 3:1). Al finalizar la reacción se filtró el catalizador (¡pirofórico, si se usa papel filtro puede quemarse si éste se seca con catalizador!). El

alcohol se evaporó y el residuo se purificó, según el caso, por tratamiento ácido y/o recristalización o destilación.

(R)-(+)-2-(1-metoxi-1-metiletil)-pirrolidina (R-7a)

24.8g (0.106 moles) de N-bencil aminoéter (6a) en 200ml de etanol.
2g de 10% Pd/C como catalizador.

Tiempo de reacción: 3 horas a temperatura ambiente.

Purificación: Destilación al vacío; P_{ob.}: 55-56°C (5 mm Hg).

Rendimiento: 11.14g (73%) de un líquido incoloro.

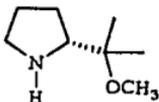
Pureza (Croma. gas.): 99% $\alpha_D^{25} = +8.6^\circ$ (puro).

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3360-3300, 2980-2880, 2840, 1470, 1380, 1360, 1250,
1190, 1150, 1090, 930, 830 cm^{-1}

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : 1.1 (s, 3H); 1.13 (s, 3H); 1.4-1.9 (m, 5H);
2.6- 3.1 (m, 3H); 3.2 (s, 3H) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ : 21.39, 22.02 (2 x CH₃); 26.06, 26.50 (2 x
CH₂); 47.26 (CH₂N); 49.27 (CH₃O); 67.10
(CHN); 76.21 (C-O) ppm.



(R-7a)

EM M⁺ calc. 143.2284

m/e (% intens. rel.): 144 (M⁺+1; 0.24); 143 (0.37); 128 (1.13);
112 (3.87); 96 (3.64); 73 (5.21); 70 (100)

(S)-(-)-2-(1-metoxi-1-etilpropil)-pirrolidina (S-7b)

24.9g (0.095 moles) de N-bencil aminoéter (S-6b) en 200ml de EtOH.
2g de 10% Pd/C como catalizador.

Tiempo de reacción: 4 horas a temperatura ambiente.

Purificación: Destilación al vacío; P_{ob.} (Kugelrohr): 120°C (4 mmHg)

Rendimiento: 12g (74%) de un líquido incoloro.

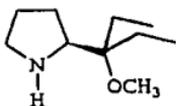
Pureza (Croma. gas.): 97% $\alpha_D^{25} = -14.6^\circ$ (puro).

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3360, 2980, 2950, 2890, 2840, 1465, 1380, 1290,
1090, 935, 900 cm^{-1}

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : 0.9 (t, 6H); 1.4-1.8 (m, 8H); 1.9 (s, 1H);
2.6-3.2 (m, 3H); 3.26 (s, 3H) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ : 7.81, 8.02 (2 x CH₃); 25.89, 26.07, 26.77,
29.47 (4 x CH₂); 46.57 (CH₂N); 46.79 (CHN);
50.27 (CH₃O); 64.33 (C-O) ppm.



(S-7b)

EM M⁺ calc. 171.282

m/e (% intens. rel.): 172 (M⁺+1: 0.11); 171 (0.11); 142(5.16);
140 (2.19); 126 (0.21); 124 (0.29); 110
(6.30); 101 (2.73); 96 (1.31); 71 (5.20); 70 (100); 69 (3.37).

(S)-(-)-2-(1-metoxi-1-butilpentil)-pirrolidina (S-7c)

4.7g (0.0148 moles) de N-bencil aminoéter (S-6c) en 50ml de EtOH.
0.5g de 10% Pd/C como catalizador.

Tiempo de reacción: 24 horas a temperatura ambiente.

Purificación: Destilado al vacío; P_{ob.} (Kugelrohr): 90°C (0.01 mmHg)

Rendimiento: 2.53g (75%) de un líquido incoloro espeso.

Pureza (Croma. gas.): 99% $\alpha_D^{25} = -13.7^\circ$ (puro).

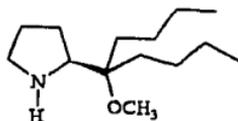
Datos espectroscópicos:

IR (película): 3360, 2970, 2880, 2840, 1475, 1465, 1385, 1090 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : 0.89 (t, 6H); 1.1-1.9 (m, 16H); 2.66 (s, 1H);
2.7-3.3 (m, 3H); 3.25 (s, 3H) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ : 14.17 (2 x CH₃); 23.77, 25.94, 26.33,

34.06, 34.25 (8 x CH₂); 46.88 (CH₂N); 50.30
(CH₃O); 64.87 (CHN); 78.68 (C-O) ppm.



(S-7c)

EM M⁺ calc. 227.3892

m/e (% intens. rel.): 226 (M⁺-1; 0.02); 196 (M⁺-31); 170 (1.14);
157 (1.00); 138 (1.19); 110 (0.41); 101
(0.65); 96 (1.46); 83 (1.27); 70 (100); 69 (5.67); 41 (6.18).

(S)-(-)-2-(1-metoxi-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (S-7d)

24.8g (0.0694 moles) de N-bencil aminoéter (S-6d) en 300ml de
etanol o 150ml acetato de etilo.

5g de 10% Pd/C como catalizador.

200ml de HCl 1M

Tiempo de reacción: Cuando menos 24 horas a reflujo del disolvente.

Purificación: Evaporación del disolvente (etanol) y disolución del
residuo en acetato de etilo para la extracción ácida

o tratamiento ácido directo del disolvente (acetato de etilo) con HCl 1*N* (aprox. 4ml/g de residuo), saturación de la fase acuosa con K₂CO₃ y extracción de la misma con acetato de etilo. Después de evaporar el disolvente se obtuvo un aceite que cristalizó de éter de petróleo a baja temperatura, pero a temperatura ambiente volvió a licuarse.

Rendimiento: 17.52g (94.5%) de un aceite espeso, casi incoloro.

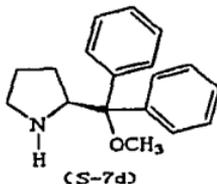
$[\alpha]_D^{25} = -110.2^\circ$ (c= 1.225; CHCl₃).

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3380, 3100-3080-3020, 2980-2880-2840, 1610, 1500, 1450, 1350, 1190, 1120-1080-1040, 925, 900, 760, 705 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 1.3-2.0 (m, 4H); 1.8 (s, 1H); 2.4-2.9 (m, 2H); 3.1 (s, 3H); 4.13 (dd + t, J₁ ≅ J₂ ≅ 6Hz, 1H); 7.2-7.53 (m, 10H) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 25.40, 27.48 (2 x CH₂); 46.95 (CH₂N); 51.30 (CH₃O); 62.30 (CHN); 85.29 (C-O); 127.13, 127.37, 127.57, 129.01, 129.22 (CH, fenil); 141.81, 142.91 (C, fenil) ppm.



EM M⁺ calc. 267.37

m/e (% intens. rel.): 197 (2.31); 105 (4.3); 71 (4.5); 70 (100)

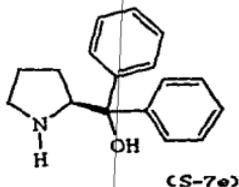
(S)-(-)-2-(1-hidroxi-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (S-7e)

70g (0.204 moles) de N-bencil aminoalcohol (S-5d) en 850ml de etanol o 560ml de THF.

14g de 10% Pd/C como catalizador.

200ml de éter etílico.

200ml de HCl 1N.



Tiempo de reacción: 24 horas a temperatura ambiente.

Purificación: Tratamiento ácido del producto en solución etérea, precipitación por saturación de la fase acuosa con M_2CO_3 y recristalización de éter.

Rendimiento: 32.5g (63%) de cristales higroscópicos.

P_f : 115°C (éter) $[\alpha]_D^{25} = -87.5^\circ$ ($c = 1.16$; CH_2Cl_2).

Datos espectroscópicos:

IR (CHCl_3): 3360, 3090-3070-3040, 2980, 2960, 2880, 1600, 1490, 1450, 1400, 1190, 1180, 1110, 1075, 1040, 1000, 915, 740, 705 cm^{-1}

RMN- ^1H (CDCl_3 , TMS) δ : 1.4-1.9 (m, 4H); 2.75-3.4 (m, 4H) 4.23 (m, 1H); 7.0-7.7 (m, 10H) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , TMS) δ : 25.47, 26.35 ($2 \times \text{CH}_2$); 46.8 (CH_2N); 64.25 (CHN); 77.09 (C-O); 125.39, 125.98, 126.09, 126.26, 127.76, 128.01 (CH, fenil); 145.84, 148.03 (C, fenil) ppm.

EM M^+ calc. 253.3432

m/e (% intens. rel.): 254 (0.1; $\text{M}^+ + 1$); 236 (0.04); 206 (0.29); 165 (0.71); 105 (4.51); 77 (5.83); 71 (4.81); 70 (100).

5º Paso.- Nitrosación de Aminas y Reducción a Hidrazinas

a) Obtención de Nitrosaminas

La amina obtenida en el paso anterior se disolvió en THF (aprox. 8ml/g de amina) y se mezcló con un exceso molar de nitrito de terbutilo. La mezcla se calentó a reflujo y el curso de la reacción se siguió por C.C.F. (SiO₂; éter de petróleo / éter 3:1). Al término de la reacción, se evaporó lo volátil en la campana con vacío de trompa de agua y el residuo se volvió a disolver en THF (≈ 5ml/g de nitrosamina).

b) Obtención de Hidrazinas

En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, refrigerante y embudo de adición de sólidos se preparó una suspensión de LiAlH₄ en THF (35 a 40ml/g de hidruro). Para preparar esta suspensión se añadieron 1 a 2g de hidruro al THF y se observó si hubo burbujeo; si éste no fue muy activo se continuó con la adición del hidruro. (Por el contrario, si el burbujeo fue muy activo el THF tuvo que destilarse otra vez para secarlo más). Terminada la adición del hidruro se cambió el embudo de adición de sólidos por uno de adición de líquidos, en donde se colocó la solución de nitrosamina obtenida en el inciso (a) y se calentó la suspensión para mantener un reflujo ligero. Esta solución se añadió lentamente a la suspensión de tal modo que se observó un aumento en el reflujo y éste se mantuvo vigoroso, pero sin llegar a causar un burbujeo tan violento que la mezcla de reacción subiese por el refrigerante y llegara a proyectarse al exterior. Al final de la a-

dición se efectuó un control por C.C.F. y de ser necesario, la mezcla de reacción se calentó por más tiempo a reflujo. Al final de la reacción se trabajó aún ligeramente caliente añadiendo gota a gota una solución acuosa de KOH al 20% (0.5g de KOH /g de LAH). Terminada esta adición se calentó la mezcla a reflujo hasta que el precipitado presentó un aspecto blanco y granular. Entonces, todavía caliente, se filtró al vacío en embudo con filtro de vidrio sinterizado, procurando que la mayor parte del sólido quedase en el matraz de reacción. Este sólido se volvió a suspender en aproximadamente la misma cantidad de THF utilizado en la reacción y se calentó de 1 a 2 horas a reflujo; finalmente se filtró a sequedad y el THF se evaporó en evaporador rotatorio, dejando un residuo que se disolvió en éter (50ml/g de residuo) y se secó con $MgSO_4$. Esta solución se evaporó para destilar el residuo al vacío, se concentró para recristalizar el producto o se trató con HCl acuoso para purificar la hidrazina vía su sal.

(S)-(-)-1-Amino-2-(1-metoxi-1-metiletil)-pirrolidina (S-8)

(R)-(+) -1-Amino-2-(1-metoxi-1-metiletil)-pirrolidina (R-8)

35.75g (0.25 moles) de aminoéter (S-/R-7a) en 300ml de THF.

51.6g (2-2.5 equiv.) de nitrito de terbutilo (tBuONO; $\delta=0.868g/ml$)

Reflujo de Nitrosación: 16 horas.

Reflujo de Reducción: 4 horas.

Purificación: Destilación al vacío: $P_{ob.}$: 59-61°C (2 mm Hg)

$P_{ob.}$: 83-85°C (5-6 mm Hg)

Rendimiento: (S-8) 34.8g (88%)

de un líquido incoloro.

(R-8) 31.6g (80%)

Pureza (Croma. gas.): (S-8) 96%

$\alpha_D^{25} = -13.8^\circ$ (puro).

(R-8) 96%

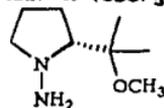
$\alpha_D^{25} = +13.6^\circ$ (puro).

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3360, 3140, 2980, 2840, 2800, 1620, 1470, 1380,

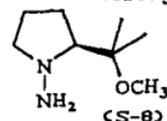
1360, 1150, 1070 cm^{-1}

RMN- ^1H (CDCl_3 , TMS) δ : 1.1 (s, 3H); 1.2 (s, 3H); 1.4-2.0 (m, 4H);



2.23-2.53 (m, 2H); 3.2 (s, 3H); 3.1-3.3 (m, 1H)
3.4 (s.a., 2H) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , TMS) δ : 19.36, 22.04 (2 x CH_3); 21.73, 26.68



(CH_2 - CH_2 .pi); 48.88 (CH_3O); 59.94 (CH_2N);
76.09 (CHN); 78.48 (C-O) ppm.

EM M^+ = 158

m/e (% intens. rel.): 158 (3.15); 127 (0.95); 111 (1.13); 110
(0.81); 85 (100); 73 (5.27); 68 (18.19);
41 (10.94).

(S)-(-)-1-Amino-2-(1-metoxi-1-etilpropil)-pirrolidina (S-9)

12g (0.07 moles) de aminoéter (S-7b) en 100ml de THF.

14.4g (2-2.5 equiv.) de nitrito de terbutilo (tBuONO ; $\delta=0.868\text{g/ml}$)

Reflujo de Nitrosación: 24 horas.

Reflujo de Reducción: 4 horas.

Purificación: Destilación al vacío: $P_{\text{ob.}}$: 67-70°C (0.1 mm Hg)

Rendimiento: 9.14g (70%) de un líquido incoloro.

Pureza (Croma. gas.): 91%

$\alpha_D^{25} = -31.4^\circ$ (puro).

Datos espectroscópicos:

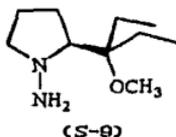
IR (película): 3340, 3140, 2960, 2940, 2880, 2830, 1610, 1460,
1380, 1310, 1300, 1250, 1180, 1150, 1100, 1080,
1040, 1010, 980, 920, 890, 765 cm^{-1}

RMN- ^1H (CDCl_3 , TMS) δ : 0.88 (t, $J \cong 7.5\text{Hz}$, 3H); 1.0 (t, $J \cong 7.5\text{Hz}$, 3H);
1.3-2.0 (m, 8H); 2.2-2.6 (m, 2H); 3.23 (s, 3H);
3.1-3.3 (m, 1H); 3.4 (s.a., 2H) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , TMS) δ : 7.68, 9.16 (2 x CH_3); 21.43, 25.28, 26.05,
26.49 (4 x CH_2); 49.26 (CH_2O); 59.94 (CH_2N)
73.89 (CHN); 80.88 (C-O) ppm.

EM M^+ = 186

m/e (% intens. rel.): 186 (1.5); 157 (1.27); 155 (0.5); 125
(2.19); 110 (0.68); 101 (2.73); 85 (100);
68 (10.5).



(S)-(-)-1-Amino-2-(1-metoxi-1-butilpentil)-pirrolidina (S-10)

2.95g (0.013 moles) de aminoéter (S-7c) en 25ml de THF.

2.68g (2-2.5 equiv.) de nitrito de terbutilo (tBuONO; $\delta=0.868\text{g/ml}$)

Reflujo de Nitrosación: 24 horas.

Reflujo de Reducción: 4 horas.

Purificación: Destilado al vacío; P_{eb} (Kugelrohr): 90°C (0.01 mmHg)

Rendimiento: 2.52g (80%) de un líquido incoloro.

Pureza (Croma. gas.): 98% $\alpha_{\text{D}}^{25} = -25.3^\circ$ (puro).

Datos espectroscópicos:

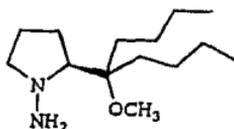
IR (película): 3360, 3140, 2960, 2840, 1620, 1470, 1390, 1080 cm^{-1}

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 0.93 (t, J≅ 10Hz, 3H); 1.1-2.0 (m, 16H); 2.16
-2.6 (m, 2H); 3.23 (s, 3H); 3.1-3.4 (m, 3H) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 13.88 (2 x CH₃); 21.23, 23.26, 23.65, 25.13,
25.90, 26.33, 32.89, 33.95 (8 x CH₂); 49.04
(CH₂O); 59.68 (CH₂N); 74.14 (CHN); 80.67 (C-O) ppm.

EM M⁺ = 242

m/e (% intens. rel.): 242 (1.10); 185 (1.62); 168 (1.61); 157
(5.87); 153 (1.59); 136 (0.95); 127 (3.8)
111 (0.71); 101 (1.44); 85 (100);
70 (21.24).



(S-10)

(S)-(-)-1-Amino-2-(1-metoxi-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (S-11)

14.68g (0.055 moles) de aminoéter (S-7d) en 125ml de THF.

8.5g (1.5 equiv.) de nitrito de terbutilo (tBuONO; δ=0.868g/ml)

Reflujo de Nitrosación: 20 horas.

Reflujo de Reducción: 2 horas.

Purificación: Dest. al vacío; P_b (Kugelrohr): 150°C (0.001 mm Hg).

Debido a su punto de ebullición tan alto, se prefirió purificar la hidrazina a través de su clorhidrato: Se disolvió en éter (20-25ml/g de hidrazina), la solución se trató con HCl 1N (8-10ml/g de hidrazina) y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con éter. Para fines analíticos se concentró un poco de la fase acuosa y la sal se recristalizó de metanol-agua. Para recuperar la base, se trató la fase acuosa con K₂CO₃ sólido hasta saturación. La hidrazina se extrajo con éter, la solución etérea se

secó con $MgSO_4$ y finalmente, por evaporación del disolvente se obtuvo la hidrazina como melaza ligeramente amarilla.

Rendimiento: 10g (65%) de un aceite ligeramente amarillo muy espeso.

Pureza (Croma. gas.): 95.3% $[\alpha]_D^{22} = -57.6^\circ$ ($c = 2.14$; EtOH).

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3360, 3150, 3100, 3060, 3015, 2990, 2880, 2840,

1600, 1550, 1450, 1080, 1040, 920, 890, 770, 710 cm^{-1}

RMN- 1H ($CDCl_3$, TMS) δ : 1.1-1.5 (m, 2H); 1.6-2.13 (m, 2H); 2.2-2.5

(m, 1H); 2.76-3.03 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 3.23

(s, 2H); 3.46 (dd, $J_1 \cong 7.5Hz$; $J_2 \cong 12.5Hz$, 1H)

7.16-7.36 (m, 6H); 7.4-7.62 (m, 4H) ppm.

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, TMS) δ : 22.10, 27.71 (CH_2-CH_2 , pi); 51.62 (CH_3O);

59.27 (CH_2N); 75.67 (CHN); 87.31 (C-O);

127.16, 129.80, 130.06 (CH, fenil); 139.95, 140.39 (C, fenil) ppm.

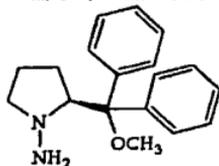
EM M^+ = 282

m/e (% intens. rel.): 282 (0.07); 250 (0.029); 197 (12.48); 182

(4.50); 165 (3.01); 152 (1.95); 128 (0.9)

115 (3.32); 105 (23.26); 91 (3.08); 85

(100); 77 (20.9); 70 (35.67); 41 (6.08).



(S-11)

(S)-(+)-1-Amino-2-(1-hidroxi-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (S-12)

19g (0.075 moles) de aminoalcohol (S-7e) en 160ml de THF.

31g (4 equiv.) de nitrito de terbutilo (tBuONO; $\delta = 0.868g/ml$)

Reflujo de Nitrosación: 8 horas; durante el reflujo se formó un precipitado insoluble en THF caliente que

fue separado por filtración de la nitrosamina soluble en THF. Este producto presentó un comportamiento diferente en C.C.F. y no se caracterizó más.

Reflujo de Reducción: 1 hora.

Purificación: Recristalización de éter etílico.

Rendimiento: 10.1g (50%) de cristales blancos.

P_f : 112-114°C (éter)

$[\alpha]_D^{25} = +64.85^\circ$ (c= 1.03; CHCl_3)

Datos espectroscópicos:

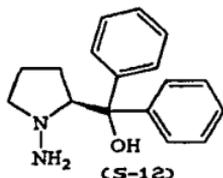
IR (CHCl_3): 3360, 3010, 2980, 1600, 1500, 1460, 710, 670 cm^{-1}

RMN- ^1H (CDCl_3 , TMS) δ : 1.4-2.1 (m, 4H); 2.36-2.7 (m, 2H); 3.06-3.33 (m, 2H); 3.36-3.66 (m, 2H); 7.0-7.36 (m, 6H); 7.4-7.83 (m, 4H) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , TMS) δ : 21.89, 27.83 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$, pi); 60.11 (CH_2N); 76.15 (CHN); 77.92 (C-O); 125.68, 125.94, 126.43, 126.56, 127.96, 128.26 (CH, fenil); 145.76, 147.49 (C, fenil) ppm.

EM M^+ = 268

m/e (% intens. rel.): 268 (0.1); 191 (0.31); 182 (1.07); 165 (0.48); 160 (1.36); 152 (0.46); 115 (0.47); 105 (6.22); 91 (1.70); 85 (100); 77 (7.42); 70 (3.54); 68 (8.80); 41 (6.55).



PROCEDIMIENTOS GENERALES DE TRABAJO (PGT)

PGT #1 Obtención de Hidrazonas Quirales

1.1 La hidrazina (0.01 moles) se mezcló o disolvió en la cetona (10 a 25ml) y la mezcla se calentó a reflujo. La reacción se controló mediante C.C.F. (SiO₂; éter de petróleo/éter, de 1:1 a 3:1); al término se evaporó el exceso de cetona y el residuo se recrystalizó o se destiló al vacío.

1.2 La hidrazina se mezcló con la cetona (\cong 1.2 equiv. molares) y la mezcla se disolvió en benceno o ciclohexano (5ml / 0.01 moles de hidrazina). La mezcla se calentó a reflujo y el agua formada se separó de la reacción colocando una trampa Dean-Stark. El curso de la reacción se controló por C.C.F. Al final de la reacción se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por destilación o cromatografía en columna.

(S)-(+)-1-(Metiletilidenamino)-2-metoximetil-pirrolidina (S-3a)

8.53g (6.56 x 10⁻² moles) de SAMP (S-3)

10ml de acetona

30ml de benceno

Procedimiento: PGT # 1.2

Tiempo de reacción: 5 horas a reflujo.

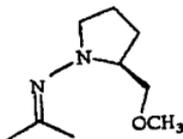
Purificación: Destilación al vacío; P_{ob.}: 69°C (3mm Hg)

Rendimiento: 11.15g (100%) de un líquido incoloro.

Pureza (Croma. gas.): 99.7%

$\alpha_D^{25} = +315.48'$ (puro).

Los datos espectroscópicos coinciden con los publicados ⁽⁷⁹⁾.



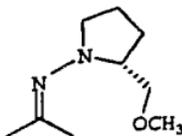
(R)-(-)-1-(Metiletilidenamino)-2-metoximetil-pirrolidina (R-3a)

13g (0.1moles) de RAMP (R-3)

11ml de acetona

50ml de benceno

Procedimiento: PGT # 1.2



Tiempo de reacción: 8 horas a reflujo.

Purificación: Destilación al vacío; $P_{\text{ob.}}$: 59°C (2mm Hg)

Rendimiento: 10.3g (60%) de un líquido incoloro.

Pureza (Croma. gas.): 98.3% $\alpha_{\text{D}}^{25} = -276^{\circ}$ (puro).

Los datos espectroscópicos coinciden con los del enantiómero (S-3a).

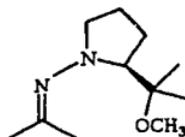
(S)-(+)-1-(Metiletilidenamino)-2-(1-metoxi-1-metiletil)-pirrolidina (S-8a)

2.4g (1.5×10^{-2} moles) de hidrazina (S-8)

10ml de acetona

25ml de benceno

Procedimiento: PGT # 1.2



Tiempo de reacción: 8 horas a reflujo.

Purificación: Destilación al vacío; $P_{\text{ob.}}$: 70°C (1.5mm Hg)

Rendimiento: 2.9g (96.4%) de un líquido incoloro.

Pureza (Croma. gas.): 99% $\alpha_{\text{D}}^{25} = +382.8^{\circ}$ (puro).

Datos espectroscópicos:

IR (película): 2980-2950-2920(s), 2840(s), 1640, 1470-1460-1450-1440, 1380-1360(s), 1260-1240(w), 1190, 1150-1135(s), 1085(s), 1015, 940, 880, 820 cm^{-1}

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 1.06 [s, 6H, CH₃-C(=O)-CH₃]; 1.6-2.1 (m, 4H, CH₂-CH₂, pi); 1.9 (s, 3H) y 1.93 (s, 3H, CH₃-C(=O)-CH₃); 2.3-2.7 (m, 1H) y 2.96-3.5 (m, 2H, CHN:CH₂N); 3.2 (s, 3H, CH₃O) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 19.13 [(Z)CH₃C=N]; 21.34, 23.31 [CH₃(CO)CH₃]; 24.19 (CH₂, pi); 24.80 [(E)CH₃C=N]; 25.67 (CH₂, pi); 49.43 (CH₃O); 55.92 (CH₂N); 72.42 (CHN); 77.53 (C-O); 162.37 (C=N) ppm.

EM M⁺ calc. 198.3076

m/e (% intens. rel.): 199 (M⁺+1, 0.53); 198 (3.91); 183 (1.03); 167 (0.49); 151 (0.17); 126 (9.53); 125 (100); 110 (1.78); 73 (3.51); 70 (6.13); 56 (44.67).

(R)-(-)-1-(Metiletilidenamino)-2-(1-metoxi-1-metiletil)-pirrolidina (R-8a)

3.16g (2 x 10⁻² moles) de hidrazina (R-8)
10ml de acetona

Procedimiento: PGT # 1.1

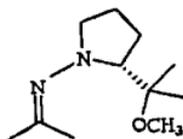
Purificación: Destilación al vacío.

P_{eb.} (Kugelrohr): 75°C (0.05 mmHg)

Rendimiento: 3.45g (87%) de un líquido incoloro.

Pureza (Croma. gas.): 96.9% α_D²⁵ = -401.5° (puro).

Los datos espectroscópicos coinciden con los del enantiómero (S-8a).



(S)-(+)-1-(1-Feniletilidenamino)-2-(1-metoxi-1-metiletil)-pirrolidina (S-8b)

1.58g (1 x 10⁻² moles) de hidrazina (S-8)

1.2g (1 x 10⁻² moles) de acetofenona ($\delta=1.03g/ml$)

30-40ml de ciclohexano

Procedimiento: PGT # 1.2

Tiempo y temperatura de reacción: Tres días a reflujo.

Purificación: Destil. al vacío: P_{eb.} (Kugelrohr): 180°C (0.25 mm Hg)

Rendimiento: 2.1g (80%) de un líquido amarillo.

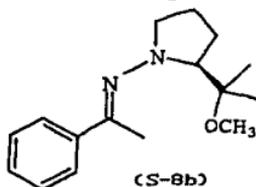
R_f = 0.7 (SiO₂: pentanos/éter 2:1) $\alpha_D^{25} = +1143.7^\circ$ (puro).

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3060, 2980-2940-2880(s.br.), 2840, 1600(w), 1575,
1500, 1470-1460-1450, 1380-1365(s), 1300, 1180,
1150-1135(s.br.), 1080-1050(s.br.), 1030, 970, 930,
880(w), 820, 760(s), 700(s) cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : 1.16 (s, 6H, (CH₃)₂C(=O)³); 1.7-2.2 (m, 4H,
CH₂-CH₂, pi); 2.3 (s, 3H, CH₃-C=N); [2.46-2.76
(m, 1H), 3.23-3.5 (m, 1H) y 3.6-3.83 (m, 1H) CH₂N:CHN]; 3.3 (s, 3H,
CH₃O); [7.23-7.5 (m, 3H) y 7.6-7.86 (m, 2H) 5 x CH, fenil] ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ : 16.85 [(Z)CH₃-C=N]; 21.25, 23.63
[(CH₃)₂C(=O)³]; 24.56, 25.56 (CH₂-CH₂, pi);
49.57 (CH₃O); 56.46 (CH₂N); 73.50 (CHN);
77.45 (C-O); 126.01, 128.21 (4 x CH, fenil);
128.50 (CH, fenil, para); 139.64 (C, fenil);
156.9 (C=N) ppm.



EM M⁺ calc. 260.3784

m/e (% intens. rel.): 262 (0.13;M⁺+2); 261 (1.37;M⁺+1); 260
(7.13;M⁺); 245 (0.82;M⁻-15); 229 (0.72;
M⁺-31); 188 (13.55); 187 (100;M⁺-((Me)₂C-OMe)); 139 (2.46);
119 (6.44); 118 (75.31;C₆H₅(C=N)CH₃); 104 (1.52); 103 (2.02;
C₆H₅C=N); 91 (1.23;C₇H₇); 77 (30.35;C₆H₅); 73 (3.50;(Me)₂C-OMe)
70 (6.49;C₄H₈N); 41 (3.36;CH₃C=N); 32 (1.19;MeOH); 28 (2.89;CO).

(S)-(+)-1-(1,2-Dimetilpropilidenamino)-2-(1-metoxi-1-metiletil)-
pirrolidina (S-8c)

1.58g (1 x 10⁻² moles) de hidrazina (S-8)

5ml de 3-metil-2-butanona (d=0.803g/ml; P_{ob}:90-94°C)

30-40ml de ciclohexano.

Procedimiento: PGT # 1.2

Tiempo y temperatura de reacción: Dos horas a reflujo.

Purificación: Destil. al vacío; P_{ob} (Kugelrohr): 110°C (1 mm Hg)

Rendimiento: 1.6401g (73%) de un líquido incoloro.

Pureza (Croma. gas.): 90% α_D²⁵ = +329.3° (puro).

Datos espectroscópicos:

IR (película): 2980-2880(s.br.), 2840, 1640-1635(w), 1470-1460,

1380-1365, 1180, 1150-1130, 1080(s), 1030 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 1.07 [d, J≅ 6Hz, 6H, (CH₃)₂CH]; 1.08 [s, 6H,

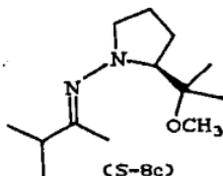
(CH₃)₂C(=O)]; 1.6-2.06 (m, 4H, CH₂-CH₂, pi);

1.86 [s, 3H, (Z)CH₃C=N]; 2.2-2.68 (m, 1H, J≅6Hz,

CH(Me)₂; 1H, H-CHN); 2.98-3.5 (m, 2H, CHN;

H-CHN); 3.23 (s, 3H, CH₃O) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 14.34, 19.96, 20.24 [(CH₃)₂CH; (Z)CH₂C=N];
 21.34, 23.44 [(CH₃)₂C(sp³)]; 24.13, 25.57
 (CH₂-CH₂, pi); 36.73 [CH(Me)₂]; 49.5 (CH₃O);
 55.49 (CH₂N); 72.37 (CHN); 77.59 (C-O);
 169.2 (C=N) ppm.



EM M⁺ calc. 226.3612

m/e (% intens. rel.): 227 (0.94;M⁺+1); 226 (6.06;M⁺); 211 (1.4;
 M⁺-15); 195 (0.87;M⁺-31); 154 (10.30); 153
 (100;M⁺-[(Me)₂C-OMe]); 110 (1.38;C₇H₁₂N); 84 (1.55;C₅H₁₀N); 73
 (3.90;(Me)₂C-OMe); 70 (18.14;C₄H₈N) 43 (16.78); 42 (71.94).

(S)-(+)-1-(3'-Metil-2'-ciclohexen-1'-ilidenamino)-2-(1-metoxi-1-me-
 tiletil)-pirrolidina (8d; mezcla E/Z)

1.58g (1.0 × 10⁻² moles) de hidrazina (S-8)

1.5g (1.36 × 10⁻² moles) de 3-metil-2-ciclohexenona

Procedimiento: PGT # 1.1 envolviendo el matraz de reacción con pa-
 pel aluminio para evitar polimerización de la enona.

Tiempo y temperatura de reacción: 9 días a temperatura ambiente.

Purificación: Destilación al vacío (Kugelrohr, 0.6 mm Hg).

1^a Fracción (60-100°C): 0.5g de ciclohexenona

2^a Fracción (101-145°C): Mezcla isomérica E/Z

Rendimiento: 1.753g (77%, tomando en cuenta la enona recuperada).

La mezcla de isómeros se separó por cromatografía:
 ≥50g de SiO₂ /g de mezcla; columna de 3cm de diáme-
 metro; eluyente: éter de petróleo/ éter 1:1 (≥ 1ℓ).

(2S,1'E)-(+)-1-(3'-Metil-2'-ciclohexen-1'-ilidenamino)-2-(1-metoxi-1-metiletil)-pirrolidina (E-8d)

$R_f = 0.64$ (SiO₂; pentano/éter 1:1) $[\alpha]_D^{25} = +890.6^{\circ}$ (c= 1.35; CHCl₃).

Datos espectroscópicos:

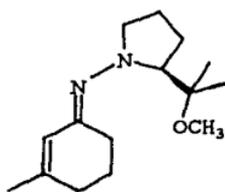
IR (película): 3020(w), 2980-2940-2880(s.br.), 2840, 1640(w);
1470-1430(br.), 1380-1370, 1190(w), 1155-1135(s),
1085(s), 1020, 890 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : 1.06 [s, 6H, (CH₃)₂C-O]; 1.8 [s.a., 3H,
CH₂-C(sp²)]; 1.5-2.6 (m, 11H, CH₂-CH₂.pi; CH₂-
CH₂-CH₂.ciclohex.; H-CHN); 2.7-3.3 (m, 2H,
H-CHN; CHN); 3.2 (s, 3H, CH₃O); 5.93 [s.a., 1H, HC(sp²)] ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ : 21.39, 23.52, 24.13 [(CH₃)₂C-O; (E)CH₃-C=N];
22.27, 24.56, 25.51, 26.60, 30.62 [CH₂;
CH₂-CH₂.pi; (Z)CH₂-C=N; CH₂-C(sp²)]; 49.59
(CH₃O); 56.27(CH₂N); 73.29 (CHN); 77.61
(C-O) 124.23 [(E)HC(sp²)]; 145.56 [C(sp²)]; 161.73 (C=N) ppm.

EM M⁺ calc. 250.3832

m/e (% intens. rel.): 251 (0.76; M⁺+1); 250 (4.36; M⁺); 235 (0.54
M⁺-15); 219 (0.51; M⁺-31); 178 (13.09);
177 (100; M⁺-[(Me)₂C-OMe]); 121 (7.01);
108 (37.52; C₇H₁₀N); 93 (8.47; C₆H₇N); 91
(3.71; C₇H₇); 82 (2.72); 81 (30.56; C₆H₆);
73 (4.32; (Me)₂C-OMe); 70 (6.72; C₄H₁₀N);
41 (12.31; CH₃-C=N).



(E-8d)

(2S,1'Z)-(+)-1-(3'-Metil-2'-ciclohexen-1'-ilidenamino)-2-(1-metoxi-1-metiletil)-pirrolidina (Z-8d)

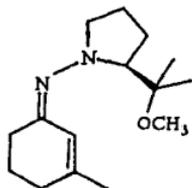
$R_f = 0.43$ (SiO₂; pentano/éter 1:1) $[\alpha]_D^{25} = +676.4^\circ$ (c = 0.476; CHCl₃)

Datos espectroscópicos:

IR (película): Idéntico al del isómero (E-8d).

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : 1.06 [s, 6H, (CH₃)₂C-O]; 1.83 [s, a., 3H, CH₃-C(ep²)]; 1.5-2.7 (m, 12H, CH₂-CH₂, pi; CH₂-CH₂, ciclohex.; CH₂N); 3.0-3.16 (m, 1H, CHN); 3.2 (s, 3H, CH₃O); 5.46 [s, a., 1H, HC(ep²)] ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ : 21.47, 23.46, 24.44 [(CH₃)₂C-O: (Z)CH₃-C=N]; 22.81, 24.31, 25.56, 31.06, 31.56 [CH₂; CH₂-CH₂, pi; (E)CH₂-C=N; CH₂-C(sp²)]; 49.59 (CH₃O); 57.97 (CH₂N); 72.80 (CHN); 77.63 (C-O); 117.88 [(Z)HC(ep²)]; 148.56 [C(ep²)]; 160.43 (C=N) ppm.



(Z-8d)

EM: Similar al del isómero (E-8d).

(S)-(+)-1-(Metiletilidenamino)-2-(1-metoxi-1-etilpropil)-pirrolidina (S-9a)

3.72g (2 x 10⁻² moles) de hidrazina (S-9)

20ml de acetona

Procedimiento: PGT # 1.1

Tiempo y temperatura de reacción: 6 horas de reflujo.

Purificación: Destil. al vacío; P_{ob.} (Kugelrohr): 90°C (0.02 mm Hg)

Rendimiento: 4.5g (100%) de un líquido incoloro.

Pureza (Croma. gas.): 96% $\alpha_D^{25} = +340.7^\circ$ (puro).

Datos espectroscópicos:

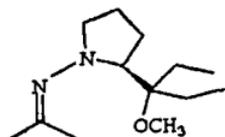
IR (película): 2980-2900(s), 2840(s), 1650, 1470-1440(s), 1380(s),
1370(s), 1265-1250(w), 1195(w), 1145-1130, 1095(s),
1020, 930, 895 cm^{-1}

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : [0.8 (t, 3H) y 0.83 (t, 3H) (CH₃-CH₂)₂C]; 1.3-
2.1 (m, 8H, 4x CH₂); 1.9 [s, 6H, CH₃-C(=O)CH₃];
[2.23-2.6 (m, 1H) y 3.0-3.63 (m, 2H) CHN; CH₂N]; 3.3 (s, 3H, CH₃O) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ : 8.14 (2 x CH₃); 19.46 [(Z)CH₃-C=N]; 23.38,
24.46 (2 x CH₂); 24.85 [(E)CH₃-C=N]; 25.37,
27.10 (2 x CH₂); 50.52 (CH₃O); 56.41 (CH₂N)
71.98 (CHN); 80.17 (C=O); 161.18 (C=N) ppm.

EM M⁺ calc. 226.3612

m/e (% intens. rel.): 227 (M⁺+1, 0.02); 226 (M⁺, 0.18); 197 (0.74)
126 (7.61); 125 (100); 101 (1.41); 70
(7.34); 56 (53.03).



(S-9a)

(S)-(+)-1-(4'-Metil-3'-penten-2'-ilidenamino)-2-(1-metoxi-1-etil-
propil)-pirrolidina (9b; E/Z)

3g (1.61 x 10⁻² moles) de hidrazina (S-9)

10ml de 4-metil-3-penten-2-ona (óxido de mesitilo; p_{eb.}: 129°C;

δ = 0.858g/ml).

25ml de benceno

Procedimiento: PGT # 1.2

Tiempo y temperatura de reacción: 12 horas a reflujo.

Purificación: Destilación al vacío (0.01mm Hg). Se obtuvieron 2.94g de un aceite amarillo que destiló de 85 a 105°C.

Análisis (Croma. gas.): 70% (25% + 45%) de productos isoméricos. Esta mezcla se separó por cromatografía con 50g de SiO₂ / g de mezcla; columna de 4cm de diámetro; eluyente: éter de petróleo / éter 85:15 (≈ 2ℓ). Para fines analíticos: 150g de SiO₂ / g de mezcla. A continuación características físicas de cada isómero.

(2S,2'E)-(+)-1-(4'-Metil-3'-penten-2'-ilidenamino)-2-(1-metoxi-1-etilpropil)-pirrolidina (E-9b)

R_f = 0.65 (SiO₂; pentano/éter 4:1) [α]_D²⁵ = +884.2° (c = 1.0; CHCl₃). Se obtuvieron: 1.458g

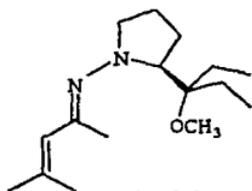
Datos espectroscópicos:

IR (película): 3040(sh.), 2960-2880-2840(s.br.), 2740(w), 1650, 1580-1560(w), 1460-1450(s.br.), 1375-1360, 1280(w), 1240(w), 1200, 1135-1120, 1080-1060(s.br.), 920, 880-860, 835(w), 790(w), 740(w), 685(w) cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 0.83 y 0.86 (t, 6H, J ≈ 7.5Hz, 2 x CH₃CH₂): 1.46 y 1.5 (q, 4H, J ≈ 7.5Hz, 2 x Me-CH₂): 1.33-2.13 (m, 4H, CH₂-CH₂, pi); 1.83 (s, 3H), 1.92 (s, 3H) y 2.03 (s, 3H), (Z)CH₃-C=N, (CH₃)₂C(sp²); 2.33-2.66 y 3.13-3.43 (m, 2H, CH₂N); 3.35 (s, 3H, CH₃O); 3.66 (dd, 1H, J₁ ≈ J₂ ≈ 8Hz, CHN): 5.76 [s.a., 1H, (E)HC(sp²)] ppm
RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 8.14 (2 x CH₃), 20.12 y 20.18 [CH₃-C(sp²)], (Z)CH₃-C=N; 23.48, 24.90, 25.45 (3 x CH₂); 27.12 [CH₂, CH₃-C(sp²)]; 50.45 (CH₃O); 57.35 (CH₂N); 72.74 (CHN); 80.19 (CO): 125.69 [(E)HC(sp²)]; 138.39 [C(sp²)]; 158.13 (C=N) ppm.

EM M^+ calc. 266.4258

m/e (% intens. rel.): 268 (0.1; M^+2); 267 (1.02; M^+1); 266



(E-9b)

(5.13; M^+); 237 (3.95; M^+-29); 235 (0.6; M^+-31); 219 (0.28, $M^+-15-32$); 205 (0.2; $M^+-30-31$); 166 (11.25); 165 (100; M^+-101); 101 [2.05; (Et)₂CO-Me] 97 (5.21); 96 (60.5 C₈H₁₀N); 81 [2.35; (Me)₂C=CH-C=N]; 70 (8.69 C₄H₁₀N); 55 [26.07; (Me)₂C=CH]; 42 (31.68); 41 (10.94); 29 (13.11).

(2S,2'Z)-(+)-1-(4'-Metil-3'-penten-2'-ilidenamino)-2-(1-metoxi-1-etilpropil)-pirrolidina (Z-9b)

$R_f = 0.42$ (SiO₂; pentano/éter 4:1) $[\alpha]_D^{25} = +1037.39^\circ$ (c= 1.15; CHCl₃)

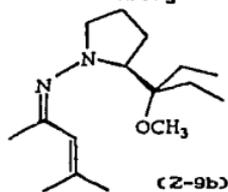
Se obtuvieron: 0.253g

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3080(w), 2960-2940-2880(s.br.), 2840, 2740(w),
1655-1640(w), 1460-1450-1430(s.br.), 1380(s),
1280(w), 1190(w), 1135-1120, 1080(s), 1000(w), 925,
885 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : 0.83 y 0.86 (t, 6H, $J \cong 7.5$ Hz, 2 x CH₃CH₂);
1.33-2.06 (m, 8H, 2 x Me-CH₂-CH₂-CH₂, pi); 1.81
[s, 6H, (CH₃)₂C(ep²)], 2.08 [s, 3H, (E)CH₃-C=N];
2.33-2.66 y 3.1-3.4 (m, 2H, CH₂N); 3.35 (s, 3H,
CH₃O); 3.6 (dd, 1H, $J_1 \cong J_2 \cong 8$ Hz, CHN); 6.0 [s.a.
1H, (Z)HC(ep²)] ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 8.07 y 8.19 (2 x CH₃), 20.73 y 23.70 [CH₃-C(sp²), (E)CH₃-C=N]; 23.47, 24.95, 25.13 (3 x CH₂); 26.99 [CH₃-C(sp²)]; 27.04 (CH₂); 50.42 (CH₃O); 57.98 (CH₂N); 72.75 (CHN); 80.14 (CO); 123.59 [(Z)HC(ep²)]; 136.93 [C(ep²)]; 155.06 (C=N) ppm.



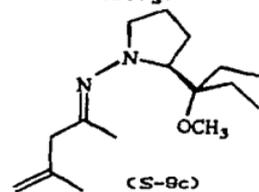
EM similar al del isómero (E-9b).

(2S)-1-(4'-Metil-4'-penten-2'-ilidenamino)-2-(1-metoxi-1-etil propil)-pirrolidina (S-9c)

Se obtuvo en pequeña cantidad al purificar por cromatografía para fines analíticos una fracción mezcla de la cromatografía efectuada para separar los isómeros E y Z arriba mencionados.

Datos espectroscópicos:

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: [0.85 (t, 3H) y 0.86 (t, 3H) 2 x CH₃C(ep²)]; 1.3-2.2 (m. compl., 8H, CH₂CH₂, pi; 2 x CH₂Me); 1.71 [s, 3H, CH₃C(ep²)]; 1.89 (s, 3H, CH₃C=N); [2.3-2.63 (m, 1H) y 3.07-3.4 (m, 1H) CH₂N]; 2.91 [s, 2H, C(ep²)CH₂C=N]; 3.35 (s, 3H, CH₃O); 3.6 (dd+t, 1H, J₁=J₂≅ 7.5 Hz, CHN); 4.83 [d.a., 2H, J≅ 6 Hz, H₂C(ep²)] ppm.



EM M⁺ = 266

m/e (% intens. rel.): 267 (0.73; M⁺+1); 266 (3.78; M⁺); 237 (3.87 M⁺-29); 165 (100; M⁺-101); 148 (1.45); 140 (1.81); 124 (1.68); 101 [1.98; (EL)₂C-OMe]; 97 (1.8); 96 (14.01; C₈H₁₀N); 81 [1.01; C₅H₇N]; 70 (4.74; C₄H₁₀N); 55 (28.03; (Me)₂C=CH); 42 (7.5); 41 (6.5); 29 (7.53).

(S)-(+)-1-(Metiletilidenamino)-2-(1-metoxi-1-butilpentil)-pirrolidina (S-10a)

2.42g (1 x 10⁻² moles) de hidrazina (S-10)

10ml de acetona

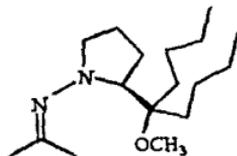
Procedimiento: PGT # 1.1

Purificación: Destilación al vacío.

P_{eb.} (Kugelrohr): 105°C (0.01 mm Hg)

Rendimiento: 2.26g (80%) de un líquido incoloro.

Pureza (Croma. gas.): 97% $\alpha_D^{25} = +239.7'$ (puro).



Datos espectroscópicos:

IR (película): 2960(s.br.), 2880(s), 2840, 1650(w), 1470-1465(br.)
1380-1365, 1265-1250(w), 1145-1120, 1090(s),
950(w), 740(w) cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : 0.86 (m, 6H, 2x CH₃-CH₂); 1.0-1.56 (m, 12H, 6x
CH₂); 1.6-2.1 (m, 4H, CH₂-CH₂, pi); [1.89 (s, 3H)
y 1.91 (s, 3H) CH₃-C(=O)²CH₃]; 2.23-2.55 (m, 1H)
y 2.95-3.6 (m, 2H, CHN:CH₂N); 3.3 (s, 3H, CH₃O) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ : 14.17 (2 x CH₃); 19.30 [(Z)CH₃-C=N]; 23.59,
23.80, 24.47 (3 x CH₂); 24.79 [(E)CH₃-C=N];
25.40, 25.73, 25.89, 31.42, 35.36 (5 x CH₂); 50.49 (CH₃O); 56.30
(CH₂N); 72.35 (CHN); 79.83 (C=O); 161.17 (C=N) ppm.

EM M⁺ calc. 282.4684

m/e (% intens. rel.): 283 (M⁺+1, 0.42); 282 (M⁺, 2.05); 251 (0.31)
225 (3.51); 194 (0.32); 168 (1.23); 157
(0.65); 126 (8.08); 125 (100); 85 (0.91); 70 (2.36); 56 (11.8).

(S)-(+)-1-(Metiletilidenamino)-2-(1-metoxi-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (S-11a)

3g (1.06 x 10⁻² moles) de hidrazina (S-11)

25ml de acetona

Procedimiento: PGT #1.1 (calentamiento ligero al mezclar reactivos)

Tiempo y temperatura de reacción: 1 hora de reflujo.

Purificación: Destilación al vacío, no recomendable pues hay bastante pérdida; P_{ab}. (Kugelrohr): 130°C (0.001 mm Hg).

La filtración por gel de sílice (16-20g/g de producto) con 1 litro de éter de petróleo /éter 7:3 es más eficiente.

Rendimiento: 3.2g (93%); un aceite ligeramente amarillo muy espeso

Pureza (Croma. gas.): 94%

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3100-3060-3040, 2950-2920(s.br.), 2880, 2840,

1640(w), 1600(w), 1500, 1450(s), 1375-1360, 1260-

1250, 1190, 1125, 1090-1075(s), 1035, 975(w),

910(w), 760(s), 710(s) cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 1.2-2.8 (m.6H, CH₂-CH₂:CH₂N): [1.85 (s,3H) y

1.95 (s,3H) CH₃-C(=CH₂)CH₃]; 3.05(s,3H, CH₃O):

4.7 (dd, J_{Ax} ≈ 6Hz; J_{Bx} ≈ 9Hz; CHN): 7.1-7.7 (m,10 x CH, fenil) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 19.41 [(Z)CH₃-C=N]; 23.97 (CH₂, pi); 24.64

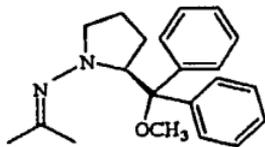
[(E)CH₃-C=N]; 27.22 (CH₂, pi); 51.25 (CH₃O):

56.25 (CH₂N); 70.38 (CHN); 85.73 (C-O);

126.75, 126.95, 129.73, 130.08 (10 x CH,

fenil); 142.17, 143.03 (2 x C, fenil);

161.98 (C=N) ppm.



(S-11a)

EM M⁺ calc. 322.4492

m/e (% intens. rel.): 290 (M⁺-MeOH; 0.01); 197 (0.63); 182
(0.35); 126 (7.99); 125 (100); 105 (4.84);
91 (1.08); 77 (5.49); 70 (3.93); 56 (31.39).

(S)-(+)-1-(3'-Metil-2'-ciclohexen-1'-ilidenamino)-2-(1-metoxi-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (11b; mezcla E/Z)

2.82g (1.0 x 10⁻² moles) de hidrazina (S-11)

1.1g (1.0 x 10⁻² moles) de 3-metil-2-ciclohexenona

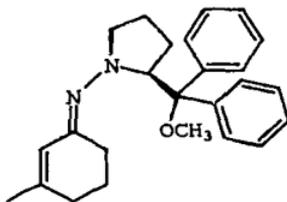
Procedimiento: Los reactivos se mezclaron en presencia de 2g de
mallas moleculares de 4A y 10ml de éter.

Tiempo y temperatura de reacción: 7 días a temperatura ambiente.

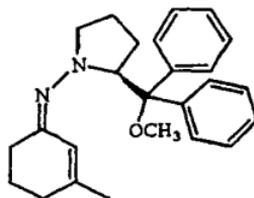
Purificación: Al término de la reacción se filtraron las mallas
moleculares, se evaporó el disolvente y el residuo
aceitoso se calentó al vacío (0.2 mm Hg) a 50°C durante una hora.

La mezcla de isómeros obtenida se separó por cromatografía: 25-30g
de SiO₂ /g de mezcla; columna de 4cm de diámetro; eluyente: éter
de petróleo / éter 7:3 (≥ 1f).

Rendimiento: 72% (2.0g de isómero E + 0.69g de isómero Z).



(E-11b)



(Z-11b)

(2S,1'E)-(+)-1-(3'-Metil-2'-ciclohexen-1'-ilidenamino)-2-(1-metoxi-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (E-11b)

$R_f = 0.76$ (SiO₂; pentano/éter 1:1) $[\alpha]_D^{25} = +563.5^\circ$ (c= 1.04; CHCl₃)

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3100-3070-3040, 2940-2870(s.br.), 2840, 1640-1630(s), 1600-1585(w), 1500(s), 1450(s.br.), 1380, 1350-1335(w), 1250(w), 1190, 1150, 1080(s.br.), 1035, 970, 930-910-890, 760(s), 700, 650 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : 1.81 (s.a., 3H, CH₃-C(sp²)); 1.1-2.9 (m, 12H, CH₂-CH₂.pi; CH₂-CH₂-CH₂.ciclohex.; CH₂N) 3.0 (s, 3H, CH₃O); 4.68 (dd, 1H, J₁ \cong 4.5Hz; J₂ \cong 9Hz;

CHN): 5.96 (s.a., 1H, (E)HC(sp²)); 7.1-7.6 (m, 10H, CH fenil) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ : 24.15 [CH₃-C(sp²)]; 22.31, 24.22, 26.84(?), 26.98, 30.60 [CH₂; CH₂-CH₂.pi; (Z)CH₂-C=N; CH₂-C(sp²)]; 51.19(CH₃O); 56.83(CH₂N);

70.88 (CHN); 85.54 (CO); 124.00 [(E)HC(sp²)C=N]; 126.64, 126.71,

126.84, 126.98, 129.59, 129.97 [CH fenil (para.orto.meta)];

142.78, 143.50 (C, fenil); 145.74 [C(sp²)]; 161.81 (C=N) ppm.

EM M⁺ calc. 374.5248

m/e (% intens. rel.): 235 (0.32; C₁₇H₁₇N); 197 [2.43; (C₈H₅)₂COMe]

182 [1.31; (C₈H₅)₂CO]; 178 (13.79); 177

(100; M⁺-197); 165 (1.26; C₁₃H₉); 152 (0.92; C₁₂H₈); 121 (4.6;

C₇H₉N₂); 115 (1.13; C₉H₇); 109 (2.53); 108 (24.73; C₇H₁₀N); 106

(1.53); 105 (11.31; C₈H₅CO); 93 (7.14; C₈H₇N); 91 (4.29; C₇H₇); 81

(27.28; C₈H₇N); 77 (13.35; C₈H₅); 70 (6.62; C₆H₁₀N); 65 (2.49;

C₅H₅); 53 (8.12; C₃H₃N); 41 (13.37; CH₃CN).

(2S,1'Z)-(+)-1-(3'-Metil-2'-ciclohexen-1'-ilidenamino)-2-(1-metoxi-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (Z-11b)

$R_f = 0.55$ (SiO₂; pentano/éter 1:1) $[\alpha]_D^{25} = +342.2^\circ$ (c = 1.0; CHCl₃)

Datos espectroscópicos:

IR similar al del isómero (E-11b).

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : 1.81 [s.a., 3H, CH₃-C(sp²)]; [1.0-1.93 (m, 5H) y 1.96-2.7 (m, 7H, CH₂-CH₂, pi; CH₂-CH₂-CH₂, ciclohex.:CH₂N)]; 3.0 (s, 3H, CH₃O); 4.6 (dd, 1H, J₁ \cong 4.5Hz; J₂ \cong 9Hz:CHN); 6.33 [s.a., 1H, (Z)HC(sp²)]; 7.1-7.6 (m, 10H, CH fenil) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ : 24.63 [CH₃-C(sp²)]; 22.82, 24.01, 27.21, 30.85, 31.39 [CH₂: CH₂-CH₂, pi; (E)CH₂-C=N; CH₂-C(sp²)]; 51.14 (CH₃O); 58.17 (CH₂N); 70.10 (CHN); 85.78 (CO); 118.44 [(Z)HC(sp²)C=N]; 126.61, 126.73, 126.86, 129.79, 130.11 (CH fenil); 142.45, 143.36 (C, fenil); 148.00 [C(sp²)]; 159.53 (C=N) ppm.
EM similar al del isómero (E-11b).

(S)-1-(Metiletililidenamino)-2-(1-hidroxi-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (S-12a)

1g (3.73 x 10⁻³ moles) de hidrazina (S-12)

10ml de acetona

Procedimiento: PGT # 1.1

Tiempo y temperatura de reacción: 1/2 hora a temperatura ambiente.

Purificación: Recristalización de éter-pentano.

Rendimiento: 1.1136g (97%) de cristales color crema.

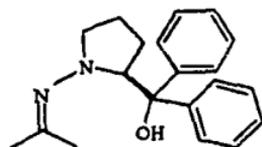
P_f: 74-76°C (éter-pentano)

Datos espectroscópicos:

IR (CHCl_3): 3680(w), 3440(br.), 3100-3030(s), 2950(br.), 1650(w),
1600(w), 1495, 1450-1430, 1380-1365, 1220(s), 1130(w),
1085(w), 1040, 1010(w), 930(w), 760(s.br.), 710(s), 670(s) cm^{-1}

RMN- ^1H (CDCl_3 , TMS) δ : [1.4 (s, 3H) y 1.6 (s, 3H) $\text{CH}_3\text{-C}(\text{sp}^2)\text{CH}_3$];
1.65-2.0 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, pi); 2.43-2.75 (m, 1H)
y 2.83-3.1 (m, 1H, CH_2N); 4.2 (s.a., 1H, OH);
4.3-4.5 (m, 1H, CHN); [6.9-7.35 (m, 6H) y
7.4-7.63 (m, 4H) 10 x CH.fenil] ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , TMS) δ : 17.77 [(Z) $\text{CH}_2\text{-C=N}$]; 22.98 (CH_2 , pi); 23.77
[(E) $\text{CH}_2\text{-C=N}$]; 26.52(CH_2 , pi); 55.22 (CH_2N);
72.10 (CHN); 77.71 (C-O); 125.11 (2 x CH, fe-
nil, orto); 125.41 (CH, fenil, para); 125.66 (2
x CH, fenil, orto); 125.79 (CH, fenil, para);
126.83 (2 x CH, fenil, meta); 127.58 (2 x CH,
fenil, meta); 145.50, 146.87 (2 x C, fenil);
165.70 (C=N) ppm.



(S-12a)

EM M^+ calc. 308.4224

m/e (% intens. rel.): 309 ($\text{M}^+ + 1$; 0.01); 231 (0.18); 183 (0.49);
182 (0.58); 126 (8.35); 125 (100); 105
(4.99); 91 (0.94); 77 (6.88); 70 (7.64);
56 (38.89); 41 (3.28); 28 (8.68).

(S)-1-(1-Metilpropilidenamino)-2-(1-hidroxi-1,1-difenilmetil)-
pirrolidina (S-12b)

990mg (3.7 x 10⁻³ moles) de hidrazina (S-12)

5ml de butanona

Procedimiento: PGT # 1.1

Tiempo y temperatura de reacción: 1/2 hora a temperatura ambiente

Purificación: Recristalización de pentano.

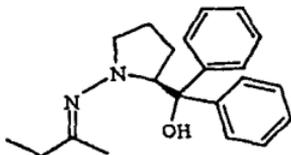
Rendimiento: 1.1g (92.4%) de cristales blancos; P_f: 73°C (pentano)

Datos espectroscópicos:

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 0.67 (t, 3H, CH₃-CH₂); 1.6 [s, 3H, (Z)CH₃-C=N];
1.6-2.2 (m, 6H, Me-CH₂; CH₂-CH₂, pi); 2.45-2.75
(m, 1H) y 2.85-3.1 (m, 1H, CH₂N); 4.1-4.6 (m, 2H

CHN:OH); 6.9-7.35 (m, 6H) y 7.4-7.65 (m, 4H, 10 x CH, fenil) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 10.65 (CH₃-CH₂); 16.58 [(Z)CH₃-C=N]; 23.48,
27.16 (CH₂-CH₂, pi); 31.42 (CH₂-Me); 55.75
(CH₂N); 72.61 (CHN); 78.19 (C-O); 125.59
(2 x CH, fenil, orto); 125.81 (CH, fenil, pa-
ra); 126.10 (2 x CH, fenil, orto); 126.18
(CH, fenil, para); 127.30 (2 x CH, fenil,
meta); 127.97 (2 x CH, fenil, meta); 146.10
y 147.48 (2 x C, fenil); 169.20 (C=N) ppm.



(S-12b)

EM M⁺ calc. 322.4492

m/e (% intens. rel.): 323 (M⁺+1; 0.03); 322 (M⁺; 0.03); 305 (0.01)
245 (0.19); 182 (0.69); 140 (9.31); 139
(100); 105 (4.53); 91 (0.38); 77 (5.31);
70 (13.69); 55 (0.98); 42 (46.99).

(S)-1-(1,2-Dimetilpropilidenamino)-2-(1-hidroxi-1,1-difenilmetil)-
pirrolidina (S-12c)

1.072g (4 x 10⁻³ moles) de hidrazina (S-12)

5ml de 3-metil-2-butanona ($\delta=0.803g/ml$; P_{eb}:90-94°C)

Procedimiento: PGT # 1.1

Tiempo y temperatura de reacción: 1 hora a reflujo.

Purificación: Recristalización de pentano.

Rendimiento: 0.821g (61%) de agujas ligeramente amarillas.

P_f: 95-96°C (pentano)

Datos espectroscópicos:

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : [0.65 (d, J \approx 6Hz, 3H) y 0.76 (d, J \approx 6Hz, 3H)
CH₃-CH-CH₃]; 1.6 (s, 3H, (Z)CH₃-C=N); 1.5-2.26
(m, 5H, CH₂-CH₂, pi:CH(Me)₂); [2.43-2.8 (m, 1H) y 2.86-3.16 (m, 1H)
CH₂N]; 4.3-4.66 (m, 2H, CHN:OH); [7.0-7.4m (m, 6H) y 7.43-7.7 (m, 4H)
10 x CH, fenil] ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ : 13.97, 19.47, 19.69 [(CH₃)₂CH; (Z)CH₃-C=N];
23.49, 27.20 (CH₂-CH₂, pi); 36.35 [CH(Me)₂];
55.71 (CH₂N); 72.55 (CHN); 78.10 (C-O); 125.54, 125.77, 126.12,

127.36, 127.92 (10 x CH, fenil); 146.22, 147.59 (2 x C, fenil);

EM M⁺ calc. 336.476 171.52 (C=N) ppm.

m/e (% intens. rel.): 336 (0.03); 319 (0.02); 259 (0.21); 182

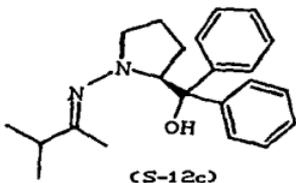
(1.51); 165 (0.74); 154 (10.4); 153 (100);

139 (2.14); 125 (4.41); 105 (8.81); 91

(1.85); 84 (1.46); 77 (10.14); 70 (20.71);

69 (2.12); 68 (2.49); 56 (2.30); 43 (17.53);

42 (66.12); 41 (8.49); 28 (5.77).



PGT #2 Obtención del Anión α -Litio Aza-Alílico de Hidrazonas

En un matraz redondo provisto de tubo lateral para septum (capuchón de hule), magneto para agitación, secado por calentamiento al vacío y purgado con argón, se inyectó lo siguiente:

A temperatura ambiente.-

a) 0.8-1.0ml (por mmol de diisopropilamina) de disolvente anhidro (THF o éter etílico).

b) 1.2 equiv. mol. (respecto a la hidrazona) de diisopropilamina. A 0°C (baño de hielo).-

c) Gota a gota, 1.1-1.2 equiv. molares (respecto a la hidrazona) de n-BuLi/hexano (aprox. 1.6M).

A -78°C (baño de hielo seco en metanol).-

d) Gota a gota, una solución de la hidrazona en THF o éter etílico (0.5-2ml/mmol de hidrazona).

La mezcla de reacción se agitó entre -78°C y 0°C durante el tiempo indicado en cada caso particular.

PGT #3 Aislamiento de Productos de Reacción

Después de 5-10 min. de agitación sin baño de hielo seco, estando la mezcla aún relativamente fría, se trabajó la reacción de la siguiente manera: se decantó la fase orgánica y se concentró en evaporador rotatorio. La fase acuosa se extrajo con éter (1.5-2 veces la cantidad de THF empleada en la reacción) y el residuo de la fase orgánica se volvió a disolver con este extracto. La solución obtenida se secó con Na_2SO_4 o MgSO_4 y el éter se evaporó en evaporador rotatorio. El producto crudo se purificó por cromatografía en

columna y/o se destiló a presión reducida.

PGT #4 Obtención de α -Sulfinil Hidrazonas

La solución obtenida según el PGT #2 se enfrió a -78°C y se le inyectó gota a gota una solución en THF de 0.5 equiv. molares (respecto a la hidrazona) de p-toluensulfinato de mentilo (3.0ml de THF /mmol de sulfinato) o 1 equiv. molar de p-toluensulfinato de metilo (1.5ml de THF /mmol de sulfinato). La mezcla se agitó 30 min. a -78°C y la reacción se interrumpió añadiendo una solución acuosa saturada de NH_4Cl (1-2ml/mmol de hidrazona); se trabajó según se indica en el PGT #3 (ver página anterior).

(R_s, 2S)-(+)-1-[1'-(4-Metil-bencensulfinilmetil)-etilidenaminol]-2-metoximetil-pirrolidina (2S-13)

1.36g (8×10^{-3} moles) de hidrazona (S-3a)

1.176g (4×10^{-3} moles) de (S)-(-)-p-toluensulfinato de mentilo

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -194.4^{\circ} \quad (c = 1.0; \text{acetona}).$$

Procedimiento: PGT # 2 (pág. precedente), agitando la solución del anión obtenido 4 horas a 0°C y continuando luego según el PGT #4 (ver arriba).

Purificación: Cromatografía en columna de 3cm de diámetro; 25-30g de SiO_2 /g de producto crudo; eluyente: éter (elución de mentol e hidrazona recuperada) y éter/THF 4:1 (elución del producto deseado).

Rendimiento: 1.09g (88.5%) de un aceite ligeramente amarillo.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +434^{\circ} \quad (c = 1.5; \text{CHCl}_3).$$

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3060-3020(sh.), 2980-2930-2880-2840 (s.br.),

2740(w), 1650-1600-1560, 1500(s), 1460-1450(s);

1400, 1370(s), 1310(w), 1270(w), 1200(s), 1130-

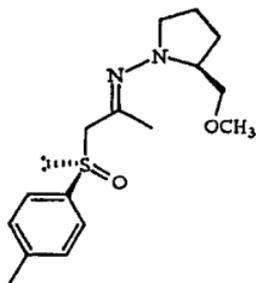
1090-1050(s), 1020(s), 975, 925, 820(s) cm^{-1}

RMN- 1H ($CDCl_3$, TMS) δ : 1.5-2.0 (m, 4H, CH_2-CH_2 , pi); 1.93 (s, 3H, $CH_3-C=N$); 2.1-2.3 (m, 1H, H-CHN); 2.42 (s, 3H, CH_3-Ph); 3.0-3.5 (m, 4H, 2 x CHN, CH_2O); 3.34 (s, 3H, CH_3O); 3.72 (d, 2H, $OS-CH_2C=N$); 7.33 [d, $J \cong 9Hz$, 2H (orto a CH_3Ph); 7.5 [d, $J \cong 9Hz$, 2H (orto a $OS-Ph$)] ppm.

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, TMS) δ : 20.33 y 21.43 ($CH_3Ph, CH_3-C=N$); 22.82, 26.80 (CH_2-CH_2 , pi); 54.73 (CH_2N); 59.20 (CH_3O); 66.22 ($OS-CH_2C=N$); 66.55 (CHN); 75.55 (CH_2O); 124.65 y 129.80 (4 x CH, fenil); 140.15 y 141.61 (2 x C, fenil); 151.42 (C=N) ppm.

EM M^+ calc. 308.4378

m/e (% intens. rel.): 308 (0.01; M^+); 293 (0.2; M^+-15); 292 (0.1; M^+-16); 263 (4.85; M^+-45); 247 [2.31; (M^+-16)-15]; 170 (12.61); 169 (100; M^+-139); 139 (3.47; $CH_3-Ph-SO$); 125 [80.1; (CH_2) $_2C=N-N$ (pi)]; 96 (8.31; $C_5H_8N_2$); 91 (1.76; C_7H_7); 70 (16.23; pi); 55 [12.01; $CH_3(C=N)CH_2$]; 45 (8.92; CH_3OCH_2).



(2S-13)

(R_s, 2R)-(-)-1-[1'-(4-Metil-bencensulfinilmetil)-etilidenamino]-2-metoximetil-pirrolidina (2R-13)

3.4g (2.0 x 10⁻² moles) de hidrazona (R-3a)

2.94g (1.0 x 10⁻² moles) de (S)-(-)-p-toluensulfinato de mentilo

[α]_D²⁵ = -198° (c = 1.0; acetona) ^{180°}.

Procedimiento: PGT # 2 (pág. 112), agitando la solución del anión obtenido 4 horas a 0°C y continuando luego según el PGT #4.

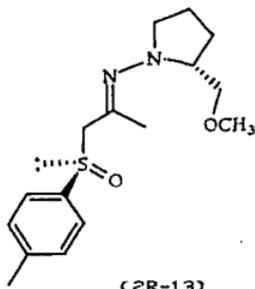
Purificación: Cromatografía en columna de 4.5cm de diámetro; 25-30g de SiO₂ /g de producto crudo; eluyente: eter (elución de mentol e hidrazona recuperada) y eter/THF 4:1 (elución del producto deseado).

Rendimiento: 2.8g (90%) de un líquido espeso amarillo.

[α]_D²⁵ = -394.3° (c = 1.0; CHCl₃).

Datos espectroscópicos: IR y EM similares a los del epímero (2S-13)

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 1.5-2.1 (m, 4H, CH₂-CH₂, pi); 1.90 (s, 3H, CH₃-C=N); 2.2-2.7 (m, 1H, H-CHN); 2.4 (s, 3H, CH₃-Ph); 3.0-3.5 (m, 4H, 2 x CHN, CH₂O); 3.33 (s, 3H, CH₃O); 3.63 (s, a., 2H, OS-CH₂C=N); 7.33 [d, J = 9Hz, 2H (CH orto a CH₃Ph)]; 7.5 [d, J = 9Hz, 2H (CH orto a OS-Ph)] ppm.



(2R-13)

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 20.48 y 21.40 (CH₃Ph, CH₃-C=N); 22.85, 26.64 (CH₂-CH₂, pi); 54.79 (CH₂N); 59.25 (CH₃O); 66.27 (CHN); 66.94

(OS-CH₂C=N); 75.61 (CH₂O); 124.50 y 129.92 (4 x CH, fenil); 140.60 y 141.73 (2 x c, fenil); 151.89 (C=N) ppm.

(R_s, 2S)-(+)-1-[1-(4-Metil-bencensulfinilmetil)-etilidenamino]-
2-(1-metoxi-1-metiletil)-pirrolidina (2S-14)

1.6g (8.08 x 10⁻³ moles) de hidrazona (S-8a)

1.2g (4.08 x 10⁻³ moles) de (S)-(-)-p-toluensulfinato de mentilo
 $[\alpha]_D^{25} = -198^{\circ}$ (c= 1.0; acetona) ⁽⁸⁰⁾.

Procedimiento: PGT # 2 (pág. 112), agitando la solución del anión obtenido de -78°C a 0°C durante 4 horas y continuando luego según el PGT #4 (pág. 113). Se obtuvieron 2.8g de producto crudo.

Purificación: Cromatografía en columna de 3cm de diametro; 20g de SiO₂ /g de producto crudo; eluyente: éter (elución de mentol e hidrazona recuperada) y éter/THF 4:1 (elución del producto deseado).

Rendimiento: 1.3g (96.7%) de un aceite espeso amarillo claro.
 $[\alpha]_D^{25} = +595^{\circ}$ (c= 1.05; CHCl₃).

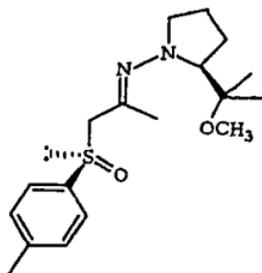
La hidrazona recuperada se destiló a presión reducida para obtener 0.85g de material con pureza (croma. gas.) de: 97%

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3050(sh.), 2900-2880(s.br.), 2840, 1660-1600(w),
1500, 1470-1440, 1405, 1385-1370(s), 1310(w), 1270,
1190-1160-1130, 1090-1060(s), 1020, 940(w), 890(w),
820(s), 770-740-715 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 1.06 [s, 6H, (CH₃)₂C]; 1.53-2.06 (m, 4H, CH₂-CH₂ pi); 1.96 (s, 3H, CH₃-C=N); 2.15-2.5 (m, 1H, H-CHN); 2.41 (s, 3H, CH₃-Ph); 3.0-3.3 (m, 1H, H-CHN); 3.2 (s, 3H, CH₃O); 3.46 (m, 1H, CHN);

3.7 (s, 2H, OS-CH₂C=N); 7.3 [d, J \cong 9Hz, 2H (CH orto a CH₃Ph)]; 7.5 [d, J \cong 9Hz, 2H (CH orto a OS-Ph)] ppm.
 RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ : 20.27 (CH₃Ph) 21.16, 21.36, 23.17 [(CH₃)₂C; CH₃-C=N]; 24.61, 25.46 (CH₂-CH₂, pi); 49.44 (CH₃O); 56.77 (CH₂N); 65.93 (OS-CH₂C=N); 73.46 (CHN); 77.31 (C-O) 124.50 y 129.77 (4 x CH, fenil); 140.27 y 141.48 (2 x C, fenil); 151.53 (C=N) ppm.
 EM M⁺ calc. 336.4914



(2S-14)

m/e (% intens. rel.): 336 (0.4; M⁺); 321 (0.12; M⁺-15); 320 (0.08 M⁺-16); 279 [1.35; M⁺-(28+30)+1]; 263 (1.46; M⁺-73); 247 [2.52; (M⁺-16)-73]; 198 (11.49); 197 (100; M⁺-139); 139 (2.78; CH₃-Ph-SO); 125 [99.09; (CH₃)₂C=N-N-(pi)]; 96 (7.48; C₅H₈N₂); 91 (2.85; C₇H₇); 84 (6.22; C₆H₅NO); 73 [29.46; (CH₃)₂C-OCH₃]; 70 (17.94; pi); 55 [9.90; CH₃(C=N)CH₂].

(R_s, 2R)-(-)-1-[1-(4-Metil-bencensulfinilmetil)-etilidenamino]-2-(1-metoxi-1-metiletil)-pirrolidina (2R-14)

1.6g (8.08 x 10⁻³ moles) de hidrazona (R-8a)

1.2g (4.08 x 10⁻³ moles) de (S)-(-)-p-toluensulfinato de mentilo

[α]_D²⁵ = -198° (c = 1.0; acetona) (60°)

Procedimiento: PGT # 2 (pág. 112), agitando la solución del anión obtenido de -78°C a 0°C durante 4 horas y continuando luego según el PGT #4 (pág. 113). Se obtuvieron 2.79g de producto crudo.

Purificación: Cromatografía en columna de 4cm de diámetro; 50-60g de SiO₂ /g de producto crudo; eluyente: éter /THF 5:1.

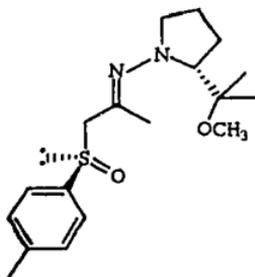
Rendimiento: 1.337g (97.5%) de un aceite amarillo claro.

$[\alpha]_D^{25} = -428.4^\circ$ (c= 1.07; CHCl₃).

Datos espectroscópicos: IR y EM similares a los del epímero (2S-14)

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 1.01 [s, 6H, (CH₃)₂C]; 1.5-2.1 (m, 4H, CH₂-CH₂, pi); 1.89 (s, 3H, CH₃-C=N); 2.26-2.63 (m, 1H, H-CHN); 2.36 (s, 3H, CH₃-Ph); 3.1-3.7 (m, 2H, H-CHN; CHN); 3.16 (s, 3H, CH₃O); 3.62 (d, 2H, OS-CH₂C=N); 7.3 [d, J≅ 9Hz, 2H (CH orto a CH₃-Ph)]; 7.5 [d, J≅ 9Hz, 2H (CH orto a OS-Ph)] ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 20.45 (CH₃Ph) 21.30, 21.37, 23.04 [(CH₃)₂C; CH₃-C=N]; 24.59, 25.62 (CH₂-CH₂, pi); 49.39 (CH₃O); 56.82 (CH₂N); 56.65 (OS-CH₂C=N); 73.19 (CHN); 77.37 (C-O) 124.35 y 129.89 (4 x CH, fenil); 140.72 y 141.60 (2 x C, fenil); 151.99 (C=N) ppm.



(2R-14)

Nota: Se prepararon las mezclas epiméricas (R_S, 2R)/(S_S, 2R) y (R_S, 2S)/(S_S, 2S) a partir de 1.98g (1 x 10⁻² moles) de las hidrazonas (R-8a) y (S-8a) y 1 equiv. molar de p-toluensulfinato de metilo. La presencia de ambos epímeros en cada par se observó en los espectros de RMN-¹³C, en donde también se observó que se obtuvo un pequeño exceso (≤ 10%) de los epímeros (R_S, R) y (S_S, S) en cada caso.

Obtención de una α -Tiohidrazona

(S)-(+)-1-(1-Metiltiometil-etilidenamino)-2-(1-metoxi-1-metiletil)- pirrolidina (S-15)

1.98g (1 x 10⁻² moles) de hidrazona (S-8a) en 20ml de THF.

0.5ml (1.11 equiv. mol.) de disulfuro de dimetilo (Me₂S₂):

$$\delta = 1.046g/ml$$

Procedimiento: PGT #2 (pág. 112) para preparar el anión de la hidrazona. Después de 2.5 horas de agitación a 0°C se inyectó el disulfuro de dimetilo a -78°C y la mezcla se dejó con el baño de hielo seco durante una noche (calentamiento gradual a temperatura ambiente) ¹⁷⁰. La reacción se interrumpió añadiendo 10ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl a la mezcla de aspecto lechoso. Se separaron las fases trabajando en la campana (la mezcla tiene un olor muy desagradable) y la acuosa se extrajo con éter (3 x 10ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el éter se evaporó para dejar un residuo aceitoso amarillo.

Purificación: Destilación al vacío.

P_{ob.} (Kugelrohr): 120°C (0.01 mm Hg)

Rendimiento: 1.89g (77.5%)

Pureza (Croma. gas.): 93%

$$\alpha_D^{25} = +543^\circ \text{ (puro).}$$

Datos espectroscópicos:

IR (película): 2970-2910-2870(s.br.), 2830, 1620(w), 1470-1460,

1440-1415, 1380-1360(s), 1270(w), 1230(w), 1185-

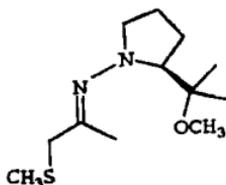
1150-1130(s), 1080(s), 1050(sh.), 970(w), 940(w), 880(w), 820 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 1.07 (s, 6H, (CH₃)₂CO); 1.6-2.1 (m, 4H, CH₂-CH₂, pi); 2.03 (s, 6H, CH₃S; CH₃C=N); 2.3-2.6 (m, 1H H-CHN); 3.1-3.63 (m, 4H, S-CH₂C=N; 2 x CHN); 3.2 (s, 3H, CH₃O) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 14.48 y 16.63 (CH₃S; CH₃C=N); 21.33 y 23.21 [(CH₃)₂CO]; 24.49 y 25.67 (CH₂-CH₂, pi); 41.09 (S-CH₂C=N); 49.48 (CH₃O); 56.54 (CH₂N); 73.19 (CHN); 77.58 (C-O); 159.51 (C=N) ppm.

EM M⁺ calc. 244.3944

m/e (% intens. rel.): 246 (0.31; M⁺+2); 245 (0.83; M⁺+1); 244 (5.5; M⁺); 229 (0.8; M⁺-15); 213 (0.43; M⁺-31); 197 (0.67; M⁺-SMe); 171 (100; M⁺-73); 125 [4.41; M⁺-(46+73)]; 102 [8.28; Me(C=N)-CH₂SMe]; 96 (1.53; C₅H₈N₂); 73 [8.78; (Me)₂C-OMe]; 70 (5.45; pi); 61 (75.76; CH₂SMe); 55 (5.61); 41 (10.63).



(S-15)

PGT #5 Obtención de β -Hidroxi α -Sulfinil Hidrazonas Quirales

La α -sulfinil hidrazona se disolvió en THF (4-6ml/mmol de hidrazona) y la solución se enfrió con baño de hielo seco en metanol.

A -78°C se inyectó:

- a) 1.1 equiv. mol. de n-BuLi/hexano (aprox. 1.6M) para formar el anión. La solución amarilla resultante se agitó 30 min.
- b) 5 equiv. mol. del aldehído. La mezcla se agitó a -78°C otros 10 min.

La reacción se interrumpió añadiendo 5-10ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se trabajó de acuerdo al PGT #3 (pág. 112).

(R₂,2S)-1-(3-Hidroxi-2-(4-metil-bencensulfinil))-1,4,4-trimetilpentilidenamino]-2-metoximetil-pirrolidina (2S-13a)

1.123g (3.65×10^{-3} moles) de α -sulfinilhidrazona (2S-13)

2ml (\cong 5 equiv. mol.) de aldehído piválico

Procedimiento: Formación de la solución anaranjada del anión de la hidrazona y condensación según el PGT #5.

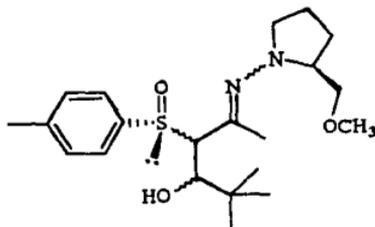
Rendimiento: 1.25g (87%) de un aceite amarillo muy espeso que se empleó sin mayor purificación en la siguiente reacción.

Nota: Mediante IR se verificó la ausencia de aldehído. En el espectro de resonancia magnética de protones se observaron señales (de 0.9 a 1.4 ppm δ) que probablemente pertenecen a otros diastereoisómeros de la mezcla.

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3360(s.br.), 3060-3020(sh.), 2950-2870-2830(s.br.),
2740(w), 1650(w)-1600-1560-1540. 1490-1475-1460-
1450-1430(s), 1400, 1360(s), 1300(w), 1250(w),
1200-1180, 1130-1100(s.br.), 1050-1025(s.br.), 970.
940-910-890(w), 810(s) cm^{-1}

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : 0.8 [s, 9H, (CH₃)₃C]; 1.5-2.1 (m, 4H, CH₂-CH₂



(2S-13a)

pi); 2.2 (s, 3H, CH₃-C=N); 2.26-2.7
(m, 1H, H-CHN); 2.4 (s, 3H, CH₃-Ph);
3.3 (s, 3H, CH₃O); [3.0-3.8 (m, 5H) y
3.96-4.2 (m, 1H) CH₂O]; 2 x CHN: OH:
CHOH]; 5.8 (m, 1H, OS-CH₂-C=N); 7.33
(d, 2H, J \cong 8Hz, orto a CH₃-Ph); 7.63
(d, 2H, J \cong 8Hz, orto a OS-Ph) ppm.

(R_s, 2R)-1-[3-Hidroxi-2-(4-metil-bencensulfinil)-1,4,4-trimetilpen-
tilidenamino]-2-metoximetil-pirrolidina (2R-13a)

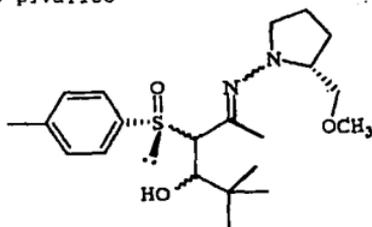
1.015g (3.295 $\times 10^{-3}$ moles) de α -sulfinilhidrazona (2R-13)

1.8ml (\cong 5 equiv. mol.) de aldehído pivalico

Procedimiento: Ver PGT #5

(como el experimento anterior).

Rendimiento: 1.274g (98%) de una
mezcla isomérica cuyos datos es-
pectroscópicos resultaron simila-
res a los de la mezcla del expe-
rimento anterior.



(2R-13a)

(R_s, 2S)-1-[3-Hidroxi-2-(4-metil-bencensulfinil)-1,4,4-trimetilpen-
tilidenamino]-2-(1-metoxi-metiletil)-pirrolidina (2S-14a)

1.10g (3.27 x 10⁻³ moles) de α-sulfinilhidrazona (2S-14)

1.8ml (≅ 5 equiv. mol.) de aldehido píválico

Procedimiento: Ver PGT #5.

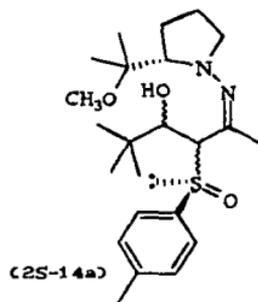
Rendimiento: 1.265g (91%)

de un aceite muy espeso:

0.395g del producto crista-
lizaron de éter en forma de
prismas pequeños blancos.

P_f: 120°-122°C (éter)

[α]_D²⁵ = +296° (c = 1.02; CHCl₃).



Del aceite se incluye a continuación solo el espectro de infrarrojo
porque se trata del mismo producto (probablemente con más isómeros).

IR (película): 3360(s.br.), 3060-3020(sh.)-2960-2870-2810(s.br.),
1650-1600-1560(w), 1500, 1480-1470-1460-1450-1440,
1380-1365(s), 1200-1150, 1130, 1090-1050-1020(s.
br.), 935(w), 820 cm⁻¹

Datos espectroscópicos de los cristales:

IR (KBr): 3340(s), 3080-3060-3020(sh.)-3000-2990-2980-2950-2880-
2830(s), 1655-1600(w), 1490, 1470-1450-1440, 1415, 1400,
1380-1370(s), 1300(w), 1270(w), 1210-1200, 1180-1170-
1150-1135-1120, 1100-1080(s), 1050(s), 1030-1020, 1000,
910-900(w), 850(w), 820-800, 770(w) cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 0.96 [s, 9H, (CH₃)₃C]: [1.03 (s, 3H) y 1.06 (s, 3H) (CH₃)₂CO]: 1.36 (s, 3H, CH₃C=N): 1.56-1.9 (m, 4H, CH₂-CH₂, pi): 1.9-2.5 (m, 1H, H-CHN): 2.4 (s, 3H, CH₃-Ph): 2.86-3.3 (m, 1H, H-CHN): 3.18 (s, 3H, CH₃O): 3.43 (d, 1H, J ≅ 1.5 Hz, OH): 3.56 (dd, 1H, J₁ ≅ J₂ ≅ 8 Hz, CHN): 4.16 (dd, 1H, J₁ ≅ 1.5 Hz, J₂ ≅ 9 Hz, CHO): 5.45 (d, 1H, J ≅ 9 Hz, CH-SO): 7.26 (d, 2H, J ≅ 8 Hz, orto a CH₃Ph): 7.6 (d, 2H, J ≅ 8 Hz, orto a OS-Ph) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 20.68 (CH₃Ph): 21.53, 21.87 y 22.88 [CH₃C=N, (CH₃)₂CO]: 24.50 y 26.25 (CH₂-CH₂, pi): 26.97 [(CH₃)₃C]: 36.15 (Me₃C): 49.06 (CH₃O): 56.44 (CH₂N): 74.38, 74.57 y 77.58 (CHN: CHO: CH-SO): 77.28 (C-O): 126.47 y 129.63 (4 x CH fenil): 140.00 y 142.46 (2 x C fenil) 151.51 (C=N) ppm.

EM M⁺ calc. 422.6248

m/e (% intens. rel.): 423 (0.01; M⁺+1): 365 (0.31; M⁺-57): 349 (0.19; M⁺-73): 283 (32.2; M⁺-139): 282 [12.65; M⁺-(139+1)]: 278 (3.96; M⁺-144): 251 [20.85; M⁺-(139+1+31)]: 227 [10.41; (M⁺+1)-(139+57)]: 211 [24.82; (M⁺+1)-(139+73)]: 210 [13.68; M⁺-(139+73)]: 209 [100; M⁺-(139+1+73)]: 197 (10.82; C₁₁H₂₁N₂O): 193 (2.37; C₁₂H₂₁N₂): 153 (7.96; C₈H₁₃N₂O): 140 (24.73 C₈H₁₄NO): 139 (10.11; CH₃Ph-SO): 125 [13.23; (Me)₂C=N-N=CH(CH₂)₃]: 123 (6.37; C₇H₁₁N₂): 110 (14.43; C₅H₈N₂O): 98 (7.75; C₈H₁₀O): 92 (15.42): 91 (10.88; C₇H₇): 86 (7.33; C₆H₉CHO): 84 (6.47; C₆H₈NO): 73 [9.92; (CH₃)₂C=OCH₃]: 70 [40.14; -N=CH(CH₂)₃-]: 57 [26.30; (CH₃)₃C]: 41 (11.40).

(R_s, 2R)-1-(3-Hidroxi-2-(4-metil-bencensulfinil)-1,4,4-trimetilpentilidenamino)-2-(1-metoxi-metiletil)-pirrolidina (2R-14a)

1.21g (3.6 x 10⁻³ moles) de α-sulfinilhidrazona (2R-14)

2ml (≅ 5 equiv. mol.) de aldehido pivalico

Procedimiento: Ver PGT #5.

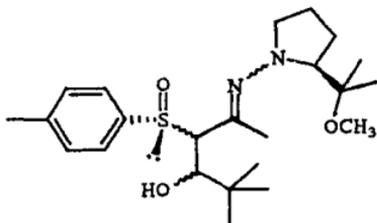
Rendimiento: 1.411g (93%) de un aceite casi sólido amarillo claro.

Datos espectroscópicos:

IR (película): Como el del compuesto inmediato anterior.

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 0.7 y 0.9 [s, 9H, (CH₃)₃C]; 1.03 (s), 1.06 (s), 1.1 (s), y 1.16 (s) (CH₃)₂CO; 1.5-2.0 (m, 4H, CH₂-CH₂, pi); 1.9 (s, 1H, OH); 2.06 (s, 3H CH₃C=N); 2.4 (s, 3H, CH₃-Ph); 2.5-2.93 (m, 1H, H-CHN); 3.1-3.7 (4H, 2 x CHN, CHO, CH-SO); 3.18 (s, 3H, CH₃O); 7.16-7.83 (m, 4H, CH fenil) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 21.35, 21.54, 21.61 y 21.76 (4 x CH₃); 24.49 y 26.30 (CH₂-CH₂, pi); 26.56 [(CH₃)₃C]; 36.33 (Me₃C); 49.19 (CH₃O); 57.47 (CH₂N); 73.17, 74.62 y 78.93 (CHN, CHO, CH-SO); 77.27 (C-O); 125.64 y 129.79 (4 x CH fenil); 141.14 y 142.33 (2 x C fenil); 156.36 (C=N) ppm.



(2R-14a)

EM similar al del compuesto inmediato anterior.

(2S)-1-[4-Hidroxi-3-metiltio-5,5-dimetil-2-hexilidenaminol-2-(1-metoxi-metiletil)-pirrolidina (S-17)

1.22g (5×10^{-3} moles) de tiohidrazona (S-15) en 10ml de THF.

1.1ml (2 equiv. mol.) de aldehído piválico en 5ml de THF.

Procedimiento: Ver PGT #2 (pág. 112) y PGT #5.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d):

2 1/2 horas a -78°C .

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #5b): Aprox. 20 min. a -95°C . La reacción se interrumpió cuando ya no se observó cambio de color de la mezcla.

Rendimiento: 1.622g (98%) de producto crudo (mezcla isomérica).

Purificación: Para fines analíticos se separó una pequeña porción por cromatografía: 150-160g de SiO_2 / g de mezcla; columna de 3cm de diámetro; eluyente: éter de petróleo / éter 7:3 ($\cong 1$).

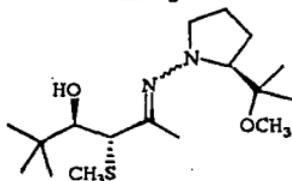
Datos espectroscópicos: (IR y EM de mezcla estereoisomérica)

IR (película): 3420(br.), 2970-2920-2880(s.br.), 2840, 1620(w), 1480-1470-1460(s), 1455-1440-1435-1430, 1400, 1380-1370(s), 1320-1305-1270(w), 1245, 1190-1180, 1165-1150, 1130, 1080(s.br.), 1020, 970(w), 940(w), 900-880(w), 840-820 cm^{-1}

Espectros del componente con $R_f = 0.5$

RMN- ^1H (CDCl_3 , TMS) δ : 1.06 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$]; 1.1 [s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{O}$]; 1.6-2.06 (m, 4H, CH_2-CH_2 , pi); [2.1 (s, 3H) y 2.13 (s, 3H) CH_3S ; $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$]; [2.3-2.7 (m, 1H) y 3.1-3.5 (m, 1H) CH_2N]; 3.23 (s, 3H, CH_3O); 3.35 (d, $J \cong 5\text{Hz}$, 1H, CHS o CHO); 3.5 (dd, $J_1 = J_2 \cong 6\text{Hz}$, 1H, CHN); 3.73 (d, $J \cong 5\text{Hz}$, 1H, CHS o CHO) ppm.

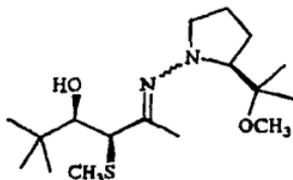
RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 14.07 y 17.7 (CH₃S; CH₃C=N); 21.37 y 23.07 [(CH₃)₂C-O]; 24.31 y 25.75 (CH₂-CH₂.pi); 26.62 [(CH₃)₃C]; 35.62 (Me₃C); 49.91 (CH₃O) 55.21 (CHS); 56.21 (CH₂N); 73.33 (CHN); 77.47 (C-O); 78.2 (CHO); 150.12 (C=N, señal muy débil) ppm.



Espectros del componente con R_f = 0.43

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 0.99 [s, 9H, (CH₃)₃C]; 1.1 [s, 6H, (CH₃)₂C-O]; 1.6-2.0 (m, 4H, CH₂-CH₂.pi); [2.1 (s, 3H) y 2.15 (s, 3H) CH₃S; CH₃C=N]; [2.4-2.76 (m, 1H) y 3.06-3.43 (m, 1H) CH₂N]; 3.2 (s, 3H, CH₃O); 3.3 (d, J ≈ 3Hz, 1H, CHS o CHO); 3.46 (dd, J₁ = J₂ ≈ 6Hz, 1H, CHN); 3.72 (d, J ≈ 3Hz, 1H, CHS o CHO) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 13.65 y 19.58 (CH₃S; CH₃C=N); 21.60 y 22.46 [(CH₃)₂C-O]; 24.39 y 26.07 (CH₂-CH₂.pi); 26.77 [(CH₃)₃C]; 36.48 (Me₃C); 49.54 (CH₃O) 50.49 (CHS); 56.84 (CH₂N); 74.14 (CHN); 77.39 (C-O); 83.57 (CHO) ppm.
(No se observó la señal correspondiente al C=N).



EM M⁺ calc. 330.5278

m/e (% intens. rel.): 332 (0.26; M⁺+2); 331 (0.81; M⁺+1); 330 (M⁺ 3.46); 315 (0.71; M⁺-15); 312 (0.25; M⁺-18); 299 (0.53; M⁺-31); 283 +(6.96; M⁺-47); 273 (3.79; M⁺-57); 267 [0.8; M⁺-(48+31)]; 259 (5.57); 258 (15.3); 257 (100; M⁺-73);

251 [1.9;M⁺-(48+31)]; 244 (7.45;M⁺-86);
 241 [3.03;M⁺-(57+32)]; 239 [2.62;M⁺-(73+
 18)]; 209 [5.72;M⁺-(73+48)]; 173 (3.11);
 172 (5.82); 171 [63.23;M⁺-(86+73)]; 153
 (4.55;M⁺-C₈H₁₃N₂O); 129 (6.69;C₅H₉N₂S);
 123 (4.39;C₇H₁₁N₂); 110 (4.23;C₈H₆N₂O);
 102 (11.48;C₆H₈NS); 91 (13.74;C₂H₃S₂);
 86 [4.72;L-BuCHO]; 73 [12.7;(Me)₂C-OMe];
 70 [11.53;-HN=CH(CH₂)₃-1]; 61 (33.79;MeSCH₂); 57 [24.18;(Me)₃C];
 55 [5.47;Me(C=N)CH₂]; 47 (1.47;CH₃S); 41 (20.25).

PGT #6. Obtención de β-Hidroxi Hidrazonas Quirales

6.1 El producto crudo de la reacción descrita en el PGT #5 (pág. 121) se disolvió en metanol absoluto (10-20ml/mmol de producto) en un matraz de fondo redondo provisto de magneto, y la solución se enfrió entre -30° y -20°C. Entonces se añadieron 6 eq. mol., tanto de NaH₂PO₄, como de 10% Na/Hg recién pulverizada. La mezcla se agito vigorosamente y el curso de la reacción se siguió por C.C.F. A las 24 horas se añadió a -30°C, NH₄Cl en solución acuosa saturada, y después de 15 min. de agitación se filtró la mezcla, se lavaron las sales con CH₂Cl₂, el filtrado se concentró y se mezcló con CH₂Cl₂/H₂O. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, el disolvente se evaporó y el residuo se utilizó sin más purificación en la reacción descrita en el PGT #7 (pág. 156).

6.2 La solución obtenida según se describe en el PGT #2 se enfrió de -78°C a -110°C (según el caso en particular) y se le inyectó aldehído o cetona (1-2 equiv. mol.). Después de cierto tiempo de condensación (ver casos particulares) y si no se indica otra cosa, se agregó una solución acuosa saturada de NH_4Cl (1-2ml /mmol de hidrazona) y la mezcla se trabajó según se indica en el PGT #3 (pág. 112).

(2S) ó (2R)-1-(3-Hidroxi-1,4,4-trimetil-pentilidenamino)-2-metoximetil-pirrolidina (S-16) ó (R-16)

1.25g (3.17×10^{-3} moles) de α -sulfinil β -hidroxí hidrazona (2S-13a) ó 1.26g (3.2×10^{-3} moles) de α -sulfinil β -hidroxí hidrazona (2R-13a)
60ml de metanol absoluto

Procedimiento: PGT #6.1

Rendimiento: 0.811g (100%) de β -hidroxí-hidrazona (S-16) } aceites
0.819g (100%) de β -hidroxí-hidrazona (R-16) } amari-
llas

Estas hidrazonas también se obtuvieron en THF así:

1.36g (8×10^{-3} moles) de hidrazona (S-3a) o (R-3a) según el caso.

1.1ml (1.2 equiv. mol.) de aldehído piválico.

Procedimiento: PGT #2 omitiendo los pasos 2a y 2b (pág. 112) con uso directo de 1.0-1.1 equiv. mol. de n-BuLi/hexano \cong 1.6M mezclado con 15-16ml de THF.

Ver también PGT #6.2.

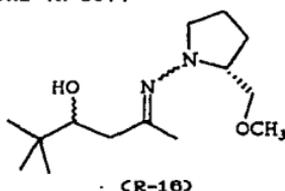
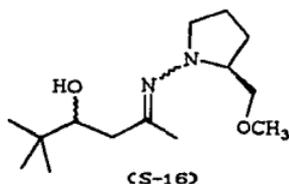
Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d): 4 hrs. a 0°C

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #6.2):

7 min. de -110 a -107°C .

Rendimiento: 1.536g (75%) de β -hidroxi hidrazona (S-16).

1.6g (78%) β -hidroxi hidrazona (R-16).



Datos espectroscópicos:

IR (película): 3465(br.), 2960-2880(s.br.)-2840(sh), 1645, 1490-1470-1460-1440-1430(s.br.), 1370(s), 1310, 1250, 1210-1190, 1135-1100(s.br.)-1075(sh.), 1020, 980, 920 cm^{-1}

(2S) o (2R)-1-(3-Hidroxi-1,4,4-trimetil-pentilidenamino)-2-(1-metoxi-1-metiletil)-pirrolidina (S-18) o (R-18)

1.17g (2.78×10^{-3} moles) de α -sulfinil β -hidroxi hidrazona (2S-14a)

o 1.24g (2.94×10^{-3} moles) de la (2R-14a)

30-35ml de metanol absoluto

Procedimiento: PGT #6.1

Rendimiento: 0.662g (84%) de β -hidroxi hidrazona (S-18)

0.805g (96%) de β -hidroxi hidrazona (R-18)

La β -hidroxi hidrazona (S-18) se preparó también en THF así:

0.594g (3×10^{-3} moles) de hidrazona (S-8a)

0.5ml (1.2 equiv. mol.) de aldehído pivalico.

Procedimiento: PGT #2 (pág. 112) para obtener el anión aza-alílico.

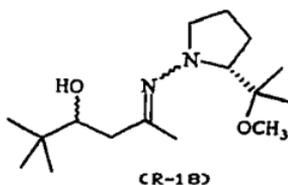
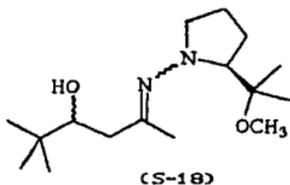
Ver también PGT #6.2.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d):

3 1/2 horas a 0°C y 1/2 hora a -78°C.

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #6.2): 2 min. a -65°C; el color amarillo oro del anión desapareció inmediatamente al añadir el aldehído.

Rendimiento: 0.594g (70%) de producto.



Datos espectroscópicos:

IR (película): 3450(br.), 2980-2930(sh.)-2890-2840(s.br.), 1650.
1485-1475-1470-1460-1450-1440(s), 1385-1375(s),
1310-1275-1255, 1190-1160-1140(s.br.), 1090(s),
1020(s), 990(sh.), 940(w), 910(w), 880(w), 820(w) cm^{-1}

(2S)-1-(3-Hidroxi-1,4,4-trimetil-pentilidenamino)-2-(1-metoxi-1-etilpropil)-pirrolidina (S-19)

1.13g (5×10^{-3} moles) de hidrazona (S-9a)

1.1ml (2 equiv. mol.) de aldehído pivalico.

Procedimiento: PGT #2 (pág. 112) para obtener la solución amarillo limón del anión aza-alílico; seguir con PGT #6.2.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d):

4 horas a 0°C.

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #6.2): 5 min. a -78°C.

Rendimiento: 1.56g (100%) de producto.

$R_f = 0.11$ (SiO_2 : eter de petróleo /eter 1:1)

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3450(br.), 2970-2890-2840(s.br.), 1640. 1485-1475-

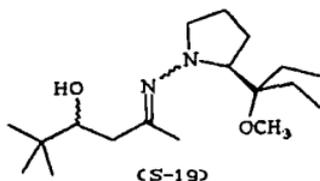
1465-1455(s.br.)-1440(sh.).

1395(sh.)-1380(sh.)-1370(s)-

1340(w), 1300-1275-1250. 1200-1175.

1145-1130. 1090(s). 1040-1015-995.

930. 890 cm^{-1}



(2S)-1-(3-Hidroxi-1,4,4-trimetil-pentilidenamino)-2-(1-metoxi-1--
butilpentil)-pirrolidina (S-20)

1.41g (5×10^{-3} moles) de hidrazona (S-10a)

1.1mf (2 equiv. mol.) de aldehido pivalico.

Procedimiento: PGT #2 (pág. 112) para obtener la solución amarillo
oro del anión aza-alílico en THF; condensación se-
gun el PGT #6.2.

Tiempo y temperatura de meta-
lación (PGT #2d):

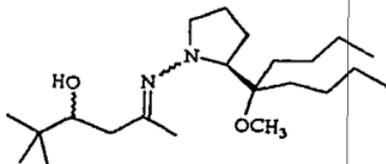
4 horas a 0°C.

Tiempo y temperatura de con-
densación (PGT #6.2):

5 min. a -78°C.

Rendimiento: 1.84g (100%) de producto.

$R_f = 0.31$ y 0.25 (SiO_2 : eter de petróleo /eter 1:1)



Datos espectroscópicos de (S-20):

IR (película): 3425(s.br.), 2980-2920-2860-2820(s.br.), 1630, 1475
-1465-1455-1445-1430(s.br.), 1390(sh.)-1375-
1360(s), 1340, 1290, 1260, 1240, 1195-1180-1165-
1150, 1120-1110, 1080(s), 1000, 980, 935, 900, 880,
870, 840, 765, 730 cm^{-1}

(2S,Z)-1-(3-Hidroxi-1,4,4-trimetil-pentilidenamino)-2-(1-metoxi-
1,1-difenilmetil)-pirrolidina (Z-21)

1.288g (4 x 10⁻³ moles) de hidrazona (S-11a)

0.53ml (1.2 equiv. mol.) de aldehído pivalico puro o en 5ml de THF

Procedimiento: PGT #2 (pág. 112) para obtener la solución verde negro del anión aza-alílico en THF. El anión también se obtuvo directamente con n-BuLi (omisión del paso b del PGT #2). Condensación según el PGT #6.2.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d): 2 horas a -78°C (10 a 15 min. intermedios a 0°C).

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #6.2): 5 min. a -78°C.

Se obtiene el mismo resultado dejando la reacción 45 min. a -78°C.

Rendimiento: 1.587g (97%) de mezcla de isómeros.

Purificación parcial: Al disolver el producto en éter y añadir éter de petróleo cristalizaron 0.5g de compuesto en forma de cristallitos blancos.

R_f = 0.16 (SiO₂; eluyente: éter de petróleo /éter 1:1)

P_f: 151°C (éter/pentanos)

El compuesto cristalino se obtuvo también al hacer reaccionar

1.05g (3.72×10^{-3} moles) de hidrazina (S-11) con 0.586g ($\cong 1.1$ equiv. mol.) de aldol racémico (42) en ciclohexano.

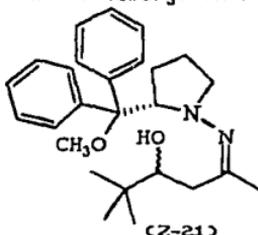
Tiempo y temperatura de reacción: 15 min. a reflujo. También se obtuvieron otros productos que no se caracterizaron.

Datos espectroscópicos:

IR (película): Ver datos del siguiente compuesto.

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : 0.90 [s. 9H. (CH₃)₃C]: 1.3-2.1 (m. 4H. CH₂CH₂. pi): 2.0 (s. 3H. CH₃C=N): 2.1-2.33 (m. 2H. CH₂N) 2.35-2.9 (m. compl.. 3H. CH₂C=N:OH): 3.0 (s. 3H. CH₃O): 3.56 (ddd. J₁ \cong 3Hz; J₂ \cong 6Hz; J₃ \cong 12Hz. 1H. CHO): 4.6 (dd. 1H. J₁ \cong 3Hz; J₂ \cong 9Hz. CHN): 7.16-7.6 (m. 10H. CH. fenil) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ : 24.08 (CH₂): 24.36 [(E) CH₃-C=N]; 25.62 [(CH₃)₃C]; 27.45 (CH₂); 35.03 (Me₃C): 35.3 [(Z) CH₂-C=N]; 51.36 (CH₃O); 56.96 (CH₂N); 71.93 (CHN); 74.89 (CHO); 85.95 (C-O); 126.93, 127.01, 127.18, 129.72, 130.05 (CH. fenil); 141.52, 142.36 (C. fenil); 164.91 (C=N) ppm.



(2S,E)-1-(3-Hidroxi-1,4,4-trimetil-pentilidenamino)-2-(1-metoxi-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (E-21)

Obtenido casi exclusivamente empleando 5 equiv. mol. (respecto a la hidrazona) de aldehído piválico y sin calentar la solución del aza-alil anión a 0°C.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d, pág. 112):

5 horas de -78° a -65°C. (sin calentamiento a 0°C).

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #6.2):

10 min. a -95°C (baño de nitrógeno líquido).

$R_f = 0.92$ (SiO_2 ; eluyente: éter de petróleo /éter 1:1)

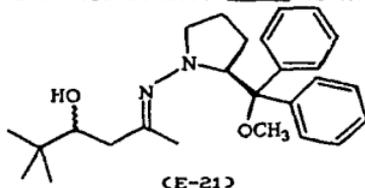
Nota: La muestra de RMN del compuesto cristalino se transformo en este compuesto y se hidrolizó parcialmente después de un día en solución en CDCl_3 a temperatura ambiente.

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3460(br.), 3090-3060-3030, 2950-2870-2830(s.br.),
1635-1625(w), 1600(w), 1490-1475-1465-1455-1440(s)-
1430-1420, 1360(s), 1295, 1240, 1210-1185-1175-1155
1085-1070(s.br.), 1030, 1010-1000, 970(w), 900, 865
-845(w), 760(s), 700, 650 cm^{-1}

RMN- ^1H (CDCl_3 , TMS) δ : 0.95 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$]; 1.8 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 2.95
(PARCIAL) (s, 3H, CH_3O); 3.33-3.73 (m, 1H, CHO); 4.6 (dd,
1H, $J_1 \cong 3\text{Hz}$; $J_2 \cong 9\text{Hz}$, CHN) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , TMS) δ : 19.32 [(Z) $\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}$]; 23.72 (CH_2); 25.92
[(CH_3) $_3\text{C}$]; 27.15 (CH_2); 34.14 (Me_3C); 39.17
[(E) $\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$]; 51.40 (CH_3O); 56.14 (CH_2N);
71.12 (CHN); 75.98 (CHO); 86.02 (C-O);
126.84, 126.92, 129.69, 129.84, 130.06 (CH,
fenil); 141.04, 142.15 (C, fenil); 164.6 (C=N) ppm.



(2S)-1-(3-Hidroxi-1,4,4-trimetil-pentilidenamino)-2-(1-hidroxi-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (S-22)

0.881g (2.8×10^{-3} moles) de hidrazona (S-12a)

0.33ml ($\cong 1.1$ equiv. mol.) de aldehído píválico.

Procedimiento: PGT #2 (pág. 112) con 2 equiv. de amina y n-BuLi para obtener a -78°C la solución verde obscuro del anión aza-alílico en THF; condensación según el PGT #6.2.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d): 2 horas a -78°C (30 min. a 0°C provocó un cambio de color a gris negro que retornó a verde obscuro al volver a enfriar a -78°C).

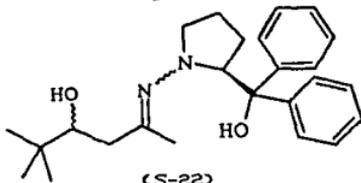
Tiempo y temperatura de condensación (PGT #6.2): 5 min. a -78°C .

La reacción de condensación se interrumpió añadiendo 0.34ml (6×10^{-3} moles) de acético glacial en 5ml de THF a la mezcla, que cambio de verde obscuro a amarillo claro; se concentró al vacío, el residuo se disolvió en éter ($\cong 50\text{ml}$), las sales se filtraron y se lavaron con otros 50ml de éter. El éter se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. Rendimiento: 0.998g (90%) de un aceite amarillo.

$R_f = 0.33$ (SiO_2 : éter de petróleo /éter 1:1)

Datos espectroscópicos:

RMN- ^1H (CDCl_3 , TMS) δ : 0.9 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$]; 1.65 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 1.7-



2.06 (m, 4H, CH_2-CH_2 , pi); 2.1-3.36

(m, compl., 6H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$; CH_2N ; CHO ; OH);

4.2-4.7 (m, 2H, OH ; CHN) 7.06-7.45

(m, 6H, CH fenil); 7.45-7.9 (m, 4H, CH fenil) ppm.

(2S)-1-(4-Hidroxi-4,5-dimetil-2-hexilidenamino)-2-(1-metoxi-1-metiletil)-pirrolidina (S-23)

0.99g (5×10^{-3} moles) de hidrazona (S-8a)

0.55ml (1.03 equiv. mol.) de 3-metil-2-butanona

Procedimiento: Para obtener el anión aza-alílico se siguió el PGT

#2. La condensación se efectuó según el PGT #6.2.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d, pág. 112):

4 horas a 0°C.

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #6.2):

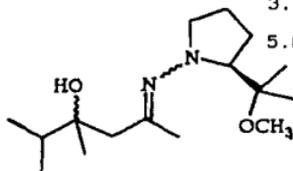
1 a 3 horas a -78°C.

Rendimiento: 1.282g (90%) de un aceite amarillo.

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3420(br.), 3220(br.), 2980(s.br.)-2880-2840,
1635(w), 1475-1465-1455-1445, 1375(s.br.), 1310(w),
1215-1195-1155(s)-1090(s.br.), 1000(w), 940(w) cm^{-1}

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : 0.93 [d.6H, $J \cong 6\text{Hz}$, (CH₃)₂C(sp³)]; 1.06 [s.6H, (ISOMERO (CH₃)₂C-O)]; 1.16 (s.3H, CH₃C-OH); 1.5-2.1 (m. PREDOMINANTE, 4H, CH₂CH₂, pi); 1.96 (s.3H, CH₃C=N); 2.13 (d. probablemente 1H, $J_{AB} \cong 12-14\text{Hz}$, H_BCHC=N); 2.25-2.7 (m, 1H, es el E) H-CHN); 2.89 (d.1H, $J_{AB} \cong 12-14\text{Hz}$, H_ACHC=N); 3.15 (s.3H, CH₃O); 3.1-3.56 (m, 2H, 2 x CHN); 5.85 (s.a., 1H, OH) ppm.



(S-23)

(2S)-1-(4-Hidroxi-4,5-dimetil-2-hexilidenamino)-2-(1-metoxi-1-etilpropil)-pirrolidina (S-24)

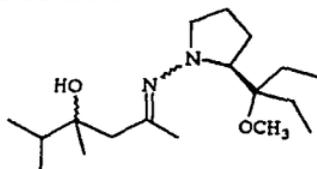
1.13g (5×10^{-3} moles) de hidrazona (S-9a)

0.55ml (1.03 equiv. mol.) de 3-metil-2-butanona

Procedimiento: Para obtener el

anión aza-alílico

se siguió el PGT #2. La condensación se efectuó según el PGT #6.2.



Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2, pág. 112):

4 horas a 0°C.

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #6.2):

1 a 3 horas a -78°C.

Rendimiento: 1.37g (88%) de un aceite ligeramente amarillo.

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3420(br.), 2970(s.br.)-2940-2880-2840, 1640-1630(w)
1475-1465-1460-1450-1440-1430, 1375-1365, 1300-1280
1130-1115-1080(s)-1050, 920(br.), 880 cm^{-1}

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: mezcla difícil de interpretar.

(2S)-1-(4-Hidroxi-4,5-dimetil-2-hexilidenamino)-2-(1-metoxi-1-butilpentil)-pirrolidina (S-25)

0.469g (1.66×10^{-3} moles) de hidrazona (S-10a)

0.64ml (2 equiv. mol.) de 3-metil-2-butanona en 10ml de THF

Procedimiento: PGT #2 para obtener el anión de la hidrazona y PGT #6.2 para realizar la condensación.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d, pág. 112):

4 horas a -78°C .

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #6.2):

1 hora a -78°C .

Se obtuvieron 0.621g de mezcla de productos y materia prima.

Purificación parcial: Los componentes de la mezcla con $R_f=0.37$ y 0.2 (SiO_2 : pentanos /éter 3:2) se aislaron por cromatografía en columna: 3cm de diámetro; aprox. 73g de SiO_2 /g de mezcla; eluyente: 1l pentanos /éter 3:2 y $\approx 300\text{ml}$ de éter.

Rendimiento: 0.356g (58%)

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3420(br.), 2960(s.br.)-2880-2840, 1630(w), 1470-1460(s)-1455-1435, 1380(s), 1345-1320-1305(w), 1205(w), 1140(sh.)-1115-1090(s.br.), 1000(w), 945(w), 900(w) cm^{-1}

(2S)-1-(4-Hidroxi-4,5-dimetil-2-hexilidenamino)-2-(1-metoxi-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (S-25)

1.61g (5×10^{-3} moles) de hidrazona (S-11a)

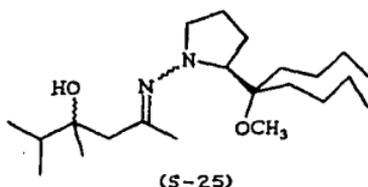
0.55ml (1.03 equiv. mol.) de 3-metil-2-butanona

Procedimiento: PGT #2 para obtener el anión de la hidrazona y PGT #6.2 para efectuar la condensación.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d, pág. 112):

2 1/2 horas a -20°C

Tiempo y temperatura de condensac. (PGT #6.2): 14 hrs. -78 a -20°C



Purificación parcial: Cromatografía en columna de 3cm de diámetro; aprox. 30g de SiO₂/H de mezcla de productos; eluyente: 1l de éter /pentanos 3:2 y 500ml de éter. Se aisló un producto (R_f=0.3) unas tres veces más abundante que uno (R_f=0.86) contaminado con el aldol de la cetona condensada consigo misma; el primero se isomeriza al segundo durante la cromatografía.

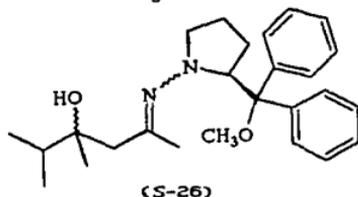
Rendimiento: 1.237g (60%) de mezcla de isómeros.

Datos espectroscópicos:

Compuesto con R_f=0.3: (SiO₂: éter /pentanos 3:2)

IR (película): 3460(br.), 3100-3070-3040. 2980(s.br.)-2950-2880-2840, 1635-1625(w). 1500, 1475-1465-1455(s), 1380, 1310(w), 1250-1230-1200, 1165-1125(s)-1095(s)-1085(s)-1040-1010(w), 980, 950, 920, 900, 770(s), 710(s), 660 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 1.06 [d, 6H, J ≅ 6Hz, (CH₃)₂C(OP²)]; 1.2 (s, 3H,



CH₃C-O): 1.4-2.0 [m, 5H, CH₂CH₂.pi; Me₂CH]: 2.1 (s, 3H, CH₃C=N); 2.0-2.9 (m, 4H, CH₂N y sist. AB J ≅ 12-14Hz; CH₂C=N): 3.06 (s, 3H, CH₃O); 4.06 (s, 1H, OH); 4.7 (dd, 1H, J₁ ≅ 4-5Hz; J₂ ≅ 9Hz, CHN); 7.2-7.6 (m, 10H, CH fenil) ppm.

EM M⁺ - 408

m/e (% intens. rel.): 408 (0.02;M⁺); 393 (0.03;M⁺-15); 377
(0.08;M⁺-31); 365 (0.35;M⁺-43); 361 (0.43
M⁺-15-32); 333 (2.72;M⁺-43-32); 234 (4.17
C₁₇H₁₆N): 213 (1.13); 212 (13.75); 211
(100;M⁺-197); 206 (2.36;C₁₅H₁₂N); 197
[6.05;(Ph)₂C=O]; 167 (2.38;C₉H₁₅N₂O);
165 (1.6;C₁₀H₉); 141 (3.2;C₈H₁₅NO); 139
(3.49;C₈H₁₃NO); 126 (6.95); 125 (82.7;
C₇H₁₁NO); 111 (2.32;C₆H₉NO); 105 (9.91;
PhCO); 96 (1.28;C₅H₉NO); 91 (3.61;C₇H₇);
77 (9.16;Ph); 70 (28.31;C₄H₈N = pi); 56
[17.17;(Me)₂C=N]; 43 [14.87;(Me)₂CH]; 41 (12.96); 28 (16.88).

(2S)-1-(4-Hidroxi-5-metil-2-hexilidenamino)-2-(1-metoxi-1-metil
etil)-pirrolidina (S-27)

0.99g (5 x 10⁻³ moles) de hidrazona (S-8a)

0.9ml (2 equiv. mol.) de isobutiraldehido

Procedimiento: PGT #2 para preparar la solución ligeramente ama-
rilla del anión aza-alílico; PGT #6.2 para reali-
zar la condensación.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d, pág. 112):

2 horas de -78° a -40°C y 3 horas a -5°C.

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #6.2):

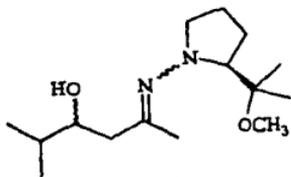
1 hora de -95° a -65°C.

Rendimiento de producto crudo: 1.37g (100%) de un aceite amarillo.

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3420(br.), 2970(s)-2880-2840, 1640(w), 1470-1460(s)-1455-1445-1435, 1380-1370(s), 1275(br.w.), 1185, 1150(s)-1130(s), 1080(s.br.), 1000, 960(w), 940-925(w), 900(w), 880(br.w.), 820(w) cm^{-1}

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: [0.9 (d,3H) y 0.93 (d,3H) J≅ 6Hz, (CH₃)₂CH]; [1.06 (s,3H) y 1.1 (s,3H) (CH₃)₂C-O]; 1.4-2.1 (m,5H, CH₂CH₂, pi; HCM₂); 1.93 (s,3H, CH₃-C=N); 2.13-3.8 (m,compl.,3H,CH₂C=N; H-CHN); 2.9-3.5 (m,compl.,3H,2 x CHN:OH); 3.2 (s,3H,CH₃O); 3.53-4.0 (m,1H,HC-O) ppm.



(2S)-1-(4-Hidroxil-5-metil-2-hexilidensamino)-2-(1-metoxil-1-etilpropil)-piperidina (S-28)

1.13g (5 x 10⁻³ moles) de hidrazona (S-9a)

0.9ml (2 equiv. mol.) de isobutiraldehido

Procedimiento: PGT #2 para preparar el anión aza-alílico en solución amarilla limón y PGT #6.2 (condensación).

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d, pág. 112):

1 hora a -78°C y 2 1/2 horas de -10 a -5°C

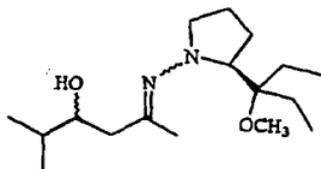
Tiempo y temperatura de condensación (PGT #6.2): 5 min. a -80°C

Rendimiento de crudo: 1.56g (100%) de un aceite amarillo claro.

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3440(br.), 2960(s.br.)-2880-2840, 1640-1630(w), 1470-1460-1455-1440, 1380, 1285(w), 1190(w)-1140-1125-1085(s.br.), 930(br.), 890(br.) cm^{-1}

RMN ¹H (CDCl₃, TMS) δ: 0.8-1.0 (m, 12H, 4 x CH₃); 1.3-2.0 (m, 9H, 4 x CH₂:HCM₂); 1.9 (s, 3H, CH₃C=N); 2.1-2.7 (m, 3H, H-CHN; CH₂C=N); 2.9-3.3 (m, 1H, H-CHN); 3.26 (s, 3H, CH₃O); 3.4-3.9 (m, 2H, CHN; CHO) ppm.



(S-28)

(2S)-1-(4-Hidroxi-5-metil-2-hexilidenamino)-2-(1-metoxi-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (S-29)

1.5l_g (4.7 x 10⁻³ moles) de hidrazona (S-11a)

0.9ml (2 equiv. mol.) de isobutiraldehido en 10ml de THF.

Procedimiento: PGT #2 para obtener la solución verde obscuro del anión; continuar con PGT #6.2.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d, pág. 112):

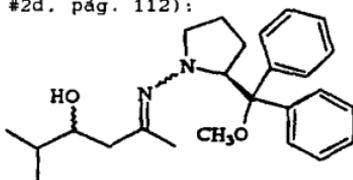
3 horas a -78°C, calentando 10 a

20 min. a 0°C.

Tiempo y temperatura de con-

densación (PGT #6.2): 40 min. a -95°C.

Rendimiento de crudo: 2_g (100%) de producto sumamente espeso.



Datos espectroscópicos:

IR (película): 3420(br.), 3090-3060-3030, 2960(s.br.)-2880-2830.

1640-1630(w), 1600(w), 1500, 1470-1460-1450(s);

1380-1365, 1190, 1160, 1125-1080(s.br.)-1040-1010,

975, 925-910, 870-850(w), 765(s), 710(s) cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 0.83-1.2 [m, 6H, (CH₃)₂C(=sp²)]; 1.8 (s, 3H, CH₃-

(PARCIAL) C=N); 2.96 (s, 3H, CH₃O); 4.5-4.8 (m, 1H, CHN);

7.1-7.6 (m, 10H, CH fenil) ppm.

(2S)-1-(5-Hidroxi-2,6,6-trimetil-3-heptilidenamino)-2-(1-metoxi-1-metiletil)-pirrolidina (S-30)

0.904g (4×10^{-3} moles) de hidrazona (S-8c)

0.5ml (1.13 equiv. mol.) de aldehido piválico

Procedimiento: PGT #2; continuar con PGT #6.2.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d, pág. 112):

4 horas de -78°C a 0°C .

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #6.2):

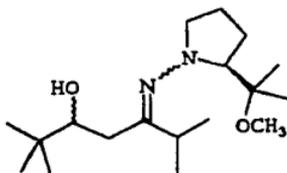
1 1/2 horas de -110 a -78°C .

Rendimiento: 1.07g (86%)

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3440(br.), 2970(s.br.)-2910(sh.)-2880-2840, 1640-1630(w); 1480(sh.)-1470(s)-1460(s)-1450-1445-1435, 1385-13659s), 1300(w), 1250(w), 1210(sh.)-1180, 1150-1130(sh.), 1085(s.br.)-1040(sh.), 1015, 935(w), 900(w), 820(w) cm^{-1}

RMN^{-1}H (CDCl_3 , TMS) δ : 0.96 [s, 3H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$]; 1.03-1.26 [m, 12H,



(S-30)

$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{op}^3)$; $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{O}$: 1.4-2.0 (m, 4H, CH_2 - CH_2 , p); { 2.22 (dd, 1H, $J_1 \cong 5\text{Hz}$; $J_{9-\text{m}} \cong 15\text{Hz}$) y 2.58 (dd, 1H, $J_2 \cong 10\text{Hz}$; $J_{9-\text{m}} \cong 15\text{Hz}$) $\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$ }; 2.1-2.8 (m, 2H, HCMe_2 :H- CHN); 3.0-3.3 (m, 1H, H- CHN); 3.16 (s, 3H, CH_3O); 3.3-3.53 (m, 1H, CHN); 3.93 (dd, 1H, $J_1 \cong 5\text{Hz}$; $J_2 \cong 10\text{Hz}$, $\text{HC}-\text{O}$) ppm.

(2S)-1-(2-Hidroxi-5-metil-4-hexilidenamino)-2-(1-metoxi-1-metil etil)-pirrolidina (S-31)

0.655g (2.898 x 10⁻³ moles) de hidrazona (S-8c)

0.32ml (2 equiv. mol.) de acetaldehído

Procedimiento: PGT #2 para obtener el anión aza-alílico;

PGT #6.2 para realizar la condensación.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d, pág. 112):

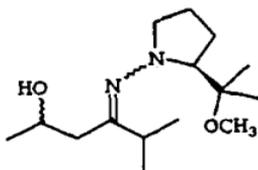
2 horas de -78° a -5°C.

Tiempo y temperatura

de condensación (PGT #6.2):

10 min. de -80 a -75°C.

Rendimiento: 0.782g (100%)



Datos espectroscópicos:

IR (película): 3420(br.), 2980(s)-2940(sh.)-2880(sh.)-2840, 1640-1630(w), 1465-1460-1450-1440, 1380-1365, 1335(w), 1230(w), 1180-1150(s)-1080(s), 1020, 950, 905 cm⁻¹

(2S)-1-(1-Fenil-3-hidroxi-4,4-dimetil-1-pentilidenamino)-2-(1-metoxi-1-metiletil)-pirrolidina (S-32)

0.89g (3.42 x 10⁻³ moles) de hidrazona (S-8b)

0.75ml (2 equiv. mol.) de aldehído pivalico

Procedimiento: PGT #2 para obtener una suspensión amarilla-café del anión de la hidrazona en THF; PGT #6.2 para efectuar la condensación.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d, pág. 112):

3 horas de -78° a -3°C.

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #6.2):

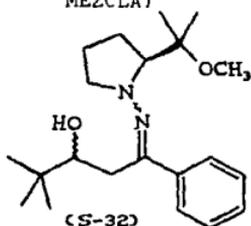
20 min. a -78°C .

Rendimiento: 1.2g (100%) de un aceite espeso.

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3460(br.), 3060(w), 2970(s)-2910(sh.)-2880-2840,
1610(w), 1570-1560(w), 1495-1480-1470(s)-1460-
1455(sh.)-1445(s), 1385(s)-1365(s), 1320-1305-
1285(w), 1250(w), 1210(sh.)-1185-1155(s)-1135,
1080(s.br.), 1020, 975(w), 940(w)-925(w)-905(w)-
875(w), 820(w), 765(s), 700 cm^{-1}

RMN- ^1H (CDCl_3 , TMS) δ : 0.96 [s,9H,(CH_3) $_3\text{C}$]; 1.13 [s,6H,(CH_3) $_2\text{C}$ -O];
(IDENTIF. PARCIAL MEZCLA)
1.5-2.2 (m, 4H, CH_2 - CH_2 , pi); 2.5-3.0
(m,compl.,3H,H-CHN; CH_2 - $\text{C}\equiv\text{N}$); 3.1-3.5
(m,2H,H-CHN:OH); 3.16 δ 3.26 (s,3H, CH_3O);
3.5-3.8 (m,1H,CHN); 3.95 (dd,1H,J \cong 3Hz;
J \cong 9Hz,HC-O); 7.2-7.5 (m,3H,CH fenil);
7.5-7.83 (m,2H,CH fenil) ppm.



Reacción entre la hidrazona (E-9b) y butanona

1.3g (4.89×10^{-3} moles) de hidrazona (E-9b).

0.9ml (2 equiv. mol.) de butanona

Procedimiento: PGT #2 para preparar la solución amarillo limón del anión de la hidrazona: PGT #6.2 para realizar la condensación.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d, pág. 112):

2 1/2 horas a 0°C.

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #6.2):

1 hora después de la adición lenta a -98°C de la cetona.

Para interrumpir la reacción se emplearon 5ml de solución reguladora (pH=7) acuosa de KH_2PO_4 /NaOH y se trabajó siguiendo el PGT #3 (pág. 112).

Rendimiento: 1.53 g (93%) de mezcla de productos y materia prima.

Purificación: Para fines analíticos se cromatografiaron 0.5g de mezcla: columna de 3cm de diámetro; 130g de SiO_2 /g de mezcla; eluyente: 2l de pentanos /éter 3:2.

Datos espectroscópicos de (S-33):

$R_f = 0.71$

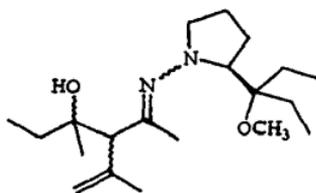
IR (película): 3360(br.), 3080(w), 2960-2940-2880(s.br.), 2835, 1650-1630-1620-1610(w), 1450-1445-1425-1405(s.br.), 1370-1350(s), 1280(w), 1170-1135-1115(br.)-1080(s.br.)-1030, 990, 930-920-890 cm^{-1}

RMN- ^1H (CDCl_3 , TMS) δ : Contiene señales de materia prima isomerizada que dificulta la interpretación.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , TMS) δ : 33.12 y 34.78 ($\text{CH}_2\text{C-O}$); 50.29 (CH_2O); 57.01 (MEZCLA ISOMÉRICA, y 57.13 (CH_2N); 62.59 y 62.89 [$\text{C}(\text{sp}^2)\text{HC-CN}$]; REGIÓN DE METILOS 73.03 y 73.12 (CHN); 74.68 y 74.87 (C-OH); COMPLEJA POR SENA- 79.83 (C-OH_e); 116.04 [$\text{H}_2\text{C}(\text{sp}^2)$]; 143.63 y LES DE MAT. PRIMA) 143.75 [$\text{C}(\text{sp}^2)$]; 164.57 y 164.75 (C=N) ppm.

EM M⁺ - 338

m/e (% intens. rel.): 339 (0.5;M⁺+1); 338 (0.16;M⁺): 309 (0.59; M⁺-29); 277 (0.89;M⁺-29-32); 265 (0.33;M⁺-73); 237 (13.12;M⁺-101); 219 (0.41;M⁺-18-101); 181 (0.13;M⁺-101-56); 168 (0.13;M⁺-170); 167 (0.87); 165 (100;M⁺-101-72); 150 (0.43); 149 (0.76); 138 (1.54);



(S-33)

C₈H₁₂NO: 109 (1.3); 108 (1.39); 101 (2.31;(Et)₂C=OMe); 97 (3.12;C₅H₇NO); 96 (25.31;C₆H₁₀N): 95 (1.76;C₆H₉N); 94 (1.9; C₆H₈N); 73 (1.06); 72 (5.7;C₄H₈O); 70 (17.22;C₄H₈N); 55 (37.61); 43 (27.44); 42 (13.0); 41 (9.46); 29 (12.0); 28 (8.88).

Datos espectroscópicos del producto de autocondensación de la 3-metil-2-butanona: 5-hidroxi-5-metil-3-heptanona

IR (película): 3480(br.)-3260(br.)-3090(sh.): 2960-2930-2880(s)-2830(sh.), 1700(s), 1665-1655-1645-1640-1630, 1460, 1410-1375(s)-1360(sh.)-1315(sh.)-1280(sh.)-1230(sh) 1180-1150-1135-1110-1080-1050-990(s), 925(s)-885(sh) 840(w), 790-760-740 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 0.9 (t, 3H, CH₃CH₂): 1.05 (t, 3H, CH₃CH₂): 1.2 (s, 3H, CH₃C-O); 1.53 (c, 2H, MeOCH₂C-O); 2.45 (c, 2H, CH₂C=O); 2.56 (s, 2H, O-C-CH₂-C=O); 3.2 (s, 1H, OH) ppm.

EM M⁺ - 144

m/e (% intens. rel.): 145 (0.97;M⁺+1); 144 (1.02;M⁺); 129
(11.81;M⁺-15); 127 (10.13); 126 (12.58;
M⁺-18); 115 (11.84;M⁺-29); 114 (1.28; M⁺-
30); 73 (30.23); 72 (10.72;M⁺-72); 57
(42.05;CH₃CH₂CO); 29 (34.81); 28 (100).

Condensación de las hidrazonas (E-8d) y (Z-8d) con 6-metil-5-hep-
ten-2-ona

1.5g (6 x 10⁻³ moles) de hidrazonas (E-8d) y (Z-8d) destiladas.

1.33ml (1.5 equiv. mol.) de 6-metil-5-hepten-2-ona en 20ml de THF

Procedimiento: PGT #2 para preparar la solución café-rojiza del
anión de las hidrazonas; PGT #6.2 para efectuar la
condensación.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d, pág. 112): 3 1/2 horas
a 0°C después de añadir la mezcla E/Z de hidrazonas a -78°C.

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #6.2):

12 a 15 horas de -78°C a 0°C.

Rendimiento: 2.67g de un aceite café-anaranjado con materia prima.

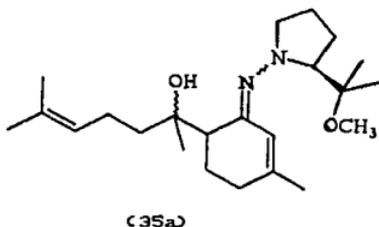
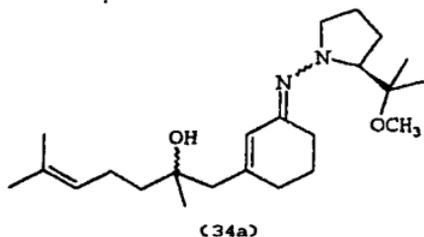
Purificación: La mezcla de productos y materia prima se separó por
cromatografía en columna de 3.5cm de diámetro; 36g
de SiO₂ /g de mezcla; eluyente: ≥1l de éter. Así se
aislaron 0.53g de productos (R_f ≈ 0.2 a 0.38; éter) y
0.89g de cetona más su aldol y se recuperaron 0.51g
de hidrazona.

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3450(br.), 2980(s)-2940(s)-2870(s)-2840(s), 1630(s)
1590(w), 1470-1465(s)-1455(s)-1445(s)-1435-1430,
1380(s)-1370(sh.)-1355(w), 1250(w)-1240(w), 1190-1150(s), 1080(s),
1025, 980(w), 930-900(w), 840(w)-820(w) cm^{-1}

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 1.09, 1.13 y 1.19 (s, 3 x 3H, CH₃C=O): 1.35-
2.0 (m, 4H, CH₂CH₂, p1); 1.6 y 1.7 [s, 2x 3H, (CH₃)₂C(ep²)]:
2.3 [s, a., CH₂C(ep²)]: 2.0-2.7 y 2.75-3.3 [m, 8H, CH₂C(ep²):CH₂N:
CH₂C=N:CH₂CO]: 3.21 (s, CH₃O): 3.3-3.5 (m, 1H, CHN): 5.1 (t, 1H,
CH₂CH(ep²)): 5.7, 5.95, 6.55, 6.65 (s, a., HC(ep²)C=N:OH) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 17.7, 19.53, 21.06, 21.26, 21.34 y 21.48
(CH₃): 22.07, 22.71, 22.81 y 23.14 (CH₂):
23.46 (CH₃): 24.16 y 24.2 (CH₂): 24.34 (CH₃): 24.62, 25.42 y 25.48
(CH₂): 25.63, 25.71 y 27.09 (CH₃): 31.08, 32.36, 32.45, 32.54,
37.60, 42.57 y 42.69 (CH₂): 49.51 y 49.55 (CH₃O): 50.36 (CH?):
56.25, 57.03 y 58.14 (CH₂N): 57.89 (CH?): 72.13, 72.69 y 73.41
(CHN): 72.63 y 73.06 (C-OH): 77.51 y 77.59 (COMe): 120.89 124.31,
127.6 y 127.85 [HC(ep²)]: 131.74, 138.96, 145.85, 146.2 y 149.19
[MeC(ep²)]: 160.21, 160.32, 160.93 y 165.21 (C=N) ppm.



EM M⁺ = 376

m/e (% intens. rel.): 377 (0.84; M⁺+1); 376 (3.10; M⁺); 361 (0.75 M⁺-15); 345 (0.44; M⁺-31); 304 (21.39); 303 (100; M⁺-73); 219 (1.21; C₁₄H₂₁NO); 178 (1.82); 177 (13.46; C₁₁H₁₅NO ó C₁₁H₁₇N₂); 161 (4.1; C₁₀H₁₂NO); 148 (1.72; C₉H₁₀NO); 134 (0.52; CH₃C₆H₄COCH₃); 121 (1.13) 109 (4.85; CH₃C₆H₇NH); 108 (12.34; CH₃C₆H₇NH); 93 (2.14; C₆H₅NH₂); 91 (3.23; C₇H₇); 81 (8.28; (CH₃)₂C=CH-C=N); 73 (4.55; (Me)₂COMe) 69 (13.73; N=CH(CH₂)₃); 55 (3.4); 43 (10.06); 41 (10.33); 28 (7.87)

Condensación de la hidrazona (E-11b) con 6-metil-5-hepten-2-ona

0.87g (2.33 x 10⁻³ moles) de la hidrazona (E-11b).

0.7ml (2 equiv. mol.) de 6-metil-5-hepten-2-ona.

Procedimiento: PGT #2 para obtener la solución negra rojiza del anión de la hidrazona; PGT #6.2 para realizar la condensación.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d, pág. 112): 4 horas de -78° a -25°C (incluyendo la adición gota a gota de la hidrazona).

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #6.2):

1 hora a -80°C.

Purificación: El producto crudo se sometió a cromatografía en columna de 4cm de diámetro; 60g de SiO₂ /g de producto; eluyente: 1.5l de éter /pentanos 5:1. Así se separó el producto de la materia prima recuperada y del cetol de la heptenona.

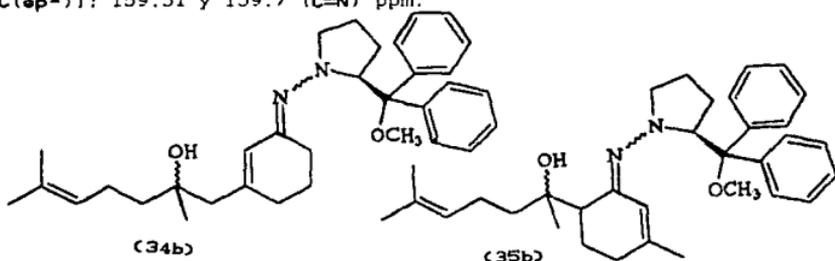
Rendimiento: 0.36g (31%) de producto con R_f = 0.32.

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3400(br.), 3100-3060-3030, 2970-2930(s)-2870(sh.)-
2830(sh.), 1655(w)-1625(s)-1600(w)-1580(w), 1495(s)
1460-1450(s), 1380(s), 1350, 1285(w), 1250(w), 1220(w), 1190, 1090
-1080(s), 1035, 1010(w), 975, 950(sh.)-925-910-890(sh.), 840(br.),
760(s), 710(s), 650 cm^{-1}

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : 1.13 (s, 3H, CH₃CO); [1.6 (s, 3H) y 1.65 (s, 3H)
(CH₃)₂C(sp²)]; 1.33-1.9 (m, 6H, 3 x CH₂); 2.25
[s, CH₃C(sp²) o CH₂C(sp²)]; 1.93-2.7 (m, 9 δ 10H, 4 x CH₂ + CH o 5 x
CH₂); 3.00 (s, 3H, CH₃O) 4.6 (dd, 1H, J₁ \cong 3Hz; J₂ \cong 6Hz, CHN); 5.06
[t.a., 1H, HC(sp²)CH₂]; 6.4 [s.a., 1H, HC(sp²)C=N]; [7.06-7.33 (m, 6H)
y 7.33-7.55 (m, 4H) CH fenil] ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ : 17.69 [(Z)CH₃-C(sp²)]; 22.71 y 22.80 (CH₂);
23.09 (CH₃ o CH₂); 24.06 (CH₂); 25.69
[(E)CH₃-C(sp²)]; 27.11 (CH₃ + \angle CH₂?); 30.80, 32.31 y 42.58 (CH₂);
50.48 (CH o CH₂); 51.23 (CH₃O); 58.25 (CH₂N); 70.50 (CHN); 73.13
y 73.19 (COH); 85.79 (COMe); 121.25 [HC(sp²)C=N]; 124.23 y 124.29
[HC(sp²)]; 126.68, 126.75, 126.83, 129.75, 130.09 (CH fenil);
131.78 [(Me)₂C(sp²)]; 142.09 y 143.04 (C fenil); 148.81 y 148.94
[C(sp²)]; 159.51 y 159.7 (C=N) ppm.



EM M⁺ = 500

m/e (% intens. rel.): 500 (0.02:M⁺); 304 (21.07); 303 (100:M⁺-197); 285 (0.53:M⁺-197-18); 234 (1.17:M⁺-197-69); 219 (1.05:C₁₄H₂₁NO); 197 [5.96; (Ph)₂C=OMe]; 178 (3.75); 177 (27.77; C₁₁H₁₅NO); 176 (2.06;C₁₁H₁₅N₂); 161 (3.99 C₁₀H₁₁NO); 148 (2.01;C₉H₁₀NO); 121 (1.56; PhCH=OMe); 109 (5.73;C₇H₁₁N); 108 (18.67; C₇H₁₀N); 107 (1.02;C₇H₉N); 106 (2.25; PhCHO); 105 (6.02;PhCO); 94 (1.34); 93 (3.86;PhNH₂); 91 (3.67;C₇H₇); 81 [10.36; (CH₂)₂C=CH-C=N]; 69 [20.39;-N=C(CH₂)₃]; 43 (18.60).

(2S)-1-[3'-(3,3-Dimetil-2-hidroxi-butil)-2'-ciclohexenilidenamino]-2-(1-metoxi-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (S-36)

0.582g (1.56 x 10⁻³ moles) de la hidrazona (Z-11b).

0.34ml (2 equiv. mol.) de aldehído pivalico

Procedimiento: PGT #2 para preparar la solución café del anión de la hidrazona; PGT #6.2 para realizar la condensación.

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #2d, pág. 112): 4 horas a -78°C (después de añadir la hidrazona se calentó a -40°C 10 min.)

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #6.2):

3/4 de hora de -90° a -65°C.

Purificación: El producto se separó de la materia prima recuperada por cromatografía en columna de 3cm de diámetro; 85g de SiO₂ /g de mezcla; eluyente: éter /pentanos 5:1.

Rendimiento: 0.308g (43%) de un producto sumamente viscoso, con apariencia de vidrio.

Datos espectroscópicos:

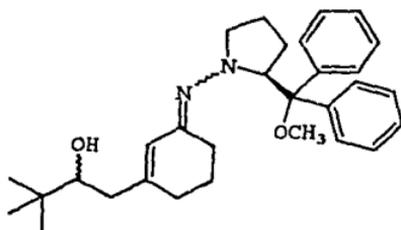
IR (película): 3460(br.), 3090-3060(s)-3030, 2960(s)-2870-2830, 1630, 1490-1480-1470-1460-1445(s)-1425, 1365(br.), 1280(w), 1250(w), 1190, 1155(sh.)-1125-1075(s)-1035-1010, 975(w), 935(w)-920(w)-905(w)-885(w), 760(s), 700(s), 645 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 0.93 [s, 9H, (CH₃)₃C]: 1.05-1.93 (m, 6H, 3 x CH₂): 1.95-2.7 (m, 8H, 3 x CH₂C(=O); CH₂N); 2.96 (s, 3H, CH₃O): 3.36 (dm, 1H, J₁ ≈ 9Hz, HC-O): 4.6 (dd, 1H, J₁ ≈ 4.5Hz; J₂ ≈ 9Hz, CHN): 6.5 [s, a., 1H, HC(=O)C=N]: [7.1-7.33 (m, 6H) y 7.35-7.6 (m, 4H) CH fenil] ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 22.88 y 24.00 (CH₂); 25.75 [(CH₃)₃C]; 27.21 (MEZCLA DE 27.26, 30.20, 30.39 y 30.83 (CH₂); 34.84 (Me₃C); 40.82 y 40.93 (CH₂); 51.16 (CH₃O); 58.02 (CH₂N); 70.06 (CHN); 77.06 y 77.86 (HC-OH); 85.86 y 85.97 (C-OMe); 119.52 [HC(=O)C=N]; 126.71, 126.88, 129.76, 129.83, 129.96 y 130.13 (CH fenil); 141.90, 142.08, 142.82 y 143.01 (C fenil); 149.95 y 150.09 [C(=O)]; 159.68 y 159.90 (C=N) ppm.

EM M^+ = 460

m/e (% intens. rel.): 461 (0.01; $M^+ + 1$); 460 (0.02; M^+); 349 (2.19 $M^+ - 77 - 18 - 15 - 1$); 264 (18.0); 263 (100; $M^+ - 197$); 245 (2.57; $M^+ - 197 - 18$); 206 (1.22; $M^+ - 197 - 57$); 205 (1.85; $M^+ - 197 - 57 - 1$); 197 [4.79; (Ph)₂C=O]; 177 (5.12; C₁₂H₁₃N); 176 [1.88; m-H₂NC₆H₅(HC:)₂C(CH₃)₃]; 175 (1.49; C₁₂H₁₇N); 161 (4.41; C₁₁H₁₅N); 134 (2.95; m-H₂NC₆H₅CH₂CO); 121 (1.88; C₆H₅-C₂H₅O); 120 (2.6; C₆H₅CH₂CHO); 108 (4.26; C₇H₁₀N); 107 (2.26; C₇H₇O); 106 (1.81; C₇H₆O); 105 (4.66; C₆H₅CO); 94 (1.21; C₆H₅NH₂); 93 (2.64; C₆H₅NH₂); 91 (2.65; C₇H₇); 77 (4.78; C₆H₅); 70 [4.61; HN=CH(CH₂)₃]; 57 (6.43; t-Bu).



(S-36)

PGT #7 Obtención de β -Hidroxi Cetonas Quirales

7.1 La β -hidroxi hidrazona obtenida según se describe en los PGT #6.1 ó #6.2 (pág. 128) se disolvió en metanol (5ml/mmol de hidrazona) y la solución se mezcló con partes iguales en volumen de una solución reguladora (pH=7) acuosa de KH_2PO_4 /NaOH y de peróxido de hidrógeno al 30% (1.5ml de cada solución /mmol de hidrazona).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente y la desaparición de la materia prima se detectó por C.C.F. (SiO_2 : éter de petróleo /éter 1:1). Al concluir la reacción (\cong 24 horas), se añadió éter (20ml/mmol de hidrazona) a la mezcla, se separaron las fases y la acuosa se extrajo con éter (2 x 10ml/mmol de hidrazona). Cuando no se separó la fase acuosa se concentró con mucho cuidado la mezcla en evaporador rotatorio. La fase etérea se trató con sulfato de hierro (II) sólido añadido en pequeñas porciones hasta que no hubo desprendimiento de gases y el sulfato no se tornó rojizo. Entonces se decantó la solución y se evaporó para eliminar el metanol. El residuo se redisolvió en aproximadamente el mismo volumen de éter, la solución se lavó con un poco de agua y se secó con Na_2SO_4 . El éter se evaporó y el residuo se destiló a presión reducida.

7.2 La β -hidroxi hidrazona se disolvió en el disolvente indicado, la solución se enfrió a -78°C y se le burbujeó ozono (flujo: 55ℓ/h) durante 1.5 min./mmol de hidrazona. La desaparición de materia prima se siguió por C.C.F. (SiO_2 : éter de petróleo /éter 1:1). Al término de la reacción se burbujeó argón mien-

tras la mezcla recobraba temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se filtró por SiO_2 (ver casos particulares). La fracción deseada se destiló a presión reducida.

(-)-4,4-Dimetil-1-fenil-3-hidroxi-1-pentanona (40)

1.072g (3.1×10^{-3} moles) de β -hidroxi hidrazona (S-32) en 25ml de éter etílico.

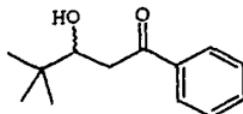
Procedimiento: PGT #7.2; no se logró obtener a través del PGT #7.1.

Rendimiento: 1.114g (Aldol + nitrosamina).

Purificación: Cromatografía en columna de 3cm de diámetro; 50g de SiO_2 /g de mezcla de productos; eluyente: $\geq 1\%$ pentanos /éter 2:1.

Rendimiento: 0.242g (38%) de aldol.

$[\alpha]_D^{25} = -9.5^\circ$ (c= 1.0; CHCl_3).



Datos espectroscópicos:

IR (película): 3530(br.), 3080(w)-3040(w), 2970(s)-2920-2880, 1680(s), 1600, 1585, 1485-1470-1465(w)-1455(s), 1415(sh.)-1395(sh.)-1370(s), 1330(sh.)-1300, 1250, 1220-1210, 1190, 1080, 1055, 1020(s)-1000(sh.), 940(w), 920(w), 880(w), 820(w), 760(s), 700(s) cm^{-1}

RMN- ^1H (CDCl_3 , TMS) δ : 0.95 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$]; 2.9 (dd, 1H, $J_{\text{AX}} \cong 9\text{Hz}$; $J_{\text{AM}} \cong 16\text{Hz}$; $\text{H}_\text{A} - \text{C}=\text{O}$); 3.16 (dd, 1H, $J_{\text{MX}} \cong 3\text{Hz}$; $J_{\text{AM}} \cong 16\text{Hz}$; $\text{H}_\text{M} - \text{C}=\text{O}$); 3.86 (dd, 1H, $J_{\text{MX}} \cong 3\text{Hz}$; $J_{\text{AX}} \cong 9\text{Hz}$; $\text{H}_\text{X} - \text{C}-\text{OH}$); 7.3-7.7 (m, 3H, CH fenil); 7.93 (dd, 2H, $J_{\text{m}} \cong 3\text{Hz}$; $J_{\text{o}} \cong 8\text{Hz}$; orto a $\text{C}=\text{O}$) ppm.

(-)-4,5-Dimetil-4-hidroxi-2-hexanona (41)

A partir de las β -hidroxi hidrazonas (S-23), (S-24), (S-25), (S-26)

Procedimientos: PGT #7.1 y #7.2

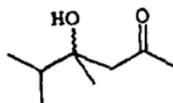
Purificación: Cromatografía en columna de 3 ó 4cm de diámetro
según la cantidad de mezcla obtenida; $\leq 200g$ de

SiO_2 / θ de mezcla de productos; eluyente: pentanos /éter 1.5-1:1

(1.5 a 2l) y/o destilación al vacío; $P_{ab.}$ (Kglrohr): 75°C (0.6mm Hg)

Rendimiento: 20% (PGT #7.1)

50% (PGT #7.2)



Datos espectroscópicos:

IR (pellicula): 3480(br.), 2970(s)-2940(sh.)-2880, 1705(s), 1470-
1460-1455, 1425-1415(sh.)-1380(s)-1355, 1250(w),
1200(sh.)-1180(s), 1150-1125-1095(s), 1055-1030,
985(w), 935, 890(w), 850(w) cm^{-1}

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ : 0.86 y 0.90 [d, 2 x 3H, $J \cong 7$ Hz; (CH₃)₂CH]; 1.13
(s, 3H, CH₃C=O); 1.76 [hp, 1H, $J \cong 7$ Hz; (Me)₂CH];
2.16 (s, 3H, CH₃C=O); 2.5 (d, 1H, $J_A \cong 16-18$ Hz; H_A-
-CHC=O); 2.7 (d, 1H, $J_B \cong 16-18$ Hz; H_B-CHC=O); 3.7 (s.a., 1H, OH) ppm.

(-)-5,5-Dimetil-4-hidroxi-2-hexanona (42)

A partir de las β -hidroxi hidrazonas siguientes: (R-16), (S-16),
(R-18), (S-18), (S-19), (S-20), (E-21), (Z-21) y (S-22).

Procedimientos: PGT #7.1, #7.2 y en forma racémica según PGT #8

(pág. 162). También se preparó sometiendo la α -me-
tiltio- β -hidroxi hidrazona (S-17) al PGT #7.2 y la α -metiltio- β -
hidroxi cetona obtenida se trató en crudo de la siguiente manera:

Se disolvieron 0.816g (2.25×10^{-3} moles, considerando el material como mezcla 1:1 de cetona + nitrosamina de la hidrazina (S-8), de 172g/mol) en 50ml de metanol. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas (control por C.C.F. de SiO_2 ; éter /pentano 1:1; R_f producto: 0.5) agregándola a níquel Raney neutro preparado ⁽⁸⁴⁾ como sigue:

1) A 14g de aleación Al-Ni (corresponde aproximadamente a 3g de aleación /mmol de mezcla a reducir) en un vaso de 2l (es conveniente realizar la operación en un recipiente grande) se añadieron 140ml de agua.

2) A continuación se añadieron lentejas de hidróxido de sodio sin enfriamiento externo de la mezcla (es necesario esperar a que comience la reacción antes de añadir mucho NaOH; periodo de inducción: 1/2 a 1 min.). Iniciada la reacción se continuó la adición del NaOH rápidamente hasta que ya no hubo reacción aparente. Así se emplearon cerca de 25g.

3) Una vez que el sólido se depositó casi completamente en el fondo del recipiente, se decantó el líquido sobrenadante y el precipitado se lavó varias veces con agua hasta pH neutro.

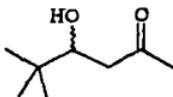
4) Se decantó el agua y se añadió metanol, el cual también se decantó y se volvió a agregar más para repetir la operación otras 2 veces. El sólido se suspendió en unos 50ml de metanol y se vertió en un matraz de reacción de 250ml. A esta suspensión se agregó la solución de la mezcla cetona + nitrosamina mencionada antes.

Para trabajar la reacción se filtró la mezcla, se evaporó el metanol, el residuo se disolvió en éter y éste se secó con Na_2SO_4 . La

mezcla de productos se cromatografió en columna de 3cm de diámetro con 150g de SiO₂ /g de mezcla; eluyente: pentanos /éter 1:1 (1l). Purific.: Destil. a presión reduc.; P_{eb.} (Kglrohr): 100°C (1 mmHg)

Rendimiento: 45% (PGT #7.1)

40% (PGT #7.2)



Datos espectroscópicos:

IR (película): 3480(br.), 2960(s)-2910-2880, 1710(s), 1485-1470, 1425-1415, 1395-1370(s), 1295(br.) 1250, 1215(w), 1180(sh.)-1170, 1080(s), 1015, 970, 940(w), 900(w), 855(w), 820(w), 765(w) cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 0.9 [s, 9H, (CH₃)₃C]; 2.16 (s, 3H, CH₃C=O); 2.5 (m, 2H, CH₂C=O); 3.0 (s.a., 1H, OH); 3.7 (dd, 1H, J₁ ≅ 4Hz; J₂ ≅ 9Hz; HC-O) ppm.

(-)-4-Hidroxi-5-metil-2-hexanona (43)

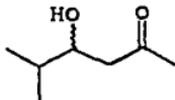
A partir de las β-hidroxi hidrazonas (S-27), (S-28) y (S-29).

Procedimiento: PGT #7.2

Purificación: Cromatografía en columna de 4cm de diámetro; 230g de SiO₂ /g de producto crudo; eluyente: pentanos /éter 3:2 (2l) y/o destilación al vacío; P_{eb.} (Kugelrohr): 80°C (1 mmHg)

Rendimiento promedio: 60%

Pureza (Croma. gas.): 98-99%



Datos espectroscópicos:

IR (película): 3460(br.), 2960(s)-2930(sh.)-2900(sh.)-2880, 1705(s), 1465-1455(sh.), 1450(sh.)-1435(sh.)-1420-1410, 1380-1360(s)-1325(w), 1265-1240, 1165(s), 1130-1125, 1100(w) 1060(s), 1020, 995(w), 970, 930-915(w), 880(w), 815(w) cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 0.9 y 0.93 [d, 2 x 3H, J≅ 7Hz; (CH₃)₂CH]; 1.63 [m, 1H, J≅ 7Hz; (Me)₂CH]; 2.2 (s, 3H, CH₃C=O); 2.6 (m, 2H, CH₂C=O); 3.2 (s.a., 1H, OH); 3.8 (m, 1H, HC-O) ppm.

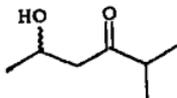
(-)-5-Hidroxi-2-metil-3-hexanona (44)

0.768g (2.84 x 10⁻³ moles) de β-hidroxi hidrazona (S-31) en éter /pentano.

Procedimiento: PGT #7.2

Purificación: Cromatografía en columna de 3cm de diámetro; 55g de SiO₂ /g de mezcla; eluyente: pentano /éter 1:1 (1ℓ) Destilación al vacío; P_{ob.} (Kugelrohr): 85°C (5 mm Hg)

Rendimiento: 0.2g (55%)



Datos espectroscópicos:

IR (película): 3440(br.), 2980(s)-2940-2880(sh.), 1710(s), 1470-1460-1455, 1425-1415-1410, 1390-1380-1370, 1300(br) 1220(w), 1180(w), 1145-1105, 1030, 950, 890(w), 850(w), 810(w) cm⁻¹
 RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 1.06 [d, 6H, J≅ 7Hz; (CH₃)₂CH]; 1.15 (d, 3H, J≅ 7Hz; CH₃C=O); 2.3-2.8 [m, 3H, CH₂(C=O)CH]; 3.06 (s.a., 1H, OH); 4.0-4.36 (m, 1H, HC-O) ppm.

(-)-5-Hidroxi-2,6,6-trimetil-3-heptanona (45)

0.941g (3 x 10⁻³ moles) de β-hidroxi hidrazona (S-30).

Procedimiento: PGT #7.1

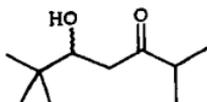
Purif.: Dest. a presión reduc.; P_{ob.} (Kugelrohr): 40°C (0.01mm Hg)

Rendimiento: 0.238g (46%)

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3510(br.), 2970(s)-2910-2880, 1705(s), 1480(sh.)-
1470-1460(sh.)-1450(w), 1420(w)-1410(sh.)-1385-1365
1300(br.), 1245(w), 1175(w), 1125(w), 1090-1055, 1010, 915 cm^{-1}

RMN- 1H (CDCl $_3$, TMS) δ : 0.95 [s, 9H, (CH $_3$) $_3$ C]; 1.13 [d, 6H, (CH $_3$) $_2$ CH];
2.5-2.85 [m, 3H, CH $_2$ (C=O)CH]; 3.1 (s.a., 1H,
OH); 3.75 (dd, 1H, $J_1 \cong 4Hz$; $J_2 \cong 9Hz$; HC-O) ppm.



(45)

PGT #8 Obtención de β -Hidroxi Cetonas Racémicas

En un matraz secado por calentamiento al vacío, purgado con argón y provisto de magneto para agitación se preparó el anión de la diisopropilamina inyectando los siguientes reactivos:

A temperatura ambiente.-

- Diisopropilamina (1.1 equiv. mol. respecto al enolato a formar) pura o disuelta en THF anhidro.

De -20° a $0^\circ C$.-

- n-BuLi/hexano ($\cong 1.0$ equiv. mol.; título variable determinado periódicamente).

Después de 1/2 a 1 hora de agitación, se inyectó a $-78^\circ C$:

- La cetona a enolizar, pura o disuelta en THF anhidro.

La mezcla de reacción se dejó en agitación cierto tiempo (metalación o formación del enolato) y luego se enfrió de -90° a $-78^\circ C$ con baño de nitrógeno líquido para inyectar:

- Un exceso del aldehído o la cetona que debía actuar como electrófilo, puro o disuelto en THF anhidro.

Para interrumpir la reacción después del tiempo de condensación, se agregó a -78°C una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla de reacción se trabajó como se indica en el PGT #3 (pág. 112).

(±)-5,5-Dimetil-4-hidroxi-2-hexanona (42)

7.1ml (5×10^{-2} moles) de diisopropilamina ($\delta = 0.71\text{g/ml}$)

30ml (4.8×10^{-2} moles) de n-BuLi/hexano $\cong 1.6\text{M}$.

3.5ml (4.8×10^{-2} moles) de acetona ($\delta = 0.785\text{g/ml}$) en 80ml de THF.

11ml (2 eq. mol. en base a cetona) de pivalaldehído ($\delta = 0.78\text{g/ml}$).

Procedimiento: PGT #B (ver arriba); se dejó aprox. 1 1/2h a 0°C

agitando para la formación del amiduro (#8a y #8b).

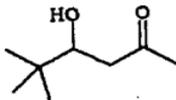
Tiempo y temperatura de metalación (PGT #8c): 5 a 10 min. a -78°C .

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #8d): 30 seg. a -78°C .

Purificación: Destilación al vacío; $P_{\text{ob.}}$: 53°C (0.8 mm Hg).

Pureza (Croma. gas.): 97%

Datos espectroscópicos: Ver parte superior de la pág. 160.



(42)

(±)-6-(1-Hidroxilpropil)-2-ciclohexenona (46)

6.37ml (4.47 x 10⁻² moles) de diisopropilamina en 40ml de THF anh.

30ml (4.07 x 10⁻² moles) de n-BuLi/hexano ≅ 1.36M.

3.92ml (4.06 x 10⁻² moles) de 2-ciclohexenona (δ = 0.996g/ml).

5.46ml (1.5 eq. mol. en base a enona) de 2-butanona (δ = 0.805g/ml)

Procedimiento: PGT #8

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #8c): 5 min. a -78°C.

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #8d): 10 min. a -78°C.

Se obtuvieron 3.53g (mezcla de productos y materia prima).

Purificación: Dest. al vacío; P_o (Kglrohr): 105°-110°C (0.5 mm Hg)

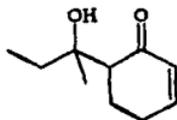
Rendimiento: 0.52g (8%) + 1.66g de enona recuperada.

Pureza (Croma. gas.): 80%

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3480(br.), 3020(w), 2980(s)-2940(s)-2880(s)-
2840(sh.), 1660(s.br.), 1465(s), 1430(sh.)-1390(s)
-1340-1320, 1290(w)-1265(w), 1225(s), 1185(s),
1160(w), 1140, 1055-1030-1000, 965(s), 925(s)-
900(s), 835(s), 800(w)-785(w), 735(s) cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 0.93 (t, 3H, J ≅ 7Hz, CH₃CH₂); 1.16 (s, 3H, CH₃CO);
1.5 (c, 2H, J ≅ 7Hz, CH₂Me); 1.6-2.25 (m, 2H, CH₂);
2.3-2.7 [m, 3H, CHC=O; CH₂C(ep²)]; [4.55 (s.a.)
y 4.9 (s.a.) OH]; 5.96 [dm, 1H, J ≅ 9Hz,
HC(ep²)C=O]; 6.9-7.15 [m, 1H, HC(ep²)CH₂] ppm.



(46)

EM M^+ = 168 (no observado)

m/e (% intens. rel.): 169 (0.14; $M^+ + 1$); 153 (6.41; $M^+ - 15$); 151
[1.18; ($M^+ + 1$) - 18]; 150 (4.78; $M^+ - 18$); 140
(1.85); 139 (20.84; $M^+ - 29$); 135 [3.57; $M^+ -$
(15+18)]; 121 [1.38; $M^+ - (29+18)$]; 97 (22.89
 $C_8H_{10}O$); 96 (100; $C_8H_8C=O$); 95 (36.82; C_8H_7O);
73 (9.78; $M_0(C=OH)Et$); 68 [14.86; $HC=CH(CH_2)_2$]; 57 (26.91; $ELC=O$).

(±)-6-(2-Hidroxi-6-metil-5-hepten-2-il)-3-metil-2-ciclohexenona (47)

0.78 ml (5.5×10^{-3} moles) de diisopropilamina en 5 ml de THF anhidro.

3.3 ml (5×10^{-3} moles) de n-BuLi/hexano $\cong 1.53M$.

0.566 ml (5×10^{-3} moles) de 3-metil-2-ciclohexenona ($d = 0.972g/ml$)
en 2 ml de THF anhidro.

0.88 ml (1.2 eq. mol. en base a enolato) de 6-metil-5-hepten-2-ona
($d = 0.855g/ml$) en 12 ml de THF anhidro.

Procedimiento: PGT #8

Tiempo y temperatura de metalación (PGT #8c): 10 min. a $-78^\circ C$.

Tiempo y temperatura de condensación (PGT #8d): 1 1/2 h $-90^\circ a -50^\circ C$.

Purificación: El producto crudo se sometió 1 hora al vacío (0.02
mm Hg) para eliminar volátiles y algo de materia
prima. Así se obtuvieron 0.915 g que se cromatogra-
fiaron en columna de 3 cm de diámetro; 55 g de SiO_2 / g
de producto crudo; eluyente: pentanos / éter 1:1 (1 l).

Rendimiento: [0.439 g ($R_f = 0.63$) + 0.115 g ($R_f = 0.4$)] 47%.

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3460(br.), 3020(w), 2980(s)-2920(s)-2890-2870,
1650(s), 1465-1460-1445, 1400-1390(s); 1360; 1330;
1270(w), 1225(s)-1200(sh.)-1185; 1150-1130; 1030-
1010(w), 950(w), 905(w)-890(w), 840(w), 790(w), 770(w) cm^{-1}

RMN- ^1H (CDCl_3 , TMS) δ : 1.16 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}-\text{O}$); 1.3-1.56 (m, 2H, CH_2-CH);
(1.6 (s, 3H) y 1.66 (s, 3H) (CH_3) $_2\text{C}(\text{ep}^2)$);
1.7-2.2 (m, 4H, CH_2CH_2); 1.95 [s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{ep}^2)$]
2.23-2.53 [m, 3H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{ep}^2)$; $\text{HCC}=\text{O}$]; 5.1 [tm, 1H
 $\text{HC}(\text{ep}^2)\text{CH}_2$]; 5.2 (s.a., 1H, OH); 5.9 [s.a., 1H,
 $\text{HC}(\text{ep}^2)$] ppm.

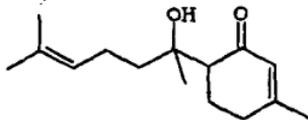
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , TMS) δ : 17.64 [(Z) $\text{CH}_3\text{C}(\text{ep}^2)$]; 21.59 (CH_2); 23.65
PRODUCTO DE ($\text{CH}_3\text{C}-\text{O}$); 24.09 [$\text{CH}_3\text{C}(\text{ep}^2)$]; 25.13 (CH_2);
 $R_f=0.63$ 25.71 [(E) $\text{CH}_3\text{C}(\text{ep}^2)$]; 31.32 (CH_2); 40.23
($\text{CH}_2\text{C}-\text{O}$); 52.18 ($\text{HC}-\text{C}=\text{O}$); 73.92 ($\text{C}-\text{O}$);
124.59 [$\text{HC}(\text{ep}^2)$]; 127.54 [$\text{HC}(\text{ep}^2)\text{C}=\text{O}$];
131.39 [$\text{Me}_2\text{C}(\text{ep}^2)$]; 163.53 [$\text{C}(\text{ep}^2)$];
204.08 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , TMS) δ : 17.59 [(Z) $\text{CH}_3\text{C}(\text{ep}^2)$]; 22.17 (CH_2); 24.08
PRODUCTO DE [$\text{CH}_3\text{C}(\text{ep}^2)$]; 25.08 (CH_2); 25.41 ($\text{CH}_3\text{C}-\text{O}$);
 $R_f=0.4$ 25.68 [(E) $\text{CH}_3\text{C}(\text{ep}^2)$]; 31.55 (CH_2); 37.11
($\text{CH}_2\text{C}-\text{O}$); 55.36 ($\text{HC}-\text{C}=\text{O}$); 74.35 ($\text{C}-\text{O}$);
124.88 [$\text{HC}(\text{ep}^2)$]; 127.44 [$\text{HC}(\text{ep}^2)\text{C}=\text{O}$];
131.17 [$\text{Me}_2\text{C}(\text{ep}^2)$]; 163.63 [$\text{C}(\text{ep}^2)$];
203.53 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

EM M^+ calc. 236.3426

m/e (% intens. rel.): 237 (5.75); 236 (31.62; M⁺); 234 (1.2;
M⁺-2); 221 (10.14; M⁺-15); 218 (23.98;

M⁺-18); 203 (6.4; M⁺-33); 193 (5.12; M⁺-43)



(47)

175 (13.51; M⁺-61); 153 (20.05; M⁺-83); 150

(12.85; M⁺-86); 137 (13.01; C₈H₁₆O₂); 111

(43.03); 110 (100; C₇H₁₄O); 109 (81.66;

C₇H₁₄O); 108 (11.82; C₇H₁₄O); 95 (25.36;

C₆H₁₂O); 93 (10.54; C₆H₁₂O); 82 (21.64;

CH₃C=H(CO)CH₂]; 69 [20.66; (CH₂)₂C=CHCH₂]; 55 (13.25).

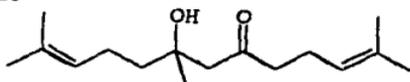
(±)-8-Hidroxi-2,8,12-trimetil-2,11-tridecadien-6-ona

Se obtuvo como producto adicional en las reacciones de las hidrazonas (8d) y (11b) con la 6-metil-5-hepten-2-ona (págs. 149 y 151). Aislada por cromatografía en columna.

R_f=0.53; (SiO₂; pentanos /éter 3:1).

Rendimiento: 0.123g (18.7% en base a la cantidad de

6-metil-5-hepten-2-ona empleada)



Datos espectroscópicos:

IR (película): 3480(br.), 3060(sh.)-3030(sh.)-2960(s)-2920(s)-

2880(sh.)-2860, 1700(s), 1460-1450-1445-1435; 1410-

1380(s)-1345(sh.)-1325, 1265(w)-1230(w), 1190,

1120, 1080, 1030, 990(w), 925, 840, 770(w), 740(w), 705 cm⁻¹

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ: 1.2 (s, 3H, CH₃C-O); 1.4-1.6 (m, 1H, H-CH): [1.6

y 1.66 (s, 2 x 6H) 2 x (CH₃)₂C(ep²)];

1.9-2.5 (m, 7H, H-CH; 3x CH₂); 2.56 [s, 2H, CH₂(C=O)(CO)];

3.8 (s.a., 1H, OH); 5.06 [m, 2H 2x HC(ep²)]ppm.

EM M⁺ - 252

m/e (% intens. rel.): 253 (0.11:M⁺+1); 252 (0.33:M⁺); 235 (2.87)
234 (15.8:M⁺-18); 126 (9.49:C₈H₁₄O); 123
(12.89:C₈H₁₂O); 111 (25.7:C₇H₁₂O); 109
(38.1:C₈H₁₀); 108 (36.76:C₇H₈O); 93 (17.92
C₇H₈); 83 [35.47:(CH₂)₂(HC:)₂C=OH]; 82
(21.03:83-H⁺); 81 (13.88:C₆H₆OH); 69 [100
(CH₃)₂C=CHCH₂]; 55 [40.09:(CH₃)₂C=CH]; 43
(89.57:CH₃C=O); 41 (94.18:CH₂-CH=CH₂).

PGT #9 Obtención de β-(2-Metoxi-2-Trifluorometil-2-Fenil)-Acetoxi
Cetonas

En un matraz evacuado en caliente, purgado con argón y enfriado a temperatura ambiente se pesó el β-cetol. A continuación se tapó el matraz con septum o capuchón de hule y se inyectó: CCl₄ anhidro, piridina seca y cloruro de 2-metoxi-2-trifluorometil-2-fenil acetilo [(+)MTPA-Cl]. Inmediatamente se formó un precipitado y después de agitar la mezcla a temperatura ambiente (tiempo, ver casos particulares), el control por C.C.F. (SiO₂; éter de petróleo /éter 1:1) mostró la desaparición total de la materia prima. La mezcla se trabajó diluyéndola con éter (20ml) y neutralizándola con lavados (≈10ml) de solución reguladora (pH=7) acuosa de KH₂PO₄/NaOH. Las fases se separaron y la orgánica se secó con Na₂SO₄. El residuo remanente después de evaporar el éter se guardó un día en el refrigerador y cristalizó parcialmente; fue purificado por cromatografía en columna de 3cm de diámetro (130g SiO₂ /g de residuo; eluyente: éter de petróleo /éter 1:1).

4-(2-Fenil-2-metoxi-3,3,3-trifluoro-propionoxi)-5-metil-2-hexanona (50)

0.13g (1×10^{-3} moles) de β -cetol (43)

2.4ml de tetracloruro de carbono (CCl_4) anhidro

0.2ml (2.5 equiv. mol.) de piridina (py) seca

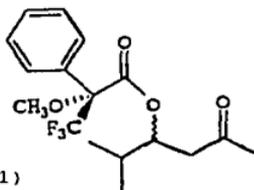
0.26ml (1 equiv. mol.) de (+)-MTPA-Cl

Procedimiento: PGT #9 (ver arriba)

Tiempo de reacción: 6 horas

Rendimiento: 0.190g (55%)

$R_f = 0.78$; (SiO_2 ; éter de petróleo /éter 1:1)



Datos espectroscópicos:

IR (película): 3080(w), 3040(sh.)-2970(s)-2880(w)-2860(w), 1750(s)
1720(s), 1490-1470-1450, 1390-1375-1365, 1270(s.br.)
1185(s.br.), 1125(s)-1100(sh.), 1085, 1025(s)-
1000(s)-970(sh.), 930(w), 770(s), 725(s) cm^{-1}

RMN- ^1H (CDCl_3 , TMS) δ : [0.77 y 0.83 (d, $2 \times 3\text{H}$, $\text{J} \cong 7\text{Hz}$) (CH_3) $_2\text{CH}$]; 1.8
-2.2 (m, 1H, $(\text{Me})_2\text{CH}$); 2.1 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$); 2.63
(m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 3.46 (s, 3H, CH_3O); 5.3-5.5 (m,
1H, HC-O); 7.35 (m, 5H, HC fenil) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ : 17.07, 17.16 y 17.61(?) [(CH_3) $_2\text{CH}$]; 30.14,
30.6(?) ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$); 30.76 y 31.05 [HC(Me) $_2$];
43.29 y 43.46 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 55.1 y 55.18 (CH_3O);
76.39 y 76.65 (HC-O); $\cong 85$ (C-OMe); 116.05 (CF_3 ,
 $\text{J}_{\text{CF}} = 288.4\text{Hz}$); 127.16, 127.23, 127.29, 127.36,
128.0, 128.13, 129.36 (CH, fenil); 130.47 (CF_3 ,
 $\text{J}_{\text{CF}} = 288.4\text{Hz}$); 132.16 (C, fenil); 165.69 (C=O, éster);
205.01 (C=O, cetona) ppm.

RMN-¹³C (CDCl₃, TMS) δ: 17.35 y 17.43 [(CH₃)₂CH]; 30.45 y 30.91 (CH₃C=O); 30.97 y 31.26 [HC(Me)₂]; 43.59 y 43.75 (CH₂C=O); 55.35 y 55.42 (CH₃O); 76.64 y 76.89 (HC-O); 116.23 (CF₃, J_{CF}=288.4Hz); 127.42, 127.48, 127.55, 127.61, 128.38, 128.51, 129.58, 129.7 (CH, fenil); 130.65 (CF₃, J_{CF}=288.4Hz); 132.34 (C, fenil); 165.96 (C=O, éster); 205.01 (C=O, cetona) ppm.

EM M⁺ = 346

m/e (% intens. rel.): 332 [0.02; (M⁺+1)-15]; 190 (2.19); 189 [20.89; (Ph)(MeO)(CF₃)Cl]; 170 [2.17; (Ph)(MeO)(CF₂)Cl]; 139 (1.49; C₆H₅F₃O₂); 127 (1.69; C₇H₁₁O₂); 119 (3.24); 113 [24.82; Me(C=O)CH₂(CH)₂(Me)₂]; 105 (5.54; PhC=O); 97 (2.51; CF₃CO); 95 [10.84; MeC=O(:CH)₄]; 77 (4.0; Ph); 69 (2.32; CF₃); 55 [3.29; (Me)C(CH₂)=CH₂]; 43 [100; MeCO ó (Me)₂CH]; 41 (5.05; CH₂CH=CH₂); 32 (2.51; MeOH); 28 (7.14; C=O).

5-(2-Fenil-2-metoxi-3,3,3-trifluoro-propionoxi)-2-metil-3-hexanona (51)

0.1g (7.69 x 10⁻⁴ moles) de β-cetol (44)

1.0ml de tetracloruro de carbono (CCl₄) anhidro

0.2ml (3.3 equiv. mol.) de piridina (py) seca

0.1ml (1 equiv. mol.) de (+)-MTPA-Cl

Procedimiento: PGT #9 (ver arriba)

Tiempo de reacción: 15 horas

Rendimiento: 0.114g (43%)

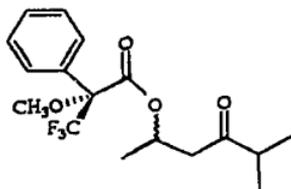
$R_f = 0.57$: (SiO_2 ; éter de petróleo /éter 2:1)

Datos espectroscópicos:

IR (película): 3080(w), 3040(sh.)-2980(s)-2880(w)-2860(w), 1750(s)
1720(s), 1480-1470-1450, 1365-1350, 1260(s),
1185(s.br.), 1130(s)-1100(sh.), 1090, 1030(s)-
1000(s)-970(sh.), 930(w), 770(s), 725(s) cm^{-1}

RMN- ^1H (CDCl_3 , TMS) δ : 0.85-1.43 [m, 9H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$: (CH_2) $_2$ CH]; 2.2-3.3 [m,
3H, CH(C=O)CH $_2$]; 3.55 (s.a., 3H, CH_3O); 5.6 (m,
1H, HC-O); 7.43 (m, 5H, HC fenil) ppm.

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , TMS) δ : 17.66, 17.73 (2 x CH_3); 19.36 y 19.72 (CH_2);
41.22 (CH-C=O); 45.43 y 45.54 (CH_2 -C=O);
55.37 y 55.44 (CH_3O); 69.69 (HC-O); 101.8,
116.21, 130.63 (CF_3 , $J_{\text{CF}} = 288.4$ Hz); 127.30,
127.36, 127.43, 127.5, 127.58, 128.35,
129.52, 129.58 (HC.fenil); 145.07 (C.fenil)
165.63 y 165.88 (C=O, éster); 210.26 y 210.64 (C=O, cetona) ppm.



(51)

EM M^+ = 346; similar al del compuesto (50) descrito más arriba.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Evans, D.A. en *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J.D. (Ed.), Academic Press, N.Y., Vol. 3, 1984, cap. 1.
2. a) Corey, E.J.; Enders, D. *Tetrahedron Lett.* 1976, 3, 11.
b) Corey, E.J.; Enders, D.; Bock, M.G. *Tetrahedron Lett.* 1976, 7.
c) Corey, E.J.; Enders, D. *Chem. Ber.* 1978, 111, 1337, 1362.
d) Enders, D.; Weuster, P. *Tetrahedron Lett.* 1978, 2853.
3. Enders, D. en:
a) *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J.D. (Ed.), Academic Press, N.Y., Vol. 3, 1984, cap. 4.
b) *Current Trends in Organic Synthesis*, Nozaki, H. (Ed.), Pergamon Press, Oxford 1983, p. 151.
c) *Selectivity - a Goal for Synthetic Efficiency*, Bartmann, W. Trost, E.M. (Eds.), Verlag Chemie, Weinheim 1984, p. 65.
4. Enders, D.; Fey, P.; Kipphardt, H. *Org. Synth.* 1987, 65, 173.
5. Enders, D.; Kipphardt, H.; Gerdes, P.; Breña-Valle L.J.; Bushan, V. *Bull. Soc. Chim. Belges* 1988, 97, 691.
6. Quiralidad es un término que hace referencia a la calidad de manos, es decir, que una estructura es objeto y la otra su imagen especular no superponible. Los primeros trabajos en donde se reconoció la quiralidad:
6.1) En la morfología de la materia de origen orgánico:
Pasteur. *L. Ann. Chim.* 1848, 24, 442.
6.2) Como característica estructural de las moléculas:
a) van't Hoff, J.H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1874, 23, 295.
b) Le Bel, J.A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1874, 22, 337.
c) Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1894, 29, 3180.
7. En realidad ya no es la única forma, pues existe un método de detección visual (diferente color según el enantiómero de que se trate) que emplea éteres corona en una matriz de cristales líquidos:
a) Nishi, T.; Ikeda, A.; Masuda, T.; Shinkai, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 339.
b) Shinkai, S.; Nishi, T.; Masuda, T. *Chem. Lett.* 1991, 437.

8. a) Gaffield, W. *Stud. Nat. Prod. Chem.* 1990, 7 (Struc. Chem., Pt. A) 3.
- b) Brown, J.M.; Fleet, G.W.J.; Davies, S.G.; Pratt, A.J. *Chem. in Britain* 1989, 25, 259.
- c) Enders, D.; Hoffmann, R.W. *Chem. in uns. Zeit* 1985, 19, 177.
9. a) Pirkle, W.H.; Finn, J. en *Asymmetric Synthesis*. Morrison, J.D. (Ed.), Academic Press, N.Y., Vol. 1, 1983, p. 87.
- b) Blaschke, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980, 19, 13.
- c) König, W. en *Analysis of Volatiles*, Walter de Gruyter & Co. Berlin-N.Y. 1984, p. 77.
10. a) Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products, The "Chiron Approach"*. Pergamon Press, New York, 1983.
- b) Hanessian, S.; Franco, J.; Larouche, B. *Pure and Appl. Chem.* 1990, 62, 1887.
11. a) Seebach, D.; Kalinowski, H.O. *Nachr. Chem. Techn. Lab.* 1976, 415.
- b) Seebach, D.; Hungerbühler, E. en *Modern Synthetic Methods*, Scheffold R. (Ed.) Salle u. Sauerländer, Ffm 1980, pág. 91.
- c) Vasella, A. *Modern Synthetic Methods*, Scheffold R. (Ed.) Salle u. Sauerländer, Ffm 1980, pág. 173.
12. Definición de síntesis asimétrica y recopilación de trabajos previos a 1971 en: Morrison, J.D.; Mosher, H.S. *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall Englewood Cliffs, N.J., 1971.
13. a) Bürger, E. *Chem. Ztg.* 1984, 108, 157.
- b) Whitesides, G.M.; Wong, C.H. *Aldrichimica Acta* 1983, 16, 27.
- c) Chibata, I.; Tosa, T. "Production of Optically Active Compounds Using Immobilized Biocatalysts", *Chemistry for the Future*, Grünewald, H. (Ed.) Pergamon Press, 1984.
- d) Fischli, A. en *Modern Synthetic Methods*, Scheffold R. (Ed.) Salle u. Sauerländer, Ffm 1980, pág. 269.
14. Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 49.
15. Aunque el término "proquiral" ha sido descartado por algunos autores argumentando que es equivalente a decir que una recta es una "pro-curva", se emplea mucho debido a que establece la

- relación entre un centro quiral y un sitio que está a punto de serlo. Otro término para proquiralidad es heterotopía. Ver mas sobre el tema en:
- Eliel, E.L. *J. Chem. Educ.* 1980, 57, 52 y citas incluidas ahí.
Ver también: Eliel, E.L. *Top. Curr. Chem.* 1982, 105, 1.
16. a) *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J.D. (Ed.) Academic Press.
b) Noyori, R.; Kitamura, M. en *Modern Synthetic Methods*, Scheffold R. (Ed.) Springer Verlag, Berlin 1989, pág. 115.
c) Narasaka, K. *Synthesis* 1991, 1.
 17. Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J.S.; Sita, L.R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1985, 24, 1.
 18. Ejemplos de su uso en condensaciones aldólicas iterativas:
 - a) 6-desoxieritronólida B: Masamune, S.; Hiram, M.; Mori, S.; Ali, S.K.A.; Garvey, D.S. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 1568.
 - b) tyronólida: Masamune, S.; Lu, L. D.-L.; Jackson, W.P.; Kaiho, T.; Toyoda, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 5523.
 19. a) Kane, R. *Ann. Physik. Chem.* 1838, 44, 475.
b) Kane, R. *J. Prakt. Chem.* 1838, 15, 129.
 20. a) Wurtz, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1872, 17, 436.
b) Wurtz, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1872, 5, 326.
c) Wurtz, A. *Compt. Rend.* 1872, 74, 1361.
 21. a) Wittig, G.; Reiff, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1968, 7, 7.
b) Wittig, G. *Top. Curr. Chem.* 1976, 67.
 22. Revisiones:
 - a) Heathcock, C.H. en *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J.D. (Ed.), Academic Press, N.Y., Vol. 3, 1984, cap. 2.
 - b) Heathcock, C.H. en *Comprehensive Carbanion Chemistry*, Parte B, Buncl, E; Durst, T. (Eds.), Elsevier, Amsterdam 1984, cap. 4.
 - c) Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Taber, T.R. *Topics in Stereochemistry* 1982, 13, 1.
 - d) Mukaiyama, T. *Org. React.* 1982, 28, 203.
 23. Respecto a la nomenclatura ver la nota # 7 en: Masamune, S.; Ali, S.A.; Snitman, D.L.; Garvey, D.S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980, 19, 557.

24. Es más difícil obtener una selectividad *anti* alta que una *syn* (ver citas #22), no obstante ver también:
- Meyers, A.I.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* 1984, **40**, 2309.
 - Palazzi, C.; Colombo, L.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**, 1735.
25. Este modelo fue propuesto por primera vez por:
- Zimmerman, H.E.; Traxler, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, **79**, 1920.
- Ver también la siguiente cita y para modelos empíricos más recientes, las citas ahí contenidas:
- Bernardi, A.; Capelli, A.M.; Comotti, A.; Gennari, C.; Gardner, M.; Goodman, J.M.; Paterson, I. *Tetrahedron* 1991, **47**, 3471.
26. Estudios teóricos con enolatos de boro y de litio:
- Li, Y.; Paddon-Row, M.N.; Houk, K.N. *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 481.
 - Hoffmann, R.W.; Ditrach, K.; Froeh, S.; Cremer, D. *Tetrahedron* 1985, **41**, 5517.
 - Gennari, C.; Todeschini, R.; Beretta, M.G.; Favina, G.; Scolastico, C. *J. Org. Chem.* 1986, **51**, 612.
27. a) Bernardi, A.; Capelli, A.M.; Gennari, C.; Goodman, J.M.; Paterson, I. *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 3576.
- b) Goodman, J.M.; Kahn, S.K.; Paterson I. *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 295.
28. Evans, D.A.; Bartroli, J.; Shih, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, **103**, 2127.
29. Solladié, G. *Synthesis* 1981, 185.
30. a) Mioskowski, C.; Solladié, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 162.
- b) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* 1980, **36**, 227.
- c) Solladié, G. en *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J.D. (Ed.), Academic Press, N.Y., Vol. 2, 1983, cap. 6.
31. Schneider, F.; Simon, R. *Synthesis* 1986, 582.
32. Colombo, L.; Gennari, C.; Poli, G.; Scolastico, C.; Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 403.
33. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Montanari, F.; Restelli, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1136.

34. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Gilardi, A. *Synthesis* 1983, 1016; ver tambien: Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Restelli, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1353.
35. Narasaka, K.; Miwa, T.; Hayashi, H.; Ohta, M. *Chem. Lett.* 1984, 1399.
36. Morrison, J.D.; Mosher, H.S. *Asymmetric Organic Reactions*, American Chemical Society, Washington, DC 1976, p. 142 y sigs.
37. Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5807.
38. Braun, M.; Devant, R. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5031.
39. Nomenclatura like/unlike:
- Seebach, D.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1982, 21, 654.
 - Prelog, V.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1982, 21, 567.
40. Helmchen, G.; Leikauf, U.; Taufer-Knopfel, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1985, 24, 874.
41. Esta modalidad se trata ampliamente en:
Seebach, D.; Imwinkelried, R.; Weber, T. *Modern Synthetic Methods*, Scheffold, R. (Ed.) Springer, Berlin 1986, p. 125.
42. Wipf, B.; Kupfer, E.; Bertazzi, R.; Leuenberger, H.G.W. *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 485.
43. Silverman, I.R.; Edington, C.; Elliot, J.D.; Johnson, W.S. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 180.
44. a) Preparación y uso de boronatos alílicos quirales:
Hoffmann, R.W.; Herold, T. *Chem. Ber.* 1981, 114, 375.
Ikeda, N.; Arai, I.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 483.
Roush, W.R.; Adam, M.A.; Walts, A.E.; Harris, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 3422.
- b) Preparación y uso de boranos alílicos quirales:
Brown, H.C.; Bhat, K.S. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5919.
- c) Preparación y uso de estananos alílicos quirales:
Boldrini, G.P.; Lodi, L.; Tagliavini, E.; Tarasco, C.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 5447.
45. Boldrini, G.P.; Lodi, L.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Organomet. Chem.* 1987, 336, 23.

46. a) Brown, H.C.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 945.
 b) Brown, H.C.; Joshi, N.N. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4059.
47. Revisiones:
 a) Srebnik, M.; Ramachandran, P.V. *Aldrichim. Acta* 1987, 20, 9.
 b) Matteson, D.S. *Synthesis* 1986, 973.
 Ver también: Brown, H.C. *Pure and Appl. Chem.* 1991, 63, 307.
48. Paterson, I.; Goodman, J.M. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 997.
49. a) Valentine Jr., D.; Scott, J.W. *Synthesis* 1978, 329.
 b) ApSimon, J.W.; Seguin, R.P. *Tetrahedron* 1979, 35, 2797.
50. Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Sano, T. *Tetrahedron Lett.* 1990, 46, 4653.
51. Muroaka, M.; Kawasaki, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 337.
52. a) Kitamoto, M.; Hiroi, K.; Terashima, S.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* 1974, 22, 459 y los trabajos citados allí.
 b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1971, 10, 496.
 Hajos, Z.G.; Parrish, D.R. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 1615.
53. Lutomski, K.A.; Meyers, A.I. en *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J.D. (Ed.), Academic Press, N.Y., Vol. 3, 1984, cap. 3.
54. Enders, D.; Eichenauer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1976, 15, 549.
55. Davenport, K.G.; Eichenauer, H.; Enders, D.; Newcomb, M.; Bergbreiter, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 5654.
56. Ahlbrecht, H.; Düber, E.O.; Enders, D.; Eichenauer, H.; Weuster, P. *Tetrahedron Lett.* 1978, 3691.
57. a) Enders, D.; Eichenauer, H. *Tetrahedron Lett.* 1977, 191.
 b) Enders, D.; Eichenauer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1979, 18, 397.
 c) Enders, D.; Eichenauer, H.; Baus, U.; Schubert, H.; Kremer, K.A.M. *Tetrahedron* 1984, 40, 1345.
58. Enders, D. *CHEMTECH* 1981, 11, 504.
59. Enders, D.; Kremer, K.A.M.; Papadopoulos, K.; Baus, U. resultados no publicados Universidad de Bonn 1983; consultar también a: Seebach, D.; Laube, T.; Hansen, J.; Kremer, K.A.M. resultados sin publicar ETH, Zürich 1983/1984.

60. Enders, D.; Bachstädter, G.; Kremer, K.A.M.; Marsch, M.; Harms, K.; Boche, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 1522.
61. a) Amstutz, R.; Schweizer, W.B.; Seebach, D.; Dunitz, J.D. *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, 2617.
 b) Seebach, D.; Amstutz, R.; Dunitz, J.D. *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, 2622.
62. a) Jackman, L.M.; Szeverenyi, N.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 4954.
 b) Jackman, L.M.; Lange, B.C. *Tetrahedron* 1977, 33, 2737.
 c) Jackman, L.M.; Lange, B.C. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 4494.
63. a) Bauer, W.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* 1984, 67, 1972.
 b) Enders, D. en Nobel Symposium 60 *Chemica Scripta* 1985, 25, NS 139.
64. Enders, D.; Eichenauer, H. *Chem. Ber.* 1979, 112, 2933.
65. Kipphardt, H. Tesis Doctoral 1986, RWTH Aachen.
66. Brown, C.A.; Barton, D.; Sivaram, S. *Synthesis* 1974, 434.
67. Enders, D.; Kipphardt, H.; Müller, S.; Nübling, C.; Rüb, L. resultados no publicados, 1983-1986, Universidades de Bonn y Técnica de Aachen.
68. Enders, D.; Pieter, R. *Chemie für Labor und Betrieb* 1977, 28, 503.
69. Annunziata, R.; Banfi, L.; Colombo, L.; Cozzi, F.; Gennari, C. *Synthesis* 1982, 829.
70. Schäfer, T. Tesis de Licenciatura 1986, Universidad de Bonn p.55.
71. Eichenauer, H.; Friedrich, E.; Lutz, W.; Enders, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1978, 17, 206.
72. Baus, U. Tesis Doctoral 1985, Universidad de Bonn.
73. Compadre, C.M.; Pezzuto, J.M.; Kinghorn, A.D.; Kamath, S.K. *Science* 1985, 227, 417.
74. Fraser, R.R.; Petit, M.A.; Saunders, J.K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1971, 1450.
75. a) Dale, J.A.; Dull, D.L.; Mosher, H.S. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2543.
 b) Dalo, J.A.; Mosher, H.S. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 512.

76. a) König, W.A.; Lutz, S.; Wenz, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 979.
b) König, W.A. *Nachr. Chem. Techn. Lab.* 1989, 37, 471.
77. Vohwinkel, E. *Chem. Ber.* 1966, 99, 1479.
78. Amiard, G.; Heymes, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1956, 1360.
79. Enders, D.; Eichenauer, H.; Pieter, R. *Chem. Ber.* 1979, 112, 3703.
80. Tietze, L.F.; Eicher, Th. *Reaktionen u. Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, Georg Thieme Verlag 1981 p. E 63.
81. *Organikum* VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1977, p. 804.