



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica
Programa de Doctorado “Química Organometálica”

Nuevos Procesos de Creación de Enlaces C-C Promovidos por Diyoduro de Samario

Tesis Doctoral

NOEMÍ ALVAREDO SUÁREZ

-Oviedo, 2013-

En Memoria de José M. Concellón

A mi familia

RESUMEN

En esta Memoria se describen nuevas aplicaciones sintéticas del diyoduro de samario y compuestos organolíticos en procesos de creación de enlaces C-C.

En el primer capítulo se recogen los resultados obtenidos durante la puesta a punto y la generalización de las reacciones de formación de 3-aminoamidas, 3-amino-2-cloramidas y 2-cloro-3-hidroxiamidas primarias, empleando para ello diyoduro de samario y yodoacetamida o dicloroacetamida comercial. También se describe un método secuencial, que permite acceder, de manera rápida y con total diastereoselección, a amidas primarias (*E*)- α,β -insaturadas.

En el segundo capítulo se presentan procesos de formación de β -nitroalcoholes derivados de carbohidratos, a través de metodologías sencillas y generales promovidas por diyoduro de samario o indio metálico. Por otro lado, se han preparado, por vez primera, α -bromo- β -nitroalcoholes derivados de azúcares, empleando yoduro sódico catalítico. También se han llevado a cabo los procesos mencionados con iminas, lo que ha hecho posible acceder a 1-nitroalcan-2-aminas y 1-bromo-1-nitroalcan-2-aminas. Por último, y a fin de demostrar algunas aplicaciones sintéticas de dichos productos, se han sintetizado diaminas vecinales y (*E*)-nitroalquenos.

En el tercer capítulo se describe una metodología de aziridinación de *N*-sulfoniliminas derivadas de carbohidratos que permite acceder, de manera rápida, sencilla y general, a *N*-sulfonilaziridinas. Para preparar dichos compuestos se ha seguido un protocolo de adición de yodometillio generado *in situ* a distintos aldehídos y una posterior oxidación con *m*-CPBA. Cabe destacar que los productos finales se han obtenido con buenos rendimientos y selectividades, sin que se observe pérdida de la pureza estereoisomérica.

En el cuarto y último capítulo se muestran los primeros resultados obtenidos al llevar a cabo un proceso de acoplamiento pinacolínico de aldehídos con *N*-2-bromoetilftalimida comercial. Este método, promovido por una mezcla

de diioduro de samario y NiI_2 como aditivo, permite sintetizar, de manera sencilla y rápida, α -hidroxicetonas, compuestos de alto valor sintético.

SUMMARY

The present work describes new applications of samarium diiodide and organolithium compounds in C-C bond forming processes.

Chapter 1 summarizes the results obtained in the synthesis of primary 3-aminoamides, 3-amino-2-chloroamides and 2-chloro-3-hydroxyamides, using samarium diiodide and commercially available materials such as iodoacetamide, dichloroacetamide and aldehydes. The stereoselective synthesis of (*E*)- α,β -unsaturated primary amides has also been described through a sequential methodology promoted by samarium diiodide.

Chapter 2 describes the synthesis of several sugar-derived β -nitroalcohols by a simple and general methodology mediated by samarium diiodide or metallic indium. Moreover, it has also been prepared, for the first time, sugar-derived α -bromo- β -nitroalcohols employing sodium iodide as a catalyst. It is noteworthy that when both processes were carried out on imines as starting materials, 1-nitroalkan-2-amines and 1-bromo-1-nitroalkan-2-amines, were efficiently isolated. Finally some synthetic applications of these methodologies were carried out. In this sense, 1,2-diamines and (*E*)-nitroalkenes have been synthesised.

Chapter 3 reports a novel methodology for the aziridination of sugar-derived *N*-sulfinylimines directed towards the synthesis of *N*-sulfonylaziridines. Thus, *N*-sulfonylaziridines have been prepared through an iodomethylithium addition/*m*-CPBA oxidation protocol.

Finally, in the last chapter, it has been described the results concerning the samarium diiodide pinacol coupling reaction between several aldehydes and commercially available *N*-2-bromoethylftalimide. This methodology allowed a new access for the synthesis of α -hydroxyketones, products of high synthetic value.

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Å	Ångström (s)	EMAR	espectroscopía de masas de alta resolución
[α]	rotación específica	EMBR	espectroscopía de masas de baja resolución
Ac	acetilo	equiv.	equivalente (s)
AE	análisis elemental	ESI	ionización por electrospray
AIBN	azabisobutilonitrilo	Et	etilo
Ar	arilo	exc.	exceso
Bn	bencilo	eV	electronvoltio
BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	FAB	bombardeo con átomos rápidos
<i>n</i> -Bu	butilo	GC-MS	cromatografía de gases con detector de masas
c	cuatriplete	Gp	grupo protector
cat.	catalítico	h	hora (s)
Cat.	catalizador	HMBC	heteronuclear multiple-bond correlation
col.	Colaboradores	HMPA	hexametilfosforamida
cm	centímetro (s)	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
δ	desplazamiento químico en partes por millón	HSQC	heteronuclear single quantum correlation
Δ	reflujo	Hz	Hertzio (s)
d	doblete	<i>i</i> -Bu	isobutilo
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno	<i>i</i> -Pr	isopropilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	IR	infrarrojo
DMP	periodinano Dess-Martin	<i>J</i>	constante de acoplamiento (Hz)
dd	doble doblete	m	multiplete
ddd	doble doblete de dobletes	<i>m</i>	<i>meta</i>
DEPT	distorsionless enhancement by polarization transfer	<i>m/z</i>	relación masa/carga
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina	Me	metilo
DMF	dimetilformamida	mBar	milibar (es)
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona	<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
dt	doble triplete	MEDAM	bis(dimetilanisil)metilo
E°	potencial de reducción	MS	moléculas sieves
Ed.	edición	NaHMDS	bis-(trimetilsilil)amiduro de sodio
<i>ed</i>	exceso diastereoisomérico	NME	<i>N</i> -metilefedrina
Eds.	ediciones		
<i>ee</i>	exceso enantiomérico		
EI	impacto electrónico		

NMI	<i>N</i> -metilimidazol	ta	temperatura ambiente
Nu	nucleófilo	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
<i>o</i>	<i>orto</i>	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
OMB	<i>orto</i> -metoxibencilo	TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
<i>p</i>	<i>para</i>	TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
Pág.	página	td	triple doblete
P_f	punto de fusión	Tf	trifluorometanosulfonilo
Ph	fenilo	TFA	ácido trifluoroacético
PMB	<i>para</i> -metoxibencilo	THF	tetrahidrofurano
PMP	<i>para</i> -metoxifenilo	TLC	cromatografía de capa fina (thin layer chromatography)
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -tolilo	TMG	tetrametilguanidina
q	quintuplete	TMU	1,1,3,3-tetrametilurea
<i>rd</i>	relación de diastereoisómeros	TMS	trimetilsililo
R_f	factor de retención	TPPA	ácido tripirrolidino fosfórico
RMN	resonancia magnética nuclear		triamida
Rto.	rendimiento	Ts	tosilo o <i>para</i> -toluensulfonilo
s	singulete	UV	ultravioleta
<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -butilo	VIH	virus de inmunodeficiencia humana
S_N2	sustitución nucleófila bimolecular	X	halógeno
t	triplete		
T	temperatura		

PUBLICACIONES

Una parte de los resultados de esta Memoria se encuentran recogidos en las siguientes publicaciones:

"Synthesis and Synthetic Applications of Samarium Enolates of Unmasked Amides: Efficient Synthesis of 3-Aminoamides and 3-Amino-2-chloroamides"

José M. Concellón, Humberto Rodríguez-Solla, Carmen Concellón, Carmen Simal, Noemí Alvaredo
Synlett **2010**, 2119-2121.

"Sequential Synthesis of (*E*)- α,β -Unsaturated Primary Amides with Complete Stereoselectivity"

José M. Concellón, Humberto Rodríguez-Solla, Carmen Concellón, Carmen Simal, Noemí Alvaredo
J. Org. Chem. **2010**, 75, 3451-3453.

"Synthesis of Sugar-Derived 2-Nitroalkanols via Henry Reaction Promoted by Samarium Diiodide or Indium"

Humberto Rodríguez-Solla, Noemí Alvaredo, Raquel G. Soengas
Synlett **2012**, 2083-2086.

"The Use of Samarium or Sodium Iodide Salts as an Alternative for the *aza*-Henry Reaction"

Humberto Rodríguez-Solla, Carmen Concellón, Noemí Alvaredo, Raquel G. Soengas
Tetrahedron **2012**, 68, 1736-1744.

Introducción

“Stereoselective Synthesis of Carbohydrate-Derived *N*-Sulfonyl Aziridines”

Humberto Rodríguez-Solla, Carmen Concellón, Noemí Alvaredo, Ricardo Llavona, Santiago García-Granda, M. Rosario Díaz, Raquel G. Soengas
Synlett **2013**, 181-184.

ÍNDICE

ÍNDICE

Resumen.....	i
Summary	iii
Lista Abreviaturas.....	v
Publicaciones	vii
Introducción	1
Capítulo 1.....	11
1.1.- INTRODUCCIÓN	13
1.2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	15
1.2.1.- Síntesis de β -aminocompuestos	16
1.2.2.- Adición de enolatos a iminas	17
1.2.3.- Reacciones promovidas por SmI_2 en presencia de funciones ácidas sin proteger	17
1.2.3.a.- Síntesis de ácidos 3-hidroxicarboxílicos.....	22
1.2.3.b.- Síntesis de ácidos carboxílicos (<i>E</i>)- α,β -insaturados	24
1.2.4.- Síntesis de amidas α,β -insaturadas	25
1.2.5.- Procesos secuenciales promovidos por SmI_2	27
1.2.5.a.- Procesos de adición tipo aldólica/ β -eliminación	27
1.2.5.b.- Procesos de eliminación/reducción	29
1.2.5.c.- Procesos de eliminación/ciclopropanación	31
1.2.5.d.- Procesos de acoplamiento de sistemas π /eliminación	32
1.3.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	35
1.3.1- Síntesis de 3-aminoamidas primarias promovida por SmI_2	36
1.3.2.- Síntesis de 3-amino-2-cloroamidas primarias promovida por SmI_2	38

1.3.3.- Propuesta mecanística.....	41
1.3.4.- Síntesis de 2-cloro-3-hidroxiamidas primarias promovida por SmI ₂	43
1.3.5.- Síntesis secuencial de amidas primarias (<i>E</i>)- α,β -insaturadas .	45
1.3.6.- Propuesta mecanística.....	48
1.3.7.- Resumen y conclusiones.....	50
Capítulo 2	53
2.1.- INTRODUCCIÓN.....	55
2.2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	59
2.2.1.- Reacción de Henry o nitroaldólica	60
2.2.1.a.- Procesos Henry promovidos por alcóxidos o hidróxidos	63
2.2.1.b.- Procesos Henry promovidos por fluoruros	64
2.2.1.c.- Procesos Henry promovidos por guanidinas	66
2.2.1.d.- Procesos Henry en fase heterogénea	66
2.2.1.e.- Procesos Henry empleando catalizadores quirales	67
2.2.1.f.- Otros métodos	71
2.2.2.- Reacción <i>aza</i> -Henry	75
2.2.2.a.- Reacción <i>aza</i> -Henry a partir de nitronatos	76
2.2.2.b.- Reacción <i>aza</i> -Henry empleando catalizadores de metales de transición	78
2.2.2.c.- Reacción <i>aza</i> -Henry organocatalizada	81
2.2.2.d.- Otros métodos	84
2.3.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS	89
2.3.1.- Reacciones Henry y <i>aza</i> -Henry promovidas por SmI ₂	90
2.3.1.a.- Reacción Henry empleando aldehídos derivados de carbohidratos	91

2.3.1.b.- Reacción <i>aza</i> -Henry a partir de iminas proquirales	95
2.3.1.c.- Reacción <i>aza</i> -Henry partiendo de iminas derivadas de carbohidratos.....	99
2.3.1.d.- Propuesta mecanística	102
2.3.1.e.- Aplicaciones sintéticas de las β -nitroaminas 21 : Síntesis de diaminas vecinales	105
2.3.2.- Reacciones Henry y <i>aza</i> -Henry promovidas por NaI.....	106
2.3.2.a.- Reacción <i>aza</i> -Henry empleando aldehídos derivados de carbohidratos.....	107
2.3.2.b.- Reacción <i>aza</i> -Henry a partir de iminas proquirales	110
2.3.1.c.- Propuesta mecanística.....	115
2.3.1.d.- Aplicaciones sintéticas de los α -bromo- β -nitroalcoholes 29 : Síntesis de nitroalquenos	117
2.3.3.- Reacción Henry promovida por indio metálico	121
2.3.2.a.- Reacción Henry empleando aldehídos derivados de carbohidratos.....	122
2.3.1.b.- Propuesta mecanística	128
2.3.4.- Resumen y conclusiones	129
Capítulo 3.....	133
3.1.- INTRODUCCIÓN	135
3.2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	139
3.2.1.- Síntesis de aziridinas	140
3.2.1.a.- Reacciones de aziridinación promovidas por carbenos .	143
3.2.1.b.- Síntesis de aziridinas empleando iluros e iminas activadas.....	144
3.2.1.c.- Síntesis de aziridinas a través de procesos tipo <i>aza</i> - Darzens	146

3.2.1.d.- Síntesis de aziridinas empleando halometillitio.....	147
3.2.1.e.- Aziridinas derivadas de carbohidratos	150
3.3.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS	153
3.3.1.- Preparación de <i>N</i> -sulfonilaziridinas derivadas de carbohidratos	154
3.3.2.- Propuesta mecanística.....	160
3.3.3.- Resumen y conclusiones.....	162
Capítulo 4	163
4.1.- INTRODUCCIÓN.....	165
4.2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	167
4.2.1.- Reacciones de acoplamiento reductivo de sistemas π	167
4.2.1.a.- Acoplamiento pinacolínico de aldehídos	168
4.2.1.b.- Acoplamiento pinacolínico de éteres de oxima e iminas	172
4.2.1.c.- Acoplamiento de cloruros de ácido	173
4.2.1.d.- Adición de radicales cetilo a sistemas insaturados	174
4.3.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS	181
4.3.1.- Acoplamiento pinacolínico entre aldehídos y <i>N</i> -2- bromoetilftalimida: Síntesis de α -hidroxicetonas.....	182
4.3.2.- Propuesta mecanística	188
4.3.3.- Resumen y conclusiones.....	189
Parte Experimental	191

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se han venido desarrollando nuevos compuestos organometálicos, derivados de lantánidos, con objeto de complementar las posibilidades sintéticas que ofrecen los tradicionales compuestos organometálicos de litio y magnesio. Las características más sobresalientes de estos reactivos son su mayor selectividad frente a moléculas polifuncionalizadas y su menor tendencia a racemizar compuestos enantiopuros. Por ello, su empleo se ha extendido ampliamente en los últimos años,¹ sobresaliendo, por su gran número de aplicaciones sintéticas, el diioduro de samario.²

¹ (a) Kagan, H. B.; Namy, J. -L. en *Handbook on the Physics and Chemistry of the Rare Earths*, (Eds.: Gschneidner, K. A.; Eyring, L.), Elsevier, Amsterdam, **1984**, vol. 7, p. 525. (b) Kagan, H. B. en *Fundamental and Technological Aspects of Organo-f-Element Chemistry*, (Eds.: Marks, T. J.; Fragalà, I. L.), Reidel, Dordrecht, **1985**, p. 49. (c) Kagan, H. B.; Collin, J. en *Proceedings of the NATO Advanced Research Workshop on Paramagnetic Organometallic Species in Activation/Selectivity, Catalysis*, (Eds.: Chanon, M.; Julliard, M.; Poite, J. C.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1989**, p. 131. (d) Imamoto, T. en *Lanthanides in Organic Synthesis* (Best Synthetic Methods), Academic Press, **1994**. (e) Flowers, R. A. II; Prasad, E. en *Handbook on the Physics and Chemistry of the Rare Earths*, (Eds.: Gschneidner, K. A. Jr.; Buzli, J. -C. G.; Pecharsky, V. K.), Elsevier, **2006**, vol. 36, p. 393.

² Revisiones bibliográficas sobre SmI₂: (a) Namy, J. -L.; Girard, P.; Kagan, H. B.; Caro, P. E. *Nouv. J. Chim.* **1981**, 5, 479-484. (b) Soderquist, J. A. *Aldrichim. Acta* **1991**, 24, 15-23. (c) Molander, G. A. en *Comprehensive Organic Synthesis*, (Ed.: Trost, B. M.), Pergamon Press, Oxford, **1991**, vol. 1, p. 251. (d) Molander, G. A. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29-68. (e) Molander, G. A. *Org. React.* **1994**, 46, 211-367. (f) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, 92, 307-338. (g) Skrydstrup, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 345-347. (h) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Tetrahedron* **1998**, 54, 3321-3354. (i) Nomura, R.; Endo, T. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1605-1610. (j) Krief, A.; Laval, A. -M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745-777. (k) Gansauer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2771-2788. (l) Steel, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2727-2751. (m) Agarwal, S.; Greiner, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2033-2042. (n) Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, 59, 10351-10372. (ñ) Berndt, M.; Gross, S.; Hölemann, A.; Reissing, H. U. *Synlett* **2004**, 422-438. (o) Edmons, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3371-3403. (p) Dahlén, A.; Hilmerson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3393-3403. (q) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 599-609. (r) Jung, D.; Kim, Y. H. *Synlett* **2005**, 3019-3032. (s) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1613-1625. (t) Kagan, H. B.; Gopalaiah, K. *New J. Chem.* **2008**, 32, 607-637. (u) Rudkin, I. M.; Miller, L. C.;

Esta sal fue preparada por vez primera hace más de un siglo, mediante la desproporcionación del triyoduro de samario a 800°C.³ Sin embargo, hasta el año 1977 no fueron publicadas sus primeras aplicaciones sintéticas en química orgánica.⁴ Desde entonces, ha despertado un enorme interés, convirtiéndose, no solo en una excelente herramienta para la formación de enlaces C-C, sino también en uno de los agentes de reducción más versátiles y quimioselectivos de los que se dispone.

El diyoduro de samario se puede adquirir comercialmente, o bien puede ser fácilmente preparado a partir de samario metal y distintos yodocompuestos, tales como yodo,⁵ diyodometano⁶ o 1,2-diyodoetano,^{4b} empleando normalmente THF como disolvente. Las disoluciones de SmI₂ presentan un intenso color azul, muy característico, y deben ser almacenadas bajo atmósfera inerte, a fin de evitar la oxidación de Sm²⁺ a Sm³⁺, que se produce muy rápidamente si se expone la disolución al aire.

La reacción de formación del diyoduro de samario por métodos tradicionales implica tiempos de reacción relativamente largos (2-8 h). Sin embargo, en nuestro grupo de investigación, se ha demostrado que, como ocurre en muchas reacciones en fase heterogénea, es posible acelerar el proceso en presencia de ultrasonidos.⁷ De este modo, hemos preparado disoluciones de SmI₂ en tan solo 5-10 min. Por otro lado, además de las fuentes de yodo

Procter, D. J. *Organomet. Chem.* **2008**, *34*, 19-45. (v) Nicolau, K. C.; Ellery, S. P.; Chen, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140-7165. (w) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4103-4113. (x) Szostak, M.; Spain, M.; Parmar, D.; Procter, D. J. *Chem. Commun.* **2012**, 330-346. (y) Harb, H. Y.; Procter, D. J. *Synlett* **2012**, 6-20.

³ Matignon, C. A.; Caze, E. *Ann. Chim. Phys.* **1906**, *8*, 417-426.

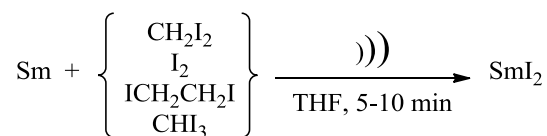
⁴ (a) Namy, J. L.; Girard, P.; Kagan, H. B. *New J. Chem.* **1977**, *1*, 5-7. (b) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.

⁵ Imamoto, T.; Ono, M. *Chem. Lett.* **1987**, 501-502.

⁶ Molander, G. A.; Kenny, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1439-1445.

⁷ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Bardales, E.; Huerta, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1775-1778.

habitualmente utilizadas, con este método también ha sido posible emplear yodoformo.



Esquema I.1: Preparación de diyoduro de samario mediante sonicación

De entre las características más importantes del diyoduro de samario se pueden destacar las siguientes:

- Se trata de una especie no tóxica,⁸ por tanto, el tratamiento de sus residuos no genera problemas medioambientales. Al mismo tiempo, a diferencia de otros compuestos, tales como hidruros de estaño u otras sales de lantánidos, posee una solubilidad relativamente alta en disolventes orgánicos como acetonitrilo,⁹ tetrahidropirano¹⁰ y tetrahidrofurano,^{4b} siendo este último el más empleado ya que las disoluciones pueden alcanzar concentraciones 0.1 M.

- El potencial de reducción de las especies de Sm^{2+} es relativamente alto ($E^0(\text{Sm}^{3+}/\text{Sm}^{2+}) = -1.55 \text{ V}$ en H_2O^{11} y -1.33 V en THF^{12}) y se encuentra comprendido entre el del magnesio ($E^0(\text{Mg}^{2+}/\text{Mg}^0) = -2.37 \text{ V}$ en H_2O)¹³ y el del zinc ($E^0(\text{Zn}^{2+}/\text{Zn}^0) = -0.76 \text{ V}$ en H_2O),¹³ por lo que cabría esperar una reactividad intermedia. Un aspecto a tener en cuenta es la posibilidad de modificar dicho

⁸ (a) Bruce, D. W.; Hietbrink, B. E.; DuBois, K. P. *Toxic. Appl. Pharmacol.* **1963**, *5*, 750-759. (b) Haley, T. J. *J. Pharm. Sci.* **1965**, *54*, 663-670. (c) *Rare Earths Reminder*, Rhône-Poulenc, Paris, **1986**.

⁹ (a) Ruder, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2621-2624. (b) Hamann, B.; Namy, J. -L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14225-14234.

¹⁰ Namy, J. -L.; Colomb, M.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1723-1726.

¹¹ Johnson, D. A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 1671-1675.

¹² Shabangi, M.; Flowers II, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1137-1140.

¹³ Wessjohann, L. A.; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, 1-36.

potencial mediante la adición de distintos codisolventes (H_2O ,¹⁴ ROH,^{14,15} HMPA,¹⁶ TPPA,¹⁷ DMPU,^{16c,18} TMU¹⁹, etc.), por irradiación con luz visible²⁰ o llevando a cabo reacciones en presencia de sales inorgánicas (FeCl_3 , NiI_2).^{4b,21} De esta forma, es posible modular la reactividad del diioduro de samario, lo que permite, en muchos casos, mejorar los resultados de algunos procesos en términos de rendimiento y/o estereoselectividad, e incluso, hacer viables ciertas transformaciones que dicho compuesto por sí solo no sería capaz de promover.

- Desde el punto de vista mecanístico, es importante señalar que el SmI_2 puede llevar a cabo transformaciones tanto de tipo radicalario como de tipo iónico (Esquema I.2),^{2d} dependiendo de si intervienen uno o dos equivalentes del mismo.

¹⁴ Keck, G. E.; Wager, C. A.; Sell, T.; Wager, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2172-2173.

¹⁵ Hutton, T. K.; Muir, K. W.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4811-4814.

¹⁶ (a) Inanaga, J.; Ishikawa, M.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.* **1987**, 1485-1486. (b) Otsubo, K.; Kawamura, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.* **1987**, 1487-1490. (c) Molander, G. A.; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3132-3139. (d) Enemaerke, R. J.; Hertz, T.; Skrydstrup, T.; Daasberg, K. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3747-3754.

¹⁷ Mc Donald, C. E.; Ramsey, J. D.; Sampsell, D. G.; Butler, J. A.; Cecchini, M. R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5178-5181.

¹⁸ (a) Hasegawa, E.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5008-5010. (b) Keck, G. E.; Savin, K. A.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3194-3204.

¹⁹ Hojo, M.; Aihara, H.; Hosomi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3533-3534.

²⁰ (a) Skene, W. G.; Scaiano, J. C.; Cozens, F. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7918-7921. (b) Ogawa, A.; Sumino, Y.; Nanke, T.; Ohya, S.; Sonoda, N.; Hirao, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2745-2746. (c) Molander, G. A.; Wolfe, C. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9031-9036. (d) Prasad, E.; Knettle, B. W.; Flowers II, R. A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3105-3112. (e) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Simal, C.; Gómez, C. *Synlett* **2007**, 75-78. (f) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Simal, C.; Santos, D.; Paz, N. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4549-4552.

²¹ (a) Machrouhi, F.; Hamman, B.; Namy, J. -L.; Kagan, H. B. *Synlett* **1996**, 633-634. (b) Machrouhi, F.; Namy, J. -L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7183-7186. (c) Molander, G. A.; Harris, C. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7418-7429. (d) Kang, H. -Y.; Song, S. -E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 937-939. (e) Molander, G. A.; Le Huérou Y.; Brown, G. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4511-4516. (f) Molander, G. A.; St. Jean Jr., D. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3861-3865.

frente al oxígeno y al agua. Atendiendo a la primera energía de ionización del In, (5.79 eV),²⁴ cabe indicar que es bastante más baja que la de otros metales cercanos a él en la tabla periódica, como el magnesio (7.65 eV), el estaño (7.43 eV) o el zinc (9.39 eV). Dicha energía, es muy similar a la de los metales alcalinos más activos, litio (5.39 eV) y sodio (5.12 eV). Según esto, si, como se sospecha, las reacciones mediadas por metales en medios acuosos ocurren a través de un mecanismo de transferencia monoelectrónica el indio sería un excelente candidato para promover dichos procesos.

El objetivo fundamental que se aborda en esta Tesis Doctoral es la continuación de la línea de investigación que, desde hace más de quince años, se ha venido desarrollando en nuestro grupo de trabajo. Dicha investigación se centra en el empleo de diyoduro de samario como reactivo en síntesis orgánica, con el fin de desarrollar nuevas transformaciones sintéticas o mejorar las metodologías ya existentes.²⁵

En el Capítulo 1 se describe la síntesis de 3-aminoamidas, 3-amino-2-cloroamidas y 2-cloro-3-hidroxiamidas, mediante la adición de distintos aldehídos o iminas a los correspondientes enolatos de samario, derivados de amidas primarias. Además, se presenta la síntesis estereoselectiva de amidas primarias (*E*)- α,β -insaturadas, a través de un proceso secuencial de adición/ β -eliminación iniciado, nuevamente, por SmI₂.

En el Capítulo 2 se muestran los resultados referentes a la reacción tipo Henry, a partir de aldehídos derivados de carbohidratos, promovida por SmI₂ y su comparación con el mismo proceso promovido por In. Por otro lado, se describe la síntesis de 1-nitroalcan-2-aminas y 1-bromo-1-nitroalcan-2-aminas, mediante reacciones *aza*-Henry impulsadas por diyoduro de samario o yoduro sódico, respectivamente.

²⁴ (a) Cintas, P. *Synlett* **1995**, 1087-1096. (b) Li, C. J.; Chan, T. H. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11149-11176. (c) Podlech, J.; Maier, C. M. *Synthesis* **2003**, 633-655.

²⁵ Tesis Doctorales: Pérez-Andrés, J. A. (Oviedo 1999); Rodríguez-Solla, H. (Oviedo 2002); Bardales, E. (Oviedo 2003); Huerta, M. (Oviedo 2004); Concellón, C. (Oviedo 2006); Simal, C. (Oviedo 2009); Tuya, P. (Oviedo 2012).

En el Capítulo 3 se lleva a cabo la preparación de *N*-sulfonilaziridinas derivadas de azúcares a través de un proceso de adición de yodometilítio y posterior oxidación con ácido *meta*-cloroperbenzoico.

Finalmente, en el Capítulo 4, se presenta un resumen de los primeros resultados obtenidos durante la puesta a punto de un proceso de acoplamiento pinacolínico entre distintos aldehídos y *N*-2-bromoetilftalimida comercial. Este método permite acceder a α -hidroxicetonas, compuestos de gran interés en química orgánica.

Cada una de las metodologías que se describen en esta Memoria va precedida, en el correspondiente capítulo, de un resumen de los antecedentes bibliográficos relacionados con las nuevas transformaciones puestas a punto. Por razones obvias, en ningún caso se ha pretendido realizar una revisión exhaustiva.

De acuerdo con lo expuesto en esta introducción, la presente Tesis Doctoral se ha estructurado en cuatro capítulos:

- Capítulo 1:** Reactividad de Enolatos de Samario en Presencia de Funciones Ácidas sin Proteger
- Capítulo 2:** Procesos Tipo Henry y *aza*-Henry Promovidos por Diyoduro de Samario, Yoduro Sódico e Indio
- Capítulo 3:** Síntesis de *N*-Sulfonilaziridinas Derivadas de Carbohidratos
- Capítulo 4:** Reacciones de Acoplamiento Reductivo de Sistemas π Promovidas por Diyoduro de Samario: Síntesis de α -Hidroxicetonas

Finalmente, en la *Parte Experimental*, se recogen los datos espectroscópicos de los compuestos preparados, así como los procedimientos sintéticos llevados a cabo.

CAPÍTULO 1

REACTIVIDAD DE ENOLATOS DE SAMARIO EN PRESENCIA DE FUNCIONES ÁCIDAS SIN PROTEGER

1.1.- INTRODUCCIÓN

Nuestro grupo de investigación ha descrito varias reacciones de adición de enolatos de samario a compuestos carbonílicos²⁶ e iminas.²⁷ Basándonos en nuestra experiencia previa, nos propusimos desarrollar una nueva metodología que permitiera acceder a 3-aminoamidas, 3-amino-2-cloroamidas y 2-cloro-3-hidroxiamidas, por reacción de distintas iminas o aldehídos con los

²⁶ (a) Concellón, J. M.; Bernad, P. L.; Rodríguez-Solla, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3897-3899. (b) Concellón, J. M.; Huerta, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4943-4946. (c) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Llavona, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1132-1133. (d) Concellón, J. M.; Bardales, E.; Llavona, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1585-1588. (e) Concellón, J. M.; Huerta, M.; Bardales, E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10059-10065. (f) Concellón, J. M.; Bernard, P. L.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5421-5423.

²⁷ (a) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Simal, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1238-1242. (b) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Simal, C.; del Amo, V.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2991-3000.

correspondientes enolatos de samario. En todos los casos, nuestra idea fue emplear amidas primarias sin proteger, ya que, previamente, en nuestro grupo de trabajo, se había desarrollado una metodología que permite la creación de enlaces C-C en presencia de funciones ácido carboxílico libres.²⁸ Asimismo, nos resultó interesante poner a punto un proceso secuencial que condujera a amidas primarias α,β -insaturadas. Cabe decir que la formación diastereoselectiva de dobles enlaces C-C es uno de los puntos de mayor interés en síntesis orgánica.²⁹

El contenido de este capítulo se ha dividido en dos bloques. En el primero de ellos, se hará una breve revisión de los antecedentes bibliográficos relacionados con la adición de enolatos a iminas y la generación de enolatos de samario de compuestos orgánicos con funciones ácidas sin proteger. Por otro lado, se describirán los ejemplos más relevantes de procesos secuenciales promovidos por SmI_2 .

En la segunda parte del capítulo, se expondrán los resultados experimentales obtenidos, destacando los aspectos más sobresalientes de las nuevas metodologías puestas a punto.

²⁸ (a) Concellón, J. M.; Concellón, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1728-1731. (b) Concellón, J. M.; Concellón, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4428-4432.

²⁹ (a) *The Chemistry of Alkenes*, (Ed.: Patai, S.), Interscience, New York, **1968**, vol. 2K. (b) Rayner, C. M. en *Comprehensive Organic Functional Group Transformation*, (Eds. Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O.; Rens, C. W.), Elsevier Ltd., **1995**, vol. 1, p.673.

1.2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Según se ha indicado en la *Introducción*, a continuación se describirán los antecedentes bibliográficos relacionados con los resultados que se presentan en el presente capítulo. Así, este epígrafe se ha organizado de la manera que se indica a continuación:

1.2.1.- Síntesis de β -aminocompuestos

1.2.2.- Adición de enolatos a iminas

1.2.3.- Reacciones promovidas por SmI_2 en compuestos con funciones ácidas sin proteger

1.2.4.- Síntesis de amidas α,β -insaturadas

1.2.5.- Procesos secuenciales promovidos por SmI_2

1.2.1.- Síntesis de β -aminocompuestos

El desarrollo de nuevos métodos para sintetizar β -aminoácidos y sus derivados³⁰ constituye un área de interés en química orgánica, dado que estos compuestos están presentes en productos naturales biológicamente activos,³¹ fármacos³² y β -péptidos.³³

En este capítulo se presenta una metodología que permite obtener β -aminocompuestos, en concreto β -aminoamidas y β -amino- α -cloroamidas, por reacción de iminas con enolatos de samario. Por consiguiente, se hará una breve revisión bibliográfica de algunos métodos, previamente descritos, que guarden relación con el proceso aquí mostrado.

³⁰ (a) Juaristi, E. en *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, Wiley-VCH, New York, **1997**. (b) Juaristi, E.; López-Ruíz, H. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 983-1004. (c) Abele, S.; Seebach, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1-15. (d) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856. (e) Wipf, P.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8747-8751. (f) Palomo, C.; Oiarbide, M.; González-Rego, M. C.; Sharma, A. K.; García, J. M.; González, A.; Landa, C.; Linden A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1063-1065. (g) Bur, S. K.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221-3242. (h) Lui, M.; Sibi, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991-8035. (i) Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 895-904. (j) Zhou, Y. -G.; Thang, W.; Wang, W. -B.; Li, W.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4952-4953. (k) Davies, S. G.; Smith, A. D.; Preece, P. D. *Tetrahedron:Asymmetry* **2005**, *16*, 2833-2891.

³¹ (a) Drey, C. N. C. en *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, (Ed.: Barrett, G. C.), Chapman & Hall, London, **1985**, p. 25. (b) Griffith, O. W. *Annu. Rev. Biochem.* **1986**, *55*, 855-878.

³² (a) Namikoshi, M.; Rinehart, K. L.; Dahlem, A. M.; Beasley, V. R.; Carmichael, W. W. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4349-4352. (b) Tramontini, M.; Angiolini, L. en *Mannich-Bases: Chemistry and Uses*, CRC Press, Boca Raton, FL, **1994**. (c) Cardillo, G.; Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 117-128. (d) Juaristi, E.; Soloshonok, V. A. en *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, Wiley-VCH, New York, **2005**.

³³ (a) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180. (b) Seebach, D.; Abele, S.; Gademann, K.; Jaun, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1595-1597.

1.2.2.- Adición de enolatos a iminas

Las reacciones tipo Mannich³⁴ involucran la adición a una imina de un enolato de éster o equivalente. A pesar de ser muy similares desde el punto de vista conceptual a las reacciones aldólicas, han sido mucho menos desarrolladas. Esto es debido, por un lado, a la pobre electrofilia de la función imina en relación con la del grupo carbonilo y, por otro, a su inherente inestabilidad, que se traduce en una enorme tendencia a transformarse en sus tautómeros, las enaminas, a través de un proceso de α -desprotonación.³⁵ Existen distintas estrategias que permiten evitar estos problemas, de entre las que destacan las siguientes: a) el empleo de iminas activadas³⁶ (*N*-sulfinil, o *N*-sulfoniliminas), mucho más electrófilas, (Esquema 1.1) y b) la utilización, como nucleófilos, de trialkylsilylenol éteres,³⁷ que poseen una basicidad mucho menor que los enolatos de litio o sodio, tradicionalmente utilizados (Esquema 1.2).

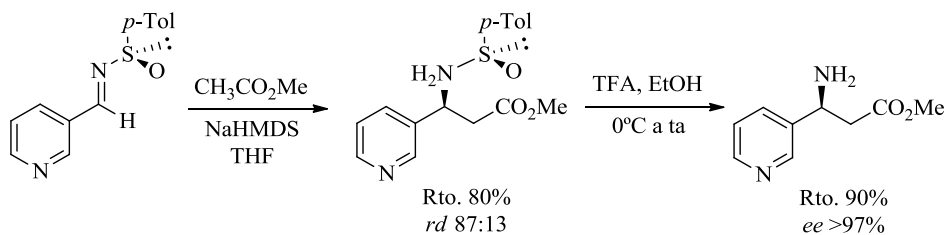
En el siguiente esquema se muestra como la adición de un enolato de sodio a una sulfinilimina quiral permite acceder, de manera enantioselectiva, a un β -aminoéster.^{36a} El doble enlace C-N es activado por el grupo sulfinilo, lo que favorece el ataque nucleofílico. Además, dicho grupo protector puede ser eliminado fácilmente sin pérdida de la información quiral.

³⁴ (a) Mannich, C.; Krschoe, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647-667. (b) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044-1070.

³⁵ (a) Risch, N.; Arend, M. en *Stereoselective Synthesis (Houben-Weyl)*, vol. E21/3, (Eds.: Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer J.; Schaumann, E.), Thieme, Stuttgart, **1996**, p. 1833. (b) Denmark, S. E.; Nicaise, O. J. -C. *Chem. Commun.* **1996**, 999-1004.

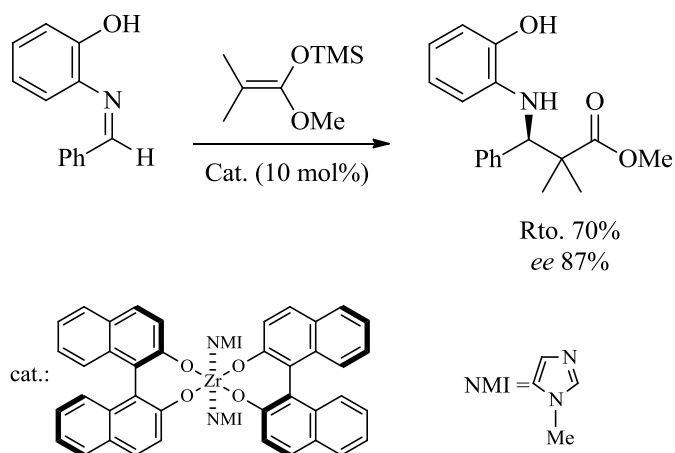
³⁶ (a) Davies F. A.; Szewczyk, J. M.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2222-2225. (b) Davies, F. A.; Zhou, P.; Chen, B. -C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 13-18.

³⁷ (a) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153-7154. (b) Kunz, H.; Burgard, A.; Schanzenbach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 386-387. (c) Guenoun, F.; Zair, T.; Lamaty, F.; Pierrot, M.; Lazaro, R.; Viallefont, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1563-1566. (d) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Ueno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431-432. (e) Higashiyama, K.; Kyo, H.; Takahashi, H. *Synlett* **1998**, 489-490. (f) Müller, R.; Goesmann, H.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 184-187. (g) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180-8186.



Esquema 1.1: Adición de un enolato de éster a una *N*-sulfinilimina quiral

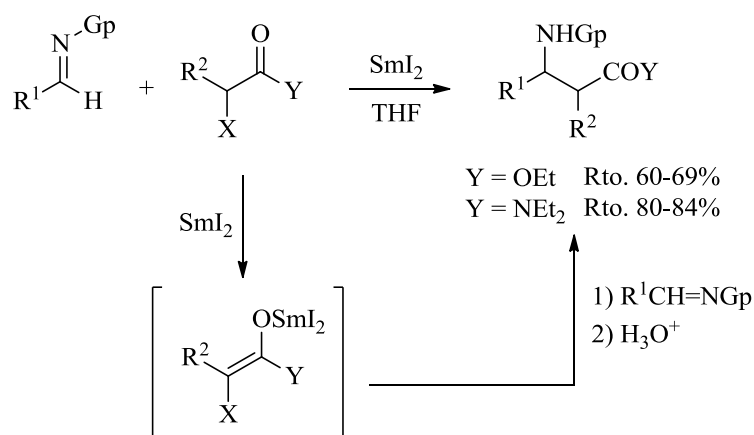
En el Esquema 1.2 se describe un proceso de adición de un trialquilsilileno éter a una *N*-arilamina, catalizado por un complejo quiral de zirconio.^{37g} En estas condiciones, se pudo acceder al correspondiente β-aminoéster con un rendimiento del 70% y una buena enantioselectividad.



Esquema 1.2: Adición de un enolato de silicio a una imina proquiral

Los enolatos de samario se han perfilado como una excelente alternativa a los enolatos de metales alcalinos, tradicionalmente utilizados. Esto es debido, por un lado, a su sencilla preparación y, por otro, a que poseen una basicidad inferior a la de los enolatos clásicos.

En el Esquema 1.3 se muestra el primer ejemplo de adición de enolatos de samario a iminas²⁷ puesto a punto en nuestro grupo de investigación. Esta nueva metodología permite acceder a 3-aminoésteres y 3-aminoamidas con buenos rendimientos, empleando tanto *p*-tolueno como bencenosulfoniliminas.



Gp = Ts, SO₂Ph

R¹ = *n*-C₇H₁₅, PhCH₂, Ph(CH₂)₂, *c*-C₆H₁₁,

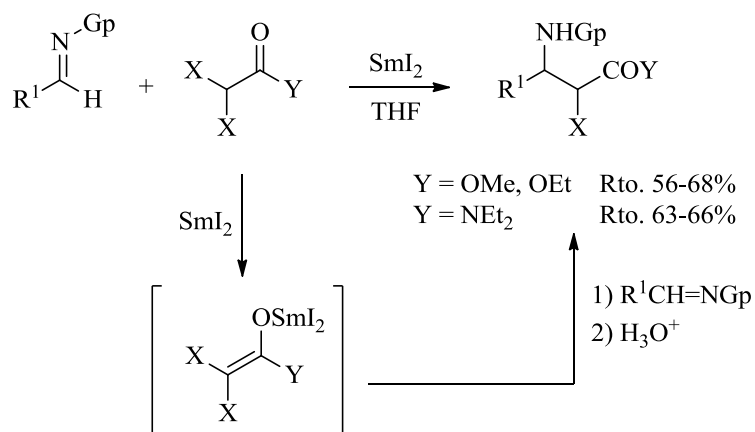
s-Bu, Ph, *p*-ClC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄

R² = H, Me, *n*-C₅H₁₁, Ph

X = Cl, Br

Esquema 1.3: Síntesis de 3-aminoésteres y 3-aminoamidas

De manera análoga, al hacer reaccionar distintas iminas con dihalocompuestos, ha sido posible obtener 2-halo-3-aminoésteres y 2-halo-3-aminoamidas,²⁷ con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 1.4).



Gp = Ts, SO₂Ph

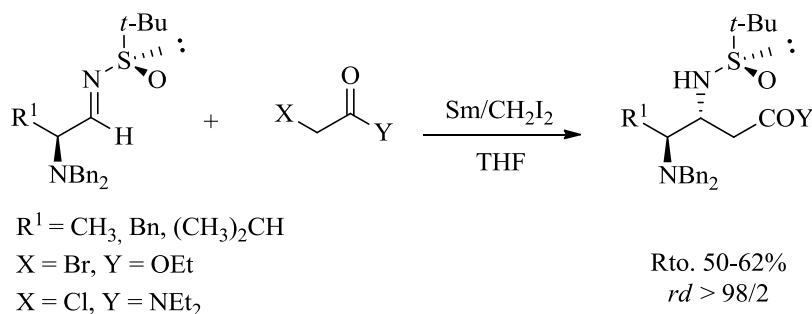
R¹ = *n*-C₇H₁₅, *c*-C₆H₁₁, *s*-Bu, Ph,

p-ClC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄

X = Cl, Br

Esquema 1.4: Síntesis de 2-halo-3-aminoésteres y 2-halo-3-aminoamidas

Es importante destacar que con esta metodología también fue posible sintetizar 3,4-diaminoésteres y 3,4-diaminoamidas enantiopuros, derivados de aminoácidos²⁷ sin que se observara racemización alguna (Esquema 1.5).



Esquema 1.5: Síntesis de 3,4-diaminoésteres y amidas enantioméricamente puros

La reacción se pudo llevar a cabo empleando aldiminas derivadas de la alanina, la fenilalanina y la leucina, sin que se observara diferencia alguna en función de la imina utilizada o de la naturaleza del α -haloéster o amida de partida. En todos los casos, la estereoselección fue total, pudiendo aislar 3,4-diaminoésteres o amidas enantioméricamente puros.

1.2.3.- Reacciones promovidas por SmI_2 en compuestos con funciones ácidas sin proteger

En la planificación de rutas sintéticas para la obtención de moléculas polifuncionalizadas es deseable minimizar el número de operaciones, con el fin de aumentar al máximo el rendimiento global del proceso. Sin embargo, este enfoque encuentra serias limitaciones, puesto que las reacciones de protección-desprotección de determinados grupos funcionales suelen ser necesarias.

Los enolatos de litio, magnesio y otros metales son intermedios sintéticos ampliamente utilizados en síntesis orgánica. Son poco habituales las secuencias sintéticas que conducen a moléculas orgánicas complejas en las cuales no participen enolatos. El que sean tan comúnmente empleados se explica atendiendo a su rápida preparación y a su gran capacidad para promover la formación de enlaces C-C, con elevada selectividad, en condiciones suaves de reacción. Sin embargo, en algunos casos, sus aplicaciones se ven limitadas por

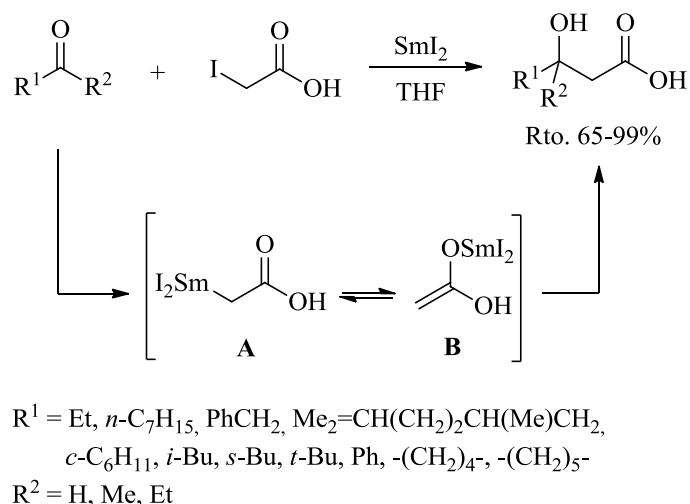
sus propiedades básicas. Por esta razón, son escasas las reacciones entre enolatos y compuestos con hidrógenos ácidos, sin llevar a cabo procesos de protección previa. Además, no se puede acceder a enolatos de litio y magnesio derivados de ácidos carboxílicos o de amidas primarias sin proteger. En general, se emplean dos estrategias sintéticas para obtener dichos enolatos. Por un lado, el método más utilizado consiste en hacer reaccionar el enolato derivado del ácido carboxílico o de la amida protegido y, posteriormente, llevar a cabo la desprotección del mismo. Por otro lado, cabe mencionar, que aunque algunas especies dianiónicas derivadas de ácidos o amidas podrían ser una alternativa, sus aplicaciones son escasas debido a la baja solubilidad que presentan en disolventes orgánicos.³⁸

Según lo expuesto anteriormente, el desarrollo de métodos sintéticos que permitan la preparación de enolatos derivados de compuestos que posean funciones ácidas sin proteger, sería una excelente alternativa, ya que permitiría reducir notablemente el número de pasos de reacción, con el consiguiente aumento del rendimiento global del proceso.

1.2.3.a.- Síntesis de ácidos 3-hidroxicarboxílicos.

En nuestro grupo de investigación, se ha desarrollado un método por el cual es posible acceder a 3-hidroxiácidos,^{28b} de manera sencilla y general, mediante la reacción entre diferentes aldehídos o cetonas con ácido yodoacético, promovida por SmI_2 (Esquema 1.6).

³⁸ Revisiones bibliográficas sobre especies dianiónicas derivadas de ácidos carboxílicos: (a) Petraghani, N.; Yonashiro, M. *Synthesis* **1982**, 521-578. (b) Thompson, C. M.; Green, D. L. C. *Tetrahedron* **1991**, 47, 4223-4285.



Esquema 1.6: Síntesis de ácidos 3-hidroxicarboxílicos promovida por SmI_2

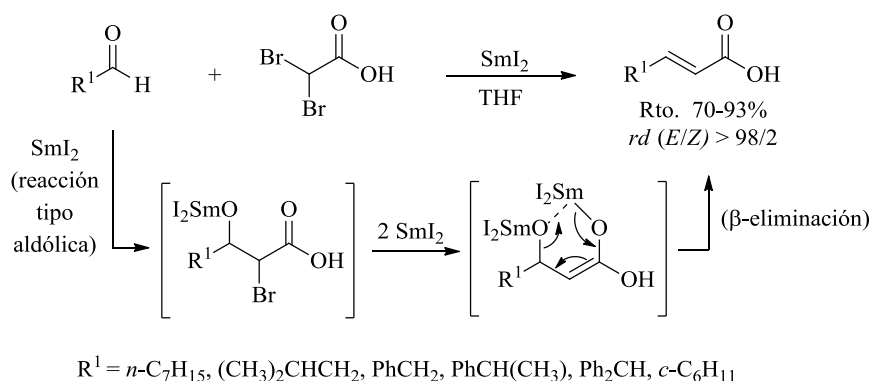
La obtención de los β -hidroxiácidos puede explicarse asumiendo la formación de un enolato de samario **A**, tras la reacción de 2 equivalentes de SmI_2 con ácido yodoacético. A continuación, la reacción de dicho enolato con el aldehído o la cetona correspondiente, y la posterior hidrólisis, daría lugar a los productos finales.

Posiblemente, una vez formado el enolato de samario, el equilibrio estaría totalmente desplazado hacia la forma **B** (Esquema 1.6), debido al elevado carácter oxofílico del Sm(III) , lo que evitaría la coexistencia de un enlace C-SmI_2 en presencia de un grupo ácido.

Este método es muy ventajoso ya que, en general, todos los procedimientos anteriormente descritos en la bibliografía implican la preparación previa de 3-hidroxiésteres y su posterior hidrólisis.

1.2.3.b.-Síntesis de ácidos carboxílicos (*E*)- α,β -insaturados.

Además de la síntesis de 3-hidroxiácidos anteriormente mencionada, en nuestro grupo de trabajo se ha puesto a punto un método por el cual es posible transformar, de manera directa, distintos aldehídos en los correspondientes ácidos carboxílicos (*E*)- α,β -insaturados.^{28b} Este proceso secuencial, que engloba una reacción de adición tipo aldólica y una β -eliminación, es muy interesante, ya que permite acceder a los ácidos deseados con buenos rendimientos y total diastereoselección. Cabe indicar que los métodos de transformación directa de aldehídos en ácidos (*E*)- α,β -insaturados son muy escasos y presentan serias desventajas, como bajos rendimientos³⁹ y pobres diastereoselectividades.⁴⁰



Esquema 1.7: Síntesis de ácidos carboxílicos (*E*)- α,β -insaturados promovida por SmI_2

En cuanto al mecanismo del proceso, puede explicarse asumiendo que la reacción sería iniciada como consecuencia de la metalación, por parte del diioduro de samario, de uno de los halógenos del ácido dibromoacético. La adición del enolato generado al correspondiente compuesto carbonílico, produciría un 3-alcoxi-2-bromoácido que, tras la adición de dos equivalentes

³⁹ Jones, G. *Org. React.* **1967**, *15*, 204-213.

⁴⁰ Grieco, P. A.; Wang, C. L.; Burke, S. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 537-539.

adicionales de SmI_2 , daría lugar a los correspondientes ácidos (*E*)- α,β -insaturados con total diastereoselección, a través de un proceso de β -eliminación (Esquema 1.7).

Este método resultó ser general para aldehídos de naturaleza alifática. No obstante, cuando se llevó a cabo empleando aldehídos aromáticos o cinamaldehído, únicamente fue posible aislar los correspondientes pinacoles,^{2k,41} no observándose la presencia de ácido carboxílico α,β -insaturado.

1.2.4.- Síntesis de amidas α,β -insaturadas

Las amidas α,β -insaturadas son una familia de compuestos de gran interés que se encuentran presentes en multitud de productos naturales.⁴² Además, se emplean como productos de partida para la obtención de compuestos que presentan actividad biológica⁴³ e insecticida.⁴⁴ Sin embargo, son pocos los

⁴¹ (a) Soupe, J.; Danon, L.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 250, 227-236. (b) Kahn, B. E.; Rieke, R. D. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 733-745. (c) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 61-63. (d) Chatterjee, A.; Joshi, N. *Tetrahedron* **2006**, 62, 12137-12158.

⁴² (a) Cardillo, G.; Hashem, M. A.; Tomasini, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 5, 1487-1488. (b) Takai, K.; Tezuka, M.; Ultimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5980-5982. (c) Gothelf, R. F.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863-909. (d) Caramella, P.; Reami, D.; Falzoni, M.; Quadrelli, P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7027-7044. (e) Moses, J. E.; Baldwin, J. E.; Marquez, R.; Adlington, R. M.; Cowley, A. R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3731-3734. (f) Davies, I. R.; Cheeseman, M.; Niyadurupola, G.; Bull, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5547-5549.

⁴³ (a) Crombie, L.; Krasinski, H.; Manzoor-I-Khuda, M. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4970-4976. (b) Bohlmann, F.; Miethe, R. *Chem. Ber.* **1967**, 3861-3868. (c) Hirayama, N.; Shimizu, K.; Shirahata, K.; Ueno, K.; Tamura, G. *Agric. Biol. Chem.* **1980**, 44, 2083-2087. (d) Onda, M.; Konda, Y.; Hinottozawa, K.; Omura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 1210-1214. (e) Ojika, M.; Niwa, H.; Shizuri, Y.; Yamada, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 628-629. (f) Omura, S.; Imamura, N.; Hinitizawa, K.; Otaguro, K.; Lukacs, G.; Faghih, R.; Tolmaann, R.; Arison, B. H.; Smith, J. L. *J. Antibiot.* **1983**, 36, 1782-1788. (g) Werner, G.; Hagenmaier, H.; Drautz, H.; Baumgartner, A.; Zähler, H. *J. Antibiot.* **1984**, 37, 110-117. (h) Grote, R.; Zeeck, A.; Drautz, H.; Zähler, H. *J. Antibiot.* **1988**, 41, 1178-1185. (i) Cho, H.; Beale, J. M.; Graff, C.; Mocek, U.; Nakagawa, A.; Omura, S.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12296-12304. (j) Wei, L.; -L.; Hsung, R. P.; Skelenicka, H. M.; Gerasyuto, A. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1516-1518. (k) Tasaku, K.; Nishida, N.; Tomimura, A.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3957-3962.

ejemplos de síntesis de amidas α,β -insaturadas descritos en la bibliografía. Los métodos más utilizados para obtenerlas se citan a continuación: (a) por medio de la reacción de Wittig-Hörner,⁴⁵ (b) a través de la reacción de Peterson,⁴⁶ (c) a partir de compuestos acetilénicos,^{42b, 47} (d) empleando 2,2-difluorovinillitio⁴⁸ o utilizando SmI_2 ⁴⁹ para promover un proceso de β -eliminación sobre 2-halo-3-hidroxiamidas.

En este capítulo se presenta un método secuencial, promovido por SmI_2 , que permite acceder de manera directa, por vez primera, a amidas primarias (*E*)- α,β -insaturadas. Por ello, a continuación, se presentará una breve revisión

⁴⁴ (a) Baldwin, J. E.; Dupont, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1881-1882. (b) Mpango, G. B.; Mahalanabis, K. K.; Mahdavi-Damghani, Z.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4823-4823. (c) Greger, H.; Grentz, M.; Bohlmann, F. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2579-2581. (d) Greger, H.; Grentz, M.; Bohlmann, F. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1071-1074. (e) Bohlmann, F.; Gancer, M.; Kruger, M.; Nordhoff, E. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 123-128.

⁴⁵ (a) Huang, Y. Z.; Shi, L.; Yang, J.; Zhang, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2159-2162. (b) Tay, M. K.; About-Jaudet, E.; Collignon, N.; Savignac P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4415-4430. (c) Huang, Z. Z.; Wen, L. W.; Huang, X. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2579-2584. (d) Janecki, T.; Boldaski, R.; Wieczorek, M.; Bujacz, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1721-1740. (e) Feuillet, F. J. P.; Cheesemean, M.; Mahon, M. F.; Bull, S. D. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2976-2989. (f) Schamer, D. J.; Helquist, P. *Synthesis* **2006**, 3654-3660. (g) Jiang, S.; Yang, K.; Yu, X. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1759-1767. (h) Ando, K.; Nagaya, S.; Tarumi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5689-5691.

⁴⁶ (a) Woodbury, R. P.; Rathke, M. W. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1947-1949. (b) Kojima, S.; Inai, H.; Hidaka, T.; Ohkata, K. *Chem. Commun.* **2000**, 1795-1796. (c) Kojima, S.; Inai, H.; Hidaka, T.; Fukurazi, T.; Ohkata, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4093-4099.

⁴⁷ (a) Coperet, C.; Sugihara, T.; Negishi, E. -I.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1771-1774. (b) El Ali, B.; Tijani, J.; El-Ghanam, A. M. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2002**, *187*, 17-33. (c) El Ali, B.; Tijani, J. *Appl. Organomet. Chem.* **2003**, *17*, 921-931. (d) Matteoli, U.; Scrivanti, A.; Beghetto, V. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2004**, *213*, 183-186. (e) Uenoyama, Y.; Fukuyama, T.; Nobuta, O.; Matsubara, H.; Ryu, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1075-1078. (f) Li, Y.; Alper, H.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5199-5201. (g) Park, J. H.; Kim, S. Y.; Kim, S. M.; Chung, Y. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2465-2468.

⁴⁸ Tellier, F.; Sauvêtre, R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5433-5436.

⁴⁹ (a) Concellón, J. M.; Pérez-Andrés, J. A.; Rodríguez-Solla, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2773-2775. (b) Concellón, J. M.; Pérez-Andrés, J. A.; Rodríguez-Solla, H. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3062-3068.

bibliográfica centrada en los procesos secuenciales que este reactivo es capaz de llevar a cabo.

1.2.5.- Procesos secuenciales promovidos por SmI_2

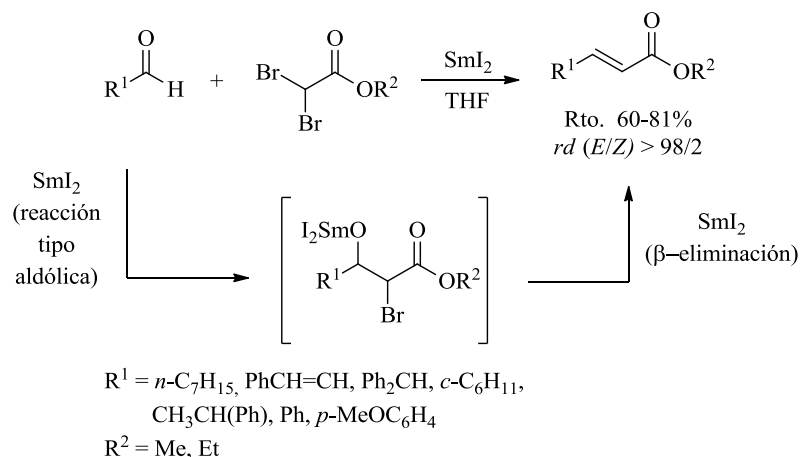
Las reacciones secuenciales constituyen un método sintético muy atractivo debido a su gran simplicidad. Sus principales ventajas son, entre otras, las que se citan a continuación: permiten la formación de varios enlaces en un proceso *one pot*, no es necesario aislar y purificar los intermedios de reacción y suponen un ahorro de tiempo, esfuerzo y material de laboratorio.

Aunque hay multitud de procesos secuenciales promovidos por SmI_2 ,^{2f-h} en este apartado nos centraremos únicamente en aquellos en los cuales una de las etapas se corresponde con una β -eliminación, dada su similitud con el método presentado en la presente Memoria.

1.2.5.a.- Procesos de Adición tipo aldólica/ β -eliminación

En nuestro grupo de investigación se han desarrollado diversas metodologías que conducen a compuestos orgánicos de gran interés a través de procesos secuenciales promovidos por SmI_2 . Entre ellos, cabe destacar la preparación de ésteres (*E*)- α,β -insaturados con total diastereoselección mediante la reacción de distintos aldehídos con dibromoacetato de etilo (Esquema 1.8).⁵⁰

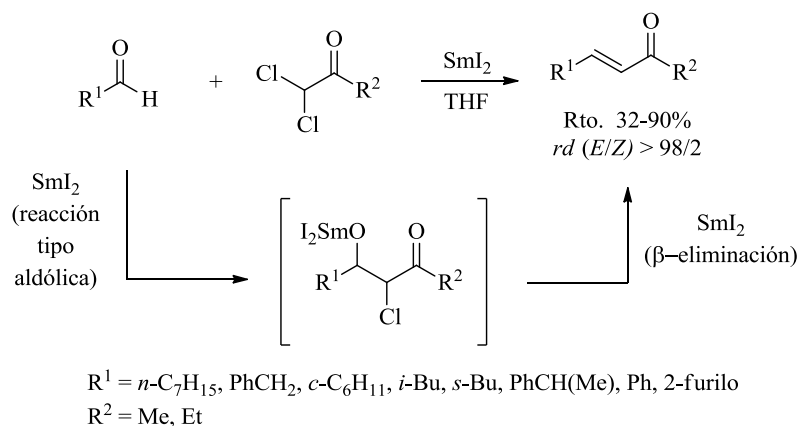
⁵⁰ Concellón, J. M.; Concellón, C.; Méjica, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6111-6113.



Esquema 1.8: Síntesis secuencial de ésteres (*E*)- α,β -insaturados promovida por SmI₂

Una metodología similar se ha utilizado para llevar a cabo la síntesis de otros compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Así, ha sido descrita la reacción entre distintos aldehídos y 1,1-dicloroacetona o 1,1-dicloroacetofenona en presencia de una mezcla de SmI₂/FeCl₃, para dar lugar a cetonas (*E*)- α,β -insaturadas.⁵¹ Las primeras pruebas se llevaron a cabo empleando SmI₂, sin adicionar ningún aditivo. En esas condiciones, se obtuvieron buenos resultados al utilizar, únicamente, aldehídos de naturaleza alifática lineal como sustratos de partida. Por ello, se decidió añadir FeCl₃ en cantidades catalíticas, ya que, según se encuentra recogido en la bibliografía,^{4b,21} éste aumenta el poder reductor del SmI₂. La reacción resultó ser general para aldehídos alifáticos, con protones fácilmente enolizables y aromáticos, obteniéndose las correspondientes cetonas α,β -insaturadas con buenos rendimientos y total *E*-diastereoselección.

⁵¹ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Díaz, P. *Synlett* **2006**, 837-840.



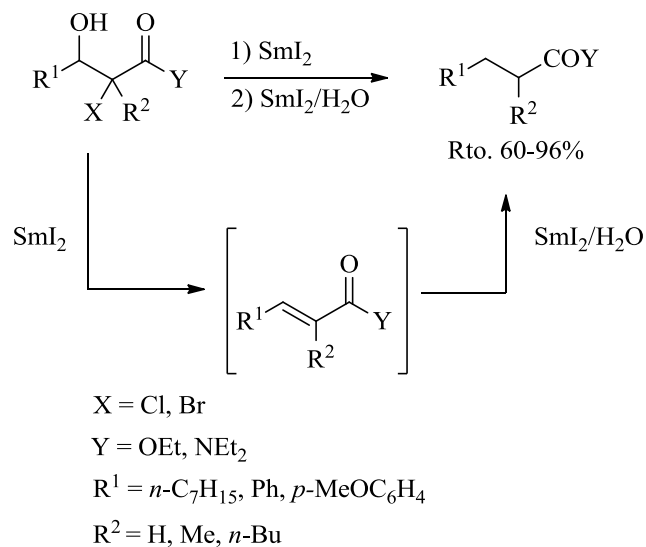
Esquema 1.9: Síntesis secuencial de cetonas (*E*)- α,β -insaturadas promovida por SmI₂

El mecanismo que explica la formación, tanto de los ésteres como de las cetonas (*E*)- α,β -insaturadas, es análogo al explicado en el Esquema 1.7 para la síntesis de ácidos carboxílicos (*E*)- α,β -insaturados.

1.2.5.b.-Procesos de eliminación/reducción

Nuestro grupo de investigación puso a punto, por vez primera, un proceso de β -eliminación/reducción promovido por diioduro de samario. Dicho proceso permite sintetizar ésteres y amidas saturados⁵² a partir de 2-halo-3-hidroxiésteres o amidas y engloba una reacción de β -eliminación, promovida por SmI₂, seguida de una reducción con H₂O, de los ésteres o amidas α,β -insaturados generados, en presencia, nuevamente, de SmI₂.

⁵² Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4266-4271.

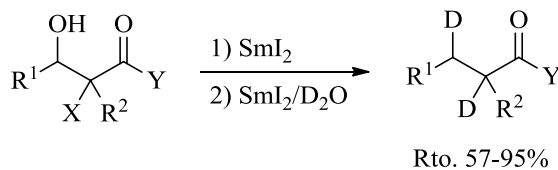


Esquema 1.10: Síntesis de ésteres y amidas saturados promovida por SmI₂/H₂O

La reducción selectiva de derivados de ácidos carboxílicos α,β -insaturados es una herramienta muy útil en química orgánica. Este proceso, se ha llevado a cabo por medio de diferentes metodologías,⁵³ sin embargo casi no hay aportaciones bibliográficas referentes a la reducción de ésteres o amidas α,β -insaturados con fuentes de deuterio, en lugar de con hidrógeno. Teniendo esto en cuenta, y dado el interés que presentan los compuestos orgánicos marcados isotópicamente con deuterio en el esclarecimiento del mecanismo de reacciones orgánicas y en la biosíntesis de productos naturales,⁵⁴ también se llevó a cabo la reacción empleando D₂O, en lugar de H₂O, lo cual permitió sintetizar 2,3-dideuterioésteres o amidas.

⁵³ Larock, R. C. en *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, **1989**, p. 12.

⁵⁴ Mann, J. en *Secondary Metabolism*, Oxford University Press, Oxford, **1986**, p. 23.



X = Cl, Br

Y = OMe, *Oi*-Pr, NEt₂

R¹ = *n*-C₇H₁₅, *c*-C₆H₁₁, PhCH(Me),
Me₂CH=CH(CH₂)₂CH(Me)CH₂,
Ph, *p*-MeOC₆H₄

R² = H, Me, *n*-C₆H₁₃, Ph

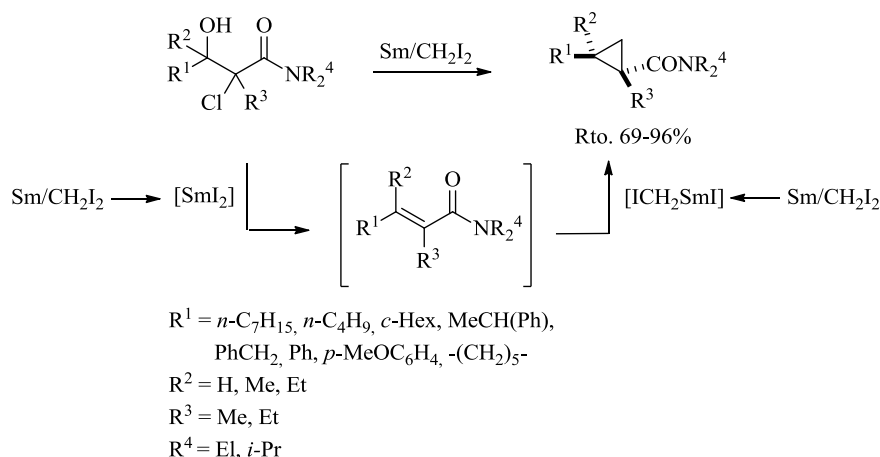
Esquema 1.11: Síntesis de 2,3-dideuterioésteres o amidas promovida por SmI₂/D₂O

1.2.5.c.-Procesos de eliminación/ciclopropanación

Otra metodología secuencial, puesta a punto en nuestro grupo de investigación, fue la síntesis de *trans*-ciclopropanocarboxamidas^{26c} a partir de α -cloro- β -hidroxiamidas. En la primera etapa de la reacción se accedió a las correspondientes amidas (*E*)- α,β -insaturadas, con total diastereoselección,⁴⁹ a través de un proceso de β -eliminación, promovido por SmI₂ generado *in situ* a partir de una mezcla Sm/CH₂I₂.^{26b,55} Seguidamente, tuvo lugar una reacción de ciclopropanación, por medio del carbenoide de samario (ISmCH₂I) generado durante el proceso de formación del SmI₂.⁵⁶ Los productos finales fueron obtenidos con alto rendimiento y total estereoespecificidad. Cabe indicar que únicamente se obtuvo un diastereoisómero, como producto de reacción, y que fue posible sintetizar ciclopropanocarboxamidas en las que el anillo se encontró di-, tri- y tetrasustituido.

⁵⁵ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Huerta, M.; Pérez-Andrés, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1839-1847.

⁵⁶ (a) Imamoto, T.; Koto, H.; Takeyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3243-3246. (b) Tabuchi, T.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3891-3894. (c) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Gómez, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1917-1919.



Esquema 1.12: Síntesis de ciclopropanocarboxamidas promovida por SmI_2

1.2.5.d.-Procesos de acoplamiento de sistemas π /eliminación

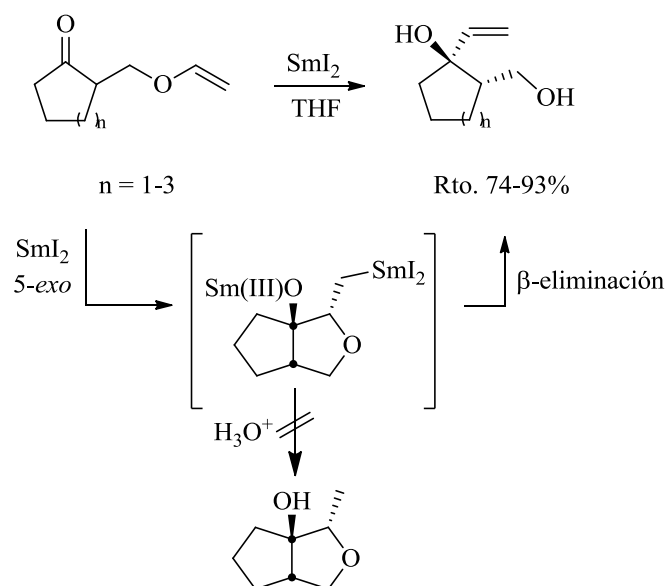
En 1998, Molander y Harris pusieron a punto un método secuencial, que engloba una reacción de acoplamiento entre un alqueno y una cetona, seguida de un proceso de β -eliminación.⁵⁷ Como se observa en el Esquema 1.13, el SmI_2 es capaz de promover el equivalente a la adición nucleófila de un derivado del anión vinilo a un compuesto carbonílico (cetona), sin necesidad de utilizar derivados organometálicos clásicos, como haluros de alquenilmagnesio o alquenillitio. La adición de reactivos de naturaleza organometálica a compuestos carbonílicos es una poderosa herramienta en síntesis orgánica,⁵⁸ pero puede resultar problemática, ya que la preparación de especies organometálicas requiere, en ocasiones, de condiciones especiales.⁵⁹ Por otro

⁵⁷ (a) Molander, G. A.; Harris, C. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 812-816. (b) Molander, G. A.; Harris, C. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4374-4380.

⁵⁸ O'Neill, B. T. en *Comprehensive Organic Synthesis*, (Ed.: Trost, B. M.), Pergamon Press, New York, **1991**, vol. 1, p. 397.

⁵⁹ (a) Newman, H. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4571-4572. (b) Jacob, P., III; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 579-580.

lado, debido a la capacidad de estos reactivos organometálicos para actuar como nucleófilos y como bases, la formación del enolato a menudo compite con la reacción de adición nucleófila.⁶⁰ Cabe decir que se han llevado a cabo numerosas modificaciones con objeto de mejorar tanto el rendimiento como el estereocontrol de este proceso, a través del empleo de ácidos de Lewis,⁶⁰ ultrasonidos,⁶¹ reactivos quirales,⁵⁸ organocupratos,⁶² etc. En base a lo expuesto anteriormente, podemos concluir que la utilización de SmI_2 presenta múltiples ventajas frente a los reactivos tradicionales (Esquema 1.13).



Esquema 1.13: Proceso secuencial de acoplamiento de sistemas π /eliminación

⁶⁰ (a) Cowan, D. O.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1-5. (b) Thies, R. W.; Daruwala, K. P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3798-3806.

⁶¹ Luche, J. -L.; Damiano, J. -C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7926-7927.

⁶² (a) Whitesides, G. M.; Casey, C. P.; Krieger, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1379-1389. (b) Patterson, J. W., Jr.; Fried, J. H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2506-2509. (c) Grootaert, W. M.; De Clercq, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3291-3294.

Antecedentes Bibliográficos

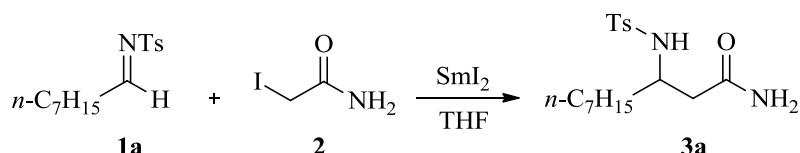
La formación de los productos finales puede explicarse asumiendo que, tras el acoplamiento entre el radical cetilo y la olefina, se generaría una especie organosamárica exocíclica, la cual sufriría un proceso de β -eliminación intramolecular que conduciría a los productos finales, con total diastereoselección y buenos rendimientos.

1.3.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como ya se ha mencionado en los *Antecedentes Bibliográficos*, la adición de enolatos de samario derivados de compuestos con funciones ácidas sin proteger, a aldehídos o iminas, presenta un elevado interés. Puesto que los enolatos de samario poseen una baja basicidad, en comparación con los tradicionales, éstos pueden considerarse como una alternativa complementaria a los procesos habituales. Teniendo en cuenta todo lo que antecede, nos pareció interesante tratar de poner a punto metodologías que permitieran la reacción entre enolatos de samario derivados de amidas primarias y compuestos carbonílicos (aldehídos e iminas).

1.3.1.- Síntesis de 3-aminoamidas primarias promovida por SmI₂⁶³

El primer objetivo que nos planteamos, al inicio del trabajo que constituye esta Memoria, fue evaluar la posibilidad de utilizar yodoacetamida comercial, sin proteger, para llevar a cabo un proceso de adición tipo aldólica como el indicado en el Esquema 1.14.



Esquema 1.14: Síntesis de la 3-aminoamida **3a**, promovida por SmI₂

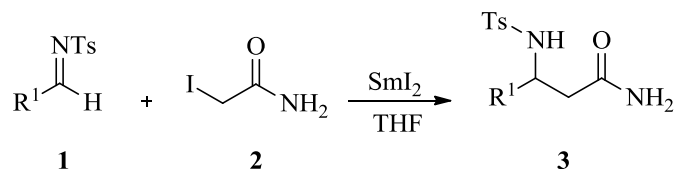
Para que dicho proceso tuviera lugar, en condiciones suaves de reacción, decidimos emplear aldiminas activadas, en concreto *N*-tosiliminas **1**. Estas iminas se sintetizaron siguiendo procedimientos ya descritos en la bibliografía.⁶⁴ Los primeros ensayos se llevaron a cabo empleando como sustrato modelo la tosilimina **1a**, derivada del octanal. Inicialmente, se adicionaron 2.5 equiv. de SmI₂ sobre una disolución en THF seco de yodoacetamida **2** (1.0 equiv.) y la correspondiente imina **1a** (1.0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, tras las cuales, se obtuvo un crudo de reacción en el cual se detectó, además de la β-aminoamida deseada **3a**, la presencia tanto de aldehído como de imina de partida. Por ello, se decidió aumentar el tiempo de reacción a 3.5 h. En este caso, fue posible acceder a la correspondiente 3-aminoamida **3a** con buenos rendimientos y como único producto.

⁶³ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Simal, C.; Alvaredo, N. *Synlett* **2010**, 2119-2121.

⁶⁴.(a) Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2548-2549. (b) Wang, Y.; Song, J.; Hong, R.; Li, H.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156-8157.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se intentó generalizar el proceso, empleando distintas *N*-tosiliminas **1**. Un resumen de los resultados obtenidos se encuentra recogido en la siguiente tabla (Tabla 1.1).

Tabla 1.1: Síntesis de 3-aminoamidas **3**



Entrada	3	R ¹	Rto. (%) ^[a]
1	3a	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	81
2	3b	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	84
3	3c	<i>s</i> -Bu	72
4	3d	PhCH ₂ CH ₂	77
5	3e	<i>t</i> -BuCH ₂ CH(Me)CH ₂	78

^[a] Rendimientos tras purificación mediante cromatografía de columna basados en los compuestos **1**.

Según se desprende de los resultados mostrados en la tabla se puede indicar que la reacción resultó ser general para iminas alifáticas (lineales, cíclicas y ramificadas). Sin embargo, el proceso no tuvo lugar cuando se emplearon iminas aromáticas como sustratos de partida. En esos casos, se detectaron, únicamente, productos derivados del acoplamiento pinacolínico de

las iminas **1**. Cabe decir que las iminas aromáticas, al igual que ocurre con los aldehídos, tienden a pinacolizar en presencia de SmI_2 .⁶⁵

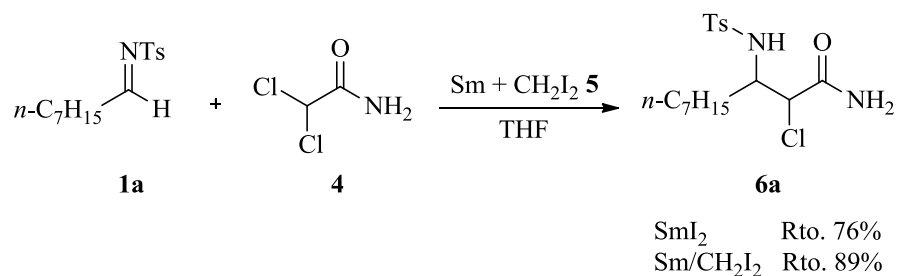
La estructura de las 3-aminoamidas **3a-e** fue determinada mediante el análisis de sus espectros de RMN, tanto de protón como de carbono. En los casos en los que fue necesario se realizaron experimentos DEPT con secuencias de pulsos apropiadas. También se realizaron experimentos HRMS.

La propuesta mecanística que explica la formación de los productos **3** será descrita en la *sección 1.3.3* de este capítulo.

1.3.2.- Síntesis de 3-amino-2-cloroamidas primarias promovida por SmI_2 ⁶³

Una vez puesto a punto un método para la obtención de 3-aminoamidas, nos propusimos aplicar una metodología similar para sintetizar 3-amino-2-cloroamidas. Estos compuestos nos resultaron interesantes por las posibilidades sintéticas que podrían ofrecer, aprovechando la presencia de un átomo de cloro en posición α al grupo carbonilo. En este caso, en lugar de utilizar yodoacetamida, empleamos dicloroacetamida comercial. Nuevamente, partimos de la amida primaria sin proteger y tomamos como sustrato modelo la tosylimina **1a**, derivada del octanal (Esquema 1.15).

⁶⁵ (a) Zhong, Y. -W.; Xu, M. -H.; Lin, G. -Q. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3953-3956. (b) Zhong, Y. -W.; Izumi, K.; Xu, M. -H.; Lin, G. -Q. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4747-4750. (c) Ebran, J. -P.; Hazell, R. G.; Skrydstrup, T. *Chem. Commun.* **2005**, 5402-5404.

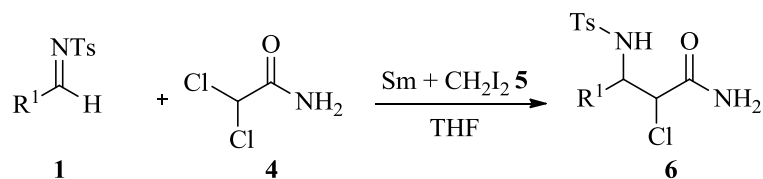


Esquema 1.15: Síntesis de la 3-amino-2-cloroamida **6a**, promovida por SmI₂

Inicialmente, se emplearon unas condiciones semejantes a las utilizadas en el proceso de formación de las 3-aminoamidas **3** (descrita en la *sección 1.3.1.*). Así, se adicionaron 2.5 equiv. de SmI₂ sobre una disolución en THF seco de la correspondiente imina **1a** (1.0 equiv.) y dicloroacetamida **4** (1.0 equiv.). Tras agitar durante 3.5 h a temperatura ambiente fue posible aislar la 3-amino-2-cloroamida **6a** con un rendimiento ligeramente inferior al obtenido en el caso del compuesto **3a**. En base a este hecho experimental y, dado que, según nuestra experiencia, en ocasiones, utilizar diyoduro de samario generado *in situ* permite mejorar el rendimiento de muchos procesos,^{26b,55} decidimos emplear estas condiciones. Así, al sustituir el SmI₂ preformado por una mezcla de Sm (2.5 equiv.) y CH₂I₂ **5** (2.5 equiv.) fue posible aislar el compuesto **6a** con un rendimiento del 89% (Esquema 1.15).

Una vez puestas a punto las condiciones de reacción, se llevó a cabo la generalización del proceso. Un resumen de los resultados obtenidos se encuentra recogido en la siguiente tabla (Tabla 1.2).

Tabla 1.2: Síntesis de 3-amino-2-cloroamidas **6**



Entrada	6	R ¹	<i>rd</i> ^[a]	Rto. (%) ^[b]
1	6a	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	1.4/1	89
2	6b	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	1/1	92
3	6c	<i>s</i> -Bu	1.2/1/1	83
4	6d	PhCH ₂ CH ₂	1.3/1	81
5	6e	<i>t</i> -BuCH ₂ CH(Me)CH ₂	1.5/1.2/1	84

^[a] Relación de diastereoisómeros (*rd*) determinada en los crudos de reacción mediante ¹H-RMN (300 MHz). ^[b] Rendimientos tras purificación mediante cromatografía de columna basados en los compuestos **1**.

Al igual que en el caso de las 3-aminoamidas **3**, la preparación de las 3-amino-2-cloroamidas **6** resultó ser general para iminas alifáticas (lineales, cíclicas y ramificadas). Cuando la reacción se llevó a cabo empleando iminas aromáticas como sustratos de partida, únicamente se aislaron mezclas de productos, en las que fue posible identificar diaminas derivadas del acoplamiento pinacolínico de las iminas **1**.⁶⁵

Los compuestos **6** fueron obtenidos con buenos rendimientos (comprendidos entre el 81 y el 92%) y como mezcla de diastereoisómeros. La relación diastereoisomérica fue, en todos los casos, aproximadamente 1/1 y se determinó por análisis de los espectros ¹H-RMN (300 MHz) de los correspondientes crudos de reacción.

La estructura de las 3-amino-2-cloroamidas **6a-e** fue determinada mediante el análisis de los espectros $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz) y $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz). En ocasiones, fue necesario realizar experimentos DEPT para la correcta asignación de determinadas señales. En todos los casos se llevó a cabo el análisis de los datos obtenidos al realizar experimentos HRMS.

Cabe destacar que cuando la reacción se llevó a cabo a baja temperatura (0 °C ó -78 °C), a fin de mejorar la diastereoselectividad del proceso, los rendimientos fueron inferiores a los obtenidos cuando la reacción se realizó a temperatura ambiente y no se observó mejora alguna en la estereoselección.

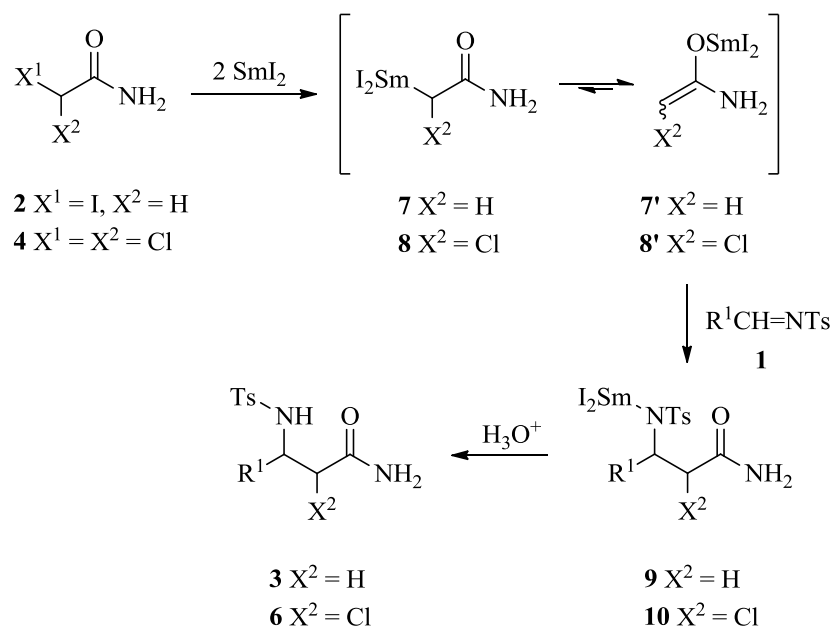
1.3.3.- Propuesta mecanística

Para explicar la obtención, tanto de las 3-aminoamidas **3** como de las 3-amino-2-cloroamidas **6**, se propone la formación del correspondiente enolato de samario **7/8** derivado de yodoacetamida **2** o dicloroacetamida **4**, respectivamente (Esquema 1.16). Estos enolatos, se generarían a través de la metalación del enlace C-halógeno, promovida por dos equivalentes de SmI_2 , de los compuestos **2** y **4**. Cabe decir que, pese a no tener evidencias directas de la existencia de estos intermedios, un mecanismo de tipo radicalario fue descartado, ya que no se observaron diferencias significativas, en términos de rendimiento, cuando el proceso fue llevado a cabo en ausencia de luz o en presencia de AIBN.

En lo referente a la formación de los enolatos de samario, derivados de compuestos con funciones ácidas, cabe destacar que el equilibrio estaría desplazado hacia la forma tautomérica más estable **7'/8'** (Esquema 1.16), es decir, aquella en la que el metal estaría directamente unido al átomo de oxígeno [$\text{CH}_2=\text{C}(\text{NH}_2)\text{OSmI}_2$]. Esto se explicaría atendiendo al elevado carácter oxofílico de las sales de Sm(III) .^{2e,22} Es importante señalar que, si en lugar de utilizar enolatos de samario, se empleasen enolatos de litio, más habituales, los dos tautómeros podrían coexistir, ya que no existiría el efecto de estabilización del intermedio **7/8** mencionado para el caso del samario. Según esto, el enlace

C-Li sufriría una hidrólisis intramolecular no teniendo lugar la reacción de adición aldólica.

Tras la adición del enolato de samario **7/8** a la correspondiente imina **1**, se generaría una especie intermedia **9** ó **10**, un amiduro, que tras un proceso de hidrólisis, conduciría a los productos esperados **3** ó **6**.

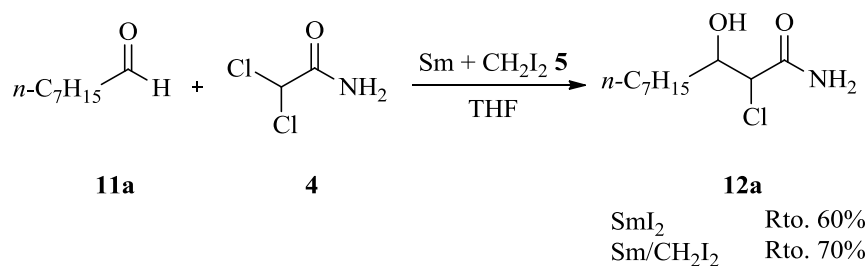


Esquema 1.16: Mecanismo propuesto

1.3.4.- Síntesis de 2-cloro-3-hidroxiamidas primarias promovida por SmI₂⁶⁶

En vista de los resultados obtenidos, al emplear iminas como sustratos de partida, nos propusimos, como siguiente objetivo, extender la metodología desarrollada a otros grupos funcionales, en este caso aldehídos.

Para realizar los primeros ensayos se eligió como sustrato modelo el octanal **11a**. Inicialmente, se adicionaron 2.5 equiv. de diyoduro de samario sobre una disolución en THF seco de **11a** (1.0 equiv.) y dicloroacetamida **4** (1.0 equiv.). Tras 3.5 h de reacción a temperatura ambiente fue posible aislar la 2-cloro-3-hidroxiamida **12a** con un 60% de rendimiento. Con objeto de incrementar dicho rendimiento se decidió emplear diyoduro de samario generado *in situ*, dados los buenos resultados obtenidos en la síntesis de las 3-amino-2-cloroamidas **6**. Así, al sustituir el SmI₂ preformado por una mezcla de Sm (2.5 equiv.) y CH₂I₂ **5** (2.5 equiv.) fue posible acceder al compuesto **12a** con un rendimiento del 70% (Esquema 1.17).

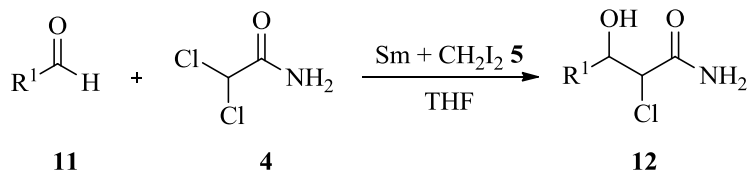


Esquema 1.17: Síntesis de la 2-cloro-3-hidroxiamida **12a**

⁶⁶ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Simal, C.; Alvarado, N. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3451-3453.

Una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción se llevó a cabo la generalización del proceso, empleando para ello distintos aldehídos **11**. Un resumen de los resultados obtenidos se encuentra recogido en la siguiente tabla (Tabla 1.3).

Tabla 1.3: Síntesis de 2-cloro-3-hidroxiámidas **12**



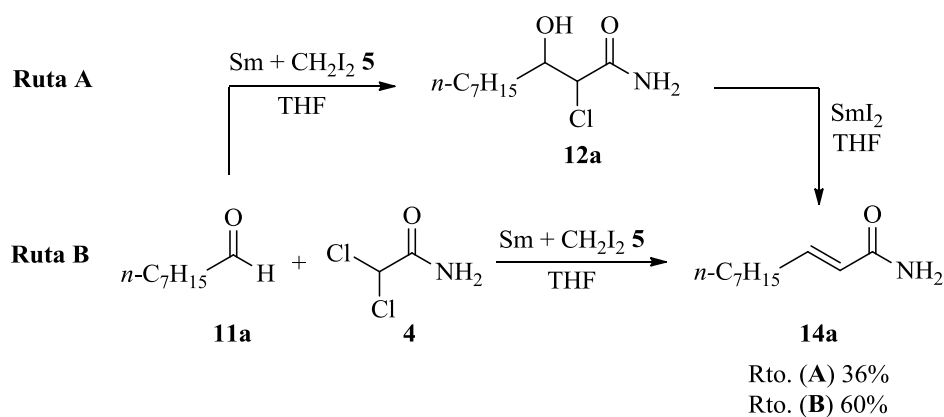
Entrada	12	R ¹	<i>rd</i> ^[a]	Rto. (%) ^[b]
1	12a	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	1.3/1	70
2	12b	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	1:1	74
3	12c	PhCH ₂ CH ₂	1.4/1	61
4	12d	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	1:1	68
5	12e	<i>s</i> -Bu	1:1	72
6	12f	<i>t</i> -BuCH ₂ CH(Me)CH ₂	1:1	64

^[a] Relación de diastereoisómeros (*rd*) determinada en los crudos de reacción mediante ¹H-RMN (300 MHz). ^[b] Rendimientos tras purificación mediante cromatografía de columna basados en los compuestos **11**.

A la vista de estos resultados, se puede indicar que la reacción resultó ser general cuando el proceso se llevó a cabo empleando aldehídos alifáticos (lineales, cíclicos y ramificados), obteniéndose rendimientos entre moderados y buenos. Los compuestos **12** se obtuvieron como mezclas de diastereoisómeros en relaciones que varían de 1/1 a 1.4/1, determinadas mediante el análisis de los espectros ¹H-RMN (300 MHz) de los correspondientes crudos de reacción.

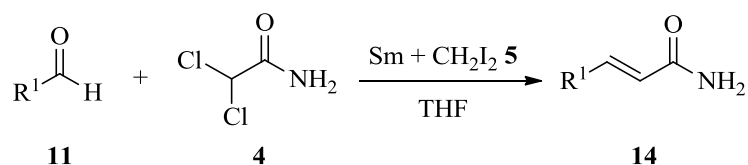
ambiente, se obtuvo la correspondiente amida α,β -insaturada **14a** con un 52% de rendimiento y total *E*-diastereoselección.

En vista de este resultado, y dada la experiencia de nuestro grupo de investigación en el desarrollo de metodologías secuenciales promovidas por SmI_2 , decidimos llevar a cabo un proceso que englobara una reacción de adición tipo aldólica y una posterior β -eliminación, que nos permitiera acceder a la correspondiente amida α,β -insaturada en un solo paso. Nuevamente, tomamos como sustrato modelo el octanal **11a**. De esta manera, a una mezcla de **11a** (1.0 equiv.), dicloroacetamida **4** (1.0 equiv.) y samario en polvo (6.0 equiv.), en THF seco, se le adicionó CH_2I_2 **5** (6.0 equiv.). Después de agitar durante 12 h a temperatura ambiente, y tras el trabajo convencional de la reacción, se aisló la correspondiente amida α,β -insaturada **14a** con un 60% de rendimiento y total *E*-diastereoselección (Ruta B, Esquema 1.19).



Esquema 1.19: *Proceso secuencial vs. Proceso por etapas*

Debido a que el proceso en dos etapas condujo a la amida α,β -insaturada con un rendimiento global del 36% y el proceso secuencial del 60%, llevamos a cabo la generalización de la reacción empleando estas últimas condiciones. Un resumen de los resultados obtenidos se encuentra recogido en la Tabla 1.4.

Tabla 1.4: Síntesis de amidas primarias (*E*)- α,β -insaturadas **14**

Entrada	14	R ¹	<i>E/Z</i> ^[a]	Rto. (%) ^[b]
1	14a	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	>98/2	60
2	14b	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	>98/2	61
3	14c	PhCH ₂ CH ₂	>98/2	53
4	14d	<i>s</i> -Bu	>98/2	56
5	14e	<i>t</i> -BuCH ₂ CH(Me)CH ₂	>98/2	56
6	14f	(<i>Z</i>)EtCH=CH(CH ₂) ₅	>98/2	64

^[a] Relación de diastereoisómeros (*rd*) determinada en los crudos de reacción mediante ¹H-RMN (300 MHz). ^[b] Rendimientos tras purificación mediante cromatografía de columna basados en los compuestos **11**.

Nuevamente, se puede indicar que la reacción mostró una alta tolerancia para aldehídos alifáticos (lineales, cíclicos y ramificados), si bien, cuando se utilizó benzaldehído no se consiguió aislar la amida. Al igual que ocurría en la sección 1.3.4, se obtuvo el correspondiente 1,2-diol **13**,⁴¹ derivado del acoplamiento pinacolínico del aldehído.

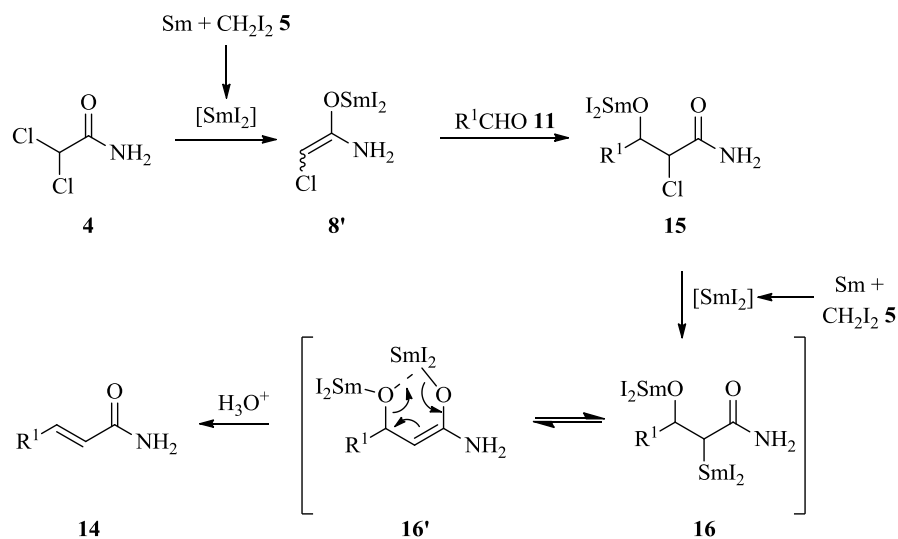
La estructura de las amidas primarias (*E*)- α,β -insaturadas **14a-f** fue determinada mediante el análisis, tanto de los datos extraídos de los espectros ¹H-RMN (300 MHz) y ¹³C-RMN (75 MHz), como de los obtenidos al realizar experimentos HRMS.

La total diastereoselectividad del proceso se determinó mediante el análisis de los espectros de ¹H-RMN (300 MHz) correspondientes a los crudos

de reacción y por análisis de cromatografía de gases acoplada a un detector de masas (GC-MS) de dichos crudos. La configuración *E* de las amidas **14** fue determinada por análisis de las constantes de acoplamiento ($^3J_{H,H}$) entre los protones olefínicos de las mismas, cuyos valores estuvieron comprendidos entre 15.2 y 16.4 Hz.

1.3.6.- Propuesta mecanística

La obtención de las amidas α,β -insaturadas **14** puede explicarse asumiendo un mecanismo similar al considerado para otras reacciones de olefinación promovidas por SmI_2 . Así, un proceso de metalación de la dicloroacetamida **4** por parte del SmI_2 generaría un enolato de samario **8'** (Esquema 1.20). La reacción de adición de **8'** al correspondiente aldehído **11** daría lugar a la 3-alcoxi-2-cloroamida **15**, cuya metalación con 2 equivalentes de SmI_2 adicionales, conduciría al enolato intermedio **16-16'**. Un proceso de β -eliminación en este intermedio sintético daría lugar a las correspondientes amidas primarias α,β -insaturadas **14**.



Esquema 1.20: Mecanismo propuesto

El proceso de eliminación transcurriría a través de un estado de transición cíclico de 6 eslabones **16'** (Esquema 1.20) favorecido gracias a la coordinación del Sm(III) con el átomo de oxígeno de la función alcoholato. Existen dos conformaciones posibles, **I** y **II** (Figura 1),⁶⁷ para este intermedio. El equilibrio se encontraría desplazado hacia la formación del conformero **I**, ya que el sustituyente R^1 adoptaría una disposición *pseudoecuatorial* con el fin de evitar interacciones desfavorables con la esfera de coordinación del samario. Un proceso de eliminación, según se indica en el intermedio cíclico **16'** (Esquema 1.20), conduciría finalmente a las amidas primarias (*E*)- α,β -insaturadas **14**.

⁶⁷ Modelos que incluyen un estado de transición tipo *pseudosilla* para explicar la selectividad observada en otras reacciones promovidas por SmI_2 : (a) Molander, G. A.; Etter, J. B.; Zinke, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 453-463. (b) Urban, D.; Skrydstrup, T.; Beau, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2507-2516. (c) Prasad, E.; Flowers, R. A., II *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6357-6361. (d) Enemaerke, R. J.; Larsen, J.; Hjøllund, G. H.; Skrydstrup, T. A.; Daasbjerg, K. *Organometallics* **2005**, *24*, 1252-1262. (e) Davis, T. A.; Chopade, P. R.; Hilmersson, G.; Flowers, R. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 119-122.

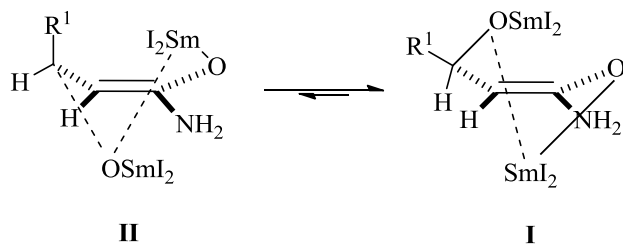


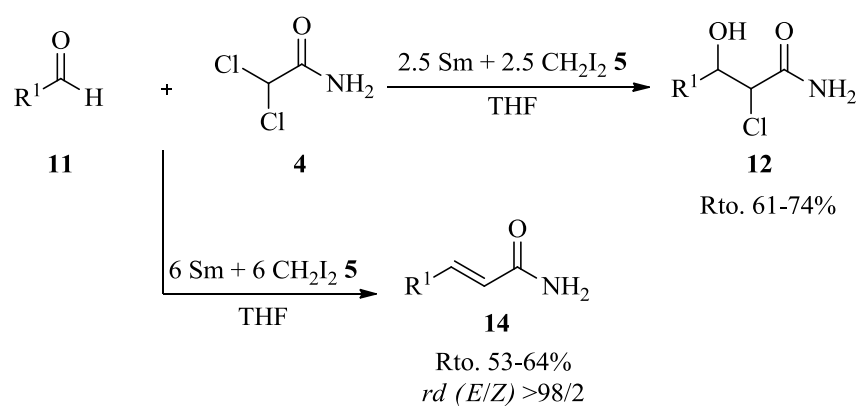
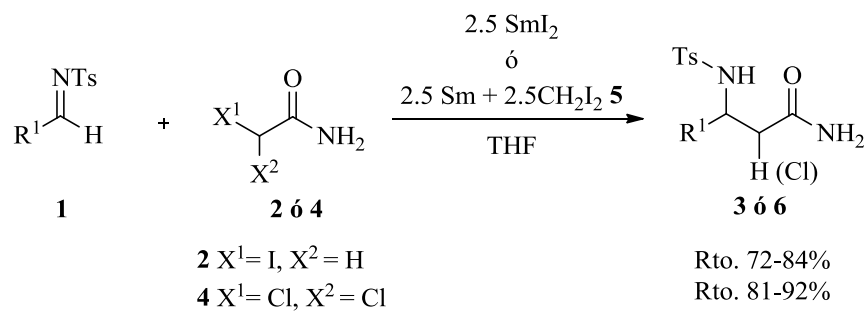
Figura 1: Estados de transición

Cabe decir que en los espectros de resonancia magnética nuclear no se observó la presencia de productos de hidrólisis derivados de la reacción entre los enolatos de samario intermedios y los protones ácidos de la amida.

1.3.7.- Resumen y conclusiones

Un resumen gráfico de lo expuesto en este capítulo se muestra en el Esquema 1.21. A modo de conclusiones, se puede indicar que:

- Se han puesto a punto métodos de obtención de 3-aminoamidas, 3-amino-2-cloroamidas y 2-cloro-3-hidroxiamidas, partiendo de distintas iminas o aldehídos y yodoacetamida o dicloroacetamida comerciales.
- Se ha desarrollado una nueva metodología, simple y general, que permite obtener amidas primarias α,β -insaturadas con total *E* diastereoselección, a través de un proceso secuencial promovido por diyoduro de samario.
- Se han propuesto mecanismos que permiten explicar las distintas transformaciones llevadas a cabo.



Esquema 1.21: Síntesis de compuestos derivados de amidas primarias sin proteger

CAPÍTULO 2

PROCESOS TIPO HENRY Y *aza*-HENRY PROMOVIDOS POR DIYODURO DE SAMARIO, YODURO SÓDICO E INDIO

2.1.- INTRODUCCIÓN

Nuestro grupo de investigación puso a punto, por vez primera, procesos de nitrometilación y bromonitrometilación de aldehídos, promovidos por diyoduro de samario⁶⁸ y yoduro sódico, respectivamente.⁶⁹ El primero de ellos resultó ser muy ventajoso cuando se comparó con otros métodos descritos en la bibliografía, ya que, por un lado, tuvo lugar en ausencia de base y, por otro, los nitroalcoholes resultantes se obtuvieron con muy buenos rendimientos. En cuanto al segundo, cabe destacar que apenas existían aportaciones bibliográficas

⁶⁸ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7919-7921.

⁶⁹ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5979-5982.

sobre la obtención de 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles, pese a ser productos de gran interés.⁷⁰

Por otro lado, es importante destacar que, en el año 2010, se describió una metodología de nitrometilación muy similar a la desarrollada por nuestro grupo de investigación, solo que, en este caso, se utilizó In como agente de metalación.⁷¹

Las reacciones nitroaldólicas tienen lugar, normalmente, en condiciones básicas, lo cual puede ser problemático, ya que los sustratos polifuncionalizados pueden ser sensibles a estas condiciones de reacción. Además, es muy común que los 2-nitroalcoholes obtenidos experimenten un proceso de eliminación, catalizado por base, transformándose en los correspondientes nitroalquenos. Teniendo en cuenta todo lo que antecede, nos pareció que los métodos anteriormente mencionados,^{68,69,71} por ser extremadamente suaves y no requerir de un medio básico, podrían ser perfectamente compatibles con los azúcares (sustratos altamente funcionalizados). Por otro lado, dado que la síntesis de 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles derivados de carbohidratos no había sido descrita en la bibliografía, nos pareció interesante tratar de poner a punto un método sintético, con carácter general, de los mencionados sustratos.

⁷⁰ (a) Clark, N. G.; Croshaw, B.; Spooner, D. F. (Boots Pure Drug Co., Ltd.), English Patent Application GB 1057131, 1967; *Chem. Abstr.* **1967**, *66*, 104675. (b) Clark, N. G.; Croshaw, B.; Leggeter, B. E.; Spooner, D. F.; David, F. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 977-981. (c) Kanesho Co., Ltd., Japanese Patent Application JP 60048903 A2, 1985; *Chem. Abstr.* **1985**, *103*, 49761. (d) Mine, K.; Kobayashi, Y.; Kawaguchi, Y.; Aoki, S. (Konishiroku Photo Industry Co., Ltd., Japan), Japanese Patent Application JP 61055173 A2, 1986; *Chem. Abstr.* **1986**, *105*, 99202. (e) Elsmore, R.; Guthrie, W. G.; Parr, J. A. *Spec. Chem. Mag.* **1987**, *7*, 166-176. (f) Satake, M.; Maekawa, Y.; Shishido, T. (Fuji Photo Film Co., Ltd., Japan), Japanese Patent Application JP 01100532 A2, 1989; *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 108414. (g) Marui, T. (Konica Co., Japan), Japanese Patent Application JP 03120531 A2, 1991; *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 266714. (h) Sakata, H.; Nagashima, T.; Arai, T. (Konica Co., Japan), Japanese Patent Application JP 03038634 A2, 1991; *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 243848. (i) Hirabayashi, S. (Konishiroku Photo Industry Co., Ltd., Japan), Japanese Patent Application JP 07140620 A2, 1995; *Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 241899. (j) Yamada, T. (Konishiroku Photo Industry Co., Ltd., Japan), Japanese Patent Application JP 08134371 A2, 1996; *Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 208284. (k) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C., *Pat. Esp.*, ES 2303771B2, **2009**.

⁷¹ Soengas, R.; Estévez, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5190-5196.

Como siguiente objetivo, también nos planteamos la utilización de las metodologías de nitrometilación y bromometilación, anteriormente mencionadas, empleando iminas, en lugar de aldehídos. De esta manera, a través de procesos tipo *aza*-Henry, sería posible acceder a 1-nitroalcan-2-aminas y 1-bromo-1-nitroalcan-2-aminas, productos de alto interés sintético.

El contenido de este capítulo se ha dividido en dos bloques. En el primero de ellos, se hará una breve revisión de los antecedentes bibliográficos relacionados con las reacciones Henry y *aza*-Henry.

En la segunda parte, se expondrán los resultados experimentales obtenidos, destacando los aspectos más sobresalientes de las nuevas metodologías puestas a punto.

2.2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

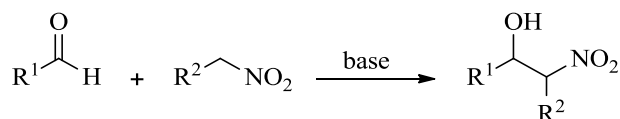
Puesto que en este capítulo se estudiarán procesos tipo Henry y *aza*-Henry, a modo de *Antecedentes Bibliográficos* se resumirán las principales características de ambas reacciones. En este sentido, este epígrafe se ha dividido en los dos apartados que se indican a continuación:

2.2.1.- Reacción de Henry o nitroaldólica

2.2.2.- Reacción *aza*-Henry o nitro-Mannich

2.2.1.- Reacción de Henry o nitroaldólica

La reacción de Henry⁷² es un proceso clásico de formación de enlaces carbono-carbono. Esencialmente, consiste en la adición del anión derivado de un nitroalcano (nitronato) a un compuesto carbonílico. Este proceso es, convencionalmente, catalizado por una base y permite la síntesis de un aducto Henry, es decir, de un β-nitroalcohol.⁷³



Esquema 2.1: Reacción de Henry

La gran utilidad de esta reacción deriva de la importancia de los 2-nitroalcoholes como intermedios en la preparación de numerosos compuestos (Esquema 2.2). Estos sustratos son muy versátiles, así, se pueden reducir a 2-aminoalcoholes⁷⁴ (**a**) o bien oxidarse a 2-nitroacetonas (**b**),⁷⁵ que, a su vez, se pueden someter a condiciones de desnitración reductora⁷⁶ para dar lugar a las cetonas (**c**) o a los alcoholes (**d**). Por otro lado, los nitroalcoholes, pueden dar

⁷² Henry, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1895**, 13, 999.

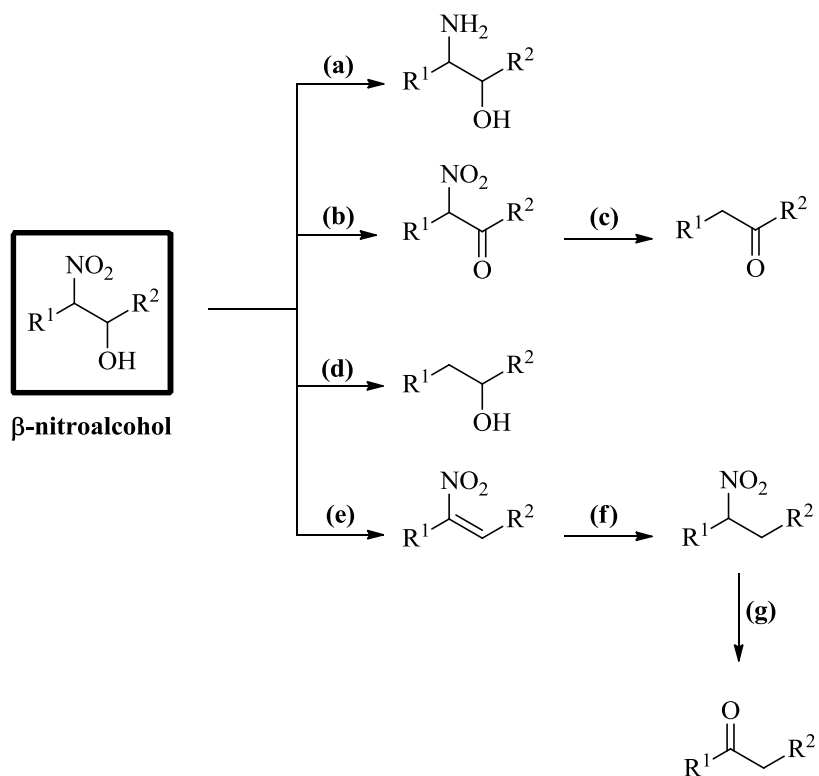
⁷³ (a) Baer, H. H.; Urbas, L. en *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, (Ed.: Feuer, H.), Wiley-Interscience, New York, **1970**, vol. 2, p. 75. (b) Seebach, D.; Colvin, E. W.; Leher, F.; Weller, T. *Chimia* **1979**, 33, 1-18. (c) Rosini, G. en *Comprehensive Organic Synthesis*, (Eds.: Trost, B. M.; Fleming, I.), Pergamon Press, Oxford, **1991**, vol. 2, p. 321. (d) Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 915-945. (e) Ono, N. en *The Nitro Group in Organic Synthesis*, (Ed.: Feuer, H.), Wiley-VCH, New York, **2001**, p. 30.

⁷⁴ (a) Seebach, D.; Beck, A. K.; Mukhopadhyay, T.; Thomas, E. *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1101-1133. (b) Hino, T.; Nakayama, K.; Taniguchi, M.; Nakagawa, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1986**, 1687-1690.

⁷⁵ (a) Rosini, G.; Ballini, R. *Synthesis* **1983**, 543-544. (b) Rosini, G.; Ballini, R.; Sorrenti, P.; Petrini, M. *Synthesis* **1984**, 607-608.

⁷⁶ Baumberger, F.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2210-2222.

lugar a nitroalquenos (**e**), por deshidratación con diversos reactivos.⁷⁷ Éstos, se pueden reducir a los correspondientes nitroalcanos (**f**),⁷⁸ los cuales se pueden transformar en cetonas (**g**) por medio de la reacción de Nef.⁷⁹



Esquema 2.2: Versatilidad de los 2-nitroalcoholes

⁷⁷ (a) Noland, W. E. *Org. Synth.* **1973**, *5*, 833-838. (b) Melton, J.; McMurry, J. E. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2138-2139.

⁷⁸ Kabalka, G. W.; Varma, R. S. *Org. Prep. Proced. Int.* **1987**, *19*, 283-328.

⁷⁹ Rosini, G.; Ballini, R. *Synthesis* **1988**, 833-847.

La reacción de Henry presenta una serie de limitaciones en su aplicación:

a) Dado que se trata de un proceso en equilibrio, la reacción es reversible y el átomo de carbono nitrosustituído sufre, muy fácilmente, un proceso de epimerización. Esto hace que los productos de reacción sean, en ocasiones, inestables y difíciles de purificar. Por otra parte, los 2-nitroalcoholes tienden a revertir con facilidad a los productos de partida.

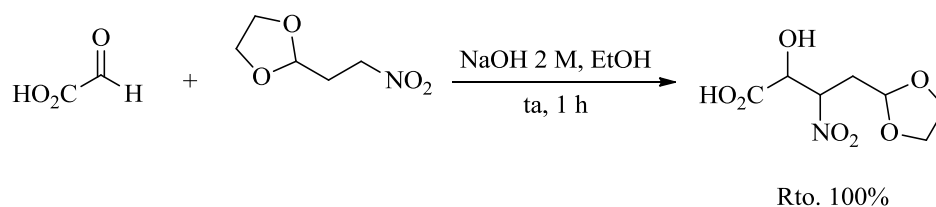
b) Los β -nitroalcoholes formados pueden sufrir un proceso de eliminación, dando lugar a los correspondientes nitroalquenos. Esta reacción de eliminación es muy difícil de evitar en el caso de aldehídos o cetonas arílicos, ya que suele tener lugar de forma instantánea.

c) La reacción de Henry es extraordinariamente sensible a los efectos electrónicos y estéricos: “la reacción nitroaldólica se vuelve menos satisfactoria cuantos más sustituyentes tengan los dos carbonos que van a formar un enlace”.^{73b} Si se utilizan aldehídos como productos de partida, el proceso es mucho más sencillo que si se emplean cetonas, ya que el impedimento estérico en el caso de éstas es mayor. Cabe indicar que este proceso es también más favorable si se utiliza nitrometano, en lugar de nitroalcanos superiores, más impedidos estéricamente.

Las reacciones nitroaldólicas pueden ser promovidas por gran variedad de catalizadores básicos, tanto orgánicos como inorgánicos. Por lo general, los procesos de adición tienen lugar a temperatura ambiente en presencia de aproximadamente un 10 mol% de base. Cabe decir que las condiciones de reacción elegidas dependen, en gran medida, de los grupos funcionales presentes en los sustratos de partida, así como de la solubilidad de los mismos. A continuación se resumirán los métodos más habituales para llevar a cabo reacciones de Henry.

2.2.1.a.-Procesos Henry promovidos por alcóxidos o hidróxidos

Las bases más populares para promover reacciones de Henry son los alcóxidos y los hidróxidos, y, normalmente, se emplea agua o distintos alcoholes como disolvente.⁸⁰ En el Esquema 2.3 se muestra un ejemplo de reacción de Henry promovida por NaOH, que condujo al correspondiente β-nitroalcohol de forma cuantitativa.⁸¹



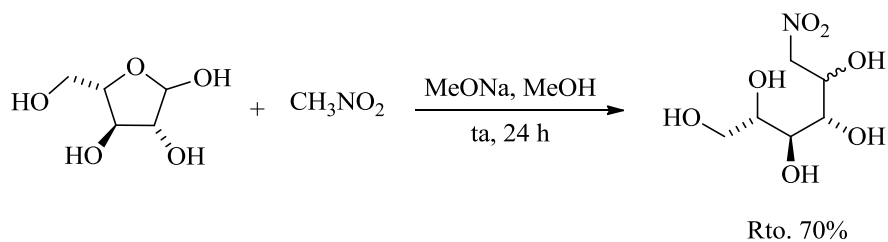
Esquema 2.3: Reacción de Henry promovida por NaOH

Por otro lado, en el Esquema 2.4, puede verse como el metóxido sódico promueve la condensación de la L-arabinosa con nitrometano para dar lugar, con buen rendimiento, a una mezcla de epímeros en posición β con respecto al grupo nitro.⁸²

⁸⁰ Fieser, L. F.; Fieser, M. en *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1967**, vol. 1, p. 739.

⁸¹ Williams, T. M.; Crumby, R.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 91-97.

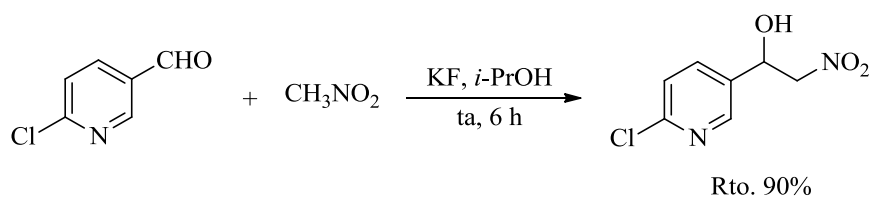
⁸² Grethe, G.; Mitt, T.; Williams, T. H.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5309-5315.



Esquema 2.4: *Reacción de Henry promovida por MeONa*

2.2.1.b.- Procesos Henry promovidos por fluoruros

Kambe y Yasuda fueron los primeros en utilizar cantidades catalíticas de fluoruro potásico en isopropanol, como sistema para promover reacciones Henry.⁸³ En estas condiciones, los procesos tuvieron lugar rápidamente y con buenos rendimientos. Desde entonces, el uso de fluoruros, como catalizadores en las reacciones nitroaldólicas, se ha generalizado, ya que resultó ser un método sencillo, suave y eficaz, perfectamente compatible con aldehídos derivados de carbohidratos y otros sustratos sensibles. En el Esquema 2.5 se muestra un ejemplo de reacción de Henry promovida por el sistema KF/*i*-PrOH.⁸⁴

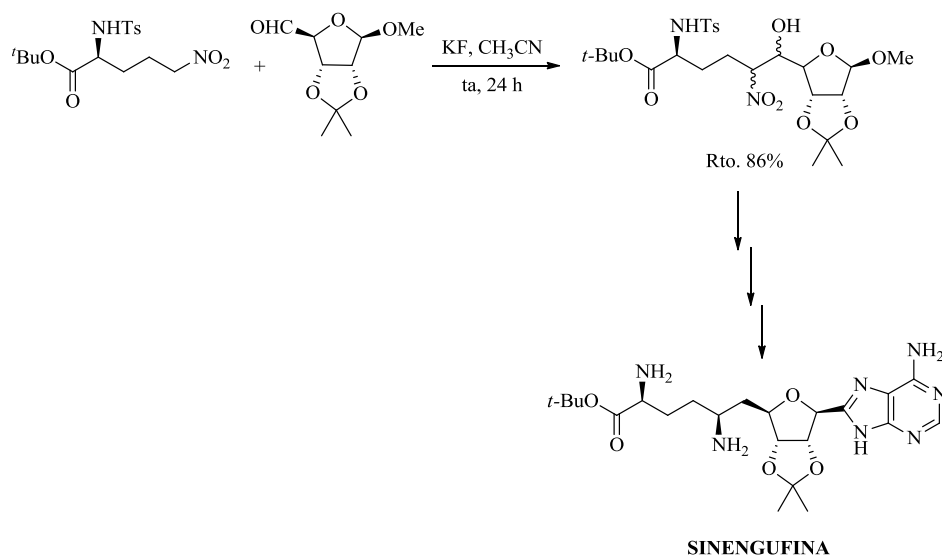


Esquema 2.5: *Reacción de Henry promovida por KF/*i*-PrOH*

⁸³ Kambe, S.; Yasuda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 1444-1446.

⁸⁴ Pandey, G.; Bangui, T. D.; Sahoo, A. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 760-768.

Otro ejemplo interesante, en el que se emplean fluoruros, se muestra en el Esquema 2.6. Así, Rapoport y col. utilizaron una reacción nitroaldólica, catalizada por KF, como etapa clave en la síntesis de un potente antibiótico llamado sinengufina.⁸⁵



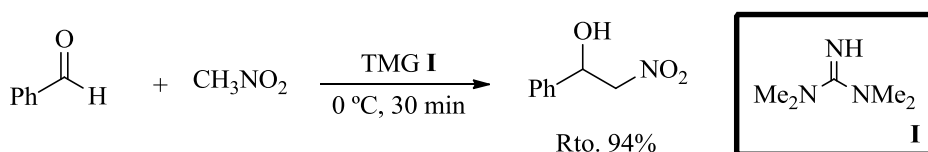
Esquema 2.6: Reacción de Henry promovida por fluoruro potásico

Cabe destacar que, aunque el nitroalcohol se aisló con elevado rendimiento, el proceso tuvo lugar en ausencia de estereoselección.

⁸⁵ Maguire, M. P.; Feldman, P. L.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 948-955.

2.2.1.c.-Procesos Henry promovidos por guanidinas

La reacción de Henry empleando nitrometano y aldehídos es particularmente simple, sin embargo, si se utilizan nitroalcanos superiores los procesos presentan una mayor dificultad. En estos casos, los hidróxidos y los alcóxidos no son reactivos adecuados ya que las reacciones tienen lugar muy lentamente. Para subsanar esta limitación es común el uso de bases fuertes de naturaleza no iónica, como la tetrametilguanidina (TMG), la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o la 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). A continuación se muestra un ejemplo de adición Henry catalizada por TMG.⁸⁶



Esquema 2.7: Reacción de Henry catalizada por una guanidina

2.2.1.d.-Procesos Henry en fase heterogénea

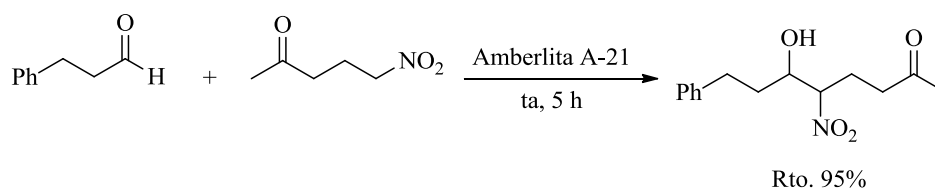
La utilización de la catálisis en fase heterogénea para llevar a cabo reacciones nitroaldólicas ha tenido una gran importancia, especialmente si se emplean sustratos sensibles. Esto es debido a que las condiciones de reacción son particularmente suaves. Inicialmente, se empleó alúmina^{79,87} como catalizador, pero su utilización solo resultó efectiva para el caso de nitroalcanos primarios, necesitándose tiempos de reacción muy largos. En 1996, Ballini y col. desarrollaron una metodología en la cual utilizaban Amberlita A-21,⁸⁸ un

⁸⁶ Simoni, D.; Invidiata, F. P.; Manfredini, S.; Ferroni, R.; Lampronti, H.; Roberti, M.; Pollini, G. *P. Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2749-2752.

⁸⁷ Rosini, G.; Ballini, R.; Sorrenti, P. *Synthesis* **1983**, 1014-1016.

⁸⁸ Ballini, R.; Bosica, G.; Forconi, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1677-1684.

polímero que permitió emplear tanto nitroalcanos primarios como secundarios y que, además, podía ser recuperado sin pérdida de eficacia (Esquema 2.8).



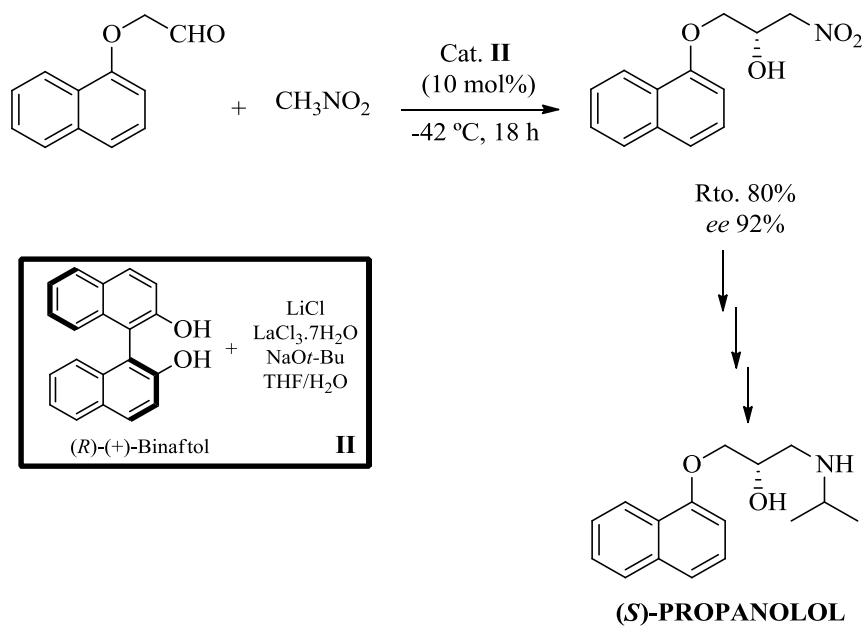
Esquema 2.8: *Reacción de Henry catalizada por Amberlita A-21*

2.2.1.e.-Procesos Henry empleando catalizadores quirales

En los últimos años se han realizado grandes esfuerzos dirigidos a desarrollar catalizadores quirales para promover la reacción de Henry en versión asimétrica. Dentro de este campo, cabe destacar la aportación de Shibasaki y col. que, a principios de los años 90, describieron la primera reacción nitroaldólica catalítica y asimétrica.⁸⁹ Para ello, emplearon un sistema catalítico formado por binaftol y tricloruro de lantano. Los autores, utilizaron dicho sistema en un proceso de adición tipo Henry,⁹⁰ dentro de una ruta sintética para acceder al (*S*)-propranolol, un fármaco β -bloqueante utilizado principalmente en el tratamiento de la hipertensión (Esquema 2.9).

⁸⁹ Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418-4420.

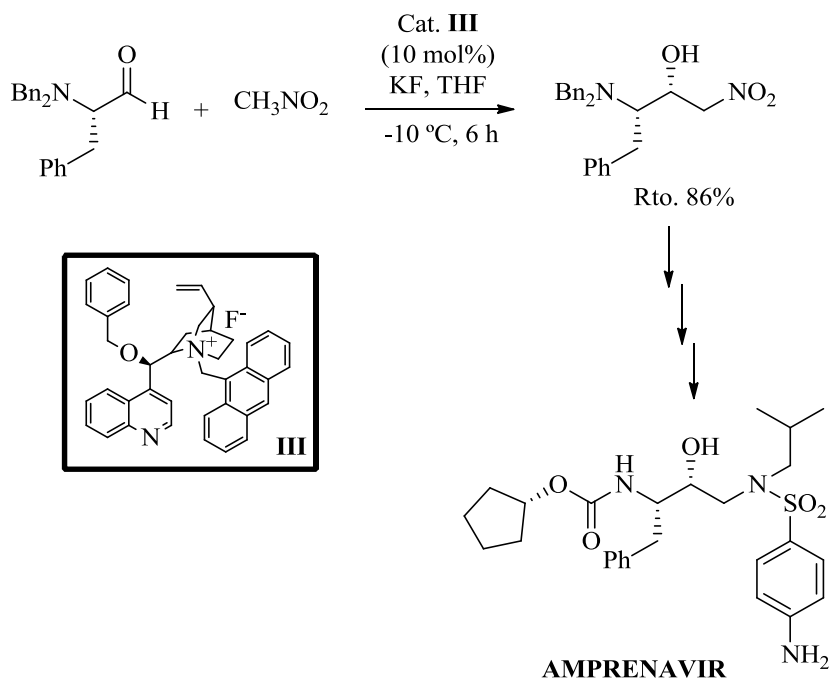
⁹⁰ Sasai, H.; Itoh, N.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 855-858.



Esquema 2.9: Reacción de Henry catalizada por un complejo Lantano-Binaftol

Otro ejemplo de interés es el desarrollado por Corey y Zhang,⁹¹ en el cual se empleó una sal de amonio cuaternaria como catalizador (Esquema 2.10). Esta reacción nitroaldólica forma parte de una ruta sintética que conduce a un compuesto de gran interés farmacológico, el antirretroviral Amprenavir, usado en la terapia para combatir el VIH.

⁹¹ Corey, E. J.; Zhang, F. -Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1931-1934.

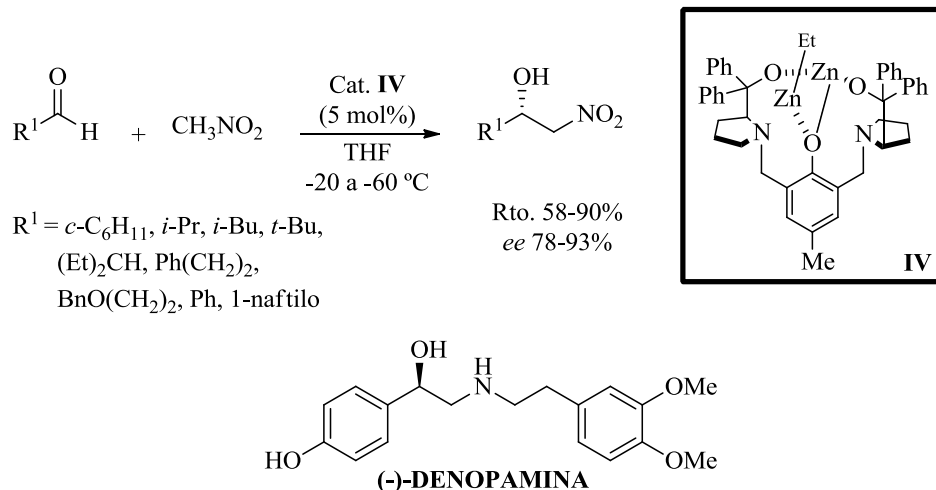


Esquema 2.10: Reacción de Henry empleando una sal de amonio cuaternaria

Por otro lado, Trost y Yeh emplearon un catalizador dinuclear de zinc (**IV**, Esquema 2.11) para promover un proceso de adición de nitrometano a distintos aldehídos.⁹² De esta manera, fue posible acceder a los correspondientes β -nitroalcoholes con buenos rendimientos y enantioselectividades de moderadas a buenas. Como aplicación sintética de este método, llevaron a cabo la síntesis asimétrica de distintos fármacos β -bloqueantes, como la (-)-Denopamina, indicados para el tratamiento de enfermedades coronarias (Esquema 2.11).⁹³

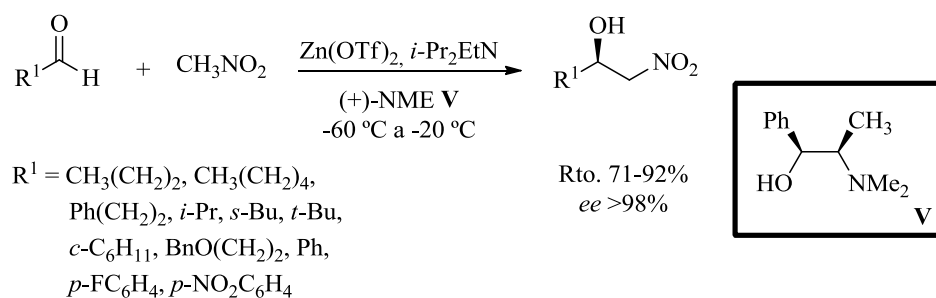
⁹² Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 861-863.

⁹³ Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2621-2623.



Esquema 2.11: Reacción de Henry empleando un catalizador dinuclear de Zn^{II}

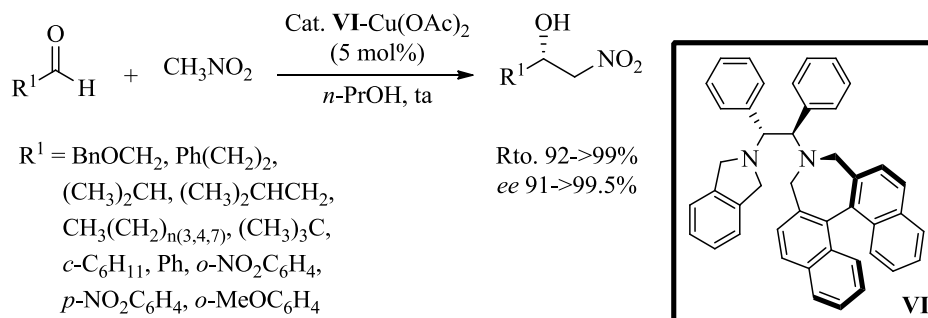
En el año 2005, Palomo y col. llevaron a cabo la reacción entre aldehídos y nitrometano en presencia de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ y (+)-*N*-metilefedrina (NME).⁹⁴ Empleando estas condiciones, fue posible sintetizar β -nitroalcoholes con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 2.12).



Esquema 2.12: Reacción de Henry promovida por Zn^{II} , DIPEA y (+)-*N*-metilefedrina

⁹⁴ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 3949-3952.

Más recientemente, Arai y col.⁹⁵ pusieron a punto un método por el cual la reacción de distintos aldehídos con nitrometano, en presencia de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y la diamina quiral **VI** (Esquema 2.13), dio lugar a los correspondientes β -nitroalcoholes. Éstos, se aislaron con rendimientos comprendidos entre el 92 y el 99% y con buenas enantioselectividades (91-99.5%).

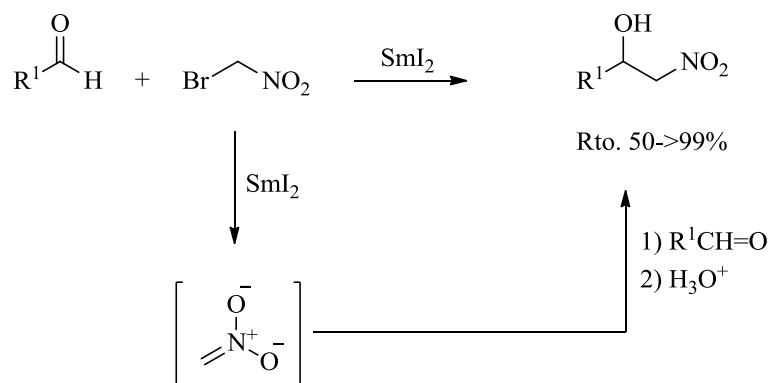


Esquema 2.13: Reacción de Henry promovida por $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y una diamina quiral

2.2.1.f.- Otros métodos

En el año 2006, nuestro grupo de investigación puso a punto un método de síntesis de β -nitroalcoholes racémicos, por reacción entre bromonitrometano y una gran variedad de aldehídos (Esquema 2.14).⁶⁸ La adición tipo Henry fue promovida por SmI_2 . En cuanto a los rendimientos obtenidos, cabe decir que fueron excelentes al emplear aldehídos alifáticos como sustratos de partida (91->99%) y moderados en caso de utilizar aldehídos aromáticos (51-55%).

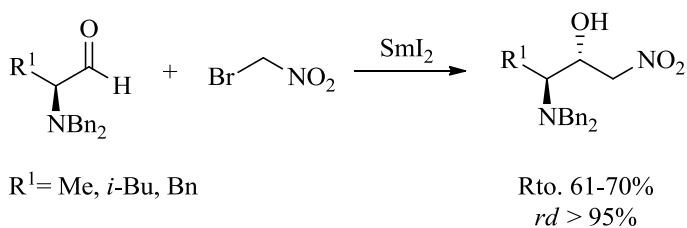
⁹⁵ Arai, T.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3595-3597.



$\text{R}^1 = n\text{-C}_7\text{H}_{15}, \text{PhCH}_2, i\text{-Bu}, s\text{-Bu}, \text{Me}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2,$
 $t\text{-Bu}, c\text{-C}_6\text{H}_{11}, \text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-}, \text{Ph}, o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, m\text{-ClC}_6\text{H}_4$

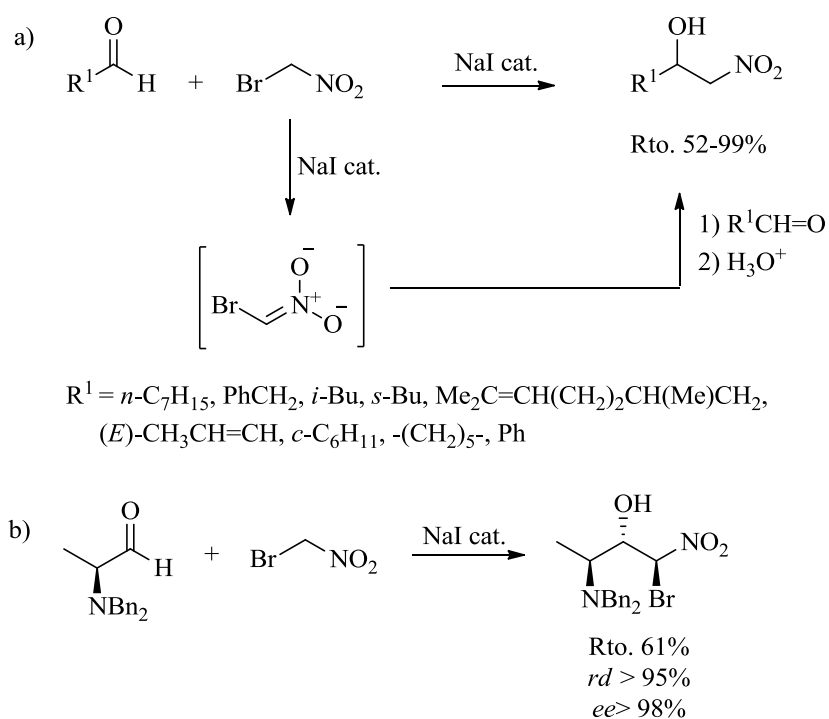
Esquema 2.14: Síntesis de β -nitroalcoholes racémicos promovida por SmI_2

Cabe mencionar que la utilización de esta metodología fue extensible a otros aldehídos funcionalizados. Así, cuando este proceso se llevó a cabo empleando α -aminoaldehídos N,N -dibencilados se aislaron los correspondientes aminonitroalcoholes con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 2.15).



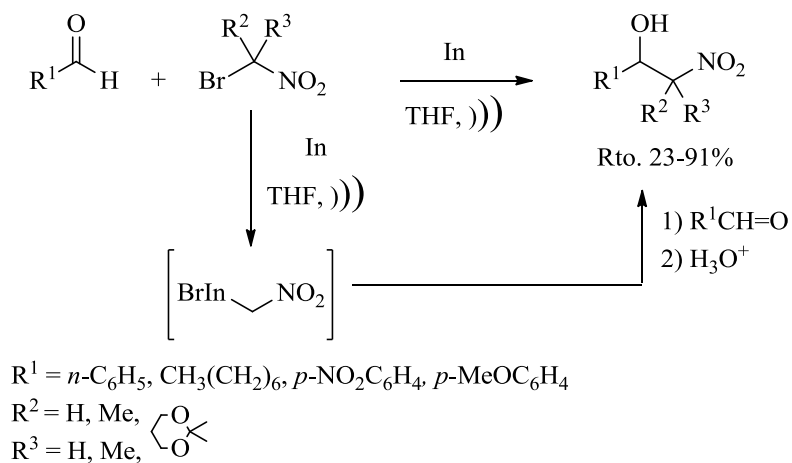
Esquema 2.15: Síntesis de β -nitroalcoholes derivados de α -aminoácidos naturales

También en 2006, nuestro grupo de trabajo describió un método de síntesis de α -bromo- β -nitroalcoholes racémicos, por reacción entre bromonitrometano y aldehídos (Esquema 2.16a).⁶⁹ En este caso, el proceso tuvo lugar promovido por NaI en cantidades catalíticas. Además de aldehídos proquirales, se utilizó *N,N*-dibencilalaninal, obteniéndose el correspondiente α -bromo- β nitroalcohol con un rendimiento del 61% y un *ee*>98% (Esquema 2.16b). Cabe destacar que los 1-bromo-1-nitroalcan-2-oles son compuestos de gran interés, ya que presentan actividad antibacteriana^{70a-b} y contra otros microorganismos, tales como algas y hongos. Por ello, se utilizan como microbicidas industriales^{70c,e,j} y también están incluidos en un gran número de patentes relacionadas con la elaboración de material fotográfico y de impresión.^{70d,f,g,h-i}



Esquema 2.16: Reacción de Henry promovida por NaI

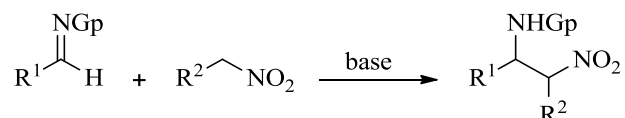
Por último, más recientemente, Soengas y Estévez presentaron una metodología de adición de bromonitroalcanos a aldehídos muy similar a la puesta a punto en nuestro grupo de investigación. En este caso, se empleó In como agente de metalación, en presencia de ultrasonidos (Esquema 2.17).⁷¹ Cabe destacar que, con este método, fue posible emplear, además de bromonitrometano, bromonitroalcanos altamente impedidos, obteniéndose los correspondientes β -nitroalcoholes con rendimientos comprendidos entre el 23 y el 91%.



Esquema 2.17: Reacción de Henry promovida por In

2.2.2.- Reacción *aza*-Henry

La reacción *aza*-Henry,⁹⁶ también conocida como nitro-Mannich, es una variante de la reacción de Henry que consiste en la adición nucleofílica de aniones derivados de nitroalcanos a iminas, generándose los correspondientes aductos *aza*-Henry o β -nitroaminas.



Esquema 2.18: Reacción *aza*-Henry

Desde el punto de vista sintético, y de manera análoga a los descrito previamente para el proceso Henry, presenta importantes aplicaciones, debido a la gran variedad de compuestos orgánicos a los que se puede acceder a través de simples transformaciones sobre el grupo nitro: aminas,⁹⁷ grupos carbonilo,⁹⁸ hidroxilaminas,⁹⁹ oximas¹⁰⁰ o nitrilos.¹⁰¹ En cuanto a las limitaciones en su aplicación, cabe decir que, al igual que la reacción de Henry, presenta problemas de reversibilidad. Aunque la reacción *aza*-Henry es conocida desde hace muchos años, el hecho de que sea una de las principales vías de acceso para la formación de diaminas, hace que los esfuerzos por mejorar tanto el rendimiento como el estereocontrol del proceso no cesen. Los métodos descritos

⁹⁶ Henry, L. *Bull. Cl. Sci. Acad. R. Belg.* **1896**, 32, 33.

⁹⁷ (a) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2580-2627. (b) Westermann, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 151-153.

⁹⁸ Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1017-1047.

⁹⁹ García Ruano, J. L.; López-Cantarero, J.; de Haro, T.; Alemán, J.; Cid, M. B. *Tetrahedron* **2006**, 62, 12197-12203.

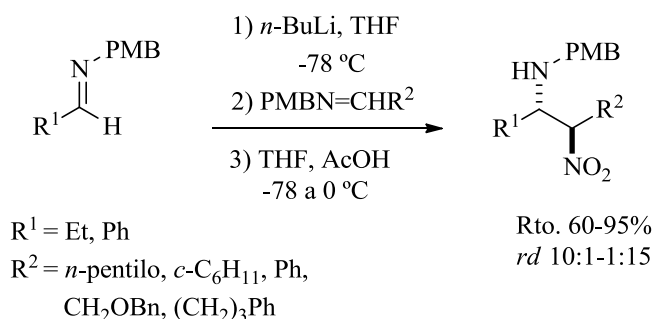
¹⁰⁰ Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 612-615.

¹⁰¹ (a) Lambert, A.; Rose, J. D. *J. Chem. Soc.* **1947**, 1511-1513. (b) Senkus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 10-12. (c) Jonhson, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 12-14. (d) Jonhson, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 14-18.

en la bibliografía se pueden englobar en los siguientes grupos: a) a partir de nitronatos, b) empleando catalizadores de metales de transición, c) utilizando organocatalizadores y d) otros métodos.

2.2.2.a.- Reacción *aza*-Henry a partir de nitronatos

En 1998, Anderson y col. desarrollaron un proceso de adición de nitronatos de litio a iminas,¹⁰² para dar lugar a β -nitroaminas. Teniendo en cuenta que los nitronatos son bastante inertes a las bases de Schiff, resultó imprescindible emplear un ácido de Brønsted para promover el proceso (Esquema 2.19). Cabe indicar que se trata del primer ejemplo de reacción *aza*-Henry diastereoselectiva.

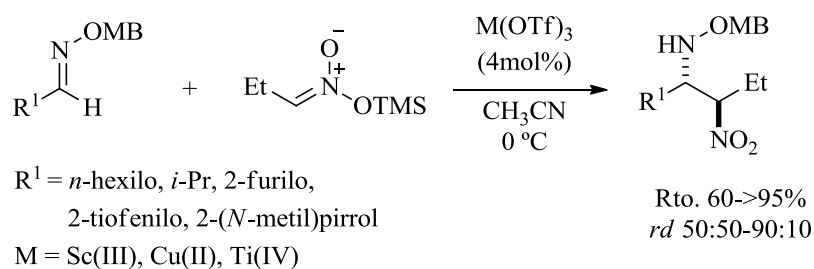


Esquema 2.19: Proceso *aza*-Henry en presencia de un ácido de Brønsted

En un trabajo posterior, los mismos autores, pusieron a punto un proceso de adición de sililnitronatos a iminas catalizado por diferentes ácidos de Lewis (Esquema 2.20). De esta manera, fue posible acceder a las correspondientes

¹⁰² Adams, H.; Anderson, J. C.; Peace, S.; Pennell, A. M. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9932-9934.

nitroaminas con rendimientos de moderados a buenos y selectividades variables.¹⁰³

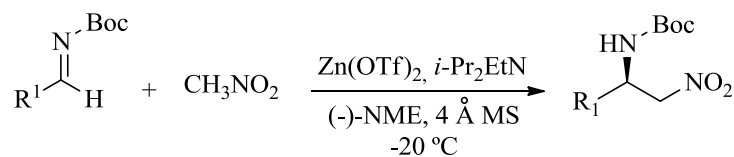


Esquema 2.20: *Proceso aza-Henry en presencia de ácidos de Lewis*

En el año 2006, Palomo y col. extendieron una metodología desarrollada para la reacción de Henry (descrita en la *sección 2.2.1.d*) a la reacción nitro-Mannich.¹⁰⁴ Para ello, hicieron reaccionar distintas *N*-Boc-iminas aromáticas con nitrometano, en presencia de Zn(OTf)_2 , $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ y (-)-*N*-metilefedrina (Esquema 2.21). La reacción resultó ser bastante general y los aductos *aza*-Henry fueron obtenidos con buenos rendimientos y excesos enantioméricos.

¹⁰³ Anderson, J. C.; Blake, A. J.; Howell, G. P.; Wilson, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 549-555.

¹⁰⁴ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Rajkumar, H.; Laso, A.; López, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 117-120.



$\text{R}^1 = \text{Ph}, p\text{-MeC}_6\text{H}_4, o\text{-MeC}_6\text{H}_4,$
 $m\text{-MeOC}_6\text{H}_4, p\text{-ClC}_6\text{H}_4,$
 $p\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, m\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4,$
 $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, p\text{-CH}_3\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4,$
 1-naftilo, 2-naftilo

Rto. 59-98%
ee 86-99%

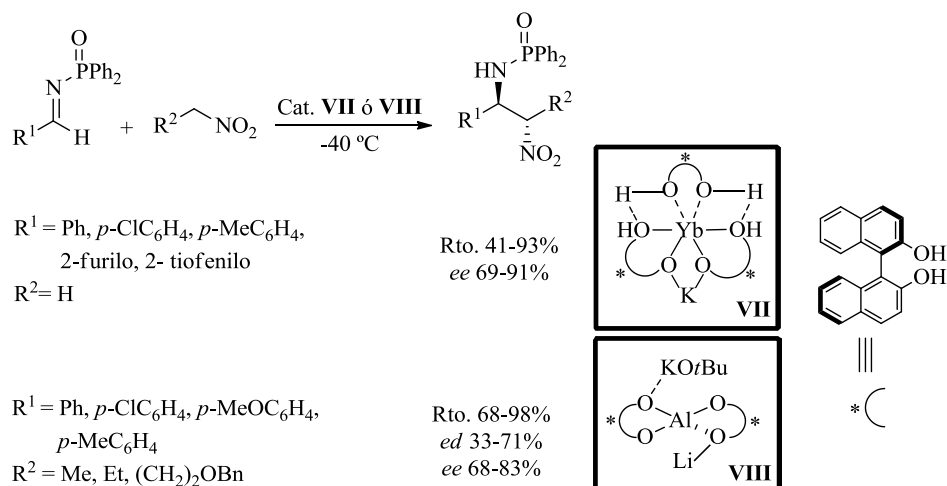
Esquema 2.21: Reacción *aza*-Henry promovida por Zn^{II} , DIPEA y (-)-*N*-metilefedrina

2.2.2.b.- Reacción *aza*-Henry empleando catalizadores de metales de transición

La primera reacción *aza*-Henry catalítica y asimétrica fue descrita por Shibasaki y col. en el año 1999.¹⁰⁵ Los autores, emplearon *N*-fosfinoilaldiminas aromáticas y complejos heterobimetálicos¹⁰⁶ desarrollados en su grupo de investigación (**VII** y **VIII**, Esquema 2.22). Estos catalizadores, por su estructura, presentan simultáneamente la capacidad de actuar como ácidos de Lewis y como bases de Brønsted, pudiendo activar tanto al electrófilo como al nucleófilo. De este modo, fue posible sintetizar β-nitroaminas con rendimientos y selectividades moderados.

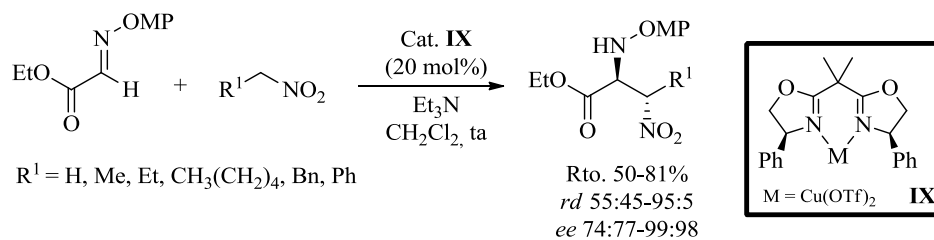
¹⁰⁵ (a) Yamada, K.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504-3506. (b) Yamada, K.; Moll, G.; Shibasaki, M. *Synlett* **2001**, 980-982.

¹⁰⁶ Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1236-1256.



Esquema 2.22: Primera reacción aza-Henry asimétrica

Jorgensen y col. desarrollaron una variante asimétrica y catalítica de la reacción aza-Henry, empleando trimetilsililnitronatos y *N*-(*o*-metoxifenil)- α -iminoésteres.¹⁰⁷ Para catalizar este proceso utilizaron un complejo de cobre con ligandos quirales tipo bisoxazolina (Esquema 2.23).

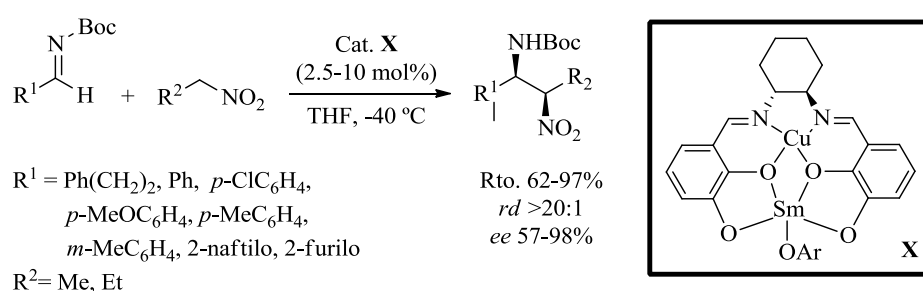


Esquema 2.23: Proceso aza-Henry catalizado por un complejo quiral de Cu^{II}

¹⁰⁷ (a) Knudsen, K. R.; Risgaard, T.; Nishiwaki, N.; Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843-5844. (b) Nishiwaki, N.; Knudsen, K. R.; Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992-2995.

Cabe mencionar que, para que este proceso tuviera lugar, fue preciso utilizar iminas activadas (con un grupo aceptor de densidad electrónica en α). Tanto los rendimientos como los *rd* y los *ee* fueron entre moderados y buenos.

Uno de los ejemplos más destacados, de entre todos los que emplean catalizadores de cobre, es el propuesto en 2007 por Shibasaki y col. Los autores utilizaron un sistema catalítico formado por Cu/Sm y un ligando tipo base de Schiff (**X**, Esquema 2.24),¹⁰⁸ para llevar a cabo la reacción *aza*-Henry entre distintas *N*-Boc iminas y nitroalcanos lineales. La particularidad de este trabajo radica en la obtención de productos con estereoselectividad *syn*, opuesta a la obtenida empleando el resto de metodologías descritas hasta ese momento.

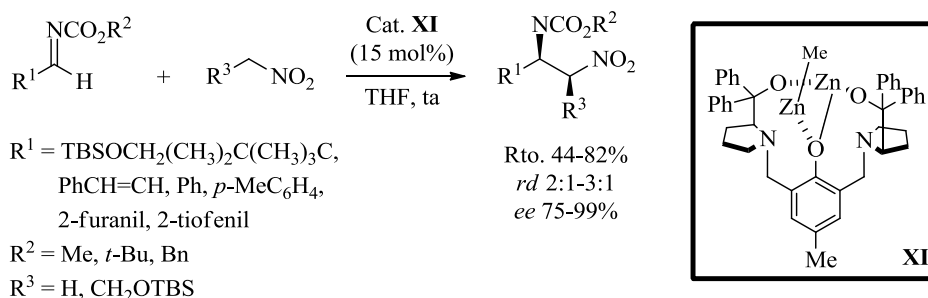


Esquema 2.24: Reacción *aza*-Henry catalizada por un sistema $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Sm}^{\text{III}}$ /base de Schiff

Además de catalizadores de cobre también fue posible emplear catalizadores de zinc, como el que se muestra en el Esquema 2.25. Trost y Lupton¹⁰⁹ emplearon dicho catalizador para llevar a cabo un proceso de adición de nitroalcanos a iminas con un resto carbamato como grupo protector.

¹⁰⁸ (a) Handa, S.; Gnanadesikan, V.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4900-4901. (b) Handa, S.; Gnanadesikan, V.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4925-4934.

¹⁰⁹ Trost, B. M.; Lupton, D. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2023-2026.



Esquema 2.25: Reacción *aza-Henry* promovida por un catalizador dinuclear de Zn^{II}

Los productos de reacción fueron aislados con rendimientos de moderados a buenos y con enantioselectividades variables.

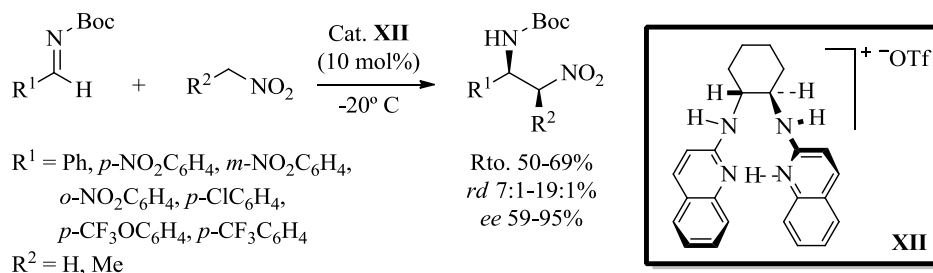
2.2.2.c.- Reacción *aza-Henry* organocatalizada

Desde hace algunos años, la organocatálisis se ha convertido en uno de los campos de mayor interés en síntesis orgánica.¹¹⁰ Como consecuencia de ello, han ido apareciendo numerosos ejemplos de reacciones nitro-Mannich organocatalizadas. Por lo general, las tioureas bifuncionales, las *N*-sulfonilureas y los alcaloides son los organocatalizadores más ampliamente utilizados.

El primer ejemplo de reacción *aza-Henry* organocatalizada fue publicado por Johnston y col. en el año 2004.¹¹¹ Los autores, describieron la reacción entre *N*-Boc aldiminas aromáticas y distintos nitroalcanos, catalizada por un ácido de Brønsted quiral. Con este método, se obtuvieron buenas diastereoselectividades y enantioselectividades de moderadas a buenas (Esquema 2.26).

¹¹⁰ (a) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724. (b) Jaroch, S.; Weinmann, H.; Zeitler, K. *Chem. Med. Chem.* **2007**, *2*, 1261-1264. (c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267-9331. (d) McMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, *455*, 304-308. (e) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-5660.

¹¹¹ Nugent, B. M.; Yoder, R. A.; Johnston J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418-3419.

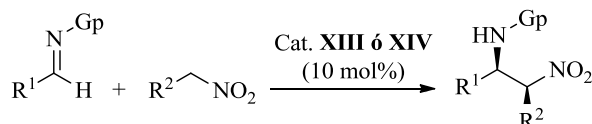
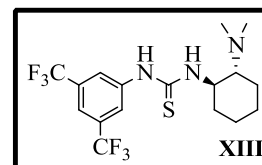


Esquema 2.26: Primera reacción aza-Henry organocatalizada

En el año 2004, Takemoto y col.¹¹² emplearon organocatalizadores bifuncionales de tipo tiourea, para llevar a cabo un proceso aza-Henry entre *N*-fosfinoiliminas y nitroetano (Esquema 2.27). Con esta metodología, se obtuvieron β-nitroaminas con buenos rendimientos y enantioselectividades moderadas. Por otro lado, en el año 2005, Jacobsen y col.¹¹³ pusieron a punto un método similar, utilizando *N*-Boc iminas (Esquema 2.27). En este caso, los resultados, en términos de enantioselectividad, fueron excelentes.

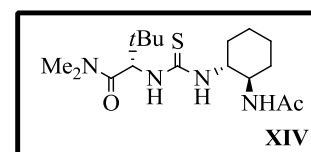
¹¹² Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625-627.

¹¹³ Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466-468.

Gp = P(O)Ph₂R¹ = Ph, *p*-ClC₆H₄, *p*-MeC₆H₄,
2-naftilo, 2-furilo, 2-piridilo,
2-tienilo, cinamiloR² = HRto. 57-91%
ee 63-76%

Takemoto

Gp = Boc

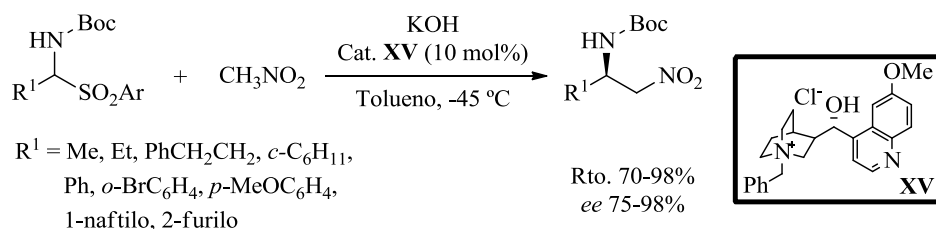
R¹ = Ph, *p*-ClC₆H₄, *m*-ClC₆H₄,
o-ClC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄,
p-MeC₆H₄, *m*-MeC₆H₄,
3-piridilo, 2-furilo, 2-naftiloR² = H, MeRto. 79-99%
rd 2:1-16:1
ee 92-97%

Jacobsen

Esquema 2.27: Reacciones aza-Henry catalizadas por tioureas bifuncionales

En la bibliografía también se encuentran recogidos varios trabajos en los que se emplean sales de amonio cuaternarias (derivadas de cinchonas) como catalizadores de procesos aza-Henry, en condiciones de transferencia de fase.¹¹⁴ A modo de ejemplo, en el Esquema 2.28 se muestra una metodología desarrollada por Bernardi y col.^{114a} en la que lo más destacado fue la utilización de α -amidossulfonas como precursores de las correspondientes iminas, las cuales se generaron *in situ*. Así, fue posible obtener β -nitroaminas de naturaleza alquílica o arílica, con buenos rendimientos y excesos enantioméricos.

¹¹⁴ (a) Fini, F.; Sgarzani, V.; Pettersen, D.; Herrera, R. P.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7975-7978. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A.; López, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622-17623. (c) Gomez-Bengoa, E.; Linden, A.; López, R.; Múgica-Mendiola, I.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 7955-7966. (d) Wei, Y.; He, W.; Liu, Y.; Liu, P.; Zang, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 704-707. (e) Johnston, K. M.; Rattley, M. S.; Sladojevich, F.; Barber, D. M.; Nuñez, M. G.; Goldys, A. M.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2492-2495.



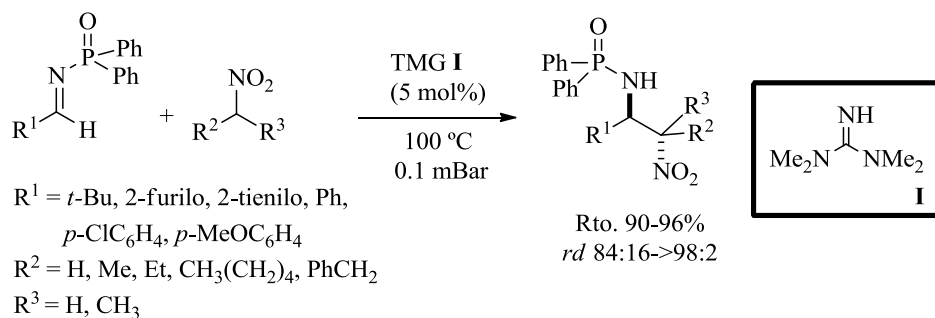
Esquema 2.28: Reacción aza-Henry en condiciones de transferencia de fase

Teniendo en cuenta todo lo que antecede, cabe indicar que, aunque los métodos asimétricos anteriormente mostrados dieron, por lo general, buenos resultados, en muchas ocasiones la elaboración de catalizadores quirales resulta compleja. Esto es debido a que para obtenerlos suelen seguirse procedimientos sintéticos en varias etapas. En otros casos, los catalizadores son comercialmente accesibles, pero su elevado coste hace que su disponibilidad sea limitada.

2.2.2.d.- Otros métodos

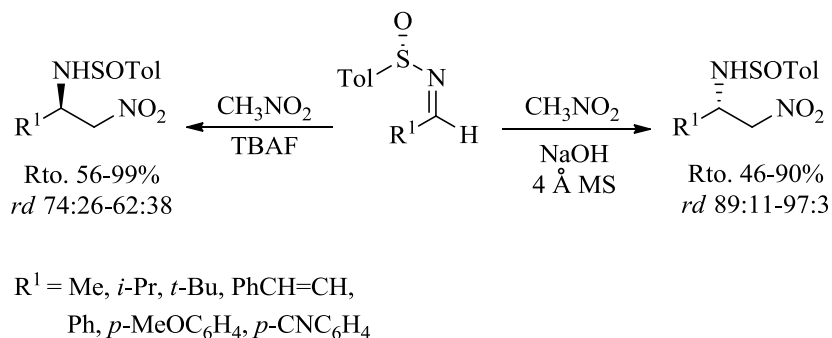
En el año 2004 Ricci y col. pusieron a punto un método por el cual la 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG) fue capaz de promover la adición de distintos nitroalcanos a *N*-difenilfosfinoilimas (Esquema 2.29).¹¹⁵ El aspecto más destacable de esta metodología es que no se requiere disolvente, aunque, como inconveniente, se puede indicar que el método solo es válido para iminas de naturaleza aromática.

¹¹⁵ Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Capitò, E.; Dessole, G.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Ricci, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8168-8171.



Esquema 2.29: Reacción nitro-Mannich promovida por una guanidina

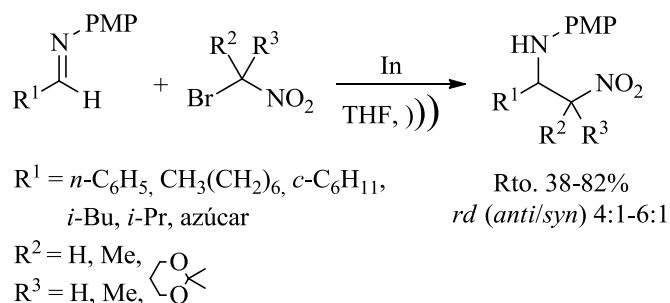
En el año 2005, Ruano y col.¹¹⁶ llevaron a cabo la reacción de distintas (*S*)-*N*-sulfiniliminas, tanto aromáticas como alifáticas, con nitrometano y NaOH. De esta forma, accedieron a las correspondientes β -nitroaminas con elevada diastereoselectividad y buenos rendimientos. Cuando, en lugar de hidróxido sódico, se empleó TBAF se invirtió la estereoselectividad del proceso (Esquema 2.30).



Esquema 2.30: Reacción aza-Henry a partir de *N*-sulfiniliminas

¹¹⁶ García-Ruano, J. L.; Topp, M.; López-Cantarero, J.; Alemán, J.; Remuiñán, M. J.; Cid, M. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4407-4410.

Por último, cabe mencionar un trabajo realizado por el grupo del Profesor Estévez¹¹⁷ de la Universidad de Santiago de Compostela, en colaboración con nuestro grupo de investigación. Este trabajo se realizó paralelamente al que se presenta en esta Memoria y se centra en el empleo de In para promover procesos *aza*-Henry (Esquema 2.31).



Esquema 2.31: Reacción *aza*-Henry promovida por In

Cabe indicar que, en este caso, además de iminas derivadas de aldehídos proquirales, se emplearon iminas derivadas de carbohidratos, obteniéndose buenos rendimientos (70-85%) y relaciones diastereoisoméricas (*anti/syn*) comprendidas entre 4:1 y 6:1.

Del análisis de los *Antecedentes Bibliográficos*, a modo de conclusiones se desprende que, a pesar de los avances realizados en el estudio de la reacción *aza*-Henry, persisten limitaciones en cuanto a la aplicabilidad de la misma. Así, la gran mayoría de los procedimientos conocidos se limitan al empleo de iminas derivadas de aldehídos de naturaleza aromática. Teniendo esto en cuenta, la preparación de nuevos nitronatos, que puedan adicionarse satisfactoriamente a aldiminas de naturaleza alifática, presenta un enorme interés. Una alternativa, para llevar a cabo la reacción *aza*-Henry partiendo de dichas iminas, puede ser

¹¹⁷ Soengas, R. G.; Silva, S.; Estévez, A. M.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J., Rodríguez-Solla, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4339-4346.

el desarrollo de nuevos nitronatos de menor basicidad. Dado que los reactivos de samario se caracterizan por ser mucho menos básicos que los compuestos organometálicos tradicionales, pueden ser excelentes candidatos para llevar a cabo una reacción de este tipo.

2.3.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A continuación, se describirán los resultados referentes a la puesta a punto de procesos tipo Henry y *aza*-Henry en aldehídos e iminas proquirales o derivados de carbohidratos, empleando distintos bromonitrocompuestos, como agentes de nitroalquilación, y diyoduro de samario, yoduro sódico e indio metálico como reactivos para promover el proceso de creación de enlaces C-C.

A su vez, se llevará a cabo una comparativa entre los resultados obtenidos cuando el proceso es llevado a cabo empleando SmI₂ o In metálico.

Esta *Discusión de Resultados* se ha organizado de la siguiente manera:

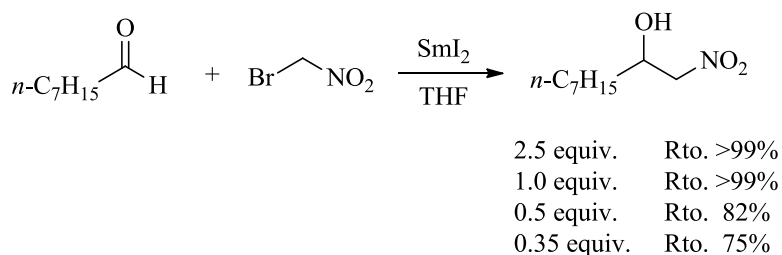
2.3.1.- Reacciones Henry y *aza*-Henry promovidas por SmI₂

2.3.2.- Reacciones Henry y *aza*-Henry promovidas por NaI

2.3.3.- Reacción de Henry promovida por In metálico

2.3.1.- Reacciones Henry y *aza*-Henry promovidas por SmI₂

Como se ha indicado en los *Antecedentes Bibliográficos* de este capítulo, nuestro grupo de investigación describió, por vez primera, un método que permite acceder a β-nitroalcoholes, a través de la reacción entre bromonitrometano y aldehídos en presencia de cantidades subestequiométricas (1.0 equiv.) de diyoduro de samario (Esquema 2.32).⁶⁸



Esquema 2.32: *Proceso Henry promovido por SmI₂*

Durante la puesta a punto de la mencionada metodología de nitrometilación, se observó que, aunque el proceso tuvo lugar con rendimientos aceptables empleando 0.35 equiv. de SmI₂, las condiciones más adecuadas, en términos de rendimiento y pureza de los crudos de reacción, fueron aquellas en las que se empleó 1.0 equiv. de dicho reactivo.

Teniendo en cuenta estos resultados, el siguiente objetivo que nos planteamos fue buscar unas condiciones de reacción similares para llevar a cabo un proceso tipo Henry empleando aldehídos derivados de carbohidratos, lo que permitiría, por un lado, ampliar el campo de aplicación de nuestra metodología y, por otro, llevar a cabo el estudio del curso estereoquímico con el que tiene lugar el proceso. A su vez, se exploraron nuevas posibilidades sintéticas de este método poniendo a punto procesos tipo *aza*-Henry.

La justificación del estudio de nuevos procesos Henry o *aza*-Henry aplicados a aldehídos derivados de carbohidratos se encuentra basada en que tanto los nitroazúcares como los aminoazúcares son intermedios sintéticos de gran interés, ya que poseen elevada importancia biológica y forman parte de multitud de productos con aplicaciones farmacológicas.¹¹⁸ Cabe mencionar que en los últimos veinte años, los nitroazúcares, se han convertido en potentes herramientas químicas para la formación de enlaces C-C. Además, la posibilidad de llevar a cabo ulteriores transformaciones del grupo nitro en una gran variedad de grupos funcionales ha hecho posible, tal y como se encuentra recogido en la bibliografía, sintetizar una amplia gama de carbohidratos funcionalizados y otros derivados, tales como carbazúcares, ciclitoles y heterociclos.¹¹⁹

2.3.1.a.- Reacción Henry empleando aldehídos derivados de carbohidratos¹²⁰

Inicialmente, se llevó a cabo el estudio de la reacción de adición de bromonitrometano **18** al aldehído **17a**, derivado de la galactosa. La elección de este aldehído como sustrato modelo no fue casual, sino que se basó en la facilidad con la que se prepara a partir de un reactivo comercial, la 1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- α ,D-galactopiranos.¹²¹ Así, sobre una disolución en THF seco de bromonitrometano **18** (1.0 equiv.) y **17a** (1.0 equiv.) se adicionó, lentamente, SmI_2 (1.0 equiv.). Tras 2 h de reacción a temperatura ambiente se obtuvo un

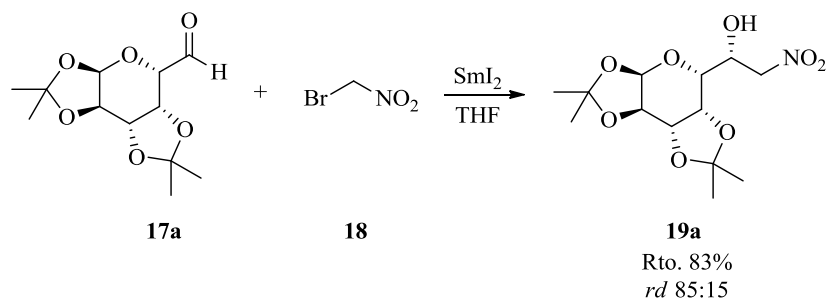
¹¹⁸ (a) Ganguly, A. K.; Sarre, O. Z.; Reimann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7129-7130. (b) Baer, H. H. en *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, (Eds.: Wolfrom, M. I.; Tipson, R. S.), Academic Press, New York, **1969**, vol. 24, p. 67. (c) Rinhalt, K. L.; Suami, T. en *Aminocyclitol Antibiotics*, American Chemical Society, Washington DC, **1980**. (d) Hauser, F. M.; Ellemberg S. R. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 35-67.

¹¹⁹ Soengas, R. G.; Estévez, J. C.; Estévez, A. M.; Fernández, F.; Estévez, R. J. *Carbohydr. Chem.* **2009**, *35*, 1-26.

¹²⁰ Rodríguez-Solla, H.; Alvaredo, N.; Soengas, R. G. *Synlett* **2012**, 2083-2086.

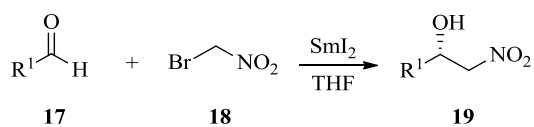
¹²¹ El método sintético seguido para la preparación del aldehído **16a** se detalla en la *Parte Experimental* de esta Tesis Doctoral.

crudo en el que se observó la presencia del correspondiente nitroalcohol **19a** en un rendimiento aproximado del 50%, además del aldehído **17a** y bromonitrometano **18** de partida. Con objeto de optimizar el proceso se decidió aumentar el tiempo de reacción a 5 h. Con estas nuevas condiciones fue posible aislar el nitroaldol **19a**, como único producto, con un rendimiento del 83% y una relación de diastereoisómeros de 85:15 (Esquema 2.33).



Esquema 2.33: Síntesis del β -nitroalcohol **19a**

En vista de este resultado, se pasó a evaluar la generalidad de la reacción, empleando para ello distintos aldehídos **17** derivados de azúcares. Un resumen de los resultados obtenidos se muestra en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1: Síntesis de β -nitroalcoholes derivados de carbohidratos 19

Entrada	17	19	R ¹	<i>rd</i> ^[a]	Rto. (%) ^[b]
1	17a	19a		85:15	83
2	17b	19b		>98:2	75
3	17c	19c		78:22	81
4	17d	19d		91:9	91
5	17e	19e		61:39	86
6	17f	19f		76:24	88
7	17g	19g		81:19	89

^[a] Relación de diastereoisómeros (*rd*) determinada en los crudos de reacción mediante ¹H-RMN (300 MHz).^[b] Rendimientos tras purificación mediante cromatografía de columna basados en los compuestos 17.

De los datos recogidos en la en Tabla 2.1 se desprende que la reacción mostró una tolerancia general a diversos aldehídos derivados de azúcares. Es destacable que los nitroalcoholes **19** se obtuvieron con buenos rendimientos (comprendidos entre el 75 y el 91%).

La estructura de los β -nitroalcoholes **19a-g** fue determinada mediante el análisis de los datos extraídos de los espectros $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz), $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz) y HRMS.

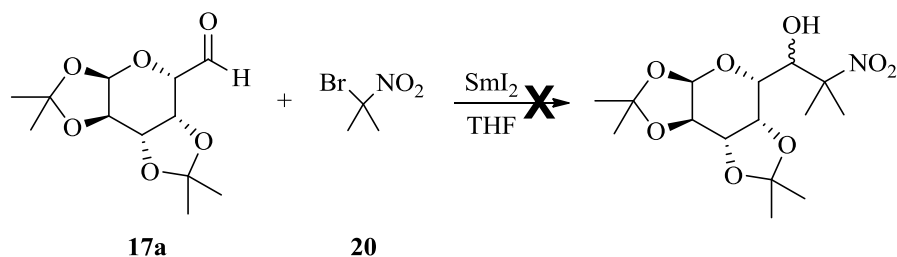
Los compuestos **19** fueron obtenidos como mezclas de diastereoisómeros en relaciones comprendidas entre 61:39 y >98/2, determinadas mediante el análisis de los espectros $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz) de los correspondientes crudos de reacción. La estereoquímica del diastereoisómero mayoritario para los compuestos **19b**,¹²² **19d**⁷¹ y **19g**¹²³ fue determinada mediante la comparación de sus datos espectroscópicos con los que se encuentran recogidos en la bibliografía para los mismos productos. La estereoquímica del resto de nitroalcoholes **19** se determinó por analogía. Cabe destacar que la diastereoselectividad con la que tiene lugar esta reacción se explicará convenientemente en la correspondiente propuesta mecanística y atiende a un proceso de adición 1,2 a través de un modelo no quelado o tipo Felkin-Ahn.

Una vez comprobada la eficacia de nuestro método de nitrometilación en aldehídos derivados de carbohidratos, como siguiente objetivo, decidimos emplear otros bromonitroalcanos, diferentes al bromonitrometano, más impedidos estéricamente. Así, sobre una mezcla constituida por 1.0 equiv. de **17a** en THF seco y 2-bromo-2-nitropropano **20** (1.0 equiv.) se añadió 1.0 equiv. de SmI_2 . Tras 5 h de agitación a temperatura ambiente, no se observó reacción alguna, recuperándose el producto de partida inalterado (Esquema 2.34). En base a este hecho experimental, se pudo concluir que el proceso de nitroalquilación promovido por SmI_2 resultó ser muy sensible a factores

¹²² Chakraborty, C.; Dhavale, D. D. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 912-917.

¹²³ Kozikovski, A. P.; Kitagawa, Y.; Springer J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1460-1462.

estéricos, lo que guarda relación con lo que se encuentra recogido en la bibliografía y descrito en la *sección 2.2.1*.

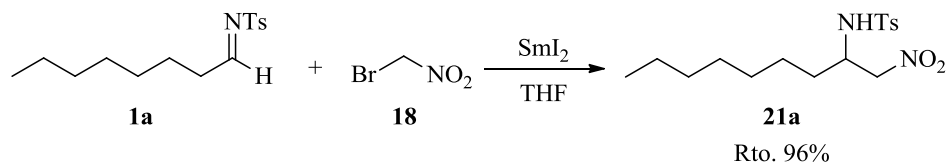


Esquema 2.34: Síntesis de β -nitroalcoholes impedidos estéricamente

2.3.1.b.- Reacción *aza*-Henry a partir de iminas proquirales¹²⁴

Puesto que en nuestro grupo de investigación no habíamos evaluado la posibilidad de utilizar el sistema SmI_2 /bromonitrometano en un proceso tipo *aza*-Henry y dado que éste sería muy útil en la síntesis de productos de interés, como son las diaminas vecinales,⁹⁷ nos pareció interesante tratar de extender la metodología desarrollada en aldehídos a iminas proquirales. Para ello, se tomó como sustrato modelo la *N*-tosilimina **1a**, derivada del octanal, y se siguió un procedimiento sintético análogo al empleado para los aldehídos. De esta manera, cuando a una disolución en THF seco de **1a** (1.0 equiv.) se le adicionó bromonitrometano **18** (1.0 equiv.) y SmI_2 (1.0 equiv.) fue posible aislar, tras 5 h de reacción a temperatura ambiente, la correspondiente β -nitroamina **21a** con un rendimiento del 96% (Esquema 2.35).

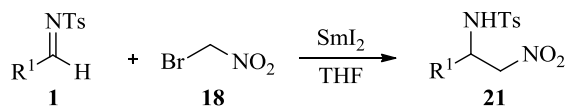
¹²⁴ Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Alvaredo, N.; Soengas, R. G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1736-1744.



Esquema 2.35: Síntesis de la 1-nitro-N-tosilnonan-2-amina **21a** promovida por SmI_2

En vista de este resultado, se llevó a cabo la generalización del proceso utilizando para ello diferentes *N*-tosilaminas **1**, preparadas siguiendo métodos sintéticos previamente descritos en la bibliografía.^{64,125}

Tabla 2.2: Síntesis de 1-nitroalcan-2-tosilaminas derivadas de aldehídos proquirales **21**



Entrada	1	21	R ¹	Rto. (%) ^[b]
1	1a	21a	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	96
2	1b	21b	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	88
3	1c	21c	<i>s</i> -Bu	95
4	1d	21d	PhCH ₂ CH ₂	89
5	1e	21e	Ph	56
6	1f	21f	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	58
7	1g	21g	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-

^[a] Rendimientos tras purificación mediante cromatografía de columna basados en los compuestos **1**.

¹²⁵ García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 179-182.

Atendiendo a los datos mostrados en la tabla anterior podemos concluir que la reacción resultó ser general, dado que el proceso *aza*-Henry tuvo lugar empleando tanto aldiminas derivadas de aldehídos alifáticos (lineales, cíclicos o ramificados) como aromáticos. Cabe decir que, en el caso de estos últimos, se observó una disminución del rendimiento (entradas 5 y 6). Por otro lado, también es destacable que cuando se empleó la *N*-(4-metoxibenciliden)-*p*-toluensulfonamida **1g**, con un grupo donador de densidad electrónica (*p*-MeO) en el anillo aromático, la reacción no tuvo lugar y se aisló, únicamente, el producto de partida inalterado.

A fin de mejorar el proceso de nitrometilación de aldiminas de naturaleza aromática se llevó a cabo el estudio de las condiciones de reacción empleando para ello la tosylimina **1e** (derivada del benzaldehído) como sustrato modelo. Inicialmente se estudiaron el tiempo de reacción y la temperatura. Así, pasando de 5 h a 16 h no se observaron diferencias significativas. Tampoco se observaron diferencias importantes cuando la reacción se llevó a cabo a reflujo de THF durante 5 h.

Teniendo en cuenta lo que antecede, decidimos cambiar el grupo protector sobre el nitrógeno de la función imina. Así, se estudió la posibilidad de llevar a cabo la reacción empleando la *N-p*-metoxifenilimina **1m**¹²⁶ y la *N-tert*-butoxicarbonilimina **1o**,¹²⁷ ambas derivadas del benzaldehído. En ambos casos, tras utilizar las condiciones descritas para la síntesis de las 1-nitroalcan-2-tosilaminas **21**, fue posible aislar los productos de adición tipo *aza*-Henry, **21m** y **21o**, respectivamente, con un pequeño incremento en el rendimiento de la reacción (Tabla 2.3, entradas 6 y 9). Más significativa fue la utilización del grupo protector *N-tert*-butoxicarbonilo (Boc), para el caso de la imina **1q** derivada del anisalaldehído. En este caso, y a diferencia de lo ocurrido con la *N*-

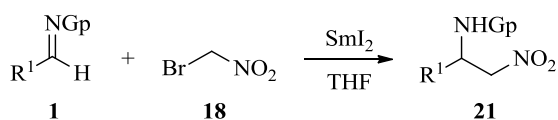
¹²⁶ Anderson, J. C.; Howell G. P.; Lawrence, R. M.; Wilson, C. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5665-5670.

¹²⁷ (a) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965. (b) Tsai, A. S.; Taichert, M. E.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1248-1250.

tosil o la *N-p*-metoxifenilimina (**1g** o **1ñ**), sí fue posible aislar el correspondiente aducto *aza*-Henry, con un 67% de rendimiento.

Un resumen de los resultados obtenidos al emplear *N-p*-metoxifeniliminas (**1h-ñ**) y *N-tert*-butoxicarboniliminas (**1o-q**) se encuentra recogido en la Tabla 2.3. Cabe destacar que la preparación de *N-tert*-butoxicarboniliminas de naturaleza alifática no fue posible, ya que se aislaron sus correspondientes tautómeros, es decir, sus enaminas, empleando las condiciones recogidas en la bibliografía.

Tabla 2.3: Síntesis de 1-nitroalcan-2-*p*-metoxifenilaminas y 1-nitroalcan-2-*tert*-butoxicarboniliminas derivadas de aldehídos proquirales **21**



Entrada	1	21	Gp	R ¹	Rto. (%) ^[a]
1	1h	21h	PMP	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	92
2	1i	21i	PMP	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	87
3	1j	21j	PMP	<i>i</i> -Pr	90
4	1k	21k	PMP	<i>s</i> -Bu	87
5	1l	21l	PMP	C ₉ H ₁₇ ^[b]	84
6	1m	21m	PMP	Ph	64
7	1n	21n	PMP	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	61
10	1ñ	21ñ	PMP	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-
8	1o	21o	Boc	Ph	60
9	1p	21p	Boc	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	60
10	1q	21q	Boc	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	67

^[a] Rendimientos tras purificación mediante cromatografía de columna basados en los compuestos

1. ^[b] (*Z*)-CH₃CH₂CH=CH(CH₂)₅.

A la vista de los resultados compilados en las Tablas 2.2 y 2.3, se puede deducir que la *N*-protección jugó un papel fundamental en este proceso. Así, y de modo general, se podría decir que los rendimientos obtenidos para las *N*-PMP y las *N*-Boc iminas fueron ligeramente superiores a los observados para el caso de las *N*-tosiliminas. A modo de conclusión y según nuestros resultados experimentales, se podría indicar que, para un proceso tipo *aza*-Henry promovido por diioduro de samario en presencia de bromonitrometano, el grupo protector más adecuado resultó ser el *N*-*p*-metoxifenilo.

Finalmente, con objeto de explorar otras aplicaciones sintéticas, también se prepararon *N*-PMP cetiminas. Como era previsible, y de acuerdo con lo observado en la *sección 2.3.1.a*, este proceso resultó ser muy sensible a factores estéricos no siendo posible aislar los correspondientes aductos *aza*-Henry. De manera análoga, la sensibilidad a factores estéricos también se puso de manifiesto cuando la reacción se llevó a cabo empleando la *N*-*p*-metoxifenil imina **1h** (derivada del octanal) y el 2-bromo-2-nitropropano **20**. Empleando las condiciones de reacción anteriormente descritas, únicamente se aisló la imina **1h** inalterada.

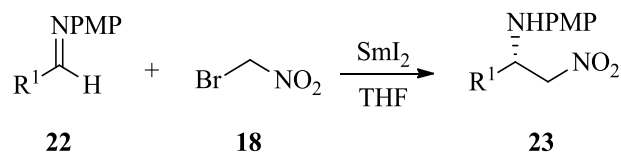
2.3.1.c.- Reacción *aza*-Henry partiendo de iminas derivadas de carbohidratos¹²⁴

Dado que la puesta a punto y la generalización de la reacción de nitrometilación en aldiminas proquirales tuvieron lugar con éxito, como siguiente objetivo nos propusimos llevar a cabo el estudio del mismo proceso empleando, en esta ocasión, iminas derivadas de azúcares **22**. Esta metodología sería de alto valor sintético ya que permitiría acceder a 1,2-diaminas enantiopuras, que se utilizan ampliamente como ligandos quirales y en síntesis asimétrica.¹²⁸

¹²⁸ Yan, S.; Klemm, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 10065-10071.

En vista de que los mejores resultados, según se recoge en el apartado 2.3.1.b (Tabla 2.3), fueron aquellos en los que se emplearon *N-p*-metoxifenil iminas derivadas de aldehídos proquirales, decidimos utilizar directamente este grupo protector. Así, se prepararon las *N-p*-metoxifeniliminas derivadas de azúcares **22** empleando un procedimiento sintético similar al utilizado en la preparación de las iminas **1h-ñ** y que se encuentra recogido en la *Parte Experimental*.

Una vez preparadas las iminas **22** se estudiaron las condiciones de nitrometilación puestas a punto en la *sección 2.3.1.b*. Se utilizó nuevamente, como sustrato modelo, la imina **22a**, derivada de la galactosa, por los buenos resultados obtenidos en el proceso tipo Henry. Así, tras adicionar una disolución de SmI₂ (1.0 equiv.) sobre una mezcla de **22a** (1.0 equiv.) y bromonitrometano **18** (1.0 equiv.) en THF seco, fue posible aislar, tras 5 h de reacción a temperatura ambiente, la correspondiente β-nitroamina **23a**, con un rendimiento del 76% y una relación de diastereoisómeros de 67:33. Cuando estas mismas condiciones se extendieron al empleo de otras *N-p*-metoxifenil iminas (**22b-d**) se obtuvieron los resultados que se muestran en la siguiente tabla (Tabla 2.4).

Tabla 2.4: Síntesis de β -aminonitroalcanos derivados de carbohidratos **23**

Entrada	22	23	R ¹	<i>rd</i> ^[a]	Rto. (%) ^[b]
1	22a	23a		67:33	76
2	22b	23b		83:17	90
3	22c	23c		80:20	86
4	22d	23d		71:29	81

^[a] Relación de diastereoisómeros (*rd*) determinada en los crudos de reacción mediante ¹H-RMN (300 MHz). ^[b] Rendimientos tras purificación mediante cromatografía de columna basados en los compuestos **22**.

A la vista de los resultados mostrados en la Tabla 2.4 se podría indicar que el proceso tuvo lugar con buenos rendimientos, aunque las relaciones de diastereoisómeros fueron variables (de moderadas a buenas). Con objeto de mejorar la estereoselectividad del proceso se llevaron a cabo distintas pruebas a baja temperatura (0 °C y -78 °C), no observándose mejora alguna con respecto a la reacción a temperatura ambiente.

Los compuestos **23** fueron obtenidos como mezclas de diastereoisómeros en relaciones comprendidas entre 67:33 y 83:17, determinadas mediante el análisis de los espectros ^1H -RMN (300 MHz) de los correspondientes crudos de reacción. La estructura de las β -nitroaminas **23a-d** se determinó mediante el análisis de los espectros ^1H -RMN (300 MHz) y ^{13}C -RMN (75 MHz), DEPT y HRMS.

La estereoquímica del diastereoisómero mayoritario para los compuestos **23** fue determinada por analogía con los β -nitroalcoholes **19** (sección 2.3.1.a), siendo la diastereoselectividad del proceso fácilmente explicada atendiendo a un modelo no quelado (Felkin-Ahn) que se describirá, a continuación, en la correspondiente propuesta mecanística.

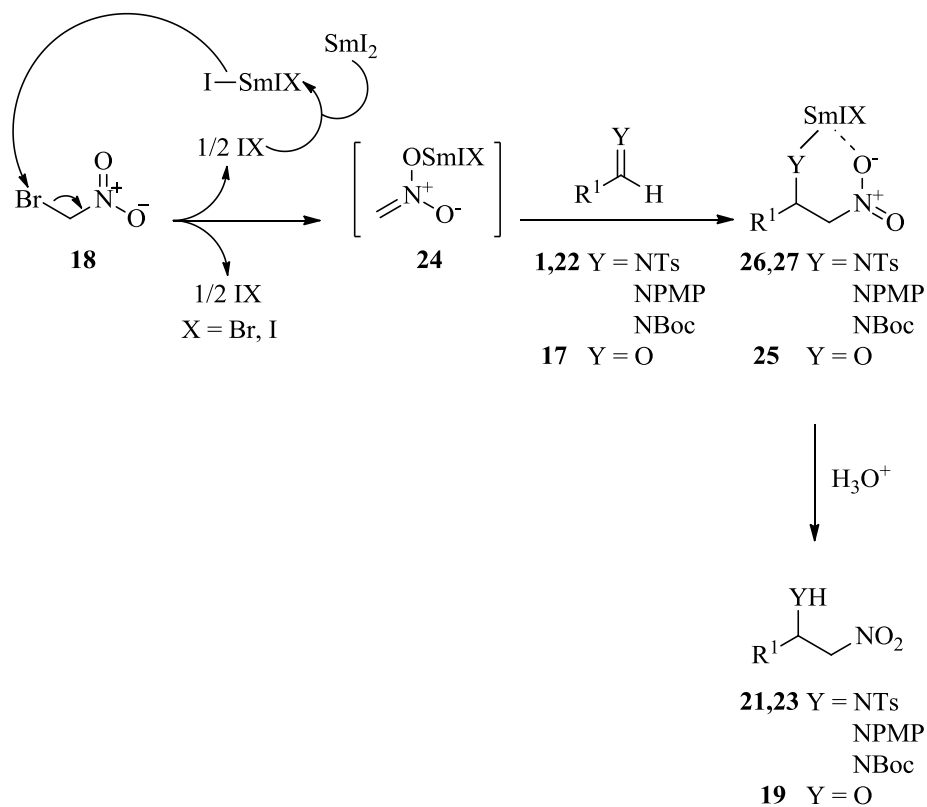
2.3.1.d.- Propuesta mecanística

Dado que es posible emplear cantidades subestequiométricas de SmI_2 (hasta 0.35 equiv.), el papel típico de este reactivo como agente de metalación de enlaces C-halógeno se descartó.⁶⁸ En este sentido, la formación de los productos **19**, **21** y **23** pudo explicarse asumiendo que la reacción tuvo lugar promovida por los iones yoduro provenientes de las sales de samario. Así, según nuestra propuesta, el anión yoduro existente en el medio de reacción, como consecuencia de la disociación del SmI_3 (presente a nivel de trazas en las disoluciones de SmI_2), podría atacar al átomo de bromo del bromonitrometano **18** (Esquema 2.36), generando el anión nitronato **24**. La adición de **24** al correspondiente compuesto carbonílico (**1**, **17** ó **22**) conduciría a un β -nitroalcóxido **25** o a un β -nitroamiduro **26** ó **27** que, tras un proceso de hidrólisis, permitirían acceder a los β -nitrocompuestos **19**, **21** ó **23**.

Paralelamente al proceso de adición del nitronato **24** al correspondiente compuesto carbonílico, el I_2 o IBr formado en el medio de reacción podría reaccionar con el diyoduro de samario existente en el medio, generando SmI_3 o SmI_2Br , que continuaría con el proceso.

Un hecho experimental que corrobora esta propuesta mecanística es que cuando la misma reacción se llevó a cabo en presencia de 1.0 equiv. de SmI_3 (en

ausencia de SmI_2), fue posible aislar los correspondientes aductos Henry o *aza*-Henry, aunque con rendimientos ligeramente inferiores y crudos de reacción más impuros.



Esquema 2.36: Mecanismo propuesto

La estereoselectividad del proceso de adición cuando se emplean sustratos derivados de azúcares, puede explicarse de manera sencilla atendiendo al modelo de Felkin-Ahn o modelo no quelado.¹²⁹ Este modelo se postula generalmente para explicar procesos de adición-1,2 a aldehídos y cetonas con un centro quiral en el carbono α al grupo carbonilo. Una de las características de estos compuestos carbonílicos α -sustituídos es que la conformación más reactiva es aquella en la que el sustituyente más voluminoso se encuentra en posición perpendicular al carbonilo. Así, el ataque del nucleófilo al centro electrófilo tiene lugar de manera antiperiplanar al sustituyente más voluminoso.¹³⁰ Por ello, la aproximación del nitronato al correspondiente compuesto carbonílico (aldehído o imina) se produciría por la cara menos impedida estando el grupo más voluminoso en una disposición *anti* según se muestra en la Figura 2.

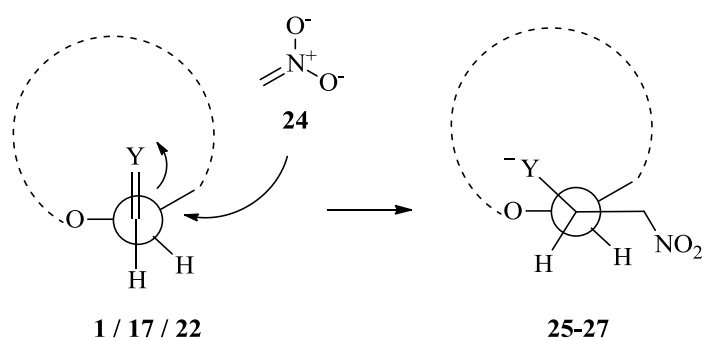


Figura 2: Modelo de Felkin-Ahn de adición del anión nitronato **24** a compuestos carbonílicos **1**, **17** y **22**

¹²⁹ (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199-2204. (b) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 145-162.

¹³⁰ Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5065-5067.

2.3.1.e.- Aplicaciones sintéticas de las β -nitroaminas **21**: Síntesis de diaminas vecinales¹²⁴

Probablemente, de entre los numerosos compuestos que pueden obtenerse a partir de β -nitroaminas, los más importantes podrían ser las 1,2-diaminas. Estas, poseen un alto interés sintético ya que están incluidas dentro de la estructura de un buen número de productos naturales con aplicaciones biológicas,¹³¹ en agentes medicinales¹³² y son ampliamente utilizadas como ligandos y auxiliares quirales en catálisis asimétrica.¹³³ Teniendo en cuenta la importancia manifiesta de las 1,2-diaminas, nos pareció interesante tratar de poner a punto un método de obtención de las mismas. Para ello, se siguió un procedimiento sintético descrito en la bibliografía.¹³⁴ Así, sobre una disolución de SmI_2 en THF (10.0 equiv.) se adicionó la correspondiente 1-nitroalcan-2-amina **21** (1.0 equiv.), agua (30.0 equiv.) y pirrolidina (20.0 equiv.). En estas condiciones, fue posible obtener las diaminas **28** con rendimientos cuantitativos. Cabe destacar que, en ningún caso, se observó la presencia de producto de desprotección. Un resumen de los resultados obtenidos se encuentra recogido en la Tabla 2.5.

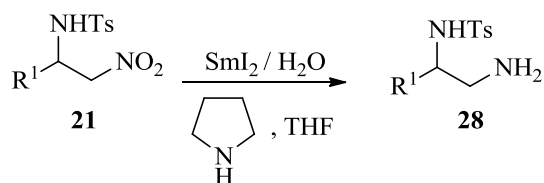
¹³¹ (a) Pasini, A.; Zunino, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 615-624. (b) Otsuka, M.; Masuda, T.; Haupt, A.; Ohno, M.; Shiraki, T.; Sugiura, Y.; Maeda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 838-845.

¹³² (a) Michalson, E. T.; Smuszkowicz, J. *Prog. Drug. Res.* **1989**, *33*, 135-149. (b) Reedijk, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 801-806.

¹³³ (a) Blaser, H. U. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935-952. (b) Soai, K.; Niwa, S. *Ibid.* 833-856. (c) Jacobsen, E. N. en *Catalytic Asymmetric Synthesis*, (Ed.: Ojima, I.), Weinheim: VCH, New York, **1993**, p. 159. (d) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

¹³⁴ Ankner, T.; Hilmersson, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 503-506.

Tabla 2.5: Síntesis de 1,2-diaminas 28

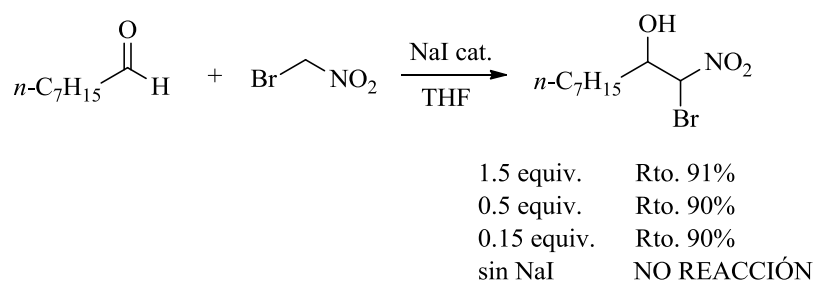


Entrada	21	28	R ¹	Rto. (%) ^[a]
1	21a	28a	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	>99
2	21b	28b	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	>99
3	21d	28c	PhCH ₂ CH ₂	>99

^[a] Rendimientos de los crudos de reacción basados en los compuestos 21.

2.3.2.- Reacciones Henry y aza-Henry promovidas por NaI

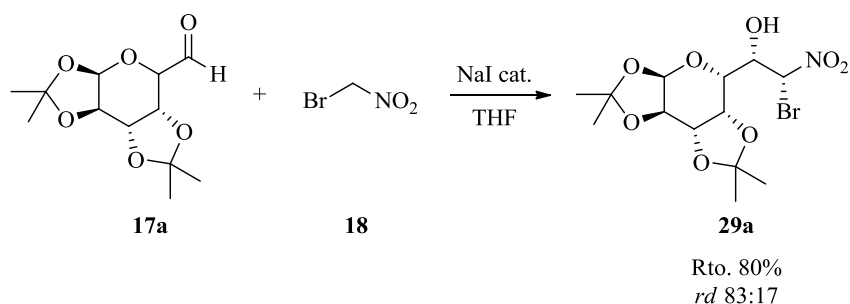
Como se ha indicado en los *Antecedentes Bibliográficos* nuestro grupo de investigación puso a punto un método de síntesis de α -bromo- β -nitroalcoholes racémicos, por reacción entre bromonitrometano y aldehídos en presencia de cantidades catalíticas de yoduro sódico (Esquema 2.37).⁶⁹



Esquema 2.37: Proceso Henry promovido por NaI

2.3.2.a.- Reacción Henry empleando aldehídos derivados de carbohidratos

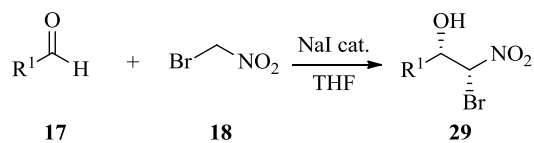
Atendiendo a los buenos resultados obtenidos al llevar a cabo la síntesis de β -nitroalcoholes derivados de azúcares (descrita en la *sección 2.3.1.a*), nos resultó interesante preparar los correspondientes derivados α -bromados, dado que no habían sido descritos en la bibliografía con anterioridad. Para ello, se emplearon las condiciones descritas para la síntesis de α -bromo- β -nitroalcoholes derivados de aldehídos proquirales.⁶⁹ Así, cuando se adicionaron 0.15 equiv. de NaI a una disolución en THF seco de bromonitrometano **18** (1.0 equiv.) y el aldehído **17a**, derivado de la galactosa, (1.0 equiv.), fue posible aislar, tras 5 h de reacción a temperatura ambiente, el correspondiente α -bromo- α -nitrocompuesto **29a** con un rendimiento del 80% y una relación diastereoisomérica de 83:17 (Esquema 2.38).

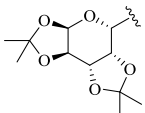
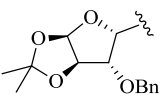
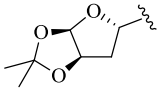
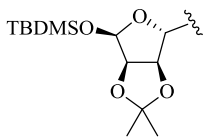
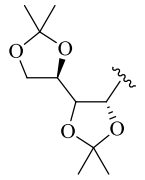
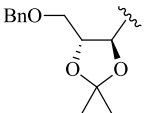
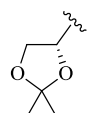


Esquema 2.38: Síntesis del α -bromo- β -nitroalcohol **29a**

En vista de este resultado, y con objeto de explorar la generalidad del proceso, se llevó a cabo el mismo procedimiento sintético sobre una variedad de aldehídos derivados de carbohidratos **17**. Un resumen de los resultados obtenidos se muestra en la Tabla 2.6.

Tabla 2.6: Síntesis de α -bromo- β -nitroalcoholes derivados de carbohidratos **29**



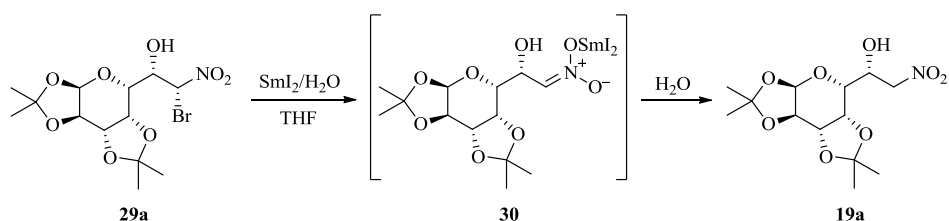
Entrada	17	29	R ¹	<i>rd</i> ^[a]	Rto. (%) ^[b]
1	17a	29a		83:17	80
2	17b	29b		>98/2	70
3	17c	29c		88:12	78
4	17d	29d		88:12	86
5	17e	29e		60:40	81
6	17f	29f		73:27	82
7	17g	29g		79:21	84

^[a] Relación de diastereoisómeros (*rd*) determinada en los crudos de reacción mediante ¹H-RMN (300 MHz).^[b] Rendimientos tras purificación mediante cromatografía de columna basados en los compuestos **17**.

De modo general, podría indicarse que la reacción tuvo lugar con los aldehídos que se recogen en la Tabla 2.6 con buenos rendimientos y selectividades de moderadas a buenas. Los α -bromo- β -nitroalcoholes **29** se obtuvieron como mezclas de diastereoisómeros en relaciones comprendidas entre 60:40 y >98/2, determinadas mediante el análisis de los espectros $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz) de los correspondientes crudos de reacción. La estereoselectividad del proceso se explicará atendiendo a un modelo Felkin-Ahn (ver *Propuesta Mecánica*) y de manera análoga a la descrita para la adición de aniones nitronato a aldehídos e iminas detallada en la sección 2.3.1.d.

La estructura de los α -bromo- β -nitroalcoholes **29a-g** fue determinada mediante el análisis de los datos extraídos de sus espectros $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz), $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz) y DEPT. En todos los casos se realizaron experimentos HRMS.

La estereoquímica de los productos **29** fue determinada a través de un proceso de metalación e hidrólisis del enlace C-Br promovido por $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$,⁵² según se indica en el siguiente esquema.



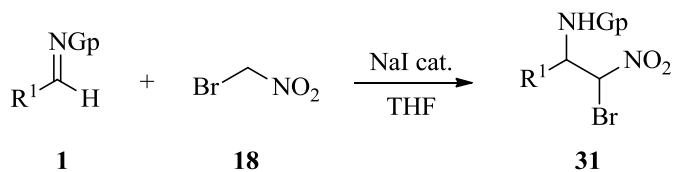
Esquema 2.39: Metalación/Hidrólisis del enlace C-Br

Así, la adición del diyoduro de samario al bromonitroalcohol **29a**, condujo a la formación del anión nitronato **30**, cuya hidrólisis, en el propio medio de reacción, permitió aislar el nitroalcohol **19a** descrito en la sección 2.3.1.a. La coincidencia de los datos espectroscópicos del producto procedente del tratamiento, con $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$, de **29a** con **19a**, nos confirmó, de manera inequívoca, la estereoquímica de los compuestos **29**. En cuanto a la

estereoquímica del enlace C-Br se explicará convenientemente en la correspondiente propuesta mecanística y fue determinada por analogía con los productos derivados de la adición de bromonitrometano a iminas que se describirá a continuación.

2.3.2.b.- Reacción *aza*-Henry partiendo de iminas proquirales¹²⁴

Como siguiente objetivo, nos propusimos preparar α -bromo- β -nitroaminas, dado que pueden ofrecer numerosas posibilidades sintéticas aprovechando la presencia de un átomo de bromo en posición α al grupo nitro. Cabe indicar que dichos compuestos no habían sido descritos en la bibliografía con anterioridad. Así, sobre una disolución en THF seco de la correspondiente imina **1** (1.0 equiv.) y bromonitrometano **18** (1.0 equiv.) se adicionó NaI en cantidades catalíticas (0.15 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, tras las cuales, se obtuvieron las 1-bromo-1-nitrononan-2-aminas **31** con rendimientos comprendidos entre el 60 y el 99%, según se muestra en la Tabla 2.7.

Tabla 2.7: Síntesis de 1-bromo-1-nitroalcan-2-aminas derivadas de iminas proquirales 31

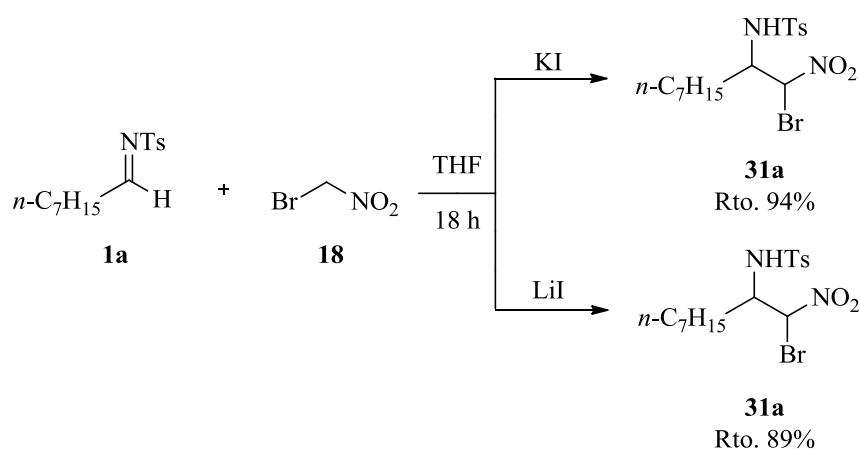
Entrada	1	31	Gp	R ¹	Rto. (%)
1	1a	31a	Ts	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	98 ^[a]
2	1b	31b	Ts	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	94 ^[a]
3	1c	31c	Ts	<i>s</i> -Bu	98 ^[a]
4	1d	31d	Ts	PhCH ₂ CH ₂	99 ^[a]
5	1h	31e	PMP	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	98 ^[a]
6	1n	31f	Boc	Ph	63 ^[b]
7	1o	31g	Boc	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	60 ^[b]
8	1p	31h	Boc	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	65 ^[b]

^[a] Rendimientos tras filtración a través de Celita® basados en los compuestos **1**. ^[b] Rendimientos tras purificación mediante cromatografía de columna basados en los compuestos **1**.

A la vista de estos resultados, se puede indicar que el proceso resultó ser general. Así, esta metodología fue llevada a cabo con éxito en aldiminas, tanto alifáticas (entradas 1-5) como aromáticas, con sustituyentes donores y aceptores de densidad electrónica (entradas 6-8). Nuevamente, se exploró la posibilidad de utilizar distintos grupos protectores sobre el nitrógeno de la función imina. El proceso tuvo lugar con éxito empleando *N*-tosil, *N*-*p*-metoxifenil y *N*-*tert*-butoxicarboniliminas.

Cabe destacar que las α -bromo- β -nitroaminas derivadas de aldehídos alifáticos (Tabla 2.7, entradas 1-5) se obtuvieron de forma prácticamente cuantitativa. En este sentido, no fue necesario llevar a cabo su purificación por columna cromatográfica y una simple filtración a través de Celita[®], y la posterior eliminación de disolventes a presión reducida, permitió aislar los productos deseados con una elevada pureza analítica.

Este proceso también pudo llevarse a cabo empleando otras fuentes de yoduros diferentes a yoduro sódico. Así, cuando se utilizó yoduro potásico o yoduro de litio fue posible aislar el producto **31a** con rendimientos del 94 y el 89%, respectivamente. Cabe destacar que, en estos casos, los tiempos de reacción fueron de 18 h, en lugar de las 5 h necesarias cuando se empleó NaI.

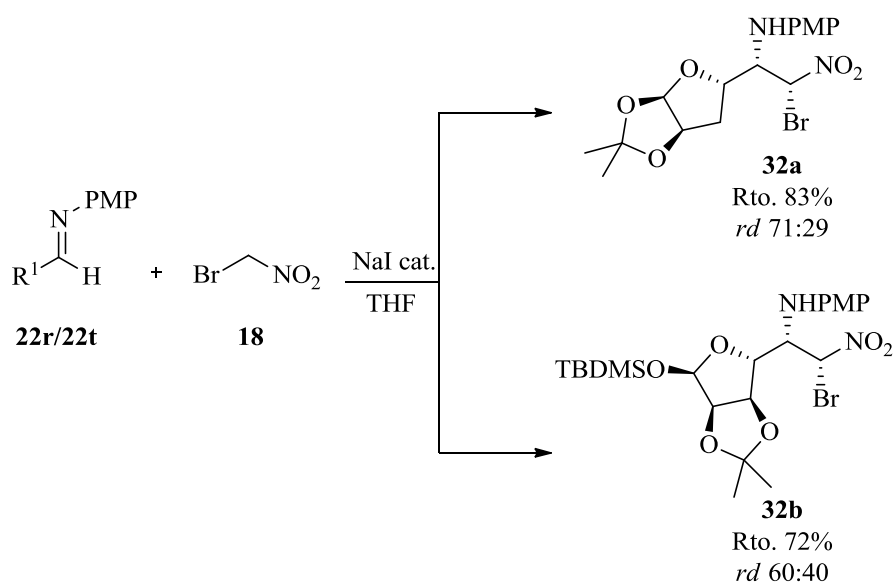


Esquema 2.40: Síntesis del α -bromo- β -nitroalcohol **31a** empleando otras fuentes de yoduros

Por otro lado, esta metodología resultó ser, nuevamente, muy sensible a factores estéricos. Así, al igual que ocurría en el proceso promovido por SmI₂, cuando se utilizaron cetiminas únicamente se observó la presencia de los productos de partida inalterados. Algo similar ocurrió cuando se emplearon bromonitroalcanos más impedidos estéricamente. En este sentido, y de manera

análoga a lo descrito en el Esquema 2.34, cuando se utilizó 2-bromo-2-nitropropano **20** el proceso no tuvo lugar.

Como siguiente objetivo, al igual que en el caso de procesos Henry promovidos por SmI_2 (sección 2.3.1.c), nos resultó interesante sintetizar α -bromo- β -nitroaminas derivadas de carbohidratos a partir de las correspondientes *N-p*-metoxifeniliminas **22**. Para ello, se siguió el procedimiento estudiado en iminas proquirales. Utilizando estas condiciones, fue posible acceder, con buenos rendimientos y diastereoselectividades moderadas, a las α -bromo- β -nitroaminas **32a** y **32b** que se muestran en el Esquema 2.41.



Esquema 2.41: Síntesis del α -bromo- β -nitroaminas derivadas de azúcares **32**

A fin de aumentar la estereoselectividad del proceso se llevaron a cabo pruebas a 0 °C y -78 °C, sin que se observaran, en ningún caso, mejoras significativas.

Tanto la estructura de las bromonitroaminas **31a-h** como la de las **32a-b** fue determinada mediante el análisis de los espectros $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ de los productos puros. En todos los casos se realizaron experimentos HRMS.

Los compuestos **31** fueron obtenidos como mezcla de diastereoisómeros en relaciones comprendidas entre 2/1 y 1/1, determinadas mediante el análisis de los espectros $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz) de los crudos de reacción. Por su parte, las iminas **32a** y **32b** se obtuvieron con *rd* de 71:29 y 60:40, respectivamente.

Cabe destacar que la configuración absoluta del diastereoisómero mayoritario de **32a** se estableció mediante el correspondiente análisis de difracción de Rayos X de monocristal (Figura 3). Dicha estructura corrobora lo predicho por el modelo de Felkin-Ahn. En cuanto al compuesto **32b** su configuración se determinó por analogía.

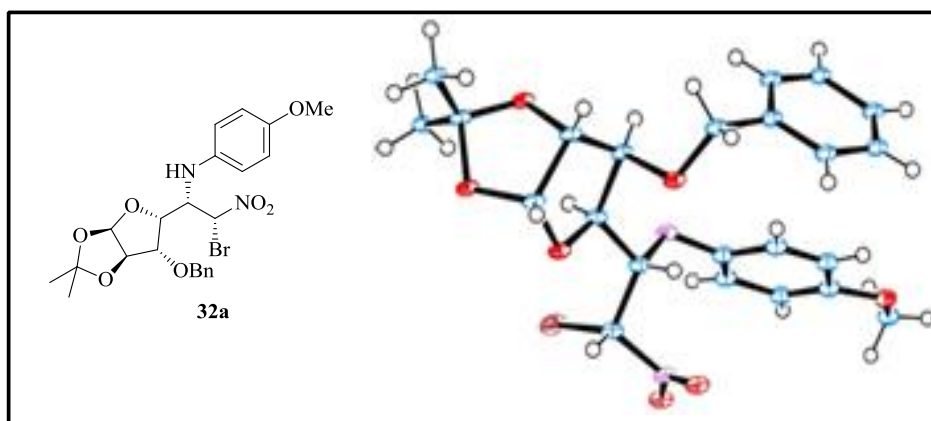
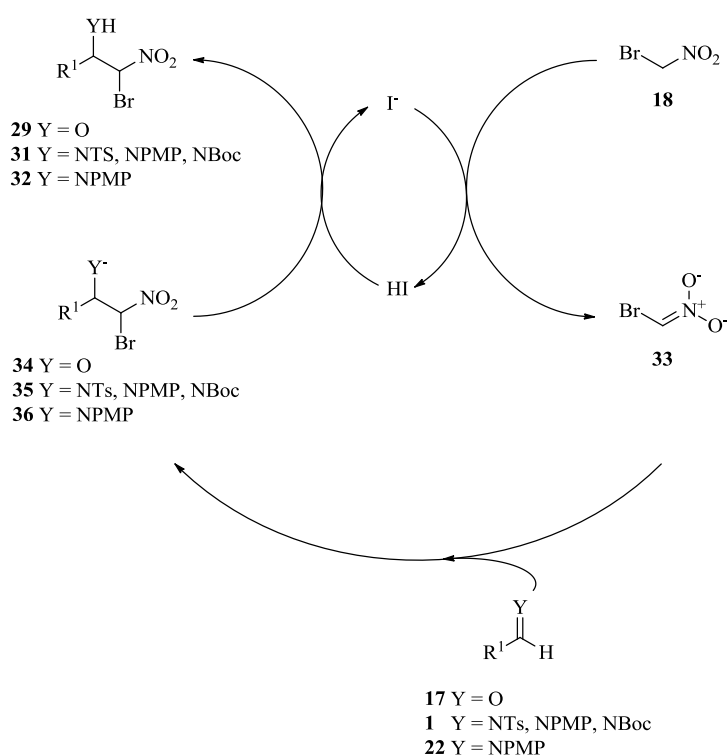


Figura 3: Estructura de Rayo X para el compuesto **32a**¹³⁵

¹³⁵ CCDC 833254 contiene la información cristalográfica adicional para el compuesto **32a**. Esta información se puede obtener libremente vía: www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html (o en el Centro de Datos de Cambridge, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ, UK; fax (þ44)1223-336-033 o por e-mail en la dirección deposit@ccdc.cam.ac.uk).

2.3.2.c.- Propuesta mecanística

Aunque el yoduro es una base muy débil en medio acuoso, en THF podría ser lo suficientemente fuerte como para abstraer un protón ácido del bromonitrometano, dada la elevada acidez de este compuesto (pK_a nitrometano ~ 10.2). Según esto, una reacción ácido-base entre el bromonitrometano **18** y el anión yoduro podría generar un bromonitronato intermedio **33**, que, al reaccionar con el aldehído **17** o las iminas **1** ó **22**, daría lugar al alcóxido **34** o a los amiduros **35** ó **36**. Éstos, tras la hidrólisis con el yoduro de hidrógeno generado *in situ*, conducirían al correspondiente bromonitroalcohol **29** o a la correspondiente bromonitroamina **31** ó **32**. Por su parte, el anión yoduro liberado durante el proceso continuaría el ciclo catalítico (Esquema 2.42).



Esquema 2.42: Mecanismo propuesto

Al igual que en los procesos tipo Henry y *aza*-Henry promovidos por SmI_2 , la estereoselectividad observada cuando se utiliza NaI como promotor, y se parte de sustratos derivados de azúcares (aldehídos e iminas), puede explicarse fácilmente atendiendo al modelo Felkin-Ahn (ver sección 2.3.1.d). Según dicho modelo, la aproximación del bromonitronato al correspondiente compuesto carbonílico (aldehído o imina) se produciría por la cara menos impedida del mismo y con su grupo más voluminoso en *anti*. (Figura 4). En esta aproximación, el bromo adoptaría la disposición mostrada en **34-36** con objeto de minimizar interacciones estéricas.

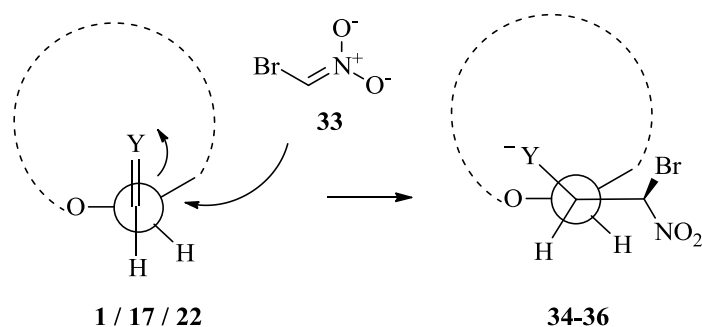
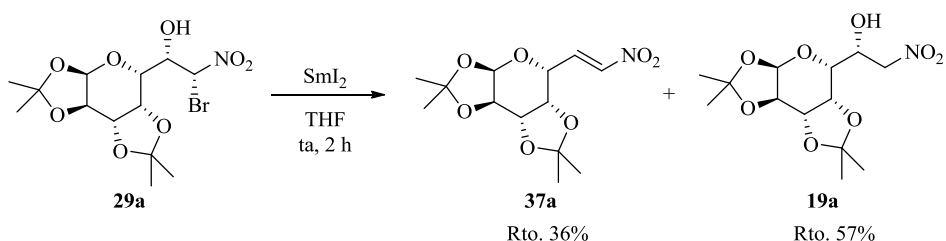


Figura 4: Modelo de Felkin-Ahn de adición del anión bromonitronato **33** a compuestos carbonílicos **1**, **17** y **22**

El hecho de que se obtengan productos distintos al emplear SmI_2 (β -nitroalcoholes o β -nitroaminas) o NaI (α -bromo- β -nitroalcoholes o α -bromo- β -nitroaminas) indica que, pese a tratarse de procesos promovidos por yoduros, el comportamiento de dichos iones no sería exactamente el mismo. Esto podría explicarse atendiendo al carácter iónico (Na^+) o covalente (Sm^{2+}) del catión. Así, en el caso del NaI el ión yoduro estaría completamente dissociado, mientras que al utilizar SmI_2 se encontraría parcialmente unido al metal, disminuyendo, por tanto, sus propiedades básicas.

2.3.2.d.- Aplicaciones sintéticas de los α -bromo- β -nitroalcoholes **29**: Síntesis de nitroalquenos

Como aplicación sintética de los α -bromo- β -nitroalcoholes derivados de azúcares **29**, nos propusimos sintetizar los correspondientes nitroalquenos, dado el interés que éstos presentan en síntesis orgánica (pueden actuar como aceptores Michael o como dienófilos en procesos Diels-Alder).^{73e} Dado que nuestro grupo de investigación había descrito con anterioridad un método de obtención de (*E*)-nitroalquenos a través de un proceso de β -eliminación promovido por diyoduro de samario en α -bromo- β -nitroalcoholes,¹³⁶ decidimos emplear una metodología similar. Así, cuando a una disolución del bromonitroalcohol derivado de la galactosa **29a** (1.0 equiv.) en THF seco, se adicionó una disolución de SmI₂ en THF (2.5 equiv.), se aisló, tras 2 h de reacción a temperatura ambiente, una mezcla de dos productos: el (*E*)-nitroalqueno **37a** y el nitroalcohol **19a** (Esquema 2.43).

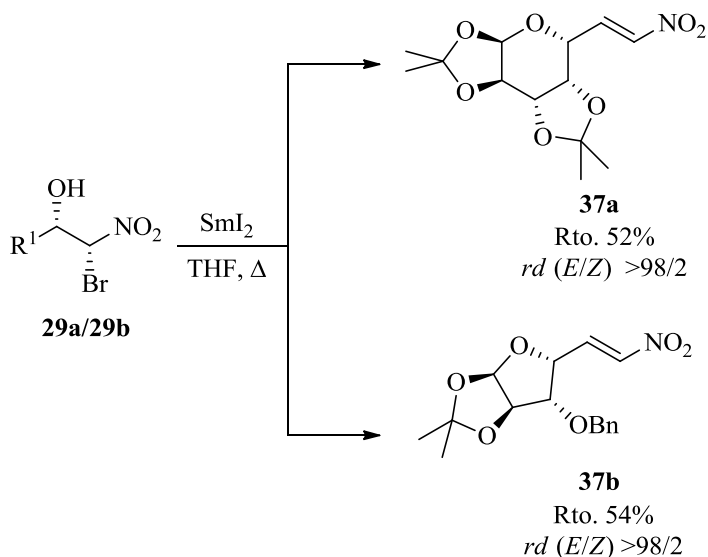


Esquema 2.43: Síntesis del nitroalqueno **37a**

En vista de este resultado, se llevaron a cabo distintas pruebas con objeto de aumentar el rendimiento del producto de β -eliminación. Inicialmente, se aumentó el tiempo de reacción hasta alcanzar las 5 h, no obstante bajo estas condiciones, no se observó ninguna mejora en el rendimiento del producto **37a**.

¹³⁶ Concellón, J. M.; Bernad, P. L.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5421-5423.

Posteriormente, se aumentó la temperatura de la reacción hasta reflujo. De esta manera, fue posible aislar el nitroalqueno **37a** con un rendimiento del 52%. Estas condiciones (2 h de reacción a reflujo) también se utilizaron para sintetizar el (*E*)-nitroalqueno **37b** (ver Esquema 2.44).



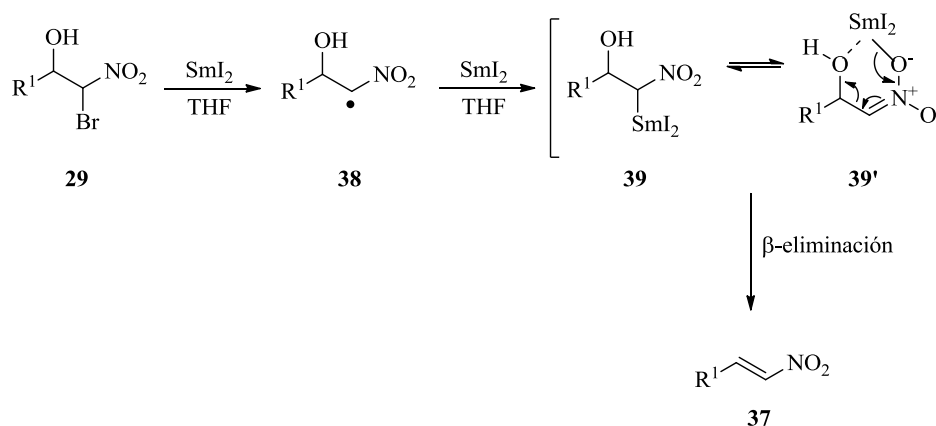
Esquema 2.44: Síntesis de (*E*)-nitroalquenos **37a** y **37b**

La estereoquímica del doble enlace C-C de los (*E*)-nitroalquenos **37a**¹³⁷ y **37b**¹³⁸ fue asignada teniendo en cuenta el valor de la constante de acoplamiento entre los protones olefínicos de los citados compuestos. Dichos valores están de acuerdo con los descritos previamente en la bibliografía.

¹³⁷ Tronchet, J. M. J.; Zerelli, S. J. *Carbohydr. Chem.* **1989**, 8, 217-231.

¹³⁸ Kumar, R. S.; Karthikeyan, K.; Kumar, B. V. N. P.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Carbohydr. Res.* **2010**, 345, 457-461.

Tanto la formación como la estereoquímica observada en los nitroalquenos **37** pueden explicarse asumiendo un proceso de β -eliminación estereoselectiva promovida por SmI_2 .²⁸ Así, la reacción del α -bromo- β -nitroalcohol **29** con 1.0 equiv. de SmI_2 daría lugar al radical **38**, el cual sería reducido al correspondiente anión nitronato intermedio **39-39'** por un segundo equivalente de SmI_2 .



Esquema 2.45: Mecanismo propuesto

La quelación del Sm(III) oxofílico^{2e, 22} con el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo daría lugar a un intermedio cíclico de seis eslabones para el cual existen dos conformaciones posibles: R^1 en disposición *pseudoaxial* o *pseudoecuatorial*. La más favorable sería aquella en la que R^1 adopte una disposición *pseudoecuatorial* (Figura 5), ya que se evitarían interacciones desfavorables con la esfera de coordinación del samario. Un proceso de β -eliminación según se muestra en el intermedio **39'** conduciría, finalmente, al correspondiente (*E*)-nitroalqueno.

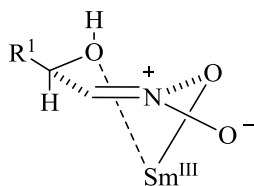


Figura 5: Estado de transición

2.3.3.- Reacción Henry promovida por In metálico

El indio es un metal utilizado tradicionalmente en reacciones de adición tipo Barbier¹³⁹ y en procesos Reformatsky.¹⁴⁰ Más recientemente, demostró ser un reactivo capaz de promover reacciones de Henry empleando nitroalcanos simples e impedidos.⁷¹ Hasta el momento, las pruebas para llevar a cabo procesos tipo Henry empleando bromonitroalcanos impedidos estéricamente fueron infructuosas, cuando se utilizó diyoduro de samario. Con objeto de soslayar este problema se evaluó la utilización de indio metálico. En la parte final de esta *Discusión de Resultados* se muestra una comparación de los resultados obtenidos para el mismo proceso promovido por SmI₂ o In.

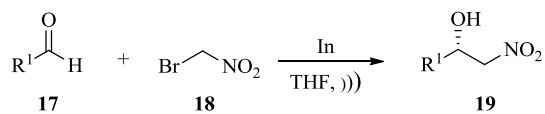
¹³⁹ (a) Araki, A.; Katsamura, N.; Kawasaki, K.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1991**, 53, 499-504. (b) Li, C. J.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7017-7020. (c) Chan, T. H.; Isaak, M. B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8957-8960. (d) Chan, T. H.; Lee, M. C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4228-4232. (e) Li, C. J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 5643-5668. (f) Paquette, L. A.; Mitzel, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1931-1937. (g) Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1925-1928. (h) Levoirier, E.; Canac, Y.; Norsikian, S.; Lubineau, A. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 2737-2747. (i) Balla, E.; Zamyatina, A.; Hofinger, A.; Kosma, P. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 2537-2545.

¹⁴⁰ (a) Rieke, R. D.; Chao, L. C.; *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2253-2255. (b) Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1831-1833. (c) Nair, V.; Ros, R.; Jayan, C. N.; Pillai, B. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1959-1982. (d) Babu, S. A.; Yasuda, M.; Shibata, I.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10408-10419.

2.3.3.a.- Reacción Henry partiendo de aldehídos derivados de carbohidratos¹²⁰

Para poner a punto la reacción se evaluaron distintas condiciones siguiendo metodologías que se encuentran recogidas en la bibliografía. Se estudió la influencia de la temperatura y la presencia de ultrasonidos. Además, se utilizaron cantidades variables de metal (entre 1.0 y 4.0 equiv.) y se emplearon distintos disolventes: THF, DMF, MeOH acuoso al 75% o THF acuoso al 75%. Los mejores resultados se obtuvieron tras ascicionar bromonitrometano **18** (1.2 equiv.) a una suspensión de In (1.0 equiv.) en THF y en presencia de ultrasonidos durante 20 min. Pasado ese tiempo, se añadió el correspondiente aldehído **17** y la sonicación se prolongó durante 4 h adicionales. Bajo estas condiciones, fue posible acceder a los nitroazúcares **19** con los rendimientos y diastereoselectividades que figuran en la Tabla 2.8. Además, en dicha tabla, se muestran los resultados obtenidos al emplear SmI₂ para promover el mismo proceso.

Tabla 2.8: Síntesis de β -nitroalcoholes derivados de carbohidratos 19



Entrada	17	19	R ¹	<i>rd</i> ^[a]		Rto. ^[b]	
				SmI ₂	In	SmI ₂	In
1	17a	19a		85:15	83:17	83	82
2	17b	19b		>98:2	90:10	75	78
3	17c	19c		78:22	79:21	81	80
4	17d	19d		91:9	90:10	91	80
5	17e	19e		61:39	78:22	86	88
6	17f	19f		76:24	82:18	88	71
7	17g	19g		81:19	80:20	89	86

^[a] Relación de diastereoisómeros (*rd*) determinada en los crudos de reacción mediante ¹H-RMN (300 MHz).^[b] Rendimientos tras purificación mediante cromatografía de columna basados en los compuestos 17.

De los datos mostrados en la tabla se desprende que la reacción promovida por In metálico mostró una tolerancia general a diversos aldehídos derivados de azúcares, obteniéndose los correspondientes nitroalcoholes con buenos rendimientos (comprendidos entre el 71 y el 88%).

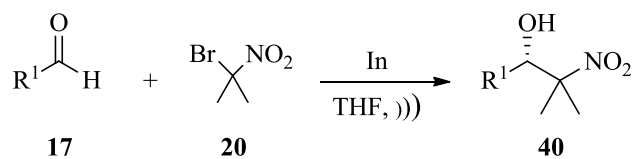
La estructura de los β -nitroalcoholes **19a-g** fue determinada mediante el análisis de los datos extraídos de los espectros $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz), $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz) y HRMS y su comparación con los datos espectroscópicos obtenidos para los mismos productos descritos en la *sección 2.3.1.a*.

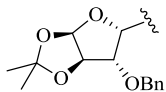
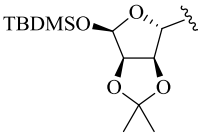
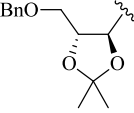
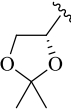
A la vista de los resultados obtenidos cuando el proceso se llevó a cabo con In metálico y con SmI_2 , podría indicarse que, si bien se obtuvieron rendimientos similares, en términos de estereoselección se observó una relación de diastereoisómeros ligeramente inferior cuando se empleó indio.

Como se recordará, cuando se trató de llevar a cabo un proceso de nitroalquilación promovido por SmI_2 , empleando bromonitroalcanos impedidos estéricamente, la reacción no tuvo lugar y se aislaron los productos de partida inalterados. Con objeto de solventar este problema se testó la posibilidad de usar indio metálico y 2-bromo-2-nitropropano **20**, empleando las condiciones utilizadas en el proceso de nitrometilación descrito para la Tabla 2.8.

Un resumen de los resultados obtenidos se recoge en la siguiente tabla (Tabla 2.9).

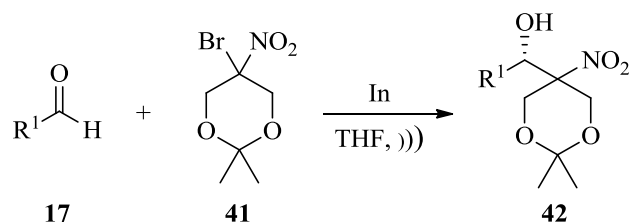
Tabla 2.9: Síntesis de β-nitroalcoholes impedidos derivados de carbohidratos 40



Entrada	17	40	R ¹	<i>rd</i> ^[a]	Rto. (%) ^[b]
1	17b	40a		>98/2	70
2	17d	40b		>98/2	68
3	17f	40c		>98/2	71
4	17g	40d		>98/2	69

^[a] Relación de diastereoisómeros (*rd*) determinada en los crudos de reacción mediante ¹H-RMN (300 MHz). ^[b] Rendimientos tras purificación mediante cromatografía de columna basados en los compuestos **17**.

Como puede verse en la Tabla 2.9, el proceso tuvo lugar con buenos rendimientos y con total estereoselección. Teniendo en cuenta que los resultados fueron positivos, nos planteamos aumentar el tamaño del bromonitroalcano para ver la influencia de éste en el proceso. Así, cuando se utilizó el 5-bromo-2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxano **41** nuevamente fue posible acceder a los correspondientes β-nitroalcoholes con buenos rendimientos y de forma totalmente diastereoselectiva (Tabla 2.10).

Tabla 2.10: Síntesis de β -nitroalcoholes impedidos derivados de carbohidratos **42**

Entrada	17	42	R ¹	<i>rd</i> ^[a]	Rto. (%) ^[b]
1	17a	42a		>98/2	71
2	17b	42b		>98/2	70
3	17d	42c		>98/2	75
4	17f	42d		>98/2	72

^[a] Relación de diastereoisómeros (*rd*) determinada en los crudos de reacción mediante ¹H-RMN (300 MHz).^[b] Rendimientos tras purificación mediante cromatografía de columna basados en los compuestos **17**.

La estructura de los productos **40** y **42**, así como la relación de diastereoisómeros obtenida, se determinó empleando las herramientas habituales ¹H-RMN (300 MHz), ¹³C-RMN (75 MHz) y HRMS. La configuración absoluta del compuesto **42c** se estableció mediante el correspondiente análisis de difracción de rayos X de monocristal (Figura 6). Por su parte, la configuración del resto de productos **42** se determinó por analogía.

Cabe destacar que, como era previsible, el proceso, una vez más, se rigió por el modelo Felkin-Ahn o modelo no quelado. Este hecho se explicará, como viene siendo habitual, en la correspondiente *Propuesta Mecanística*.

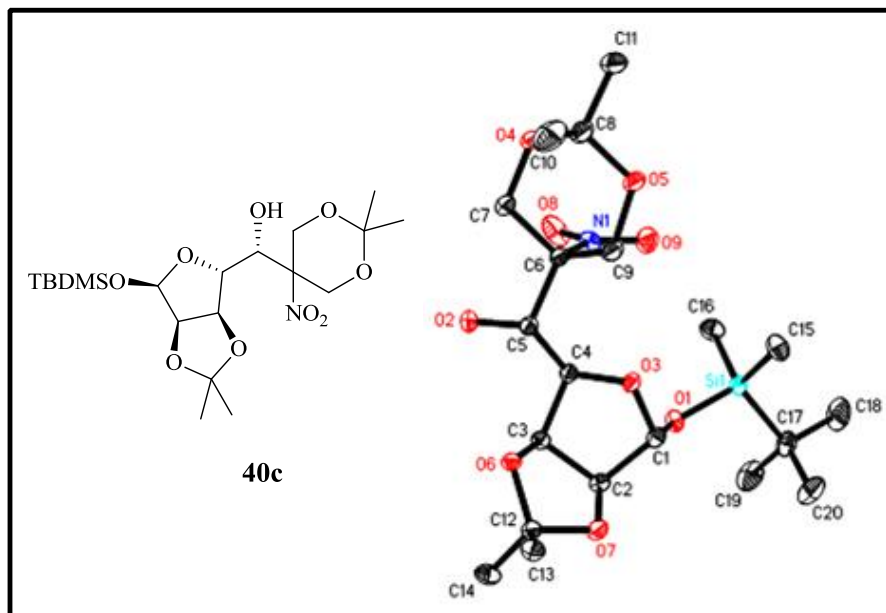


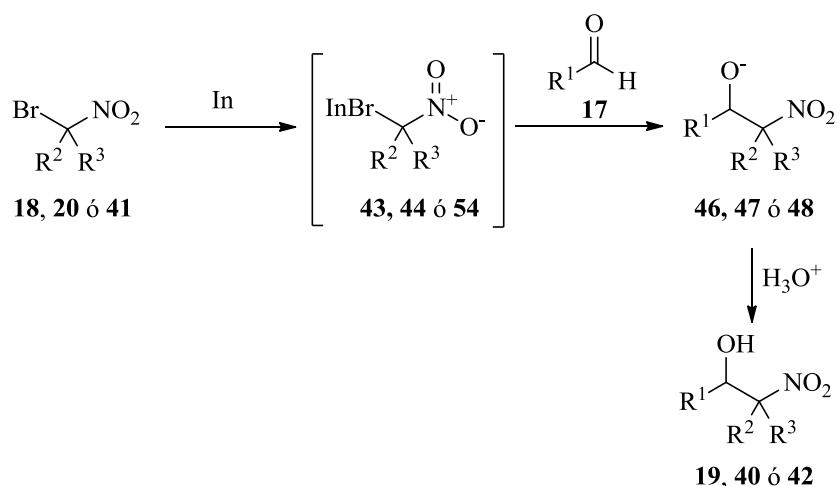
Figura 6: Estructura de Rayo X para el compuesto 42c

A modo de conclusiones de todo lo expuesto anteriormente, se podría decir que tanto el SmI_2 como el In metálico, son dos interesantes reactivos a tener en cuenta cuando se pretende llevar a cabo procesos tipo Henry en aldehídos derivados de carbohidratos. Ambas metodologías resultaron ser complementarias ya que, por un lado, el SmI_2 demostró ser capaz de promover la síntesis de β -nitroaldehídos derivados de azúcares con buenos rendimientos y estereoselectividades y, por otro, el In metálico permitió llevar a cabo el mismo proceso (con *rd* ligeramente inferiores) además de nitroalquilaciones empleando nitroalcanos impedidos estéricamente.

En términos generales se podría decir que la utilización tanto de SmI_2 como de In supone una ventaja con respecto a la reacción de Henry clásica catalizada por bases. Ésta, al tratarse de un proceso en equilibrio, podría presentar procesos de epimerización que entrañarían la obtención de mezclas de productos. Teniendo en cuenta todo lo que antecede, y a modo de conclusiones, puede decirse que el método de obtención de nitroazúcares presentado en esta Memoria resulta muy atractivo desde el punto de vista sintético, ya que parece ser más eficiente y general que otras metodologías clásicas recogidas en la bibliografía.

2.3.3.b.- Propuesta mecanística

La síntesis de los β -nitroalcoholes **19**, **40** y **42** puede explicarse asumiendo que el proceso comenzaría con la metalación (a través de una adición oxidativa) del enlace C-Br del correspondiente bromonitroalcano **18**, **20** ó **41** (Esquema 2.46) promovida por In metálico. De esta manera, se generaría un anión nitronato **43**, **44** ó **45**, cuya adición al aldehído **17** daría lugar al nitroalcóxido intermedio **46**, **47** ó **48**. La hidrólisis final de los nitroalcóxidos conduciría a los β -nitroalcoholes finales.

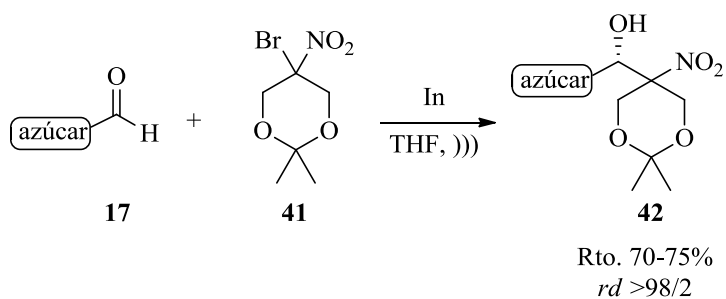
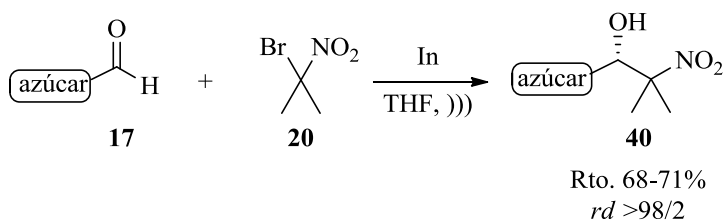
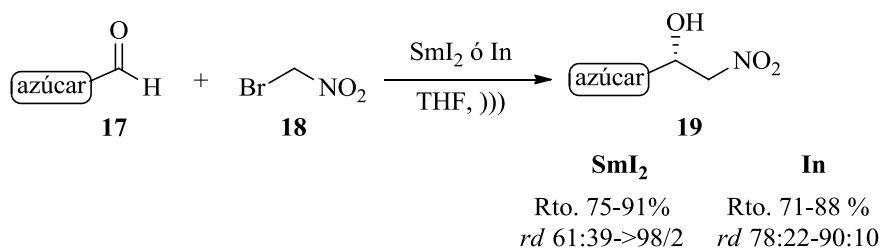


Esquema 2.46: Mecanismo propuesto

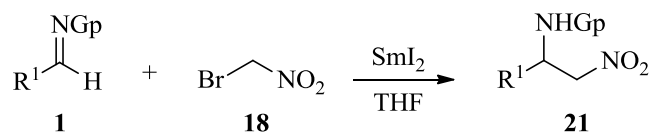
2.3.4.- Resumen y conclusiones

Un resumen gráfico de lo expuesto en este capítulo se muestra en los Esquemas 2.47-2.51. A modo de conclusiones, se puede indicar que:

- Se han descrito metodologías que permiten acceder a β -nitroalcoholes derivados de carbohidratos en condiciones de reacción muy suaves, empleando para ello diyoduro de samario o indio.
- Se han sintetizado α -bromo- β -nitroalcoholes derivados de azúcares a través de un proceso promovido por yoduro sódico. Además, éstos compuestos, se han transformado en los correspondientes nitroalquenos.
- Se han extendido las metodologías anteriormente mencionadas al empleo de iminas. De esta manera, ha sido posible preparar 1-nitroalcan-2-aminas y 1-bromo-1-nitroalcan-2-aminas. Asimismo, a fin de demostrar las aplicaciones sintéticas de estos productos, se han sintetizado diaminas vecinales.
- Se han propuesto mecanismos que permiten explicar las distintas transformaciones llevadas a cabo.

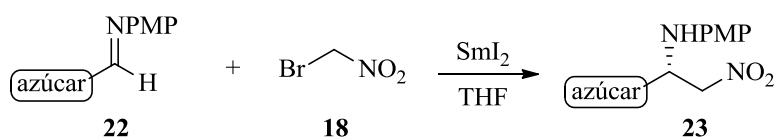


Esquema 2.47: Síntesis de β-nitroalcoholes empleando SmI₂ e In metálico



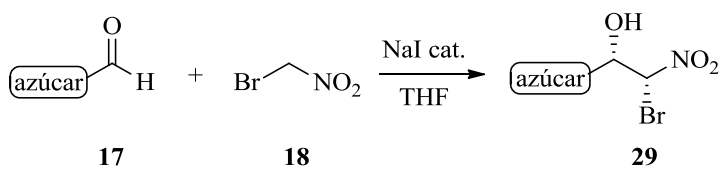
Gp = Ts, PMP, Boc

Rto. 56-96%



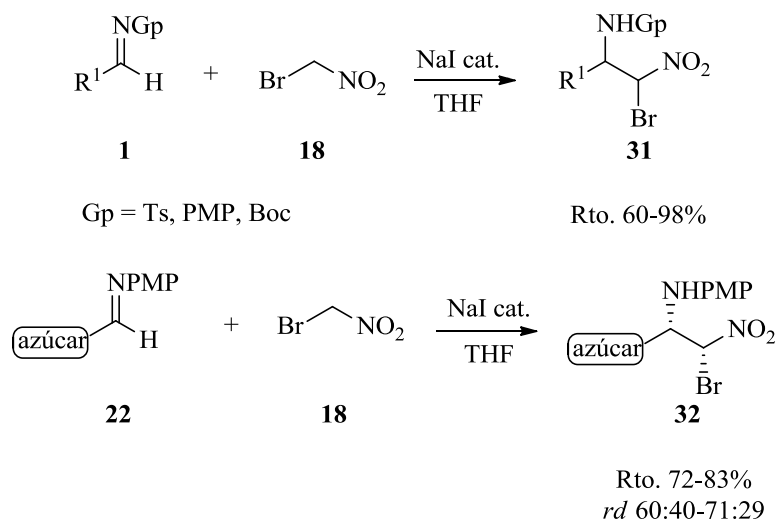
Rto. 76-90%
rd 67:33-83:17

Esquema 2.48: Síntesis de β -nitroaminas empleando SmI_2

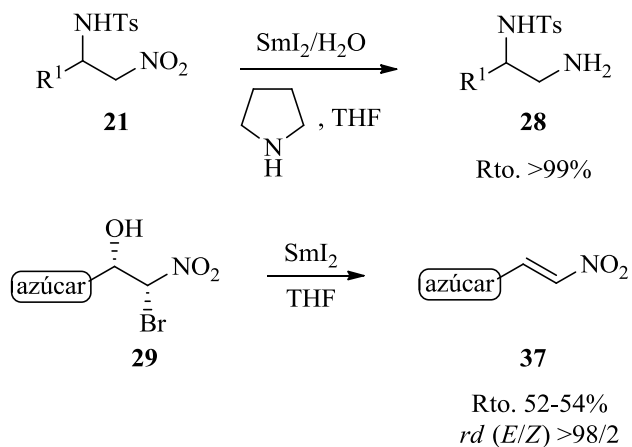


Rto. 70-86%
rd 60:40->98/2

Esquema 2.49: Síntesis de α -bromo- β -nitroalcoholes empleando NaI catalítico



Esquema 2.50: Síntesis de α -bromo- β -nitroaminas empleando NaI catalítico



Esquema 2.51: Aplicaciones Sintéticas

CAPÍTULO 3

SÍNTESIS DE *N*-SULFONILAZIRIDINAS DERIVADAS DE CARBOHIDRATOS

3.1.- INTRODUCCIÓN

Los carbohidratos constituyen, junto con los α -aminoácidos naturales, una de las principales fuentes de sustratos quirales para sintetizar compuestos enantioméricamente puros.¹⁴¹ A pesar de la importancia de las aziridinas quirales como intermedios en la síntesis de compuestos de gran interés, cabe decir que las aziridinas derivadas de azúcares han sido muy poco explotadas. Este hecho es sorprendente, dado que, a partir de las mismas, se puede acceder a productos biológicamente activos como los *aza*-azúcares. Estos compuestos, presentan actividad inhibidora frente a las glicosidasas¹⁴² y están considerados

¹⁴¹ *Asymmetric Synthesis*, (Ed.: Morrison, J. D.), Academic Press, New York, **1983**, 5 volúmenes.

¹⁴² Revisiones bibliográficas recientes sobre inhibidores de glicosidasas: (a) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 1645-1680. (b) Gruner, S. A. W.; Locardi, E.; Lohof, E.; Kessler, H. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 491-514. (c) Lillelund, V. H.;

como potentes agentes antivirales¹⁴³ y antitumorales.¹⁴⁴ Además, se emplean en el tratamiento de enfermedades como la diabetes.¹⁴⁵

Para sintetizar aziridinas derivadas de hidratos de carbono se siguen metodologías complejas en varias etapas que requieren de tiempos de reacción largos y conducen a los compuestos deseados con rendimientos globales bajos. Además, dichas metodologías no tienen carácter general, sino que se utilizan para algún azúcar en concreto. En este sentido, el desarrollo de un procedimiento eficaz para acceder a aziridinas derivadas de carbohidratos con buenos rendimientos y estereoselectividades presentaría un gran interés. En el año 2008 nuestro grupo de investigación describió un método de aziridinación simple y rápido por el cual se hacían reaccionar iminas derivadas de la *p*-toluensulfonamida con yodometillitio generado *in situ*.¹⁴⁶ Dados los buenos resultados obtenidos con esta metodología, y teniendo en cuenta su simplicidad desde el punto de vista práctico, nos resultó interesante tratar de extender su aplicación al empleo de iminas derivadas de azúcares y comprobar así su generalidad.

En la primera parte de este capítulo se realizará una revisión de los antecedentes bibliográficos relacionados con la preparación de aziridinas, haciendo especial hincapié en los métodos en los que se emplean iminas como

Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515-553. (d) Asano, N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R-104R.

¹⁴³ (a) Gruters, R. A.; Neeffjes, J. J.; Tersmette, M.; de Goede, R. E. Y.; Tulp, A.; Huisman, H. G.; Miedema, F.; Ploegh, H. L. *Nature* **1987**, *330*, 74-77. (b) Karpas, A.; Fleet, G. W.; J.; Dwek, R. A.; Petursson, S.; Namggong, S. K.; Ramsden, H. G.; Jacob, G. S.; Rademacher, T. W. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 9229-9233. (c) Hart, M. L.; Saifuddin, M.; Spear, G. T. *J. Gen. Virol.* **2003**, *84*, 353-360.

¹⁴⁴ Olden, K.; Breton, P.; Grzegorzewski, K.; Yasuda, Y.; Gause, B. L.; Oredipe, O. A.; Newton, S. A.; White, S. L. *Pharmacol. Ther.* **1991**, *50*, 285-290.

¹⁴⁵ (a) Liu, P. S.; Rhinehart, B. L.; Daniel, J. K. U.S. Patent US 5017563, 1991; *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 136471e. (b) Schoroeder, T.; Stubbe, M. Ger. Offen. DE 3611841, 1987; *Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 55168k.

¹⁴⁶ (a) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, C.; Simal, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4457-4460. (b) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Bernad, P. L.; Simal, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2452-2459.

sustratos de partida. Además, se resumirán los escasos métodos de aziridinación descritos en la bibliografía en los que se parte de carbohidratos.

En la segunda parte, se expondrán los resultados experimentales obtenidos al poner a punto el proceso de aziridinación de iminas derivadas de azúcares anteriormente mencionado.

3.2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Como se ha indicado en la *Introducción* este epígrafe se dividirá en los apartados que se citan a continuación:

3.2.1.- Síntesis de aziridinas

3.2.2.- Aziridinas derivadas de carbohidratos

3.2.1.- Síntesis de aziridinas

Las aziridinas son ciclos de tres miembros que contienen en su estructura un átomo de nitrógeno. Al igual que otros anillos de tres eslabones, tales como ciclopropanos o epóxidos, las aziridinas se caracterizan por estar altamente tensionadas, lo que las hace susceptibles de sufrir reacciones de apertura de anillo, por reacción con una gran variedad de nucleófilos. Esta cualidad es tremendamente útil desde el punto de vista sintético, ya que, el empleo de aziridinas enantiopuras, como sustratos de partida, permite acceder a compuestos con completa estereo- y regioselectividad.¹⁴⁷

Cabe decir que las aziridinas son precursoras de compuestos de gran importancia biológica, como aminoácidos, β -lactamas o alcaloides, entre otros.¹⁴⁸ Además, forman parte de la estructura de diversas especies con actividad antitumoral o antibiótica.¹⁴⁹ Teniendo esto en cuenta, no es de extrañar que se hayan dedicado grandes esfuerzos al desarrollo de metodologías eficaces

¹⁴⁷ (a) Tanner, D. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1319-1328. (b) Pearson, W. H.; Lian, B. W.; Bergeimer, S. C. en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Ed.: Padwa, A.), Pergamon:Oxford, **1996**, vol. *1A*, p. 1. (c) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 599-619. (d) Atkinson, R. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1519-1559. (e) McCoull, W.; Davies, F. A. *Synthesis* **2000**, 1347-1365. (f) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701-2743. (g) Wu, J.; Sun, X.; Xia, H. -G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4769-4772.

¹⁴⁸ (a) Smith III, A. B.; Kim, D. -S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1493-1495. (b) Banwell, M. G.; Lupton, D. W. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 213-215. (c) Crawley, S. L.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3995-3998. (d) Kumar, K. S. A.; Chaudhari, V. D.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4895-4901. (e) Trost, B. M.; Dong, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2357-2359. (f) Caldwell, J. J.; Craig, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2631-2634. (g) Kumar, K. S. A.; Chaudhari, V. D.; Dhavale, D. D. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 703-711. (h) Padwa, A. en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, (Eds.: Katritzky, A. R.; Ramsden, C.; Scriven, E.; Taylor, R.), Elsevier, Amsterdam, **2008**, vol. *1* p. 1. (i) Morán-Ramallal, R.; Liz, R.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6614-6624. (j) Kondo, Y.; Suzuki, N.; Takahashi, M.; Kumamoto, T.; Masu, H.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7988-7999.

¹⁴⁹ (a) Remers, W. A. en *The Chemistry of Antitumour Antibiotics*, Wiley-Interscience, **1979**, vol. *1*, p. 242. (b) Han, I.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4648-4653. (c) Kasai, M.; Kono, M. *Synlett* **1992**, 778-790. (d) Skibo, E. B.; Islam, I.; Heileman, M. J.; Schultz, W. G. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 78-92. (e) Fürmeier, S.; Metzger, J. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 649-659. (f) Vedejs, E.; Little, J. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1794-1799. (g) Wu, Y. -C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5558-5561.

para su preparación. A continuación se hará un breve resumen de los procesos más destacados.

En los últimos años se han descrito numerosas metodologías para preparar aziridinas.¹⁵⁰ Las rutas sintéticas más utilizadas incluyen, fundamentalmente, reacciones de adición de nitrenos o metalonitrenos a alquenos,¹⁵¹ procesos de ciclación a partir de β -aminoalcoholes,^{150,152} reacciones a partir de epóxidos¹⁵³ y protocolos de adición a azirinas¹⁵⁴ o a iminas. Puesto que estos últimos se asemejan en mayor medida a la metodología descrita en este capítulo, desarrollaremos con más detalle los antecedentes bibliográficos relacionados con el empleo de iminas como sustratos de partida. En este

¹⁵⁰ Revisiones bibliográficas sobre síntesis de aziridinas: (a) Osborn, H. M.; Sweeney, J. *Tetrahedron:Asymmetry* **1997**, *8*, 1693-1715. (b) Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247-258. (c) Watson, I. D. G.; Yu, L.; Yudin, A. K. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 194-206. (d) Singh, G. S.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2080-2135.

¹⁵¹ (a) Siu, T.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 530-531. (b) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905-2919. (c) Chen, D.; Timmons, C.; Guo, L.; Xu, X.; Li, G. *Synthesis* **2004**, 2479-2484. (d) Catino, A. J.; Nichols, J. M.; Forslund, R. E.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2787-2790. (e) Ma, L.; Jiao, P.; Zhang, Q.; Xu, J. *Tetrahedron:Asymmetry* **2005**, *16*, 3718-3734. (f) Mahoney, J. M.; Smith, C. R.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1354-1355. (g) Li, Z.; Ding, X.; He, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5876-5880. (h) Armstrong, A.; Baxter, C. A.; Lamont, S. G.; Pape, A. R.; Wincewicz, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 351-353. (i) Lebel, H.; Spitz, C.; Leogane, O.; Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460-5463. (j) Hernández-Toribio, J.; Hussain, M. M.; Cheng, K.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6094-6097. (k) Cramer, S. A.; Jenkins, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19342-19345. (l) Yoshimura, A.; Middleton, K. R.; Zhu, C.; Nemykin, V. N.; Zhadankin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8059-8062.

¹⁵² (a) Hou, X. L.; Wu, J.; Fan, R. H.; Ding, D. H.; Luo, Z. B.; Dai, L. X. *Synlett* **2006**, 181-193. (b) Schaumann, E.; Kirschning, A. *Synlett* **2007**, 177-190.

¹⁵³ (a) Ibuka, T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 145-154. (b) Bouyacoub, A.; Volatron, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4143-4150. (c) Hudlickly, T.; Rinner, U.; González, D.; Akgun, H.; Schilling, S.; Siengalewicz, P.; Martinot, T. A.; Pettit, G. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8726-8743. (d) Bilke, J. L.; Dzukanova, M.; Fröhlich, R.; Würthwein, E. -U. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3267-3270.

¹⁵⁴ (a) Atkinson, R. S.; Coogan, M. P.; Lochrie, I. S. T. *Chem. Commun.* **1996**, 789-790. (b) Roth, P.; Somfai, P.; Andersson, P. G. *Chem. Commun.* **2002**, 1752-1753. (c) Timen, A. S.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9958-9963. (d) Risberg, E.; Fischer, A.; Somfai, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2088-2089. (e) Risberg, E.; Fischer, A.; Somfai, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8443-8450. (f) Palacios, F.; Ochoa de Retana, A. M.; Alonso, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8895-8901.

sentido, las reacciones de aziridinación mediadas por carbenos,¹⁵⁵ iluros de azufre¹⁵⁶ y α -halo enolatos¹⁵⁷ constituyen algunas de las metodologías más empleadas.

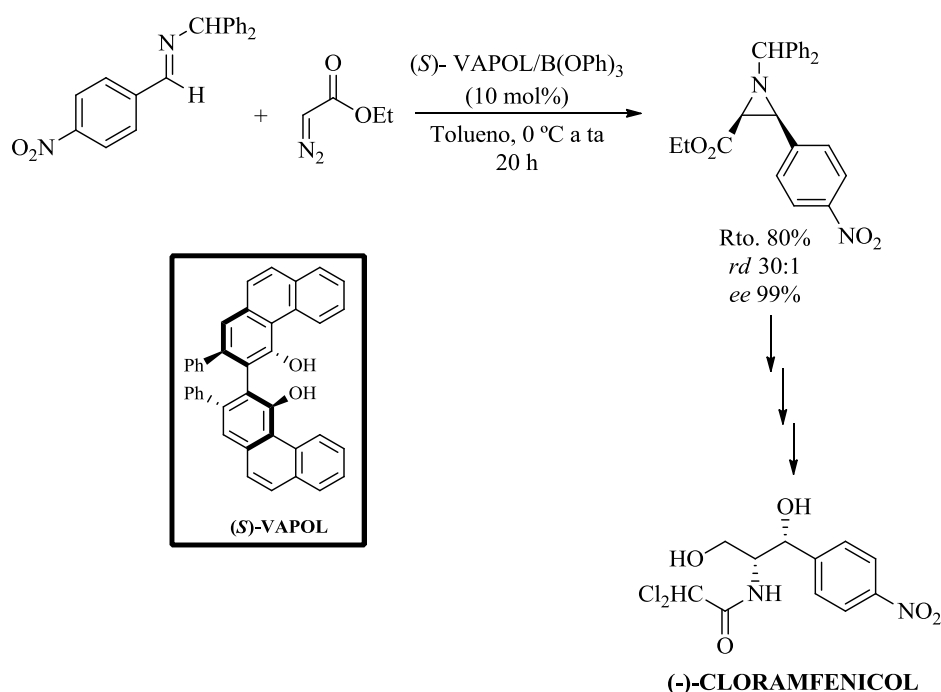
¹⁵⁵ (a) Jacobsen, E. N.; Hansen, K. B.; Finney, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 676-678. (b) Jorgensen, K. A.; Rasmussen, K. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1997**, 1287-1292. (c) Jorgensen, K. A.; Juhl, K.; Hazel, R. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1999**, 2293-2297. (d) Wulff, W. D.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5099-5100. (e) Wulff, W. D.; Antilla, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4518-4521. (f) Wulff, W. D.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3675-3678. (g) Patwardan, A.; Pulgan, V. R.; Zhang, Y.; Wulff, W. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6169-6172. (h) Wipf, P.; Lyon, M. A. *ARKIVOC* **2007**, *xii*, 91-98. (i) Lu, Z.; Zhang, Y.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7185-7194. (j) Hashimoto, T.; Uchiyama, N.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14380-14381. (k) Zheng, Y.; Lu, Z.; Desai, A.; Wulff, W. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5429-5432. (l) Zeng, X.; Zeng, X.; Xu, Z.; Lu, M.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3036-3039. (m) Hu, G.; Huang, L.; Huang, R. H.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15615-15617. (n) Mukherjee, M.; Gupta, A. K.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Wulff, W. D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5643-5660. (ñ) Hashimoto, T.; Nakatsu, H.; Watanabe, S.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1668-1671. (o) Desai, A. A.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13100-13103. (p) Gupta, A. K.; Mukherjee, M.; Wulff, W. D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5866-5869.

¹⁵⁶ (a) Li, A. -H.; Dai, L. -X. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341-2372. (b) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Guanyu, F.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433-1436. (c) García-Ruano, J. L.; Fernández, I.; Hamdouchi, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 295-298. (d) Hou, X. -L.; Yang, X. -F.; Dai, L. -X.; Chen, X. -F. *Chem. Commun.* **1998**, 747-748. (e) Aggarwal, V. K.; Ferrera, M.; O'Brien, C. J.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2001**, 1635-1643. (f) Morton, D.; Pearson, D.; Field, R. A.; Stockman, R. A. *Synlett* **2003**, 1985-1988. (g) Morton, D.; Pearson, D.; Field, R. A.; Stockman, R. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2377-2380. (h) Kokotos, C. G.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2099-2102. (i) Kokotos, C. G.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *Synlett* **2008**, 2191-2195. (j) Zhu, B. -H.; Zheng, J. -C.; Yu, C. -B.; Sun, X. -L.; Zhou, Y. -G.; Shen, Q.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 504-507.

¹⁵⁷ (a) Davies, F. A.; Liu, H.; Zhou, P.; Fang, R.; Reddy, V. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7559-7567. (b) Sweeney, J. B.; McLaren, A. B. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1339-1341. (c) Davies, F. A.; Wu, Y.; McCoull, W.; Prasad, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2410-2419. (d) Davies, F. A.; Ramachandar, T.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6894-6898. (e) Sweeney, J. B.; Cantrill, A. A.; McLaren, A. B.; Thobhani, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3681-3693. (f) Sweeney, J. B.; Cantrill, A. A.; Drew, M. G. B.; McLaren, A. B.; Thobhani, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3694-3703. (g) Wu, X.; Li, L.; Zhang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3485-3489.

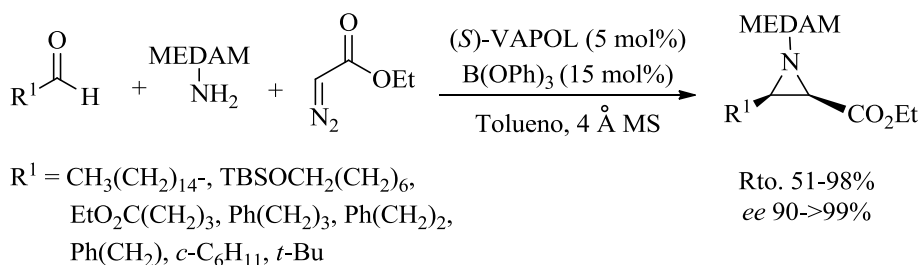
3.2.1.a.- Reacciones de aziridinación promovidas por carbenos

Dentro de este campo, la mayor parte de los procedimientos se han centrado en reacciones entre α -diazooésteres e iminas, en presencia de diversos catalizadores. En este sentido, la síntesis asimétrica de aziridinas descrita por Wulff y col. en 1999 puede considerarse como una de las metodologías más versátiles publicadas hasta la fecha.^{155d,e} Estos autores, adicionaron diazoacetato de etilo a iminas, en presencia de un catalizador preparado a partir del ligando (S)-VAPOL y B(OPh)₃. Con este método, fue posible acceder a las correspondientes aziridinas con buenos rendimientos y estereoselectividades. Como aplicación sintética de esta metodología, se preparó el antibiótico (-)-cloramfenicol, indicado para el tratamiento de la salmonela y la meningitis, entre otras afecciones (Esquema 3.1).^{155f}



Esquema 3.1: Aziridinación empleando carbenos I

Más recientemente, en 2011, los mismos autores presentaron el primer método multicomponente catalítico y asimétrico para llevar a cabo un proceso de aziridinación. Los resultados obtenidos fueron excelentes, tanto en términos de rendimiento como de estereoselectividad (Esquema 3.2).^{155p}



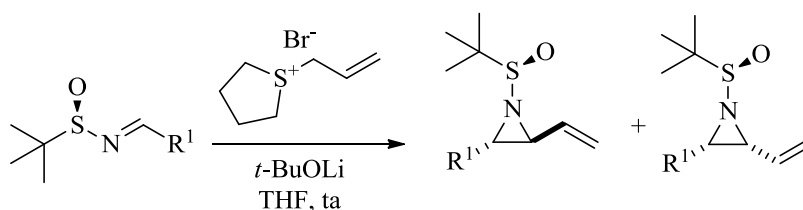
Esquema 3.2: Aziridinación empleando carbenos II

Como inconveniente de las metodologías basadas en el empleo de diazocompuestos hay que tener en cuenta que éstos son tóxicos y, por tanto, deben incrementarse las precauciones de seguridad durante su manipulación.

3.2.1.b.- Síntesis de aziridinas empleando iluros e iminas activadas

La reacción entre iluros de azufre e iminas activadas permite sintetizar aziridinas con buenos rendimientos y elevados niveles de enantio- y diastereoselectividad. Esta metodología, que implica un proceso de adición seguido de una heterociclación intramolecular, ha sido ampliamente utilizada en la preparación de vinilaziridinas. Normalmente, se emplean *N*-sulfonil o *N*-sulfiniliminas como reactivos de partida. Esto se debe, por un lado, a su elevada reactividad frente a nucleófilos y, por otro, a la fácil eliminación de los citados grupos protectores.

A continuación, se muestra un método de síntesis de vinil aziridinas quirales por reacción entre distintas *N-tert*-butilsulfiniliminas y un iluro de azufre.^{156g}

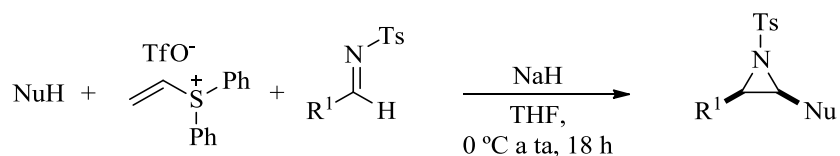


$R^1 = \text{Ph}, p\text{-MeOC}_6\text{H}_4, p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4,$
 $\text{Me}, i\text{-Pr}, c\text{-C}_6\text{H}_{11}, 2\text{-piridilo},$
 2-furilo

Rto. 44-82%
 rd (*cis/trans*) 1/4.8
 ed (*trans*) 85->95%

Esquema 3.3: Aziridinación empleando iluros de azufre I

Es destacable que, al igual que ocurría con los procesos de aziridinación promovidos por carbenos, también es posible llevar a cabo reacciones de aziridinación, en presencia de iluros de azufre generados *in situ*, mediante el acoplamiento de varios componentes. Tal y como se muestra en el Esquema 3.4 la reacción de una sal de sulfonio con un nucleófilo, en presencia de una base, dio lugar al correspondiente iluro de azufre. Tras la adición de éste a la *N*-tosilimina y después de un proceso de ciclación intramolecular fue posible acceder a aziridinas disustituidas con diastereoselecciones variables.¹⁵⁶ⁱ



$\text{Nu} = \text{MeNHTs}, \text{EtO}_2\text{CCH}(\text{NHAc})\text{CO}_2\text{Et}$
 $R^1 = \text{Ph}, p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, p\text{-ClC}_6\text{H}_4, p\text{-MeC}_6\text{H}_4$

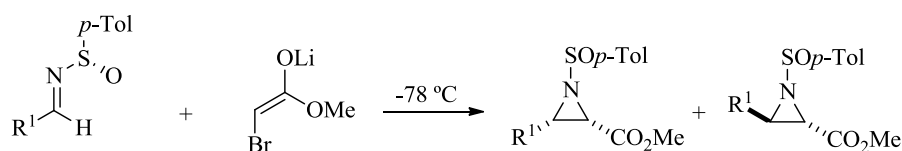
Rto. 62-99%
 rd (*cis/trans*) 1.5:1 a 15:1

Esquema 3.4: Aziridinación empleando iluros de azufre II

3.2.1.c.- Síntesis de aziridinas a través de procesos tipo *aza-Darzens*

Un proceso tipo *aza-Darzens* involucra, en primer lugar, la adición de un enolato derivado de un compuesto carbonílico α -halogenado a una imina. Tras dicha adición, tiene lugar una ciclación intramolecular, generándose así las correspondientes aziridinas.

Uno de los primeros ejemplos que se puede incluir en este epígrafe fue el puesto a punto por Davies y col. en 1999. Los autores emplearon distintas *N*-sulfiniliminas quirales y α -bromo enolatos de litio para acceder a las correspondientes aziridinas (Esquema 3.5).^{157a} Los rendimientos obtenidos fueron variables (bajos o moderados) y lo mismo ocurrió con la diastereoselección.

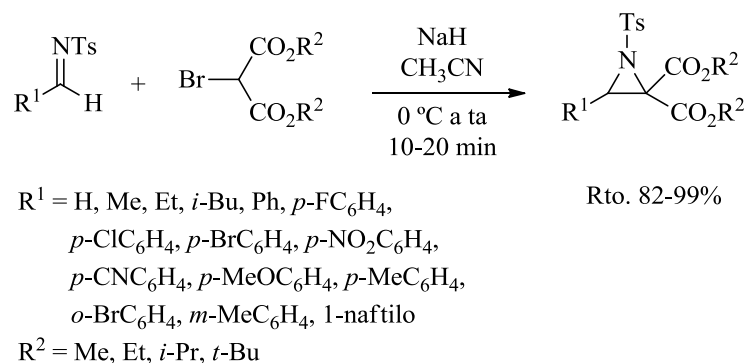


R¹ = Ph, *p*-MeOC₆H₄, *p*-MeSC₆H₄,
p-MeSO₂C₆H₄, *p*-CF₃C₆H₄,
 3-piridilo, *i*-Pr

Rto. 20-65%
rd (cis/trans) 52:48-98:2

Esquema 3.5: *Reacción aza-Darzens I*

En el siguiente esquema se muestra un ejemplo más reciente, publicado en 2012, de aziridinación en condiciones *aza-Darzens*. En este caso, Zhang y col. hicieron reaccionar distintas tosyliminas con 2-bromomalonatos para sintetizar aziridinas altamente funcionalizadas, con muy buenos rendimientos.^{157g}



Esquema 3.6: Reacción aza-Darzens II

3.2.1.d.- Síntesis de aziridinas empleando halometillitio

Dado que la metodología de aziridinación presentada en este tercer capítulo se basa en el uso de halometillitio, a continuación se comentarán las principales características de este reactivo, así como sus aplicaciones sintéticas más destacadas.

El halometillitio es un reactivo organometálico que descompone espontáneamente a través de un proceso de α -eliminación, incluso a $-100\text{ }^\circ\text{C}$, lo cual dificulta su utilización. Por ello, su preparación debe llevarse a cabo *in situ*, en presencia del correspondiente electrófilo con el que se desea que reaccione. Cuando el electrófilo no es lo suficientemente reactivo el halometillitio descompone y la reacción no tiene lugar. Generalmente, el cloro-, el bromo- o el yodometillitio se preparan *in situ* tratando el cloroyodo-, el dibromo- o el diyodometano con MeLi a $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

Nuestro grupo de investigación ha descrito diferentes metodologías de adición de halometillitio a aldehídos o cetonas,¹⁵⁸ ésteres¹⁵⁹ y cloruros de

¹⁵⁸ (a) Barluenga, J.; Fernández-Simón, J. L.; Concellón, J. M.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1665. (b) Barluenga, J.; Fernández-Simón, J. L.; Concellón, J. M.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 915-916. (c) Barluenga, J.; Fernández-Simón, J. L.;

ácido.¹⁶⁰ También se encuentran recogidos en la bibliografía métodos de adición de dicho reactivo a ésteres borónicos¹⁶¹ o a 3-oxazolidin-5-onas *N*-protegidas.¹⁶² Sin embargo, apenas existen precedentes de reacciones de adición a iminas,¹⁶³ probablemente debido a la menor reactividad de éstas últimas en comparación con los compuestos carbonílicos anteriormente mencionados.

En este sentido, puede decirse que la metodología más destacada y general fue la puesta a punto en nuestro de investigación en el año 2008. Ésta, permite obtener aziridinas, con buenos rendimientos, a partir de *N*-tosiliminas y yodometillitio generado *in situ* (Esquema 3.7).¹⁴⁶

Concellón, J. M.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1988**, 3339-3343. (d) Barluenga, J.; Llavona, L.; Bernad, P. L.; Concellón, J. M.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3173-3176. (e) Concellón, J. M.; Llavona, L.; Bernad, P. L.; Jr. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5573-5584. (f) Barluenga, J.; Baragaña, B.; Concellón, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6696-6699. (g) Barluenga, J.; Baragaña, B.; Concellón, J. M.; Piñera-Nicolás, A.; Díaz, M. R.; García-Granda, S.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5048-5052. (h) Concellón, J. M.; Baragaña, B.; Riego, E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4361-4362.

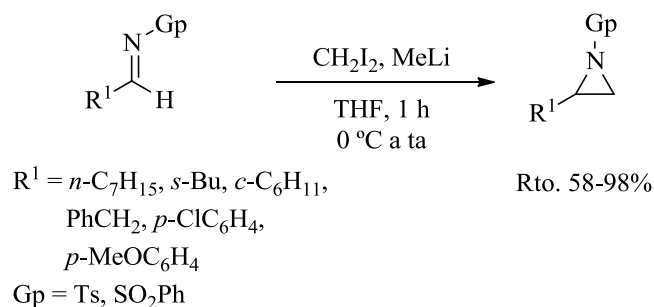
¹⁵⁹ (a) Barluenga, J. M.; Llavona, L.; Concellón, J. M.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 417. (b) Barluenga, J. M.; Llavona, L.; Concellón, J. M.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1991**, 297-300. (c) Barluenga, J. M.; Pedregal, B.; Concellón, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4563-4564. (d) Barluenga, J. M.; Baragaña, B.; Alonso, A.; Concellón, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 969-970.

¹⁶⁰ (a) Barluenga, J. M.; Fernández-Simón, J. L.; Concellón, J. M.; Yus, M. *Synthesis* **1987**, 584-586. (b) Barluenga, J.; Concellón, J. M.; Fernández-Simón, J. L.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 536-537. (c) Barluenga, J.; Concellón, J. M.; Fernández-Simón, J. L.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1989**, 77-80.

¹⁶¹ (a) Matteson, D. S.; Sadhu, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 795-798. (b) Matteson, D. S.; Sadhu, K. M.; Peterson, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 810-819. (c) Brown, H. C.; Gupta, A. K.; Ragaishenvi, M. V.; Prasad, J. V. N. *Heterocycles* **1989**, *28*, 283-294. (d) Brown, H. C.; Phadke, A. S.; Bhat, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7845-7848. (e) Soundararajan, R.; Li, G.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8957-8960. (f) Soundararajan, R.; Li, G.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8961-8964.

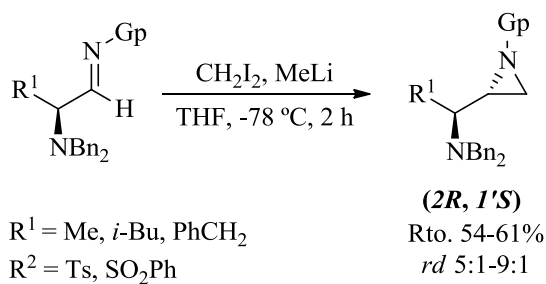
¹⁶² Onishi, T.; Hirose, N.; Takashi, N.; Masakazu, N.; Kunisuke, I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5883-5885.

¹⁶³ Savoia, D.; Alvaro, G.; Di Fabio, R.; Gualandi, A.; Fiorelli, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9373-9381.



Esquema 3.7: *Proceso de aziridinación promovido por yodometilítio*

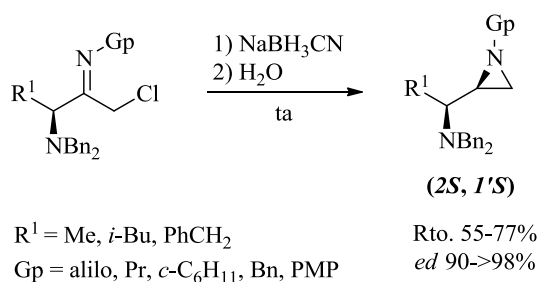
Empleando estas condiciones de reacción también fue posible sintetizar *anti*-aminoaziridinas enantiopuras derivadas de α -aminoaldehídos,¹⁴⁶ con rendimientos y diastereoselectividades moderadas, pero superiores a las previamente descritas en la bibliografía para dichos compuestos (Esquema 3.8).¹⁶⁴



Esquema 3.8: *Síntesis diastereoselectiva de anti-2-(1-dibencilaminoalquil)aziridinas*

¹⁶⁴ Reetz, M. T.; Lee, W. K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3119-3120.

Cabe decir que la metodología anteriormente mencionada complementa un método desarrollado con anterioridad en nuestro grupo de trabajo, gracias al cual fue posible acceder a *syn*-aminoaziridinas enantiopuras, por reducción de las correspondientes α -aminocetiminas (Esquema 3.9).¹⁶⁵ Las aziridinas se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos y con elevada o total diastereoselección.



Esquema 3.9: Síntesis diastereoselectiva de *syn*-2-(1-dibencilaminoalquil)aziridinas

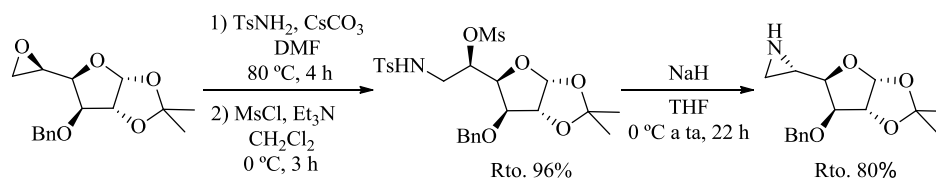
3.2.1.e.- Aziridinas derivadas de carbohidratos

La mayor parte de las rutas sintéticas que conducen a la formación de aziridinas derivadas de carbohidratos involucran procesos de sustitución nucleofílica intramolecular (S_N2). En general, se siguen metodologías complejas en varias etapas que requieren de tiempos de reacción largos y dan lugar a las correspondientes aziridinas con rendimientos globales moderados. En el Esquema 3.10 se muestra una ruta sintética que conduce a una tosilaziridina derivada de la D-glucosa.¹⁶⁶ Cabe decir que para sintetizar el epóxido de partida se requieren 5 pasos de reacción a partir del azúcar comercial.¹⁶⁷

¹⁶⁵ Concellón, J. M.; Riego, E.; Bernad, P. L.; García-Granda, S.; Forcén-Acebal, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2764-2768.

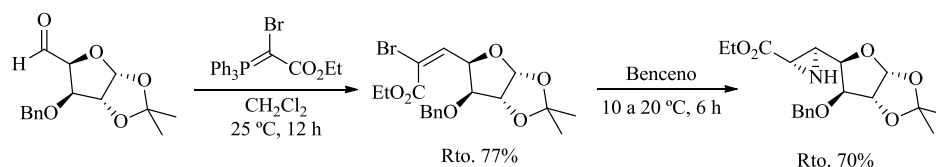
¹⁶⁶ Sureshkumar, D.; Gunasundari, T.; Ganesh, V.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2106-2117.

¹⁶⁷ En *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Academic Press, New York **1963**, vol. 2, p. 190.



Esquema 3.10: Síntesis de tosilaziridinas derivadas de la D-glucosa

A continuación, en el Esquema 3.11, puede verse un método de obtención de una aziridina carboxilato derivada de la D-glucosa, que se emplea como precursora para la obtención de alcaloides derivados de la piperidina y la pirrolidina, entre otros.^{148g,168} Teniendo en cuenta que la apertura nucleofílica de las aziridinas se ve altamente influenciada tanto por la configuración del azúcar de partida como por su flexibilidad conformacional, el proceso suele ser selectivo, dando lugar a uno de los isómeros posibles, como único producto.¹⁶⁹



Esquema 3.11: Síntesis de una aziridina carboxilato derivada de la D-glucosa

¹⁶⁸ Dhavale, D. D.; Kumar, K. S. A.; Chaudhuri, V. D.; Sharma, T.; Sabharwal, S. G.; Reddy, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3720-3726.

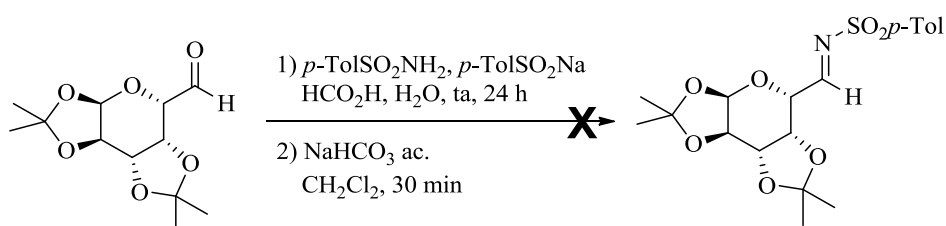
¹⁶⁹ (a) Kroutil, J.; Trnka, T.; Budesínský, M.; Cerný, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2449-2459. (b) Karban, J.; Kroutil, J.; Budesínský, M.; Sýkora, J.; Císarová, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6399-6406.

3.3.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como ya se ha indicado en la *Introducción*, las aziridinas derivadas de carbohidratos presentan un elevado interés desde el punto de vista sintético, ya que son precursoras de compuestos biológicamente activos que poseen actividad antiviral y antitumoral.¹⁴⁹ Teniendo esto en cuenta, y dado los escasos antecedentes bibliográficos referentes a la síntesis de las mismas, nos resultó interesante tratar de poner a punto una metodología que permitiera acceder, de manera sencilla y general, a aziridinas enantiopuras derivadas de azúcares. Para ello, decidimos llevar a cabo un procedimiento de adición de yodometillitio generado *in situ* a iminas, basándonos en la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en este tipo de procesos.¹⁴⁶

3.3.1.- Preparación de *N*-sulfonilaziridinas derivadas de carbohidratos¹⁷⁰

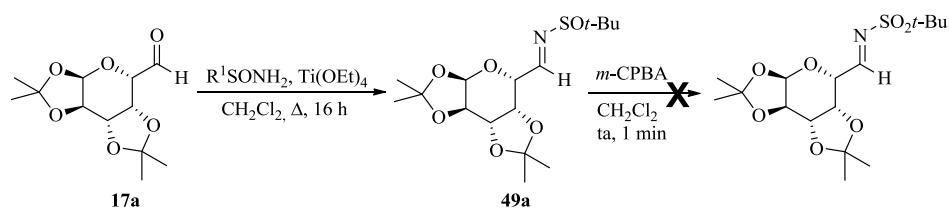
Puesto que la metodología que se pretende desarrollar, implica la preparación de iminas derivadas de azúcares, de análoga manera a lo descrito en *Capítulo 2*, tomamos como sustrato modelo el aldehído **17a**, derivado de la galactosa. Así, se procedió a la preparación de las correspondientes iminas, variando su grupo protector, con el objetivo de explorar la influencia de éste sobre en el proceso de aziridinación (adicción de yodometillito/heterociclación). De esta forma, se llevó a cabo la preparación de iminas con las que ya teníamos experiencia en la Tesis Doctoral. Para su elaboración se siguieron procedimientos descritos en la bibliografía. En este sentido, inicialmente se intentó llevar a cabo la preparación de la *N*-tosilimina derivada de la galactosa siguiendo un método análogo al empleado en la preparación de las iminas **1a-g**, utilizadas en la puesta a punto de los procesos *aza*-Henry.⁶⁴ Desafortunadamente, empleando las condiciones descritas, no fue posible acceder a la imina deseada (Esquema 3.12).



Esquema 3.12: Síntesis de la *N*-*p*-toluensulfonilimina derivada de **17a**

¹⁷⁰ Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Alvaredo, N.; Llavona, R.; García-Granda, S.; Díaz, M. R.; Soengas, R. G. *Synlett*, **2013**, 181-184.

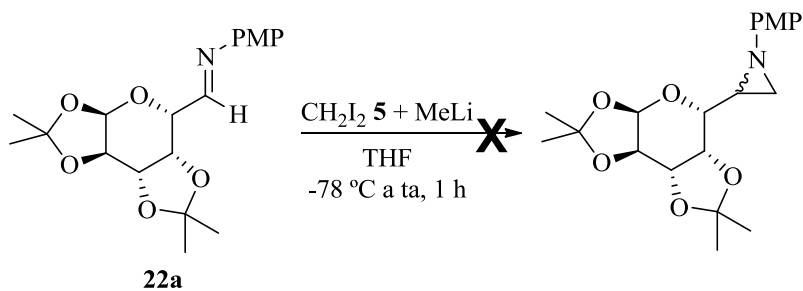
Insistiendo en la búsqueda de una metodología sintética que nos permitiera acceder a *N*-sulfoniliminas, nos planteamos, como ruta alternativa, la síntesis de la correspondiente sulfinilimina (siguiendo los métodos recogidos en la bibliografía)^{125,171} y su posterior oxidación con ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA). Bajo estas condiciones, aunque sí fue posible la síntesis de la correspondiente *N*-*tert*-butilsulfinilimina, el proceso de oxidación no permitió acceder a la imina buscada, obteniéndose un crudo de reacción complejo en el que se observaron productos de epimerización, además del aldehído de partida **17a**.



Esquema 3.13: Síntesis de la *N*-*tert*-butilsulfonilimina derivada de **17a**

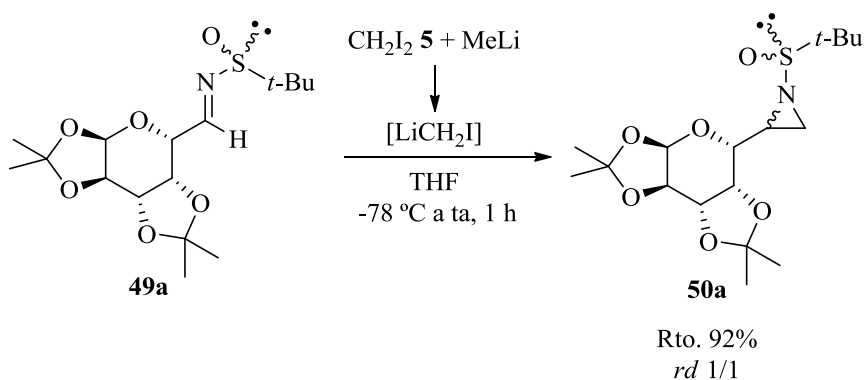
Ante la imposibilidad de preparar las sulfoniliminas y dado que teníamos experiencia en la utilización de *N*-*p*-metoxifeniliminas **22**, se eligió la imina **22a**, derivada de la galactosa, para llevar a cabo los primeros intentos de aziridinación. Según se ha mencionado anteriormente, la metodología de aziridinación que se siguió fue la que se había puesto a punto en nuestro grupo de investigación.¹⁴⁶ Así, cuando se adicionó MeLi (1.2 equiv.) sobre una disolución en THF seco de la imina **22a** (1.0 equiv.) y diyodometano **5** (1.5 equiv.) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ únicamente se detectó, como producto de reacción, la imina de partida inalterada **22a**, sin observarse productos derivados del proceso de adición de yodometilítio (Esquema 3.14).

¹⁷¹ Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278-1284.



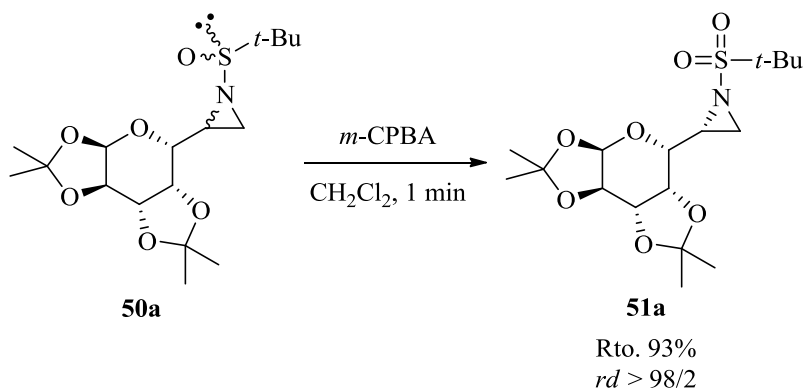
Esquema 3.14: Adición de yodometilítio a **22a**

La falta de reactividad de la *N*-PMP imina **22a** puso de manifiesto la necesidad de llevar a cabo el proceso de adición-1,2 empleando iminas que presentasen una mayor electrofilia. Puesto que el intento de preparación de las *N*-*tert*-butilsulfoniliminas entrañaba la síntesis de *N*-*tert*-butilsulfoniliminas (Esquema 3.13), nos planteamos llevar a cabo la adición de yodometilítio a estos sustratos. Así, cuando se adicionó MeLi (1.2 equiv.) sobre una disolución en THF seco de la sulfonilimina **49a** (1.0 equiv.) y diyodometano **5** (1.5 equiv.), fue posible aislar, tras 30 min de reacción a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 30 min adicionales a temperatura ambiente, la correspondiente aziridina **50a** con un rendimiento del 92% y como mezcla de diastereoisómeros en una relación aproximada de 1/1 (Esquema 3.15).



Esquema 3.15: Síntesis de la aziridina **50a**

Consecuentemente, y con objeto de conocer si la falta de diastereoselección era debida a la ausencia de estereocontrol durante la adición del anión yodometilítico a la imina, o por el hecho de utilizar una mezcla de diastereoisómeros de la sulfinilimina **49a**, se llevó a cabo la oxidación de la función sulfinilo a sulfonilo empleando ácido *meta*-cloroperbenzoico. Utilizando las condiciones descritas en la bibliografía para llevar a cabo dicha oxidación,¹²⁵ fue posible aislar la correspondiente *N-tert*-butilsulfonilaziridina **51a** con un rendimiento del 93% y como un único diastereoisómero.

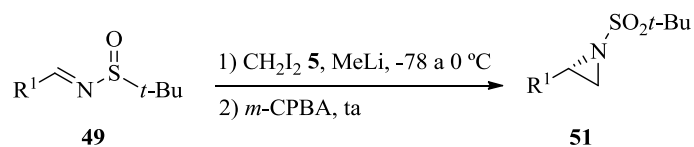


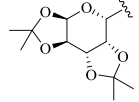
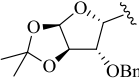
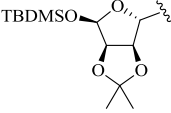
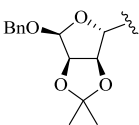
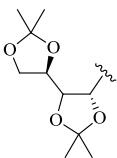
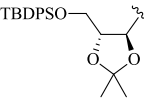
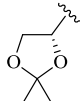
Esquema 3.16: Oxidación de **50a**

Este hecho experimental, nos permitió concluir con que la reacción tenía lugar con total diastereoselección, y la estereoquímica del grupo protector no tenía influencia alguna sobre el proceso de adición.

Una vez puesto a punto el proceso de aziridinación de iminas, consistente en un protocolo de adición-1,2/oxidación, se pasó a estudiar la generalidad de la reacción. Para ello, se prepararon distintas *N-tert*-butilsulfiniliminas **49** derivadas de carbohidratos y se emplearon las condiciones descritas en la síntesis de la aziridina **51a**. Un resumen de los resultados obtenidos se encuentra recogido en la siguiente tabla (Tabla 3.1).

Tabla 3.1: Síntesis de *N*-sulfonil aziridinas derivadas de carbohidratos 51



Entrada	49	51	R ¹	<i>rd</i> ^[a]	Rto. (%) ^[b]
1	49a	51a		>98/2	86
2	49b	51b		80:20	81
3	49c	51c		87:13	79
4	49d	51d		80:20	95
5	49e	51e		72:28	80
6	49f	51f		80:20	70
7	49g	51g		79:21	85

^[a] Relación de diastereoisómeros (*rd*) determinada en los crudos de reacción mediante ¹H-RMN (300 MHz).^[b] Rendimientos tras purificación mediante cromatografía de columna basados en los compuestos **49**.

Como puede verse en la Tabla 3.1 la metodología resultó ser general. Así fue posible llevar a cabo el proceso de aziridinación con una gran variedad de iminas derivadas de hidratos de carbono. En todos los casos, se obtuvieron las correspondientes aziridinas con buenos rendimientos (> 70%).

La estructura de las aziridinas **51a-g** fue determinada mediante el análisis de los datos extraídos de los correspondientes espectros ^1H -RMN (300 MHz), ^{13}C -RMN (75 MHz) y HRMS. También se llevaron a cabo experimentos bidimensionales (HSQC y HMBC) para la correcta asignación de determinadas señales.

Las *N*-sulfonilaziridinas **51** fueron obtenidas como mezclas de diastereoisómeros en relaciones comprendidas entre 72:28 y >98/2, determinadas mediante el análisis de los espectros ^1H -RMN (300 MHz) de los correspondientes crudos de reacción. La configuración absoluta del estereoisómero mayoritario de la aziridina **51d** se estableció mediante el correspondiente análisis de difracción de Rayos X de monocristal (Figura 7). La configuración absoluta del resto de aziridinas **51** se determinó por analogía. La diastereoselectividad con la que tiene lugar esta reacción se explicará convenientemente en la correspondiente *Propuesta Mecánica* y atiende a un proceso de adición-1,2 a través de un modelo no quelado o tipo Felkin-Ahn.

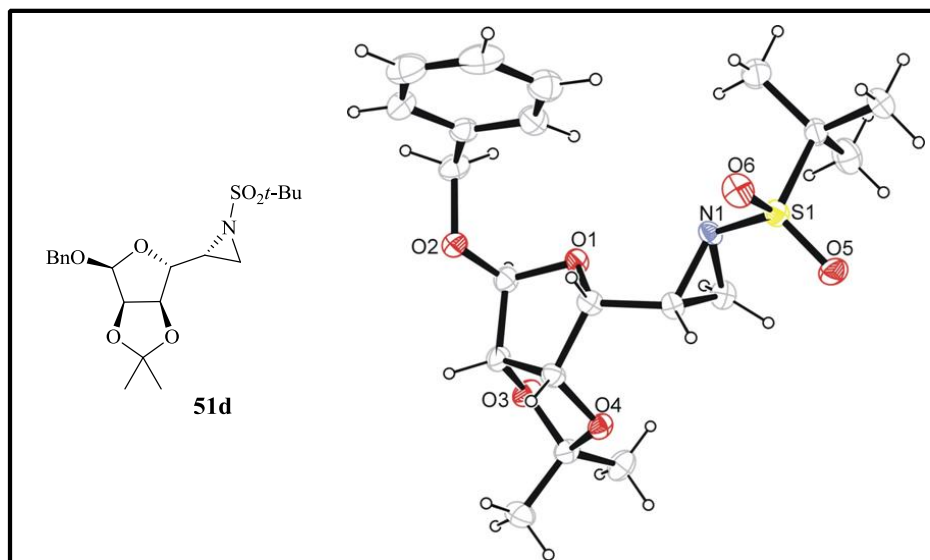


Figura 7: Estructura de Rayos X para el compuesto **51d**¹⁷²

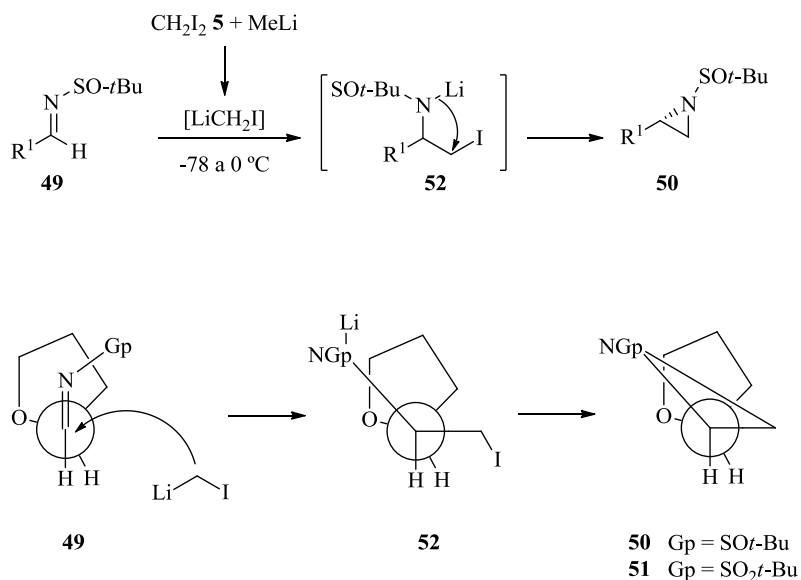
3.3.2.- Propuesta mecanística

La síntesis de las aziridinas **51** puede explicarse asumiendo un proceso de adición de yodometillitio, generado *in situ*, al grupo carbonílico (función imina), dando lugar al correspondiente amiduro **52** que sufriría un proceso de heterociclación intramolecular espontánea para dar lugar a las aziridinas finales **51** (Esquema 3.17).

Como ya se ha indicado, en vista de los resultados estereoquímicos obtenidos tras la asignación de la configuración absoluta por difracción de rayos X, la adición de yodometillitio a la imina tendría lugar siguiendo un modelo no quelado o Felkin-Ahn. Así, el ataque del nucleófilo al centro electrofílico tendría lugar de manera antiperiplanar al sustituyente más voluminoso. En este

¹⁷² CCDC 900247 contiene la información cristalográfica para el compuesto **50d**. Esta información se puede obtener libremente vía: (ver referencia 127).

sentido, la aproximación del yodometililitio **5** se produciría por la cara menos impedida (cara *si*) estando el grupo más voluminoso en una disposición *anti*, según se muestra en el siguiente esquema (Esquema 3.17). La oxidación de las sulfinilaziridinas **50**, empleando ácido *m*-cloroperbenzoico, conduciría, finalmente, a las *N*-sulfonilaziridinas **51** como productos de reacción.



Esquema 3.17: Propuesta mecanística

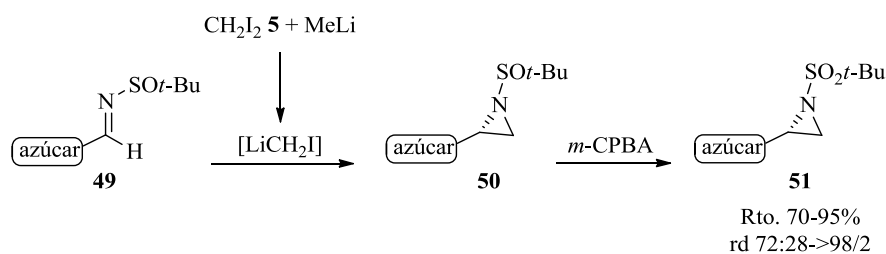
Para finalizar, y a modo de conclusiones, se puede indicar que se ha desarrollado una nueva metodología sencilla, rápida y general que permite acceder a *N*-sulfonilaziridinas derivadas de carbohidratos, a través de un protocolo de adición de yodometililitio a distintas iminas y posterior oxidación con *m*-CPBA. Este proceso tuvo lugar con buenos rendimientos y diastereoselectividades entre moderadas y muy buenas, conservando la información quiral en los sustratos de partida. La obtención del diastereoisómero mayoritario pudo explicarse a través de un modelo no quelado

o Felkin-Ahn. La determinación de la configuración absoluta de los productos **51** fue llevada a cabo por difracción de rayos X.

3.3.3.- Resumen y conclusiones

Un resumen gráfico de lo expuesto en este capítulo se muestra en el Esquema 3.18. A modo de conclusiones, se puede indicar que:

- Se ha descrito una metodología sencilla, rápida y general que permite acceder a *N*-sulfonilaziridinas derivadas de carbohidratos en condiciones de reacción muy suaves.
- Se ha propuesto un mecanismo que permite justificar el proceso de aziridinación llevado a cabo.



Esquema 3.18: Síntesis de *N*-Sulfonilaziridinas derivadas de carbohidratos

CAPÍTULO 4

REACCIONES DE ACOPLAMIENTO REDUCTIVO DE SISTEMAS π PROMOVIDAS POR DIYODURO DE SAMARIO: SÍNTESIS DE α -HIDROXICETONAS

4.1.- INTRODUCCIÓN

Las α -hidroxicetonas y sus derivados son compuestos de gran interés en síntesis orgánica ya que forman parte de la estructura de productos naturales con actividad biológica, tales como azúcares, feromonas, terpenos y alcaloides.¹⁷³ Además, se utilizan en la preparación de diversos antibióticos.¹⁷⁴ Los métodos sintéticos que permiten obtener α -hidroxicetonas se basan, fundamentalmente,

¹⁷³ Fieser, L. F.; Fieser, M. en *Steroids: Reinhold Publishing*, New York, **1959**, p. 600. (b) *Natural Products Chemistry*, (Eds.: Nakanishi, K.; Goto, T.; Ito, S.; Natori, S.; Nozoe, S.), Kodansha/Academic Press, New York, **1974**, vol. 1, p. 421. (c) Arcamone, F. *Top. Antibiot. Chem.*, (Ed.: Sammes, P. G.), Hasled Press, New York, **1978**, vol. 2, p. 102. (d) Paterson, I.; Wallace, D. J.; Cameron, J. C. *Synthesis* **1998**, 639-652.

¹⁷⁴ (a) Girijavallabhan, V. M.; Ganguly, A. K.; Pinto, P. A.; Sarre, O. Z. *BioMed. Chem. Lett.* **1991**, 1, 349-352. (b) Konosu, T.; Miyaoka, T.; Tajima, Y.; Oida, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 2241-2246.

en el empleo de enol éteres¹⁷⁵ y enolatos,¹⁷⁶ así como en protocolos de oxidación de olefinas.¹⁷⁷ Dada su importancia, la puesta a punto de una metodología sencilla y general para sintetizar α -hidroxicetonas podría resultar de interés. Por ello, nos pareció oportuno tratar de desarrollar un método que permitiese acceder a la mencionada familia de compuestos empleando para ello una metodología de acoplamiento pinacolínico promovida por diyoduro de samario. Cabe destacar que el SmI_2 es un reactivo ampliamente utilizado en el acoplamiento pinaconílico de un amplio número de compuestos carbonílicos.¹⁷⁸

En la primera parte de este capítulo se realizará una revisión de los antecedentes bibliográficos relacionados con los procesos de acoplamiento reductivo de sistemas π promovidos por SmI_2 .

Por otro lado, en la segunda parte, se presentarán los resultados experimentales obtenidos.

¹⁷⁵ (a) Takai, T.; Yamada, T.; Rhode, O.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, 281-284. (b) Hashiyama, T.; Morikawa, K.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5067-5068.

¹⁷⁶ (a) Davies, F. A.; Sheppard, A. C.; Chen, B. -C.; Haque, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6679-6690. (b) Guertin, K. R.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 715-718. (c) Adam, W.; Fell, R. T.; Stegmann, V. R.; Saha-Möller, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 708-714.

¹⁷⁷ (a) Miescher, K.; Schmidlin, J. *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1840-1847. (b) Brain, E. G.; Cassidy F.; Lake, A. W.; Cox, P. J.; Sim, G. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 497-498. (a) Baskara, S.; Das, J.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5182-5184. (b) Takai, T.; Yamada, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, 1499-1502.

¹⁷⁸ (a) Namy, J. -L.; Soupe, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 765-766. (b) Molander, G. A.; Kenny, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2132-2134. (c) Fürstner, A.; Csuk, R.; Rohrer, C.; Weidmann, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 1729-1734. (d) Molander, G. A.; Kenny, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8236-8246. (e) Akane, N.; Kanagawa, Y.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *Chem. Lett.* **1992**, 2431-2434. (f) Adinolfi, M.; Barone, G.; Iadonisi, A.; Mangoni, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2021-2024.

4.2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Dado que en este capítulo se presenta una metodología de acoplamiento reductivo, promovida por SmI_2 , a continuación, se resumirán los antecedentes bibliográficos más relevantes relacionados con este tipo de procesos.

4.2.1.- Reacciones de acoplamiento reductivo de sistemas π

Cabe decir que el SmI_2 es un reactivo ampliamente utilizado para llevar a cabo reacciones de acoplamiento pinacolínico entre aldehídos, cetonas e iminas. De esta manera, el radical cetilo generado tras la reacción entre el compuesto carbonílico y diyoduro de samario, puede acoplarse dando lugar a 1,2-dioles o a 1,2-diaminas. A su vez, cabe mencionar que también se encuentra recogida en la bibliografía la adición de radicales cetilo, derivados de compuestos carbonílicos, a sistemas insaturados. A continuación, y sin ánimo de ser

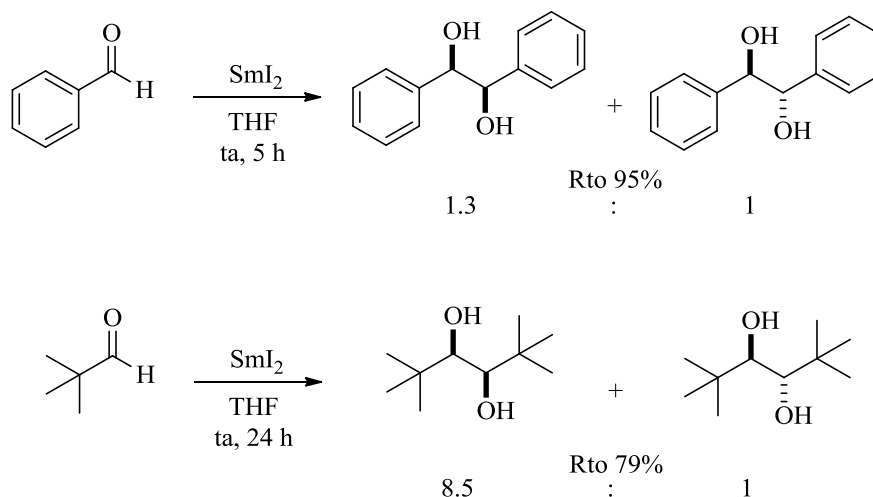
exhaustivos, se comentarán las metodologías más destacadas dentro de los procesos de acoplamiento reductivo de sistemas π promovidos por diyoduro de samario.

4.2.1.a.- Acoplamiento pinacolínico de aldehídos

La reacción de acoplamiento pinacolínico clásica, descubierta hace más de 150 años,¹⁷⁹ se ha convertido en una importante herramienta sintética para la formación de enlaces C-C.⁴¹ El acoplamiento reductivo de dos compuestos carbonílicos supone una valiosa alternativa a la dihidroxilación de alquenos, promovida por Os(OEt)₄, y permite un rápido acceso a 1,2-dioles. El diyoduro de samario es uno de los reactivos más populares para llevar a cabo este tipo de reacciones. Cabe mencionar que si se emplean aldehídos sencillos se obtienen mezclas de diastereoisómeros (*eritro/treo*) con muy bajo estereocontrol^{41a} (Esquema 4.1). Este problema fue resuelto al emplear aldehídos más impedidos estéricamente. En el siguiente esquema se muestra como el acoplamiento pinacolínico del benzaldehído condujo a una mezcla de diastereoisómeros, sin embargo, cuando se utilizó 2,2-dimetilpropanal se obtuvieron los correspondientes dioles en una relación de diastereoisómeros de 8.5/1 (Esquema 4.1).¹⁸⁰

¹⁷⁹ Fittig, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *110*, 23-45.

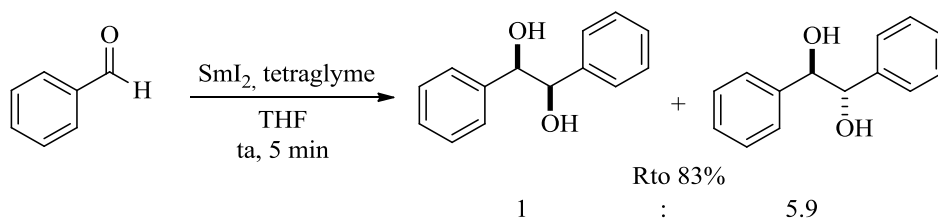
¹⁸⁰ Christensen, T. B.; Riber, D.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup T. *Chem. Commun.* **1999**, 2051-2052.



Esquema 4.1: Acoplamiento pinacólico promovido por SmI_2

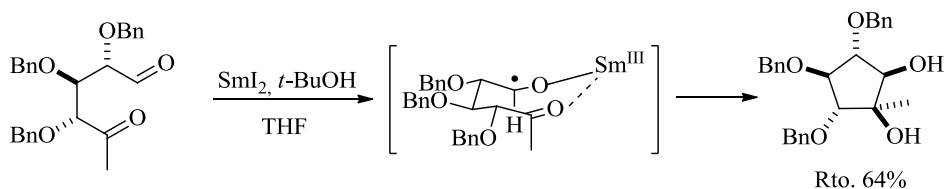
Han sido muchos los esfuerzos dirigidos a incrementar la estereoselectividad de los procesos de acoplamiento pinacólico. En este sentido, Skrydstrup y col. soslayaron este problema empleando tetraglyme (tetraetilenglicol dimetiléter) como aditivo. Con estas condiciones fue posible acceder al producto de acoplamiento pinacólico en una relación diastereoisómerica de 1/5.9 y un excelente rendimiento (Esquema 4.2).^{41a,181}

¹⁸¹ Pedersen, H. L.; Christensen, T. B.; Enemaerke, R. J.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 565-572.



Esquema 4.2: Acoplamiento pinacolínico promovido por SmI_2 /tetraglyme

Finalmente, cabe destacar que la reacción de acoplamiento pinacolínico también puede tener lugar de forma intramolecular, lo que permite acceder a dioles con elevada diastereoselectividad, ya que, como se muestra en el Esquema 4.3, estos procesos transcurren a través de estados de transición rígidos. Este hecho permite controlar el curso estereoquímico de la reacción.¹⁸²



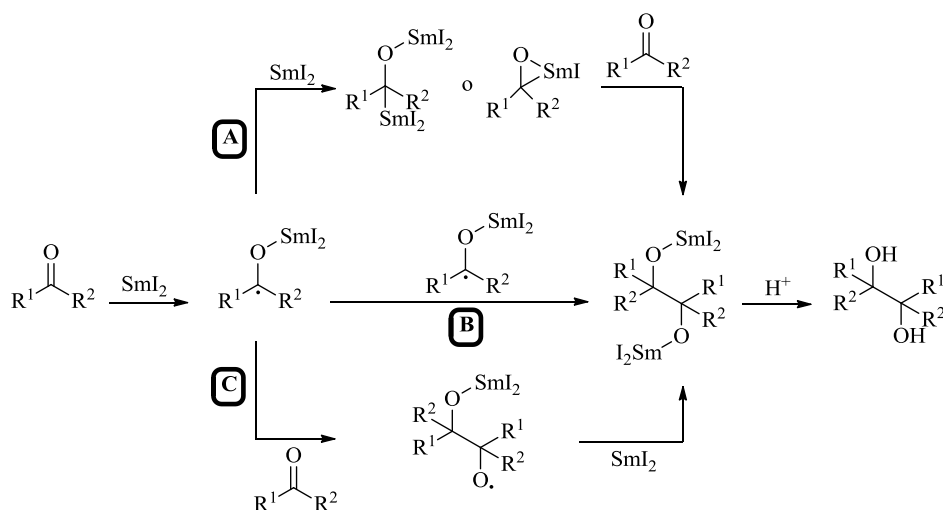
Esquema 4.3: Acoplamiento pinacolínico intramolecular

En lo referente a los aspectos mecanísticos de este proceso, como es bien sabido, el diioduro de samario actúa como agente de transferencia monoeléctrica generando una especie radicalaria. La forma en la que este radical evoluciona ha sido objeto de estudio y discusión desde la aparición de dicho reactivo y se han postulado tres opciones diferentes (Esquema 4.4).¹⁸³

¹⁸² Adinolfi, M.; Barone, G.; Iadosini, A.; Mangoni, L.; Manna, R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11767-11780.

¹⁸³ Procter, D. J.; Flowers, II, R. A.; Skrydstrup, T. en *Organic Synthesis Using Samarium Diodide. A practical Guide*, Royal Society of Chemistry Publishing, UK, **2010**, p. 69.

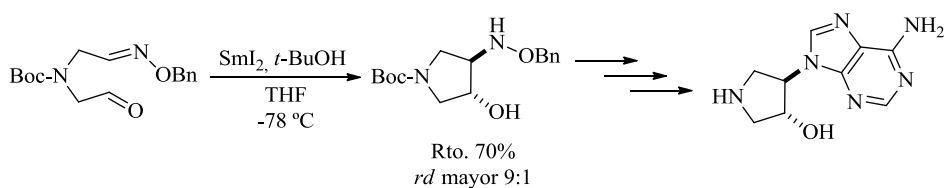
Inicialmente, tras adicionar 1.0 equiv. de SmI_2 al compuesto carbonílico se generaría un anión radical, el cual puede evolucionar a través de tres vías (**A**, **B** y **C**). En la vía **A**, tras una segunda transferencia electrónica promovida por un equivalente adicional de SmI_2 , se generaría un compuesto organosamárico intermedio que se añadiría a un segundo equivalente de compuesto carbonílico accediéndose así al correspondiente diol (después de la hidrólisis). Por otro lado, a través de la vía **B**, la formación del diol se postula en base a un acoplamiento radicalario directo. Finalmente, y a través del mecanismo propuesto en la vía **C**, el radical se añadiría directamente a un segundo equivalente de compuesto carbonílico generando una nueva especie radicalaria, muy reactiva, que se reduciría inmediatamente por acción de un equivalente adicional de SmI_2 .



Esquema 4.4: Mecanismo acoplamiento pinacólico

4.2.1.b.- Acoplamiento pinacólico de éteres de oxima e iminas

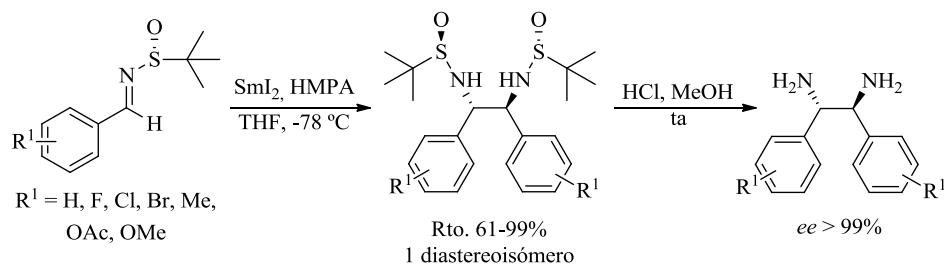
El acoplamiento pinacólico mixto entre iminas y aldehídos se utiliza habitualmente para la preparación de aminoalcoholes vecinales. A continuación se muestra un ejemplo que implica un acoplamiento pinacólico intramolecular entre un aldehído y un éter de oxima. Cabe destacar que este proceso resultó ser muy eficaz, ya que fue posible acceder al correspondiente aminoalcohol con un buen control estereoquímico ($rd >9/1$) y con alto rendimiento (70%). Esta reacción de acoplamiento ha sido utilizada dentro de una ruta sintética para acceder a un análogo de adenosina (Esquema 4.5).¹⁸⁴



Esquema 4.5: Acoplamiento pinacólico mixto

En el Esquema 4.6 se presenta un método de síntesis de diaminas vecinales a partir de una reacción de homoacoplamiento pinacólico entre *N*-*tert*-butilsulfinilimas. El proceso tiene lugar promovido por una mezcla SmI_2/HMPA y cabe mencionar que es posible acceder a las citadas diaminas, de forma enantiopura, con buenos rendimientos.^{65b}

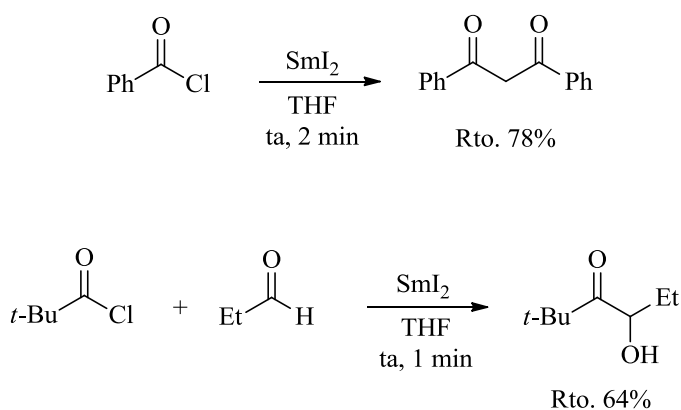
¹⁸⁴ Miyabe, H.; Kanehira, K.; Kume, H.; Kandori, H.; Naito, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5883-5892.



Esquema 4.6: Homoacoplamiento de iminas promovido por SmI_2/HMPA

4.2.1.c.- Acoplamiento de cloruros de ácido

Los cloruros de ácido reaccionan con SmI_2 dando lugar a radicales acilo que pueden acoplarse para formar dicetonas o reaccionar con compuestos carbonílicos, generando hidroxicetonas.¹⁸⁵ Un ejemplo de ello se muestra en el siguiente esquema (Esquema 4.7).^{185b}



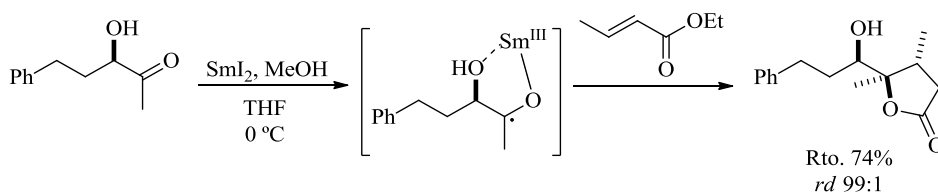
Esquema 4.7: Acoplamiento de cloruros de ácido promovido por SmI_2

¹⁸⁵ (a) Girard, P.; Couffignal, R.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3959-3960. (b) Collin, J.; Namy, J. -L.; Dallemer, F.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3118-3122. (c) Ruder, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2621-2624.

En este ejemplo es destacable, una vez más, la elevada eficacia y generalidad del diyoduro de samario, en el sentido de que los productos fueron aislados con buenos rendimientos, independientemente de la naturaleza alifática o aromática de los cloruros de ácido de partida.

4.2.1.d.- Adición de radicales cetilo a sistemas insaturados

Los procesos de adición de radicales derivados de compuestos carbonílicos a alquenos representan una de las metodologías de formación de enlaces C-C, promovidas por SmI_2 , más ampliamente estudiadas.¹⁸⁶ Al igual que ocurre con otras muchas transformaciones impulsadas por este reactivo, suele ser necesario adicionar aditivos o codisolventes (fuentes de protones o HMPA) para aumentar la eficiencia de los procesos de acoplamiento en términos de estereoselectividad y rendimiento (Esquema 4.8).

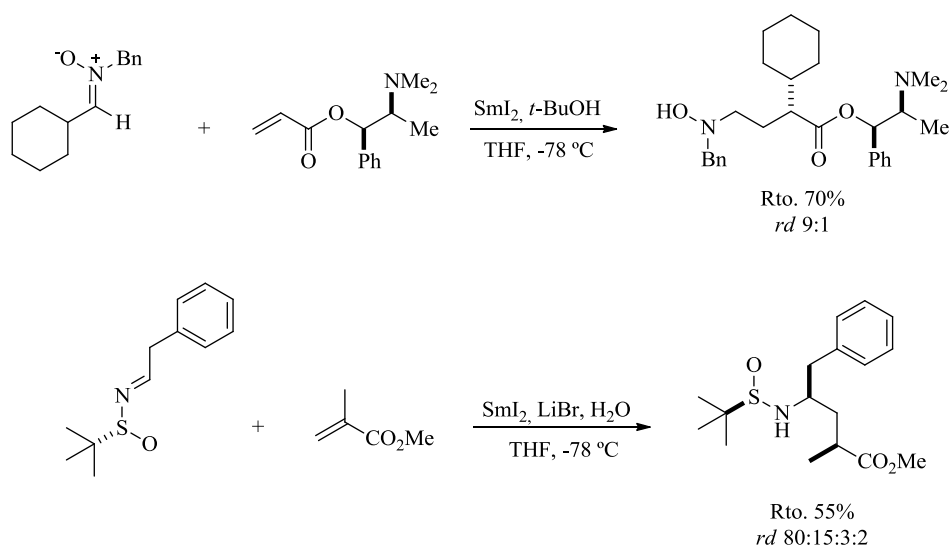


Esquema 4.8: Adición de radicales cetilo derivados de cetonas a dobles enlaces

¹⁸⁶: (a) Fukuzawa, S.; Nakanishi, A.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 624-625. (b) Fukuzawa, S.; Nakanishi, A.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1669-1675. (c) Molander, G. A.; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3132-3139 (d) Kawatsura, M.; Matsuda, F.; Shirahama, H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6900-6901. (e) Fukuzawa, K.; Seki, K.; Tatsuzawa, M.; Mutoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1482-1483. (f) Merlic, C. A.; Walsh, J. C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2265-2274. (g) Kerrigan, N. J.; Hutchison, P. C.; Heightman, T. D.; Procter, D. J. *Chem. Commun.* **2003**, 1402-1403. (h) Kerrigan, N. J.; Hutchison, P. C.; Heightman, T. D.; Procter, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2476-2482. (i) Nicolau, K. C.; Li, A.; Edmonds, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7086-7090.

En el Esquema 4.8, se muestra cómo el radical cetilo, generado a partir de una α -hidroxicetona enantiopura, es capaz de adicionarse a un aceptor Michael (un éster α,β -insaturado), dando lugar al correspondiente compuesto cíclico (una lactona) con alto rendimiento (74%) y estereoselectividad (99:1).

Más recientemente, han sido recogidos en la bibliografía procesos de adición de radicales cetilo derivados de iminas y nitronas a sistemas insaturados (aceptores Michael).¹⁸⁷ En el siguiente esquema (Esquema 4.9) se presentan algunos de los ejemplos más relevantes.^{187a,f}



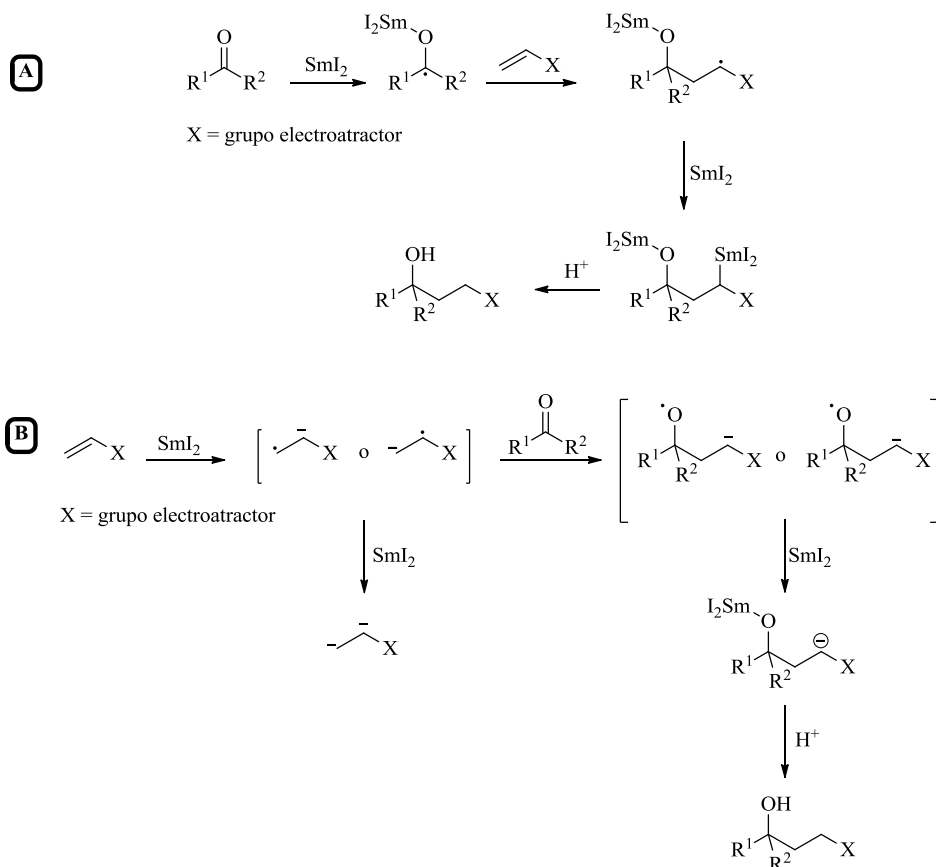
Esquema 4.9: Adición de radicales cetilo derivados de iminas o nitronas a dobles enlaces

¹⁸⁷ (a) Riber, D.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 229-231. (b) Masson, G.; Cividino, P.; Oy, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2265-2268. (c) Johannesen, S. A.; Albu, S.; Hazell, R. G.; Skrydstrup, T. *Chem. Commun.* **2004**, 1962-1963. (d) Desvergnès, S.; Py, S.; Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1459-1462. (e) Peltier, H. M.; McMahon, J. P.; Patterson, A. W.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16018-16019. (f) Cividino, P.; Py, S.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 485-493.

En todos los casos que se muestran en el esquema anterior puede observarse que se trata de métodos sencillos y generales que permiten obtener compuestos con un elevado interés sintético y con un buen estereocontrol.

Cabe destacar que los alquenos deficitarios en densidad electrónica, tales como acrilatos, acrilamidas y acrilonitrilos, son los reactivos que mejor resultado dan en procesos de acoplamiento con compuestos carbonílicos. Desde el punto de vista mecanístico, el primer paso de estas reacciones consistiría en la formación de un anión radical, por reducción del correspondiente aldehído o cetona con SmI_2 (1.0 equiv.). Posteriormente, tendría lugar la adición del mencionado radical al doble enlace del compuesto insaturado, generándose un nuevo intermedio radical que se reduciría por acción de un equivalente adicional de SmI_2 . La reducción del radical, conduciría a un anión enolato que, tras un proceso de hidrólisis, conduciría a los productos finales (**A**, Esquema 4.10). Aunque el mecanismo anteriormente detallado ha sido aceptado durante mucho tiempo, en los últimos años se ha propuesto un mecanismo alternativo (**B**, Esquema 4.10). Éste, se basaría en una reducción inicial del doble enlace por acción del SmI_2 para, posteriormente, producirse la adición (aniónica o radicalaria) al correspondiente compuesto carbonílico.¹⁸⁸

¹⁸⁸ Procter, D. J.; Flowers, II, R. A.; Skrydstrup, T. en *Organic Synthesis Using Samarium Diodide. A practical Guide*, Royal Society of Chemistry Publishing, UK, **2010**, p. 83.

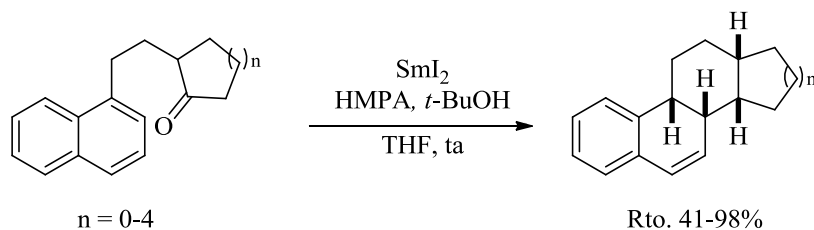


Esquema 4.10: Mecanismo de adición de radicales cetilo a sistemas insaturados

Además de lo descrito hasta el momento para la adición de radicales cetilo a sistemas α,β -insaturados, es destacable que los compuestos de naturaleza aromática pueden ser utilizados como aceptores de radicales.¹⁸⁹ Así, en el siguiente esquema (Esquema 4.11) se muestra un ejemplo en el cual se

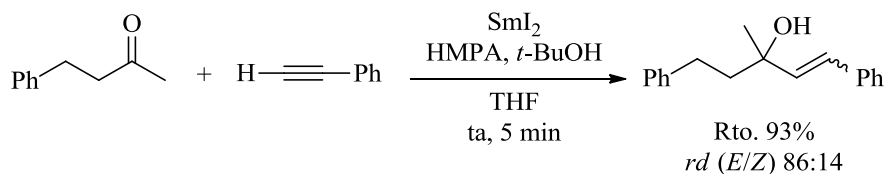
¹⁸⁹ Schmalz, H. -G.; Siegel, S.; Bats, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2383-2385. (b) Gross, S.; Reissig, H. -U. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4305-4307. (c) Aulenta, F.; Berndt, M.; Brüdgam, I.; Hartl, H.; Sörgel, S.; Reissig, H. -U. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6047-6062.

genera un sistema policíclico a través de un proceso en cascada, con rendimientos y selectividades variables, dependientes de la estructura del sustrato.



Esquema 4.11: Adición intramolecular de radicales cetilo a dobles enlaces de sistemas aromáticos

Finalmente, es importante mencionar que también se encuentran recogidos en la bibliografía algunos ejemplos de adición de radicales derivados de compuestos carbonílicos a triples enlaces.¹⁹⁰ En el Esquema 4.12 se muestra un ejemplo en el que el SmI_2 , en presencia de una mezcla HMPA/*t*-BuOH, es capaz de promover el acoplamiento reductivo de una cetona con un alquino. El producto final se obtiene con alto rendimiento y elevada (*E*)-estereoselección.



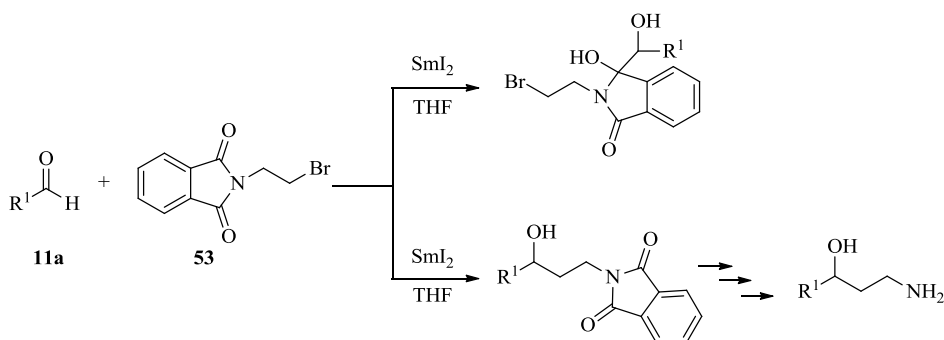
Esquema 4.12: Adición de radicales cetilo derivados de cetonas a triples enlaces

¹⁹⁰ Inanaga, J.; Katsuki, J.; Ujikawa, O.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4921-4924.

Como resumen de estos *Antecedentes Bibliográficos*, y a modo de conclusiones, se podría indicar que el SmI_2 es un excelente reactivo para promover procesos de acoplamiento pinacolínico entre compuestos carbonílicos. Además, cabe decir que no existen otros reactivos capaces de llevar a cabo procesos de acoplamiento reductivo de compuestos carbonílicos con sistemas insaturados con la eficiencia, versatilidad y grado de estereoselección con los que lo hace el SmI_2 . Teniendo en cuenta que una parte de los objetivos de nuestro grupo de investigación es el de desarrollar nuevas metodologías sintéticas empleando diyoduro de samario, nos propusimos como reto en el cuarto y último capítulo de esta Tesis Doctoral, buscar una nueva metodología que implicara procesos de acoplamiento pinacolínico. En este sentido, se estudió la reactividad de la *N*-2-bromoetilftalimida (un compuesto altamente funcionalizado) con distintos aldehídos, en presencia de SmI_2 . Un resumen de los resultados obtenidos se describirá a continuación en la *Discusión de Resultados*.

4.3.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como ya se ha indicado en la *Introducción*, el objetivo que nos marcamos al inicio de la investigación que constituye este cuarto capítulo, fue el de desarrollar un proceso de acoplamiento pinacolínico, promovido por SmI_2 , entre un sustrato comercialmente accesible y altamente funcionalizado, la *N*-2-bromoetilftalimida **53**, y distintos aldehídos **11**. La reacción en condiciones Barbier entre ambos compuestos podría conducir a los correspondientes 1,2-dioles, derivados de la ftalimida y aldehídos, o bien a productos derivados de la adición de la unidad *N*-2-bromoetilftalimida a los aldehídos, que permitiría posteriormente acceder a los correspondientes β -aminoalcoholes tras una elaboración del resto ftalimida (Esquema 4.13).

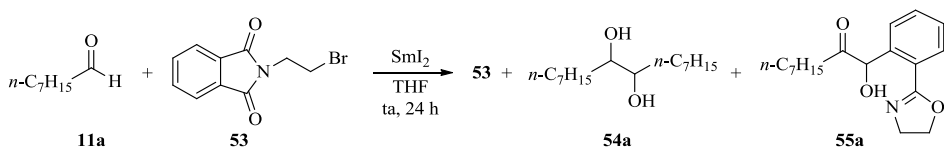


Esquema 4.13: Posibilidades sintéticas de la reacción promovida por SmI_2 entre *N*-2-bromoetilftalimida y aldehídos

4.3.1.- Acoplamiento pinacolínico entre aldehídos y *N*-2-bromoetilftalimida: Síntesis de α -hidroxicetonas

Como ha sido habitual durante el desarrollo de esta Tesis Doctoral, en las primeras pruebas experimentales, se empleó un sustrato modelo con objeto de estudiar condiciones de reacción y llevar a cabo la optimización del proceso. Con este fin se utilizó el octanal **11a**.

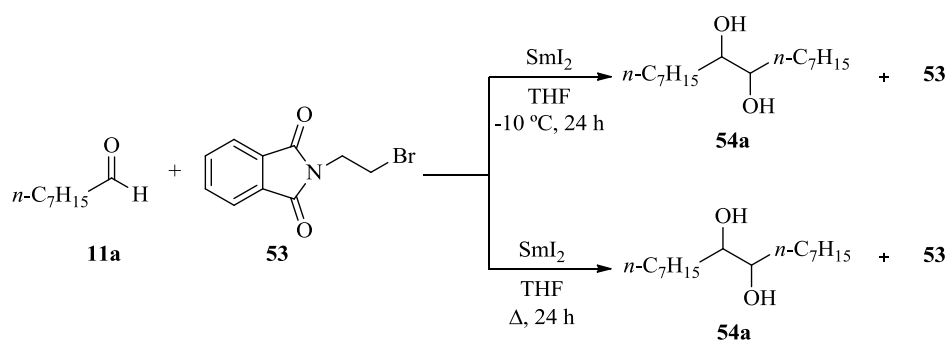
Así, cuando a una disolución de **11a** (1.0 equiv.) y *N*-2-bromoetilftalimida **53** (1.0 equiv.) en THF seco, se adicionaron 2.0 equiv. de SmI_2 , fue posible aislar, tras 24 h de reacción a temperatura ambiente, una mezcla de varios compuestos entre los que fue posible identificar productos partida **11a** y **53**, el 1,2-diol **54a** derivado de la pinacolización del octanal **11a**, y la α -hidroxicetona **55a** como producto minoritario (~ 20%) (ver Esquema 4.14).



Esquema 4.14: Primeras pruebas

Desde el punto de vista sintético, la obtención de la α -hidroxicetona **55a** nos pareció muy interesante. Cabe decir que las α -hidroxicetonas, como hemos comentado anteriormente, presentan un gran interés en química orgánica ya que forman parte de la estructura de productos naturales con actividad biológica¹⁷³ y se utilizan en la preparación de diversos antibióticos.¹⁷⁴ En este sentido, tratamos de encontrar las condiciones de reacción que nos permitiesen acceder a los sustratos **55** con rendimientos aceptables.

Una de las primeras condiciones estudiadas, fue una variación de la temperatura. Así cuando a una mezcla formada por la ftalimida **53** (1.0 equiv.) y **11a** (1.0 equiv.) se adicionaron 2.0 equiv. de SmI_2 y la mezcla de reacción se llevó a reflujo o a -10°C durante 24 h, en ambos casos, únicamente se aisló el producto de acoplamiento pinacolínico **54a**, junto con el producto de partida **53** (Esquema 4.15).

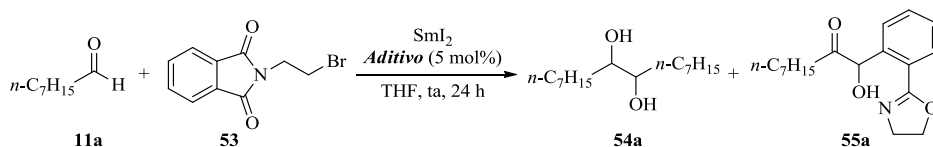


Esquema 4.15: Influencia de la temperatura

Es ampliamente conocido que la reactividad del diyoduro de samario puede ser modulada por la adición de distintos codisolventes o aditivos. Entre los codisolventes más habituales se encuentra la HMPA. Por tratarse de un compuesto altamente tóxico preferimos obviar su utilización. Los aditivos más comúnmente utilizados son sales inorgánicas como FeCl_3 , NiI_2 y NaI . Debido a que nuestro grupo de investigación posee una amplia experiencia en la

utilización de estas sales como aditivos,⁵¹ nos propusimos estudiar su efecto en el proceso descrito en el Esquema 4.14. En la siguiente Tabla (Esquema 4.1), se muestra un resumen de los resultados obtenidos.

Tabla 4.1: Estudio de la influencia de aditivos en la síntesis de la α -hidroxicetona **55a**



Entrada	Aditivo	54a/55a ^[a]	Rto. (%) ^[b]
1	<i>Sin aditivo</i>	3.7/1	20
2	FeCl_3 (5 mol%)	4/1	18
3	NaI (5 mol%)	1.2/1	37
4	NiI_2 (5 mol%)	1/6	75
5	NiI_2 (1 mol%)	1/6	76

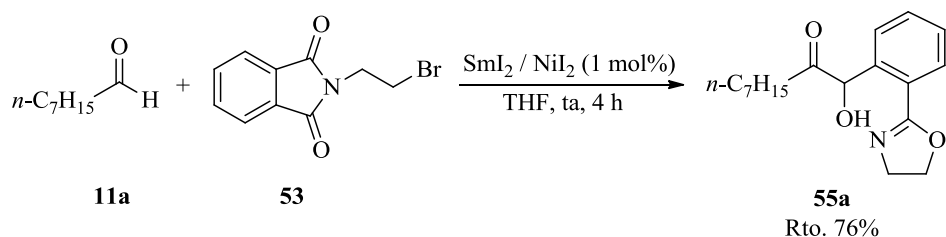
^[a] Relación de productos **54a/55a** determinada en los crudos de reacción mediante $^1\text{H-RMN}$ (300MHz). ^[b] Rendimiento de **55a**, basado en el aldehído **11a** de partida después de purificación por columna cromatográfica.

A la vista del estudio mostrado en la Tabla 4.1 se podría indicar que cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de 5 mol% de FeCl_3 , se aisló un crudo de reacción con una relación de productos muy similar a la obtenida cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia del aditivo. Por otra parte, la adición de NaI condujo a una mezcla de productos en la que se observó un incremento en la cantidad del producto **55a**, aunque la relación **54a/55a** resultó ser cercana a 1/1. Sólo cuando se adicionó diyoduro de níquel (Tabla 4.1,

entrada 4) se observó un importante incremento en la cantidad del producto buscado, pasando a obtener una relación **54a/55a** de 1/6 y un rendimiento del 75% para el producto **55a**.

Habiendo observado que el aditivo más adecuado para llevar a cabo la síntesis de α -hidroxicetonas resultó ser el NiI_2 , como siguiente objetivo nos planteamos ver la influencia de la cantidad del mencionado aditivo en el proceso. En este sentido, cuando se disminuyó la cantidad de yoduro de níquel de 5 mol% a 1 mol%, no se observaron diferencias significativas en términos de rendimiento o de relación de productos **54a/55a** por lo que la utilización de 1 mol% de NiI_2 nos pareció más interesante en lo que se refiere a la economía del proceso. Finalmente nos propusimos disminuir los tiempos de reacción. Inicialmente la reacción se dejaba agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Para optimizar el tiempo de reacción, se llevó a cabo un seguimiento cromatográfico por TLC (hexano/AcOEt 3:1). Tras 4 h de reacción se había observado que el aldehído de partida había desaparecido completamente por lo que se concluyó con que 4 h era un tiempo suficiente, en lugar de las 24 h utilizadas en las primeras pruebas.

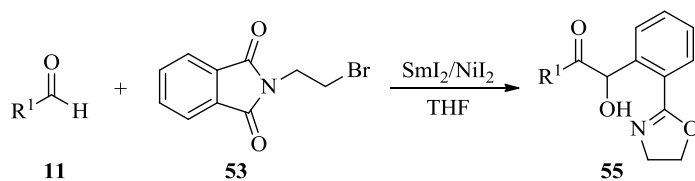
Tras el estudio realizado, a modo de resumen, podría decirse que las mejores condiciones encontradas fueron aquellas en las que sobre una disolución del aldehído **11a** (1.0 equiv.) y *N*-2-bromoetilftalimida **53** (1.0 equiv.) en THF seco, se adicionó, lentamente, SmI_2 (2.0 equiv.) y NiI_2 (1 mol%). Tras 4 h de reacción a temperatura ambiente se obtuvo la correspondiente α -hidroxicetona **55a**, con un rendimiento del 76%, y, como producto secundario, un 15% del pinacol **54a** (Esquema 4.16).



Esquema 4.16: Resumen de las condiciones óptimas de reacción en la síntesis de la α -hidroxicetona **55a**

Teniendo en cuenta estos hechos experimentales se llevó a cabo la generalización de este proceso utilizando para ello varios aldehídos de naturaleza alifática (lineal, ramificada y cíclica) y aromática. Un resumen de los resultados obtenidos se encuentra recogido en la siguiente tabla (Tabla 4.2).

Tabla 4.2: Síntesis de α -hidroxicetonas **55**



Entrada	55	R ¹	Rto. (%) ^[a]
1	55a	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	75
2	55b	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	77
3	55c	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	71
4	55d	<i>i</i> -Pr	68
5	55e	<i>s</i> -Bu	65
6	55f	Ph	-

^[a] Rendimientos de los crudos de reacción basados en los compuestos **11**.

De la Tabla 4.2, se desprende que, la metodología resultó ser general para aldehídos de naturaleza alifática (entradas 1-5). Así, las α -hidroxicetonas **55a-e** fueron obtenidas con rendimientos comprendidos entre el 65 y el 77%. Cabe destacar que, como era previsible, cuando la reacción se llevó a cabo empleando un aldehído de naturaleza aromática (benzaldehído, entrada 6) únicamente se aisló el producto derivado del proceso de acoplamiento pinacolínico, es decir, el 1,2-diol **13** (ver *sección 1.3.4*) además de *N*-2-bromoetilftalimida de partida sin reaccionar **53**. Este hecho se fundamenta en la elevada tendencia a la pinacolización que muestran los aldehídos aromáticos en presencia de SmI₂,⁴¹ y cabe destacar que en ningún momento se observó rastro alguno de la α -hidroxicetona derivada del benzaldehído.

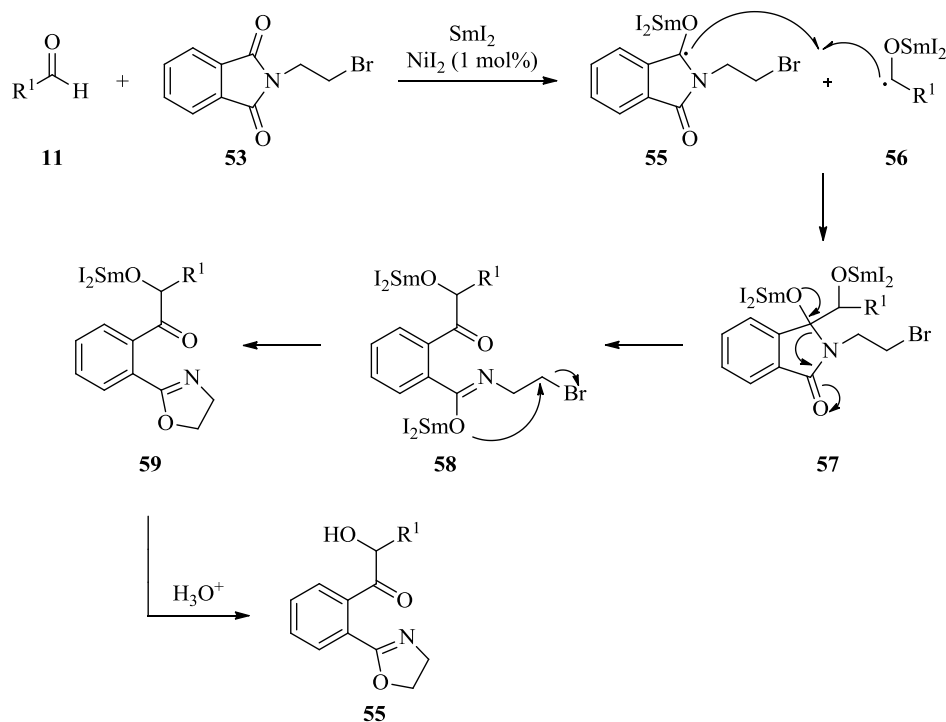
La estructura de las α -hidroxicetonas **55a-e** fue determinada mediante el análisis de los datos obtenidos de los espectros de ¹H-RMN (300 MHz), ¹³C-RMN (75 MHz), DEPT, HRMS e IR. También se llevaron a cabo experimentos bidimensionales (HSQC y HMBC) para la correcta asignación algunas de las señales.

Finalmente, es importante destacar que, en el momento de la escritura de esta Tesis Doctoral, se ha comenzado a explorar las posibilidades sintéticas de esta reacción utilizando cetonas y aldminas como productos de partida. Cabe decir que en el caso de que los resultados sean los esperados, se procederá a la redacción de la correspondiente publicación que se espera que pueda encajar en una revista internacional de alto índice de impacto.

4.3.2.- Propuesta mecanística

La formación de las α -hidroxicetonas **55** puede explicarse asumiendo que tras la adición de dos equivalentes de diyoduro de samario a la mezcla de reacción, tendría lugar una transferencia monoelectrónica, por parte de un equivalente de SmI₂, al aldehído **11**, y otra transferencia a la *N*-2-bromoetilftalimida **53** generando, en el medio de reacción, los aniones radical, **56** y **57** que, tras su acoplamiento, conducirían al intermedio **58**. La evolución

de esta especie intermediaria **58**, a través de una apertura, generaría la especie dianiónica **59** que tras un proceso de heterociclación intramolecular permitiría acceder, finalmente, a las α -hidroxicetonas **55**, después de la hidrólisis.



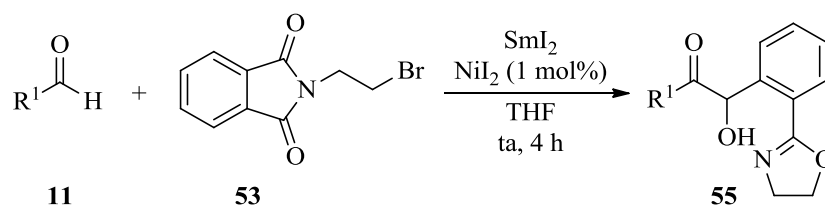
Esquema 4.17: Mecanismo propuesto

4.3.3.- Resumen y conclusiones

Un resumen gráfico de lo expuesto en este capítulo se muestra en el Esquema 4.18. A modo de conclusiones, se puede indicar que:

- Se ha descrito una metodología de acoplamiento pinacólico entre distintos aldehídos y *N*-2-bromoetilftalimida, promovida por SmI_2 , que permite acceder a α -hidroxicetonas, productos de alto interés sintético.

- Se ha propuesto un mecanismo de naturaleza radicalaria que explica la formación de los productos obtenidos.



Esquema 4.18: Síntesis de α -hidroxicetonas promovida por SmI_2

PARTE EXPERIMENTAL

GENERAL

A.- Condiciones de trabajo

Todas las operaciones que implicaron la manipulación de compuestos organometálicos, u otros sustratos sensibles a la humedad, fueron realizadas en atmósfera inerte de nitrógeno (99,9999%), utilizando, para trasvasar sus disoluciones, jeringas de plástico. El material de vidrio empleado en las citadas reacciones se secó y evacuó previamente a su utilización.

Las mezclas frigoríficas utilizadas para las reacciones a -78°C se prepararon utilizando éter dietílico enfriado con nitrógeno líquido.

B.- Disolventes

Todos los disolventes empleados, tanto en cromatografía como en extracciones, fueron adquiridos comercialmente con un buen grado de pureza y se utilizaron sin posterior purificación. En el caso de los disolventes utilizados para llevar a cabo reacciones bajo atmósfera inerte, fueron destilados y tratados con agentes deshidratantes adecuados, según los procedimientos que a continuación se detallan:¹⁹¹

- *Tetrahidrofurano*: se secó haciéndolo refluir sobre sodio hilado, bajo atmósfera inerte y utilizando benzofenona como indicador. Se destiló justo antes de su utilización.

- *Diclorometano*: se calentó a reflujo, bajo atmósfera inerte, sobre pentóxido de fósforo y se destiló justo antes de ser empleado.

¹⁹¹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. en *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press.

C.- Reactivos de partida

Algunos reactivos comerciales líquidos, tales como aldehídos, cetonas o aminas fueron destilados previamente a su utilización. Los restantes fueron adquiridos con la mejor calidad comercial posible y se emplearon sin ningún tratamiento previo.

El samario en polvo (~40 mallas, marca STREM) se guardó bajo nitrógeno y se calentó a vacío (150°C) antes de ser utilizado.

El metilitio fue adquirido comercialmente como complejo con bromuro de litio, en disolución 1.5 M en éter etílico.

En aquellos casos en los que los productos de partida requieran ser sintetizados, siempre que hayan sido previamente descritos en la bibliografía, se facilitará la correspondiente referencia bibliográfica. No obstante, en la mayoría de los casos, se indicarán las principales señales espectroscópicas en la *Parte Experimental*.

D.- Cromatografía

Las purificaciones por cromatografía de columna fueron realizadas utilizando como soporte gel de sílice 60 de 230-400 mallas.

La cromatografía de capa fina fue realizada usando placas de gel de sílice 60 con indicador F₂₅₄, sobre soporte de aluminio, revelándose por exposición a luz UV o a disoluciones de permanganato sódico en agua o mezcla Hanessian, y posterior calentamiento.

E.- Técnicas analíticas

-Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN):

Los espectros de resonancia magnética nuclear, tanto de protón como de carbono, se llevaron a cabo en espectrómetros BRUKER AV-300 y BRUKER DPX-300. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) están expresados en

ppm (partes por millón) empleando como referencia interna tetrametilsilano (TMS) para experimentos de ^1H -RMN y la señal residual del disolvente deuterado utilizado para los de ^{13}C -RMN. Las constantes de acoplamiento (J), se expresan en Hertzios (Hz). Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes: (s) = singulete, (d) = doblete, (t) = triplete, (c) = cuatriplete, (q) quintuplete, (dd) doble doblete, (ddd) doble doblete de dobletes, (dt) doble triplete, (td) triple doblete y (m) = multiplete. En ocasiones fue necesario realizar experimentos bidimensionales (HSQC y HMBC) para la correcta asignación de las señales observadas.

Las relaciones diastereoisoméricas (rd) se determinaron por integración de las señales de ^1H -RMN de los correspondientes crudos de reacción o bien mediante cromatografía de gases acoplada a un detector de masas (GC-MS).

-Espectrometría de masas:

Fue empleado un espectrómetro Agilent 5973N A, para obtener los espectros de baja resolución (MS) y un espectrómetro Finnigan-Mat 95-S, para los de alta resolución (HRMS). En ambos casos, se llevaron a cabo fragmentaciones por impacto electrónico (EI, 70 eV), bombardeo con átomos rápidos (FAB) o ionización química por electrospray (ESI), introduciendo la muestra directamente o a través del cromatógrafo de gases.

-Espectrometría infrarroja (IR):

Fueron utilizados los espectrómetros Unicam Mattson 3000 FTIR y Perkin Elmer 1720-X FTIR. Se usaron muestras puras entre ventanas de NaCl. Sólo se indican las absorciones más características, en cm^{-1} .

-Rotación Específica:

Las medidas de las rotaciones ópticas se realizaron en un polarímetro Perkin Elmer 241, con lámpara de sodio. La concentración de la muestra se expresa en g/100 mL.

-Puntos de fusión:

Los puntos de fusión fueron medidos en un aparato Büchi-Tottoli.

-Análisis de Rayos X:

Los datos experimentales se midieron en un difractor Brucker-Nonius Kappa CCD con detector de área y tubo de Cu. Las estructuras se resolvieron por métodos directos usando el programa SHELXS97 y se refinaron anisotrópicamente utilizando el programa SHELXS97. Los gráficos se realizaron mediante el programa EUCLID.

-Cromatografía líquida (HPLC):

Las cromatografías líquidas de alta presión (HPLC) se registraron en un cromatógrafo Shimadzu LC-10 con un detector V-UV Diodide-Array. En el caso de las medidas de los excesos enantioméricos mediante esta técnica, fueron usadas columnas de relleno quiral Chiracel OD-H (0.46 x 25 cm, Daicel Chem. Ind.) o bien Chiracel OD (0.46 x 15 cm, Daicel Chem. Ind.).

CAPÍTULO 1

REACTIVIDAD DE ENOLATOS DE SAMARIO EN PRESENCIA DE FUNCIONES ÁCIDAS SIN PROTEGER

Preparación de una disolución de SmI₂ empleando baño de ultrasonidos¹⁹²

Sobre una suspensión de samario en polvo (1.0 mmol, 1.0 equiv.), en THF seco (10 mL), se adiciona, bajo atmósfera y a temperatura ambiente, CH₂I₂ (1.0 mmol, 1.0 equiv.). Tras 10 min en el baño de ultrasonidos se obtiene una disolución de SmI₂, de color azul intenso.

Preparación de *N*-sulfoniliminas alifáticas **1a-e**¹⁹³

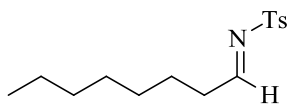
Sobre una disolución del correspondiente aldehído recién destilado (10 mmol, 1.0 equiv.) en una mezcla de H₂O (15 mL) y HCO₂H (15 mL) se adicionan, por este orden, *p*-toluensulfonamida (10 mmol, 1.0 equiv.) y *p*-toluensulfinato de sodio (10 mmol, 1.0 equiv.). Tras 24 h de reacción a temperatura ambiente se obtiene un sólido blanco, que se filtra en placa y se lava con hexano (3 x 10 mL) y agua (3 x 10 mL). A continuación, se disuelve en CH₂Cl₂ (100 mL) y se le añaden 35 mL de una disolución saturada de NaHCO₃ y 35 mL de H₂O. Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Por último, se evaporan disolventes a presión reducida, obteniéndose aceites incoloros, que se utilizan sin necesidad de purificación posterior.

¹⁹² Las disoluciones de SmI₂ se han preparado siguiendo una metodología puesta a punto en nuestro grupo de investigación: referencia 7.

¹⁹³ Las iminas **1a-e** han sido sintetizadas siguiendo el procedimiento descrito en la referencia 64.

Los compuestos **1** han sido previamente descritos en la bibliografía,¹⁹⁴ a excepción de la imina **1e** de la que se facilita su completa caracterización.

N-Tosiloctan-1-imina (1a)



Aceite incoloro

C₁₅H₂₃NO₂S (281.41 g/mol)

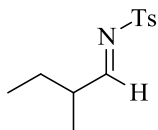
IR 3292, 1629, 1161, 1020, 737 cm⁻¹

Rto. = 85%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.57 (t, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.49 (td, *J* = 7.5; 4.6 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 1.67-1.50 (m, 2 H), 1.35-1.11 (m, 8 H), 0.84 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 178.5 (CH), 144.5 (C), 134.4 (C), 129.6 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 35.8 (CH₂), 31.4 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.6 (CH₂), 24.4 (CH₂), 22.4 (CH₂), 21.5 (CH₃), 13.9 (CH₃)

¹⁹⁴ (a) Compuestos **1a** y **1b**: referencia 125. (b) Compuesto **1c**: Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J.-F. *Synthesis* **2000**, 1, 75-77. (c) Compuesto **1d**: referencia 27a.

2-Metil-N-tosilbutan-1-imina (1b)

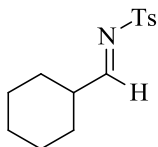
Aceite incoloro

C₁₂H₁₇NO₂S (239.33 g/mol)**IR** 3326, 1631, 1266, 1008, 738 cm⁻¹

Rto. = 80%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 2.47-2.37 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.63-1.49 (m, 1 H), 1.43-1.31 (m, 1 H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 181.6 (CH), 144.4 (C), 134.5 (C), 129.6 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 40.9 (CH), 25.7 (CH₂), 21.3 (CH₃), 15.1 (CH₃), 11.0 (CH₃)

Ciclohexil-N-tosilmetanimina (1c)

Aceite incoloro

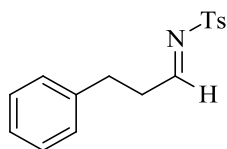
C₁₄H₁₉NO₂S (265.37 g/mol)**IR** 3218, 1630, 1310, 1160, 800 cm⁻¹

Rto. = 78%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.37 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.82-1.45 (m, 5 H), 1.34-1.03 (m, 6 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 181.0 (CH), 144.5 (C), 134.7 (C), 129.7 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 43.6 (CH), 28.3 (2 x CH₂), 25.5 (CH₂), 25.0 (2 x CH₂), 21.5 (CH₃)

3-Fenil-N-tosilpropan-1-imina (1d)



Aceite incoloro

C₁₆H₁₇NO₂S (287.38 g/mol)

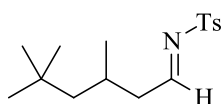
IR 1614, 1319, 1159, 784 cm⁻¹

Rto. = 76%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (t, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.27-7.11 (m, 5 H), 2.98-2.93 (m, 2 H), 2.87-2.81 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 177.4 (CH), 144.0 (C), 139.1 (C), 133.9 (C), 129.2 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 125.7 (CH), 36.5 (CH₂), 29.7 (CH₂), 20.9 (CH₃)

3, 5, 5-Trimetil-N-tosilhexan-1-imina (1e)



Aceite incoloro

C₁₆H₂₅NO₂S (295.44 g/mol)

R_f 0.46 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3315, 1642, 1220, 1019, 745 cm⁻¹

Rto. = 75%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (t, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 2.47-2.25 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.00-1.90 (m, 1 H), 1.17 (dd, *J* = 14.1, 4.0 Hz, 1 H), 1.06 (dd, *J* = 14.1, 6.5 Hz, 1 H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.81 (s, 9 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 178.0 (CH), 144.2 (C), 134.3 (C), 129.4 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 50.0 (CH₂), 44.4 (CH₂), 30.6 (C), 29.5 (3 x CH₃), 26.6 (CH), 22.4 (CH₃), 21.1 (CH₃)

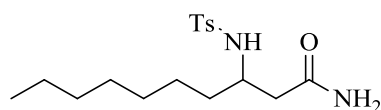
MS (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 296 ([M⁺+H]⁺, 100), 292 (6), 291 (1), 287 (1)

HRMS (ESI⁺): Calculada para C₁₆H₂₆NO₂S [M+H]⁺ 296.1684, encontrada 296.1675

Preparación de 3-aminoamidas primarias 3

Sobre una disolución en THF seco (2 mL) de la correspondiente imina **1** (0.4 mmol, 1.0 equiv.) y yodoacetamida **2** (0.4 mmol, 1.0 equiv.) se añade, bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de SmI_2 (1.0 mmol, 2.5 equiv.) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agita durante 3.5 h a temperatura ambiente y, antes de hidrolizar con HCl 0.1 M (10 mL), se elimina el exceso de SmI_2 mediante burbujeo de una corriente de aire a través de la mezcla. Posteriormente, la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y las capas orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 . Tras filtrar y eliminar disolventes a presión reducida se obtienen los correspondientes crudos de reacción, que se purifican por columna flash sobre sílica gel utilizando, como fase móvil, la mezcla hexano/AcOEt adecuada (hexano/AcOEt 1:5, 1:2 ó 3:1, según los casos).

3-(Tosilamino)decanamida (3a)



Aceite incoloro

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (340.48 g/mol)

R_f 0.17 (hexano/AcOEt 2:1)

IR 3252, 1650, 1435, 1150 cm^{-1}

Rto. = 81%

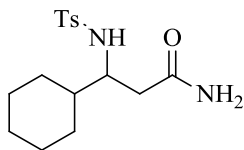
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 5.17-5.08 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.34 (dd, $J = 14.5, 5.4$ Hz, 1 H), 2.25 (dd, $J = 14.5, 7.9$ Hz, 1 H), 1.69-1.53 (m, 2 H), 1.30-1.24 (m, 10 H), 0.90 (t, $J = 5.5$ Hz, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD): δ 166.6 (C), 143.6 (C), 137.5 (C), 129.6 (2 x CH), 126.3 (2 x CH), 61.6 (CH), 34.8 (CH_2), 31.6 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.7 (CH_2), 25.0 (CH_2), 22.5 (CH_2), 22.4 (CH_2), 21.0 (CH_2), 14.0 (CH_3)

EMBR (ESI^+ -TOF, m/z , %): 363 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 31), 341 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 296 (45)

EMAR (ESI^+): Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.1899, encontrada 341.1903

3-Ciclohexi-3-(tosilamino)propanamida (3b)



Aceite incoloro

$C_{16}H_{24}N_2O_3S$ (324.44 g/mol)

R_f 0.27 (hexano/AcOEt 5:1)

IR 3260, 1652, 1437, 1265 cm^{-1}

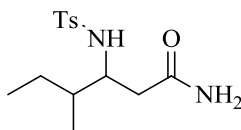
Rto. = 84%

1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 4.99-4.96 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.29 (dd, $J = 14.8, 7.3$ Hz, 1 H), 2.11 (dd, $J = 14.8, 5.9$ Hz, 1 H), 1.90-0.89 (m, 11 H)

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD): δ 172.1 (C), 144.5 (C), 140.0 (C), 130.5 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 56.9 (CH), 42.9 (CH), 38.6 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.5 (CH_2), 27.2 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.7 (CH_2), 21.5 (CH_3)

EMBR (70 eV, m/z , %): 241 ($[M-Cy]^+$, 100), 223 (55), 196 (12)

EMAR (70 eV): Calculada para $C_{10}H_{13}N_2O_3S$ $[M-C_6H_{11}]^+$ 241.0647, encontrada 241.0646

4-Metil-3-(tosilamino)hexanamida (3c)

Aceite amarillo

 $C_{14}H_{22}N_2O_3S$ (298.40 g/mol) R_f 0.47 (hexano/AcOEt 1:1)**IR** 3260, 1642, 1432, 1152 cm^{-1}

Rto. = 72%

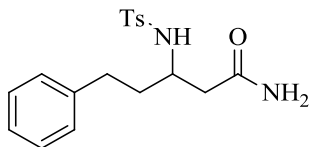
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.37-7.33 (m, 4 H), 5.05-4.85 (m, 2 H), 3.39-3.28 (m, 4 H), 2.43 (s, 6 H), 1.70-1.41 (m, 4 H), 1.25-1.07 (m 2 H), 0.95-0.84 (m, 12 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.7 (C), 166.5 (C), 143.5 (C), 143.4 (C), 139.0 (C), 137.2 (C), 129.6 (4 x CH), 127.1 (2 x CH), 126.3 (2 xCH), 64.5 (CH), 39.3 (CH), 39.1 (CH), 24.8 (CH_2), 24.7 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.4 (CH_3), 14.2 (CH_3), 14.0 (CH_3), 10.9 (CH_3), 10.8 (CH_3), -1.1 (CH_3), -1.2 (CH_3)

EMBR (ESI^+ -TOF, m/z , %): 332 ($[M+Na]^+$, 42), 299 ($[M+H]^+$, 100), 208 (15)

EMAR (ESI^+): Calculada para $C_{14}H_{23}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ 299.1429, encontrada 299.1432

5-Fenil-3-(tosilamino)pentanamida (3d)



Aceite amarillo

$C_{18}H_{22}N_2O_3S$ (346.44 g/mol)

R_f 0.47 (hexano/AcOEt 1:5)

IR 3150, 1666, 1433, 1161 cm^{-1}

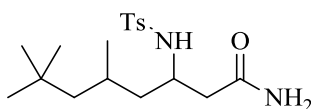
Rto. = 77%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.35-7.10 (m, 5 H), 7.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 6.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.97-4.79 (m, 1 H), 2.63-2.53 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.20-1.96 (m, 4 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.1 (C), 143.5 (C), 140.3 (C), 137.9 (C), 129.6 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.0 (2 x CH), 126.1 (CH), 61.5 (CH), 36.1 (CH₂), 31.5 (CH₂), 22.9 (CH₂), 21.4 (CH₃)

EMBR (ESI⁺TOF, m/z , %): 369 ($[M+Na]^+$, 26), 346 ($[M+H]^+$, 100), 328 (29)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{18}H_{23}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ 347.1424, encontrada 347.1434

5,7,7-Trimetil-3-(tosilamino)octanamida (3e)

Aceite amarillo

 $C_{18}H_{30}N_2O_3S$ (354.51 g/mol) R_f 0.80 (hexano/AcOEt 1:2)IR 3055, 1677, 1422, 1265 cm^{-1}

Rto. = 78%

1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 7.82 (aparente d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.75 (dd, $J = 8.4$, 2.0 Hz, 2 H), 7.28-7.24 (m, 4 H), 6.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 5.01-4.88 (m, 4 H), 3.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 1.86-1.79 (m, 2 H), 1.61-1.45 (m, 4 H), 1.16-0.95 (m, 4 H), 0.95-0.88 (m, 10 H), 0.84 (s, 18 H)

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 166.6 (C), 166.3 (C), 143.7 (C), 140.0 (C), 137.9 (C), 137.8 (C), 129.7 (4 x CH), 127.1 (4 x CH), 60.9 (CH), 60.6 (CH), 50.9 (2 x CH_2), 44.1 (2 x CH_2), 44.1 (2 x CH_2), 31.0 (2 x C), 29.9 (3 x CH_3), 29.8 (3 x CH_3), 29.6 (2 x CH_2), 25.8 (2 x CH), 22.0 (2 x CH_3), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3)

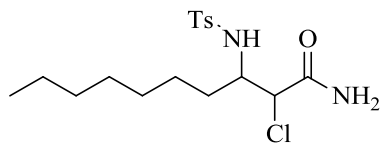
EMBR (ESI^+ -TOF, m/z , %): 378 ($[M+Na]^+$ 33), 355 ($[M+H]^+$, 100), 296 (42)

EMAR (ESI^+): Calculada para $C_{18}H_{31}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ 355.2055, encontrada 355.2050

Preparación de 3-amino-2-cloroamidas primarias 6

Sobre una disolución en THF seco (10 mL) de la correspondiente imina **1** (0.4 mmol, 1.0 equiv.), yodoacetamida **2** (0.4 mmol, 1.0 equiv.) y samario metal (1 mmol, 2.5 equiv.), se añade, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, diyodometano **5** (1.0 mmol, 2.5 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3.5 h y, pasado ese tiempo, se elimina el exceso de SmI_2 mediante burbujeo de una corriente de aire. Posteriormente, se hidroliza con una disolución de HCl 0.1 M (10 mL) y, a continuación, la capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 y, tras filtrar y eliminar disolventes a presión reducida, se obtienen los correspondientes crudos de reacción. Dichos crudos se purifican por columna cromatográfica sobre sílica gel, empleando la mezcla de eluyentes adecuada (hexano/AcOEt 1:5, 1:2 ó 3:1).

2-Cloro-3-(tosilamino)decanamida (6a)



Sólido blanco

C₁₇H₂₇ClN₂O₃S (374.93 g/mol)

R_f 0.35 (hexano/AcOEt 2:1)

IR 3276, 1672, 1265, 820 cm⁻¹

Rto. = 89%

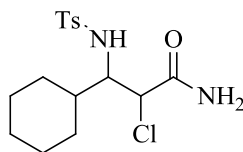
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 4 H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 4 H), 6.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 5.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 5.00 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.34 (s, 6 H), 1.80-1.61 (m, 4 H), 1.31-0.99 (m, 20 H), 0.78 (t, *J* = 6.9 Hz, 6 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 163.3 (2 x C), 143.9 (2 x C), 137.3 (2 x C), 129.7 (4 x CH), 127.1 (4 x CH), 65.8 (2 x CH), 61.8 (2 x CH), 34.8 (2 x CH₂), 31.5 (2 x CH₂), 28.9 (2 x CH₂), 28.6 (2 x CH₂), 25.0 (2 x CH₂), 22.5 (2 x CH₂), 21.4 (2 x CH₃), 13.9 (2 x CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 398 ([M, Na]⁺, 30), 375 ([M, H]⁺, 100), 339 (10), 295 (3)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₇H₂₈ClN₂O₃S [M+H]⁺ 375.1509, encontrada 375.1510

3-Ciclohexil-2-Cloro-3-(tosilamino)propanamida (6b)



Aceite amarillo

 $C_{16}H_{23}ClN_2O_3S$ (358.88 g/mol) R_f 0.62 (hexano/AcOEt 1:1)**IR** 3436, 1676, 1159, 813 cm^{-1}

Rto. = 92%

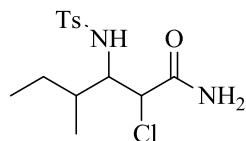
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 6.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 5.56 (s, 1 H), 4.85-4.77 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 1.74-1.47 (m, 5 H), 1.21-0.71 (m, 6 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 163.4 (C), 141.7 (C), 137.3 (C), 129.7 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 65.9 (CH), 65.8 (CH), 41.6 (CH), 28.7 (CH_2), 28.4 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.3 (CH_2), 21.5 (CH_3)

EMBR (ESI^+ -TOF, m/z , %): 382 ($[M, Na]^+$, 30), 359 ($[M, H]^+$, 100), 324 (10), 280 (3)

EMAR (ESI^+): Calculada para $C_{16}H_{24}ClN_2O_3S$ $[M+H]^+$ 359.1196, encontrada 359.1195

2-Cloro-4-metil-3-(tosilamino)hexanamida (6c)



Aceite amarillo

$C_{14}H_{21}ClN_2O_3S$ (332.85 g/mol)

R_f 0.62 (hexano/AcOEt 1:1)

IR 3412, 1680, 1162, 822 cm^{-1}

Rto. = 83%

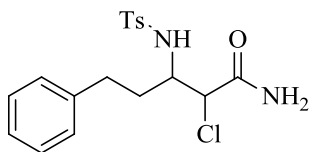
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 6.68 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 4.96-4.85 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 1.85-1.08 (m, 3 H), 0.93-0.83 (m, 6 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 163.4 (C), 143.9 (C), 137.1 (C), 129.8 (2 x CH); 127.1 (2 x CH), 65.9 (CH), 65.1 (CH), 38.8 (CH), 24.8 (CH_2), 21.5 (CH_3), 14.2 (CH), 10.8 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 356 ([M, Na]⁺, 20), 333 ([M, H]⁺, 100), 297 (10), 253 (3)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{14}H_{22}ClN_2O_3S$ [M+H]⁺ 333.1040, encontrada 333.1040

2-Cloro-5-fenil-3-(tosilamino)pentanamida (6d)



Sólido amarillo

$C_{18}H_{21}ClN_2O_3S$ (380.89 g/mol)

R_f 0.60 (hexano/AcOEt 1:1)

IR 3375, 1678, 1260, 832 cm^{-1}

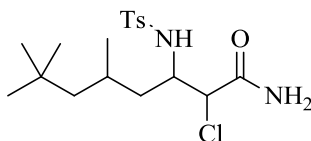
Rto. = 81%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H), 7.33-7.17 (m, 10 H), 7.10-7.08 (m, 4 H), 6.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 5.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 5.00-4.90 (m, 2 H), 2.69-2.59 (m, 4 H), 2.41 (s, 6 H), 2.25-2.07 (m, 4 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 163.5 (2 x C), 143.9 (2 x C), 139.8 (2 x C), 137.3 (2 x C), 129.8 (4 x CH), 128.5 (4 x CH), 128.3 (4 x CH), 127.0 (4 x CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 65.7 (2 x CH), 61.7 (2 x CH), 36.0 (2 x CH_2), 31.3 (2 x CH_2), 21.5 (2 x CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 403 ([M, Na]⁺, 30), 380 ([M, H]⁺, 100), 345 (18), 301 (4)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{18}H_{22}ClN_2O_3S$ [M+H]⁺ 380.0961, encontrada 380.0961

2-Cloro-5,7,7-trimetil-3-(tosilamino)octanamida (6e)

Sólido blanco

 $C_{18}H_{29}ClN_2O_3S$ (388.95 g/mol) R_f 0.20 (hexano/AcOEt 3:1)IR 3420, 1672, 1212, 814 cm^{-1}

Rto. = 84%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 4 H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 4 H), 7.28-7.24 (m, 8 H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.29 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.24 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 5.64 (s, 2 H), 5.35-5.18 (m, 4 H), 2.40 (s, 12 H), 1.88-1.71 (m, 4 H), 1.61-1.42 (m, 8 H), 1.18-0.96 (m, 8 H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 6 H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 6 H), 0.83 (s, 36 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 163.5 (2 x C), 163.2 (2 x C), 143.9 (4 x C), 137.5 (4 x C), 129.8 (8 x CH), 127.1 (8 x CH), 65.9 (4 x CH), 60.0 (2 x CH), 59.9 (2 x CH), 50.9 (4 x CH_2), 44.8 (2 x CH_2), 44.4 (2 x CH_2), 31.0 (4 x C), 30.0 (6 x CH_3), 29.9 (6 x CH_3), 25.8 (4 x CH), 22.1 (2 x CH_3), 21.6 (2 x CH_3), 21.5 (4 x CH_3)

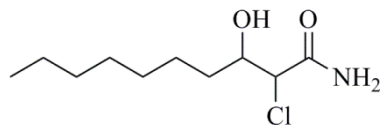
EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 412 ([M, Na]⁺, 26), 389 ([M, H]⁺, 100), 354 (14), 310 (3)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{18}H_{30}ClN_2O_3$ [M+H]⁺ 389.1666, encontrada 389.1664

Preparación de 2-cloro-3-hidroxiamidas primarias 12

Sobre una disolución en THF seco (10 mL) del correspondiente aldehído recién destilado **11** (0.4 mmol, 1.0 equiv.), dicloroacetamida **2** (0.4 mmol, 1.0 equiv.) y samario en polvo (1.0 mmol, 2.5 equiv.) se añade diyodometano **5** (1.0 mmol, 2.5 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3.5 h. A continuación, el exceso de SmI_2 se elimina burbujeando una corriente de aire a través de la disolución, para después hidrolizar con HCl 0.1 M (10 mL). La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y las capas orgánicas reunidas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras filtrar y eliminar disolventes a presión reducida se obtienen los correspondientes crudos de reacción. La purificación de los crudos por columna flash sobre sílica gel (hexano/acetato de etilo 3:1 ó 5:1) conduce a los productos puros **12**.

2-Cloro-3-hidroxi-decanamida (12a)



Aceite amarillo

$C_{10}H_{20}ClNO_2$ (221.72 g/mol)

R_f 0.30 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3383, 1663, 1081, 723 cm^{-1}

Rto. = 70%

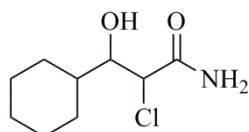
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.69 (s ancho, 1 H), 6.60 (s ancho, 1 H), 6.22 (s ancho, 1 H), 6.13 (s ancho, 1 H), 4.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 4.26 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.20-4.16 (m, 1 H), 4.06-4.00 (m, 1 H), 3.30 (s ancho, 1 H), 2.81 (s ancho, 1 H), 1.67-1.46 (m, 4 H), 1.42-1.17 (m, 20 H), 0.86 (t, $J = 6.3$ Hz, 6 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.0 (C), 170.7 (C), 72.8 (CH), 71.9 (CH), 63.6 (CH), 62.3 (CH), 33.6 (CH_2), 32.9 (CH_2), 31.7 (2 x CH_2), 29.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.0 (2 x CH_2), 25.5 (CH_2), 25.2 (CH_2), 22.5 (2 x CH_2), 14.0 (2 x CH_3)

EMBR (70 eV, EI, m/z , %): 186 ($[M^+ - Cl]$, 12), 122 (23), 95 (33), 93 (100), 55 (40)

EMAR (70 eV): Calculada para $[C_{10}H_{20}ClNO_2 - H_2O]$ 203.1077, encontrada 203.1086

3-Ciclohexil-2-cloro-3-hidroxi-propanamida (12b)



Aceite amarillo

$C_9H_{16}ClNO_2$ (205.68 g/mol)

R_f 0.26 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3370, 1670, 1099, 740 cm^{-1}

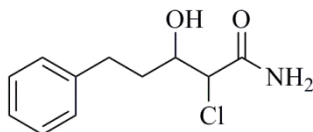
Rto. = 74%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.66 (s ancho, 1 H), 6.64 (s ancho, 1 H), 5.34 (s, 1H), 5.08 (dd, $J = 8.2, 6.7$ Hz, 1 H), 1.91-0.90 (m, 11 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.7 (C), 78.5 (CH), 66.2 (CH), 42.1 (CH), 29.6 (CH_2), 27.8 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.5 (2 x CH_2)

EMBR (70 eV, EI, m/z , %): 187 ($[M^+ - H_2O]$, 15), 186 (100), 150 (79), 93 (15), 79 (20), 67 (10)

EMAR (70 eV): Calculada para $[C_9H_{16}ClNO_2 - H_2O]^+$ 187.0739, encontrada 187.0734

2-Cloro-3-hidroxi-5-fenilpentenamida (12c)

Aceite amarillo

 $C_{11}H_{14}ClNO_2$ (227.69 g/mol) R_f 0.39 (hexano/AcOEt 3:1)IR 3352, 1668, 1109, 766 cm^{-1}

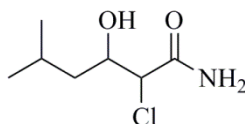
Rto. = 61%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.20 (m, 7 H), 5.85 (s, 1 H), 5.38-5.30 (m, 1 H), 3.56 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 2.90-2.70 (m, 2 H), 2.17-1.95 (m, 2 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.7 (C), 140.4 (C), 128.6 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 126.3 (CH), 74.8 (CH), 65.9 (CH), 36.3 (CH_2), 30.7 (CH_2)

EMBR (70 eV, EI, m/z , %): 174 ($[M^+ - Cl - H_2O]$, 2), 131 (100), 103 (27), 77 (10)

EMAR (70 eV): Calculada para $[C_{11}H_{14}ClNO_2 - Cl - H_2O]$ 174.0919, encontrada 174.0926

2-Cloro-3-hidroxi-5-metilhexanamida (12d)

Aceite amarillo

 $C_7H_{14}ClNO_2$ (179.64 g/mol) R_f 0.30 (hexano/AcOEt 3:1)IR 3364, 1675, 1086, 736 cm^{-1}

Rto. = 68%

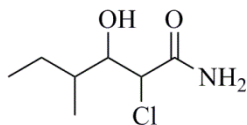
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.73 (s ancho, 1 H), 6.64 (s ancho, 1 H), 6.50 (s ancho, 1 H), 6.38 (s ancho, 1 H), 4.33 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 4.24 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 4.14-4.08 (m, 2 H), 3.33 (s ancho, 1 H), 2.97 (s ancho, 1 H), 1.95-1.72 (m, 2 H), 1.64-1.48 (m, 2 H), 1.44-1.31 (m, 2 H), 0.98-0.90 (m, 12 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.3 (C), 170.8 (C), 71.0 (CH), 70.1 (CH), 64.0 (CH), 63.0 (CH), 42.5 (CH_2), 41.8 (CH_2), 24.4 (CH_3), 24.3 (CH_3), 23.5 (CH_3), 23.1 (CH_3), 21.9 (CH), 21.4 (CH)

EMBR (ESI^+ -TOF, m/z , %): 202 ($[M^+ + Na]^+$, 69), 180 ($[M^+ + H]^+$, 100), 162 (8), 128 (3), 126 (4)

EMAR (ESI^+): Calculada para $C_7H_{15}ClNO_2$ $[M+H]^+$ 180.0786, encontrada 180.0785

2-Cloro-3-hidroxi-4-metilhexanamida (12e)



Aceite amarillo

$C_7H_{14}ClNO_2$ (179.64. g/mol)

R_f 0.47 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3412, 1681, 813 cm^{-1}

Rto. = 72%

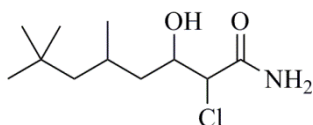
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.67 (s ancho, 1 H), 6.57 (s ancho, 1 H), 6.16 (s ancho, 1 H), 6.06 (s ancho, 1 H), 4.34 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 4.30-4.22 (m, 2 H), 4.15-4.08 (m, 1 H), 2.62 (s ancho, 2 H), 1.94-1.73 (m, 2 H), 1.64-1.49 (m, 2 H), 1.45-1.29 (m, 2 H), 0.97-0.91 (m, 12 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.8 (C), 164.7 (C), 78.0 (2 x CH), 66.2 (2 x CH), 39.1 (2 x CH), 24.6 (CH_2), 24.5 (CH_2), 13.5 (2 x CH_3), 11.2 (CH_3), 11.1 (CH_3)

EMBR (70 eV, m/z , %): 202 ($[M+Na]^+$, 40), 180 ($[M+H]^+$, 100), 162 (31), 145 (22)

EMAR (70 eV): Calculada para $C_7H_{15}ClNO_2$ $[M+H]^+$ 180.0786, encontrada 180.0785

2-Cloro-3-hidroxi-5,7,7-trimetiloctanamida (12f)



Aceite amarillo

$C_{11}H_{22}ClNO_2$ (235.75. g/mol)

R_f 0.28 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3409, 1686, 1265, 740 cm^{-1}

Rto. = 64%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.01 (s ancho, 4 H), 5.93 (d, $J = 0.8$ Hz, 2 H), 5.43-5.38 (m, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 1.82-1.56 (m, 4 H), 1.46-1.36 (m, 2 H), 1.29-1.15 (m, 4 H), 0.98 (d, $J = 5.9$ Hz, 6 H), 0.90 (s, 18 H)

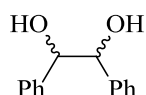
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.7 (2 x C), 73.9 (CH), 73.8 (CH), 66.1 (CH), 66.0 (CH), 51.1 (CH_2), 50.7 (CH_2), 44.7 (CH_2), 44.5 (CH_2), 31.1 (C), 31.0 (C), 29.6 (6 x CH_3), 25.6 (CH), 25.4 (CH), 22.9 (CH_3), 22.2 (CH_3)

EMBR (70 eV, m/z , %): 259 ($[M+Na]^+$, 100), 236 ($[M+H]^+$, 52), 218 (37), 201 (21)

EMAR (70 eV): Calculada para $C_{11}H_{23}ClNO_2$ $[M+H]^+$ 236.1412, encontrada 236.1414

Cuando se utilizó este procedimiento experimental empleando benzaldehído como producto de partida, únicamente se aisló el 1,2-difenil-1,2-etanodiol **13**, como mezcla de diastereoisómeros, cuyos datos espectroscópicos se indican a continuación.

1,2-Difenil-1,2-etanodiol (**13**)



Sólido blanco

C₁₄H₁₄O₂ (214.26 g/mol)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.25-7.19 (m, 5 H), 7.18-7.12 (m, 10 H), 7.06-7.00 (m, 5 H), 4.74 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 2.56 (s, 4 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 139.8 (2 x C), 139.7 (2 x C), 128.1 (4 x CH), 128.0 (4 x CH), 127.8 (4 x CH); 127.0 (4 x CH), 126.9 (4 x CH), 79.0 (2 x CH), 78.0 (2 x CH)

Preparación de amidas primarias (*E*)-α,β-insaturadas **14**

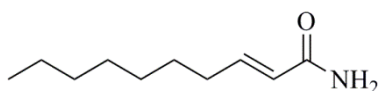
I) A partir de la 2-cloro-3-hidroxidecanamida 12a:

Sobre una disolución en THF seco (2 mL) de **12a** (0.4 mmol, 1.0 equiv.), dicloroacetamida **2** (0.4 mmol, 1.0 equiv.) y samario en polvo (1.0 mmol, 2.5 equiv.) se adiciona CH₂I₂ **5** (1.0 mmol, 2.5 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h. El exceso de SmI₂ se elimina burbujeando una corriente de aire a través de la disolución, y posteriormente se lleva a cabo su hidrólisis empleando HCl 0.1 M (10 mL). La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) y las capas orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar disolventes a presión reducida se obtiene el correspondiente crudo de reacción, que es purificado por columna cromatográfica sobre sílica gel empleando una mezcla hexano/acetato de etilo 1:2, como fase móvil.

II) Mediante un proceso secuencial de adición/ β -eliminación:

Sobre una disolución en THF seco (2 mL), del correspondiente aldehído **11** (0.4 mmol, 1.0 equiv.), dicloroacetamida **2** (0.4 mmol, 1.0 equiv.) y samario en polvo (2.4 mmol, 6.0 equiv.) se adiciona CH_2I_2 **5** (2.4 mmol, 6.0 equiv.). La mezcla de reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 12 h, para, posteriormente, eliminar el exceso de SmI_2 mediante burbujeo de una corriente de aire a través de la disolución. Tras hidrolizar con HCl 0.1 M (10 mL), la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y las capas orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Por último, se eliminan disolventes a vacío, obteniéndose así los correspondientes crudos de reacción. La purificación de los crudos por columna flash sobre sílica gel (hexano/acetato de etilo 1:5 ó 1:2) conduce a los compuestos **14**.

(E)-2-Decenamida (14a)



Aceite amarillo

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ClNO}$ (169.26 g/mol)

R_f 0.25 (hexano/AcOEt 1:2)

IR 3387, 1680, 1285 cm^{-1}

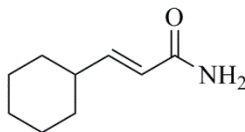
Rto. = 60%

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.86 (dt, $J = 15.2, 6.9$ Hz, 1 H), 5.82 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 5.43 (s ancho, 2 H), 2.22-2.15 (m, 2 H), 2.03-1.18 (m, 10 H), 0.78 (t, $J = 6.5$ Hz, 3 H)

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 168.1 (C), 146.6 (CH), 122.5 (CH), 32.0 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.0 (2 x CH_2), 28.1 (CH_2), 22.5 (CH_2), 14.0 (CH_3)

EMBR (70 eV, EI, m/z , %): 151 ($[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$, 1), 122 (40), 98 (91), 72 (89), 59 (100)

EMAR (eV): Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$ $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ 169.1467, encontrada 169.1468

(E)-3-Ciclohexilacrilamida (14b)

Aceite amarillo

 $C_9H_{15}ClNO$ (153.22 g/mol) R_f 0.50 (AcOEt)**IR** 3363, 1676, 1406 cm^{-1}

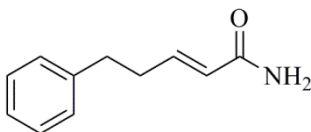
Rto. = 61%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.80 (dd, $J = 15.5, 6.8$ Hz, 1 H), 5.76 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 5.53 (s ancho, 2 H), 2.16-2.04 (m, 1 H), 1.97-1.65 (m, 5 H), 1.31-1.08 (m, 5 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.7 (C), 151.5 (CH), 120.1 (CH), 40.2 (CH), 31.8 (2 x CH_2), 25.9 (CH_2), 25.7 (2 x CH_2)

EMBR (70 eV, m/z , %): 153 ($[M]^+$, 100), 136 (50), 109 (35)

EMAR (ESI $^+$): Calculada para $C_9H_{16}NO$ $[M+H]^+$ 154.1231, encontrada 154.1226

(E)-5-Fenil-2-pentenamida (14c)

Aceite amarillo

 $C_{11}H_{13}ClNO$ (175.23 g/mol) R_f 0.35 (hexano/AcOEt 1:5)**IR** 3435, 1643, 1453, 1265 cm^{-1}

Rto. = 53%

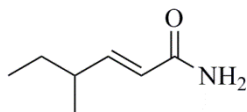
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50-7.08 (m, 5 H), 6.91 (dt, $J = 15.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.85 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H), 5.56 (s ancho, 2 H), 2.79 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 2.54 (c, $J = 7.3$ Hz, 2 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.7 (C), 145.1 (CH), 140.8 (C), 128.5 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 126.1 (CH), 123.1 (CH), 34.4 (CH_2), 33.7 (CH_2)

EMBR (70 eV, m/z , %): 175 ($[M]^+$, 2), 130 (9), 91 (100), 77 (3), 44 (5)

EMAR (ESI $^+$): Calculada para $C_{11}H_{14}NO$ $[M+H]^+$ 176.1075, encontrada 176.1070

(E)-4-Metil-2-hexenamida (14d)



Aceite amarillo

C₇H₁₃ClNO (127.18. g/mol)

R_f 0.32 (AcOEt)

IR 3406, 1676, 1458, 1266 cm⁻¹

Rto. = 56%

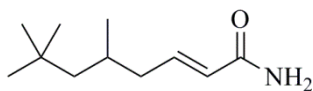
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.74 (dd, *J* = 15.3, 7.7 Hz, 1 H), 5.78 (dd, *J* = 15.3, 3.0 Hz, 1 H), 5.60 (s ancho, 2 H), 2.22-2.17 (m, 1 H), 1.41-1.37 (m, 2 H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.2 (C), 151.6 (CH), 121.0 (CH), 37.9 (CH), 28.8 (CH₂), 19.0 (CH₃), 11.6 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 127 ([M]⁺, 27), 112 (100), 98 (24), 83 (18), 70 (22), 57 (24)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₇H₁₄NO [M+H]⁺ 128.1075, encontrada 128.1070

(E)-5,7,7-Trimetil-2-octenamida (14e)



Aceite amarillo

C₁₁H₂₁ClNO (183.29. g/mol)

R_f 0.35 (hexano/AcOEt 1:2)

IR 3055, 1686, 1422, 1264 cm⁻¹

Rto. = 56%

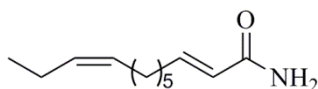
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.83 (dt, *J* = 15.2, 7.5 Hz, 1 H), 5.81 (d, *J* = 15.2 Hz, 1 H), 5.48 (s ancho, 2 H), 2.24-2.15 (m, 1 H), 2.09-1.98 (m, 1 H), 1.76-1.59 (m, 1 H), 1.25 (dd, *J* = 14.0; 6.6 Hz, 1 H), 1.07 (dd, *J* = 14.0, 6.6 Hz, 1 H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 167.8 (C), 145.4 (CH), 123.7 (CH), 50.5 (CH₂), 41.8 (CH₂), 31.0 (C), 29.9 (3 x CH₃), 29.0 (CH), 22.4 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 184 ([M+H]⁺, 100), 142 (3), 128 (2), 102 (1)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₁H₂₂NO [M+H]⁺ 184.1701, encontrada 184.1695

(2E,9Z)-Dodeca-2,9-dienamida (14f)



Aceite amarillo

 $C_{12}H_{21}NO$ (195.30 g/mol) R_f 0.80 (hexano/AcOEt 1:5)**IR** 3220, 1681, 1265, 1250 cm^{-1}

Rto. = 64%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.85 (dt, $J = 15.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.81 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H), 5.58 (s ancho, 2 H), 5.40-5.25 (m, 2 H), 2.22-2.15 (m, 2 H), 2.07-1.96 (m, 4 H), 1.47-1.25 (m, 6 H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.9 (C), 146.4 (CH), 131.7 (CH), 128.9 (CH), 122.6 (CH), 31.9 (CH_2), 29.4 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.0 (CH_2), 26.8 (CH_2), 20.4 (CH_2), 14.3 (CH_3)

EMBR (70 eV, m/z , %): 196 ($[M+H]^+$, 100), 174 (9), 153 (5), 109 (15)

EMAR (ESI^+): Calculada para $C_{12}H_{22}NO$ $[M+H]^+$ 196.1701, encontrada 196.1697

CAPÍTULO 2

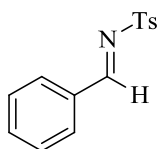
PROCESOS TIPO HENRY Y *aza*-HENRY PROMOVIDOS POR DIYODURO DE SAMARIO, YODURO SÓDICO E INDIO

Preparación de *N*-sulfonilimina aromática **1f**¹⁹⁵

La imina **1f** se prepara siguiendo un procedimiento análogo al empleado para sintetizar las iminas **1a-e** (capítulo 1, pág. 197). La única diferencia estriba en que, al contrario de lo que ocurría con las iminas alifáticas (aceites incoloros que no requerían de purificación alguna) las iminas aromáticas son sólidos blancos que deben ser recristalizados en una mezcla H₂O/hexano.

La imina **1f** ha sido descrita en la bibliografía con anterioridad.¹⁹⁶

Fenil-*N*-tosilmetanimina (**1f**)



Sólido blanco

C₁₄H₁₃NO₂S (259.32 g/mol)

P_f 113-114°C

IR = 1650, 1600, 1378, 1160, 690 cm⁻¹

Rto. = 65%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.05 (s, 1 H), 7.96-7.90 (m, 4 H), 7.64 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170.1 (CH), 144.6 (C), 135.1 (C), 131.2 (2 x CH), 129.7 (2 x CH), 129.6 (C), 129.1 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 126.4 (C), 21.6 (CH₃)

¹⁹⁵ La imina **1f** ha sido sintetizada siguiendo el procedimiento descrito en la referencia 64.

¹⁹⁶ Compuesto **1g**: referencia 194b.

Preparación de *N*-sulfoniliminas aromáticas **1g-h**¹⁹⁷

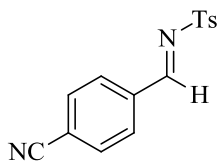
Sobre una disolución de *p*-toluensulfonamida (1.30 mmol, 1.0 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (20 mL) se añaden, bajo nitrógeno, el correspondiente aldehído recién destilado (1.30 mmol, 1.0 equiv.) y Ti(OEt)₄ (5.2 mmol, 4.0 equiv.) La disolución se calienta a reflujo y la reacción se monitoriza por TLC (hexano/AcOEt 3:1). Cuando se consume el producto de partida (10-12 h) se añaden 5 mL de MeOH y unas gotas de una disolución saturada de NaHCO₃ (para precipitar las sales de titanio). Posteriormente, se filtra sobre Na₂SO₄ anhidro, se lava con AcOEt y se concentra a sequedad, obteniéndose las correspondientes sulfoniliminas intermedias, que deben ser purificadas por cromatografía de columna en una mezcla hexano/AcOEt 3:1. Dichas sulfoniliminas (1 mmol, 1.0 equiv.) se disuelven en CH₂Cl₂ (5 mL) y, sobre la mezcla, se adiciona, bajo atmósfera inerte, *m*-CPBA seco (1 mmol, 1.0 equiv.). Tras agitar durante 1 min a temperatura ambiente se observa, por TLC (hexano/AcOEt 3:1) la desaparición del producto de partida. Para finalizar, se diluye con CH₂Cl₂ (10 mL) y se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 mL). Tras secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y concentrar a sequedad se accede a las tosyliminas **1g-h**, que se utilizan sin necesidad de purificación posterior.

Las iminas **1g-h** han sido descritas en la bibliografía con anterioridad.¹⁹⁸

¹⁹⁷ Las iminas **1g-h** han sido sintetizadas siguiendo el procedimiento descrito en la referencia 125.

¹⁹⁸ (a) Barbarotto, M.; Geist, J.; Choppin, S.; Colobert, F. *Tetrahedron:Asymmetry* **2009**, *20*, 2780-2787. Compuesto **1g**: referencia 125. (b) Compuesto 1h:

***N*-(4-Nitrobenziliden)-*p*-toluensulfonamida (1g)**



Aceite incoloro

C₁₅H₁₂N₂O₂S (284.33 g/mol)

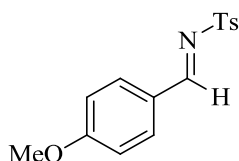
IR = 1658, 1615, 1380, 1160, 780 cm⁻¹

Rto. = 70%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1 H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 158.7 (CH), 142.0 (C), 140.7 (C), 137.2 (C), 132.6 (2 x CH), 129.9 (2 x CH), 129.7 (2 x CH); 124.6 (2 x CH), 117.9 (C), 115.5 (C), 21.4 (CH₃)

***N*-(4-Metoxibenciliden)-*p*-toluensulfonamide (1h)**



Sólido blanco

C₁₅H₁₅NO₃S (289.35 g/mol)

P_f 127-129 °C

IR = 1647, 1612, 1382, 1158, 720 cm⁻¹

Rto. = 62%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.60 (s, 1 H), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 163.2 (C), 159.8 (CH), 142.2 (C), 141.6 (C), 131.5 (2 x CH), 129.8 (2 x CH); 127.0 (C), 124.8 (2 x CH), 114.3 (2 x CH), 55.5 (CH₃), 21.4 (CH₃)

Preparación de *N-p*-metoxifeniliminas alifáticas **1i-m¹⁹⁹**

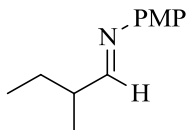
Sobre una mezcla de *p*-anisidina pretratada²⁰⁰ (10 mmol, 1.0 equiv.) y MgSO₄ anhidro (10 g) se adicionan 10 mL de CH₂Cl₂ seco y, por último, el correspondiente aldehído recién destilado (10 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agita, bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente. El seguimiento de la reacción se realiza por TLC (hexano/AcOEt 3:1), hasta la desaparición de los productos de partida. Una vez transcurrido el tiempo necesario (comprendido entre 5 min y 1.5 h) se lleva a cabo la filtración del crudo de reacción sobre Celita[®] para, a continuación, destilar los disolventes a presión reducida. Tras este procedimiento experimental es posible aislar las iminas, de forma prácticamente cuantitativa, como aceites de color naranja que no requieren de purificación posterior. En el caso de las iminas **1i**, **1k** y **1m**, no ha sido posible llevar a cabo su caracterización debido a su elevada inestabilidad. En este sentido, las iminas **1i**, **1k** y **1m**, se ha utilizado de manera inmediata tras su preparación. La imina **1l** ha sido previamente descrita en la bibliografía.²⁰¹

¹⁹⁹ Las iminas **1i-m** se han sintetizado siguiendo un procedimiento similar al descrito en el la referencia 126.

²⁰⁰ La *p*-anisidina es pretratada antes de su utilización, para ello es necesario llevar a cabo su disolución previa Et₂O y adicionar carbón activo. Tras agitar vigorosamente, se filtra sobre Celita[®] y destilan los disolventes. Las iminas deben de almacenarse 0 °C y protegidas de la luz.

²⁰¹ Anderson, J. C.; Peace, S.; Pih, S. *Synlett* **2000**, 850-852.

2-Metil-N-(4-metoxifenil)-1-butanimina (1j)



Aceite naranja

$C_{12}H_{17}NO$ (191.27 g/mol)

R_f 0.23 (hexano/AcOEt 3:1)

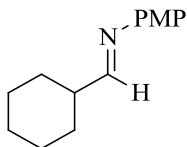
IR = 3365, 1612, 1452, 1378 cm^{-1}

Rto. = 99%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.12-7.08 (m, 2 H), 6.95-6.91 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.57-2.42 (m, 1 H), 1.80-1.66 (m, 1 H), 1.64-1.46 (m, 1 H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.8 (CH), 157.5 (C), 144.9 (C), 121.5 (2 x CH), 113.9 (2 x CH), 55.1 (CH_3); 41.2 (CH), 26.8 (CH_2), 16.6 (CH_3), 11.4 (CH_3)

Ciclohexil-N-(4-metoxifenil)metanimina (1l)



Aceite naranja

$C_{14}H_{19}NO$ (217.31 g/mol)

R_f 0.25 (hexano/AcOEt 3:1)

IR = 3352, 1583, 1448, 1378 cm^{-1}

Rto. = 99%

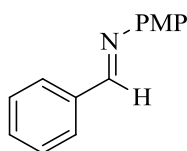
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 2.47-2.23 (m, 1 H), 2.06-1.59 (m, 5 H), 1.48-1.18 (m, 5 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.9 (CH), 157.3 (C), 144.6 (C), 121.3 (2 x CH), 113.7 (2 x CH), 54.8 (CH_3); 43.5 (CH), 29.1 (2 x CH_2), 25.5 (CH_2), 25.0 (2 x CH_2)

Preparación de *N-p*-metoxifeniliminas aromáticas **1m-o²⁰²**

Sobre una mezcla de *p*-anisidina pretratada (10 mmol, 1.0 equiv.) y MgSO₄ anhidro (10 g) se adicionan 10 mL de CH₂Cl₂ seco y el correspondiente aldehído recién destilado (10 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agita, bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente, durante 16 h, tras las cuales, se lleva a cabo una filtración sobre Celita[®] y se eliminan disolventes a presión reducida. Así, se accede a las correspondientes iminas, que se purifican por recristalización en hexano/AcOEt.

Las iminas **1m-o** han sido previamente descritas en la bibliografía.²⁰³

[*N*-(4-Metoxifenil)-1-fenil]metanimina (1n**)**

Sólido grisáceo

C₁₄H₁₃NO (211.26 g/mol)

P_f 69-70°C

IR 3270, 1612, 1378 cm⁻¹

Rto. = 91%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (s, 1 H), 7.85-7.76 (m, 2 H), 7.41-7.34 (m, 3 H), 7.19-7.12 (m, 2 H), 6.89-6.81 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 158.3 (CH), 158.2 (C), 144.8 (C), 136.4 (C), 130.9 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 122.1 (2 x CH); 114.3 (2 x CH), 55.4 (CH₃)

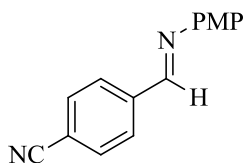
EMBR (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 212 ([M+H]⁺, 100), 197 (5), 112 (16)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₄H₁₄NO [M+H]⁺ 212.1070, encontrada 212.1074

²⁰² Las iminas **1m-o** se han sintetizado siguiendo un procedimiento similar al descrito en el la referencia 126.

²⁰³ (a) Compuesto **1m**: referencia 201. (b) Compuesto **1n**: referencia 126. (c) Compuesto **1o**: Bennet, J. S.; Charles, K. L.; Miner, M. R.; Heuberger, C. F.; Spina, E. J.; Bartels, M. F.; Foreman, T. *Green Chem.* **2009**, *11*, 166-168.

[N-(4-Metoxifenil)-1-(4-cianofenil)]metanimina (1ñ)



Sólido amarillo
 $C_{15}H_{12}N_2O_2$ (236.27 g/mol)
 P_f 117-118 °C
IR 3285, 1586, 1381 cm^{-1}
Rto. = 85%

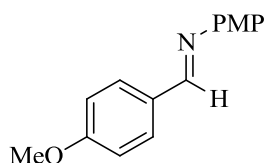
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.43 (s, 1 H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.0 (C), 155.2 (CH), 143.6 (C), 140.2 (C), 132.4 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 122.4 (2 x CH), 118.4 (C), 114.4 (2 x CH), 113.8 (C), 55.4 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 237 ([M+H]⁺, 100), 222 (1), 124 (14)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{15}H_{13}N_2O$ [M+H]⁺ 237.1022, encontrada 273.1022

[N-(4-Metoxifenil)-1-(4-metoxifenil)]metanimina (1o)



Sólido marrón
 $C_{15}H_{15}NO_2$ (241.29 g/mol)
 P_f 146-147 °C
IR 3215, 1550, 1375 cm^{-1}
Rto. = 78%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.41 (s, 1 H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.9 (CH), 157.9 (C), 157.8 (C), 145.1 (C), 130.1 (2 x CH), 129.4 (C), 122.0 (2 x CH), 114.2 (2 x CH), 114.0 (2 x CH), 55.4 (CH_3), 55.3 (CH_3)

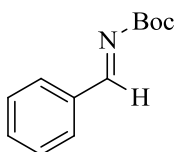
EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 241 ([M+H]⁺, 100), 226 (6), 132 (11)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{15}H_{16}NO_2$ [M+H]⁺ 241.1103, encontrada 241.1105

Preparación de *N*-*tert*-butoxicarboniliminas **1p-r**²⁰⁴

En un matraz de fondo redondo se adicionan *tert*-butilcarbamato (15 mmol, 1.0 equiv.), y *p*-toluensulfinato de sodio (30 mmol, 20.0 equiv.) y se suspenden en 40 mL de una mezcla MeOH/H₂O (1:2). Posteriormente, se añade el correspondiente aldehído recién destilado (22.5 mmol, 1.5 equiv.) seguido de HCO₂H (98%, 1.1 mL). Tras agitar la mezcla durante 48 h a temperatura ambiente, se obtiene el sulfonilcarbamato intermedio como un sólido blanco, que se filtra en placa para, posteriormente, ser lavado mediante su trituración en una mezcla H₂O/Et₂O (1/1). El sulfonilcarbamato (2.6 mmol, 1.0 equiv.) se adiciona, bajo atmósfera inerte, sobre una mezcla de K₂CO₃ (15.8 mmol, 6.0 equiv.) y Na₂SO₄ (2.63 g), ambos anhidros, y se añaden 23 mL de THF seco. Tras 15 h de reacción a reflujo, la mezcla resultante se filtra y el filtrado se concentra hasta sequedad. Las iminas obtenidas no requieren purificación y son utilizadas inmediatamente después de su síntesis.

Las iminas **1p-r** han sido previamente descritas en la bibliografía.²⁰⁵

Benzaldehído *N*-(*tert*-butoxicarbonil)imina (1p**)**

Aceite incoloro

C₁₂H₁₅NO₂ (205.25 g/mol)

IR 3200, 1750, 1380, 1265 cm⁻¹

Rto. = 98%

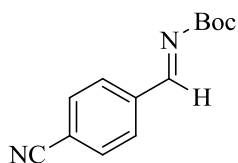
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1 H), 7.82-7.77 (m, 2 H), 7.47-7.30 (m, 3 H), 1.48 (s, 9 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.3 (CH), 162.4 (C), 133.8 (C), 133.2 (CH), 129.9 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 81.9 (C), 27.6 (3 x CH₃)

²⁰⁴ Las iminas **1p-r** se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en la referencia 127.

²⁰⁵ (a) Compuestos **1p** y **1r**: referencia 127a. (b) Compuesto **1q**: referencia 127b.

***p*-Cianobenzaldehído *N*-(*tert*-butoxicarbonil)imina (1q)**



Sólido blanco

C₁₃H₁₄N₂O₂ (230.26 g/mol)

P_f 150-151°C

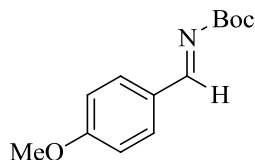
IR 3232, 1726, 1382, 1284 cm⁻¹

Rto. = 85%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.80 (s, 1 H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 1.56 (s, 9 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 166.6 (CH), 161.7 (C), 137.6 (C), 132.4 (2 x CH), 130.0 (2 x CH), 117.8 (C), 116.2 (C), 83.0 (C), 27.7 (3 x CH₃)

***p*-Metoxibenzaldehído *N*-(*tert*-butoxicarbonil)imina (1r)**



Sólido blanco

C₁₃H₁₇NO₃ (235.27 g/mol)

P_f 154-155°C

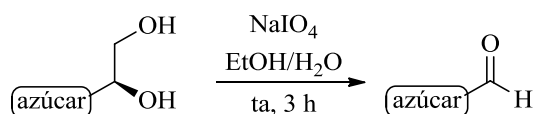
IR 3240, 1712, 1375, 1262 cm⁻¹

Rto. = 95%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.81 (s, 1 H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 1.51 (s, 9 H)

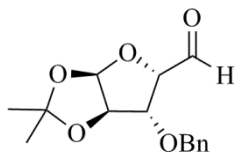
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.7 (CH), 164.1 (C), 162.8 (C), 132.4 (2 x CH), 126.8 (C), 114.3 (2 x CH), 81.8 (C), 55.4 (CH₃), 27.9 (3 x CH₃)

Preparación de aldehídos derivados de carbohidratos 17

a) Ruptura oxidativa de dioles con NaIO₄:

A una disolución del correspondiente diol (5.0 mmol, 1.0 equiv.) en 40 mL de una mezcla EtOH/H₂O (9:1) se le añade, lentamente, NaIO₄ (15.0 mmol, 3.0 equiv.). Tras agitar durante 3 h a temperatura ambiente se observa, por TLC (hexano/AcOEt 3:1), la desaparición del producto de partida. La mezcla de reacción se diluye con 20 mL de CH₂Cl₂ y, posteriormente, se filtra en placa. Tras evaporar los disolventes a presión reducida (T baño inferior a 25 °C) se obtiene el crudo de reacción impurificado con sales de yodato. Para eliminar dichas sales se lleva a cabo una extracción en CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secan con Na₂SO₄ anhidro y se concentran a sequedad, obteniéndose así los correspondientes aldehídos como aceites claros que se emplean sin necesidad de mayor purificación.

3-*O*-Bencil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-xilo-pentadial-1,4-furanosa (17b)

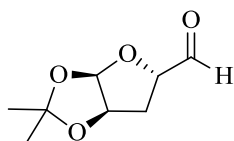


Aceite incoloro
 $C_{15}H_{18}O_5$ (278.30 g/mol)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.66 (s, 1 H), 7.43-7.15 (m, 5 H), 6.12 (aparente d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 4.65 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 4.60 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 4.58-4.56 (m, 1 H), 4.41 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 4.34 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 1.47 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 199.5 (CH), 136.4 (C), 128.3 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.4 (2 x CH), 112.2 (C), 105.9 (CH), 84.3 (CH), 83.4 (CH), 81.9 (CH), 72.0 (CH_2), 26.7 (CH_3), 26.1 (CH_3)

1,2-*O*-isopropiliden- α -D-xilo-pentadial-1,4-furanosa (17c)

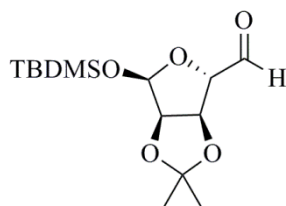


Aceite incoloro
 $C_8H_{12}O_4$ (172.18 g/mol)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.58 (s, 1 H), 5.85 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 4.71 (aparente t, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 4.47 (ddd, $J = 11.1, 5.2, 1.9$ Hz, 1 H), 2.25 (dd, $J = 13.5, 5.2$ Hz, 1 H), 1.74 (ddd, $J = 13.5, 11.1, 4.7$ Hz, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 199.7 (CH), 111.9 (C), 106.1 (CH), 81.2 (CH), 79.6 (CH), 34.2 (CH_2), 26.6 (CH_3), 26.0 (CH_3)

1-*O*-*tert*-Butildimetilsilil-2,3-di-*O*-isopropiliden- α -D-lixopentadialdo-1,4-furanosa (17d)



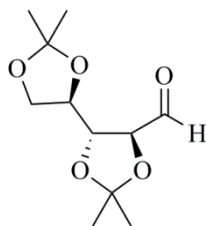
Aceite incoloro

C₁₄H₂₆O₅Si (302.44 g/mol)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.57 (s, 1 H), 5.43 (s, 1 H), 5.05 (dd, $J = 5.7, 4.3$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.38 (dd, $J = 4.3, 1.0$ Hz, 1 H), 1.36 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 0.81 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 198.1 (CH), 113.1 (C), 101.9 (CH), 86.2 (CH), 83.8 (CH), 81.0 (CH), 25.7 (CH₃), 25.4 (3 x CH₃), 24.4 (CH₃), 17.7 (C), -4.7 (CH₃), -5.6 (CH₃)

2,3:4,5-di-*O*-isopropiliden- α -D-arabinosa (17e)



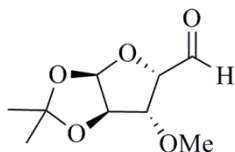
Aceite incoloro

C₁₁H₁₈O₅ (230.26 g/mol)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.73 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 4.39 (dd, $J = 6.2, 1.1$ Hz, 1 H), 4.61 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1 H), 4.55 (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1 H), 4.34 (dd, $J = 4.9, 2.4$ Hz, 1 H), 4.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 199.8 (CH), 111.7 (C), 109.9 (C), 83.1 (CH), 77.6 (CH), 76.3 (CH), 66.8 (CH₂), 26.9 (CH₃), 26.6 (CH₃), 26.1 (CH₃), 25.0 (CH₃)

3-O-Metil-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilo-pentadial-1,4-furanosa (17h)

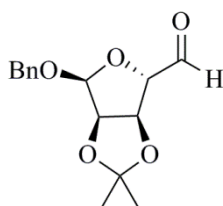


Aceite incoloro
 $C_9H_{14}O_5$ (202.20 g/mol)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.58 (s, 1 H), 6.03 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 4.58 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 4.53-4.48 (m, 1 H), 4.07 (aparente d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 199.6 (CH), 112.3 (C), 105.9 (C), 86.0 (CH), 84.3 (CH), 81.3 (CH), 58.0 (CH_3), 25.8 (CH_3), 26.1 (CH_3)

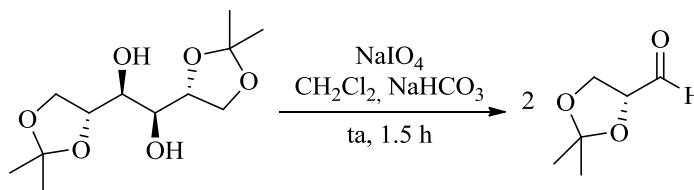
1-O-Bencil-2,3-di-O-isopropiliden- α -D-lixopentadialdo-1,4-furanosa (17i)



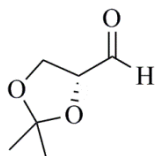
Aceite incoloro
 $C_{15}H_{18}O_5$ (278.30 g/mol)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.66 (s, 1 H), 7.53-7.07 (m, 5 H), 5.28 (s, 1 H), 5.08 (t, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 4.69 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 4.69-4.67 (m, 1 H), 4.51 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 4.43 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.4 (CH), 136.6 (C), 128.3 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.8 (CH), 113.2 (C), 105.7 (CH), 84.4 (CH), 83.9 (CH), 80.7 (CH), 69.0 (CH_2), 25.6 (CH_3), 24.3 (CH_3)

b) Preparación del 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-D-gliceraldehído:

Sobre una disolución en CH_2Cl_2 (18 mL) del correspondiente diol (7.62 mmol, 1.0 equiv.) se añaden 0.8 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y, para finalizar, NaIO_4 (15 mmol, 2.0 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h y, pasado ese tiempo, se lleva a cabo una extracción en CH_2Cl_2 . Así, se obtiene el aldehído como un aceite incoloro que se utiliza directamente, sin necesidad de purificación previa.

1,2:5,6-di-O-isopropiliden-D-gliceraldehido (17g)

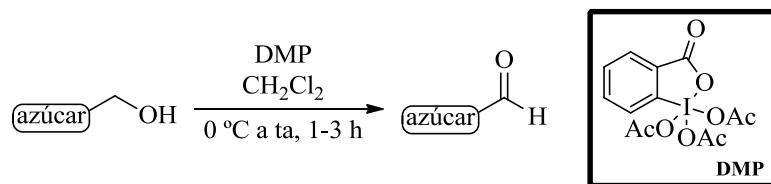
Aceite incoloro

 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ (130.14 g/mol)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.71 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 4.13 (m, 2 H), 1.48 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H)

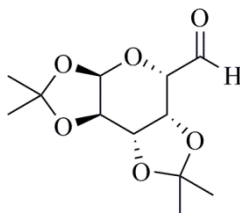
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 202.0 (CH), 111.4 (C), 80.0 (CH), 65.7 (CH_2), 26.4 (CH_3), 25.3 (CH_3)

c) Oxidación de alcoholes con Periodinano Dess-Martin:



Sobre una disolución del correspondiente alcohol (1.0 mmol, 1.0 equiv.) en 20 mL de CH₂Cl₂ se añade, a 0 °C, periodinano Dess-Martin (1.5 mmol, 1.5 equiv.). Al cabo de 5 min se retira el baño de hielo y la reacción se agita a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo que oscila entre 1 y 3 h. La reacción se monitoriza por TLC (hexano/AcOEt 3:1) hasta la desaparición del producto de partida. Posteriormente, se añaden 20 mL de una disolución de Na₂S₂O₃ en NaHCO₃²⁰⁶ y la mezcla se agita durante 30 min adicionales. Para finalizar, se separan las dos fases y la acuosa se extrae con CH₂Cl₂. Tras secar la capa orgánica con Na₂SO₄ anhidro y eliminar disolventes a presión reducida (T baño inferior a 25 °C) se obtienen los aldehídos, como aceites incoloros, que se utilizan sin necesidad de ser purificados.

²⁰⁶ La disolución se prepara disolviendo 25 g de Na₂S₂O₃ en 100 mL de disolución saturada de NaHCO₃.

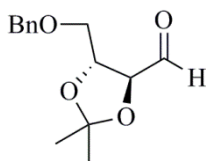
1,2:3,4-Di-*O*-isopropiliden- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-piranos (17a)

Aceite incoloro

C₁₂H₁₈O₆ (258.27 g/mol)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.57 (s, 1 H), 5.62 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 4.61 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1 H), 4.55 (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1 H), 4.34 (dd, $J = 4.9, 2.4$ Hz, 1 H), 4.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 200.0 (CH), 109.8 (C), 108.8 (C), 96.1 (CH), 73.0 (CH), 71.5 (CH), 70.3 (CH), 70.2 (CH), 25.8 (CH₃), 25.6 (CH₃), 24.6 (CH₃), 24.1 (CH₃)

4-*O*-Bencil-2,3-di-*O*-isopropiliden- α -D-treosa (17f)

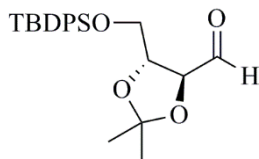
Aceite incoloro

C₁₄H₁₈O₄ (250.29 g/mol)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.76 (s, 1 H), 7.38-7.27 (m, 5 H), 4.63 (aparente d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.45 (aparente d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.39 (dd, $J = 4.9, 3.3$ Hz, 1 H), 4.31-4.28 (m, 1 H), 4.24 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1 H), 3.72 (dd, $J = 10.7, 3.4$ Hz, 1 H), 1.50 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 200.6 (CH), 137.5 (C), 128.3 (2 x CH), 127.7 (CH), 127.5 (2 x CH), 111.6 (C), 91.9 (CH), 76.1 (CH), 73.5 (CH₂), 69.8 (CH₂), 26.7 (CH₃), 26.1 (CH₃)

4-*O*-*tert*-Butildifenilsilil-2,3-di-*O*-isopropiliden- α -D-treosa (17j)



Aceite incoloro
 $C_{23}H_{30}O_4Si$ (398.57 g/mol)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.80 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.72-7.67 (m, 5 H), 7.47-7.37 (m, 5 H), 4.45 (dd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 1 H), 4.19 (dt, $J = 7.1, 4.4$ Hz, 1 H), 3.85 (dd, $J = 6.2, 4.4$ Hz, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.07 (s, 9 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 200.7 (CH), 135.5 (4 x CH), 132.8 (2 x C), 129.7 (2 x CH), 127.7 (4 x CH), 111.3 (C), 81.8 (CH), 77.4 (CH), 63.4 (CH_2), 26.7 (4 x CH_3), 26.2 (CH_3), 19.4 (C)

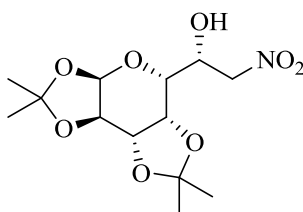
Preparación de β -nitroalcoholes derivados de carbohidratos 19

a) Método de nitrometilación promovido por SmI_2 :

Sobre una disolución en THF seco (5 mL) de bromonitrometano **18** (0.8 mmol, 1.0 equiv.) y el correspondiente aldehído **17** (0.8 mmol, 1.0 equiv.) se añaden, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, 8 mL de una disolución de SmI_2 en THF (0.8 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante 5 h a temperatura ambiente y, a continuación, se hidroliza con HCl 0.1 M. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y las capas orgánicas se lavan con una disolución saturada de $Na_2S_2O_3$, para después secarse sobre Na_2SO_4 anhidro. Para finalizar, se eliminan disolventes a presión reducida, obteniéndose los correspondientes crudos de reacción. La purificación de los crudos por columna flash sobre sílica gel (hexano/AcOEt 3:1 ó 5:1) conduce a los productos puros.

b) Método de nitrometilación promovido por In metálico:

Sobre una suspensión de In metálico en polvo (0.5 mmol, 1.0 equiv.), en THF (1 mL), se adiciona bromonitrometano **18** (0.6 mmol, 1.2 equiv.) y la mezcla de reacción se agita durante 20 min, en presencia de ultrasonidos. Pasado ese tiempo, se añade el correspondiente aldehído **17** (0.5 mmol, 1.0 equiv.) y la sonicación continúa durante 4 h adicionales. Tras hidrolizar con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, la mezcla se diluye con 10 mL de H₂O y se extrae con Et₂O (3 x 25 mL). Las fases orgánicas se secan sobre MgSO₄ y, tras filtrar y evaporar disolventes a vacío, se accede a los correspondientes crudos de reacción. Éstos, se purifican por columna cromatográfica sobre sílica gel empleando mezclas de eluyentes adecuadas (hexano/AcOEt 3:1 ó 5:1).

7-Desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropiliden-7-nitro-D-glicero-β-D-galacto-heptopiranososa (19a)

Aceite amarillo

C₁₃H₂₁NO₈ (319.31 g/mol)[α]_D²⁰ -49.4° (c 0.6, CHCl₃)R_f 0.20 (hexano/AcOEt 3:1)IR 3427, 1556, 1378 cm⁻¹Rto. (SmI₂) = 83% / Rto. (In) = 82%

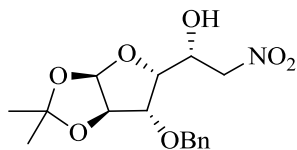
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 4.78 (aparente d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 4.65 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1 H), 4.51-4.47 (m, 2 H), 4.43 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 4.34 (dd, *J* = 4.9, 2.5 Hz, 1 H), 3.73 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1 H), 2.89 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 109.6 (C), 108.9 (C), 96.2 (CH), 78.1 (CH₂), 70.6 (CH), 70.5 (CH), 70.1 (CH), 67.7 (CH), 67.4 (CH), 25.9 (2 x CH₃), 24.8 (CH₃), 24.3 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 342 ([M+Na]⁺, 24), 337 ([M+NH₄]⁺, 100), 320 ([M+H]⁺, 19), 262 (48)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₃H₂₂NO₈ [M+H]⁺ 320.1340, encontrada 320.1339

3-O-Bencil-6-desoxi-6-nitro-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (19b)



Aceite amarillo

$C_{16}H_{21}NO_7$ (339.34 g/mol)

$[\alpha]_D^{20}$ -26.8° (c 1.0, $CHCl_3$)

R_f 0.33 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3471, 1555, 1377 cm^{-1}

Rto. (SmI_2) = 75% / Rto. (In) = 78%

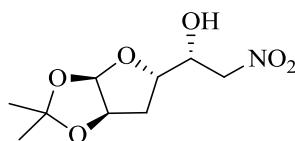
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49-7.30 (m, 5 H), 5.91 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 4.76-4.60 (m, 4 H), 4.56-4.42 (m, 2 H), 4.14-4.06 (m, 2 H), 2.58 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 1.47 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 136.8 (C), 128.8 (2 x CH), 128.4 (CH), 127.9 (2 x CH), 112.1 (C), 105.1 (CH), 82.0 (CH), 80.9 (CH), 79.9 (CH), 78.5 (CH_2), 72.1 (CH_2), 66.3 (CH), 26.9 (CH_3), 26.1 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 362 ($[M+Na]^+$, 15), 357 ($[M+NH_4]^+$, 100), 316 (1), 288 (8), 282 (1)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{16}H_{21}NO_7Na$ $[M+Na]^+$ 362.1216, encontrada 362.1210

3,6-Didesoxi-6-nitro-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa y 3,6-didesoxi-6-nitro-1,2-O-isopropiliden- α -L-idofuranosa (19c)



Aceite naranja

C₉H₁₅NO₆ (233.22 g/mol)R_f 0.43 (hexano/AcOEt 1:1)IR 3410, 1559, 1376 cm⁻¹Rto. (SmI₂) = 81% / Rto. (In) = 80%

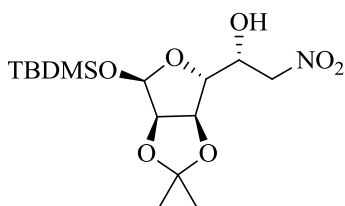
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): isómero mayoritario (D-*gluco*) δ 5.79 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 4.74 (aparente t, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 4.61-4.45 (m, 1 H), 4.42-4.33 (m, 2 H), 4.16-4.09 (m, 1 H), 3.24 (s, 1 H), 2.14 (dd, $J = 12.0, 4.6$ Hz, 1 H), 1.76 (dd, $J = 12.0, 4.7$ Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H); isómero minoritario (L-*ido*) δ 5.77 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 4.74 (aparente t, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 4.61-4.45 (m, 1 H), 4.42-4.33 (m, 2 H), 4.18-4.16 (m, 1 H), 3.00 (s, 1 H), 2.49-1.91 (m, 1 H), 1.80 (dd, $J = 10.6, 4.7$ Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): isómero mayoritario (D-*gluco*) δ 111.6 (C), 105.5 (CH), 80.3 (CH), 77.9 (CH₂), 77.7 (CH), 69.8 (CH), 34.6 (CH₂), 26.6 (CH₃), 25.9 (CH₃); isómero minoritario (L-*ido*) δ 111.6 (C), 104.4 (CH), 78.9 (CH), 77.9 (CH₂), 77.7 (CH), 68.6 (CH), 33.9 (CH₂), 26.6 (CH₃), 25.9 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 256 ([M+Na]⁺, 100), 195 (12), 149 (72), 105 (22)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₉H₁₅NO₆Na [M+Na]⁺ 256.0797, encontrada 206.0791

1-*O*-*tert*-Butildimetilsilil-6-desoxi-2,3-di-*O*-isopropiliden-6-nitro- α -D-manofuranosa (19d)



Aceite amarillo

$C_{15}H_{29}NO_7Si$ (363.48 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} +31.4^\circ$ (c 0.5, $CHCl_3$)

R_f 0.50 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3486, 1560, 1382 cm^{-1}

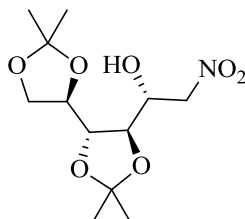
Rto. (SmI₂) = 91% / Rto. (In) = 80%

¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.30 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 4.87 (dd, $J = 5.5, 3.9$ Hz, 1 H), 4.69-4.64 (m, 4 H), 3.96 (dd, $J = 8.4, 3.9$ Hz, 1 H), 3.02 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.10 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 112.7 (C), 101.3 (CH), 86.4 (CH), 79.3 (CH), 79.2 (CH), 78.4 (CH₂), 67.0 (CH), 25.7 (CH₃), 25.4 (3 x CH₃), 24.4 (CH₃), 17.7 (C), -4.7 (CH₃), -5.6 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 381 ([M+Na]⁺, 100), 364 ([M+H]⁺, 20)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{15}H_{30}NO_7Si$ [M+H]⁺ 364.1786, encontrada 364.1787

1-Desoxi-3,4:5,6-di-O-isopropiliden-1-nitro-D-manitol (19e)

Aceite amarillo

 $C_{12}H_{21}NO_7$ (291.30 g/mol) R_f 0.28 (hexano/AcOEt 3:1)IR 3502, 1565, 1375 cm^{-1} Rto. (SmI₂) = 86% / Rto. (In) = 88%

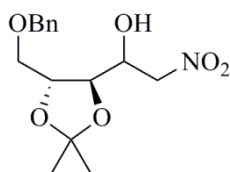
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4.67 (dd, $J = 12.6, 1.9$ Hz, 1 H), 4.59-4.45 (m, 3 H), 4.36-4.30 (m, 1 H), 4.22-4.11 (m, 2 H), 4.09-3.87 (m, 7 H), 3.81-3.71 (m, 2 H), 2.84 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.44 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 110.4 (C), 110.2 (2 x C), 110.1 (C), 81.1 (CH), 80.4 (CH), 80.2 (CH), 78.8 (CH₂), 78.4 (CH₂), 77.1 (CH), 76.9 (CH), 75.9 (CH), 69.8 (CH), 67.8 (2 x CH₂), 67.7 (CH), 26.9 (CH₃), 26.6 (2 x CH₃), 26.5 (2 x CH₃), 26.2 (CH₃), 25.0 (CH₃), 24.9 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 314 ([M+Na]⁺, 32), 309 ([M+NH₄]⁺, 41), 192 ([M+H]⁺, 68), 234 (100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{12}H_{21}NO_7Na$ [M+Na]⁺ 314.1216, encontrada 314.1210

5-O-Bencil-1-desoxi-1-nitro-3,4-O-isopropiliden-L-lixitol y 5-O-Bencil-1-desoxi-1-nitro-3,4-O-isopropiliden-L-xilitol (19f)



Aceite amarillo

$C_{15}H_{21}NO_6$ (311.33 g/mol)

R_f 0.30 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3492, 1567, 1365 cm^{-1}

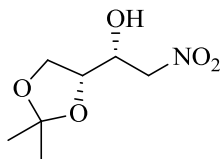
Rto. (SmI₂) = 88% / Rto. (In) = 71%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.32 (m, 10 H), 4.72-4.43 (m, 9 H), 4.31-4.30 (m, 1 H), 4.25-4.19 (m, 1 H), 4.13-4.07 (m, 1 H), 3.92 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1 H), 3.82-3.69 (m, 3 H), 3.65 (s ancho, 1 H), 3.61-3.53 (m, 2 H), 2.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 1.45-1.39 (m, 12 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): isómero mayoritario (*L-lyxo*) δ 137.3 (C), 128.5 (2 x CH), 128.0 (CH), 127.8 (2 x CH), 110.1 (C), 78.9 (CH), 78.6 (CH₂), 75.2 (CH), 73.7 (CH₂), 69.8 (CH₂), 67.4 (CH), 26.7 (2 x CH₃); isómero minoritario (*L-xylo*) δ 136.5 (C), 128.6 (2 x CH), 128.2 (CH), 128.0 (2 x CH), 110.0 (C), 80.0 (CH), 78.4 (CH₂), 75.2 (CH), 74.0 (CH₂), 70.1 (CH₂), 70.0 (CH), 26.9 (2 x CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 334 ([M+Na]⁺, 100), 329 ([M+NH₄]⁺, 27), 312 ([M+H]⁺, 23), 254 (3)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₅H₂₁NO₆Na [M+Na]⁺ 334.1261, encontrada 334.1267

1-(4*R*-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-2-nitroetanol (19g)

Aceite naranja

 $C_7H_{13}NO_5$ (191.18 g/mol) R_f 0.30 (hexano/AcOEt 3:1)IR 3365, 1554, 1386 cm^{-1} Rto. (SmI₂) = 89% / Rto. (In) = 86%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): isómero mayoritario (1*S*) δ 4.65 (dd, $J = 13.6, 2.4$ Hz, 1 H), 4.51-4.29 (m, 1 H), 4.22-4.14 (m, 1 H), 4.13-4.03 (m, 1 H), 4.00-3.90 (m, 2 H), 2.98 (s, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H); isómero minoritario (1*R*) δ 4.65 (dd, $J = 13.6, 2.4$ Hz, 1 H), 4.51-4.29 (m, 1 H), 4.22-4.14 (m, 1 H), 4.13-4.03 (m, 1 H), 4.00-3.90 (m, 2 H), 2.98 (s, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): isómero mayoritario δ 110.2 (C), 78.1 (CH₂), 75.4 (CH), 70.0 (CH), 66.6 (CH₂), 25.6 (CH₃), 24.7 (CH₃); isómero minoritario δ 110.1 (C), 78.1 (CH₂), 75.2 (CH), 68.3 (CH), 65.1 (CH₂), 25.9 (CH₃), 24.5 (CH₃)

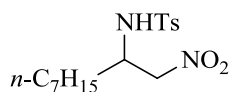
EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 214 ([M+Na]⁺, 100), 192 ([M+H]⁺, 28)

AE: Calculado C 43.98, H 6.85, N 7.33, encontrado 44.15, H 6.82, N 7.07

Preparación de 1-nitroalcan-2-aminas-*N*-protegidas 21

Sobre una disolución en THF seco (5 mL) de bromonitrometano **18** (0.8 mmol, 1.0 equiv.) y la correspondiente imina **1** (0.8 mmol, 1.0 equiv.) se añaden, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, 8 mL de una disolución de SmI₂ en THF (0.8 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante 5 h a temperatura ambiente y, a continuación, se hidroliza con una disolución de HCl 0.1 M. Se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) y las capas orgánicas se lavan con una disolución saturada de Na₂S₂O₃. Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y eliminar disolventes a presión reducida, se obtienen los correspondientes crudos de reacción, que se purifican por columna flash sobre sílica gel (hexano/acetato de etilo 3:1).

1-Nitro-N-tosilnonan-2-amina (21a)



Sólido amarillo

$C_{16}H_{26}N_2O_4S$ (342.45 g/mol)

Pf. 134-137°C

R_f 0.50 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3304, 1558, 1380, 1334, 1161 cm^{-1}

Rto. = 96%

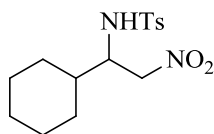
¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 5.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.51 (dd, $J = 12.7, 5.2$ Hz, 1 H), 4.39 (dd, $J = 12.7, 5.8$ Hz, 1 H), 3.83-3.72 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 1.53-1.40 (m, 2 H), 1.29-0.98 (m, 10 H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 143.9 (C), 136.9 (C), 129.7 (2 x CH), 127.0 (2 x CH), 78.5 (CH_2), 51.6 (CH), 32.2 (CH_2), 31.4 (CH_2), 28.8 (CH_2), 28.6 (CH_2), 25.1 (CH_2), 22.4 (CH_2), 21.4 (CH_3), 13.9 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 343 ([M+H]⁺, 47), 283 (6), 282 (100), 128 (10)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{16}H_{27}N_2O_4S$ [M+H]⁺ 343.1692, encontrada 343.1686

1-Ciclohexil-2-nitro-N-tosiletanamina (21b)



Sólido amarillo

$C_{15}H_{22}N_2O_4S$ (326.41 g/mol)

Pf 135-137°C

R_f 0.40 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3259, 1556, 1448, 1385, 1266, 1162 cm^{-1}

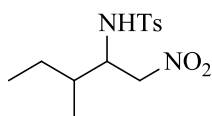
Rto. = 88%

¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 5.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.42 (dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz, 1 H), 4.30 (dd, $J = 13.1, 5.3$ Hz, 1 H), 3.60-3.52 (m, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 1.70-1.34 (m, 5 H), 1.15-0.68 (m, 6 H)

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 143.9 (C), 137.1 (C), 129.7 (2 x CH), 127.0 (2 x CH), 76.2 (CH), 56.4 (CH), 39.6 (CH), 29.2 (CH_2), 28.4 (2 x CH_2), 25.6 (2 x CH_2), 21.5 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 327 ([M+H]⁺, 64), 268 (6), 266 (100), 112 (4)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{15}H_{23}N_2O_4S$ [M+H]⁺ 327.1379, encontrada 327.1373

3-Metil-1-nitro-N-tosilpentan-2-amina (21c)

Sólido naranja

 $C_{13}H_{20}N_2O_4S$ (300.37 g/mol)

Pf 137-140°C

 R_f 0.36 (hexano/AcOEt 3:1)IR 3379, 1558, 1380, 1266, 1164 cm^{-1}

Rto. = 95%

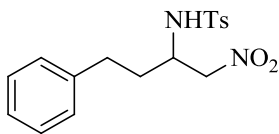
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75-7.66 (m, 4 H), 7.25-7.20 (m, 4 H), 5.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 5.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 4.44-4.23 (m, 4 H), 3.81-3.64 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 1.55-0.78 (m, 6 H), 0.78-0.71 (m, 6 H), 0.64 (t, $J = 7.3$ Hz, 6 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 143.9 (C), 143.4 (C), 139.0 (C), 136.7 (C), 129.7 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 127.0 (2 x CH), 126.2 (2 x CH), 76.7 (CH_2), 76.2 (CH_2), 56.0 (CH), 55.0 (CH), 37.0 (CH), 36.3 (CH), 25.4 (CH_2), 24.7 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.4 (CH_3), 14.7 (CH_3), 13.7 (CH_3), 11.1 (2 x CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 318 ([M+Na]⁺, 100), 301 ([M+H]⁺, 47), 241 (4), 240 (66)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{13}H_{21}N_2O_4S$ [M+H]⁺ 301.1222, encontrada 301.1216

1-Nitro-4-fenil-N-tosilbutan-2-amina (21d)



Sólido amarillo

$C_{17}H_{20}N_2O_4S$ (348.42 g/mol)

Pf 136-138°C

R_f 0.35 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3273, 1558, 1381, 1334, 1160 cm^{-1}

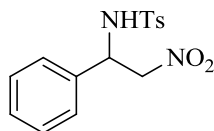
Rto. = 89%

¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.25-7.09 (m, 5 H), 6.89 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 5.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.39 (dd, $J = 12.9, 5.0$ Hz, 2 H), 4.30 (dd, $J = 12.9, 5.2$ Hz, 1 H), 3.77-3.66 (m, 1 H), 2.57-2.47 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.80-1.69 (m, 2 H)

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 144.0 (C), 139.7 (C), 136.9 (C), 129.9 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.0 (2 x CH), 126.2 (CH), 78.2 (CH_2), 51.1 (CH), 33.9 (CH_2), 31.4 (CH_2), 21.4 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 349 ($[M+H]^+$, 100), 288 (10), 214 (10), 196 (7), 149 (5)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{17}H_{21}N_2O_4S$ $[M+H]^+$ 349.1222, encontrada 349.1217

2-Nitro-1-fenil-N-tosiletanamina (21e)

Sólido amarillo

 $C_{15}H_{16}N_2O_4S$ (320.36 g/mol)

Pf 156-159°C

 R_f 0.60 (hexano/AcOEt 1:1)IR 3251, 1552, 1379, 1324, 1163 cm^{-1}

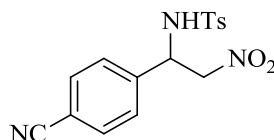
Rto. = 56%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.25-7.20 (m, 5 H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.59 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.00 (aparente q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.82 (dd, J = 13.1, 6.7 Hz, 1 H), 4.66 (dd, J = 13.1, 6.3 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 143.9 (C), 136.4 (C), 135.2 (C), 129.7 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.9 (CH), 127.0 (2 x CH), 126.4 (2 x CH), 78.9 (CH_2), 55.4 (CH), 21.5 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 343 ($[M+Na]^+$, 100), 338 ($[M+NH_4]^+$, 42), 321 ($[M+H]^+$, 4), 260(7)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{15}H_{17}N_2O_4S$ $[M+H]^+$ 321.0909, encontrada 321.0903

1-(4-Cianofenil)-2-nitro-N-tosiletanamina (21f)

Sólido amarillo

 $C_{16}H_{15}N_3O_4S$ (345.37 g/mol)

Pf 160-162°C

 R_f 0.62 (hexano/AcOEt 1:1)IR 3449, 2232, 1558, 1378, 1266, 1163 cm^{-1}

Rto. = 58%

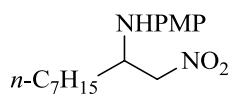
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 4 H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 4 H), 5.55 (dd, J = 8.1, 3.9 Hz, 1 H), 4.62-4.50 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 143.3 (2 x C), 132.7 (4 x C), 132.4 (C), 126.7 (4 x C), 118.2 (C), 112.6 (C), 80.7 (CH_2), 70.0 (CH), 21.0 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 368 ($[M+Na]^+$, 100), 346 ($[M+H]^+$, 12), 274 (6), 190 (5)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{16}H_{16}N_3O_4S$ $[M+H]^+$ 346.0862, encontrada 346.0855

4-Metoxi-N-(1-nitrononan-2-il)bencenamina (21h)



Aceite marrón

$C_{16}H_{26}N_2O_3$ (294.39 g/mol)

R_f 0.48 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3380, 1550, 1513, 1381, 1243 cm^{-1}

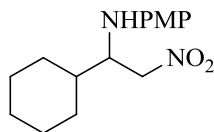
Rto. = 92%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 4.51 (dd, $J = 11.5, 4.9$ Hz, 1 H), 4.41 (dd, $J = 11.5, 5.7$ Hz, 1 H), 3.98-3.87 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 1.71-1.27 (m, 12 H), 0.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 152.9 (C), 139.9 (C), 115.3 (2 x CH), 115.0 (2 x CH), 78.0 (CH_2), 55.6 (CH_3), 53.5 (CH), 32.8 (CH_2), 31.6 (CH_2), 29.2 (CH_2), 28.9 (CH_2), 25.8 (CH_2), 22.5 (CH_2), 13.9 (CH_3)

EMBR (ESI^+ , m/z , %): 295 ($[M+H]^+$, 100), 234 (5), 214 (4), 201 (7)

EMAR (ESI^+ -TOF): Calculada para $C_{16}H_{27}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 295.2022, encontrada 295.2016

***N*-(1-Ciclohexil-2-nitroetil)-4-metoxibencenamina (21i)**

Aceite marrón

C₁₅H₂₂N₂O₃ (278.16 g/mol)**R_f** 0.22 (hexano/AcOEt 3:1)**IR** 3389, 1553, 1513, 1384, 1243 cm⁻¹

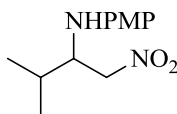
Rto. = 87%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 6.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 4.72 (dd, *J* = 12.3, 5.2 Hz, 1 H), 4.46 (dd, *J* = 12.3, 7.4 Hz, 1 H), 4.08-4.04 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.73 (s, 11 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 152.7 (C), 141.0 (C), 115.0 (2 x CH), 114.9 (2 x CH), 75.7 (CH₂), 60.9 (CH), 55.7 (CH₃), 43.0 (CH), 34.7 (2 x CH₂), 25.2 (CH₂), 21.6 (2 x CH₂)

EMBR (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 279 ([M+H]⁺, 6), 234 (19), 216 (69), 214 (28)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₅H₂₃N₂O₃ [M+H]⁺ 279.1709, encontrada 279.1703

***N*-(3-Metil-1-nitrobutan-2-il)-4-metoxibencenamina (21j)**

Aceite marrón

C₁₂H₁₈N₂O₃ (294.39 g/mol)**R_f** 0.53 (hexano/AcOEt 3:1)**IR** 3402, 1554, 1512, 1382, 1242 cm⁻¹

Rto. = 90%

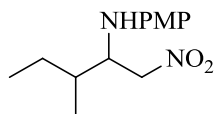
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 3.89-3.74 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 1.29-1.23 (m, 1 H), 1.03 (aparente t, *J* = 7.0 Hz, 6 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 152.8 (C), 140.3 (C), 115.2 (2 x CH), 115.0 (2 x CH), 76.5 (CH₂), 58.9 (CH), 55.7 (CH₃), 30.4 (CH), 19.0 (CH₃), 18.1 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 239 ([M+H]⁺, 100), 232 (29), 208 (20), 176 (24)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₂H₁₉N₂O₃ [M+H]⁺ 239.1396, encontrada 239.1390

N-(3-Metil-1-nitropentan-2-il)-4-metoxibencenamina (21k)



Aceite marrón

$C_{13}H_{20}N_2O_3$ (252.31 g/mol)

R_f 0.53 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3410, 1555, 1513, 1380, 1247 cm^{-1}

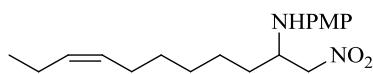
Rto. = 87%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.76 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 6.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 4.70 (dd, $J = 12.5, 1.7$ Hz, 1 H), 4.67 (dd, $J = 12.3, 2.0$ Hz, 1 H), 4.45 (dd, $J = 12.5, 1.8$ Hz, 1 H), 4.43 (dd, $J = 12.3, 2.7$ Hz, 1 H), 4.15-4.05 (m, 2 H), 3.72 (s, 6 H), 1.74-1.48 (m, 2 H), 1.28-1.23 (m, 4 H), 1.20 (d, $J = 4.3$ Hz, 6 H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 152.6 (2 x C), 140.9 (C), 140.7 (C), 114.9 (4 x CH), 114.8 (4 x CH), 76.1 (CH_2), 75.9 (CH_2), 75.1 (CH), 74.7 (CH), 55.6 (2 x CH_3), 32.1 (CH), 32.0 (CH), 23.3 (CH_2), 23.0 (CH_2), 8.0 (2 x CH_3), 7.7 (2 x CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 275 ($[M+Na]^+$, 100), 270 ($[M+NH_4]^+$, 47), 253 ($[M+H]^+$, 12), 209 (6), 206 (4)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{13}H_{21}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 253.1552, encontrada 253.1548

4-Metoxi-N-[(Z)-1-nitroundec-8-en-2-il]bencenamina (211)

Aceite marrón

 $C_{18}H_{28}N_2O_3$ (320.43 g/mol) R_f 0.53 (hexano/AcOEt 3:1)IR 3402, 1553, 1514, 1381, 1242 cm^{-1}

Rto. = 84%

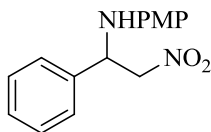
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 6.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 6.51 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 5.41-5.25 (m, 2 H), 4.51 (dd, $J = 11.4, 5.3$ Hz, 1 H), 4.41 (dd, $J = 11.4, 5.4$ Hz, 1 H), 3.96-3.90 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.05-2.00 (m, 4 H), 1.70-1.68 (m, 8 H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 139.8 (C), 138.5 (C), 131.8 (CH), 128.8 (CH), 115.4 (2 x CH), 115.1 (2 x CH), 78.0 (CH_2), 55.7 (CH_3), 53.5 (CH), 32.8 (CH_2), 29.4 (CH_2), 28.9 (CH_2), 26.8 (CH_2), 25.8 (CH_2), 20.5 (CH_2), 14.3 (CH_3)

EMAR (ESI^+ -TOF, m/z , %): 343 ($[M+Na]^+$, 100), 321 ($[M+H]^+$, 32), 301 (21), 274 (12), 213 (4)

EMBR (ESI^+): Calculada para $C_{18}H_{29}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 321.2178, encontrada 321.2172

4-Metoxi-N-(2-nitro-1-feniletíl)benzenamina (21m)



Aceite marrón

$C_{15}H_{16}N_2O_3$ (272.30 g/mol)

R_f 0.23 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3375, 1554, 1511, 1378, 1243 cm^{-1}

Rto. = 64%

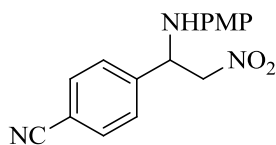
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61-7.24 (m, 5 H), 6.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 5.09 (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 4.69 (d, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153.1 (C), 139.6 (C), 137.9 (C), 129.2 (2 x CH), 128.5 (CH), 126.4 (2 x CH), 115.6 (2 x CH), 114.8 (2 x CH), 80.0 (CH_2), 57.7 (CH), 55.6 (CH_3)

EMAR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 273 ([M+H]⁺, 4), 213 (7), 212 (100), 124 (7)

EMBR (ESI⁺): Calculada para $C_{15}H_{17}N_2O_3$ [M+H]⁺ 273.1239, encontrada 273.1233

4-[1-(4-Metoxifenilamino)-2-nitroetil]benzonitrilo (21n)



Aceite marrón

$C_{16}H_{15}N_3O_3$ (297.31 g/mol)

R_f 0.20 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3388, 2230, 1556, 1512, 1378, 1240 cm^{-1}

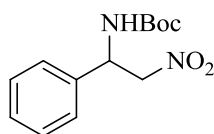
Rto. = 61%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 6.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 5.12 (t, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 4.71 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153.4 (C), 143.3 (C), 138.7 (C), 133.0 (2 x CH), 129.3 (C), 127.4 (2 x CH), 118.1 (C), 115.7 (2 x CH), 114.9 (2 x CH), 79.5 (CH_2), 57.3 (CH), 55.6 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 320 ([M+Na]⁺, 100), 298 ([M+H]⁺, 64), 212 (60), 186 (24)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{16}H_{16}N_3O_3$ [M+H]⁺ 298.1192, encontrada 298.1188

tert-Butil-2-nitro-1-feniletilcarbamato (21o)

Sólido blanco

 $C_{13}H_{18}N_2O_4$ (266.29 g/mol)**P_f** 101-103°C**R_f** 0.50 (hexano/AcOEt 3:1)**IR** 3330, 1716, 1557, 1380, 1266 cm^{-1}

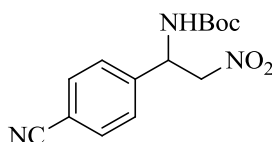
Rto. = 60%

¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43-7.29 (m, 5 H), 5.37-5.28 (m, 2 H), 4.84-4.82 (m, 1 H), 4.70 (dd, $J = 12.6, 5.6$ Hz, 1 H), 1.44 (s, 9 H)

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 154.7 (C), 136.9 (C), 129.1 (2 x CH), 128.6 (CH), 126.2 (2 x CH), 80.6 (C), 78.8 (CH₂), 55.8 (CH), 28.1 (3 x CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 289 ([M+Na]⁺, 100), 233 (31), 150 (13), 102 (7)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{13}H_{18}N_2O_4Na$ [M+Na]⁺ 289.1164, encontrada 289.1161

tert-Butil-1-(4-cianofenil)-2-nitroetilcarbamato (21p)

Sólido blanco

 $C_{14}H_{17}N_3O_4$ (291.30 g/mol)**P_f** 100-102°C**R_f** 0.30 (hexano/AcOEt 3:1)**IR** 3350, 2231, 1689, 1557, 1369, 1251 cm^{-1}

Rto. = 60%

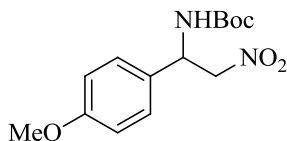
¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 7.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 5.86-5.61 (m, 1 H), 5.51-5.32 (m, 1 H), 4.84-4.74 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H)

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 154.6 (C), 142.3 (C), 132.8 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 118.1 (C), 112.4 (C), 81.0 (C), 78.2 (CH₂), 52.2 (CH), 28.1 (3 x CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 314 ([M+Na]⁺, 100), 285 (15), 210 (92), 131 (31), 110 (31)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{14}H_{18}N_2O_3$ [M+H]⁺ 292.1297, encontrada 292.1293

tert-Butil-1-(4-metoxifenil)-2-nitroetilcarbamato (21q)



Sólido amarillo

$C_{14}H_{20}N_2O_5$ (296.32 g/mol)

Pf 101-103°C

R_f 0.35 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3327, 1677, 1557, 1370, 1266 cm^{-1}

Rto. = 67%

¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 5.37-5.15 (m, 2 H), 4.84-4.67 (m, 1 H), 4.60-4.56 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 1.35 (s, 9 H)

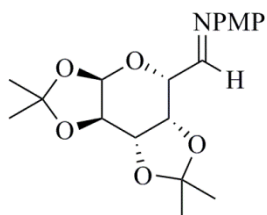
¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.6 (C), 154.7 (C), 128.8 (C), 127.5 (2 x CH), 114.4 (2 x CH), 80.5 (C), 78.8 (CH_2), 55.5 (CH_3), 52.4 (CH), 28.1 (3 x CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 297 ([M+H]⁺, 24), 293 (100), 187 (34), 171 (50), 127 (45), 113 (29)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{14}H_{20}N_2O_5Na$ [M+Na]⁺ 319.1270, encontrada 319.1279

Preparación de *N-p*-metoxifeniliminas derivadas de azúcares 22

Sobre una mezcla de *p*-anisidina pretrurada (2.0 mmol, 1.0 equiv.) y $MgSO_4$ (0.3 g) se adicionan 1.5 mL de CH_2Cl_2 seco, unas cuantas moléculas sieves y, por último, el correspondiente aldehído recién destilado (2.0 mmol, 1.0 equiv.). Tras agitar la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente, bajo atmósfera de inerte de nitrógeno, se filtra sobre Celita[®] y se eliminan disolventes a presión reducida. Se obtienen así, las correspondientes iminas como aceites de color naranja que no requieren de purificación posterior.

6-Desoxi-1-2:3,4-di-O-isopropiliden-6[(4-metoxifenil(imino)]- α -D-galactopiranososa (22a)


Aceite naranja

 $C_{19}H_{25}NO_6$ (363.40 g/mol) $[\alpha]_D^{20} +7.2^\circ$ (c 0.6, $CHCl_3$) R_f 0.62 (hexano/AcOEt 1:1)IR 3060, 1674, 1510, 1260 cm^{-1}

Rto. = 93%

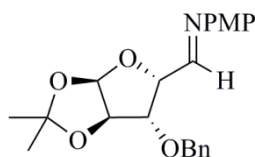
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 5.56 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 4.58 (dd, $J = 7.7, 2.3$ Hz, 1 H), 4.45-4.22 (m, 2 H), 4.28 (dd, $J = 5.0, 2.4$ Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.9 (CH), 158.1 (C), 143.7 (C), 121.8 (2 x CH), 113.9 (2 x CH), 109.2 (C), 108.5 (C), 96.0 (CH), 73.1 (CH), 70.3 (CH), 70.2 (CH), 55.1 (CH_3), 53.2 (CH), 25.8 (CH_3), 25.7 (CH_3), 24.6 (CH_3), 24.0 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 364 ([M+H]⁺, 100), 338 (7), 322 (30), 306 (4)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{19}H_{26}NO_6$ [M+H]⁺ 364.1760, encontrada 364.1755

3-O-Bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden-5[(4-metoxifenil)imino]- α -D-xilofuranosa (22b)



Aceite naranja

$C_{22}H_{25}NO_5$ (383.44 g/mol)

$[\alpha]_D^{20}$ -30.9° (c 0.7, $CHCl_3$)

R_f 0.55 (hexano/AcOEt 1:1)

IR 3055, 1695, 1513, 1266 cm^{-1}

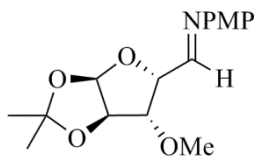
Rto. = 73%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.26-7.19 (m, 5 H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.01 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.82 (aparente t, J = 4.2 Hz, 1 H), 4.60 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.49 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.41 (d, J = 12.0 Hz, 1 H); 4.17 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.9 (CH), 158.4 (C), 143.6 (C), 137.0 (C), 128.3 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.4 (2 x CH); 122.0 (2 x CH), 114.2 (2 x CH), 112.0 (C), 105.6 (CH), 84.5 (CH), 82.6 (CH), 82.1 (CH), 72.2 (CH_2), 55.3 (CH_3), 26.7 (CH_3), 26.2 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 401 ($[M+NH_4]^+$, 45), 384 ($[M+H]^+$, 100), 339 (10), 326 (6)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{22}H_{26}NO_5$ $[M+H]^+$ 384.1811, encontrada 384.1805

3-O-Metil-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden-5[(4-metoxifenil)imino]- α -D-xilofuranosa (22c)


Aceite naranja

 $C_{16}H_{21}NO_5$ (307.34 g/mol) $[\alpha]_D^{20} +5.7^\circ$ (c 0.6, $CHCl_3$) R_f 0.50 (hexano/AcOEt 1:1)**IR** 3054, 1652, 1506, 1247 cm^{-1}

Rto. = 75%

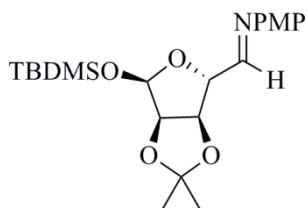
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.00 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 4.82 (dd, $J = 5.2, 3.5$ Hz, 1 H), 4.61 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 3.97 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.33 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.7 (CH), 158.4 (C), 143.6 (C), 122.0 (2 x CH), 114.2 (2 x CH), 112.0 (C), 105.5 (CH), 86.8 (CH), 82.0 (CH), 81.9 (CH), 58.1 (CH_3), 55.3 (CH_3), 26.7 (CH_3), 26.2 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 308 ($[M+H]^+$, 61), 248 (29), 136 (100), 124 (89), 105 (30)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{16}H_{22}NO_5$ $[M+H]^+$ 308.1498, encontrada 308.1492

1-*O*-*tert*-Butildimetilsilil-5-desoxi-2,3-*O*-isopropiliden-5[(4-metoxifenilimino)]- α -D-lixofuranosa (22d)



Aceite naranja

$C_{21}H_{33}NO_5Si$ (407.58 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} +6.3^\circ$ (c 0.6, $CHCl_3$)

R_f 0.47 (hexano/AcOEt 1:1)

IR 3054, 1652, 1506, 1247 cm^{-1}

Rto. = 89%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 5.45 (s, 1 H), 4.99 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1 H), 4.72 (aparente t, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 4.60 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.16 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H)

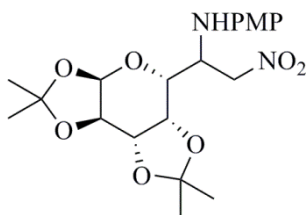
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.8 (CH), 158.3 (C), 143.9 (C), 122.1 (2 x CH), 114.1 (2 x CH), 112.6 (C), 101.8 (CH), 86.8 (CH), 82.1 (CH), 81.3 (CH), 55.2 (CH_3), 25.9 (CH_3), 25.5 (3 x CH_3), 24.5 (CH_3), 17.7 (C), -4.6 (CH_3), -5.6 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 430 ($[M+Na]^+$, 47), 408 ($[M+H]^+$, 100), 301 (32), 198 (6)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{21}H_{34}NO_5Si$ $[M+H]^+$ 408.2209, encontrada 408.2206

Preparación de β -aminonitroalcanos derivados de carbohidratos 23

Sobre una disolución en THF seco (5 mL) de bromonitrometano **18** (0.8 mmol, 1.0 equiv.) y la correspondiente imina derivada de azúcar **22** (0.8 mmol, 1.0 equiv.) se añaden, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, 8 mL de una disolución de SmI_2 en THF (0.8 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante 5 h a temperatura ambiente y, a continuación, se hidroliza con una disolución de HCl 0.1 M. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de $Na_2S_2O_3$. Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro y eliminar disolventes a presión reducida, se obtienen los correspondientes crudos de reacción, que se purifican por columna flash sobre sílica gel (hexano/acetato de etilo 3:1).

3-O-Metil-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden-5-p-metoxifenilamino-6-nitro- α -D-glucofuranosa (23a)


Aceite naranja

 $C_{20}H_{28}N_2O_8$ (424.44 g/mol) $[\alpha]_D^{26} +12.0^\circ$ (c 0.7, $CHCl_3$) R_f 0.46 (hexano/AcOEt 3:1)IR 3385, 1555, 1515, 1377, 1242 cm^{-1}

Rto. = 76%

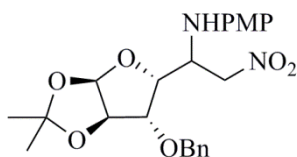
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.80-6.65 (m, 8 H), 5.59 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H), 5.56 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H), 4.87 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1 H), 4.81 (dd, $J = 7.8, 3.0$ Hz, 1 H), 4.67 (dd, $J = 7.9, 4.4$ Hz, 1 H), 4.61-4.57 (m, 3 H), 4.44-4.40 (m, 1 H), 4.38 (dd, $J = 4.9, 1.1$ Hz, 1 H); 4.35 (dd, $J = 4.8, 1.1$ Hz, 1 H), 4.32 (dd, $J = 3.0, 1.4$ Hz, 1 H), 4.29 (dd, $J = 3.0, 1.4$ Hz, 1 H), 4.28-4.27 (m, 2 H), 4.12 (dd, $J = 3.4, 1.0$ Hz, 1 H), 3.95 (dd, $J = 3.6, 1.0$ Hz, 1 H), 3.74 (s, 6 H), 1.46 (s, 8 H), 1.33-1.32 (m, 13 H), 1.29 (s, 4 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): isómero mayoritario δ 153.5 (C), 139.8 (C), 117.0 (2 x CH), 114.9 (2 x CH), 109.4 (C), 108.8 (C), 96.3 (CH), 75.1 (CH_2), 71.1 (CH), 70.9 (CH), 70.7 (CH), 67.0 (CH), 55.6 (CH_3), 54.6 (CH), 25.8 (CH_3), 25.7 (CH_3), 24.8 (CH_3), 24.0 (CH_3); isómero minoritario δ 153.0 (C), 139.9 (C), 115.1 (2 x CH), 115.0 (2 x CH), 109.6 (C), 108.9 (C), 96.5 (CH), 76.0 (CH_2), 70.9 (2 x CH), 70.4 (CH), 65.4 (CH), 55.6 (CH_3), 54.8 (CH), 25.8 (2 x CH_3), 24.8 (CH_3), 24.0 (CH_3)

EMBR (ESI^+ -TOF, m/z , %): 447 ($[M+Na]^+$, 5), 424 ($[M+H]^+$, 100), 386 (22), 364 (26)

EMAR (ESI^+): Calculada para $C_{20}H_{29}N_2O_8$ $[M+H]^+$ 425.1918, encontrada 425.1924

3-O-Bencil-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden-5-p-metoxifenilamino-6-nitro- α -D-glucofuranosa (23b)



Aceite naranja

$C_{23}H_{28}N_2O_7$ (444.48 g/mol)

$[\alpha]_D^{27}$ -9.2° (c 0.6, $CHCl_3$)

R_f 0.28 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3380, 1556, 1513, 1377, 1241 cm^{-1}

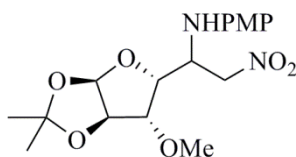
Rto. = 90%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34-7.12 (m, 5 H), 6.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 5.83 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 4.67 (dd, $J = 13.1, 3.9$ Hz, 1 H), 4.59-4.44 (m, 3 H), 4.42-4.38 (m, 1 H), 4.24-4.17 (m, 3 H), 4.02 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H); 1.31 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153.3 (C), 139.3 (C), 136.9 (C), 128.4 (2 x CH), 128.0 (CH), 127.9 (2 x CH), 116.3 (2 x CH), 114.9 (2 x CH), 112.1 (C), 104.9 (CH), 81.9 (CH), 81.2 (CH), 79.9 (CH), 75.8 (CH_2), 72.1 (CH_2), 55.6 (CH_3), 51.9 (CH), 26.7 (CH_3), 26.2 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 445 ($[M+H]^+$, 100), 444 (1), 316 (5), 289 (1), 288 (21)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{23}H_{29}N_2O_7$ $[M+H]^+$ 445.1975, encontrada 445.1969

3-O-Metil-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden-5-p-metoxifenilamino-6-nitro- α -D-glucofuranosa (23c)


Aceite naranja

 $C_{17}H_{24}N_2O_7$ (368.38 g/mol) $[\alpha]_D^{20}$ -45.8° (c 0.7, $CHCl_3$) R_f 0.50 (hexano/AcOEt 1:1)IR 3371, 1558, 1512, 1380, 1246 cm^{-1}

Rto. = 86%

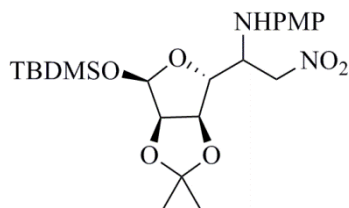
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.79-6.74 (m, 4 H), 6.72-6.66 (m, 4 H), 5.91 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 5.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 4.74 (dd, $J = 13.2, 4.0$ Hz, 2 H), 4.69-4.60 (m, 6 H), 4.52-4.36 (m, 2 H), 4.19 (dd, $J = 8.1, 3.0$ Hz, 2 H); 3.85 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H); 3.72 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): isómero mayoritario δ 153.2 (C), 139.5 (C), 116.3 (2 x CH), 114.7 (2 x CH), 111.9 (C), 104.8 (CH), 83.1 (CH), 81.2 (CH), 80.0 (CH), 76.2 (CH₂), 57.4 (CH₃), 55.5 (CH₃), 52.1 (CH), 26.7 (CH₃), 26.1 (CH₃); isómero minoritario δ 153.1 (C), 139.6 (C), 115.6 (2 x CH), 114.9 (2 x CH), 111.8 (C), 104.7 (CH), 84.3 (CH), 80.6 (CH), 79.2 (CH), 76.1 (CH₂), 57.1 (CH₃), 55.5 (CH₃), 53.1 (CH), 26.7 (CH₃), 26.1 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 391 ($[M+Na]^+$, 4), 369 ($[M+H]^+$, 100), 330 (6), 311 (8), 308 (5)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{17}H_{25}N_2O_7$ $[M+H]^+$ 369.1662, encontrada 369.1656

1-*O*-*tert*-Butildimetilsilil-5,6-desoxi-2,3-di-*O*-isopropiliden-5-*p*-metoxifenilamino-6-nitro- α -D-manofuranosa (23d)



Aceite naranja

$C_{22}H_{36}N_2O_7Si$ (468.62 g/mol)

$[\alpha]_D^{26} +7.5^\circ$ (c 1.4, $CHCl_3$)

R_f 0.53 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3385, 1555, 1515, 1377, 1242 cm^{-1}

Rto. = 81%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 4 H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 4 H), 5.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 2 H), 5.33 (s, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 4.82-4.65 (m, 4 H), 4.60-4.53 (m, 4 H), 4.42-4.32 (m, 2 H), 4.17 (dd, $J = 7.5, 2.4$ Hz, 1 H); 4.10 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.29 (s, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 0.88 (s, 9 H), 0.12 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H)

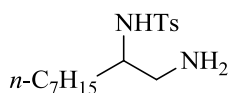
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): isómero mayoritario δ 153.1 (C), 139.3 (C), 116.5 (2 x CH), 115.2 (CH), 114.6 (2 x CH), 112.2 (C), 101.0 (CH), 86.6 (CH), 79.4 (CH), 75.2 (CH₂), 55.2 (CH₃), 52.5 (CH), 25.7 (CH₃), 25.3 (3 x CH₃), 24.3 (CH₃), 17.5 (C), -4.8 (CH₃), -5.8 (CH₃); isómero minoritario δ 152.8 (C), 139.7 (C), 116.5 (2 x CH), 115.2 (CH), 114.6 (2 x CH), 112.4 (C), 101.0 (CH), 79.0 (CH), 78.0 (CH), 76.1 (CH₂), 55.2 (CH₃), 53.0 (CH), 25.5 (CH₃), 25.3 (3 x CH₃), 23.9 (CH₃), 17.5 (C), -4.7 (CH₃), -5.7 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 491 ($[M+Na]^+$, 2), 469 ($[M+H]^+$, 100), 408 (13), 337 (9)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{22}H_{37}N_2O_7Si$ $[M+H]^+$ 469.2365, encontrada 469.2370

Preparación de 1,2-diaminas **28**²⁰⁷

Sobre una disolución de SmI₂ (0.52 mmol, 10.0 equiv.) en THF seco se adiciona, bajo atmósfera inerte, la correspondiente 1-nitroalcan-2-amina **21** (0.052 mmol, 1.0 equiv.), seguida de agua (1.56 mmol) y pirrolidina (1.04 mmol). A continuación, la mezcla se diluye con de Et₂O (4 mL) y se trata con una disolución saturada de tartrato de sodio y potasio y otra de carbonato de potasio (10% v/v). La fase acuosa se extrae con Et₂O y, tras secar la capa orgánica con Na₂SO₄ anhidro, se eliminan disolventes a presión reducida. El proceso es cuantitativo y se obtienen aceites incoloros que no requieren de purificación previa a su uso.

N²-Tosilnonan-1,2-diamina (28a**)**

Aceite amarillo

C₁₆H₂₈N₂O₂S (312.47 g/mol)R_f 0.26 (hexano/AcOEt 3:1)IR 3434, 1638, 1450, 1325, 1160 cm⁻¹

Rto. >99%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 4.52-4.33 (s, 2 H), 3.49-3.41 (m, 1 H), 2.99 (dd, *J* = 13.6, 3.7 Hz, 1 H), 2.72 (dd, *J* = 13.6, 8.4 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 1.42-1.08 (m, 12 H), 0.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H)

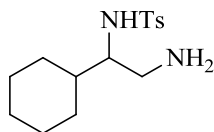
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 143.3 (C), 137.8 (C), 129.6 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 51.7 (CH), 46.0 (CH₂), 31.6 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.0 (CH₂), 25.3 (CH₂), 24.8 (CH₂), 22.5 (CH₂), 21.4 (CH), 14.0 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 313 ([M+H]⁺, 100), 282 (2), 227 (1), 225 (8)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₆H₂₉N₂O₂S [M+H]⁺ 313.1950, encontrada 313.1944

²⁰⁷ Las diaminas **28** se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en la referencia 134.

1-Ciclohexil-*N*^t-tosiletan-1,2-diamina (28b)



Aceite amarillo

C₁₅H₂₄N₂O₂S (296.16 g/mol)

R_f 0.28 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3406, 1648, 1449, 1329, 1158 cm⁻¹

Rto. >99%

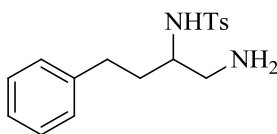
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.69 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 3.08 (s, 2 H), 2.74 (dd, *J* = 13.2, 6.0 Hz, 1 H), 2.63 (dd, *J* = 13.2, 4.3 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.03-0.75 (m, 11 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 143.3 (C), 139.7 (C), 129.6 (2 x CH), 127.0 (2 x CH), 59.7 (CH₂), 41.8 (CH), 39.6 (CH), 29.6 (2 x CH₂), 29.3 (CH₂), 29.0 (2 x CH₂), 21.5 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 297 ([M+H]⁺, 100), 266 (4)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₅H₂₅N₂O₂S [M+H]⁺ 297.1637, encontrada 297.1631

4-Fenil-*N*²-tosilbutan-1,2-diamina (28c)



Aceite amarillo

C₁₇H₂₂N₂O₂S (318.43 g/mol)

R_f 0.30 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3407, 1634, 1454, 1331, 1160 cm⁻¹

Rto. = 99%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.29-7.13 (m, 5 H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H); 6.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 4.35-4.29 (m, 1 H), 4.00-3.62 (m, 1 H), 2.77-2.46 (m, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.03-1.73 (m, 4 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 143.3 (C), 140.8 (C), 137.2 (C), 129.5 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 127.0 (2 x CH), 125.9 (CH), 54.4 (CH), 46.09 (CH₂), 30.9 (CH₂), 25.0 (CH₂), 21.4 (CH₃)

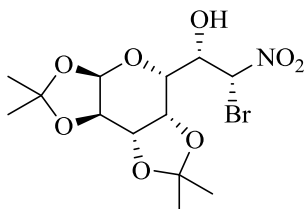
EMBR (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 319 ([M+H]⁺, 100), 288 (4), 164 (2)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₇H₂₃N₂O₂S [M+H]⁺ 319.1480, encontrada 319.1489

Preparación de α -bromo- β -nitroalcoholes derivados de carbohidratos 29

Sobre una disolución en THF seco (8 mL) de bromonitrometano **18** (0.8 mmol, 1.0 equiv.) y el correspondiente aldehído **17** (0.8 mmol, 1.0 equiv.) se añade NaI en cantidades catalíticas (0.12 mmoles, 0.15 equiv.) y la mezcla de reacción se agita durante 5 h a temperatura ambiente. A continuación, se hidroliza con HCl 0.1 M, se extrae con Et₂O (3 x 10 mL) y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar disolventes a vacío se obtienen los correspondientes crudos de reacción, que se purifican por columna cromatográfica sobre gel de sílice empleando mezclas hexano/AcOEt 3:1 ó 5:1, según los casos.

(7R)-7-Bromo-7-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropiliden-7-nitro-D-glicero- α -D-galactohexopiranososa (**29a**)



Aceite amarillo

C₁₃H₂₀BrNO₈ (398.20 g/mol)

[α]_D²⁰ -48.4° (c 1.0, CHCl₃)

R_f 0.28 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3590, 1245, 726 cm⁻¹

Rto. = 80%

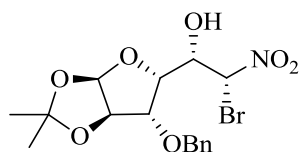
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 4.67 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1 H), 4.55-4.50 (m, 2 H), 4.46 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 4.34 (dd, *J* = 4.8, 2.5 Hz, 1 H), 3.77 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 3.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 109.7 (C), 109.2 (C), 96.0 (CH), 84.4 (CH), 70.6 (CH), 70.4 (CH), 70.0 (CH), 69.8 (CH), 67.9 (CH), 25.9 (2 x CH₃), 24.8 (CH₃), 20.9 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 420 ([M+Na]⁺, 4), 398 ([M+H]⁺, 22), 342 (92), 340 (100), 299 (2)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₃H₂₀BrNO₈Na [M+Na]⁺ 420.0270, encontrada 420.0269

(6R)-3-O-Bencil-6-bromo-6desoxi-6-nitro-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (29b)



Aceite incoloro

$C_{16}H_{20}BrNO_7$ (418.24 g/mol)

$[\alpha]_D^{20}$ -33.8° (c 0.5, $CHCl_3$)

R_f 0.43 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3620, 1252, 735 cm^{-1}

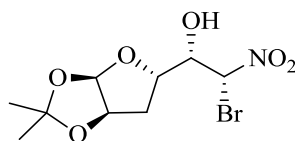
Rto. = 70%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42-7.30 (m, 5 H), 6.33 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 5.90 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 4.77-4.71 (m, 1 H), 4.67-4.51 (m, 3 H), 4.15-4.08 (m, 2 H), 2.61 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 136.9 (C), 128.7 (2 x CH), 128.3 (CH), 127.9 (2 x CH), 112.6 (C), 105.3 (CH), 85.0 (CH), 82.2 (CH), 80.5 (CH), 80.0 (CH), 72.5 (CH_2), 69.0 (CH), 26.9 (CH_3), 26.4 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 440 ($[M+Na]^+$, 100), 435 ($[M+NH_4]^+$, 24), 418 (4), 362 (2), 344 (2), 342 (2), 288 (12)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{16}H_{20}BrNO_7Na$ $[M+Na]^+$ 440.0321, encontrada 440.0315

(6R)-6-Bromo-3,6-didesoxi-6-nitro-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucufuranosa (29c)

Aceite incoloro

 $C_9H_{14}BrNO_6$ (312.11 g/mol) R_f 0.18 (hexano/AcOEt 3:1)IR 3532, 1258, 721 cm^{-1}

Rto. 78%

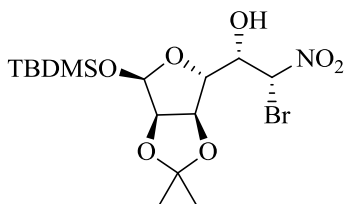
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): isómero mayoritario δ 6.34 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 5.91 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 5.82 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 4.79-4.78 (m, 2 H), 4.23-4.09 (m, 2 H), 2.79 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H); isómero minoritario δ 6.05 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 5.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.68 (dd, $J = 10.5, 4.9$ Hz, 2 H), 4.54-4.45 (m, 1 H), 4.36-4.27 (m, 1 H), 2.41 (d, $J = 4.14$ Hz, 1 H), 1.50 (s, 3H), 1.32 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): isómero mayoritario δ 112.2 (C), 105.6 (CH), 84.4 (CH), 79.1 (CH), 74.9 (CH), 72.6 (CH), 34.2 (CH_2), 26.8 (CH_3), 26.2 (CH_3); isómero minoritario δ 112.1 (C), 105.4 (CH), 80.4 (CH), 79.1 (CH), 74.5 (CH), 72.8 (CH), 36.6 (CH_2), 26.8 (CH_3), 26.2 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 336 ($[M+2+Na]^+$, 33), 334 ($[M+Na]^+$, 35), 314 ($[M+2+H]^+$, 95), 312 ($[M+H]^+$, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_9H_{15}NO_6$ $[M+Na]^+$ 312.0083, encontrada 312.0088

(6R)-6-Bromo-1-O-tert-butildimetilsilil-6-desoxi-2,3-O-isopropiliden-6-nitro- α -D-manofuranosa (29d)



Aceite incoloro

$C_{15}H_{28}BrNO_7Si$ (442.37 g/mol)

$[\alpha]_D^{20} +26.4^\circ$ (c 0.7, $CHCl_3$)

R_f 0.36 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3621, 1195, 1086, 742 cm^{-1}

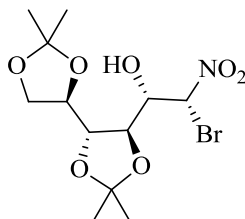
Rto. = 86%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.27 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 4.88 (dd, $J = 5.8, 3.7$ Hz, 1 H), 4.72-4.53 (m, 2 H), 4.04 (dd, $J = 9.0, 3.8$ Hz, 1 H), 3.10 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.10 (s, 6 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 112.7 (C), 101.3 (CH), 86.4 (CH), 85.2 (CH), 79.3 (CH), 79.0 (CH_2), 69.6 (CH), 25.7 (CH_3), 25.3 (3 x CH_3), 21.4 (CH_3), 17.6 (C), -4.5 (CH_3), -5.7 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 466 ($[M+2+Na]^+$, 42), 464 ($[M+Na]^+$, 47), 444 ($[M+2+H]^+$, 96), 442 ($[M+H]^+$, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{15}H_{29}BrNO_7Si$ $[M+H]^+$ 442.0897, encontrada 442.0902

(6R)-6-Bromo-6desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropiliden-6-nitro-D-manitol (29e)

Aceite amarillo

 $C_{12}H_{20}BrNO_7$ (370.19 g/mol) R_f 0.38 (hexano/AcOEt 3:1)IR 3600, 1185, 802 cm^{-1}

Rto. 81%

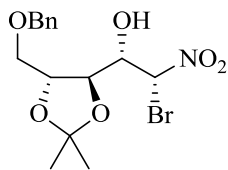
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): isómero mayoritario δ 6.29 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 4.40-3.77 (m, 6 H), 3.02 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 1.45-1.32 (m, 12 H); isómero minoritário δ 5.85 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H); 4.40-3.77 (m, 6 H), 3.02 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 1.45-1.32 (m, 12 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 110.7 (C), 110.6 (C), 110.5 (C), 110.0 (C), 86.0 (2 x CH), 80.4 (CH), 80.3 (CH), 79.4 (CH), 79.2 (CH), 76.9 (CH), 76.8 (CH), 76.0 (CH), 75.8 (CH), 67.9 (CH_2), 67.6 (CH_2), 26.8 (CH_3), 26.6 (2 x CH_3), 26.5 (2 x CH_3), 26.1 (CH_3), 24.8 (CH_3), 24.7 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 394 ($[M+2+Na]^+$, 18), 392 ($[M+Na]^+$, 19), 314 ($[M+2+H]^+$, 94), 312 ($[M+H]^+$, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{12}H_{21}NO_7$ $[M+H]^+$ 370.0496, encontrada 370.0495

(5R)-1-O-Bencil-5-bromo-5-desoxi-2,3-O-isopropiliden-5-nitro-D-arabinitol (29f)



Aceite amarillo

$C_{15}H_{20}BrNO_6$ (390.2264 g/mol)

R_f 0.40 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3615, 1450, 798 cm^{-1}

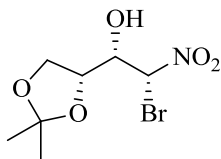
Rto. = 82%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): isómero mayoritario δ 7.39-7.27 (m, 5 H), 6.31 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 4.65-4.56 (m, 2 H), 4.31-4.08 (m, 3 H), 4.01-3.96 (m, 1 H), 3.80-3.73 (m, 1 H), 3.58-3.48 (m, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H); isómero minoritario δ 7.39-7.27 (m, 5 H), 6.24 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 4.57-4.52 (m, 2 H), 4.31-4.08 (m, 3 H), 3.86 (dd, $J = 10.2, 2.7$ Hz, 1 H), 3.72-3.69 (m, 1 H), 3.66-3.59 (m, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): isómero mayoritario δ 136.4 (C), 128.6 (2 x CH), 128.2 (CH), 128.0 (2 x CH), 110.5 (C), 85.7 (CH), 79.7 (CH), 78.2 (CH), 75.2 (CH), 73.9 (CH₂), 69.8 (CH₂), 26.6 (2 x CH₃); isómero minoritario δ 136.4 (C), 128.6 (2 x CH), 128.4 (CH), 128.0 (2 x CH), 110.2 (C), 85.7 (CH), 80.5 (CH), 79.0 (CH), 79.4 (CH), 73.7 (CH₂), 70.0 (CH₂), 26.5 (2 x CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 414 ([M+2+Na]⁺, 97), 412 ([M+Na]⁺, 100), 392 ([M+2+H]⁺, 26), 390 ([M+H]⁺, 26)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{15}H_{20}BrNO_6Na$ [M+Na]⁺ 412.0366, encontrada 412.0374

(4R)-4-Bromo-4-desoxi-1,2-O-isopropiliden-4-nitro-D-treitol (29g)

Sólido blanco

 $C_7H_{12}BrNO_5$ (270.08 g/mol) R_f 0.30 (hexano/AcOEt 3:1)IR 3635, 1243, 745 cm^{-1}

Rto. = 84%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): isómero mayoritario (1S) δ 6.35 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 4.22-3.94 (m, 4 H), 2.75 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 1.45 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H); isómero minoritario (1R) δ 6.15 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 4.22-3.94 (m, 4 H), 2.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): isómero mayoritario δ 110.6 (C), 84.1 (CH), 75.3 (CH), 73.2 (CH), 66.7 (CH), 26.9 (CH_3), 24.8 (CH_3); isómero minoritario δ 110.6 (C), 84.1 (CH), 74.7 (CH), 72.7 (CH), 65.8 (CH), 26.6 (CH_3), 24.5 (CH_3)

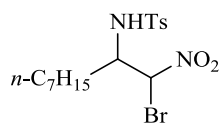
EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 294 ($[M+2+Na]^+$, 96), 292 ($[M+Na]^+$, 100), 272 ($[M+2+H]^+$, 31), 270 ($[M+H]^+$, 28)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_7H_{12}BrNO_5Na$ $[M+Na]^+$ 291.9797, encontrada 291.9802

Preparación de 1-bromo-1-nitroalcan-2-aminas-N-protégidas 31

Sobre una disolución en THF seco (8 mL) de bromonitrometano **18** (0.8 mmol, 1.0 equiv.) y la correspondiente imina **1** (0.8 mmol, 1.0 equiv.) se añade NaI en cantidades catalíticas (0.12 mmoles, 0.15 equiv.) y la mezcla de reacción se agita durante 5 h a temperatura ambiente. A continuación, se hidroliza con HCl 0.1 M y se extrae con Et_2O (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de $Na_2S_2O_3$ y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Para finalizar, se eliminan disolventes a presión reducida, obteniéndose los correspondientes crudos de reacción. La purificación de los crudos por columna flash sobre sílica gel (hexano/acetato de etilo 3:1) sólo es necesaria en el caso de que la imina de partida sea aromática. Para los productos derivados de iminas alifáticas basta con llevar a cabo una simple filtración sobre Celita[®] y eliminar los disolventes a vacío.

1-Bromo-1-nitro-N-tosilnonan-2-amina (31a)



Sólido amarillo

C₁₆H₂₅BrN₂O₄S (421.35 g/mol)

Pf 138-142°C

R_f 0.50 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3273, 1562, 1385, 1337, 1163, 815 cm⁻¹

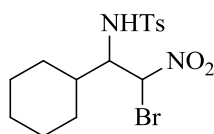
Rto. = 98%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 6.14 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 6.09 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H), 5.81 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 5.78 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 3.90-3.78 (m, 2 H), 2.34 (s, 6 H), 1.79-1.17 (m, 24 H), 0.85-0.73 (m, 6 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 143.9 (C), 143.8 (C), 136.7 (C), 136.5 (C), 129.6 (2 x CH), 129.5 (2 x CH), 126.9 (2 x CH), 126.8 (2 x CH), 85.2 (CH), 84.0 (CH), 57.6 (CH), 56.4 (CH), 31.2 (2 x CH₂), 30.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 28.5 (2 x CH₂), 28.4 (2 x CH₂), 25.0 (CH₂), 24.3 (CH₂), 22.2 (2 x CH₂), 21.2 (2 x CH₂), 13.7 (2 x CH₂)

EMBR (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 423 ([M+2+H]⁺, 33), 421 ([M+H]⁺, 31), 282 (100), 128 (37)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₆H₂₆BrN₂O₄S [M+H]⁺ 421.0797, encontrada 421.0791

2-Bromo-1-ciclohexil-2-nitro-N-tosiletanamina (31b)

Sólido amarillo

 $C_{15}H_{21}BrN_2O_4S$ (405.31 g/mol)**Pf** 145-147°C**R_f** 0.40 (hexano/AcOEt 3:1)**IR** 3256, 1566, 1330, 1265, 1157, 738 cm^{-1}

Rto. = 94%

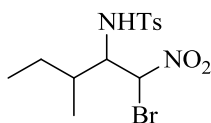
¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.26-7.20 (m, 4 H), 6.04 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 5.94 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.11-4.04 (m, 1 H), 3.97-3.89 (m, 1 H), 2.37 (s, 6 H), 1.86-1.37 (m, 10 H), 1.19-0.78 (m, 12 H)

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 143.8 (C), 143.6 (C), 137.7 (C), 137.3 (C), 129.5 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 126.9 (2 x CH), 126.7 (2 x CH), 85.1 (CH), 81.8 (CH), 62.3 (CH), 61.6 (CH), 41.2 (CH), 39.6 (CH), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.8 (2 x CH_2), 27.4 (2 x CH_2), 25.6 (2 x CH_2), 25.4 (2 x CH_2), 21.4 (2 x CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 407 ([M+2+H]⁺, 17), 405 ([M+H]⁺, 17), 267 (6), 266 (100), 112 (16)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{15}H_{22}BrN_2O_4S$ [M+H]⁺ 405.0484, encontrada 405.0478

1-Bromo-3-metil-1-nitro-N-tosilpentan-3-amina (31c)



Sólido naranja

C₁₃H₁₉BrN₂O₄S (379.27 g/mol)

Pf 140-143°C

R_f 0.37 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3278, 1570, 1334, 1266, 1161, 739 cm⁻¹

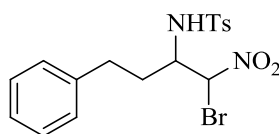
Rto. = 98%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83-7.60 (m, 8 H), 7.35-7.18 (m, 8 H), 6.04 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 5.99 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H), 5.97 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 5.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 5.28-4.90 (m, 4 H), 4.16-3.94 (m, 4 H), 2.34 (s, 12 H), 1.88-1.72 (m, 2 H), 1.71-1.68 (m, 2 H), 1.48-1.06 (m, 8 H), 0.93-0.69 (m, 24 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 143.7 (2 x C), 143.6 (2 x C), 137.6 (2 x C), 137.4 (2 x C), 129.4 (8 x CH), 126.8 (8 x CH), 85.3 (CH), 84.5 (CH), 81.9 (CH), 81.4 (CH), 61.8 (CH), 61.5 (CH), 61.1 (CH), 60.3 (CH), 38.4 (CH), 37.2 (CH), 36.6 (CH), 35.9 (CH), 26.3 (CH₂), 25.9 (CH₂), 24.4 (CH₂), 23.5 (CH₂), 21.3 (4 x CH₃), 15.2 (CH₃), 15.1 (CH₃), 14.3 (CH₃), 13.1 (CH₃), 11.2 (CH₃), 10.8 (CH₃), 10.7 (CH₃), 10.3 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 381 ([M+2+H]⁺, 26), 379 ([M+H]⁺, 25), 240 (100), 214 (26), 149 (11), 122 (10)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₃H₂₀BrN₂O₄S [M+H]⁺ 379.0327, encontrada 379.0322

1-Bromo-1-nitro-4-fenil-N-tosilbutan-2-amina (31d)

Sólido amarillo

 $C_{17}H_{19}BrN_2O_4S$ (427.31 g/mol)**Pf** 135-138°C**R_f** 0.29 (hexano/AcOEt 3:1)**IR** 3055, 1571, 1352, 1265, 1165, 747 cm^{-1}

Rto. = 99%

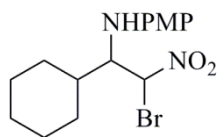
¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.33-7.04 (m, 10 H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 6.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 6.09 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 6.02 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 5.37-5.18 (m, 2 H), 3.96-3.85 (m, 2 H), 2.60-2.46 (m, 2 H), 2.39-2.26 (m, 2 H), 2.37 (s, 6 H), 2.11-2.00 (m, 1 H), 1.94-1.65 (m, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 144.2 (C), 144.1 (C), 139.4 (C), 139.2 (C), 136.6 (C), 136.5 (C), 129.8 (2 x CH), 129.5 (2 x CH), 128.3 (4 x CH), 128.1 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127 (2 x CH), 126.9 (2 x CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 84.8 (CH), 83.7 (CH), 57.3 (CH), 56.2 (CH), 32.5 (CH_2), 31.8 (CH), 31.3 (CH_2), 30.7 (CH_2), 21.4 (2 x CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 429 ([M+2+H]⁺, 100), 427 ([M+H]⁺, 92), 359 (14), 134 (20), 288 (28), 134 (19), 117 (15)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{17}H_{20}BrN_2O_4S$ [M+H]⁺ 427.0327, encontrada 427.0322

N-(2-Bromo-1-ciclohexil-2-nitroetil)-4-metoxibencenamina (31e)



Aceite marrón

$C_{15}H_{21}BrN_2O_3$ (278.35 g/mol)

R_f 0.30 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3340, 1552, 1514, 1380, 1265, 738 cm^{-1}

Rto. = 98%

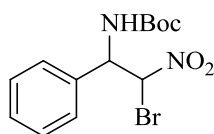
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.20 (d, $J = 3.2$ Hz, 2 H), 5.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 4.01-3.95 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 1.95-0.76 (m, 22 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 152.8 (C), 152.6 (C), 140.8 (C), 140.3 (C), 114.8 (4 x CH), 114.6 (4 x CH), 87.1 (CH), 81.3 (CH), 63.8 (CH), 63.0 (CH), 55.5 (2 x CH_3), 43.0 (CH), 39.5 (CH), 31.2 (CH_2), 30.3 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.2 (CH_2), 28.7 (CH_2), 26.4 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.6 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.9 (CH_2)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 359 ($[M+2+H]^+$, 10), 357 ($[M+H]^+$, 27), 218 (100), 154 (12)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{15}H_{22}BrN_2O_3$ $[M+H]^+$ 357.0814, encontrada 357.0809

tert-Butil 2-bromo-2-nitro-1-feniletilcarbamato (31f)



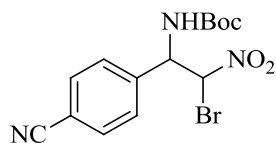
Sólido blanco

 $C_{13}H_{17}BrN_2O_4$ (345.18 g/mol)**Pf** 102-104°C**R_f** 0.50 (hexano/AcOEt 3:1)**IR** 3375, 1682, 1563, 1366, 701 cm^{-1}

Rto. = 63%

¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56-6.09 (m, 10 H), 6.24 (s, 2 H), 5.71 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 5.64-5.53 (m, 1 H), 5.40-5.31 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 1.46 (s, 9 H)**¹³C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 154.6 (C), 154.4 (C), 135.2 (C), 134.7 (C), 129.1 (2 x CH), 129.0 (4 x CH), 126.9 (2 x CH), 126.7 (2 x CH), 85.1 (CH), 81.5 (CH), 81.1 (C), 80.9 (C), 58.1 (2 x CH), 28.1 (6 x CH_3)**EMBR** (ESI⁺-TOF, m/z , %): 347 ($[M+2+H]^+$, 100), 345 ($[M+H]^+$, 87), 293 (41), 113 (14)**EMAR** (ESI⁺): Calculada para $C_{13}H_{17}BrN_2O_4Na$ $[M+Na]^+$ 367.0269, encontrada 367.0277

tert-Butil 2-bromo-1-(4-cianofenil)-2-nitroetilcarbamato (31g)



Sólido blanco

$C_{14}H_{16}N_3O_4$ (370.20 g/mol)

Pf 100-102°C

R_f 0.38 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 2419, 2232, 1689, 1558, 1368, 736 cm^{-1}

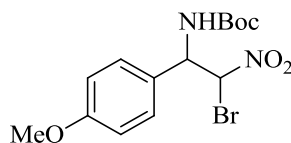
Rto. = 60%

¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.33 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 5.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 5.74-5.72 (m, 1 H), 5.58-5.43 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H), 1.43 (s, 9 H)

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 154.5 (C), 154.2 (C), 140.4 (C), 139.8 (C), 132.8 (4 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 117.9 (2 x C), 113.3 (C), 113.1 (C), 84.2 (C), 81.6 (CH), 80.5 (2 x CH), 57.7 (2 x CH), 28.1 (6 x CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 372 ($[M+2+H]^+$, 22), 370 ($[M+H]^+$, 100), 314 (54), 175 (9), 131 (15)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{14}H_{17}BrN_3O_4$ $[M+H]^+$ 370.0402, encontrada 370.0404

tert-Butil 2-bromo-1-(4-metoxifenil)-2-nitroetilcarbamato (31h)

Sólido blanco

C₁₄H₁₉BrN₂O₅ (291.30 g/mol)

Pf 99-101°C

R_f 0.33 (hexano/AcOEt 3:1)IR 3375, 1682, 1562, 1367, 742 cm⁻¹

Rto. = 65%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (aparente t, *J* = 7.5 Hz, 4 H), 6.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 4 H), 6.33-6.11 (m, 2 H), 5.82-5.65 (m, 1 H), 5.57-5.17 (m, 2 H), 3.70 (s, 6 H), 1.36 (s, 18 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 160.0 (2 x C), 154.6 (C), 154.4 (C), 128.2 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.0 (C), 126.6 (C), 114.3 (4 x CH), 84.8 (CH), 81.9 (CH), 80.8 (2 x C), 57.7 (CH), 57.6 (CH), 55.2 (2 x CH₃), 28.01 (6 x CH₃)

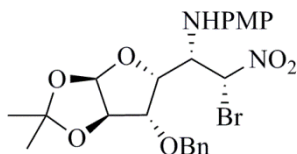
EMBR (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 400 ([M+2+Na]⁺, 93), 397 ([M+Na]⁺, 90), 319 (100), 258 (86), 180 (17)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₄H₂₀BrN₂O₅ [M+H]⁺ 375.0556, encontrada 375.0550

Preparación de bromonitroaminas derivadas de carbohidratos 32

Sobre una disolución en THF seco (8 mL) de bromonitrometano **18** (0.8 mmol, 1.0 equiv.) y la correspondiente imina derivada de azúcar **22** (0.8 mmol, 1.0 equiv.) se añade NaI en cantidades catalíticas (0.12 mmoles, 0.15 equiv.) y la mezcla de reacción se agita durante 5 h a temperatura ambiente. A continuación, se hidroliza con una disolución de HCl 0.1 M. Posteriormente, se extrae la fase acuosa con Et₂O y las capas orgánicas se lavan con una disolución saturada de Na₂S₂O₃. Por último, tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y eliminar disolventes a presión reducida, se obtienen los correspondientes crudos de reacción. La purificación de dichos crudos por columna flash sobre sílica gel (hexano/acetato de etilo 3:1) conduce a los productos puros.

(6R)-3-O-Bencil-6-bromo-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden-5-p-metoxifenilamino-6-nitro- α -D-glucofuranosa(32a)



Sólido blanco

$C_{23}H_{27}BrN_2O_7$ (523.37 g/mol)

Pf 100-101°C (Et₂O/Hex)

[α]_D²⁷ -41.1° (c 0.9, CHCl₃)

R_f 0.28 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3397, 1558, 1513, 1383, 1242, 736 cm⁻¹

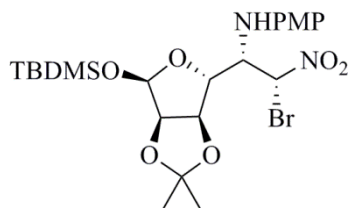
Rto. = 83%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.29-7.27 (m, 3 H), 7.14-7.11 (m, 2 H), 6.59 (s, 4 H), 6.49 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 5.90 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.91-4.88 (m, 1 H), 4.54 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.34 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 4.14-4.04 (m, 2 H), 4.02 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 3.94 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 153.4 (C), 138.7 (C), 136.9 (C), 128.7 (CH), 128.3 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 116.2 (2 x CH), 114.7 (2 x CH), 112.5 (C), 105.3 (CH), 88.0 (CH), 81.6 (CH), 81.3 (CH), 80.7 (CH), 72.5 (CH₂), 56.9 (CH), 55.6 (CH₃), 27.0 (CH₃), 26.3 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 525 ([M+2+H]⁺, 91), 523 ([M+H]⁺, 100), 441 (39), 406 (72), 384 (26)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₂₃H₂₈BrN₂O₇ [M+H]⁺ 445.1975, encontrada 445.1969

1-*O*-*tert*-Butildimetilsilil-5,6-desoxi-2,3-di-*O*-isopropiliden-5-*p*-metoxifenilamino-6-nitro- α -D-manofuranosa (32b)


Aceite marrón

 $C_{22}H_{35}BrN_2O_7Si$ (547.51 g/mol) $[\alpha]_D^{27} +18.3^\circ$ (c 0.4, $CHCl_3$) R_f 0.32 (hexano/AcOEt 3:1)**IR** 3400, 1560, 1515, 1378, 1246, 741 cm^{-1}

Rto. = 72%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.98-6.64 (m, 8 H), 6.47 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 6.22 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 5.22 (s, 1 H), 4.88-4.82 (m, 4 H), 4.74-4.70 (m, 2 H), 4.54 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.19 (dd, $J = 8.8, 3.6$ Hz, 1 H), 3.94 (dd, $J = 9.4, 3.6$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.87 (s, 9 H), 0.13 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): isómero mayoritario δ 153.5 (C), 138.8 (C), 116.6 (2 x CH), 114.5 (2 x CH), 112.7 (C), 101.4 (CH), 87.8 (CH), 86.6 (CH), 79.9 (CH), 79.2 (CH), 57.7 (CH), 55.5 (CH₃), 26.1 (CH₃), 25.5 (3 x CH₃), 24.7 (CH₃), 17.8 (C), -4.3 (CH₃), -5.8 (CH₃); isómero minoritario δ 153.6 (C), 139.1 (C), 116.5 (2 x CH), 114.9 (2 x CH), 112.8 (C), 100.9 (CH), 87.0 (CH), 86.5 (CH), 80.2 (CH), 79.0 (CH), 57.7 (CH), 55.5 (CH₃), 26.1 (CH₃), 25.5 (3 x CH₃), 24.7 (CH₃), 17.8 (C), -4.6 (CH₃), -5.5 (CH₃)

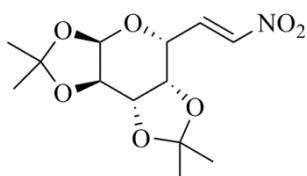
EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 491 ([M+Na]⁺, 2), 469 ([M+H]⁺, 100), 408 (13), 337 (9)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{22}H_{36}BrN_2O_7Si$ [M+H]⁺ 547.1475, encontrada 547.1470

Preparación de (*E*)-nitroalquenos derivados de carbohidratos 37

Sobre una disolución en THF seco (4 mL) del correspondiente α -bromo- β -nitroalcohol derivado de azúcar **29** (0.4 mmol, 1.0 equiv.) se adiciona, bajo atmósfera inerte, una disolución de SmI₂ en THF (1 mmol, 2.5 equiv.) y la mezcla de reacción se agita durante 2 h a reflujo. A continuación, se hidroliza con una disolución de HCl 0.1 M, para, posteriormente, extraer la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Tras secar las capas orgánicas sobre Na₂SO₄ anhidro y eliminar disolventes a presión reducida, se obtienen los correspondientes crudos de reacción, que deben ser purificados por columna cromatográfica sobre sílica gel, en una mezcla de hexano/AcOEt (3:1).

6,7-Didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden-7-nitro- β -D-galacto-hept-6-enopiranososa (37a)



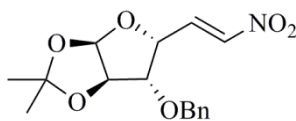
Aceite incoloro
 C₁₃H₁₉NO₇ (301.29 g/mol)
R_f 0.40 (hexano/AcOEt 9:2)
IR 1690, 1550, 1345 cm⁻¹
 Rto. = 52%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (s, 2 H), 5.59 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 4.68 (dd, *J* = 7.7, 2.6 Hz, 1 H), 4.60 (aparente t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 4.39 (dd, *J* = 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 4.32 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1 H), 1.52 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 140.9 (CH), 137.1 (CH), 110.1 (C), 109.0 (C), 96.2 (CH), 72.0 (CH), 70.8 (CH), 70.3 (CH), 65.6 (CH), 26.0 (CH₃), 25.8 (CH₃), 24.7 (CH₃), 24.4 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 324 ([M+Na]⁺, 25), 320 ([M+NH₄]⁺, 18), 302 ([M+H]⁺, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₃H₂₀NO₇ [M+H]⁺ 302.1240, encontrada 302.1242

3-O-Bencil-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden-6-nitro- α -D-xilo-hex-5-enofuranosa (37b)

Aceite incoloro

C₁₆H₁₉NO₆ (321.33 g/mol)**R_f** 0.44 (hexano/AcOEt 9:2)**IR** 1684, 1442, 1338 cm⁻¹

Rto. = 54%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.08 (m, 7 H), 5.95 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 4.86-4.84 (m, 1 H), 4.63-4.59 (m, 2 H), 4.51 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 4.00 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 140.9 (CH), 136.5 (C), 135.8 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.3 (CH), 127.8 (2 x CH), 112.3 (C), 105.0 (CH), 82.4 (CH), 82.3 (CH), 77.0 (CH), 72.2 (CH₂), 26.7 (CH₃), 26.1 (CH₃)

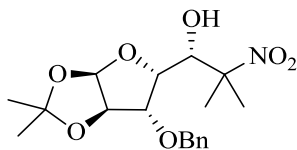
EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 344 ([M+Na]⁺, 18), 340 ([M+NH₄]⁺, 12), 322 ([M+H]⁺, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₆H₂₀NO₆ [M+H]⁺ 322.1291, encontrada 322.1295

Preparación de β -nitroalcoholes derivados de carbohidratos 40 y 42

Sobre una suspensión de In metálico en polvo (0.5 mmol, 1.0 equiv.), en THF (1 mL), se adiciona el correspondiente bromonitroalcano, 2-bromo-2-nitropropano **20** o 5-bromo-2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxano **41**, (0.6 mmol, 1.2 equiv.) y la mezcla de reacción se agita durante 20 min, en presencia de ultrasonidos. Pasado ese tiempo, se añade el aldehído **17** (0.5 mmol, 1.0 equiv.) y la sonicación continúa durante 4 h adicionales. Tras hidrolizar con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se diluye con 10 mL de H₂O y se extrae con Et₂O (3 x 25 mL). Las fases orgánicas se secan sobre MgSO₄ y, tras filtrar y evaporar disolventes a vacío, se obtienen los correspondientes crudos de reacción. Éstos, se purifican por columna cromatográfica sobre sílica gel, empleando hexano/AcOEt 3:1 ó 5:1 como mezcla de eluyentes.

3-O-Bencil-1,2-O-isopropiliden-(5R)-(1-metil-1-nitroetil) α -D-xilofuranosa (40a)



Aceite amarillo

$C_{18}H_{25}NO_7$ (367.39 g/mol)

$[\alpha]_D^{23}$ -11.3° (c 0.2, $CHCl_3$)

R_f 0.30 (hexano/AcOEt 4:1)

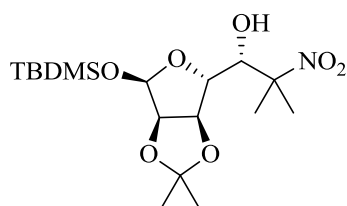
Rto. = 70%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.33 (m, 5 H), 5.93 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.75 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.58 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.43-4.39 (m, 1 H), 4.13-4.03 (m, 2 H), 1.64 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 137.2 (C), 129.0 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.2 (2 x CH), 112.0 (C), 105.7 (CH), 91.8 (C), 82.3 (CH), 81.3 (CH), 79.5 (CH_2), 72.3 (CH), 72.2 (CH), 26.9 (CH_3), 26.4 (CH_3), 24.8 (CH_3), 19.7 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 313 ($[M+Na]^+$, 100), 290 ($[M+H]^+$, 28)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{18}H_{25}NO_7Na$ $[M+Na]^+$ 290.1523, encontrada 390.1525

1-*O*-*tert*-Butildimetilsilil-2,3-di-*O*-isopropiliden-(5*R*)-(1-metil-1-nitroetil)- α -D-*l*ixofuranosa (40b)


Aceite amarillo

C₁₇H₃₃NO₇Si (391.53 g/mol)[α]_D²³ -21.3° (c 0.4, CHCl₃)**R_f** 0.30 (hexano/AcOEt 7:1)

Rto. = 68%

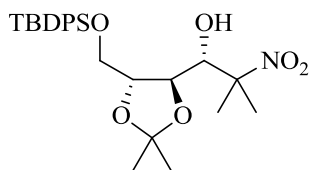
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.09 (s, 1 H), 4.84 (dd, J = 5.8, 3.8 Hz, 1 H), 4.63-4.53 (m, 1 H), 4.48-3.80 (m, 2 H), 2.85 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 1.61 (s, 6 H), 1.47 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.11 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 113.1 (C), 106.1 (CH), 91.1 (C), 84.3 (CH), 81.1 (CH), 79.3 (CH), 69.6 (CH), 26.3 (CH₃), 25.0 (CH₃), 24.0 (CH₃), 21.0 (CH₃), 19.8 (3 x CH₃), 17.8 (C), -5.5 (CH₃), -4.5 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 431 ([M+K]⁺, 21), 415 ([M+Na]⁺, 100), 392 ([M+H]⁺, 12)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₇H₃₄NO₇Si [M+H]⁺ 392.2105, encontrada 392.2107

4-*O*-*tert*-Butildifenilsilil-2,3-di-*O*-isopropiliden-(1*S*)-(1-metil-1-nitroetil)-*D*-treitol (40c)



Aceite amarillo
 $C_{26}H_{37}NO_6Si$ (487.66 g/mol)
 R_f 0.29 (hexano/AcOEt 4:1)
Rto. = 71%

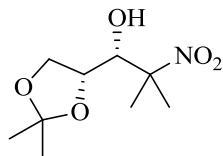
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73-7.66 (m, 4 H), 7.48-7.35 (m, 5 H), 4.23-4.10 (m, 2 H), 3.90-3.83 (m, 2 H), 3.74-3.66 (m, 1 H), 1.69 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.08 (s, 9 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 135.7 (C), 135.6 (C), 128.1 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (4 x CH), 110.2 (C), 91.3 (C), 81.0 (CH), 79.6 (CH), 76.3 (CH), 65.2 (CH_2), 26.7 (CH_3), 26.6 (CH_3), 23.3 (CH_3), 21.6 (CH_3), 17.6 (C), 19.3 (3 x CH_3)

EMBR (ESI⁺TOF, m/z , %): 505 ($[M+Na]^+$, 100), 488 ($[M+H]^+$, 20)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{26}H_{38}NO_6Si$ $[M+H]^+$ 488.2462, encontrada 488.2484

(1*S*)-2-Metil-1-(4*R*-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-2-nitropropan-1-ol (40d)



Aceite incoloro
 $C_9H_{17}NO_5$ (219.24 g/mol)
 $[\alpha]_D^{23}$ -17.3° (c 0.7, $CHCl_3$)
 R_f 0.30 (hexano/AcOEt 7:1)
Rto. = 69%

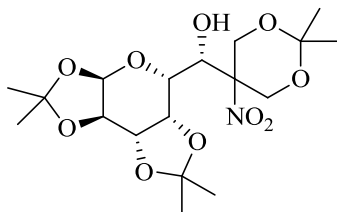
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.62-4.41 (m, 1 H), 4.21-4.17 (m, 1 H), 4.00-3.90 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 110.1 (C), 89.9 (C), 74.3 (CH), 71.0 (CH), 67.2 (CH), 25.5 (CH_3), 24.9 (CH_3), 23.8 (CH_3), 21.1 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 243 ($[M+Na]^+$, 100), 220 ($[M+H]^+$, 35)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_9H_{18}NO_5$ $[M+H]^+$ 220.1185, encontrada 220.1184

1,2:3,4-Di-*O*-isopropiliden-(6*R*)-(2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxan-5-il)- β -D-galactopiranososa (42a)



Aceite incoloro

 $C_{18}H_{29}NO_{10}$ (419.42 g/mol) $[\alpha]_D^{24} +33.4^\circ$ (c 0.9, $CHCl_3$) R_f 0.31 (hexano/AcOEt 2:1)

Rto. = 71%

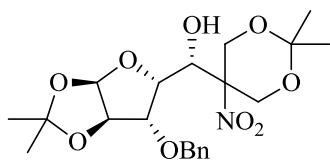
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 4.71-4.52 (m, 3 H), 4.37-4.03 (m, 5 H), 3.92 (dd, $J = 8.9, 1.9$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 109.6 (C), 109.1 (C), 98.9 (C), 96.1 (C), 89.9 (CH), 70.8 (CH), 70.6 (CH), 70.5 (CH), 70.0 (CH), 66.6 (CH), 62.7 (CH₂), 61.1 (CH₂), 27.3 (CH₃), 25.8 (CH₃), 25.6 (CH₃), 24.3 (CH₃), 19.5 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 442 ([M+Na]⁺, 9), 420 ([M+H]⁺, 31)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{18}H_{30}NO_{10}$ [M+H]⁺ 420.1870, encontrada 420.1863

3-O-Bencil-(5R)-(2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxan-5-il)-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilofuranosa (42b)



Aceite amarillo

$C_{21}H_{29}NO_9$ (439.46 g/mol)

$[\alpha]_D^{24}$ -39.7° (c 1.2, $CHCl_3$)

R_f 0.31 (hexano/AcOEt 3:1)

Rto. = 70%

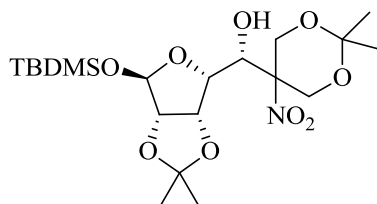
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.24 (m, 5 H), 5.91 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 4.57-4.42 (m, 5 H), 4.34-4.05 (m, 5 H), 1.45 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 136.8 (C), 129.2 (2 x CH), 128.9 (CH), 128.3 (2 x C), 112.6 (C), 105.6 (C), 99.5 (CH), 90.2 (C), 82.5 (CH), 81.3 (CH), 78.7 (CH), 72.4 (CH), 70.4 (CH), 62.8 (CH_2), 61.1 (CH_2), 26.5 (CH_3), 25.6 (CH_3), 21.5 (CH_3), 20.6 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 440 ($[M+H]^+$, 21), 462 ($[M+Na]^+$, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{21}H_{30}NO_9$ $[M+H]^+$ 440.1915, encontrada 440.1894

1-*O*-*tert*-Butildimetilsilil-2,3-di-*O*-isopropiliden-(5*R*)-(2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxan-5-il)- α -D-lixofuranosa (42c)



Sólido blanco

$C_{20}H_{37}NO_9Si$ (463.59 g/mol)

P_f 123-125°C

$[\alpha]_D^{25}$ +22.6° (c 1.0, $CHCl_3$)

R_f 0.30 (hexano/AcOEt 3:1)

Rto. = 75%

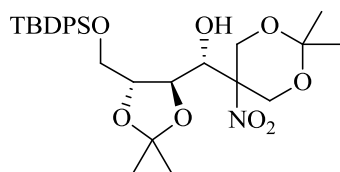
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.30 (s, 1H), 4.83-4.46 (m, 4 H), 4.29-4.07 (m, 4 H), 3.01 (s ancho, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 112.7 (C), 101.7 (C), 98.9 (C), 89.2 (C), 85.8 (CH), 80.6 (CH), 78.3 (CH), 70.5 (CH), 62.2 (CH_2), 61.5 (CH_2), 27.0 (CH_3), 25.9 (CH_3), 25.5 (CH_3), 24.6 (CH_3), 19.8 (CH_3), 17.8 (3 x CH_3), -4.5 (CH_3), -5.5 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 486 ($[M+Na]^+$, 29), 464 ($[M+H]^+$, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{20}H_{38}NO_9Si$ $[M+H]^+$ 464.2310, encontrada 464.2325

4-*O*-*tert*-Butildifenilsilil-2,3-di-*O*-isopropiliden-1(*S*)-(2,2-dimetil-5-nitro-1,3-dioxan-5-il)-*D*-treitol (42d)



Aceite amarillo

$C_{29}H_{41}NO_8Si$ (559.72 g/mol)

R_f 0.30 (hexano/AcOEt 9:2)

Rto. = 72%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65-7.62 (m, 5 H), 7.44-7.40 (m, 5 H), 4.71-4.57 (m, 2 H), 4.31-4.15 (m, 2 H), 4.05-3.54 (m, 1 H), 3.54-3.50 (m, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.05 (s, 9 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 135.7 (C), 131.9 (C), 130.4 (4 x CH), 128.2 (6 x CH), 110.5 (C), 99.2 (C), 89.8 (C), 80.4 (CH), 79.1 (CH), 73.6 (CH), 65.0 (CH), 62.2 (CH₂), 61.9 (CH₂), 27.1 (CH₃), 26.9 (CH₃), 26.7 (CH₃), 20.1 (CH₃), 17.2 (C), 19.2 (3 x CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 582 ([M+Na]⁺, 100), 560 ([M+H]⁺, 22)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{29}H_{41}NO_8NaSi$ [M+Na]⁺ 582.2493, encontrada 582.2481

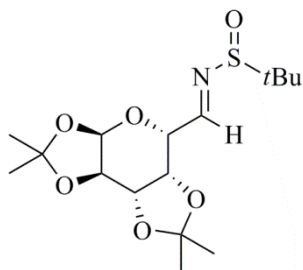
CAPÍTULO 3

SÍNTESIS DE *N*-SULFONILAZIRIDINAS DERIVADAS DE CARBOHIDRATOS

Síntesis de *N-tert*-Butilsulfinilimas derivadas de hidratos de carbono 49

Sobre una disolución del correspondiente aldehído (0.5 mmol, 1.0 equiv.), en CH₂Cl₂ seco (10 mL), se adiciona, lentamente, Ti(OEt)₄ (2 mmol, 4.0 equiv.), seguido de *N-tert*-butilsulfinamida (0.5 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Transcurrido ese tiempo, se añade una disolución saturada de NaCl para precipitar las sales de titanio presentes en el medio. La suspensión resultante se filtra sobre Celita[®] y se lava con AcOEt. Las fases se separan y la acuosa se extrae con AcOEt (2 x 25 mL). Tras secar la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y evaporar disolventes en el rotavapor, se obtienen las iminas, que se utilizan sin necesidad de mayor purificación.

6-Desoxi-6-(*N*-*tert*-butilsulfinil)imino-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- α -D-galactopiranososa (49a)



Aceite amarillo

$C_{16}H_{27}NO_6S$ (361.45 g/mol)

R_f 0.36, 0.33 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3051, 1633, 1458, 1071 cm^{-1}

Rto. = 79%

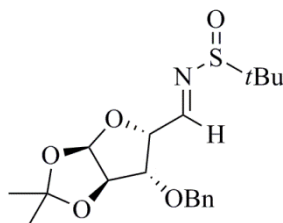
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): isómero mayoritario δ 8.00 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 5.62 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 4.64 (dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz, 1 H), 4.60 (aparente t, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 4.49 (dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz, 1 H), 4.35 (dd, $J = 4.9, 2.4$ Hz, 1 H), 1.52 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.20 (s, 9 H); isómero minoritario δ 8.00 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 5.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 4.64 (dd, $J = 7.7, 2.4$ Hz, 1 H), 4.56 (dd, $J = 7.6, 2.6$ Hz, 1 H), 4.40-4.37 (m, 1 H), 4.31-4.20 (m, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.20 (s, 9 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): isómero mayoritario δ 167.2 (CH), 109.6 (C), 108.8 (C), 96.3 (CH), 72.7 (CH), 70.6 (2 x CH), 70.4 (CH), 57.4 (C), 26.0 (CH₃), 25.8 (CH₃), 24.7 (CH₃), 22.3 (3 x CH₃); isómero minoritario δ 167.2 (CH), 109.9 (C), 108.9 (C), 96.5 (CH), 72.1 (CH), 70.2 (CH), 68.4 (CH), 61.3 (C), 26.0 (CH₃), 25.9 (CH₃), 24.6 (CH₃), 24.3 (CH₃), 14.2 (3 x CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 400 ([M+K]⁺, 5), 386 ([M+2+Na]⁺, 9), 384 ([M+Na]⁺, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{16}H_{27}NO_6SNa$ [M+Na]⁺ 384.1457, encontrada 384.1462

3-O-Bencil-1,2-O-isopropiliden-5-desoxi-5-(N-tert-butilsulfinil)imino- α -D-xilofuranosa (49b)



Aceite amarillo

 $C_{19}H_{27}NO_5S$ (381.49 g/mol) R_f 0.42, 0.38 (hexano/AcOEt 3:1)IR 3428, 1639, 1442, 1079 cm^{-1}

Rto. = 79%

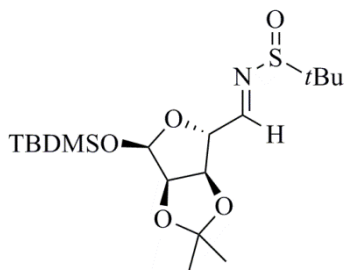
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.29-7.16 (m, 10 H), 6.01 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 6.00 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 4.92 (aparente t, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 4.90 (aparente t, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 4.60 (d, $J = 3.7$ Hz, 2 H), 4.55 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H), 4.54 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H), 4.39 (d, $J = 11.9$ Hz, 2 H), 4.14 (d, $J = 3.7$ Hz, 2 H), 1.43 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H); 1.12 (s, 9 H), 1.11 (s, 9 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 165.3 (CH), 164.6 (CH), 136.5 (2 x C), 128.3 (4 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 112.0 (2 x C), 105.6 (CH), 105.4 (CH), 83.4 (2 x CH), 82.1 (CH), 81.8 (CH), 81.6 (2 x CH), 72.0 (CH_2), 71.8 (CH_2), 57.0 (C), 56.9 (C), 26.7 (2 x CH_3), 26.1 (2 x CH_3), 22.2 (6 x CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 420 ([M+K]⁺, 8), 406 ([M+2+Na]⁺, 12), 405 ([M+1+Na]⁺, 46), 404 ([M+Na]⁺, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{19}H_{27}NO_5NaS$ [M+Na]⁺ 404.1508, encontrada 404.1506

1-*O*-*tert*-Butildimetilsilil-5-desoxi-5-(*N*-*tert*-butilsulfinil)imino-2,3-*O*-isopropiliden- α -D-lixofuranosa (49c)



Sólido blanco

Pf 87-88°C

$C_{18}H_{35}NO_5SSi$ (405.62 g/mol)

R_f 0.50, 0.46 (hexano/AcOEt 5:1)

IR 3463, 1627, 1473, 1085, 862, 783 cm^{-1}

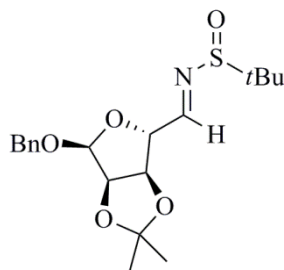
Rto. = 80%

¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 5.45 (s, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 4.99-4.96 (m, 2 H), 4.83-4.79 (m, 2 H), 4.59-4.55 (m, 2 H), 1.42 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.21 (s, 18 H), 0.87 (s, 18 H), 0.12 (s, 6 H), 0.09 (s, 6 H)

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 165.7 (CH), 164.7 (CH), 113.0 (C), 112.9 (C), 101.8 (CH), 101.7 (CH), 86.8 (CH), 86.5 (CH), 81.5 (CH), 81.4 (CH), 81.3 (CH), 80.8 (CH), 57.1 (C), 57.0 (C), 25.9 (CH₃), 25.8 (CH₃), 25.5 (6 x CH₃), 24.7 (CH₃), 24.5 (CH₃), 22.3 (6 x CH₃), 17.7 (2 x C), -4.7 (2 x CH₃), -5.6 (2 x CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 444 ([M+K]⁺, 7), 430 ([M+2+Na]⁺, 14), 429 ([M+1+Na]⁺, 41), 428 ([M+Na]⁺, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{18}H_{35}NO_5SiNaS$ [M+Na]⁺ 428.1903, encontrada

1-*O*-*tert*-Bencil-5-desoxi-5-(*N*-*tert*-butilsulfinil)imino-2,3-*O*-isopropiliden- α -D-lixofuranosa (49d)


Aceite incoloro

C₁₉H₂₇NO₅S (381.49 g/mol)**R_f** 0.45, 0.38 (hexano/AcOEt 3:1)**IR** 3421, 1631, 1149, 1086, 736, 701 cm⁻¹

Rto. = 82%

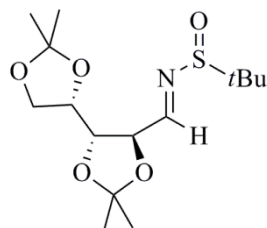
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (d, J = 3.8 Hz, 2 H), 7.29-7.17 (m, 10 H); 5.17 (s, 2 H), 4.91-4.86 (m, 2 H), 4.76 (t, J = 3.7 Hz, 1 H), 4.71 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 4.67-4.60 (m, 4 H), 4.46 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 4.42 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.16 (s, 9 H), 1.15 (s, 9 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 165.4 (CH), 163.7 (CH), 136.9 (C), 136.8 (C), 128.3 (4 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.7 (4 x CH), 113.0 (C), 112.9 (C), 105.8 (CH), 105.5 (CH), 84.7 (CH), 84.6 (CH), 81.4 (CH), 81.3 (CH), 81.1 (CH), 80.8 (CH), 69.2 (CH₂), 69.0 (CH₂), 57.1 (2 x C), 25.8 (2 x CH₃), 24.6 (CH₃), 24.4 (CH₃), 22.3 (6 x CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 420 ([M+K]⁺, 13), 406 ([M+2+Na]⁺, 9), 405 ([M+1+Na]⁺, 43), 404 ([M+Na]⁺, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₉H₂₇NO₅NaS [M+Na]⁺ 404.1508, found 404.1506

1-Desoxi-1-(*N*-*tert*-butilsulfinil)imino-2,3:4,5-di-*O*-isopropiliden-L-lixitol (49e)



Sólido blanco

Pf 58-59 °C

$C_{15}H_{27}NO_5S$ (333.44 g/mol)

R_f 0.35, 0.33 (hexane/AcOEt 3:1)

IR 3454, 1457, 1624, 1082 cm^{-1}

Rto. = 75%

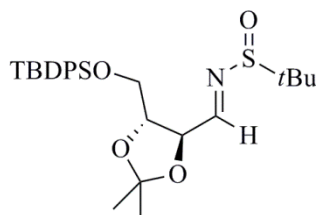
¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 4.74-4.67 (m, 2 H), 4.21-3.87 (m, 8 H), 1.44 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.34 (s, 3 H) 1.31 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.19 (s, 18 H)

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.8 (CH), 166.7 (CH), 111.3 (2 x C), 109.9 (C), 109.8 (C), 80.4 (CH), 80.3 (CH), 79.9 (CH), 79.4 (CH), 76.4 (CH), 76.3 (CH), 67.1 (CH₂), 66.9 (CH₂), 57.3 (C), 57.1 (C), 27.0 (CH₃), 26.9 (CH₃), 26.7 (CH₃), 26.5 (2 x CH₃), 25.1 (CH₃), 25.0 (CH₃), 22.3 (6 x CH₃), 22.0 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 372 ([M+K]⁺, 10), 358 ([M+2+Na]⁺, 13), 357 ([M+1+Na]⁺, 40), 356 ([M+Na]⁺, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{15}H_{27}NO_5NaS$ [M+Na]⁺ 356.1508, encontrada 356.1505

4-*O*-*tert*-Butildifenilsilil-1-desoxi-1-(*N*-*tert*-butilsulfinil)imino-2,3-*O*-isopropiliden-D-treitol (49f)



Aceite amarillo

C₂₇H₃₉NO₄SSi (501.75 g/mol)**R_f** 0.52 (hexano/AcOEt 3:1)**IR** 3461, 1625, 1473, 1086 cm⁻¹

Rto. = 68%

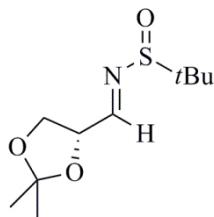
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 4.5 Hz, 1), 7.74-7.62 (m, 10 H), 7.48-7.32 (m, 10 H), 4.90 (dd, *J* = 7.2, 4.1 Hz, 1 H), 4.84 (dd, *J* = 7.5; 4.5 Hz, 1 H), 4.21-4.10 (m, 2 H), 3.96-3.71 (m, 4 H), 1.51 (s, 3 H) 1.49 (s, 3 H), 1.44 (s, 6 H), 1.22 (s, 9 H), 1.21 (s, 9 H), 1.16 (s, 9 H), 1.06 (s, 9 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 167.9 (CH), 166.9 (CH), 135.5 (8 x CH), 132.9 (4 x C), 129.7 (4 x CH), 127.6 (8 x CH), 110.9 (2 x C), 79.7 (CH), 79.3 (CH), 78.7 (CH), 78.0 (CH), 63.0 (CH₂), 62.5 (CH₂), 57.1 (C), 56.9 (C), 26.6 (12 x CH₃), 22.3 (4 x CH₃), 22.0 (C), 19.1 (C)

EMBR (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 540 ([M+K]⁺, 18), 526 ([M+2+Na]⁺, 20), 525 ([M+1+Na]⁺, 45), 524 ([M+Na]⁺, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₂₇H₃₉NO₄SiNaS [M+Na]⁺ 524.2267, encontrada 524.2277

1-Desoxi-1-(*N*-*tert*-butilsulfinil)imino-2,3-*O*-isopropiliden-D-glicerol (49g)



Aceite amarillo

$C_{10}H_{19}NO_3S$ (233.33 g/mol)

R_f 0.40, 0.38 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3440, 1627, 1456, 1070, 844, 736 cm^{-1}

Rto. = 73%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): isómero mayoritario δ 7.95 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 4.77-4.72 (m, 1 H), 4.19-4.10 (m, 1 H), 3.96-3.90 (m, 1 H), 1.35 (s 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.10 (s, 9 H); isómero minoritario δ 7.94 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 4.77-4.72 (m, 1 H), 4.19-4.10 (m, 1 H), 3.96-3.90 (m, 1 H), 1.38 (s 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.12 (s, 9 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): isómero mayoritario δ 167.8 (CH), 110.6 (C), 76.7 (CH), 67.0 (CH_2), 56.8 (C), 26.2 (CH_3), 25.2 (CH_3), 22.1 (3 x CH_3); isómero minoritario δ 167.2 (CH), 110.7 (C), 76.5 (CH), 66.9 (CH_2), 56.9 (C), 26.2 (CH_3), 25.2 (CH_3), 22.1 (3 x CH_3)

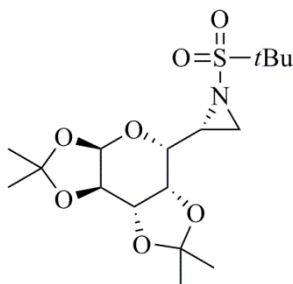
EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 272 ($[M+K]^+$, 12), 258 ($[M+2+Na]^+$, 24), 257 ($[M+1+Na]$, 45), 256 ($[M+Na]$, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{10}H_{19}NO_3NaS$ $[M+Na]^+$ 256.0983, encontrada 256.0981

Síntesis de *N*-sulfonilaziridinas derivadas de hidratos de carbono 51

Sobre una disolución de la correspondiente *N-tert*-butilsulfonilimina **49** (0.4 mmol, 1.0 equiv.) y diyodometano **5** (0.6 mmol, 1.5 equiv.) en THF seco (2 mL) se adiciona, lentamente y a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, una disolución de MeLi en éter dietílico (1.5 M, 0.48 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 min y durante otros 30 min adicionales, una vez alcance la temperatura ambiente. Posteriormente, se lleva a cabo la hidrólisis de la misma con una disolución acuosa de NH_4Cl , para después extraer la fase acuosa con Et_2O (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 y se eliminan disolventes a presión reducida, obteniéndose así las aziridinas, que se oxidan sin necesidad de purificación previa. Para ello, se añade *m*-CPBA (0.4 mmol, 1.0 equiv.) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 min aproximadamente. Pasado ese tiempo, se diluye con 4 mL de CH_2Cl_2 y se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (3 x 3 mL). Finalmente, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y, tras evaporar los disolventes en el rotavapor, se obtienen las *N*-sulfonilaziridinas **51**. La purificación de los crudos por columna flash sobre sílica gel (hexano/acetato de etilo 3:1 ó 5:1) conduce a los productos puros.

6,7-Desoxi-6,7-(*N*-*tert*-butilsulfinil)imino-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden-D-glicero- α -D-galacto-heptapiranos (51a)



Sólido blanco

P_f 84-85°C

$C_{17}H_{29}NO_7S$ (391.48 g/mol)

$[\alpha]_D^{20}$ -9.2° (c 1.0, $CHCl_3$)

R_f 0.30 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 1640, 1458, 1308, 1067, 724 cm^{-1}

Rto. = 86%

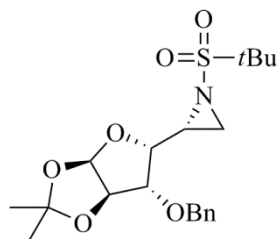
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.50 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 4.61 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1 H), 4.33 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1 H), 4.30 (dd, $J = 4.9, 2.4$ Hz, 1 H), 3.63 (dd, $J = 5.2, 1.5$ Hz, 1 H), 3.09 (dt, $J = 6.9, 5.2$ Hz, 1 H), 2.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.33 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 1.49 (s, 9 H), 1.47 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 109.3 (C), 108.4 (C), 96.0 (CH), 71.4 (CH), 70.3 (2 x CH), 67.0 (CH), 59.1 (C), 37.0 (CH), 31.2 (CH_2), 25.8 (CH_3), 25.7 (CH_3), 24.6 (CH_3), 24.1 (CH_3), 23.9 (3 x CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 430 ($[M+K]^+$, 18), 416 ($[M+2+Na]^+$, 14), 415 ($[M+1+Na]^+$, 32), 414 ($[M+Na]^+$, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{17}H_{29}NO_7NaS$ $[M+Na]^+$ 414.1562, encontrada 414.1558

3-*O*-Bencil-1,2-*O*-isopropiliden-5,6-desoxi-5,6-(*N*-*tert*-butilsulfinil)imino- α -D-glucofuranosa (51b)



Aceite incoloro

 $C_{20}H_{29}NO_6S$ (411.51 g/mol) $[\alpha]_D^{20} +12.3^\circ C$ (c 1.0, $CHCl_3$) R_f 0.30 (hexano/AcOEt 3:1)**IR** 1729, 1454, 1312, 1077, 738 cm^{-1}

Rto. = 81%

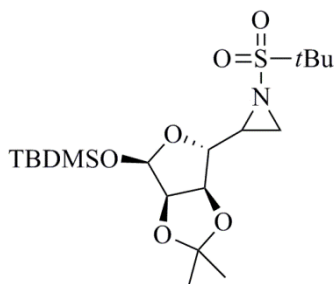
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40-7.27 (m, 5 H), 5.89 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 4.70 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H), 4.63 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H), 4.59 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 4.04 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 3.95 (dd, $J = 6.7, 3.4$ Hz, 1 H), 3.21 (td, $J = 6.7, 4.5$ Hz, 1 H), 2.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 2.44 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 1.49 (s, 9 H), 1.47 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 137.2 (C), 128.4 (2 x CH), 127.8 (3 x CH), 111.8 (C), 105.0 (CH), 82.2 (CH), 82.0 (CH), 80.2 (CH), 72.5 (CH_2), 59.4 (C), 33.6 (CH), 33.2 (CH_2), 26.7 (CH_3), 26.0 (CH_3), 24.1 (3 x CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 450 ($[M+K]^+$, 30), 436 ($[M+2+Na]^+$, 13), 435 ($[M+1+Na]^+$, 35), 434 ($[M+Na]^+$, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{20}H_{29}NO_6NaS$ $[M+Na]^+$ 434.1613, encontrada 434.1621

1-*O*-*tert*-Butildimetilsilil-5,6-desoxi-5,6-(*N*-*tert*-butilsulfinil)imino-2,3-*O*-isopropiliden- α -D-manofuranosa (51c)



Aceite incoloro

C₁₉H₃₇NO₆SSi (435.65 g/mol)

R_f 0.50 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 1727, 1642, 1463, 1338, 1081, 739 cm⁻¹

Rto. = 79%

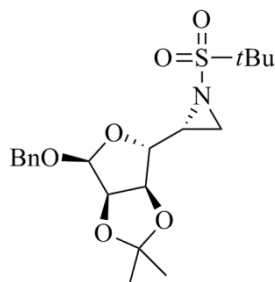
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.27 (s, 1 H), 4.81 (dd, $J = 5.8, 3.9$ Hz, 1 H), 4.55 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 3.98 (aparente t, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 3.19 (dt, $J = 7.1, 4.6$ Hz, 1 H), 2.67 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 2.37 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 1.49 (s, 9 H), 1.44 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.09 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 112.7 (C), 101.2 (CH), 87.0 (CH), 79.8 (CH), 78.3 (CH), 59.3 (C), 36.5 (CH₂), 30.8 (CH), 26.0 (CH₃), 25.5 (3 x CH₃), 24.7 (CH₃), 24.1 (3 x CH₃), 17.8 (C), -4.6 (CH₃), -5.5 (CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 521 ([M+K]⁺, 2), 510 ([M+2+Na]⁺, 11), 509 ([M+1+Na]⁺, 30), 508 ([M+Na]⁺, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₁₉H₃₇NO₆SiNaS [M+Na]⁺ 458.6404, found 458.6406

1-O-Bencil-5,6-desoxi-5,6-(*N*-*tert*-butilsulfinil)imino-2,3-O-isopropiliden- α -D-manofuranosa (51d)



Aceite incoloro

 $C_{20}H_{29}NO_6S$ (411.51 g/mol) P_f 78-80°C (Et₂O/Hex) $[\alpha]_D^{20}$ +113.9° (c 1.0, CHCl₃) R_f 0.40 (hexano/AcOEt 3:1)**IR** 1631, 1450, 1312, 1077, 723 cm⁻¹

Rto. = 95%

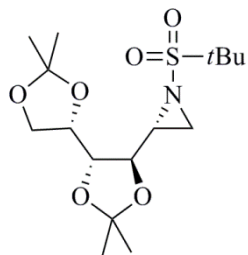
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.19 (m, 5 H), 5.01 (s, 1 H), 4.74 (dd, J = 5.8, 3.6 Hz, 1 H), 4.59 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.55 (dd, J = 11.8 Hz, 1 H), 4.41 (d, J = 11.8 Hz, 1 H), 3.82 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1 H), 3.11 (m, 1 H), 2.61 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 2.27 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.38 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 137.1 (C), 128.4 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.8 (CH), 112.8 (C), 105.3 (CH), 85.1 (CH), 79.6 (CH), 78.8 (CH), 69.1 (CH₂), 59.3 (C), 36.1 (CH), 30.9 (CH₂), 26.0 (CH₃), 24.7 (CH₃), 24.1 (3 x CH₃)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 450 ([M+K]⁺, 9), 436 ([M+2+Na]⁺, 18), 435 ([M+1+Na]⁺, 23), 434 ([M+Na]⁺, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₂₀H₂₉NO₆NaS [M+Na]⁺ 434.1613, encontrada 434.1617

1,2-Didesoxi-1,2-(*N*-*tert*-butilsulfonil)imino-3,4:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-glucitol (51e)



Aceite incoloro

$C_{16}H_{29}NO_6S$ (363.47 g/mol)

$[\alpha]_D^{20}$ -42.4° (c 1.0, $CHCl_3$)

R_f 0.33 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 1726, 1457, 1308, 1132, 720 cm^{-1}

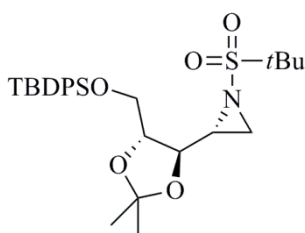
Rto. = 80%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.15-4.00 (m, 3 H), 3.97-3.86 (m, 2 H), 3.03 (dt, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1 H), 2.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 2.44 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 1.50 (s, 9 H), 1.41 (s, 6 H), 1.39 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 110.3 (C), 109.8 (C), 79.4 (CH), 77.8 (CH), 76.4 (CH), 67.1 (CH_2), 59.5 (C), 38.2 (CH), 31.0 (CH_2), 27.0 (2 x CH_3), 26.5 (CH_3), 25.1 (3 x CH_3), 24.2 (CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 402 ($[M+K]^+$, 1), 388 ($[M+2+Na]^+$, 23), 387 ($[M+1+Na]^+$, 23), 386 ($[M+Na]^+$, 100), 381 ($[M+NH_4]^+$, 1)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{16}H_{29}NO_6NaS$ $[M+Na]^+$ 386.1613, encontrada 386.1614

1,2-Didesoxi-1,2-(*N*-*tert*-butilsulfoni)imino-4-*O*-*tert*-Butildifenilsilil-2,3-*O*-isopropiliden-*D*-treitol (51f)


Sólido blanco

C₂₈H₄₁NO₅SSi (531.78 g/mol)**Pf**[α]_D²⁰ -34.3° (c 1.0, CHCl₃)**R_f** 0.54 (hexano/AcOEt 3:1)**IR** 1729, 1458, 1308, 1070, 740 cm⁻¹

Rto. = 70%

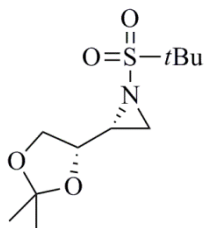
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.73-7.67 (m, 5 H), 7.45-7.35(m, 5 H), 4.15-4.10 (m, 1 H), 4.02-3.91 (m, 2 H), 3.81 (dd, *J* = 11.3, 3.4 Hz, 1 H), 2.96-2.90 (m, 1 H), 2.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 2.33 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 1.46 (s, 6 H), 1.45 (s, 9 H), 1.08 (s, 9 H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 135.5 (4 x CH), 133.2 (C), 132.9 (C), 129.6 (2 x CH), 127.67 (4 x CH), 109.9 (C), 80.0 (CH), 76.1 (CH), 62.8 (CH₂), 59.4 (C), 36.9 (CH), 33.0 (CH₂), 26.9 (2 x CH₃), 26.7 (3 x CH₃), 24.0 (3 x CH₃), 19.2 (C)

EMBR (ESI⁺-TOF, *m/z*, %): 556 ([M+2+Na]⁺, 35), 555 ([M+1+Na]⁺, 39), 554 ([M+Na]⁺, 100), 549 ([M+NH₄]⁺, 1)

EMAR (ESI⁺): Calculada para C₂₈H₄₁NO₅SiNaS [M+Na]⁺ 554.2372, encontrada 554.2380

1,2-Didesoxi-1,2-(*N*-*tert*-butilsulfonil)imino-3,4-*O*-isopropiliden-D-eritrol (51g)



Aceite incoloro

$C_{11}H_{21}NO_4S$ (263.35 g/mol)

R_f 0.45 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 1732, 1640, 1452, 1306, 1074, 726 cm^{-1}

Rto. = 85%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.12-4.08 (m, 1 H), 3.94-3.83 (m, 2 H), 2.85-2.79 (m, 1 H), 2.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 2.24 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 1.30 (s, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 110.0 (C), 75.6 (CH), 67.4 (CH_2), 59.5 (C), 37.7 (CH), 32.9 (CH_2), 26.4 (CH_3), 25.1 (CH_3), 24.0 (3 x CH_3)

EMBR (ESI⁺-TOF, m/z , %): 288 ($[M+2+Na]^+$, 7), 287 ($[M+1+Na]^+$, 14), 286 ($[M+Na]^+$, 100)

EMAR (ESI⁺): Calculada para $C_{11}H_{21}NO_4NaS$ $[M+Na]^+$ 286.1089, encontrada 286.1090

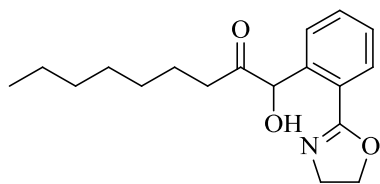
CAPÍTULO 4

REACCIONES DE ACOPLAMIENTO REDUCTIVO DE SISTEMAS π PROMOVIDAS POR DIYODURO DE SAMARIO: SÍNTESIS DE α -HIDROXICETONAS

Síntesis de α -hidroxicetonas por acoplamiento pinacólico de aldehídos con *N*-2-bromoetilfalimida **55**.

Sobre una disolución del correspondiente aldehído recién destilado **11** (1.0 mmol, 1.0 equiv.) y *N*-2-bromoetilfalimida **53** (1 mmol, 1.0 equiv.), en THF seco (15 mL), se adiciona, lentamente, una disolución de SmI₂ en THF (2 mmol, 2 equiv., 20 mL) y, por último NiI₂ (1 mol%). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h, tras las cuales, se hidroliza con HCl 1.0 M (15 mL). Para finalizar, se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) y, tras secar las capas orgánicas sobre Na₂SO₄ anhidro, se accede a los correspondientes crudos de reacción. La purificación de dichos crudos por columna cromatográfica sobre sílica gel (hexano/acetato de etilo 3:1 ó 5:1) conduce a los productos puros.

1-(2-(4,5-Dihidrooxazol-2-il)fenil)-1-hidroxinonan-2-ona (55a)



Aceite amarillo

$C_{18}H_{25}NO_3$ (303.40 g/mol)

R_f 0.38 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3550, 1765, 1642, 1242 cm^{-1}

Rto. = 75%

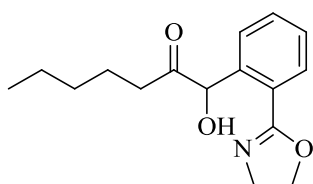
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89-7.85 (m, 1 H), 7.60-7.43 (m, 3 H), 5.34 (s, 1 H), 4.51 (dt, $J = 11.2, 5.6$ Hz, 1 H), 3.70-3.61 (m, 1 H), 3.58-3.51 (m, 1 H), 3.44-3.35 (m, 1 H), 2.38-2.17 (m, 2 H), 1.93 (s, 1 H), 1.51-1.41 (m, 2 H), 1.27-1.02 (m, 8 H), 0.81 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 205.6 (C), 169.0 (C), 138.8 (C), 132.3 (CH), 131.3 (C), 129.3 (CH), 124.3 (CH), 122.4 (CH), 70.5 (CH), 43.9 (CH_2), 33.2 (CH_2), 31.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.7 (2 x CH_2), 23.1 (CH_2), 22.4 (CH_2), 13.9 (CH_3)

EMBR (ESI-TOF, m/z , %): 302 ($[M-H]^+$, 20), 286 (100), 240 (4)

EMAR (ESI): Calculada para $C_{18}H_{24}NO_3$ $[M-H]^+$ 302.1750, encontrada 302.1748

1-(2-(4,5-Dihidrooxazol-2-il)fenil)-1-hidroxiheptan-2-ona (55b)



Aceite amarillo

$C_{16}H_{21}NO_3$ (275.34 g/mol)

R_f 0.34 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3548, 1770, 1651, 1246 cm^{-1}

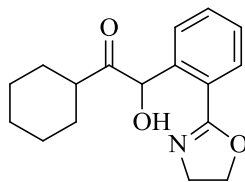
Rto. = 77%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87-7.84 (m, 1 H), 7.58-7.42 (m, 3 H), 5.34 (s, 1 H), 4.49 (dt, $J = 14.6, 5.6$ Hz, 1 H), 3.68-3.60 (m, 1 H), 3.57-3.50 (m, 1 H), 3.43-3.34 (m, 1 H), 2.34-2.16 (m, 2 H), 1.50-1.40 (m, 2 H), 1.21-0.99 (m, 4 H), 0.80 (t, $J = 6.6$ Hz, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 205.5 (C), 169.0 (C), 138.8 (C), 132.2 (CH), 131.3 (C), 129.2 (CH), 124.2 (CH), 122.4 (CH), 70.5 (CH), 43.8 (CH_2), 37.2 (CH_2), 30.8 (CH_2), 29.3 (CH_2), 22.8 (CH_2), 22.1 (CH_2), 13.6 (CH_3)

EMBR (ESI-TOF, m/z , %): 274 ($[M-H]^+$, 35), 258 (100), 205 (2)

EMAR (ESI): Calculada para $C_{16}H_{20}NO_3$ $[M-H]^+$ 274.1443, encontrada 274.1439

1-Ciclohexil-2-(2-(4,5-dihidrooxazol-2-il)fenil)-2-hidroxietanona (55c)

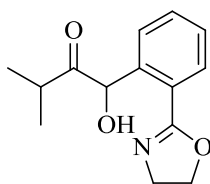
Aceite amarillo

 $C_{17}H_{21}NO_3$ (287.35 g/mol) R_f 0.38 (hexano/AcOEt 3:1)IR 3562, 1771, 1653, 1250 cm^{-1}

Rto. = 71%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91-7.88 (m, 1 H), 7.61-7.46 (m, 3 H), 5.53 (s, 1 H), 4.54 (dt, $J = 14.8, 5.4$ Hz, 1 H), 3.73-3.65 (m, 1 H), 3.59-3.52 (m, 1 H), 3.38-3.28 (m, 1 H), 2.62-2.52 (m, 1 H), 1.80-1.42 (m, 7 H), 1.29-1.09 (m, 4 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 207.7 (C), 169.0 (C), 138.8 (C), 132.1 (CH), 131.4 (C), 129.2 (CH), 124.3 (CH), 122.2 (CH), 69.7 (CH), 46.8 (CH_2), 44.0 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.7 (CH_2), 27.5 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.8 (CH_2)

EMBR (ESI, m/z , %): 286 ($[M-H]^+$, 100), 270 (9)EMAR (ESI-TOF): Calculada para $C_{17}H_{20}NO_3$ $[M-H]^+$ 286.1437, encontrada 286.1436**1-(2-(4,5-Dihidrooxazol-2-il)fenil)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ona (55d)**

Aceite incoloro

 $C_{14}H_{17}NO_3$ (243.29 g/mol) R_f 0.28 (hexano/AcOEt 3:1)IR 3551, 1764, 1648, 1255 cm^{-1}

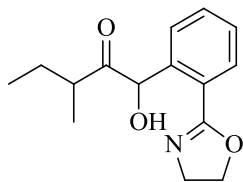
Rto. = 68%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92-7.88 (m, 1 H), 7.60-7.46 (m, 3 H), 5.56 (s, 1 H), 4.56 (dt, $J = 14.8, 5.3$ Hz, 1 H), 3.74-3.66 (m, 1 H), 3.60-3.53 (m, 1 H), 3.38-3.29 (m, 1 H), 2.92-2.79 (m, 1 H), 1.66 (s, 1 H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 208.9 (C), 169.1 (C), 139.0 (C), 132.2 (CH), 131.5 (C), 129.3 (CH), 124.4 (CH), 122.2 (CH), 69.8 (CH), 44.1 (CH_2), 36.7 (CH_2), 29.8 (CH), 19.3 (CH_3), 17.8 (CH_3)

EMBR (ESI-TOF, m/z , %): 246 ($[M-H]^+$, 100), 230 (18)EMAR (ESI): Calculada para $C_{14}H_{16}NO_3$ $[M-H]^+$ 246.1124, encontrada 246.1119

1-(2-(4,5-Dihidrooxazol-2-il)fenil)-1-hidroxi-3-metilpentan-2-ona (55e)



Aceite amarillo

$C_{15}H_{19}NO_3$ (261.32g/mol)

R_f 0.31 (hexano/AcOEt 3:1)

IR 3558, 1770, 1655, 1265, cm^{-1}

Rto. = 65%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91-7.85 (m, 2 H), 7.61-7.45 (m, 6 H), 5.58 (s, 1 H), 5.56 (s, 1 H), 4.55 (dt, $J = 14.8, 5.4$ Hz, 2 H), 3.75-3.67 (m, 2 H), 3.60-3.53 (m, 2 H), 3.41-3.27 (m, 2 H), 2.80-2.64 (m, 2 H), 1.77 (s, 2 H), 1.75-1.42 (m, 2 H), 1.45-1.22 (m, 2 H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 0.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 208.4 (2 x C), 169.1 (2 x C), 138.9 (C), 138.7 (C), 132.2 (CH), 132.1 (CH), 131, 6 (2 x C), 129.3 (2 x CH), 124.5 (2 x CH), 122.4 (CH), 122.3 (CH), 70.5 (CH), 70.0 (CH), 44.5 (CH), 44.3 (CH), 44.2 (CH_2), 43.5 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.9 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.1 (CH_2), 17.6 (CH_3), 15.4 (CH_3), 11.9 (CH_3), 11.3 (CH_3)

EMBR (ESI-TOF, m/z , %): 260 ($[M-H]^+$, 100), 244 (22)

EMAR (ESI): Calculada para $C_{15}H_{18}NO_3$ $[M-H]^+$ 260.1287, encontrada 260.1284
