

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CC. QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica I



**NUEVOS MÉTODOS DE SÍNTESIS DE AMINOÁCIDOS
NO PROTEINOGENICOS**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR POR**

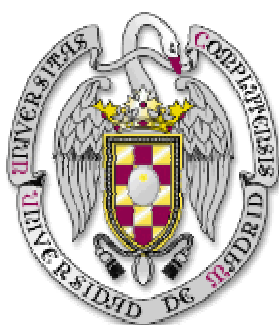
Cristina Ana Gómez de la Oliva

Bajo la dirección del Doctor:
Carlos Álvarez-Ibarra
Aurelio García Csáky

Madrid, 2002

ISBN: 84-669-1824-8

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I



NUEVOS MÉTODOS DE SÍNTESIS DE
AMINOÁCIDOS NO PROTEINOGENICOS

TESIS DOCTORAL

CRISTINA ANA GÓMEZ DE LA OLIVA

Madrid, 2002

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I

**NUEVOS MÉTODOS DE SÍNTESIS DE
AMINOÁCIDOS NO PROTEINOGENICOS**

Memoria que para optar al grado de
Doctora en Ciencias Químicas
presenta

CRISTINA ANA GÓMEZ DE LA OLIVA

Directores:

Carlos Álvarez-Ibarra

Aurelio García Csáky

El presente trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección del Prof. Carlos Álvarez-Ibarra y del Dr. Aurelio García Csáky, a quienes deseo expresar mi agradecimiento por el tiempo que han dedicado a mi Tesis.

Quiero hacer una especial mención a Aurelio, por la ayuda y la dedicación que has tenido conmigo durante todos estos años (ya sabes al final todo llega).

A M^a Carmen y a Rocío, ¡ya casi lo tenemos!.

A mis amigos, M^a Carmen, por ser como eres, Jose, siempre consigues de mi una sonrisa, Juan Carlos, siempre refunfuñando pero eres un cielo, y Eli, acordándonos mucho de ti, no se que hubiera sido de mí en la facultad sin vosotros.

A mis compañeras y amigas Rocío, Charo, Belén, Susana y Rocío por lo bien que lo hemos pasado juntas todo este tiempo y esperando seguir así por mucho más.

A Ana, Ana, Isabel y Paloma por el buen ‘rollo’ que nos da estar juntas.

A Rober, Jose, Eva, Rubén, Marta, Víctor, Encarna, Alicia y Jose,.

Quiero dar las gracias al Servicio de Resonancia y al Servicio de Masas por la ayuda que me han prestado.

Le dedico esta Tesis a mis abuelos, siempre conmigo, a mi hermana, a mis hermanos, a Antonio y demás familia, que tanto me han apoyado. Muy especialmente a Nerea que tanto la quiero y a Lucia, a puntito de nacer.

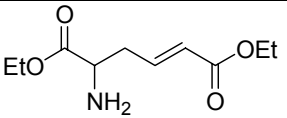
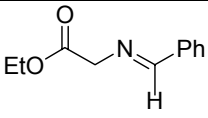
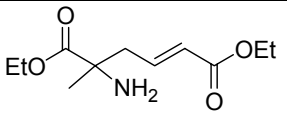
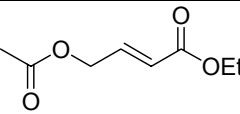
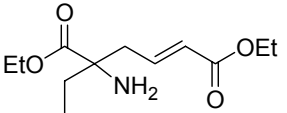
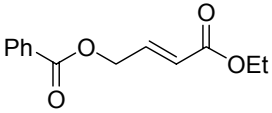
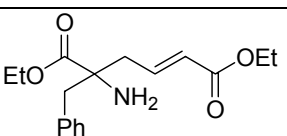
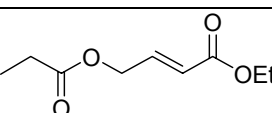
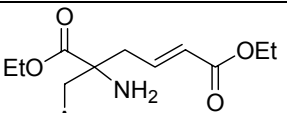
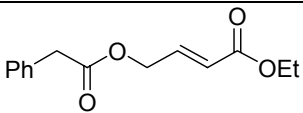
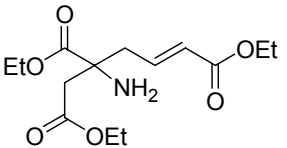
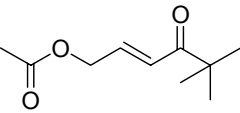
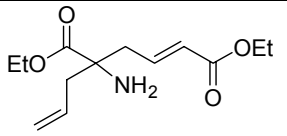
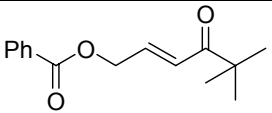
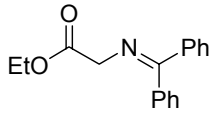
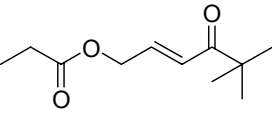
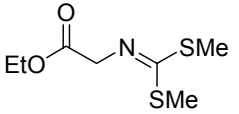
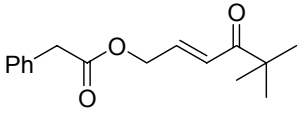
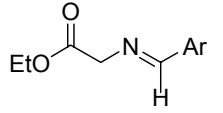
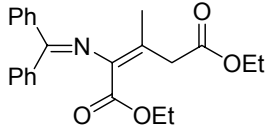
A Jesús por todo lo que te quiero.

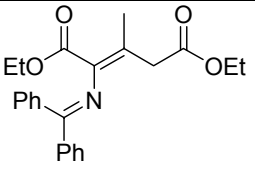
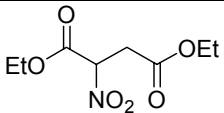
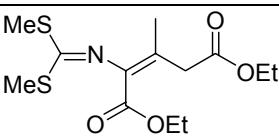
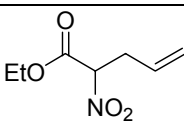
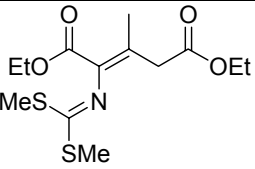
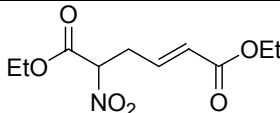
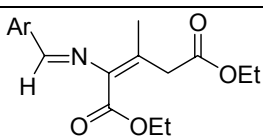
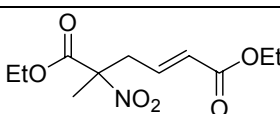
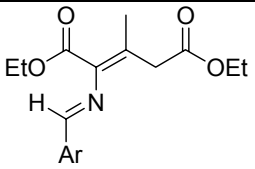
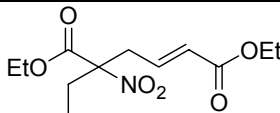
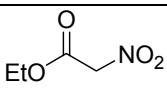
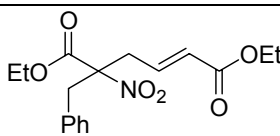
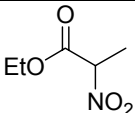
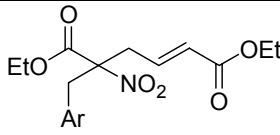
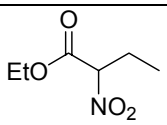
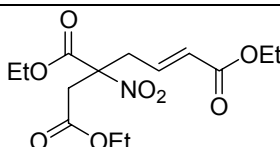
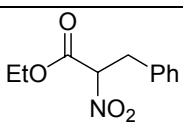
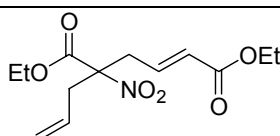
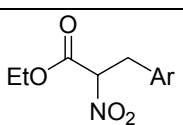
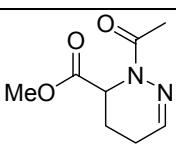
Esta Tesis va por ti mama.

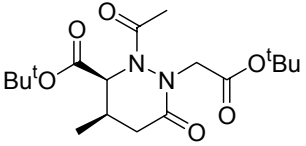
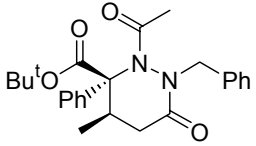
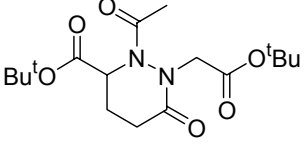
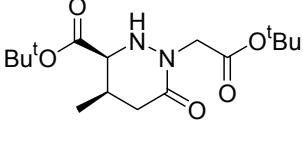
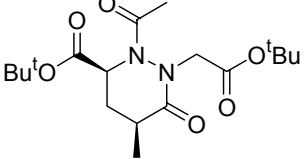
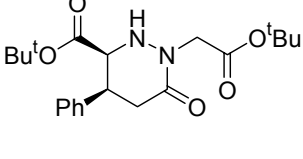
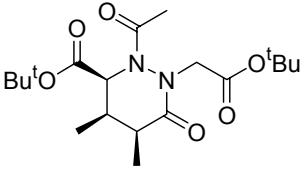
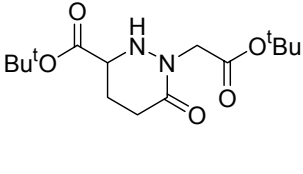
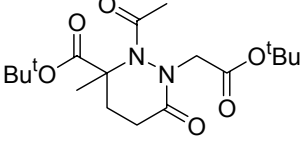
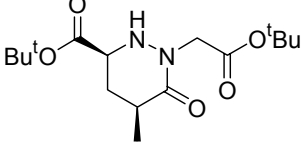
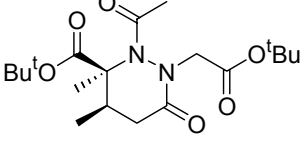
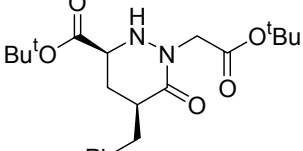
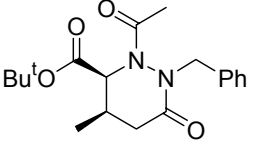
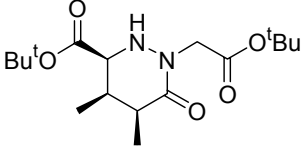
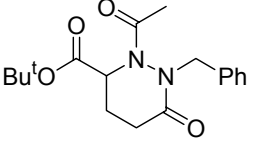
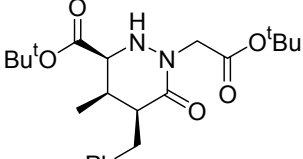
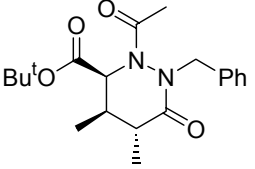
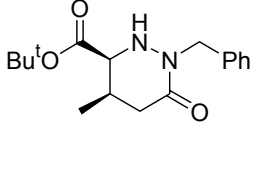
Abreviaturas

Ac	acetilo
AcN	acetonitrilo
Bn	bencilo
DDAA	α,β -dideshidro- α -aminoácido
DDGlu	α,β -dideshidroglutámicos
e.d.	exceso diastereomérico
LDA	diisopropilamido de litio
LiHMDS	hexametildisililamido de litio
NOE	efecto nuclear Overhauser
OPCA	ácido 6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico
PCA	ácido 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-carboxílico
Pip	ácido piperídico
Piper	ácido piperídico
Pro	prolina
TEBA	cloruro de trietilbencilamonio
TMS	trimetilsililo
THF	tetrahidrofurano
Tol	tolueno
r.t.	temperatura ambiente
RMN	resonancia magnética nuclear

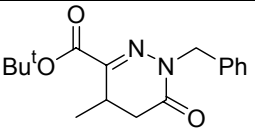
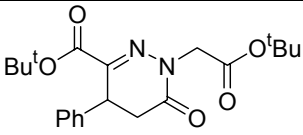
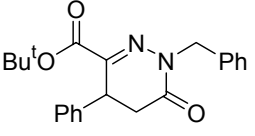
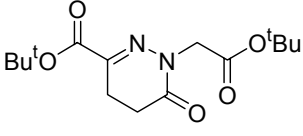
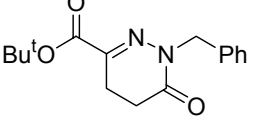
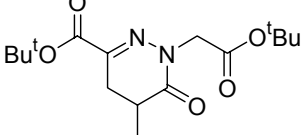
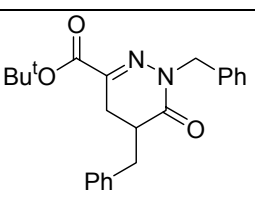
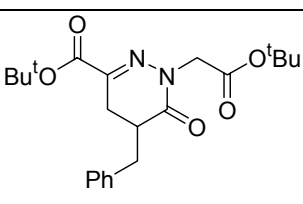
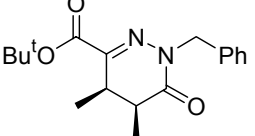
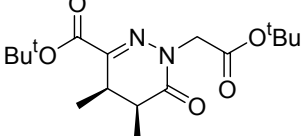
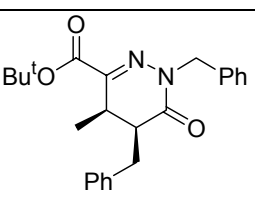
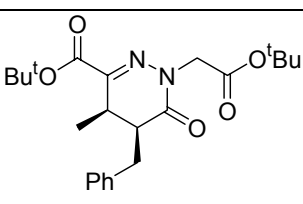
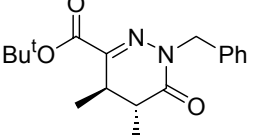
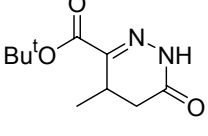
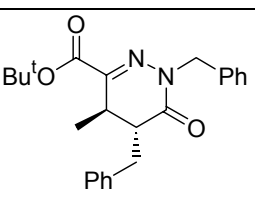
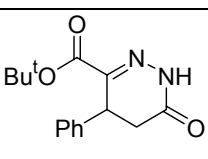
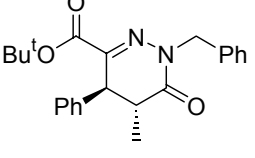
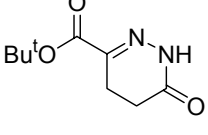
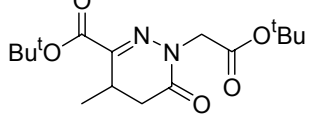
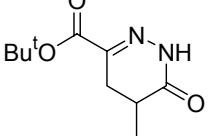
Lista de compuestos recogidos en esta Memoria por orden de aparición

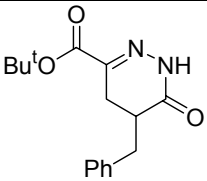
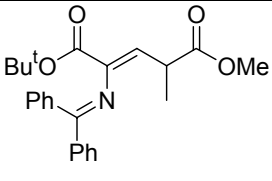
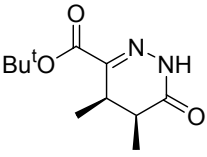
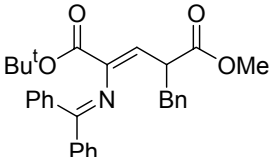
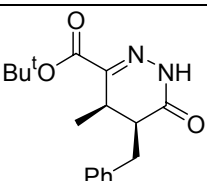
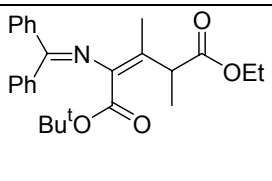
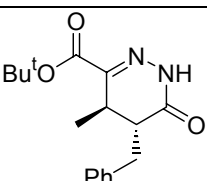
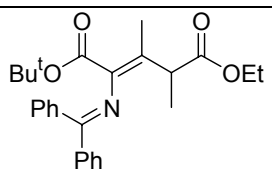
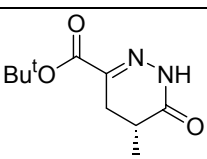
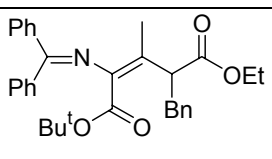
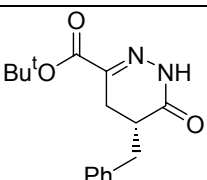
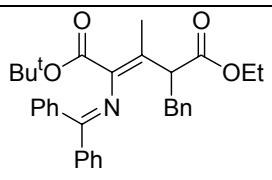
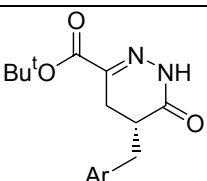
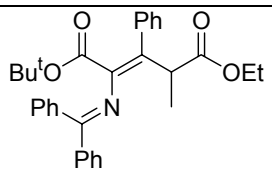
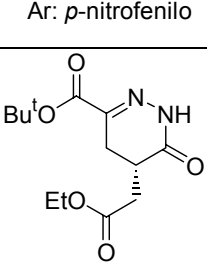
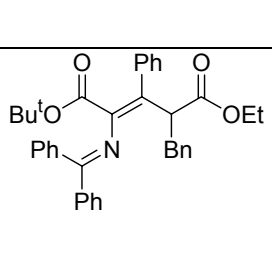
Compuesto	Nº (pág. parte experimental)	Compuesto	Nº (pág. parte experimental)
	E-13a (108)		19d -
	E-13b (109)		E-24a (112)
	E-13c (109)		E-24b (113)
	E-13d (110)		E-24c (113)
 Ar: <i>p</i> -bromofenilo	E-13e (110)		E-24d (114)
	E-13f (111)		E-24e (114)
	E-13g (111)		E-24f (115)
	19a -		E-24g (115)
	19b -		E-24h (116)
 Ar: <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	19c -		E-32a (117)

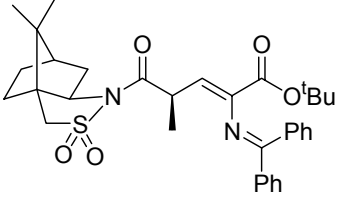
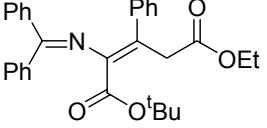
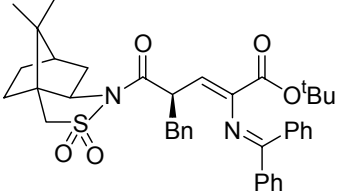
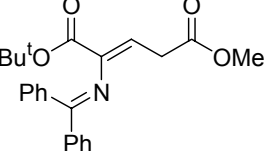
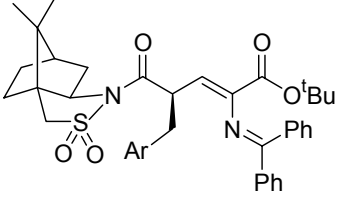
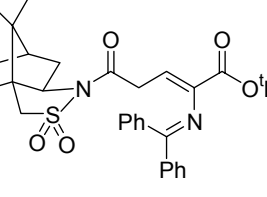
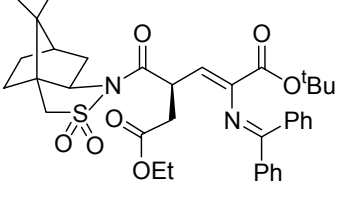
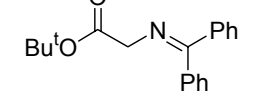
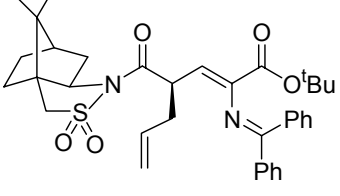
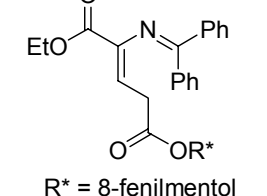
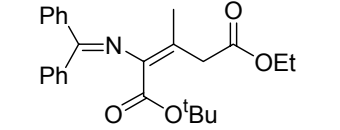
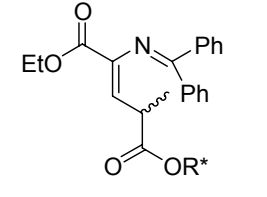
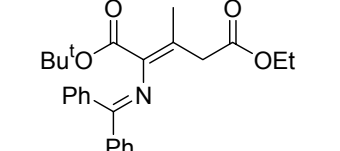
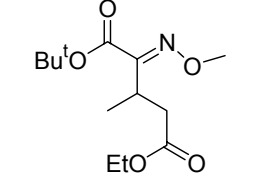
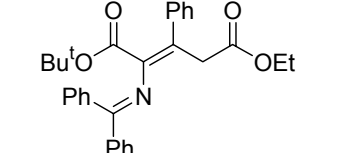
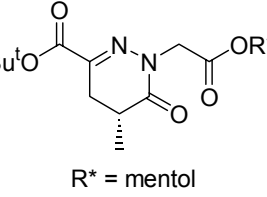
	Z-32a (117)		39f (121)
	E-32b (118)		39g (121)
	Z-32b (118)		E-40a (122)
 <p>Ar: <i>p</i>-clorofenil</p>	E-32c (119)		E-40b (122)
 <p>Ar: <i>p</i>-clorofenil</p>	Z-32c (119)		E-40c (123)
	39a -		E-40d (124)
	39b -	 <p>Ar: <i>p</i>-bromofenilo</p>	E-40e (124)
	39c -		E-40f (125)
	39d (120)		E-40g (125)
 <p>Ar: <i>p</i>-bromofenil</p>	39e (120)		(PCA)-45A -

	47a (126)		48d (131)
	47b (127)		49a (132)
	47c (127)		49b (133)
	47d (128)		49c (133)
	47e (128)		49d (134)
	47f (129)		49e (134)
	48a (129)		49f (135)
	48b (130)		49g (135)
	48c (131)		50a (136)

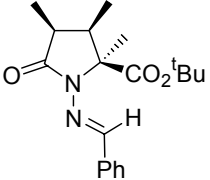
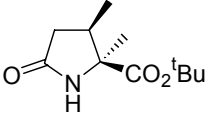
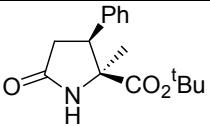
	50b (137)		51f (143)
	50c (137)		51g (143)
	50d (138)		52a (144)
	50e (138)		52b (144)
	50f (139)		52c (145)
	51a (140)		52d (146)
	51b (141)		53a (146)
	51c (141)		53b (147)
	51d (142)		54a (147)
	51e (142)		54b (148)

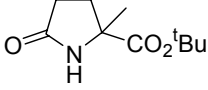
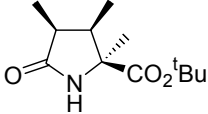
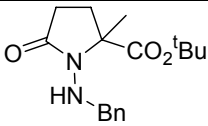
	55a (152)		58b (159)
	55b (153)		58c (159)
	55c (153)		58d (160)
	55d (154)		58e (160)
	56a (155)		58f (161)
	56b (155)		58g (161)
	57a (156)		59a (162)
	57b (157)		59b (163)
	57c (157)		59c (163)
	58a (158)		59d (164)

	59e (164)		Z-63a (169)
	59f (165)		Z-63b (169)
	59g (165)		E-64a (170)
	59g (166)		Z-64a (170)
	60a (166)		E-64b (171)
	60b (167)		Z-64b (172)
	60c (167)		E-65a (172)
	60d (168)		E-65b (173)

	Z-66a (174)		Z-68 (179)
	Z-66b (174)		69 (180)
	Z-66c (175) Ar: <i>p</i> -nitrofenil		70 (181)
	Z-66d (176)		71 -
	66e (177)		79 - R* = 8-fenilmentol
	E-67 (178)		81 - R* = 8-fenilmentol
	Z-67 (178)		86 (182)
	E-68 (179)		100 (183) R* = mentol

	101a (148)		105 -
	101b (149)		106 -
	101c (149)		107 -
	101d (150)		108 -
	101e (150)		109 -
	103a (150)		110 -
	103b (151)		112a (184)
	104a (151)		112b (185)
	104b (152)		112c (185)

	112d (186)
	116a (187)
	116b (187)

	116c (187)
	116d (188)
	117 (189)

ÍNDICE

1. Introducción general	
1.1 Introducción.....	5
1.2 Objetivos.....	12
2. Síntesis de α-alquil-γ,δ-dideshidro-α-aminoadipatos	
2.1 Introducción.....	17
2.1.1 Métodos de síntesis de γ,δ -dideshidro- α -aminoácidos.....	19
2.1.2 Adición de nucleófilos carbonados sobre la posición γ de alquinos π -deficientes.....	21
2.2 Objetivos.....	24
2.3 Resultados y discusión.....	26
2.3.1 Adición de los glicinatos 19 al 2-butinoato de etilo 22	26
2.3.1.1 Reacciones en presencia de NaOAc - AcOH. Síntesis de carboxilatos alílicos funcionalizados.....	26
2.3.1.2 Reacciones en presencia de KO ^t Bu - ^t BuOH.....	30
2.3.2 Síntesis de α -alquil- γ,δ -dideshidro- α -aminoadipatos.....	34
2.3.2.1 Síntesis de los productos de partida.....	35
2.3.2.2 Adición de los nitroésteres 39 sobre el 2-butinoato de etilo. Síntesis de α -alquil- γ,δ -dideshidro- α -nitroadipatos 40 ..	36
2.3.2.3 Reducción del grupo nitro a amino. Síntesis de α - alquil- γ,δ -dideshidro- α -aminoadipatos 13	37
2.4 Conclusiones.....	41

3.	Síntesis de perhidropiridazinonas funcionalizadas	
3.1	Introducción.....	45
3.2	Objetivos.....	49
3.3	Resultados y discusión.....	53
3.3.1	Síntesis de los β -alquil- α,β -dideshidroglutamatos 67-69	53
3.3.2	Alquilación electrófila en posición γ de los α,β - dideshidroglutamatos 67-70	55
3.3.2.1	Alquilación de los derivados 67-69	55
3.3.2.2	Alquilación asimétrica en posición γ del α,β - dideshidroglutamato 70 en condiciones de catálisis por transferencia de fase.....	60
3.3.3	Síntesis de dihidropiridazinonas sustituidas.....	66
3.3.3.1	Reacción con empleo de O-metilhidroxilamina.....	66
3.3.3.2	Reacciones con empleo de hidracina.....	68
3.3.3.3	Reacciones con empleo de bencilhidracina.....	75
3.3.3.4	N-bencilación de los compuestos 59f-g	77
3.3.3.5	Síntesis de los compuestos <i>4,5-trans</i> - 57	77
3.3.3.6	N-alquilación con bromoacetato de <i>terc</i> -butilo de los compuestos 59	79
3.3.4	Síntesis de las perhidropiridazinonas 49-54	80
3.3.4.1	Reducción del enlace C=N de las dihidropiridazinonas.....	80
3.3.4.2	Adición de nucleófilos carbonados al enlace C=N de los compuestos 55-58	84
3.3.5	Síntesis de N-acetilperhidropiridazinonas 47 y 48	91
3.3.6	Síntesis diastereoselectiva de α -metilpiroglutamatos.....	96
3.3.6.1	Síntesis de α -metilpiroglutamatos N-protegidos.....	96
3.3.6.2	Reducción del enlace N-N. Síntesis de α metilpiroglutamatos 116	100
3.4	Conclusiones.....	103

4.	Parte experimental	
4.1	Materiales y métodos.....	107
4.2	Síntesis de los compuestos recogidos en el <i>Capítulo 2</i>	108
4.3	Síntesis de los compuestos recogidos en el <i>Capítulo 3</i>	126
5.	Material suplementario	193

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1 Introducción

Los péptidos y las proteínas constituyen los elementos de control de un buen número de procesos biológicos muy significativos. Tras asociarse con sus receptores, estos neurotransmisores, neuromoduladores u hormonas influyen en la comunicación intercelular y controlan una serie de funciones vitales como son el metabolismo, la defensa inmune, la digestión, la respiración, la sensibilidad al dolor, la reproducción, el comportamiento y el nivel de electrolitos en la sangre. Por todo ello, este tipo de compuestos poseen un interés farmacológico altamente elevado.¹

El aislamiento de péptidos bioactivos, seguido de su caracterización y síntesis a mayor escala, ha permitido emplear dichos compuestos para ensayos clínicos y farmacológicos,² los cuales han dado lugar a nuevos métodos terapéuticos para el tratamiento de una amplia serie de enfermedades. Sin embargo, el uso de los péptidos como fármacos se ha visto limitado por una serie de factores, entre los cuales cabe destacar:³

- a) Presentan una estabilidad metabólica reducida, ya que se degradan con mucha facilidad por enzimas proteolíticas y se excretan rápidamente a través de las funciones renal y hepática.
- b) Su absorción tras ingestión oral es baja, debido a su peso molecular relativamente elevado y/o a la falta de sistemas de transporte específicos.
- c) Muestran una baja biodisponibilidad, particularmente en su paso a través de las barreras lipófilas como la mucosa intestinal o la barrera hemoneuronal.
- d) Los péptidos son moléculas que se caracterizan por ser altamente flexibles y por la influencia del medio en su estructura.⁴ Ello permite la interacción de un mismo péptido con varios receptores, inconveniente que se ve acentuado,

¹ Véase por ejemplo: (a) Krieger, D. T. *Science*, **1983**, 222, 975; (b) Schmidt, G. *Top. Curr. Chem.* **1986**, 136, 109; (c) Nakanishi, H.; Kahn, M. *Bioorganic Chemistry: Peptides and Proteins*, Hecht, S. M., Ed.; Oxford University Press: New York, **1988**, Ch. 12, p. 395; (d) Schwarz, J. H. *Principles of Neural Science* (Eds.: E. R. Kandel, J. H. Schwarz, T. M. Jessel), Elsevier, **1991**, p. 213; (e) *A Textbook of Drug Design and Development* (Eds.: P. Krosggaard-Larsen, H. Bundgaard), Harwood Academic Publisher, Chur, **1991**; (f) Brison, J. W.; Betz, S. F.; Lu, H. S.; Suich, D. J.; Zhou, H. X.; O'Neil, K. T.; Degrado, W. F. *Science* **1995**, 270, 935; (g) Hruby, V. J.; Li, G.; Haskell-Luevano, C.; Shenderovich, M. *Biopolymers* **1997**, 6, 3.

² Véase: (a) Hirschmann, R. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1278; (b) Jung, G.; Beck-Sickinger A. G. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 367; (c) Osterhout, J. J.; Handel, T.; Na, G.; Toumadje, A.; Long, R. C.; Connolly, P. J.; Hoch, J. C.; Curtis Johnson, W.; Live, D.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 331; (d) Schneider, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 848.

³ Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1244.

⁴ Marshall, G. R.; Gorin, F. A.; Moore, M. L. *Annu. Rev. Med. Chem.* **1978**, 13, 227.

además, debido a la amplia distribución de los receptores específicos de un mismo péptido en distintos tejidos de un mismo organismo.

Es por ello que, en los últimos años, se ha desarrollado un interés creciente por la preparación de *peptidomiméticos*.^{3,5} Estos compuestos, ya sean como ligandos o como receptores, imitan o bloquean el efecto biológico de un péptido a nivel de su receptor.⁶ En comparación con el péptido al que pretenden emular, presentan mayor estabilidad metabólica, mayor afinidad y selectividad por el receptor,⁷ y al mismo tiempo, presentan una actividad farmacológica mejorada.⁸

De entre las distintas aproximaciones para el diseño de nuevos peptidomiméticos, la síntesis de péptidos modificados constituye una metodología de notable interés.⁹ La información recopilada en distintos tipos de estudios biológicos ha puesto de manifiesto la importancia de la restricción conformacional de la cadena peptídica para conseguir elevar su potencial farmacológico.^{3,5c,10}

De entre los distintos factores que contribuyen a la modificación y estabilización de nuevas conformaciones en cadenas peptídicas, cabe destacar dos aproximaciones:

⁵ Véase por ejemplo: (a) Olson, G. L.; Bolin, D. R.; Bonner, P. M.; Cook, C. M.; Fry, D. C.; Graves, B. J.; Hatada, M.; Hill, D. E.; Kahn, M.; Madison, V. S.; Rusiecki, V.; Srabu, R.; Speinwall, J.; Vincent, G. P.; Voss, M. E. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3039; (b) Liskamp, R. M. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 305; (c) Gante, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699; (d) Yamazaki, T.; Benedetti, E.; Kent, D.; Goodman, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1437; (e) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Pettit, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 54; (f) Smith, C. K.; Reagan, L. K. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 153; (g) Abell, A. *Advances in Amino Acid Mimetics and Peptidomimetics*; JAI: Greenwich, **1999**; Vol. 2; (h) Aube, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*; (i) Belvisi, L.; Colombo, L.; Colombo, M.; Giacomo, M. D.; Manzoni, L.; Vodopivec, B.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6463.

⁶ (a) Beddell, C. R. *The Design of Drugs to Macromolecular Targets*, Wiley, Chichester, **1992**; (b) Babine, R. E.; Bender, S. L. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1357; (c) Veerapandian, *Structure-Based Design*, Dekker, New York, **1997**; (d) Gubernator, H. J., *Structure Based Ligand Design*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.

⁷ Veber, D. F.; Freidinger, R. M. *Trends Neurosci.* **1985**, 392.

⁸ Véase por ejemplo: Wiley, R. A.; Rich, D. H.; *Med. Res. Rev.* **1993**, *13*, 327.

⁹ Véase por ejemplo: (a) Davies, J. S. *Aminoacid and peptides* **1991**, *22*, 145; (b) *Peptide Secondary Structure Mimetics*, *Tetrahedron*; Kahn, M.; Ed., *Tetrahedron Symposia in Print No. 50*, **1993**, 32; (c) Liskamp, R. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, *113*, 1; (d) Kirshenbaum, K.; Zuckermann, R. N.; Dill, K. A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *9*, 530; (e) Stingers, K. D.; South, M. J.; Nowick, J. S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 714.

¹⁰ Véase: (a) *Conformationally Directed Drug Design Peptides and Nucleic Acids as Templates or Targets*, ACS Symp. Ser **1984**, 251; (b) Regan, J.; De Grado, W. F. *Science* **1988**, *241*, 976; (c) Burt, S. K.; Greer, J. *Annu. Rep. Med. Chem.* **1988**, *23*, 285; (d) Hetch, M. H.; Richardson, J. S.; Richardson, D. C.; Ogden, R. C. *Science* **1990**, *249*, 884; (e) Hruby, V. J.; Al-Oeidi, F.; Kazmierski, W. *Biochem. J.* **1990**, *268*, 249; (f) Rizo, J.; Gierasch, L. M. *Anu. Rev. Biochem.* **1992**, *61*, 387; (g) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Pal, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3808; (h) Hannesian, S.; McNosughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789; (i) Hruby, V. J.; Solosshonok, V. A.; *Tetrahedron* **2001**, *57*.

a) α -Alquilación:

Los α -alquil- α -aminoácidos influyen notablemente en la conformación del péptido al cual se incorporan,¹¹ debido principalmente a las severas restricciones en la libertad rotacional del enlace N-C(α) y C(α)-C=O.¹² Así por ejemplo, los α -metil- α -aminoácidos intervienen en la estabilización de los giros β en la cadena peptídica.¹³

Por otra parte, los α -alquil- α -aminoácidos constituyen importantes materiales de partida para la síntesis de productos naturales.¹⁴

b) Ciclación:

Los aminoácidos cíclicos han sido muy utilizados como inductores de giros β en la cadena peptídica.¹⁵ En particular la prolina, como α -aminoácido natural, juega un papel muy importante en diversos procesos biológicos, como son la formación de la estructura secundaria de las proteínas y el reconocimiento protéico.¹⁶

¹¹ (a) Paradisi, M. P.; Torrini, I.; Zecchini, G. P.; Lucente, G.; Gavuzzo, E.; Mazza, F. K.; Pochetti, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2379; (b) Obrecht, D.; Altorfer, M.; Lehmann, C.; Schönholzer, P.; Müller, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4080; (c) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 225; (d) Chinchilla, R.; Falvello, L. R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 995; (e) Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Aubry, A.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9452; (f) Bolm, C.; Kasyan, A.; Drauz, K.; Günther, K.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2288 y referencias citadas.

¹² Véase: (a) Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517; (b) Lapeña, Y.; López, P.; Cativiela, C.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Kamphius, J.; Mossel, E.; Peggion, C.; Formaggio, F.; Crisma, M.; Toniolo, C. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 2*, **2000**, 631.

¹³ Véase por ejemplo: (a) Bisang, C.; Weber, J.; Inglis, C. A.; Robinson, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7904; (b) Toniolo, C.; Crisma, M.; Formaggio, F.; Polese, A.; Doi, M.; Ishida, T.; Mossel, E.; Broxterman, Q. B.; Kamphius, J. *Biopolimers* **1996**, *40*, 523; (c) Yoder, G.; Polese, A.; Silva, R. A.; Formaggio, F.; Crisma, M.; Broxterman, Q. B.; Kamphius, J.; Toniolo, C.; Keiderling, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10278; (d) Tanaka, M.; Imakawa, N.; Kurihara, M.; Suemune, H. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 494; (e) Chinchilla, R.; Falvello, L. R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3133.

¹⁴ Véase por ejemplo: Saaby, S.; Fang, X.; Gathergood, N.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4114 y referencias citadas.

¹⁵ Véase por ejemplo: (a) Olson, G. L.; Voss, M. E.; Hill, D. E.; Kahn, M.; Madison, V. S.; Cook, C. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 323; (b) Gallo, E. A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9774; (c) Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; París, M.; Peregrina, J. M.; Avenoza, A.; Aubry, A.; Marraud, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7841; (d) Bisang, C.; Jiang, L.; Freund, E.; Emery, F.; Bauch, C.; Matile, H.; Pluschke, G.; Robinson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7439; (e) Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Gómez-Catalán, J.; Pérez, J. J.; Aubry, A.; París, M.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5811; (f) Müller, G.; Hessler, H.; Decornez, H. Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 894; (g) Qui, W.; Xuyuan, G.; Soloshonok, V. A.; Carducci, M. D.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 145.

¹⁶ Véase por ejemplo: (a) Kim, P. S.; Baldwin, R. L. *Annu. Rev. Biochem.* **1982**, *51*, 459; (b) Rose, G. D.; Gierasch, L. M.; Smith, J. A. *Adv. Prot. Chem.* **1985**, *37*, 1; (c) Müller, G.; Gurrath, M.; Kessler, H. *Proteins: Struc., Funct., Genet.* **1993**, *15*, 235; (d) Yaron, A.; Narider, F. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1993**, *28*, 31; (e) Fischer, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1415; (f) Chen, J. K.; Scheieber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 953; (g) Nöterberg, D.; Branalt, J.; Kvarnström, I.; Classon, B.; Samuelsson, B.; Nilroth, U.; Danielson, U. M.; Kartén, A.; Hallberg, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*,

De este modo, la inclusión de aminoácidos no proteínogénicos en las cadenas peptídicas puede inducir las modificaciones estructurales que se requieren para el control y la mejora de la actividad farmacológica de dichas moléculas. Por consiguiente, el diseño y la síntesis de nuevos α -aminoácidos no proteínogénicos que presenten restricciones conformacionales en sus cadenas laterales constituye un área de elevado interés en el desarrollo de nuevos fármacos.

De entre los métodos de síntesis de aminoácidos no proteínogénicos y sus derivados,¹⁷ destaca la funcionalización de equivalentes sintéticos de glicina nucleófila, debido a la versatilidad sintética que presenta.¹⁸ En particular, los aniones que resultan de la enolización de los ésteres de la glicina **1** y **2** (Figura 1), cuyo átomo de nitrógeno se encuentra protegido como difenilmetilén derivado¹⁹ o como bis(metil)metilén derivado,²⁰ resultan especialmente interesantes.

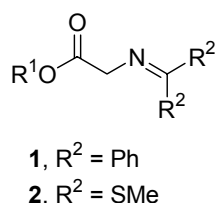


Figura 1

-
- 7975; (h) Zabrooki, A.; Dunbar, J. B. Jr.; Marshall, K. W.; Toth, M. V.; Marshall, G. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6572.
- ¹⁷ Véase por ejemplo: (a) Tarzia, G.; Balsamini, C.; Spadoni, G.; Duranti, E. *Synthesis* **1988**, 514; (b) Colombo, L.; Casiraghi, G.; Pittalis, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3897; (c) Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *48*, 1540; (d) Myers, A. G.; Gleason, J. L.; Yoon, T.; Kung, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 656; (e) Guillena, G.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7310; (f) Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2000**, *11*, 645; (g) Kawabata, T.; Suzuki, H.; Nagae, Y.; Fuji, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2155; (h) Dghaym, R. D.; Dhawan, R.; Arndtes, B. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3228.
- ¹⁸ Véase: (a) Williams, R. M.; Sinclair, P. J.; Zhai, D.; Chen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1547; (b) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Bruder, W. A.; Jacobsen, W. N.; Knuth, K.; LeClef, B.; Polt, R. L.; Bordwell, F. G.; Mrozack, S. R.; Cripe, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8520; (c) O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Huffman, J. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507; (d) Sardina, F. J.; Rapoport, H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825; (e) Correy, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414; (f) López, A.; Pleixats, R. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1998**, *9*, 1967; (g) Fornicola, R. S.; Oblinger, E.; Montgomery, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3528; (h) Abellán, T.; Chinchilla, R.; Galindo, N.; Guillena, G.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2689.
- ¹⁹ Véase por ejemplo: (a) O'Donnell, M. J.; Polt, R. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2663; (b) Kanemasa, S.; Mori, T.; Tatsukama, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8293; (c) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Hostettler, C.; Schwesinger, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8775; (d) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519; (e) Belokon, Y. N.; Kochetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Larionov, O. V.; Harutyuntan, S. R.; Vyskocil, S.; North, M.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1948.

Los difenilmetilenglicinatos **1** se preparan fácilmente a partir de ésteres de glicina comerciales por condensación con benzofenona en presencia de BF_3 , o mediante transaminación de los clorhidratos del material de partida con la imina de la benzofenona.^{19a} Otros ésteres pueden sintetizarse mediante saponificación de los ésteres metílicos empleando técnicas de transferencia de fase seguido de O-alkilación con un halogenuro de alquilo.²¹

Los N-[bis(metiltio)metilen]glicinatos **2** pueden sintetizarse en dos pasos a partir de la condensación del correspondiente éster de glicina con sulfuro de carbono y yoduro de metilo en presencia de trietilamina, seguido de la reacción del tiocarbamato intermedio con carbonato potásico y yoduro de metilo,²² o bien directamente a partir del tratamiento de un éster de glicina con sulfuro de carbono y yoduro de metilo en un sistema bifásico (NaOH 20 M – benceno) en condiciones de transferencia de fase.²³

Los compuestos de estructura **1** pueden desprotonarse con una gran facilidad para conducir a los enolatos **3** ($\text{pK}_a \cong 20$)^{18b,24} (Figura 2). El estudio de la estructura de estas especies mediante cálculos semiempíricos PM3,²⁵ ha puesto de manifiesto que la carga puede deslocalizarse tanto con el grupo carbonilo como con el grupo imino, dando lugar a un enolato deslocalizado.

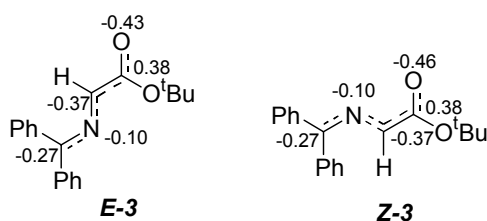


Figura 2

- ²⁰ (a) Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 424; (b) Hoppe, D.; Beckmann, L. *Lieb. Annal. Chem.* **1979**, 2066; (c) Ikemani, S.; Uchiyama, S.; Hayama, T.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5333; (d) Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 497.
- ²¹ O'Donnell, M. J.; Cook, G. K.; Rusterholz, D. S. *Synthesis* **1991**, 989.
- ²² (a) Fromm, E.; Bloch, M. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 2212; (b) Delépine, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1902**, *3*, 28; (c) Ueno, Y.; Nakai, T.; Okawara, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 162.
- ²³ Álvarez Ibarra, C.; Quiroga, M. L.; Martínez Santos, E.; Toledano, E. *Org. Prep. Proc. Int.* **1991**, *23*, 611.
- ²⁴ O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Jacobsen, W. N.; Ma, Y.; Huffman, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3909.
- ²⁵ Lipkowitz, K. B.; Cavanaugh, M. W.; Baker, B.; O'Donnell, M. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5181.

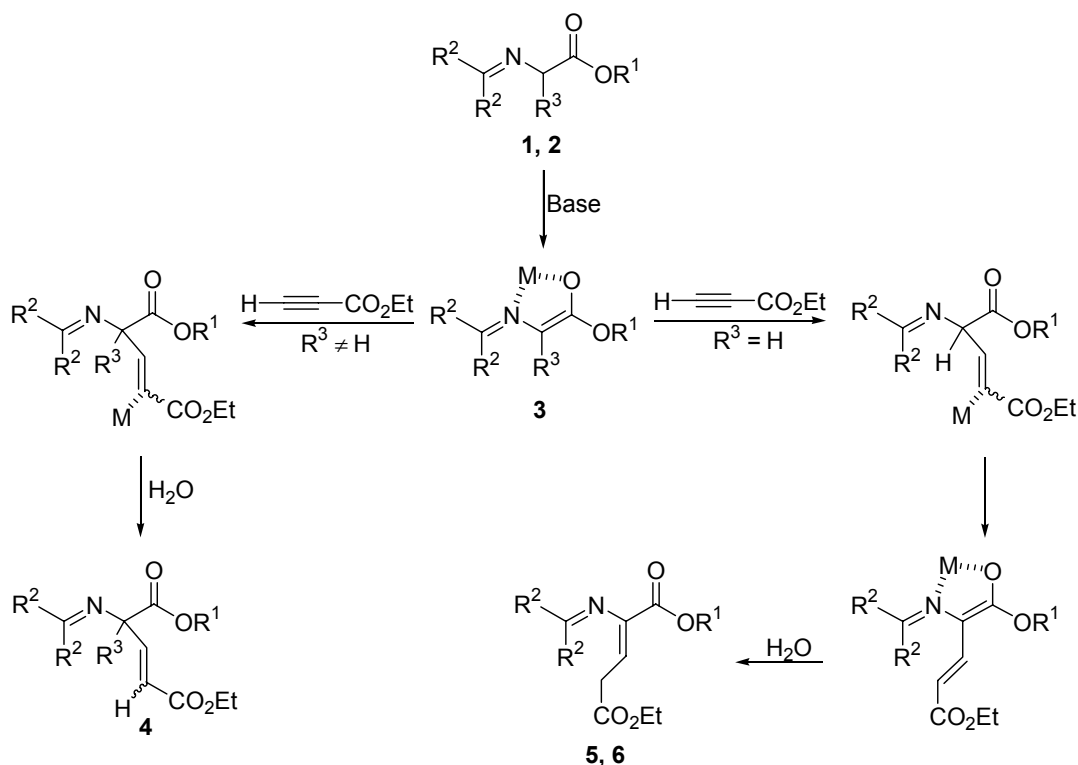
La acidez relativamente elevada de estos glicinatos se manifiesta en su reactividad. Así, la reacción de estas especies con distintos tipos de electrófilos se ha podido llevar a cabo en condiciones de transferencia de fase empleando carbonato potásico como base.²⁶

La estabilidad termodinámica de este tipo de enolatos deslocalizados se ha puesto de manifiesto en su adición conjugada a alquinos electrodeficientes (Esquema 1). De este modo, mientras que la reacción de los enolatos **3** que se derivan de los glicinatos sustituidos en el carbono α **1**, **2** ($R^3 \neq H$) con propiolato de etilo, condujo a los productos de adición de Michael **4**,²⁷ la reacción de los enolatos que se derivan de los glicinatos sin sustituir en el carbono α **1**, **2** ($R^3 = H$) con propiolato de etilo, tuvo lugar con una transposición de hidrógeno [1,3] para dar lugar al enolato deslocalizado, cuya protonación final permitió acceder a los α,β -dideshidroglutamatos **5**, **6** con estereoquímica *Z* para el nuevo doble enlace formado.²⁸

²⁶ Véase por ejemplo: (a) O'Donnell, M. J.; Wojciechowski, K. *Synthesis* **1984**, 313; (b) Álvarez-Ibarra, C.; Csáký, A. G.; Maroto, R.; Quiroga, M. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6700; (c) López, A.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8365; (d) O'Donnell, M. J.; Esikova, I. A.; Mi, A.; Shullenberger, D. F. Wu, S. *Phase-Transfer Catalysis*; ACS Symposium Series 659, Halpern, M. E. Ed; ACS: Washington D. C., **1997**; Cp. 10; (e) Sauvagnat, B.; Lamaty, F.; Lázaro, R.; Martínez, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 821; (f) Gillena, G.; Nájera, C.; *Tetrahedron: Asymmetry*. **1998**, *9*, 3935; (g) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Pottorf, R. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6347.

²⁷ Rubio, A.; Ezquerro, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5823

²⁸ (a) Álvarez-Ibarra, C.; Csáký, A. G.; Martín Ortega, E.; de la Morena, M. J.; Quiroga, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4501; (b) Álvarez-Ibarra, C.; Csáký, A. G.; Martín, M. E.; Quiroga, M. L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7319.



Esquema 1

Estas observaciones hacen pensar en la posibilidad de aplicar los compuestos **1** y **2** a otro tipo de reacciones diferentes en los que se requiera de manera necesaria la presencia de átomos de hidrógeno con una acidez relativamente alta.

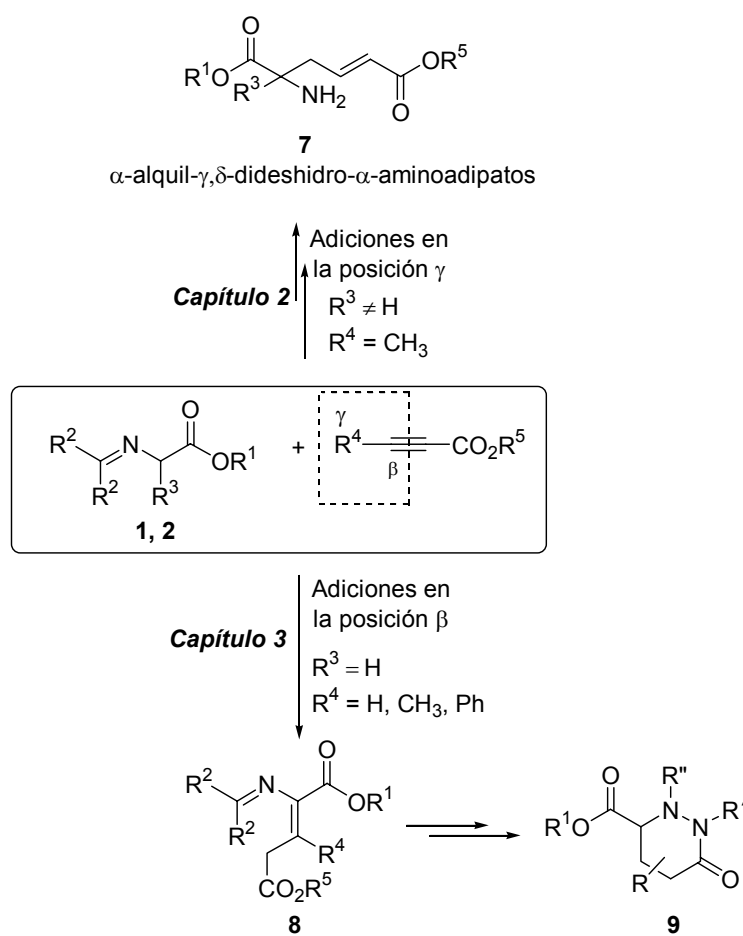
De cara a la síntesis de nuevos aminoácidos no proteínogénicos, cuyo interés en el desarrollo de nuevos fármacos peptídicos ha sido comentado en los párrafos anteriores, los α,β -dideshidro- α -aminoácidos (DDAA) constituyen importantes materiales de partida en la síntesis de aminoácidos conformacionalmente restringidos,²⁹ resultando especialmente útiles en la preparación de α -aminoácidos cíclicos.³⁰

²⁹ Véase por ejemplo: (a) Balsamini, C.; Duranti, E.; Mariani, L.; Salvatori, A.; Spadoni, G. *Synthesis* **1990**, 779; (b) Jung, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1051; (c) Burk, M. J.; Allen, J. G.; Kiesman, W. F.; Stoffan, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1309; (d) Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1027; (e) Yonezawa, Y.; Hirosaki, T.; Shin, C. *Synthesis* **2000**, 144; (f) Royo, M.; Jiménez, J. C.; López-Marciá, A.; Giralt, E.; Albericio, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 45.

³⁰ Véase por ejemplo: (a) Schmidt, U.; Lieberknecht, A.; Wild, J. *Synthesis* **1988**, 159; (b) Buñuel, E.; Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D.; Jiménez, A. I. *Synlett.* **1992**, 579; (c) Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D.; Jiménez, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9157; (d) Balsamini, C.; Bedini, A.; Galarini, R.; Spadoni, G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12375; (e) Chinchilla, R.; Favello, L. R.; Galindo, N.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3034; (f) Abellán, T.; Mancheño, B.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6627; (g) Buñuel, E.; Gil, A. M.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6417.

1.2 Objetivos

En la presente Memoria se aborda el estudio de dos nuevas aproximaciones sintéticas de derivados de α -aminoácidos no proteínogénicos conformacionalmente restringidos, mediante la adición de los enolatos de iminas derivadas de la glicina, a la posición β ó γ de alquinos electrodeficientes (Esquema 2). Ambas aproximaciones están basadas en la acidez relativamente elevada de los átomos de hidrógeno en posición α de los glicinatos **1** y **2**.



Esquema 2

En el *Capítulo 2* se recogen los resultados conseguidos en la síntesis de los α -alquil- γ,δ -dideshidro- α -aminoadipatos **7** mediante la adición de los enolatos derivados de las iminas **1** y **2** sobre la posición γ del butinoato de etilo en presencia de trifenilfosfina como catalizador.

En el *Capítulo 3* de la Memoria se discuten los resultados conseguidos en la síntesis de los α,β -dideshidroglutamatos (DDGlu) **8** mediante la adición de los enolatos derivados de los glicinatos **1** y **2** a la posición β de alquinos π -deficientes (propiolato de etilo, 2-butinoato de etilo y 3-fenilpropiolato de etilo). Asimismo se han estudiado diversas funcionalizaciones diastereoselectivas de los derivados **8** y su transformación final en los ésteres del ácido 6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico **9** que pueden considerarse como derivados cíclicos conformacionalmente restringidos análogos de la prolina.

2. SÍNTESIS DE α -ALQUIL- γ,δ -DIDESHIDRO- α -AMINOADIPATOS

2.1 Introducción

Los α -aminoácidos que presentan un grupo ácido carboxílico adicional en su cadena, y en especial los derivados del ácido glutámico, han suscitado un elevado interés en los últimos años³¹ debido a sus implicaciones como neurotransmisores en el sistema nervioso central,³² en la enfermedad de Alzheimer y en tratamientos de epilepsia y apoplejías.³³ Por ello, la síntesis de nuevos derivados del ácido glutámico tiene un gran interés para las investigaciones farmacológicas de receptores de aminoácidos.

Recientemente se ha encontrado que algunos derivados referibles al ácido glutámico reconocen y se unen de modo exclusivo o preferente a varios tipos de receptores del glutamato.³⁴ Así por ejemplo, los derivados del ácido α -aminoadípico **11** (Figura 3), en los que existe una unidad metilénica adicional de separación entre los dos grupos carbonilo, han mostrado una buena afinidad por los receptores del ácido glutámico.³⁵ Esta selectividad frente a los receptores parece que está determinada por la distancia espacial óptima entre los dos grupos carboxílicos, la cual se puede modular mediante la introducción de una insaturación en

³¹ Véase por ejemplo: (a) Taylor, E. C.; Jennings, L. D.; Mao, Z.; Hu, B.; Jun, J.-G.; Zhou, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5392; (b) Guillena, G.; Mancheño, B.; Nájera, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9447; (c) Lu, H.; Mlodnosky, K. L.; Dinh, T. T.; Dastgah, A.; Lam, V. Q.; Berkman, C. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8698; (d) Rifé, J.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8958; (e) Subramanian, G.; Hjelm, R. P.; Deming, T. J.; Smith, G. S.; Li, Y.; Safinya, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 26; (f) Lennox, J. R.; Turner, S. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7078; (g) Sánchez-Quesada, J.; Kim, H. S.; Ghadiri, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2503; (h) Nielsen, P. A.; Jaroszewski, J. W.; Norrby, P.-O.; Liljefors, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2003.

³² Véase por ejemplo: (a) Lodge, D. *Excitatory Amino Acids in Health and Disease*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1988**; (b) Kozikowski, A. P. *Neurobiology of the NMDA Receptor from Chemistry to the Clinic*, Kozikowski, A. P. Ed., VCH: New York, **1991**; (c) Knöpfel, T.; Kuhn, R.; Allgeier, A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1417; (d) Moloney, M. G. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 205.

³³ (a) Bridges, R. J.; Geddes, J. W.; Monaghan, D. T.; Cotman, C. W. *Excitatory Aminoacids in Health and Disease*, Ed.; Wiley: New York, **1988**, p. 321; (b) Pastel, S.; Chapman, A. G.; Millan, M. H.; Meldrum, B. S. *Excitatory Amino Acids in Health and Disease*, Ed.; Wiley: New York, **1988**, p. 353; (c) Hesson, D. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1973; (d) Wermuth, C. G.; Mann, A.; Schoenfelder, A.; Wright, R. A.; Johnos, B. G.; Burnett, J. P.; Mayne N. G.; Schoepp, D. D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 814.

³⁴ (a) Johnson, R. L.; Koener, J. K. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2057; (b) Holladay, M. W.; Lin, C. W.; May, C. S.; Garvey, D. S.; Witte, D. G.; Miller, T. R.; Wofram, C. A.; Nadzan, A. M. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 455; (c) Shimamoto, K.; Ohfone, Y. J. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 407; (d) Ornstein, P. L.; Bleisch, T. J.; Arnold, M. B.; Wright, R. A.; Johnson, B. G.; Schoepp, D. D. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 346; (e) Ornstein, P. L.; Bleisch, T. J.; Arnold, M. B.; Wright, R. A.; Johnson, B. G.; Tizzano, J. P.; Helton, P. R.; Kallmen, M. J.; Schoepp, D. D. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 358.

³⁵ (a) Evans, R. H.; Francis, A. A.; Watkins, J. C. *Brains. Res.* **1978**, *148*, 536; (b) Muller, M.; Schoenfelder, A.; Didier, B.; Mann, A. Wermuth, C. G. *Chem. Commun.* **1999**, 683; (c) Zimmermann, D.; Janin, Y. L.; Brehm, L.; Bräuner-Osborne, H.; Ebert, B.; Johansen, T. N.; Madsen, V.; Krogsagaard-Larsen, P. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 967; (d) Conde, S.; López-Serrano, P.; Castro, A.; Martínez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2835; (e) Burger, K.; Spengler, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 199; (f) Zhu, X.; Tang, G.; Galili, G. *Biochem. J.* **2000**, 215; (g) Rozan, P.; Kuo, Y. H.; Lambein, F. *Amino Acid* **2001**, *20*, 139.

posición γ - δ de la cadena alifática,³⁶ tal como sucede en los derivados del tipo **12**. La introducción de diferentes sustituyentes en la cadena en posición α , puede contribuir a conocer mejor la demanda estérica de estos receptores.

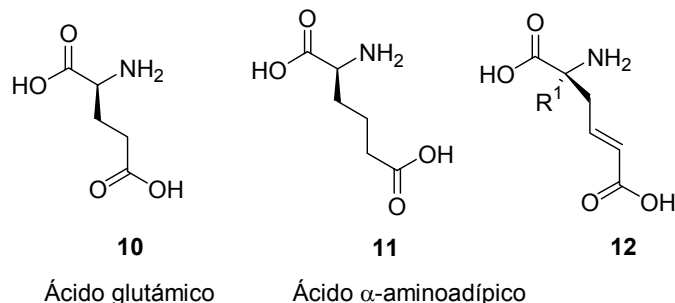


Figura 3

Por otro lado, los α -aminoácidos γ,δ -insaturados presentan un destacado interés debido a su presencia en algunos compuestos de origen natural,³⁷ a sus aplicaciones terapéuticas³⁸ y a su utilidad como intermedios en la síntesis de otros aminoácidos más complejos³⁹ a partir de la funcionalización de su doble enlace C=C.

Por todo ello, los derivados del tipo **13** (Figura 4) resultan de interés por presentar en su estructura dos grupos funcionales éster separados por una cadena de cuatro átomos de carbono conformacionalmente restringida debido a la presencia de una insaturación entre los átomos de carbono C4 y C5 y, adicionalmente, por la cuaternización del carbono α . El conjunto de estas características hace prever interesantes propiedades farmacológicas para dichos sustratos.

³⁶ Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Escribano, A.; Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3247.

³⁷ (a) Cramer, U.; Rehfeldt, A. G.; Spener, F. *Biochemistry* **1980**, *19*, 3074; (b) Tsubotani, S.; Funabashi, Y.; Takamoto, M.; Hakoda, S.; Harada, S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8079.

³⁸ (a) Dennis, R. L.; Plant, W. J.; Skinner, C. G.; Sutherland, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2362; (b) Edelson, J.; Fissekis, J. D.; Skinner, C. G.; Shive, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2698; (c) Shannon, P.; Marcotte, P.; Coppersmith, S.; Walsh, C. *Biochemistry* **1979**, *18*, 3917; (d) Santoso, S.; Kemmer, T.; Trowitzsch, W. *Lieb. Ann. Chem.* **1981**, 658.

³⁹ (a) Bartlett, P. A.; Tanzella, D. J.; Barstow, J. F.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 619; (b) Ohfune, Y.; Kurokawa, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5307; (c) Kurokawa, N.; Ohfune, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6041; (d) Baumann, H.; Duthaler, R. O. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1025; (e) Broxterman, Q. B.; Kaptein, B.; Kamphuis, J.; Shoemaker, H. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6286.

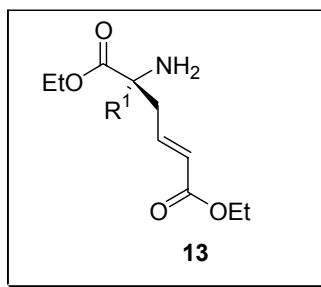
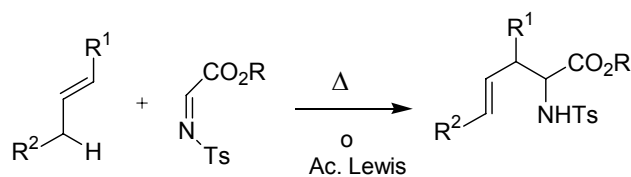


Figura 4

2.1.1 Métodos de síntesis de γ,δ -dideshidro- α -aminoácidos

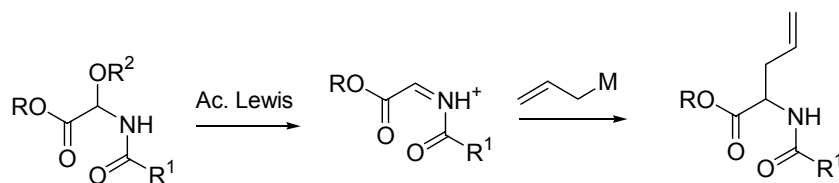
Entre los distintos métodos disponibles para la síntesis de α -aminoácidos, se conocen varios especialmente adecuados para la preparación de compuestos con cadenas alílicas:

- a) Reacción érica de sulfoniliminas.⁴⁰



Esquema 3

- b) Alilación de equivalentes sintéticos de derivados de glicina electrófilas.⁴¹

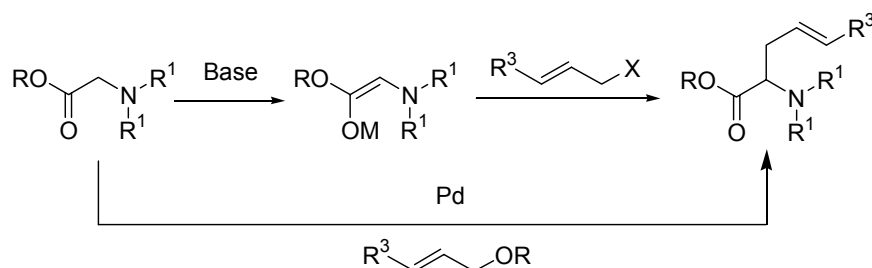


Esquema 4

⁴⁰ Yao, S.; Fang, X.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2547 y referencias citadas.

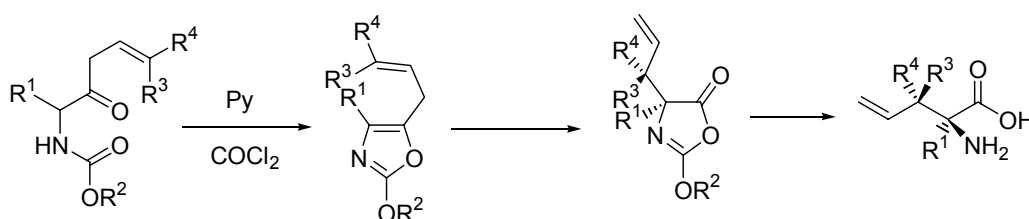
⁴¹ Roos, E. C.; Mooiweer, H. H.; Hiemstra, H.; Speckam, W. C.; Kaptein, B.; Boesten, W. H. J.; Kamphuis, J. J. *Org. Chem.* **1992**, 57, 6769 y referencias citadas.

c) Alilación de equivalentes sintéticos de derivados de glicina nucleófilas.⁴²



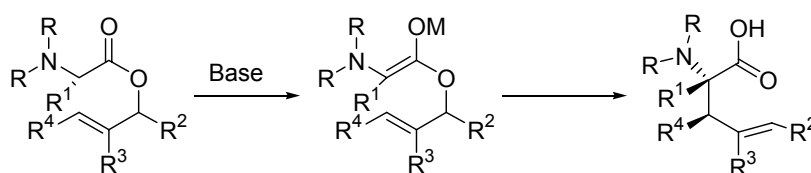
Esquema 5

d) Transposición de Claisen en oxazoles.⁴³



Esquema 6

e) Transposición de Ireland - Claisen en enolatos de ésteres alílicos.⁴⁴



Esquema 7

Sin embargo, ninguna de las síntesis anteriormente reseñadas resulta de utilidad, como método general, para la preparación de los ácidos α -alquil- γ,δ -dideshidro- α -aminoadipatos pretendidos **13**.

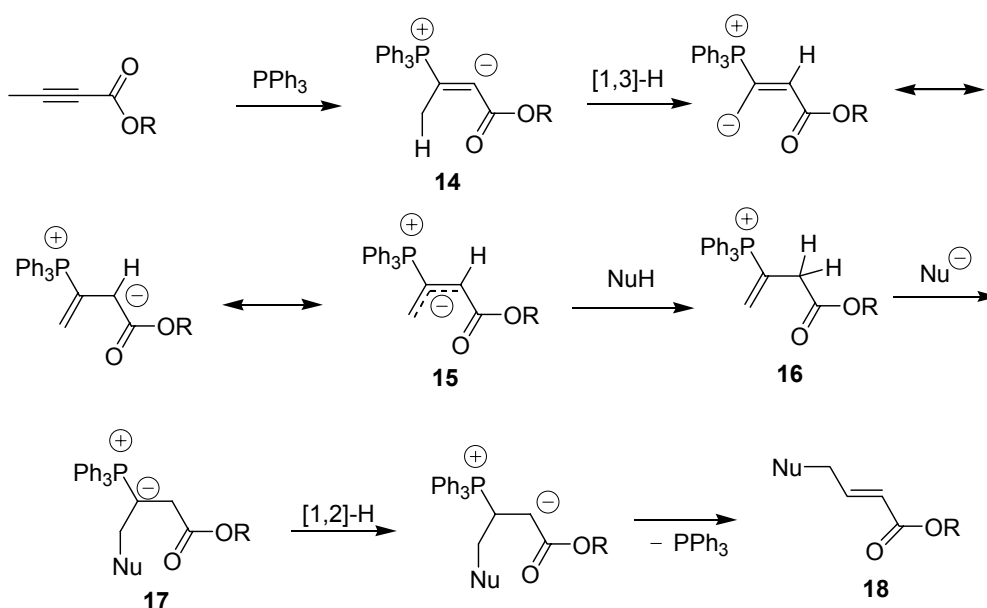
⁴² (a) Seebach, D.; Hoffmann, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1337; (b) Nájera, C.; Abellán, T.; Sansano, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2809.

⁴³ Holladay, M. W.; Nadzan, A. M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3900.

⁴⁴ (a) Kazmaier, U.; Maier, S. *Chem. Commun.* **1998**, 2535; (b) Kazmaier, U. Schneider, C. *Synthesis* **1998**, 1321; (c) Miller, J. F.; Termin, A.; Koch, K. Piscopio, A. D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3158; (d) Burke, S. D.; Ng, R. A.; Morrison, J. A.; Alberti, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3160.

2.1.2 Adición de nucleófilos carbonados sobre la posición γ de alquinos π -deficientes

En 1994, B. M. Trost describió un procedimiento mediante el cual podía lograrse un *umpolung* del carbono en posición γ de ésteres acetilénicos, de manera que éste fuese susceptible de actuar como electrófilo.⁴⁵ La reacción tuvo lugar empleando cantidades catalíticas (5% mol) de trifetilfosfina, en presencia de un tampón ácido acético - acetato sódico (50% mol) en una disolución de tolueno a 80 - 110°C. El mecanismo del proceso se detalla en el Esquema 8.



Esquema 8

La adición de trifetilfosfina al triple enlace de un éster del ácido 2-butinoico conduce a un intermediario zwitteriónico **14** a partir del cual, mediante una prototropía $[1,3]$, se genera un segundo intermediario zwitteriónico **15** cuya parte aniónica se encuentra deslocalizada de manera análoga a un dienolato. Frente a un nucleófilo que posea átomos de hidrógeno con la acidez adecuada, dicho intermediario zwitteriónico actuará como una base, provocando la desprotonación del nucleófilo, originando un catión fosfonio α,β -insaturado **16**. Por último, la adición nucleófila sobre el enlace $\text{C}=\text{C}$ π -deficiente del catión fosfonio **16** proporciona un iluro de fósforo **17**, a partir del cual, mediante una prototropía $[1,2]$ seguida de eliminación de

⁴⁵ Trost, B. M.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3167.

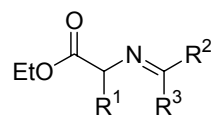
trifenilfosfina, se alcanza el producto final **18**, con una esteoquímica *E*- para el nuevo doble enlace C=C.

El requerimiento de sucesivos procesos de desprotonación y protonación en varios estadios de la secuencia, determina el rango de acidez que deben tener los átomos de hidrógeno ácidos del nucleófilo, el cual debe ser susceptible de desprotonación en las condiciones de reacción, por lo que se estima que su valor de pK_a debe encontrarse en torno a 16 unidades.

De este modo, la reacción de Trost ha sido aplicada a la formación de compuestos de tipo 2-butenosatos 4-sustituídos **18**, empleando diversos C-nucleófilos⁴⁵ como reactivos, entre los que cabe destacar el malonato de dietilo, el bis(fenilsulfonil)metano, el acetilacetato de etilo, y el fenilsulfonilacetonitrilo, por una parte, y el 2-metilmalonato de dietilo, la 2-metoxicarbonilciclohexanona y la 2-acetil- γ -butirolactona entre aquéllos que dan lugar a un carbono cuaternario en posición δ respecto del grupo carbonilo del derivado de ácido 2-butenico final. Por consiguiente, la reacción de Trost resulta especialmente adecuada para la introducción de un resto 3-alcoxicarbonilalilo sobre C-nucleófilos con grupos metileno o metino con la acidez adecuada.

La aplicación de la metodología de Trost en la síntesis de ésteres α -aminoadipatos γ,δ -insaturados requeriría, por tanto, la utilización como carbono nucleófilo de un equivalente sintético de glicina o de precursores adecuados, con una acidez en sus hidrógenos en posición α que fuesen comparables a la de los nucleófilos carbonados utilizados por Trost.

A este respecto, las iminas e iminoditiocarbonatos **19a-d** derivados del glicinato de etilo (Figura 5) podrían utilizarse como nucleófilos para la síntesis de los compuestos **13**, ya que el pK_a de los átomos de hidrógeno en posición α de los compuestos **19a-d** se encuentra en el intervalo de 18 - 21 unidades.^{18b,24} La acidez de los sustratos **19a-d** depende de los sustituyentes presentes en el carbono imínico (R^2 , R^3), ya que las reacciones de alquilación de las aldiminas **19c-d** transcurren en condiciones más suaves que las cetiminas **19a-b**.^{18b}



19

19a, R², R³ = Ph

19b, R², R³ = SMe

19c, R² = *p*Cl-C₆H₄, R³ = H

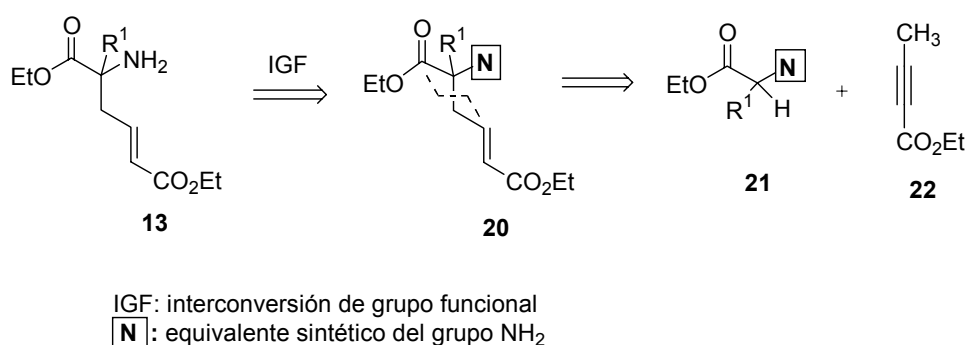
19d, R² = Ph, R³ = H

Figura 5

2.2 Objetivos

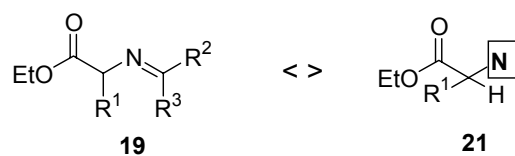
A la vista del potencial interés farmacológico de los derivados de α -alquil- γ,δ -dideshidro- α -aminoácidos, nos planteamos como objetivo la aplicación de la reacción de Trost a la síntesis de los derivados de tipo **13** (Esquema 9).

Para desarrollar el objetivo sintético mediante la metodología de la reacción de Trost serán necesarios, como materiales de partida, los derivados **21** del glicinato de etilo, adecuadamente funcionalizados, y el 2-butinoato de etilo como aceptor, tal como se indica en el análisis retrosintético recogido en el Esquema 9.



Esquema 9

La clave para desarrollar con éxito la metodología planteada en el análisis retrosintético anterior, radica en la acidez del hidrógeno de los derivados de tipo **21**, ya que dicho hidrógeno debe ser suficientemente ácido para que la concentración eficaz del anión correspondiente, sea la adecuada para que la cinética de la etapa de adición nucleófila sobre el intermedio **16** (Esquema 8) sea suficientemente rápida. Con este planteamiento teórico comenzamos el estudio, utilizando como equivalente sintético de los derivados de tipo **21**, los glicinatos de etilo **19a-d** (Figura 6) en las condiciones de reacción originalmente descritas por Trost (NaOH / NaOAc (50% mol); PPh₃ (5% mol); tolueno; 80°C; 24 horas).



19a, $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{Ph}$

19b, $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{SMe}$

19c, $\text{R}^2 = p\text{Cl-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3 = \text{H}$

19d, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{H}$

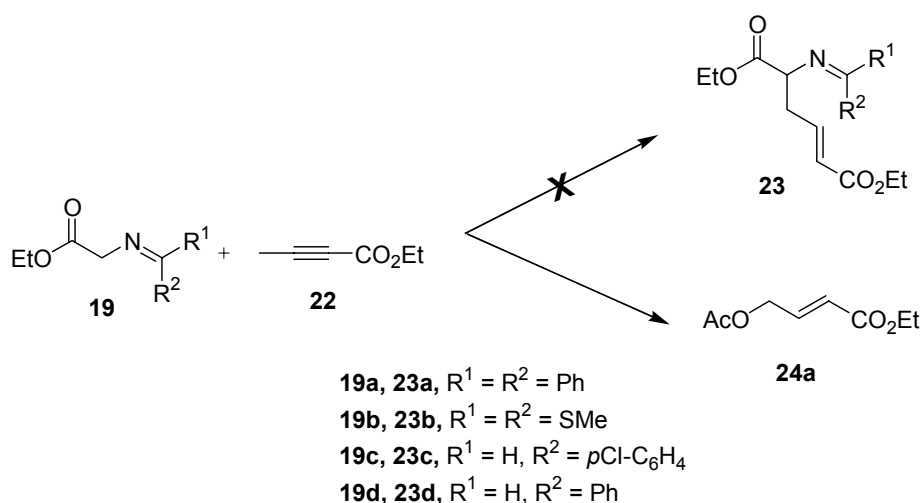
Figura 6

2.3 Resultados y Discusión

2.3.1 Adición de los glicinatos **19** al 2-butinoato de etilo **22**

2.3.1.1 Reacciones en presencia de NaOAc – AcOH. Síntesis de carboxilatos alílicos funcionalizados.

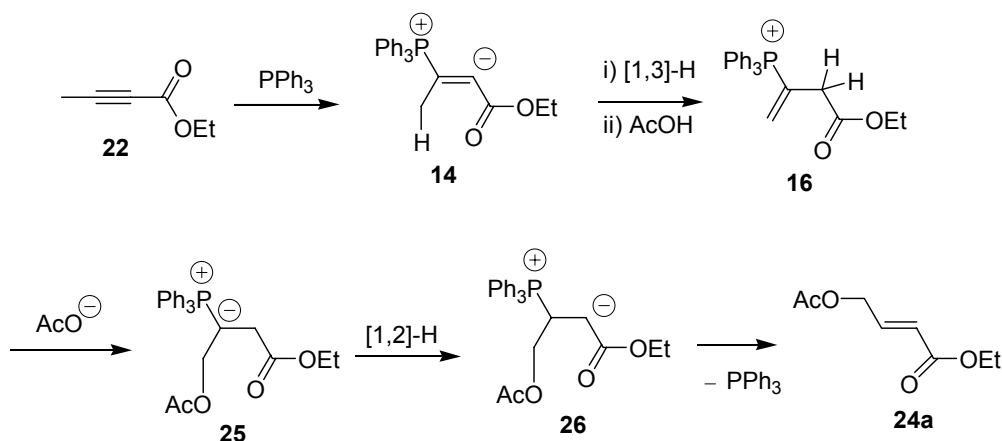
De acuerdo con el planteamiento adelantado en el apartado de Objetivos, se llevó a cabo las reacciones de los glicinatos **19** con el 2-butinoato de etilo **22** en presencia de cantidades catalíticas de trifenilfosfina (5% mol) y AcOH (50% mol) - NaOAc (50% mol)⁴⁵ (Esquema 10). Sin embargo, tras 24 horas de calefacción a 80°C, en lugar de los derivados pretendidos **23**, el único producto que se aisló en todos los casos fue el (*E*)-4-acetoxi-2-butenoato de etilo **24a**, con un 40% de rendimiento, junto con el producto de partida sin reaccionar.



Condiciones de Reacción: PPh₃ (5% mol), NaOAc (50% mol)-AcOH (50% mol), tol, 80°C, 24 h.

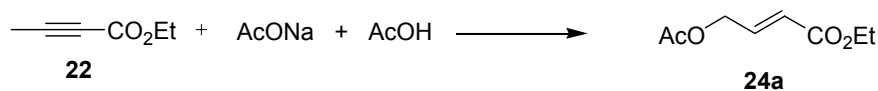
Esquema 10

Este resultado podría justificarse por la insuficiente acidez de los átomos de hidrógeno del grupo metileno de los compuestos **19a-d**, por lo cual el anión acetato, único nucleófilo presente en el medio de reacción, se adiciona al intermedio **16** (Esquema 11) para originar el (*E*)-4-acetoxi-2-butenoato de etilo **24a**.



Esquema 11

De hecho, en un ensayo en blanco llevado a cabo en la reacción del 2-butinoato de etilo con trifetilfosfina (5% mol) y NaOAc (50% mol) en presencia de AcOH (50% mol), se aisló el (*E*)-4-acetoxi-2-butenoato de etilo **24a** con un 45% de rendimiento. Un aumento de la proporción molar de NaOAc - AcOH hasta un equivalente, así como de PPh_3 (10% mol), se tradujo en un incremento del rendimiento en la síntesis de **24a** (90%). (Esquema 12).

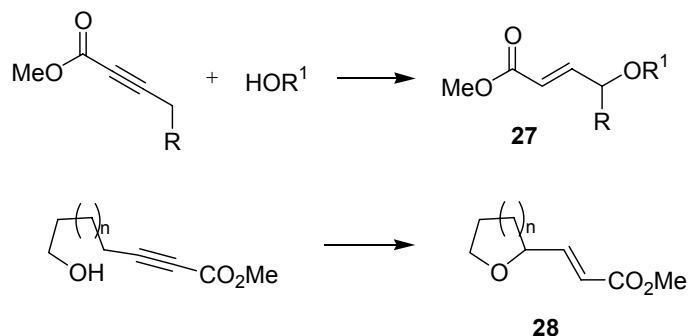


Condiciones de Reacción: PPh_3 (10% mol), tol, 80°C, 24 h.

Esquema 12

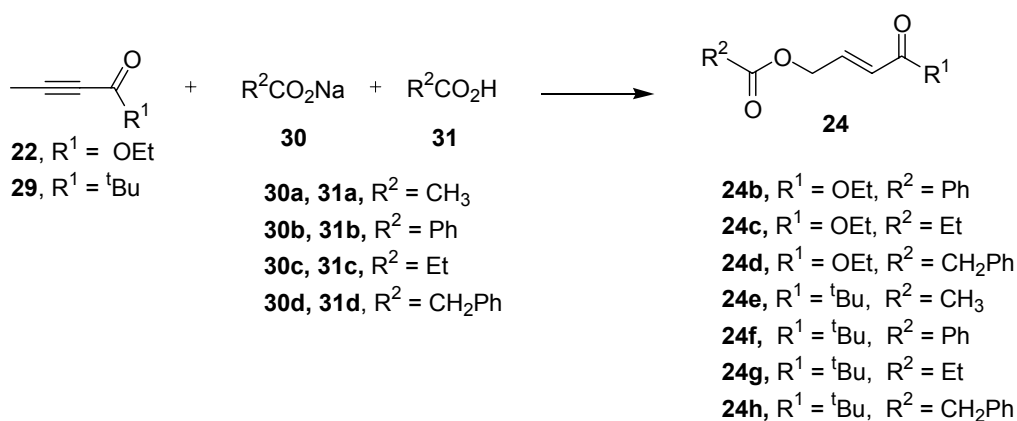
Una revisión bibliográfica cuidadosa permitió comprobar que el único antecedente descrito de la reacción de Trost con O-nucleófilos describía la reacción inter- e intramolecular de alcoholes sobre la posición γ de 2-alquinoatos, obteniéndose alil éteres acíclicos **27** o cíclicos **28** respectivamente.⁴⁶ (Esquema 13).

⁴⁶ Trost, B. M.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10819.



Esquema 13

A la vista de la escasez de resultados para la reacción de Trost con O-nucleófilos, nos pareció interesante ampliar el resultado observado en la reacción del 2-butinoato de etilo con el sistema NaOAc/AcOH, a otros carboxilatos diferentemente sustituidos para preparar una serie de carboxilatos alílicos con estereoquímica *E*, los cuales presentan un potencial interés en síntesis.⁴⁷ Así, llevamos a cabo la reacción de adición intermolecular sobre la posición γ de diferentes alquinos, de carboxilatos distintamente sustituidos. Las condiciones de reacción fueron las mismas que las empleadas para la obtención del compuesto **24a**, con un rendimiento del 90% (Esquema 14). Los resultados observados están recogidos en la Tabla 1.



Condiciones de Reacción: PPh₃ (10% mol), tol, 80°C, 24h.

Esquema 14

47

(a) Raczko, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3821; (b) Trost, B. M.; Toste, F. D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3543; (c) Heerklotz, J.; Linden, A.; Hesse, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7205; (d) Kazmaier, U.; Maier, S.; Zumpe, F. L. *Synlett*. **2000**, *11*, 1523.

Tabla 1. Síntesis de los compuestos **24**.

Entrada	R ¹	R ²	24 (%) ^a
1	OEt	Ph	24b (75)
2	OEt	Et	24c (75)
3	OEt	CH ₂ Ph	24d (70)
4	^t Bu	CH ₃	24e (80)
5	^t Bu	Ph	24f (70)
6	^t Bu	Et	24g (70)
7	^t Bu	CH ₂ Ph	24h (70)

^a Porcentaje en producto aislado

Los resultados recogidos en la Tabla 1, muestran que la reacción de Trost constituye un método eficaz para preparar carboxilatos alílicos funcionalizados, con buenos rendimientos.⁴⁸

La asignación estructural de los carboxilatos alílicos **24** se llevó a cabo a partir de los datos espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN. Las señales más características, en el espectro de ¹H-RMN, fueron las observadas para el sistema alílico constituido por los protones H_A, H_B, H_C (Figura 7).

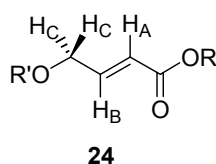


Figura 7

El sistema alílico se asignó a las señales que se observaron a $\delta_{\text{HB}} = 6.79\text{-}7.11$ ppm y $\delta_{\text{HA}} = 5.88\text{-}6.78$ ppm, que aparecieron como doblete de tripletes con una constante de acoplamiento mutua de $^3J = 15.5\text{-}16.0$ Hz, característica de una disposición relativa *trans*, una constante de acoplamiento vecinal de $^3J = 4.5$ Hz de H_B con los hidrógenos H_C y una constante de acoplamiento alílica de $^4J = 1.5\text{-}2.0$ Hz de dichos hidrógenos con H_A.

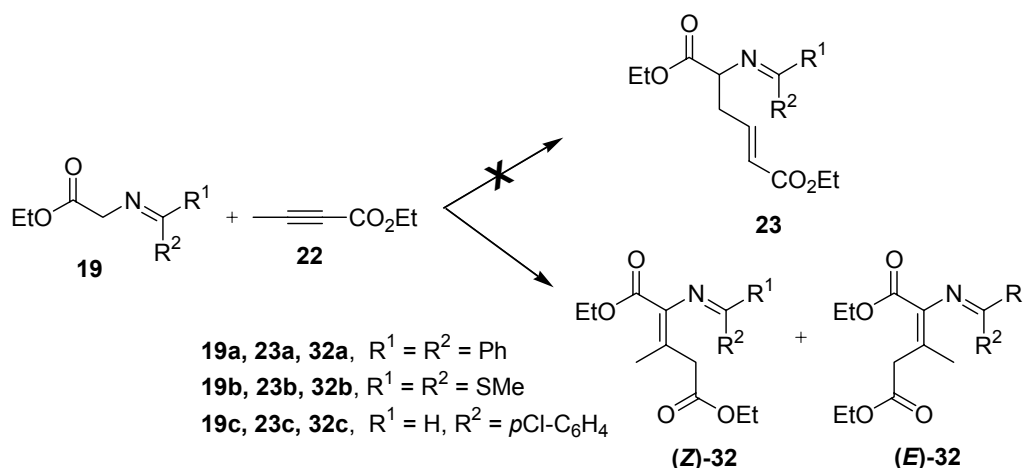
⁴⁸ Álvarez-Ibarra, C.; Csáký, A. G.; Gómez de la Oliva, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8465.

Las señales observadas en el espectro de ^{13}C -RMN ponen de manifiesto la presencia de dos grupos carbonilo de tipo éster para los compuestos **24a-d**, o de tipo éster y cetona, para los compuestos **24e-h**, y de dos carbonos olefinicos (C_A , C_B), cuyos desplazamientos químicos observados ($\delta_{\text{CA}} = 122.0\text{-}124.6$ ppm; $\delta_{\text{CB}} = 139.0\text{-}141.1$ ppm) se contrastan favorablemente con los valores calculados⁴⁹ para el $\text{HOCH}_2\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, ($\delta_{\text{CA}}(\text{calc}) = 121.2$ ppm; $\delta_{\text{CB}}(\text{calc}) = 144.5$ ppm).

2.3.1.2 Reacciones en presencia de $\text{KO}^t\text{Bu} - ^t\text{BuOH}$.

Los resultados obtenidos habían puesto de manifiesto, que la acidez de los átomos de hidrógeno del grupo metileno de los glicinatos **19** frente al sistema NaOAc/AcOH , no era la adecuada para conseguir una concentración eficaz, en el medio de reacción, del carbanión necesario para que tuviera lugar su adición a la posición γ del 2-butinoato de etilo **22**. Por ello, se decidió el empleo de un medio tamponado básico más fuerte que el anteriormente ensayado.

Así, se llevó a cabo la reacción de los glicinatos **19a-c** con el tampón $\text{KO}^t\text{Bu}/^t\text{BuOH}$ en las siguientes condiciones de reacción: PPh_3 (5% mol), KO^tBu (50% mol) - $^t\text{BuOH}$ (50% mol), en disolución de tolueno a 80°C , 24 horas. (Esquema 15).



Condiciones de Reacción: PPh_3 (5% mol), KO^tBu (50% mol) - $^t\text{BuOH}$ (50% mol), tol, 80°C , 24 h.

Esquema 15

⁴⁹ Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. "Tablas para la determinación estructural por métodos espectroscópicos"; Springer Verlag Ibérica, Barcelona (España), 2^a ed., 1998, p. 75.

Sin embargo, tras 24 horas a 80°C, no se obtuvieron los compuestos pretendidos **23a-c**, sino que se aislaron los α,β -dideshidroglutamatos (**Z**)-**32a-c** y (**E**)-**32a-c**. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2. Adición de los compuestos **19a-c** al 2-butinoato de etilo

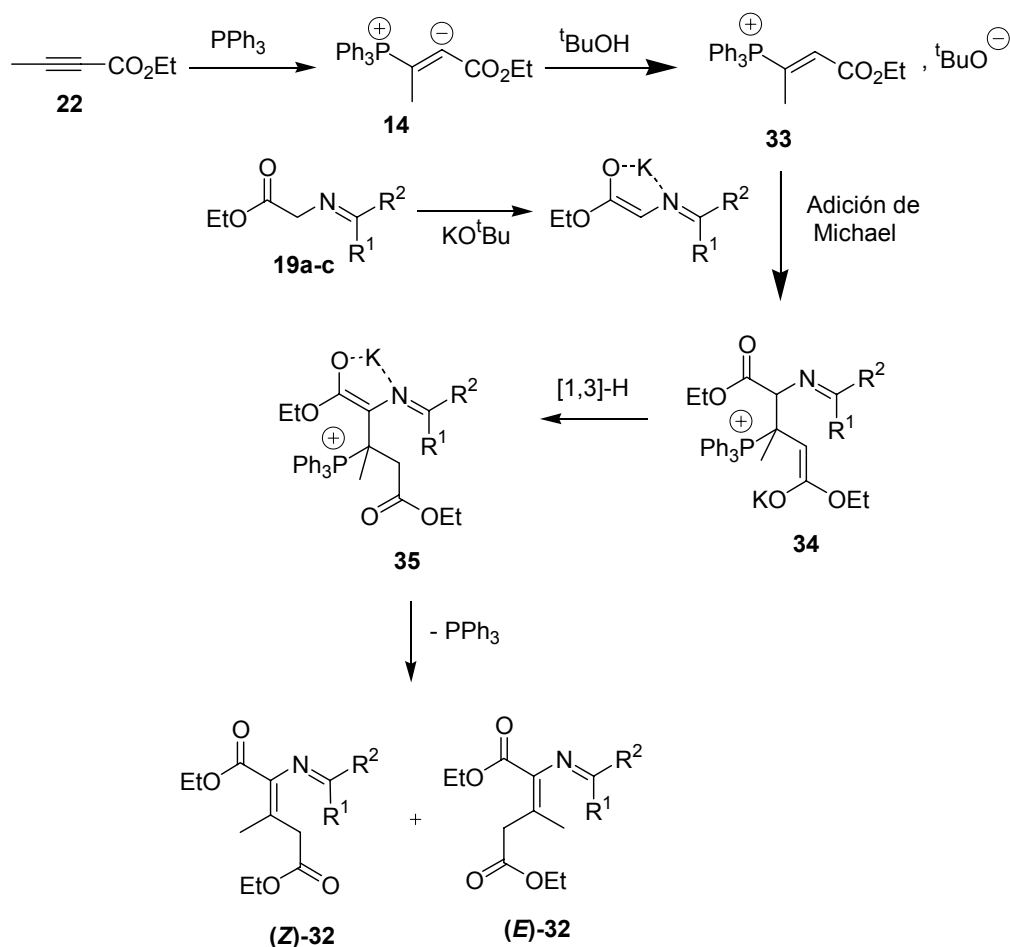
19	R ¹	R ²	32	Proporción ^a (<i>E</i>) : (<i>Z</i>)	(<i>E</i>) (%) ^b	(<i>Z</i>) (%) ^b
19a	Ph	Ph	32a	55 : 45	50	40
19b	SMe	SMe	32b	70 : 30	60	25
19c	H	<i>p</i> Cl-C ₆ H ₄	32c	70 : 30	55	10

^a Determinado por integración del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción.

^b Rendimiento en producto aislado.

La asignación estructural de los isómeros (**Z**)-**32** y (**E**)-**32** se llevó a cabo por comparación de los desplazamientos químicos observados de los compuestos **32a**, **E-32b** y **32c**, con el compuesto **Z-32b** previamente descrito.^{28a}

Cabe destacar, no obstante, que la adición de Michael de los glicinatos **19a-c** al 2-butinoato de etilo **22** no tuvo lugar en ausencia de trifenilfosfina. Por consiguiente, la formación de los compuestos **32**, en las citadas condiciones de reacción, ha de transcurrir siguiendo el curso de reacción recogido en el Esquema 16.

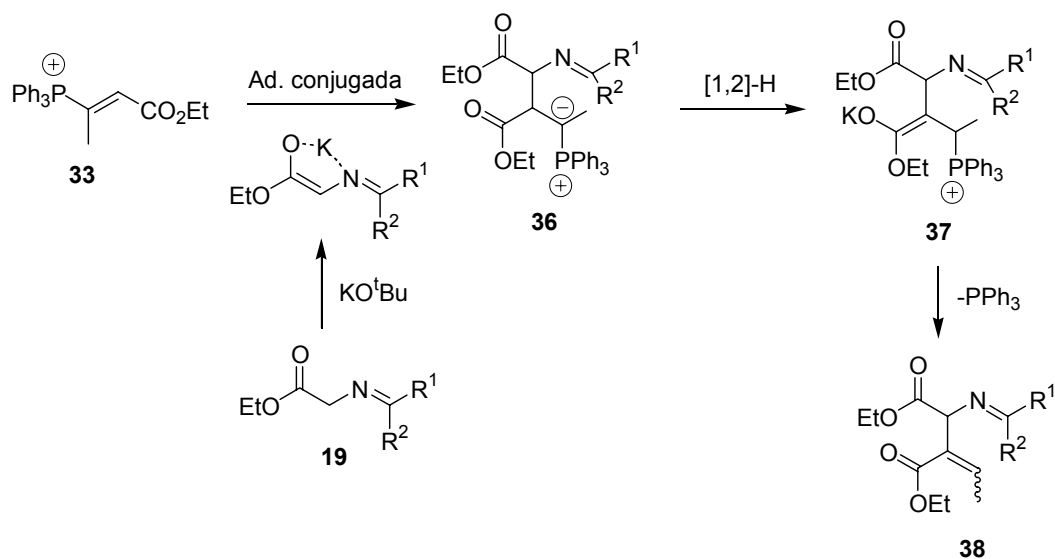


Esquema 16

Así, la adición de trifenilfosfina sobre el carbono β del 2-butinoato de etilo **22** conduciría al intermedio **14**, cuya protonación en el medio de reacción daría lugar a la formación de la sal de vinilfosfonio **33**. La adición de Michael del enolato del correspondiente glicinato de partida **19**, sobre el carbono β de **33**, daría lugar al enolato **34**, el cual, mediante una secuencia de migración 1,3-prototrópica, inducida por la acidez de los átomos de hidrógeno en α - respecto de los grupos aldimino o cetimino, seguida por una β -eliminación de trifenilfosfina en el enolato resultante **35**, proporcionaría, finalmente, los compuestos **32** como mezcla de isómeros *E/Z*. Este curso de reacción resulta similar al previamente descrito⁵⁰ para la adición de alcóxidos sobre la posición β de alquinos electrodeficientes, empleando trialquilfosfinas como catalizadores.

⁵⁰Inanaga, J.; Baba, Y.; Hanamoto, T. *Chemistry Lett.* **1993**, 241.

En ningún caso se observó el ataque de los enolatos de potasio de los glicinatos **19** sobre el carbono α del intermedio **33** para dar lugar al iluro de fósforo **36** (Esquema 17). En este caso, el curso de reacción transcurriría con una transposición 1,2-prototrópica en **36**, seguida de la β -eliminación de trifenilfosfina en **37**, lo que daría lugar a los compuestos **38**. Un curso de reacción análogo ha sido descrito para la adición de nucleófilos nitrogenados a la posición α de alquinoatos.⁵¹



Esquema 17

Sin embargo, la estabilidad termodinámica que presenta el enolato **35** (Esquema 16) al estar el átomo metálico coordinado tanto al oxígeno enólico como al nitrógeno del grupo imino, unido a la posibilidad de extrusión de trifenilfosfina a partir de dicho intermedio, hacen que ése sea el curso de reacción predominante en el caso que nos concierne.

⁵¹ Trost, B. M.; Dake, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7595.

2.3.2 Síntesis de α -alquil- γ,δ -dideshidro- α -aminoadipatos.

Los resultados anteriores habían puesto de manifiesto la ineficacia de las aldiminas y cetiminas derivadas del glicinato de etilo en su adición a la posición γ del 2-butinoato de etilo catalizada por trifenilfosfina. Evidentemente, el problema no debía de tener su origen en la basicidad del tampón empleado, sino en la insuficiente acidez del hidrógeno en α de los derivados **19**.

En un intento de emplear un equivalente sintético de glicina nucleófila cuyos átomos de hidrógeno en posición α fuesen más ácidos que los de los compuestos anteriores, se decidió reemplazar los glicinatos de partida **19** por los nitroésteres **39** (Figura 8), ya que un grupo nitro incrementa significativamente la acidez de los hidrógenos en posición α ($\text{EtO}_2\text{-CH}_2\text{-NO}_2$, $\text{pK}_a = 5.8$).⁵²

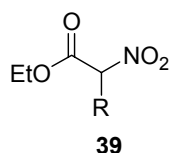


Figura 8

La elevada acidez relativa de los hidrógenos en α de dicho sustrato hace posible que la alquilación de los nitroésteres pueda llevarse a cabo empleando bases relativamente débiles y condiciones de reacción suaves,⁵³ lo cual hace prever que estos compuestos actúen como buenos C-nucleófilos en la reacción de Trost.

⁵² Pearson, R. G.; Dillon, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 72, 2439.

⁵³ Shipchandler, M. T. *Synthesis* **1979**, 666.

2.3.2.1 Síntesis de los productos de partida

Los nitroésteres **39a-c** (R = H, Me, Et) (Figura 8) son productos comerciales. La preparación de los α -nitroésteres de partida **39d-g** se llevó a cabo de acuerdo con las condiciones previamente descritas en la bibliografía⁵³ (Esquema 18). Los resultados se muestran en la Tabla 3.



Condiciones de Reacción: EtONa/EtOH (1.03 N), N,N-dimetilformamida, t.a., 24h.

Esquema 18

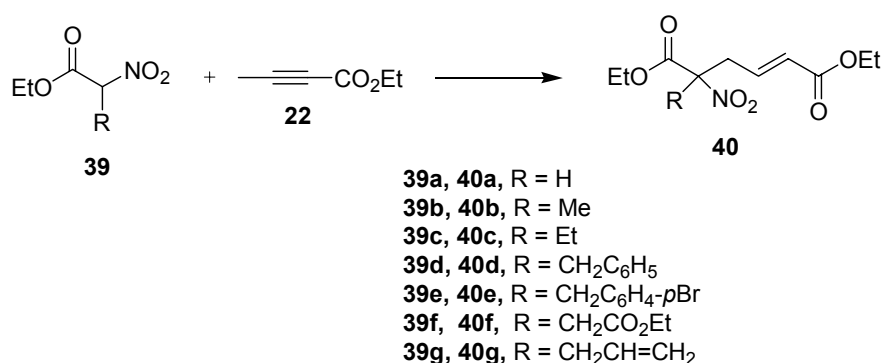
Tabla 3. Síntesis de alquilnitroacetatos **39d-g**

Entrada	R	39 (%) ^a
1	CH ₂ C ₆ H ₅	39d (85)
2	CH ₂ C ₆ H ₄ - <i>p</i> Br	39e (80)
3	CH ₂ CO ₂ Et	39f (70)
4	CH ₂ CH=CH ₂	39g (70)

^a Porcentaje en producto aislado

2.3.2.2 Adición de los nitroésteres **39** sobre el 2-butinoato de etilo. Síntesis de α -alquil- γ,δ -dideshidro- α -nitroadipatos **40**.

La adición de los nitroésteres **39** al 2-butinoato de etilo **22** en presencia de trifenilfosfina (5% mol) y empleando KO^tBu (50% mol) - ^tBuOH (50% mol), en disolución de tolueno a 80°C (Esquema 19), permitió la obtención de los correspondientes α -alquil- γ,δ -dideshidro- α -nitroadipatos **40a-g**. Los resultados se recogen en la Tabla 4.



Condiciones de Reacción: PPh₃ (5% mol), KO^tBu (50% mol) - ^tBuOH (50% mol), tol, 80°C, 24h.

Esquema 19

Tabla 4. Síntesis de los compuestos **40**

Entrada	R	39	40 (%) ^a
1	H	39a	40a (60)
2	Me	39b	40b (60)
3	Et	39c	40c (50)
4	CH ₂ C ₆ H ₅	39d	40d (60)
5	CH ₂ C ₆ H ₄ - <i>p</i> Br	39e	40e (55)
6	CH ₂ CO ₂ Et	39f	40f (60)
7	CH ₂ CH=CH ₂	39g	40g (60)

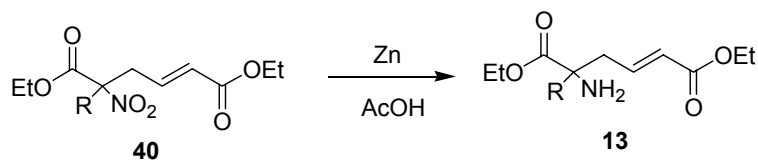
^a Porcentaje en producto aislado

La asignación estructural de los α -alquil- γ,δ -dideshidro- α -nitroadipatos **40a-g** se llevó a cabo a partir de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$. La asignación de las señales en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ se realizó teniendo en cuenta los desplazamientos químicos, su integración relativa y la multiplicidad observada en los protones correspondientes. Las señales más destacadas fueron los hidrógenos olefínicos H2 y H3. Así, los protones H2 se asignaron a $\delta = 5.86\text{-}5.91$ ppm, teniendo en cuenta su multiplicidad, doblete de tripletes, con una constante de acoplamiento vecinal de $^3J_{\text{H2-H3}} = 15.5$ Hz y una constante alílica de $^4J_{\text{H2-H4}} = 1.5\text{-}1.0$ Hz. Por su parte, los hidrógenos olefínicos H3 se asignaron a $\delta = 6.64\text{-}6.76$ ppm, con una multiplicidad de doblete de tripletes y unas constantes de acoplamiento vecinal de $^3J_{\text{H2-H3}} = 15.5$ Hz y de $^3J_{\text{H3-H4}} = 7.5$ Hz. El valor observado en la constante de acoplamiento vecinal $^3J_{\text{H2-H3}} = 15.5$ Hz confirma la disposición relativa *trans* para dichos protones.

Los espectros de $^{13}\text{C-RMN}$ mostraron como señales más representativas dos grupos carbonilo de tipo éster a $\delta = 163.5\text{-}166.5$ ppm y dos carbonos olefínicos $\delta_{\text{C2}} = 126.1\text{-}127.5$ ppm y $\delta_{\text{C3}} = 137.5\text{-}139.1$ ppm, cuyos desplazamientos químicos observados se correlacionan con los valores calculados⁴⁹ para el 2-butenato de etilo (δ_{C2} (calc) = 122.2 ppm; δ_{C3} (calc) = 143.2 ppm).

2.3.2.3 Reducción del grupo nitro a amino. Síntesis de α -alquil- γ,δ -dideshidro- α -aminoadipatos **13**.

Por último, la síntesis de los compuestos (*E*)- α -alquil- γ,δ -dideshidro- α -aminoadipatos **13** pretendidos se pudo llevar a cabo mediante la reducción del grupo nitro de los precursores **40** con el sistema Zn/AcOH (Esquema 20). Los resultados se muestran en la Tabla 5.



- 40a, 13a**, R = H
40b, 13b, R = Me
40c, 13c, R = Et
40d, 13d, R = CH₂-C₆H₅
40e, 13e, R = CH₂C₆H₄-*p*Br
40f, 13f, R = CH₂CO₂Et
40g, 13g, R = CH₂CH=CH₂

Esquema 20

Tabla 5. Síntesis de los compuestos **13**

Entrada	R ¹	40	13 (%) ^a
1	H	40a	13a (90)
2	Me	40b	13b (85)
3	Et	40c	13c (85)
4	CH ₂ C ₆ H ₅	40d	13d (90)
5	CH ₂ -C ₆ H ₄ - <i>p</i> Br	40e	13e (85)
6	CH ₂ CO ₂ Et	40f	13f (90)
7	CH ₂ CH=CH ₂	40g	13g (85)

^a Porcentaje en producto aislado

La síntesis de los derivados **13** transcurrió, en todos los casos, con muy buenos rendimientos.⁵⁴

La identificación de los α -alquil- γ,δ -dideshidro- α -aminoácidos **13** se llevó a cabo mediante el análisis de sus datos espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN. Las señales más características en el espectro de ¹H-RMN, correspondieron al sistema alílico H₂-H₃-H₄ (Figura 9) y al grupo NH₂. Por su parte, en el espectro de ¹³C-RMN destacaron los carbonos carbonílicos y olefínicos. En la Tabla 6, se recogen las señales más características de los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

54

Álvarez-Ibarra, C.; Csáký, A. G.; Gómez de la Oliva, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3544

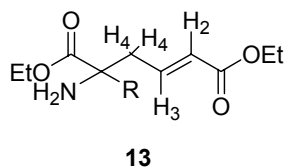


Figura 9

Tabla 6. Datos espectroscópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN más significativos de los compuestos **13**

13	^1H -RMN (δ ppm), J (Hz)			^{13}C -RMN (δ ppm)			
	H2	H3	NH₂	CO	CO	C2	C3
	$J_{\text{trans}} = 15.5$	$J_{\text{trans}} = 15.5$					
13a (R = H)	5.85 (dt) $^4J = 1.5$	6.84 (dt) $^3J = 7.5$	1.55	175.0	165.0	124.4	143.5
13b (R = Me)	5.83 (dt) $^4J = 1.5$	6.80 (dt) $^3J = 7.5$	1.60	168.9	166.0	125.2	143.0
13c (R = Et)	5.83 (d)	6.79 (dt) $^3J = 8.0$	1.60	165.9	165.9	125.2	143.0
13d R = CH ₂ Ph	5.86 (d)	6.80 (dt) $^3J = 8.0$	1.73	174.2	164.9	124.5	141.6
13e (R = CH ₂ -Ar)	5.86 (d)	6.78 (dt) $^3J = 8.0$	1.96	175.0	165.8	125.7	142.2
13f (R = CH ₂ CO ₂ Et)	5.82 (d)	6.77 (dt) $^3J = 7.5$	1.88	170.3	164.7	124.7	140.5
13g (R = CH ₂ CH=CH ₂)	5.83 (d)	6.79 (dt) $^3J = 7.5$	1.66	165.9	165.9	125.3	142.6

Las señales de los hidrógenos olefínicos H2 presentan una multiplicidad de doblete de tripletes o doblete, con una constante de acoplamiento vecinal de ${}^3J_{\text{H2-H3}} = 15.5$ Hz característica de una disposición relativa *trans* y una constante alílica de ${}^4J_{\text{H2-H4}} = 1.5$ Hz. Por su parte los hidrógenos H3 aparecen como dobletes de tripletes con dos constantes vecinales ${}^3J_{\text{H2-H3}} = 15.5$ Hz y ${}^3J_{\text{H3-H4}} = 7.5-8.0$ Hz. Las señales más importantes observadas en el espectro de ${}^{13}\text{C}$ -RMN ponen denotan la presencia de dos grupos carbonilo de tipo éster y de dos carbonos olefínicos (C2 y C3).

2.4 Conclusiones

- ✓ Los resultados descritos en este *Capítulo 2* revelan que los glicinatos **19a-d** no son sustratos adecuados para llevar a cabo la adición nucleófila de los enolatos correspondientes, sobre el carbono C-4 del 2-butoato de etilo **22** en las condiciones características de la reacción originalmente descritas por Trost (Ph_3P (10% mol), NaOAc (50% mol) - AcOH (50% mol), tolueno, 80°C, 24h.). En estas condiciones de reacción, sólo se observó la adición del anión acetato, como O-nucleófilo, sobre la posición γ del compuesto **22** para originar el (*E*)-4-acetoxi-2-butoato de etilo **24a**. Un aumento en las proporciones molares del sistema NaOAc/AcOH (1 equiv.) y de trifetilfosfina (10% mol) permitió la optimización del rendimiento hasta de un 90%. Este resultado se generalizó utilizando como O-nucleófilos carboxilatos distintamente sustituidos, lo que ha permitido el desarrollo de un nuevo método de síntesis de carboxilatos alílicos funcionalizados de estructura **24**.
- ✓ Un aumento de la basicidad del medio (KO^tBu - $^t\text{BuOH}$) ha hecho posible la síntesis de los α,β -dideshidroglutamatos **32** mediante la adición de los enolatos de los glicinatos **19a-c** al 2-butoato de etilo **22**, reacción que no tiene lugar en ausencia de trifetilfosfina.
- ✓ Por último, la reacción de los nitroésteres **39** con 2-butoato de etilo en presencia de PPh_3 (5% mol) y empleando KO^tBu (50% mol) - $^t\text{BuOH}$ (50% mol) condujo a los (*E*)- α -alquil- γ,δ -dideshidro- α -nitroadipatos **40** pretendidos. La reducción del grupo nitro de los derivados **40** con el sistema Zn/AcOH permitió el aislamiento, con muy buenos resultados, de (*E*)- α -alquil- γ,δ -dideshidro- α -aminoadipatos **13**, objetivo inicial del presente capítulo.

3. SÍNTESIS DE PERHIDROPIRIDAZINONAS FUNCIONALIZADAS

3.1 Introducción

La prolina es un α -aminoácido natural formado por un ciclo que le confiere unas propiedades conformacionales únicas en comparación con el resto de aminoácidos proteinogénicos. Como consecuencia de su estructura cíclica, la presencia de un resto de prolina en una cadena peptídica facilita la formación de giros β . Estas estructuras juegan un papel muy importante en las funciones polipeptídicas, actuando tanto como elemento estructural como modulador de la bioactividad.⁵⁵ En las proteínas naturales se encuentran varios tipos de giros β , entre ellos cabe destacar el que tiene lugar en la posición $i + 2$ ocupada por un resto de prolina,⁵⁶ con una disposición *s-cis* en el enlace peptídico (Figura 10). Este tipo de giro natural en las proteínas siempre incorpora un resto de prolina en dicha posición, ya que es el único aminoácido que puede presentar la configuración *s-cis*.

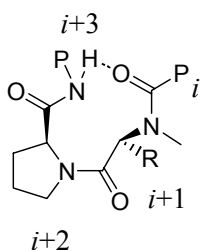


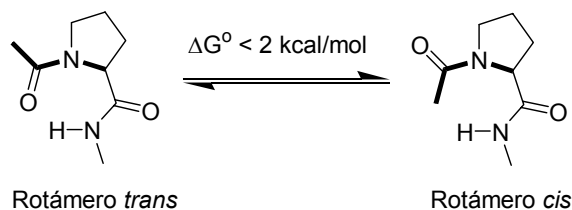
Figura 10

A diferencia del resto de α -aminoácidos naturales cuya incorporación a una cadena peptídica supone la formación de un enlace de tipo amida secundaria con conformación *s-trans* mayoritaria ($\Delta G_{s-cis/s-trans} \approx 5$ kcal/mol), la incorporación de la prolina da lugar a un enlace de tipo amida terciaria, el cual presenta una mayor flexibilidad conformacional ($\Delta G_{s-cis/s-trans} < 2$ kcal/mol)⁵⁷ (Esquema 21).

⁵⁵ Véase por ejemplo: Creighton, T. E. *Proteins: Structures and Molecular Properties*; Freeman: N.Y. **1993**, 225.

⁵⁶ (a) Kim, K.; Germanas, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2847; (b) Kim, K.; Germanas, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2853 y referencias citadas.

⁵⁷ Véase por ejemplo: (a) Andres, C. J.; Mcdonald, T. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6609; (b) Dummy, P.; Keller, M.; Ryan, D. E.; Rohwedder, B.; Wöhr, T.; Mutter, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 918; (c) Kern, D.; Schutkowski, M.; Drakenberg, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8403; (d) Breznik, M.; Grdadolnik, S. G.; Giester, G.; Leban, I.; Kikelj, D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7044.



Esquema 21

Como consecuencia de la pequeña diferencia de energía entre ambos rotámeros, la prolina resulta insuficiente *per se* para estabilizar los giros β , por lo que resulta necesario la participación de otros efectos cooperativos tales como la presencia adicional de enlaces de hidrógeno intramoleculares, la formación de puentes de disulfuro, una quelatación metálica o la presencia de una cadena peptídica de veinte a treinta aminoácidos.⁵⁸

Por ello, se han desarrollado numerosas síntesis de compuestos miméticos de prolina con objeto de poder controlar dicha isomería *cis:trans*,^{16,59} y permitir así el estudio de la relación entre la conformación y la bioactividad del péptido.⁶⁰

Diversos trabajos en el área de los peptidomiméticos han demostrado la viabilidad del uso de heterociclos nitrogenados de seis eslabones como derivados miméticos de la prolina. Así, se ha reemplazado la prolina **41** (Figura 11), por su homólogo superior, el ácido pipercolico **42**, provocando significativos cambios en la bioactividad y conduciendo a interesantes modelos para el estudio de conformaciones peptídicas.⁶¹ Del mismo modo, el

⁵⁸ (a) Handel, T. M.; Williams, S. A.; De Grado, W. F. *Science*, **1993**, *261*, 879; (b) Quinn, T. M.; Tweedy, N. B.; Williams, R. W.; Richardson, J. S.; Richardson, D. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 8747; (c) Struther, M. D.; Cheng, R. P.; Imoperiali, B. *Science*, **1996**, *271*, 342.

⁵⁹ Véase: (a) Chalmers, D. K.; Marshall, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5927; (b) Beausoleil, E.; Lubell, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12902; (c) Welch, J. T.; Lin, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 291; (d) Blanco, M.-J.; Paleo, M. R.; Penide, C.; Sardina, F. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8786; (e) Mues, H.; Kazmaier, U. *Synlett* **2000**, 1004; (f) Wittelsberger, A.; Keller, M.; Scarpellino, L.; Patiny, L.; Acha-Orbea, H.; Mutter, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1111.

⁶⁰ (a) Karenewsky, D. S.; Badia, M. C.; Cushman, D. W.; DeForrest, J. M.; Dejneka, T.; Lee, V. G.; Loots, M. J.; Petrillo, E. W. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1459; (b) Kemp, D. S.; Curran, T. P.; Davis, W. M.; Boyd, J. G.; Muendel, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6672; (c) Juvradi, P.; Dooley, D. J.; Humblet, C.C.; Lu, G. H.; Lunney, E. A.; Panek, R. L.; Skeeane, R.; Marshall, G. R. *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1992**, *40*, 163; (d) Cumberbatch, S.; North, M.; Zagotto, G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3449; (e) Horne, A.; North, M.; Parkinson, J. A.; Sadler, I. H. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 5891; (f) Andres, C. J.; Maqdonald, T. L.; Ocain, T. D.; Longhi, D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6609; (g) Shuman, R. T.; Rothenberger, R. B.; Campbell, C. S.; Smith, G. F.; Giffordmoore, D. S.; Paschal, J. W.; Gesellchen, P. D. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4446; (h) Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J.; Van Meervelt, L.; Mishenko, N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12031; (i) Favre, M.; Moehle, K.; Jiang, L.; Pfeiffer, B.; Robinson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2679; (j) Tamaki, M.; Han, G.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3593.

⁶¹ Véase: (a) Freidinger, R. M.; Veber, D. F.; Perlow, D. S.; Brooke, J. R.; Saperstein, R. *Science* **1980**, *210*, 656; (b) Toniolo, C. *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1990**, *35*, 287; (c) Genin, M. J.; Gleason, W. B.; Jonson, R. L.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 860; (d) Maison, W.; Lützen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Weserhoff, O.; Saak, W.; Martens, J. *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **2000**, 1867.

ácido piperácico **43** y el ácido 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-carboxílico (PCA) **44**, han sido considerados también como análogos de la prolina con una elevada rigidez conformacional.⁶²

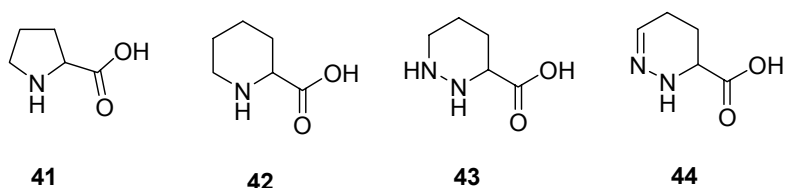
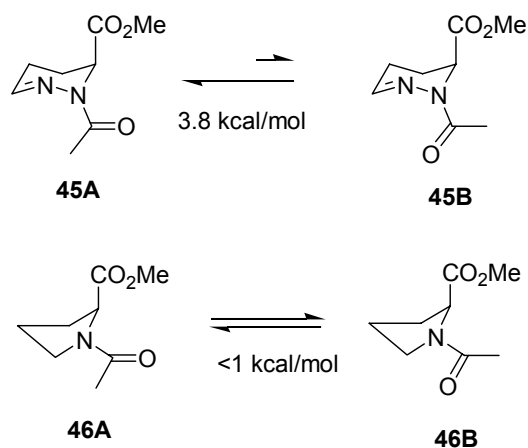


Figura 11

Por otra parte, la N-acilación del ácido **44** conduce a la amida N-acetil-PCA **45** (Esquema 22). Se ha propuesto^{62c,d} que el conformero de mínima energía **45A** sitúa al grupo CO₂Me en una disposición axial o pseudoaxial, mientras que el grupo carbonilo del resto N-acetilo adopta una disposición *s-cis* respecto al grupo CO₂Me, por lo que se sitúa en una disposición *anti* respecto al enlace imínico. Esta preferencia es probablemente debido a la repulsión electrostática entre el enlace imínico del anillo y el oxígeno del grupo carbonilo en la unidad N-2-acetilo. Cálculos semiempíricos (PM3) han estimado una diferencia de energía de 3.8 kcal/mol entre los dos conformeros **45A** y **45B**, que resulta ser significativamente superior a la barrera de energía encontrada para la interconversión entre los conformeros referibles **46A** y **46B** del éster metílico de la N-acetilprolina. Dicha barrera energética resultó ser menor de 1 kcal/mol.

⁶²

(a) Hale, K. J.; Cai, J.; Delisser, V.; Manaviazar, S.; Peak, S.; Bhatia, G. S.; Collins, T. C.; Jogiya, N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1047; (b) Ciufolini, M. A.; Xi, N.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2320; (c) Ciufolini, M. A.; Shimizu, T.; Swaminathan, S.; Xi, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4947; (d) Xi, N.; Alemany, L. B.; Ciufolini, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 80; (e) Roussi, F.; Bonin, M.; Chiaroni, A.; Micouin, L.; Riche, C.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8081; (f) Ciufolini, M. A.; Xi, N. *Chemical Soc. Rev.* **1998**, *27*, 437.



Esquema 22

Estos resultados sugieren que el compuesto PCA **44** puede considerarse como un análogo de la prolina conformacionalmente rígido, y por lo tanto podría utilizarse como elemento estructural en el control de la geometría del giro β en la cadena peptídica.

De acuerdo con los antecedentes referidos, el diseño y la síntesis de nuevos análogos de prolina conformacionalmente restringidos y el estudio del equilibrio conformacional de los productos N-acetilados resulta, a nuestro juicio, particularmente interesante.

3.2 Objetivos

Nos planteamos como objetivo fundamental del tercer capítulo de la presente Memoria la síntesis de las N-acetilperhidropiridazinonas **47**, **48** con diferentes tipos de sustituyentes en las posiciones del anillo C-3, C-4, C-5 (Figura 12). Estos derivados presentan ciertas analogías estructurales con el compuesto N-acetil-PCA **45**, ya que ambos poseen un esqueleto de tetrahidropiridazina cuyo carbono C-6 presenta una hibridación sp^2 , si bien se diferencian en la hibridación del N-1, sp^2 en el compuesto **45** y sp^3 en los compuestos **47**, **48**.

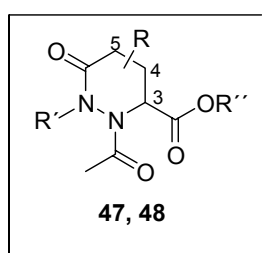
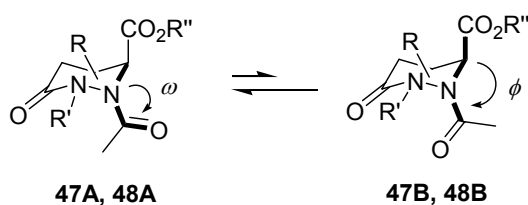


Figura 12

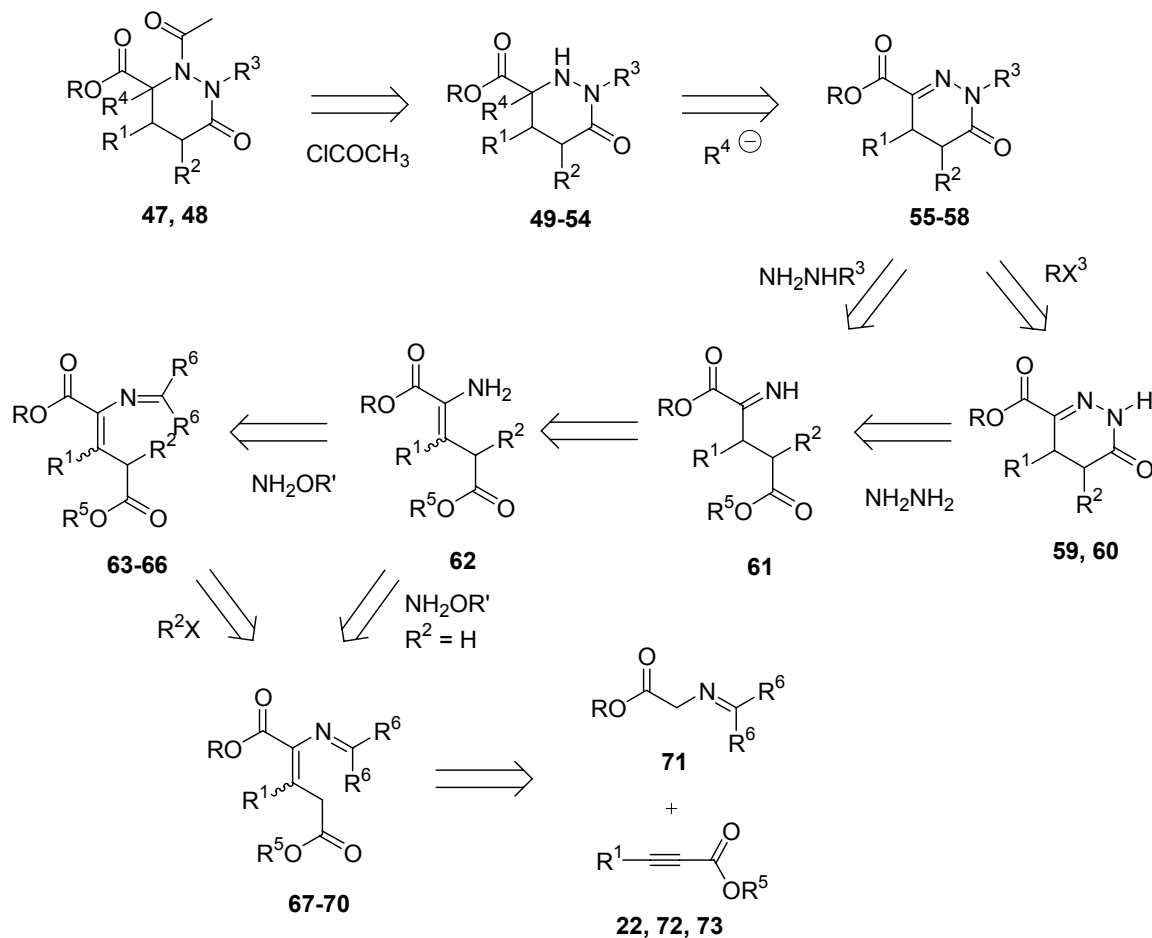
De acuerdo con los antecedentes referidos al equilibrio conformacional de **45** (Esquema 22) cabe esperar una conformación mayoritaria **47A**, **48A** en la cual el grupo CO_2R'' se sitúa en una disposición axial o pseudoaxial, mientras que el grupo carbonilo del resto N-acetilo adopta una disposición *s-cis* respecto al grupo CO_2R'' (Esquema 23). Por otra parte, la presencia de sustituyentes con diferentes configuraciones relativas en las posiciones C-3, C-4 y C-5 del anillo, podría permitir la inducción de giros de los ángulos (ϕ , ω) con diferentes amplitudes en función del patrón de sustitución y de la estereoquímica de los sustituyentes, como consecuencia de las modificaciones conformacionales del esqueleto base.



Esquema 23

Por otra parte los compuestos que incorporan un esqueleto de piridazina, al margen de su potencial interés como miméticos de prolina en química de péptidos, han mostrado importantes aplicaciones en el campo de la química médica⁶³ y en el campo de la química agrícola.⁶⁴

La síntesis de las N-acetil-OPCAs **47**, **48** puede plantearse de acuerdo con el análisis retrosintético recogido en el Esquema 24.



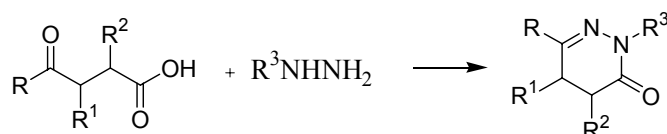
Esquema 24

⁶³ (a) Heinisch, G.; Frank, H. *Progress in Medicinal Chemistry* (Ellis G. P., West G. B., Eds) Elsevier, Amsterdam, **1990**, Part 1, vol. 27, 1-49; (b) idem, (Ellis G. P., Luscombe, D. K., Eds.) **1992**, Part 2, vol. 29, 141-183; (c) Del Pia, V.; Giovannoni, M. P.; Castellana, C.; Palacios, J. M.; Beleta, J.; Doménech, T.; Segarra, V. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417.

⁶⁴ Schober, B. D.; Megyeri, G.; Kappe, T. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 169.

El análisis retrosintético muestra cuatro etapas claves para la síntesis de los compuestos **47, 48**:

- 1) La primera etapa clave es la síntesis de los compuestos **63-66**. Como se ha comentado en el *Capítulo 1* y *Capítulo 2* la obtención de los α,β -dideshidroglutamatos **67-70** está basada en la reacción de adición de glicinatos a alquinos π -deficientes debido a la acidez relativamente alta de los hidrógenos en α - de dichos sustratos. La posterior alquilación en posición γ es una reacción estudiada en nuestro grupo de trabajo.
- 2) La segunda etapa es la obtención de los compuestos **55-58**. Uno de los métodos más comunes para la síntesis de tetrahidropiridazinonas consiste en la ciclación de compuestos 1,4-dicarbonílicos con hidracinas⁶⁵ (Esquema 25).



Esquema 25

En base a este hecho, se pensó en la posibilidad de liberar el grupo amino en los α,β -dideshidroglutamatos **63-70** con hidroxilamina⁶⁶ para obtener la enamina **62** en equilibrio tautomérico con la imina **61**. Este sustrato, análogo a un compuesto 1,4-dicarbonílico, podría ciclar con hidracinas monosustituidas para dar lugar a los compuestos **55-60**. Adicionalmente, la N-alquilación de **59, 60** podría conducirnos a la síntesis de dihidropiridazinonas con distintos tipos de sustituyentes en posición N-1. En este punto es importante destacar que el proceso de desprotección del grupo imino no tuvo lugar a partir de derivados de glicina protegida en forma de iminoditiocarbonato ($R^6 = SMe$), y sí tuvo lugar a partir de derivados de glicina protegida en forma de difenilmetilimina ($R^6 = Ph$). Por ello, se decidió llevar a cabo la ruta sintética planteada partiendo del derivado difenilmetilenglicinato **71**.

⁶⁵ Stetter, H.; Jonas, F. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 147.

⁶⁶ Kanemasa, S.; Tatsukawa, A.; Wada, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2875.

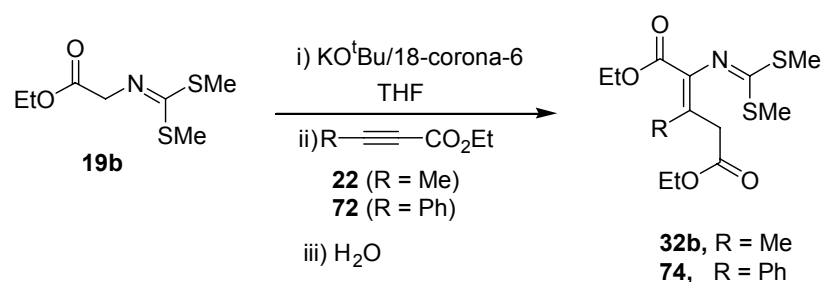
- 3) La tercera etapa será la adición de H-nucleófilos y C-nucleófilos al enlace imínico de las dihidropiridazinonas **55-58**. Para evitar reacciones secundarias, como la adición nucleófila al carbonilo del éster en posición C-3, se optó por situar un resto *terc*-butílico en dicha posición. De este modo el sustrato de partida será, por tanto, el difenilmetilenglicinato de *terc*-butilo **71** ($R^6 = \text{Ph}$).
- 4) La última etapa clave consistirá en la N-acilación del nitrógeno en posición N-1, para llegar a la síntesis de los N-acetil-perhidropiridazinonas **47, 48**.

Además, será importante tener en cuenta la disposición relativa de los sustituyentes R^1 y R^2 en el anillo al ciclar los α,β -dideshidroglutamatos con la correspondiente hidracina, y optimizar las condiciones que permitan la obtención de los derivados **55-60** con estereoquímica relativa *cis* ó *trans*, en beneficio de la más amplia versatilidad sintética del procedimiento.

3.3 Resultados y discusión

3.3.1 Síntesis de los β -alquil- α,β -dideshidroglutamatos 67-69

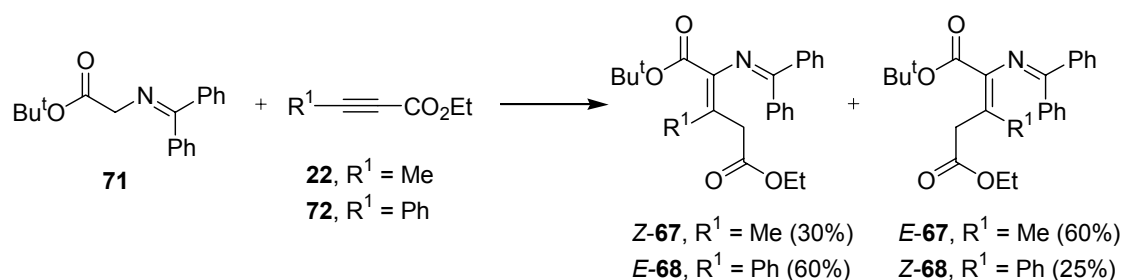
Estudios previos^{28a} habían mostrado la posibilidad de acceder a los (*Z*)- β -alquil- α,β -dideshidroglutamatos **32b** y **74** a través de la adición del enolato del éster de la glicina **19b** a los alquinos π -deficientes- γ -sustituídos **22** y **72**, mediante una secuencia de adición de Michael y transposición [1,3]-prototrópica, seguida de protonación del intermedio resultante. Cabe destacar que a diferencia de la adición de alquinos no sustituidos en posición γ (R = H) esta reacción sólo había sido posible empleando enolatos desnudos (Esquema 26).



Esquema 26

Sin embargo, cuando se intentó extender esta reacción al difenilmetilenglicinato de *tert*-butilo **71**, se aisló únicamente el producto de partida, sin que se observara la formación de los correspondientes (*Z*)- β -alquil- α,β -dideshidroglutamatos. Por ello, se hizo necesario desarrollar un método alternativo para la preparación de dichos compuestos.

Por otra parte, en la reacción del compuesto **19a** con 2-butinoato de etilo (*Apartado* 2.3.1.2) se había observado la formación del β -metil- α,β -dideshidroglutamato **32a**, como una mezcla de isómeros *Z/E*. Por tanto, aplicando estas condiciones de reacción (PPh₃ (5%), KO^tBu (50%), ^tBuOH (50%), tolueno, 80°C, 24 horas), se llevó a cabo la adición del difenilmetilenglicinato de *tert*-butilo **71** a los alquinos π -deficientes **22** y **72** (Esquema 27).



Condiciones de Reacción: PPh₃ (5%), KO^tBu (50%), ^tBuOH (50%), toI, 80°C, 24h.

Esquema 27

La asignación estructural de los α,β -dideshidroglutamatos **67** se llevó a cabo por comparación de los desplazamientos químicos observados para el grupo metilo en posición C-3 con los descritos previamente para los isómeros *Z* y *E* del α,β -dideshidroglutamato **32**. En la Tabla 7 se recogen los desplazamientos químicos del grupo metilo de los compuestos **32** y **67**.

Tabla 7. δ (CH₃) (ppm) de los compuestos **32**, **67**

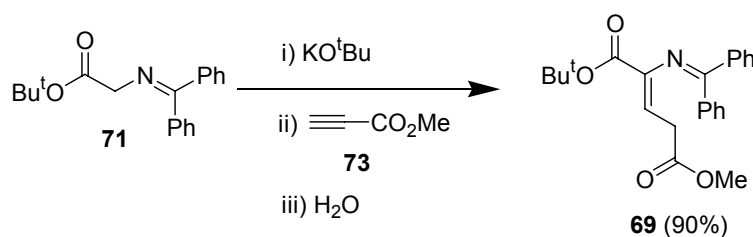
32, 67	<i>E</i>	<i>Z</i>
32a	1.82	2.01
32b	1.80	2.08
32c	1.89	2.06
67	1.88	2.04

De acuerdo con los datos recogidos en la Tabla 7, el grupo metilo en C-3 de los isómeros *Z* presenta, sistemáticamente, un desplazamiento químico mayor que en el caso de los isómeros *E*. Por otra parte, los α,β -dideshidroglutamatos **32** y **67** presentaron una serie de características físicas comunes, como ser sólidos todos los isómeros *E* y más polares que sus correspondientes isómeros *Z*, que fueron aceites.

Las configuraciones *Z/E* de los α,β -dideshidroglutamatos **68**, con un grupo fenilo en posición C-3, se llevaron a cabo por la particularidad que presentaba el isómero *E* en el espectro de ¹H-RMN, ya que el desplazamiento químico de la señal de los protones del éster *terc*-butilo ($\delta = 0.79$ ppm) aparecía más apantallada que la señal de dichos protones para el

isómero *Z* ($\delta = 1.30$ ppm). Este hecho se justifica debido al efecto apantallante que ejerce el grupo fenilo al situarse en una disposición *cis* respecto al éster *tert*-butilo.

Adicionalmente, se llevó a cabo la síntesis del α,β -dideshidroglutamato **69**, a partir del *N*-difenilmetilenglicinato de *tert*-butilo **71** con $t\text{BuOK}$ como base, y adición posterior del propiolato de metilo **73** (Esquema 28).



Esquema 28

3.3.2 Alquilación electrófila en posición γ de los α,β -dideshidroglutamatos 67-70

3.3.2.1 Alquilación de los derivados 67-69

De acuerdo con el análisis retrosintético recogido en el Esquema 24, la siguiente etapa en el desarrollo de la metodología planteada supone la alquilación electrófila de los enolatos de los α,β -dideshidroglutamatos **67-69** en la posición C-4.

De manera análoga a los glicinatos de partida, los átomos de hidrógeno en posición γ de los α,β -dideshidroglutamatos **67-69** presentan una acidez relativamente elevada, propiedad observada con anterioridad en la funcionalización de dicha posición γ mediante la condensación aldólica de los correspondientes enolatos con aldehídos aromáticos.⁶⁷ Esta observación nos hizo pensar en la posibilidad de lograr la alquilación de dichos compuestos en condiciones de catálisis por transferencia de fase.

Las reacciones en condiciones de catálisis por transferencia de fase presentan significativas ventajas desde el punto de vista de la síntesis a gran escala con respecto al empleo de bases organometálicas.⁶⁸ Mediante esta técnica se permite o acelera reacciones entre especies químicas situadas en fases diferentes. Adicionalmente, es posible llevar a cabo

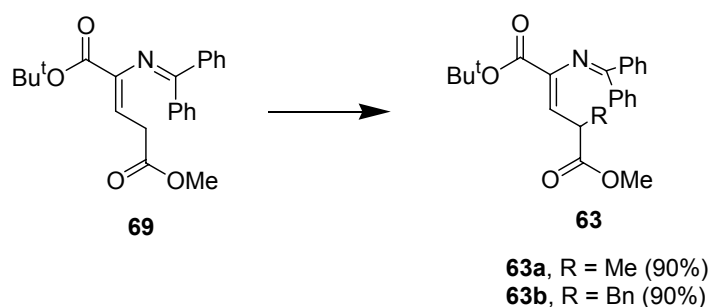
⁶⁷ Álvarez-Ibarra, C.; Csáky, A. G.; Murcia, M. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8470.

⁶⁸ Starks, C. M.; Liotta, L.; Hapern, M. *Phase Transfer Catalysis*, Chapman & Hall, London, **1994**.

alquilaciones utilizando hidróxidos alcalinos como agentes desprotonantes de ácidos débiles cuyo pKa puede estar en el rango de 22 a 25 unidades.

A continuación se eligieron, en base a diversos estudios preliminares,^{18,26} las condiciones experimentales utilizadas en los ensayos de alquilación mediante catálisis por transferencia de fase. Así, para sistemas referibles, se comprobó que de entre los distintos disolventes, bases y catalizadores, los más apropiados en cuanto a obtención de buenos excesos diastereoméricos y rendimientos químicos resultaron ser el acetonitrilo, el hidróxido sódico y el cloruro de trietilbencilamonio respectivamente.

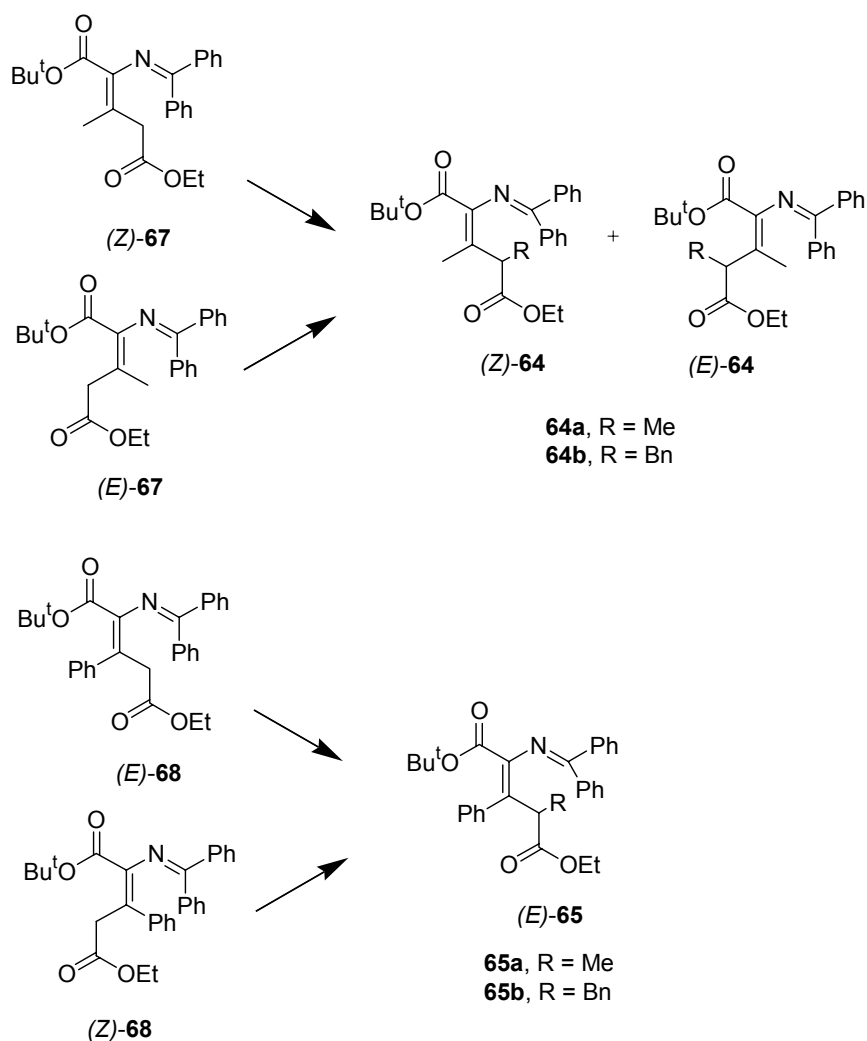
Así, se llevó a cabo la reacción del compuesto **69** con distintos derivados halogenados en las condiciones de catálisis por transferencia de fase anteriormente mencionadas (Esquema 29).



Condiciones de Reacción: RX (1.5 mol) (MeI, BrBn), NaOH (1 mol), TEBA (0.1 mol), MeCN, 1 h.

Esquema 29

A la vista de los buenos los resultados conseguidos en la síntesis de los compuestos **63**, se llevó a cabo la γ -alquilación de los α,β -dideshidroglutamatos **67**, **68** en las condiciones de catálisis por transferencia de fase referidas (Esquema 30).



Condiciones de reacción optimizadas: RX (2.5 mol), NaOH (2 mol), TEBA (0.2 mol), MeCN, t (h).

Esquema 30

Cuando la reacción se llevó a cabo en las condiciones previamente optimizadas para la síntesis de los compuestos **63** (1 equivalente de NaOH, 1.5 equivalentes de RX, 0.1 equivalentes de TEBA a 1 hora de reacción), se obtuvieron muy bajos rendimientos, aproximadamente de un 20% para el compuesto **64** y de un 10% para el compuesto **65**. Por ello fue necesario llevar a cabo un estudio de la influencia del número de equivalentes de agente alquilante, de la base, del catalizador y del tiempo de reacción. De esta forma se observó que al aumentar la proporción de la base a 2 equivalentes los rendimientos aumentaron hasta un 50% para **64** y un 35% para **65**. Las mejores condiciones encontradas fueron con 2.0 equivalentes de base, 2.2 equivalentes del agente alquilante y 0.2 equivalentes

de catalizador. El tiempo de reacción fue de 3 y 5 horas para **64** y **65** respectivamente. Los resultados obtenidos en estas condiciones de reacción se expresan en la Tabla 8.

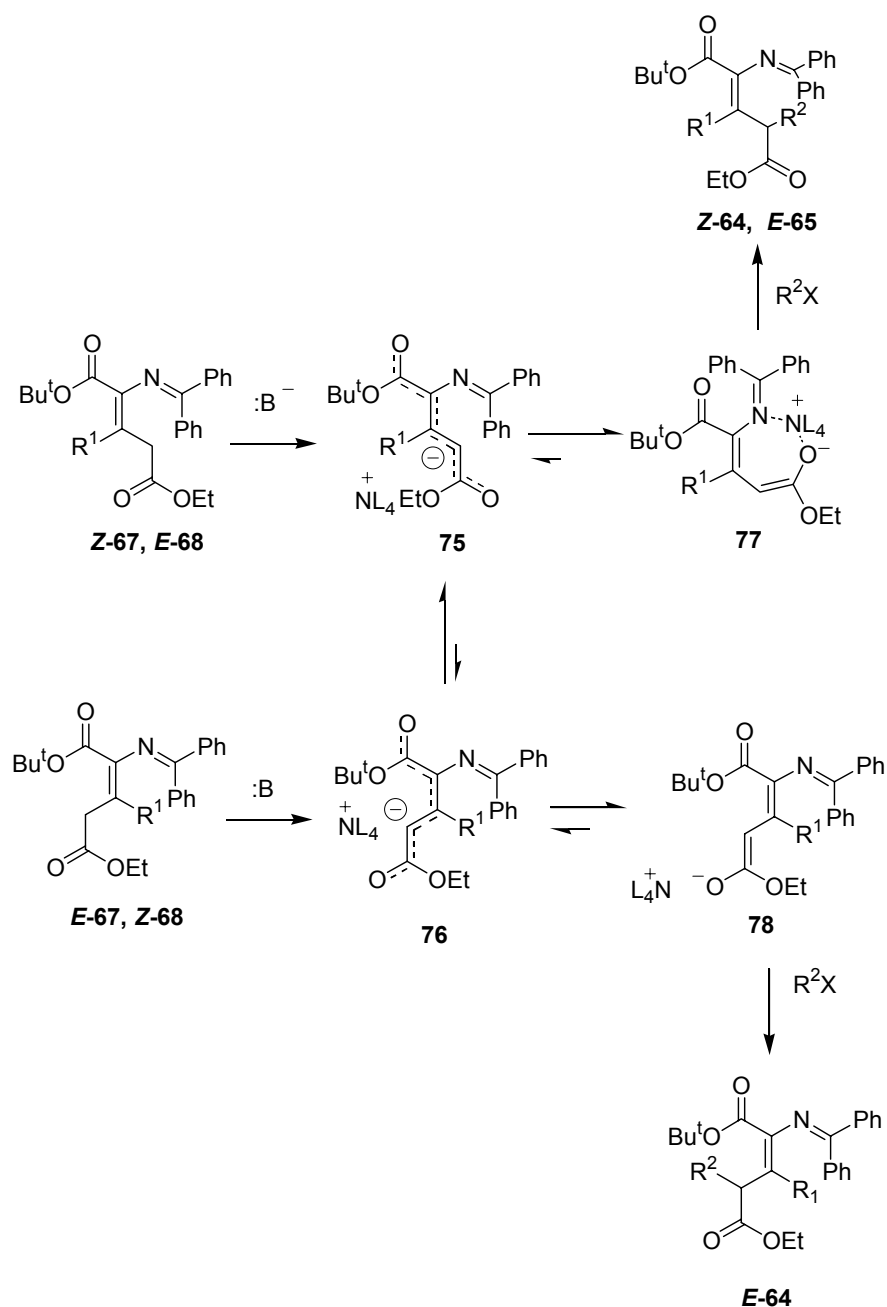
Tabla 8. Síntesis de **64-65**

Entrada	67-68	R ^a	RX	R	64-65	Proporción ^b (Z) : (E)
1	Z-67	Me	MeI	Me	64a	65 : 35
2	E-67	Me	MeI	Me	64a	65 : 35
3	Z-67	Me	BrBn	Bn	64b	85 : 15
4	E-67	Me	BrBn	Bn	64b	85 : 15
5	Z-68	Ph	MeI	Me	65a	0 : 100
6	E-68	Ph	MeI	Me	65a	0 : 100
7	Z-68	Ph	BrBn	Bn	65b	0 : 100
8	E-68	Ph	BrBn	Bn	65b	0 : 100

^a Sustituyente en posición C-3

^b Determinado por integración del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción

Los resultados recogidos en la Tabla 8 muestran que la proporción relativa de estereoisómeros *Z* y *E* de los β,γ-dialquil-α,β-dideshidroglutamatos **64**, **65** obtenidos es independiente de la estereoquímica *E/Z* de los β-alkil-α,β-dideshidroglutamatos **67**, **68** de partida. Este resultado sólo puede justificarse mediante la formación del mismo intermedio de reacción a partir de los isómeros *Z* y *E* de los compuestos de partida **67**, **68**. Por ello se propone para justificar los resultados observados, el curso de reacción descrito en el Esquema 31.



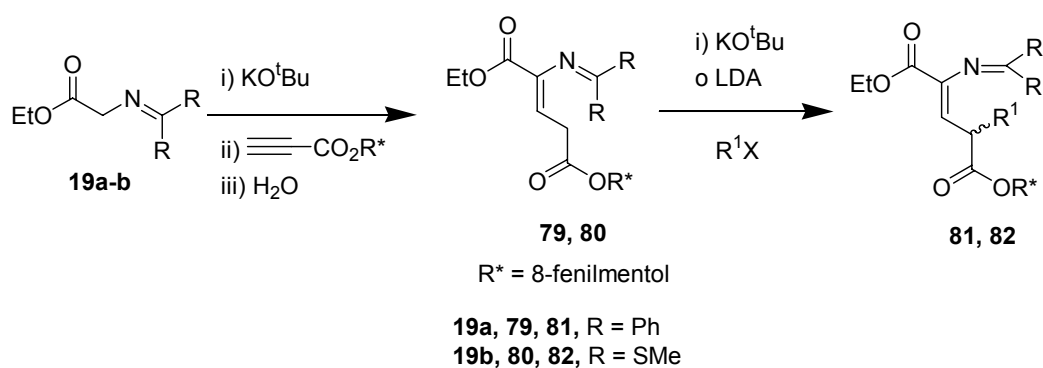
Esquema 31

La enolización de los β -alquil- α,β -dideshidroglutamatos (*Z*)- y (*E*)-**67-68** en la interfase sólido-líquido condujo a una mezcla en equilibrio de los enolatos **75** y **76**, los cuales son transportados a la fase orgánica formando un par iónico con el catión trietilbencilamonio. El equilibrio entre los enolatos **75** y **76** se encuentra desplazado hacia **75** como consecuencia de la mayor estabilidad que presenta el par iónico **77** en comparación con **78**, ya que aquél puede adoptar una conformación *s-cis* debido a la posibilidad de quelatación del catión

amonio con el nitrógeno sp^2 de la imina.⁶⁹ La posterior alquilación de los enolatos **77** y **78** condujo a la formación mayoritariamente del isómero *Z* para los derivados **64** y del isómero *E*, exclusivamente, en el caso de los derivados **65**.

3.3.2.2 Alquilación asimétrica en posición γ del α,β -dideshidroglutamato **70** en condiciones de catálisis por transferencia de fase

Con objeto de aumentar la versatilidad sintética del procedimiento descrito en el apartado anterior nos planteamos la síntesis asimétrica de γ -alquil- α,β -dideshidroglutamatos utilizando auxiliares quirales. En nuestro grupo de trabajo se había logrado^{28b} la alquilación asimétrica en posición C-4 de los (*Z*)- α,β -dideshidroglutamatos **79**, **80** empleando (1*R*, 2*S*, 5*R*)-8-fenilmentol como inductor quiral con la obtención de los correspondientes (*Z*)- α,β -dideshidroglutamatos γ -sustituídos **81** y **82** (Esquema 32).



Esquema 32

Aunque en las condiciones de reacción utilizadas los rendimientos químicos fueron excelentes (90-95%), no sucedió así con los excesos diastereoméricos, ya que éstos tan sólo oscilaban entre un 40 y un 70%. La reacción transcurrió con retención de la configuración del doble enlace C2-C3 como consecuencia de la disposición *s-cis* de los dienolatos intermedios **83**, favorecida por la quelatación del metal con el nitrógeno sp^2 de la imina (Figura 13).

⁶⁹

Un modelo similar con una disposición *s-cis* del dienolato intermedio **77** para $\text{R}^1 = \text{H}$, había sido descrito previamente en nuestro grupo de trabajo: véase referencia 28b.

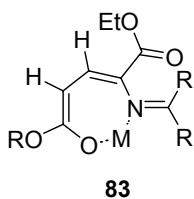
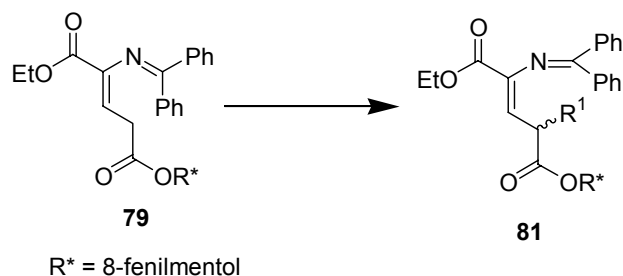


Figura 13

Con objetivo de mejorar la diastereoselectividad observada en los enolatos alcalinos en fase homogénea, se planteó llevar a cabo la síntesis asimétrica de los γ -alquil- α,β -dideshidroglutamatos **81** mediante una catálisis por transferencia de fase sólido-líquido.

A. Empleo de (1*R*, 2*S*, 5*R*)-8-fenilmentol como inductor quiral en condiciones de catálisis por transferencia de fase

En primer lugar se llevó a cabo un estudio de la influencia de la base y del tiempo de reacción en la alquilación con MeI del α,β -dideshidroglutamato **79** en condiciones de catálisis por transferencia de fase (Esquema 33). Los resultados se han recogido en la Tabla 9.



Condiciones de Reacción: Base (1.0 mol), MeI (1.5 mol), TEBA (0.1 mol), MeCN, t (min).

Esquema 33

Tabla 9: Ensayos de alquilación asimétrica del compuesto **79**

Entrada	Base	t _{reacción} (min)	81 (%) ^a	81a:81b ^b
1	NaOH	60	50	70:30
2	K ₂ CO ₃	60	50	70:30
3	NaOH	10	50	70:30
4	K ₂ CO ₃	10	50	70:30

^a Porcentaje en producto aislado
^b Determinado por integración en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción

De acuerdo con los resultados recogidos en la Tabla 9, en todas las condiciones de reacción ensayadas se obtuvieron unos rendimientos químicos bajos (50%) y unos excesos diastereoméricos moderados (40%). De estos resultados se desprende que los bajos excesos diastereoméricos obtenidos, que resultaron inferiores a los anteriormente descritos mediante el empleo de bases organometálicas, fueron consecuencia de la baja selectividad diastereofacial del sustrato de partida en estas condiciones experimentales.

A la vista de estos resultados, se decidió reemplazar el (1*R*, 2*S*, 5*R*)-8-fenilmentol por la (2*R*)-bornano-10,2-sultama (sultama de Oppolzer).

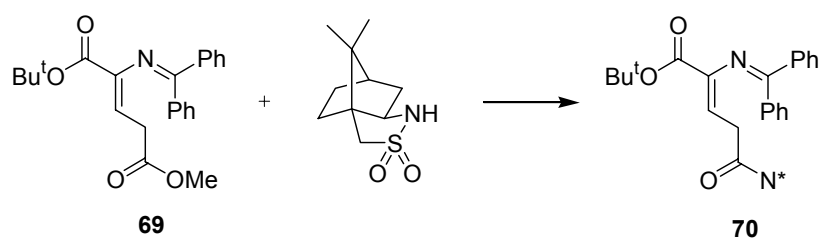
B. Empleo de la (2*R*)-bornano-10,2-sultama como auxiliar quiral en condiciones de catálisis por transferencia de fase

De acuerdo con los antecedentes descritos en la bibliografía, la reacción de alquilación de N-[bis(metilmetileno)]glicinatos de alquilo empleando la sultama de Oppolzer como auxiliar quiral transcurre con muy buenos excesos diastereoméricos⁷⁰ y la recuperación del auxiliar quiral (hidrólisis del grupo N-acilo) puede llevarse a cabo en condiciones muy suaves (LiOH en disolución de THF/H₂O).⁷¹ La introducción del resto sultama puede llevarse a cabo a partir del correspondiente éster metílico por tratamiento con AlMe₃ en tolueno a 50°C durante 48 horas.⁷⁰ A la vista de estos antecedentes, se utilizó como sustrato de partida el α,β-dideshidroglutamato **69**, el cual se hizo reaccionar con la (2*R*)-bornano-10,2-sultama,

⁷⁰ Véase por ejemplo: (a) Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *44*, 6009; (b) Oppolzer, W.; Moretti, R.; Zhou, C. *Helv. Chim. Acta* **1994**, 883.

⁷¹ Tomoyuki, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **1998**, 883.

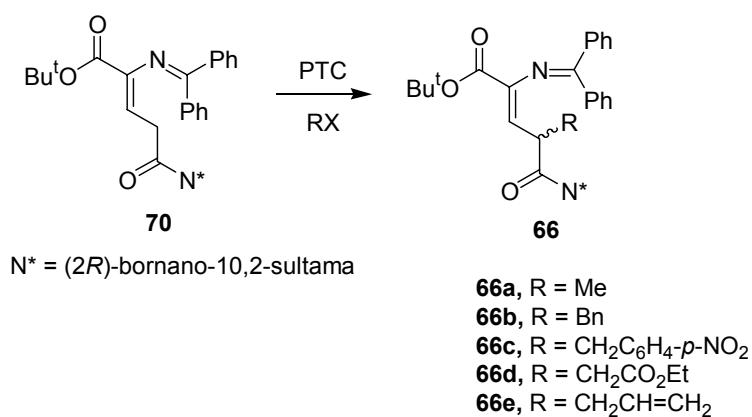
precomplejada con AlMe_3 , en disolución de tolueno (50°C , 48 horas) obteniéndose el derivado **70** con un 80% de rendimiento (Esquema 34).



Condiciones de Reacción: AlMe_3 (1.2 mmol), tol, 50°C , 48h.

Esquema 34

A continuación se llevó a cabo la reacción del α,β -dideshidroglutamato **70** con diferentes derivados halogenados en condiciones de catálisis por transferencia de fase, en disolución de acetonitrilo y empleando NaOH como base y TEBA como catalizador, lo que permitió el aislamiento de los γ -alquil- α,β -dideshidroglutamatos **66** (Esquema 35). Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 10.



Condiciones de Reacción: RX (1.2 mmol), NaOH (1.0 mmol), TEBA (0.1 mmol), MeCN, 1h

Esquema 35

Tabla 10. Síntesis de los compuestos **66**

Entrada	RX	R	66 (%) ^a	M:m ^{b,c}
1	CH ₃ I	CH ₃	66a (85)	92:8
2	BrCH ₂ Ph	CH ₂ Ph	66b (90)	100:0
3	BrCH ₂ C ₆ H ₄ - <i>p</i> NO ₂	CH ₂ C ₆ H ₄ - <i>p</i> NO ₂	66c (85)	91:9
4	BrCH ₂ CO ₂ Et	CH ₂ CO ₂ Et	66d (85)	100:0
5	BrCH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH=CH ₂	66e (90)	93:7

^aPorcentaje en producto aislado

^bDeterminado por integración del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción

^c**M**: isómero mayoritario, **m**: isómero minoritario

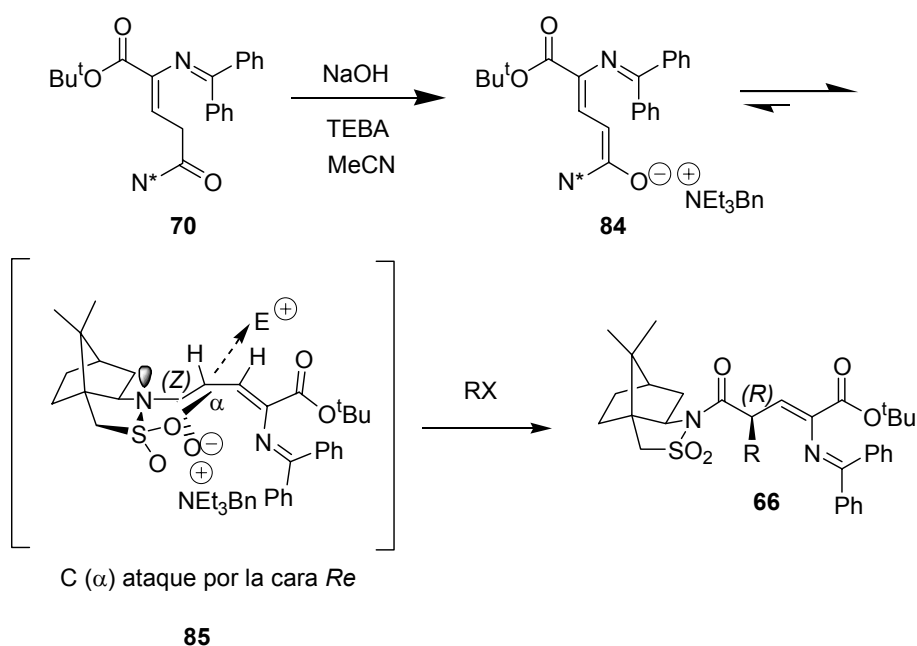
Cabe destacar que, si bien se había descrito en la bibliografía la posibilidad de hidrólisis del grupo acilo unido a la sultama en condiciones de transferencia de fase,⁷⁰ dicha reacción no resultó competitiva en el caso de los γ -alquil- α,β -dideshidroglutamatos **66**.

Como puede observarse en la Tabla 10, los compuestos **66** se obtuvieron con unos rendimientos químicos y unos excesos diastereoméricos muy buenos, por lo que se puede concluir que la sultama de Oppolzer es un inductor quiral mucho más eficaz que el 8-fenilmentol para proceder a la γ -alquilación de los α,β -dideshidroglutamato **70** en condiciones de catálisis por transferencia de fase.

La configuración absoluta del nuevo centro estereogénico creado en posición C-4, no ha podido determinarse experimentalmente y ha sido tentativamente asignada con configuración absoluta *2R* teniendo en cuenta la discriminación π -facial observada en otras N-acilsultamas referibles.⁷⁰

Así pues, se asume que la acilsultama **70** (Esquema 36) se desprotona en la interfase y el enolato *Z* resultante **84** es transportado a la fase orgánica formando un par iónico con el catión trietilbencilamonio. El volumen del átomo de oxígeno del enolato puede aumentar significativamente debido a la coordinación, por lo que se postula la conformación reactiva **85** para minimizar la repulsión entre el oxígeno del enolato y el esqueleto de la sultama. En esta conformación reactiva el ataque debe ser por la cara *Re* del dienolato **85** de forma que la incorporación del electrófilo tenga lugar en oposición a la demanda estérica del grupo SO₂ de

la sultama.^{70b} De esta forma la configuración absoluta esperada para el nuevo centro estereogénico creado es *R* y el diastereómero mayoritario será, por tanto el 2'*R*, 2*R*.



Esquema 36

De acuerdo con estos resultados, si se llevara a cabo la transaminación del éster etílico de los β -alquil- α,β -dideshidrog glutamatos (*Z*)- y (*E*)-**67-69** por la (2*R*)-bornano-10,2-sultama, se podría proceder a la síntesis asimétrica de los derivados (*Z*)- y (*E*)-**64-65** en su forma ópticamente pura.

3.3.3 Síntesis de dihidropiridazinonas sustituidas

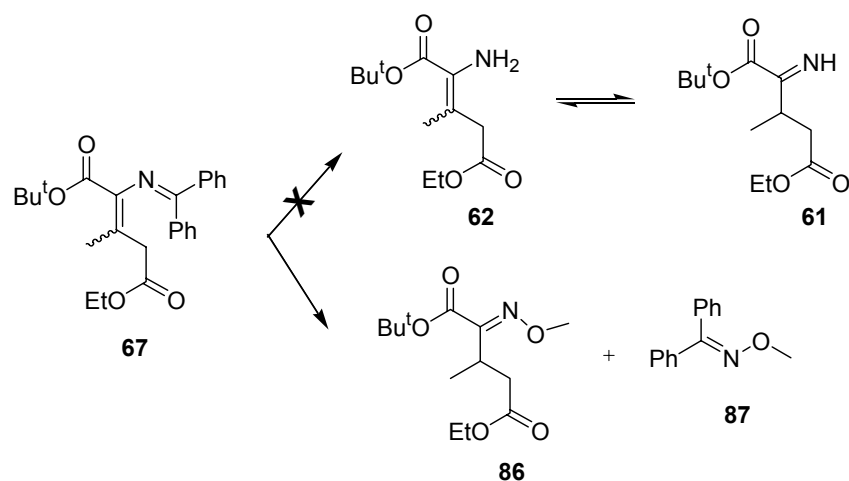
Una vez resuelto satisfactoriamente la síntesis de los β -alquil-, γ -alquil- y β,γ -dialquil- α,β -dideshidroglutamatos **63-70**, se planteó el estudio de la preparación de las dihidropiridazinonas sustituidas **55-58**, a partir de los correspondientes α,β -dideshidroglutamatos.

Como se indica en el análisis retrosintético descrito en el apartado de Objetivos (Esquema 24), en primer lugar se procedió a la desprotección del grupo imino, de los α,β -dideshidroglutamatos, al correspondiente grupo amino. Para ello, uno de los métodos descritos en la bibliografía consiste en el empleo de O-metilhidroxilamina.⁶⁶ A continuación la síntesis de las dihidropiridazinonas **55-58** se llevó a cabo, mediante dos procedimientos:

- i) ciclación con hidracina para la síntesis de **59** y **60** seguido de N-alquilación en una segunda etapa de reacción
- ii) ciclación directa con hidracinas monosustituidas

3.3.3.1 Reacción con empleo de O-metilhidroxilamina

La desprotección del grupo N-difenilmetilenimino de los α,β -dideshidroglutamatos **63-70** a la enamina **62** o a su tautómero **61** se llevó a cabo, tomando como modelo inicial, el β -metil- α,β -dideshidroglutamato **67**. Sin embargo, el tratamiento de 1 equivalente de **67** con 1 equivalente del clorhidrato de la O-metilhidroxilamina y 1 equivalente de AcONa, a reflujo en etanol 24 horas, no condujo a la formación de los compuestos pretendidos **61**, **62**, sino que se obtuvo el derivado **86** con un 45% de rendimiento junto con la O-metiloxima de la benzofenona **87**, que se aisló como subproducto de la reacción (Esquema 37). Un aumento de la proporción molar del clorhidrato de la O-metilhidroxilamina (2 equivalentes) y de AcONa (2 equivalentes) permitió la síntesis de **86** con un 90% de rendimiento.

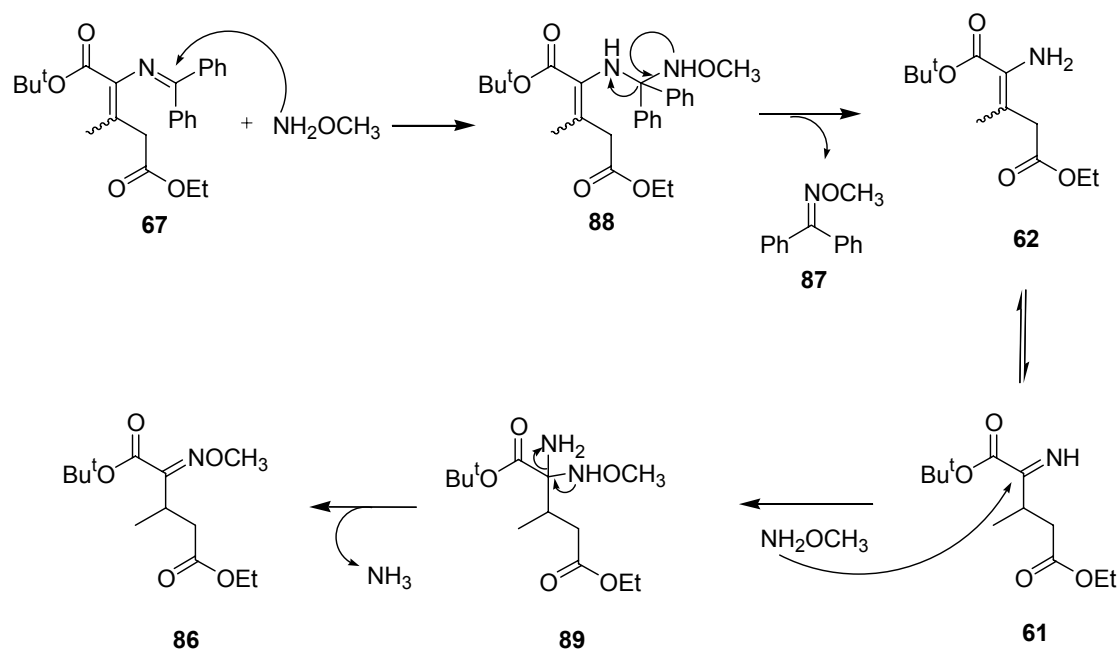


Condiciones de Reacción: $\text{CH}_3\text{ONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (2 mmol), NaOAc (2 mmol), EtOH / Δ , 24h.

Esquema 37

Resulta significativo que la reacción transcurrió con la formación del mismo compuesto final **86** tanto a partir del isómero *E*-**67** como del *Z*-**67**. En ambos casos el rendimiento de la reacción fue del 90%.

Los resultados observados pueden justificarse mediante el curso de reacción que se propone en el Esquema 38.



Esquema 38

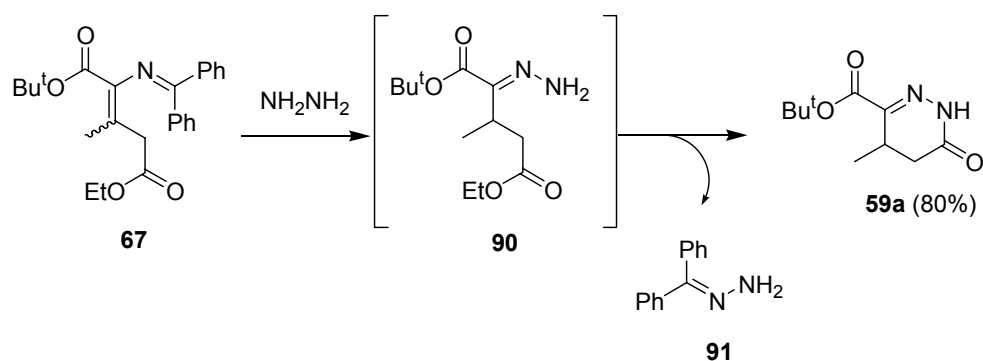
La reacción comenzará mediante la adición nucleófila de la O-metilhidroxilamina al enlace imínico del compuesto **67** para originar el intermedio **88** que por pérdida de la O-metiloxima de la benzofenona **87** conducirá a la enamina pretendida **62**, la cual no se puede aislar debido a su alta reactividad. El ataque de un segundo equivalente de O-metilhidroxilamina sobre el enlace imínico de **61** desplazará la reacción hacia la formación del intermedio **89**, que por pérdida de amoníaco conducirá finalmente al producto aislado **86**.

De acuerdo con el curso de reacción propuesto se justifican, además de la necesidad de dos equivalentes de O-metilhidroxilamina, la obtención del mismo producto de reacción **86** tanto a partir del isómero *E*-**67** como del *Z*-**67**, debido a la tautomería enamina **62** - imina **61**. Así mismo se explica la formación del compuesto **87**.

A la vista del resultado observado en la reacción del β -metil- α,β -dideshidroglutamato **67** con O-metilhidroxilamina, se planteó la reacción de dicho compuesto **67** con hidracina en las mismas condiciones de reacción anteriormente empleadas, sin llevar a cabo el tratamiento previo con O-metilhidroxilamina, para la síntesis de las dihidropiridazinonas correspondientes **59**, **60**.

3.3.3.2 Reacciones con empleo de hidracina

El tratamiento de 1 equivalente del compuesto **67** con 2 equivalentes del clorhidrato de la hidracina, en presencia de 2 equivalentes de AcONa en EtOH a reflujo 24 horas, condujo a la obtención de la esperada dihidropiridazinona **59a** con un 80% de rendimiento (Esquema 39), sin que se aislara el intermedio **90** (compuesto referible a **86**), ya que en estas condiciones de reacción dicho intermedio cicla espontáneamente al producto **59a**.

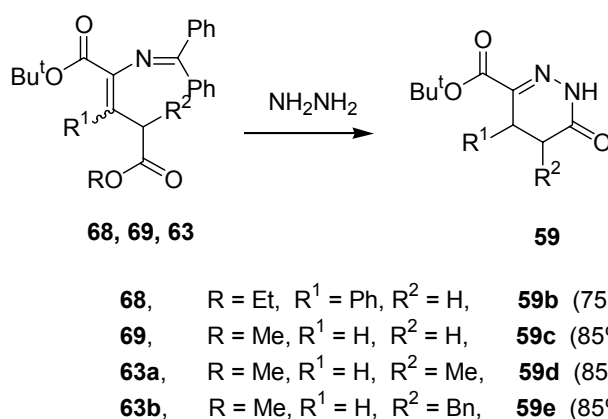


Condiciones de Reacción: $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ (2 mmol), NaOAc (2 mmol), EtOH / Δ , 24h.

Esquema 39

El compuesto **59a** fue identificado por sus datos espectroscópicos de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN e IR. Las señales más características en ^1H -RMN fueron las siguientes: un singlete a 9.26 ppm correspondiente al NH; un quintuplete de dobletes ($\delta = 3.25$ ppm, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, 1H) asignado al protón H4; un doblete de dobletes ($\delta = 2.62$ ppm, $^2J = 17.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1H) correspondiente a H5; un doblete de dobletes ($\delta = 2.39$ ppm, $^2J = 17.5$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, 1H) correspondiente a H5' y un doblete ($\delta = 1.15$ ppm, $^3J = 7.5$ Hz, 3H) asignado al grupo metilo. En el espectro de ^{13}C -RMN se observaron como señales más importantes las correspondientes a los dos grupos carbonilo (166.7 ppm y 161.8 ppm), al doble enlace imínico (147.9 ppm), al grupo metino (33.4 ppm) y metileno del anillo (27.2 ppm) y al metilo unido a C-4 (16.0 ppm). En IR las señales más características correspondieron a las de vibración de tensión de los grupos NH (3413 cm^{-1}), carbonilo (1710 cm^{-1}) e imino (1631 cm^{-1}).

A continuación se procedió a la extensión de la reacción de ciclación con hidracina de los α,β -dideshidroglutamatos **63**, **68** y **69**, aislándose las correspondientes dihidropiridazinonas **59b-e** con muy buenos rendimientos (Esquema 40).

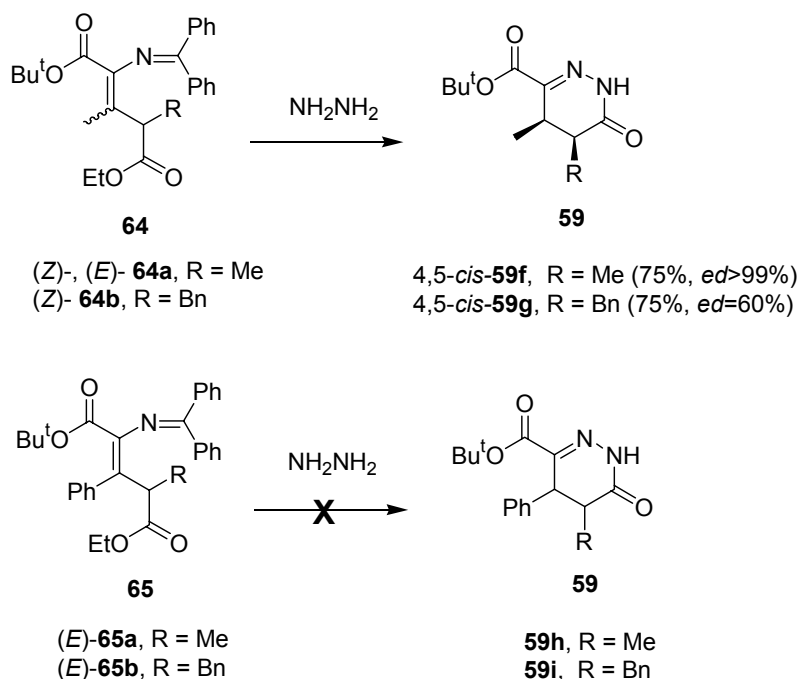


Condiciones de reacción: NH₂NH₂·xHCl (2 mmol), NaOAc (2 mmol), EtOH /Δ, 24h.

Esquema 40

Los compuestos **59b-e** fueron identificados por comparación de sus datos espectroscópicos con el compuesto **59a**.

Sin embargo, y a pesar de los buenos resultados obtenidos en la formación de los compuestos **59a-e**, donde bien R¹ = H ó R² = H, nos encontramos con ciertas limitaciones a la hora de extender el procedimiento de ciclación con hidracina de los β,γ-dialquil-α,β-dideshidroglutamatos **64** y **65**, donde R¹ y R² son distintos de H. Así, cuando la reacción de los sustratos **64** y **65** se llevó a cabo con dos equivalentes de hidracina se llegó a los compuestos **59f-g** con muy bajo rendimiento (30%), mientras que los compuestos **59h-i** no fueron aislados (Esquema 41). Un aumento a 4 equivalentes de hidracina, condujo a la formación de los compuestos **59f-g** con buenos rendimientos (75%), si bien esta modificación tampoco resultó efectiva para los compuestos **59h-i**. Estos resultados ponen de manifiesto la influencia decisiva de la naturaleza de los sustituyentes R¹ y R² sobre el rendimiento de la reacción.



Condiciones de Reacción: $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (4 mmol), NaOAc (4 mmol), EtOH / Δ , 24h.

Esquema 41

Tanto el isómero *Z*-**64a** como el *E*-**64a** condujeron al mismo producto de reacción **59f** con la formación de un único diastéromero. En el caso del sustrato *Z*-**64b** se observó la formación del derivado **59g** como mezcla de diastéromeros, en una proporción 80:20.

Los espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción de los compuestos **59h-i** mostraron la descomposición de los productos de partida.

La asignación de la estereoquímica relativa de los centros estereogénicos C4, C5 en los compuestos **59f-g** se realizó mediante la observación de los efectos NOE en el espectro de ^1H -RMN del derivado **59f**. Así pues, la irradiación de la señal correspondiente al protón H5 ($\delta = 2.68$ ppm, qt, $^3J = 7.0$ Hz, 1H) condujo a un incremento de la intensidad de la señal del protón H4 ($\delta = 3.16$ ppm, qt, $^3J = 7.0$ Hz, 1H) de un 4%, resultado que avala una disposición relativa *cis* de los protones H4 y H5 (Figura 14).

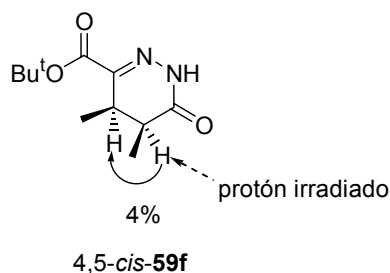


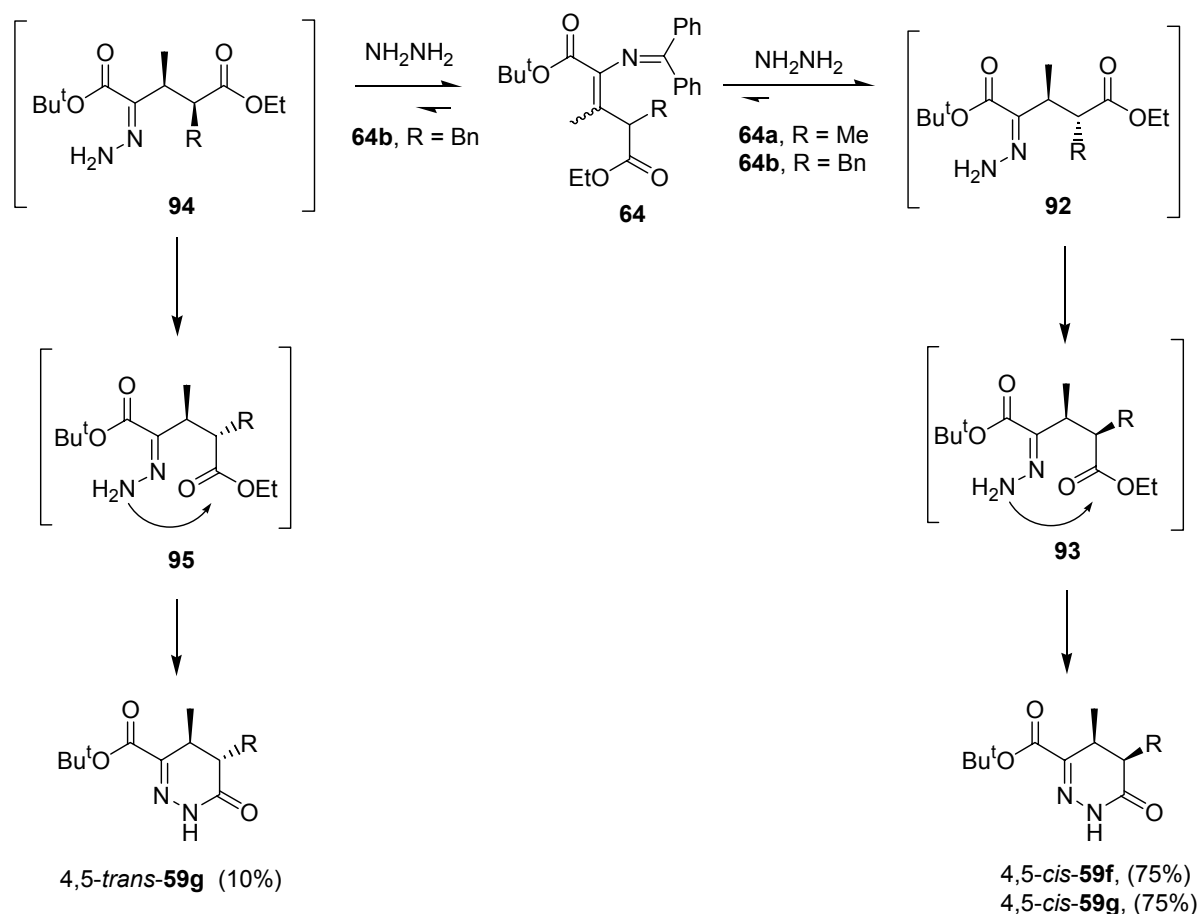
Figura 14

El análisis conformacional llevado a cabo para el isómero 4,5-*cis*-**59f** mediante el método semiempírico PM3, reveló la existencia de dos conformaciones de mínima energía (ΔH_f (I)_{*cis*} = -112.6 kcal/mol, ΔH_f (II)_{*cis*} = -113.0 Kcal/mol, $\Delta\Delta H_f$ = 0.4 kcal/mol) donde los grupos metilo adoptan una disposición pseudoaxial o pseudoecuatorial, con unos ángulos diedros H4-C4-C5-H5 de 44° y 46° para cada uno de los dos confórmeros. De acuerdo con la ecuación de Altona estos ángulos diedros se corresponden perfectamente con el valor observado para el acoplamiento vecinal entre los hidrógenos H4 y H5 ($^3J_{H4-H5}$ = 7.0 Hz) encontrada para dicho compuesto.

Del mismo modo, el análisis conformacional llevado a cabo para el isómero 4,5-*trans*-del derivado **59f** condujo a dos confórmeros de mínima energía (ΔH_f (I)_{*trans*} = -114.7 Kcal/mol, ΔH_f (II)_{*trans*} = -114.9 kcal/mol, $\Delta\Delta H_f$ = 0.3 kcal/mol), ambos con ángulo diedro H4-C4-C5-H5 de 87°, valor que se corresponde con una constante de acoplamiento $^3J_{H4-H5}$ más pequeña que la observada experimentalmente para 4,5-*cis*-**59f**.

Estas observaciones permitieron llevar a cabo la asignación de la esteoquímica relativa del resto de compuestos *cis*-**59**, a partir de sus valores de constante de acoplamiento $^3J_{H4-H5}$.

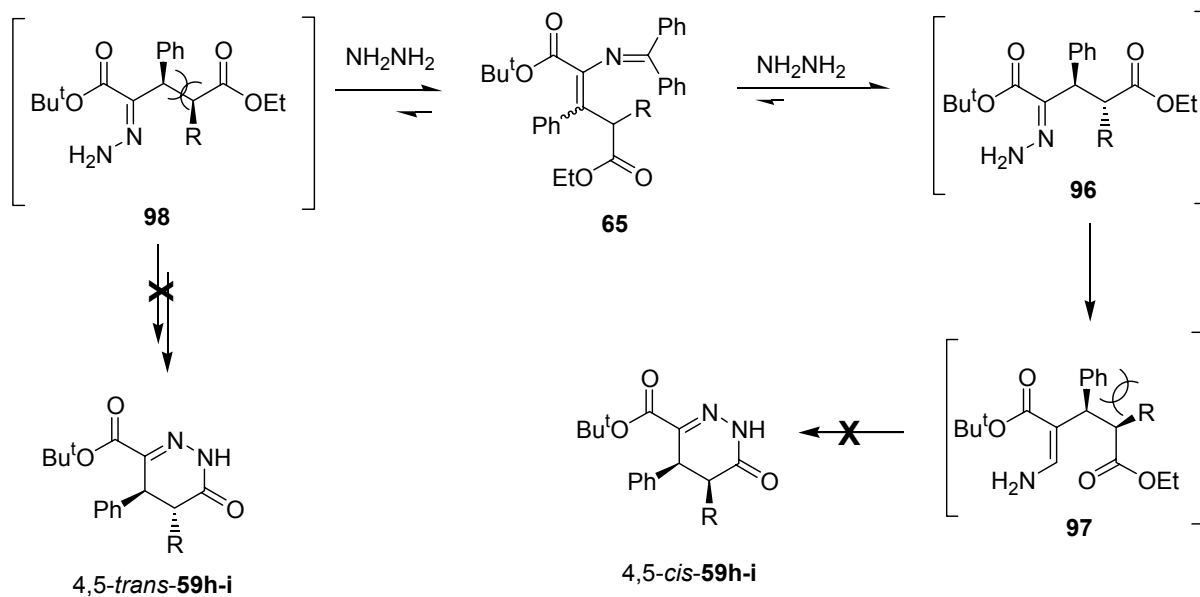
Adicionalmente, estos cálculos ponen de manifiesto una mayor estabilidad de **59f** en la configuración 4,5-*trans* que en la configuración 4,5-*cis*. Por lo tanto, la formación de los compuestos *cis*-**59f,g** debe transcurrir mediante una ciclación de la hidrazona acíclica más estable (*anti*) **92**, intermedio que surge del tratamiento de **64** con hidracina (Esquema 42).



Esquema 42

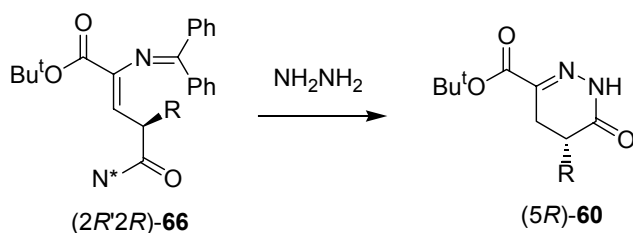
De este modo, el tratamiento con hidracina de los productos de partida **64** proporcionó mayoritariamente la hidrazona acíclica **92**, en la que el metilo y el grupo R se encuentran en una disposición relativa *anti*, frente a la hidrazona **94**, en la cual los sustituyentes se encuentran en una disposición *syn*. Para que tenga lugar la ciclación del grupo amino de la hidrazona con el éster etílico en posición 5, el intermedio **92** debe adoptar la conformación **93**, en la que el metilo y el grupo R se encuentran en una disposición relativa *syn*. Finalmente la ciclación propocionó la dihidropiridazona **59f-g** con los sustituyentes en una disposición relativa *cis*. Un razonamiento análogo a partir de la hidrazona **94** conduciría a la dihidropiridazona **59g** con los grupos metilo y R en *trans*. Por tanto, la estereoquímica del producto final resultará del balance de interacciones estéricas presentes en los intermedios **92** y **94**, de tal forma que favorecerá la formación del intermedio **92** con una disposición *anti* de los grupos metilo y R.

Por último, la reacción de ciclación de los derivados **65** con hidracina no tuvo lugar debido a las interacciones estéricas que se desarrollan entre el grupo fenilo y el sustituyente R en la disposición *syn* de las hidrazonas intermedios **97** y **98** (Esquema 43).



Esquema 43

A la vista de los resultados obtenidos en la ciclación de los α,β -dideshidroglutamatos **63**, **64** y **67**, **69** con hidracina, se extendió la metodología a los α,β -dideshidroglutamatos **66** ópticamente puros. De este modo se sintetizaron los ésteres *tert*-butilicos de los ácidos (5*R*)-5-alkil-6-oxo-tetrahidropiridazin-3-carboxílicos **60** enantioméricamente puras con excelentes rendimientos químicos **60**⁷² (Esquema 44).



66a, **60a**, R = Me (85%)
66b, **60b**, R = Bn (85%)
66c, **60c**, R = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-NO}_2$ (80%)
66d, **60d**, R = $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (80%)

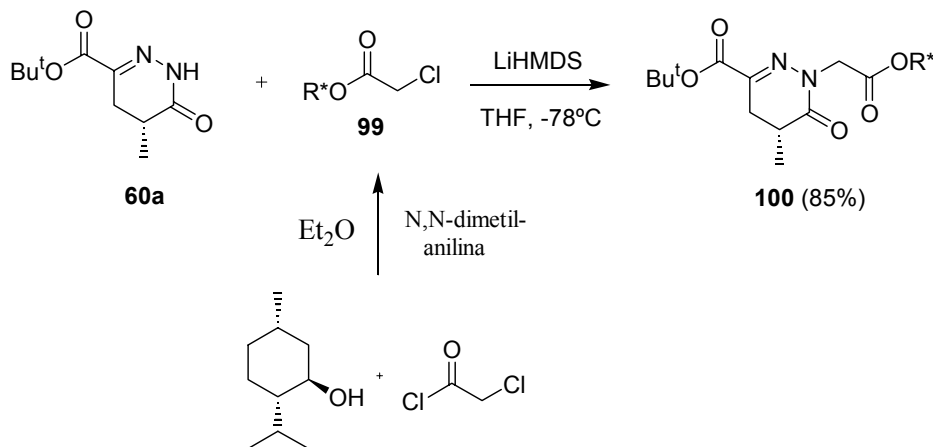
Condiciones de Reacción: $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{XCl}$ (2 mmol), NaOAc (2 mmol), EtOH/ Δ , 24h.

Esquema 44

72

Álvarez-Ibarra, C.; Csáký, A.; Gómez de la Oliva, C.; Rodríguez, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2129.

Con objeto de comprobar la ausencia de racemización del centro estereogénico C-5 de los compuestos **60** en el transcurso de su formación, se llevó a cabo la alquilación del nitrógeno N-1 del compuesto **60a** con cloroacetato de mentilo **99** (Esquema 45).

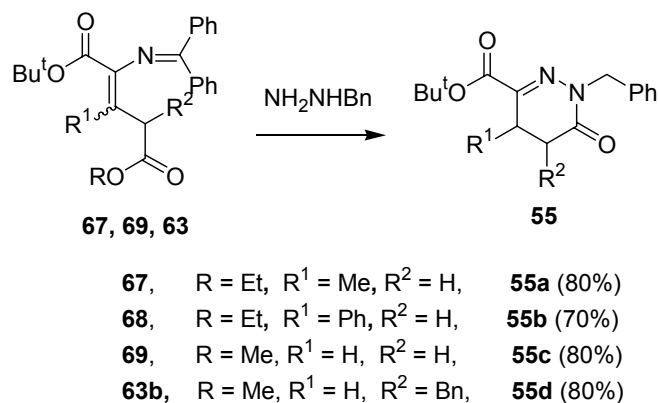


Esquema 45

El análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción del compuesto **100**, puso de manifiesto la presencia de un único diastereómero. Este resultado verifica la obtención de los compuestos **60** enantioméricamente puros.

3.3.3.3 Reacciones con empleo de bencilhidracina

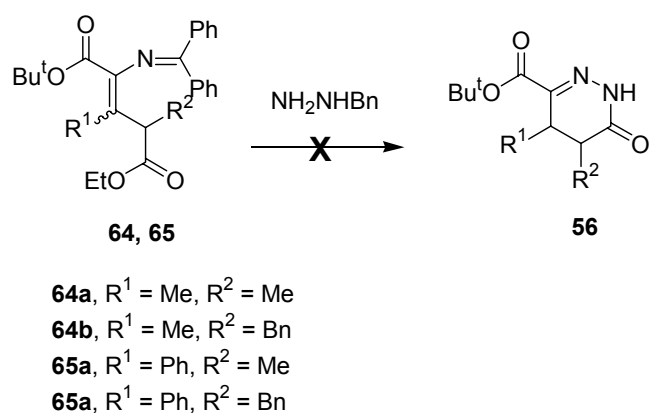
Como extensión del método de transformación directa de los distintos N-(difenilmetileno)- α,β -dideshidroglutamatos en dihidropiridazinonas, y con objeto de poder acceder directamente a los sustratos **55**, cuyo nitrógeno N-1 se encuentra bencilado, se llevó a cabo la ciclación de estos compuestos con bencilhidracina. Así se hizo reaccionar los derivados **63**, **67** y **69** (1 equiv.) con el diclorhidrato de la bencilhidracina (2 equiv.) en presencia de NaOAc (4 equiv.) en etanol a reflujo 24 horas. De este modo se obtuvieron los correspondientes ésteres *tert*-butilicos de los ácidos 1-bencil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílicos **55** (Esquema 46).



Condiciones de Reacción: NH₂NHBn·2xHCl (2 mmol), NaOAc (4 mmol), EtOH / Δ, 24h

Esquema 46

Al hacer reaccionar los β,γ-dialquil-α,β-dideshidroglutamatos **64** y **65**, donde R¹ y R² son distintos de H, con bencilhidracina se observó la descomposición de los productos de partida sin que se observara la formación de los derivados *cis*-4,5-dialquil-dihidropiridazinonas N-benciladas **56** (Esquema 47).



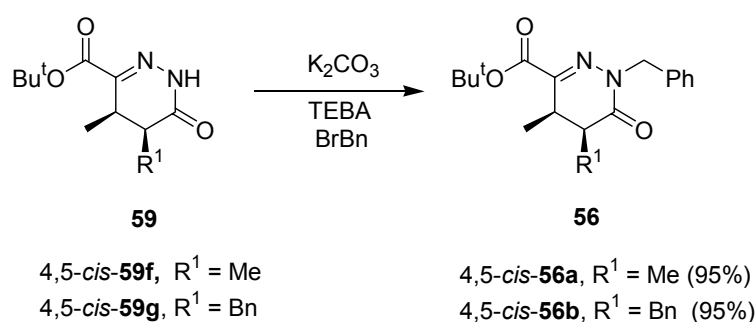
Condiciones de Reacción: NH₂NHBn·2HCl (4 mmol), NaOAc (8 mmol), EtOH / Δ, 24h.

Esquema 47

De acuerdo con este resultado negativo, se planteó una ruta alternativa para la síntesis de los derivados **56** a partir de las *cis*-4,5-dialquil-dihidropiridazinonas **59f-g** mediante la N-alkilación del nitrógeno en posición N-1.

3.3.3.4 N-bencilación de los compuestos **59f-g**

La bencilación del nitrógeno en posición N-1 de los derivados 4,5-*cis*-**59f-g** se llevó a cabo, con excelentes rendimientos, en condiciones de catálisis por transferencia de fase empleando K₂CO₃ como base, TEBA como catalizador, bromuro de bencilo como agente alquilante y acetonitrilo como fase líquida (Esquema 48).

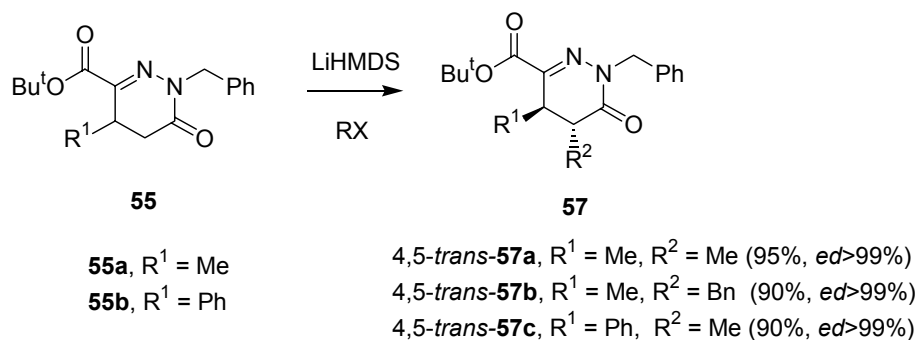


Condiciones de Reacción: i) K₂CO₃ (4 mmol), TEBA (0.4 mmol), MeCN, 15 min.
 ii) BrBn (4 mmol), Δ, 5h

Esquema 48

3.3.3.5 Síntesis de los compuestos 4,5-*trans*-**57**

Con objeto de poder acceder a una estereoquímica relativa *trans* de las 4,5-dialquil-dihidropiridazinonas, se estudió la introducción del sustituyente en C-5 mediante la alquilación de los enolatos de las 4-alkil-dihidropiridazinonas **55** con los derivados halogenados correspondientes. Así, se llevó a cabo la metalación de los precursores **55** mediante el tratamiento con LiHMDS en THF a -78°C y posterior adición del electrófilo, obteniéndose los compuestos 4,5-*trans*-**57** con excelentes rendimientos y elevados excesos diastereoméricos (*e.d.* > 99%) (Esquema 49).



Condiciones de Reacción: i) LiHMDS (2 mmol), THF, -78°C, 90min
 ii) RX (2 mmol), 24h, -78°C-t.a.

Esquema 49

La estereoquímica del centro C-5 está controlada por el grupo R¹ situado en C-4, obteniéndose exclusivamente los isómeros *trans*.

La asignación de la estereoquímica relativa *trans* en los compuestos **57** se llevó a cabo a partir del efecto NOE observado en el espectro de ¹H-RMN de **57a**. De este modo, la saturación de la señal de H5 en el compuesto **57a** ($\delta = 2.48$ ppm, qd, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, 1H) provocó un aumento del 5% en la intensidad de la señal del grupo metilo en posición C-4 ($\delta = 1.09$ ppm, d, $^3J = 7.5$ Hz, 3H) sin que se observara NOE sobre la señal del hidrógeno H4 ($\delta = 2.90$ ppm, qd, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, 1H) (Figura 15).

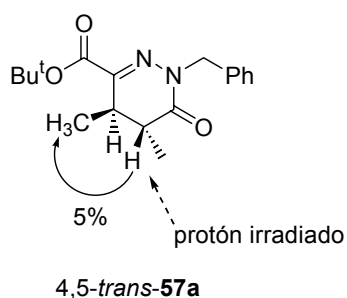


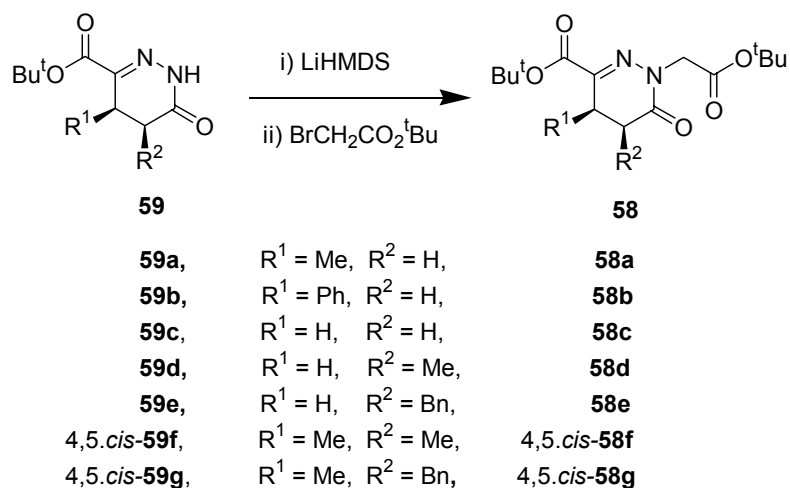
Figura 15

Por otra parte, el valor de la constante de acoplamiento $^3J_{H4-H5}$ observada para el derivado 4,5-*trans*-**57a** ($^3J_{H4-H5} = 1.5$ Hz) es significativamente menor que la previamente encontrada para el compuesto referible 4,5-*cis*-**56a** ($^3J_{H4-H5} = 7.0$ Hz), lo que está de acuerdo

con el análisis conformacional del derivado **59f** anteriormente mencionado (véase el apartado 3.3.3.2 de esta Memoria).

3.3.3.6 N-Alquilación con bromoacetato de *tert*-butilo de los compuestos **59**

La N-alquilación con bromoacetato *tert*-butilo de las dihidropiridazinonas **59** se llevó a cabo empleando LiHMDS como base en disolución de THF a -78°C . De esta forma se llegó a la síntesis de los correspondientes ésteres *tert*-butílicos del ácido 1-*tert*-butoxicarbonilmetil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílicos **58** con buenos rendimientos (Esquema 50). Los resultados se recogen en la Tabla 11.



Condiciones de Reacción: i) LiHMDS (2 mmol), THF, -78°C , 2h
ii) BrCH₂CO₂^tBu (2 mmol), -78°C -t.a., 24h

Esquema 50

Tabla 11. Síntesis de **58**

59	R ¹	R ²	58 (%) ^a
59a	Me	H	58a (90)
59b	Ph	H	58b (90)
59c	H	H	58c (90)
59d	H	Me	58d (90)
59e	H	Bn	58e (90)
4,5- <i>cis</i> - 59f	Me	Me	4,5- <i>cis</i> - 58f (75)
4,5- <i>cis</i> - 59g	Me	Bn	4,5- <i>cis</i> - 58g (90)

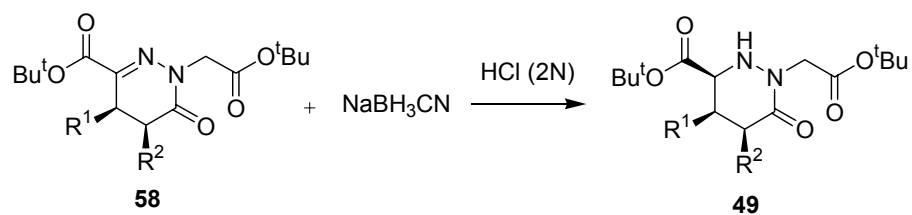
^a Rendimiento en producto aislado

En las condiciones de reacción utilizadas no se observó la racemización de los productos de reacción, ya que el valor de las constantes de acoplamiento de los protones H4-H5 en los compuestos **58** fueron del mismo orden de magnitud que las observadas en sus precursores **59**.

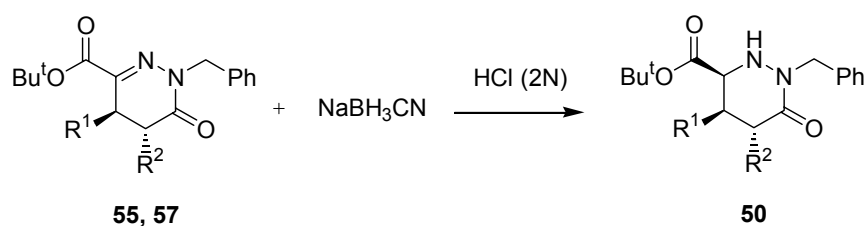
3.3.4 Síntesis de las perhidropiridazinonas 49-54

3.3.4.1 Reducción del enlace C=N de las dihidropiridazinonas

De acuerdo con el análisis retrosintético recogido en el Esquema 24, la siguiente etapa en el desarrollo de la metodología planteada supone la reducción del enlace imínico de las dihidropiridazinonas **55**, **57** y **58** para obtener las perhidropiridazinonas N-alquiladas **49** y **50**. Esta reducción se llevó a cabo empleando NaBH₃CN en medio ácido (pH = 2) (Esquema 51). Los resultados se recogen en las Tablas 12 y 13.



58a,	$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$	3,4-cis-49a
58b,	$R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}$	3,4-cis-49b
58c,	$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}$	49c
58d,	$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$	3,5-cis-49d
58e,	$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Bn}$	3,5-cis-49e
4,5-cis-58f,	$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Me}$	3,4-cis-4,5-cis-49f
4,5-cis-58g,	$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Bn}$	3,4-cis-4,5-cis-49g



55a,	$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$	3,4-cis-50a
55b,	$R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}$	3,4-cis-50b
55c,	$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}$	50c
4,5-trans-57a,	$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Me}$	3,4-cis-4,5-trans-50d
4,5-trans-57b,	$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Bn}$	3,4-cis-4,5-trans-50e
4,5-trans-57c,	$R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Me}$	3,4-cis-4,5-trans-50f

Condiciones de Reacción: NaBH₃CN (30 mmol), HCl (2N) pH = 2, MeOH, t.a., 24h.

Esquema 51

Tabla 12. Síntesis de **49**

Entrada	R ¹	R ²	49 (%) ^a	<i>e.d.</i> (%) ^b
1	Me	H	3,4- <i>cis</i> - 49a (85)	>99
2	Ph	H	3,4- <i>cis</i> - 49b (80)	>99
3	H	H	49c (90)	-
4	H	Me	3,5- <i>cis</i> - 49d (50)	30
5	H	Bn	3,5- <i>cis</i> - 49e (50)	30
6	Me	Me	3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>cis</i> - 49f (80)	>99
7	Me	Bn	3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>cis</i> - 49g (85)	>99

^a Rendimiento en producto aislado

^b Determinado en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción

Tabla 13. Síntesis de **50**

Entrada	R ¹	R ²	50 (%) ^a	<i>e.d.</i> (%) ^b
1	Me	H	3,4- <i>cis</i> - 50a (90)	>99
2	Ph	H	3,4- <i>cis</i> - 50b (85)	>99
3	H	H	50c (95)	-
4	Me	Me	3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>trans</i> - 50d (60)	>99
5	Me	Bn	3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>trans</i> - 50e (60)	>99
6	Ph	Me	3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>trans</i> - 50f (60)	>99

^a Rendimiento en producto aislado

^b Determinado en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción

La presencia de un sustituyente en la posición C-4 resultó totalmente decisiva para controlar el curso estereoquímico de la reducción ya que en todos los casos, para $R^1 \neq H$ se observó la formación de un único diasteroémero (3,4-*cis*, *e.d.* > 99%), mientras que para $R^1 = H$ se originaron los dos diasteroémeros correspondientes (3,5-*cis* y 3,5-*trans*) con un exceso diastereomérico del 30% a favor del *cis* (Tabla 12, entradas 4 y 5).

La asignación de la estereoquímica 3,4-*cis* y 3,5-*cis* de los compuestos **49** se llevó a cabo a partir de los efectos NOE observados en los espectros de 1H -RMN de los derivados **49b**, **49g** y **49d** (Figura 16).

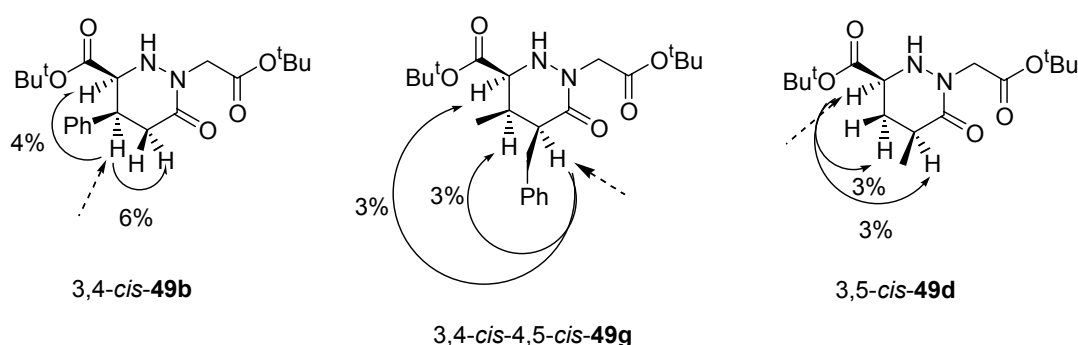


Figura 16

Así la irradiación de la señal del protón H4 del compuesto **49b** ($\delta = 3.66$ ppm, dt, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H), provocó un incremento del 4% de la intensidad de la señal del protón H3 ($\delta = 4.11$ ppm, dd, $^3J = 12.0$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H) y del 6% de la intensidad de la señal correspondiente al protón H5 ($\delta = 2.86$ ppm, dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1H). Por otra parte, la saturación de la señal de H5 en el espectro de 1H -RMN del compuesto **49g** ($\delta = 2.96$ ppm, dt, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H) provocó un aumento en la intensidad de las señales del 3% NOE de H3 ($\delta = 3.87$ ppm, d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H) y del 3% NOE en la señal de H4 ($\delta = 2.29$ - 2.24 ppm, m, 1H). Estos resultados confirman una disposición relativa *cis* de los hidrógenos H3 y H4 del único isómero obtenido del derivado 3,4-*cis*-**49**.

Por último, la irradiación de la señal del protón H3 del compuesto **49d** ($\delta = 3.75$ ppm, m, 1H) provocó un aumento del 3% NOE de la señal del protón de H4 ($\delta = 3.03$ ppm, dd, $^2J = 14.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1H) y de un 3% NOE de la señal de H5 ($\delta = 2.63$ - 2.53 ppm, m, 1H), lo que confirma una disposición relativa *cis* de los protones H3-H5 para los isómeros mayoritarios **49d** y **49e**.

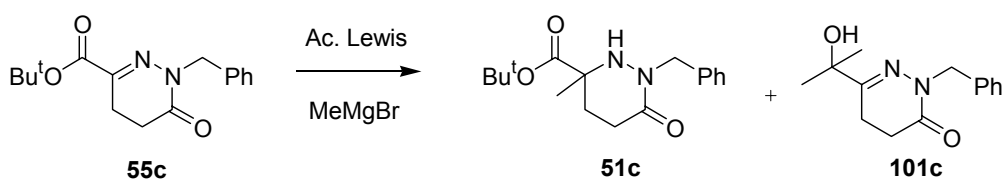
La asignación de la estereoquímica relativa 3,4-*cis* de los derivados **50** se llevó a cabo por comparación de los valores observados para las constantes de acoplamiento $^3J_{\text{H3-H4}}$ de los compuestos mencionados, con el valor de la constante de acoplamiento $^3J_{\text{H3-H4}}$ observado para los sustratos **49**.

3.3.4.2 Adición de nucleófilos carbonados al enlace C=N de los compuestos 55-58.

La adición de C-nucleófilos al doble enlace imínico de las tetrahidropiridazinonas, se realizó utilizando bromuro de metilmagnesio y bromuro de fenilmagnesio en presencia de un ácido de Lewis para conseguir la adición quimioselectividad sobre el C=N sin que se afecte el grupo *tert*-butil éster presente en el carbono C-3.

A. Adición de bromuro de metilmagnesio

Las condiciones de reacción en la adición de bromuro de metilmagnesio se optimizaron tomando el sustrato **55c** como modelo. Se ensayaron BF_3 e $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ como ácidos de Lewis y THF, Et_2O y tolueno como disolventes (Esquema 52, Tabla 14). En casi todos los ensayos se identificó el producto **51c** resultante de la adición del bromuro de metilmagnesio sobre el enlace C=N junto con una proporción variable, en función de las condiciones de reacción utilizadas, del alcohol terciario **101c** resultante del ataque del magnesiano al éster *tert*-butílico.



Condiciones de Reacción: i) Ac. Lewis (1 mmol), $T(^{\circ}\text{C})$, 15 min.
ii) MeMgBr (2 mmol), $T(^{\circ}\text{C})$, 24h.

Esquema 52

Tabla 14. Adición de MeMgBr sobre **55c**

Entrada	Ac. Lewis	T (°C)	Disolvente	55c:51c:101c ^a	51c (%) ^b
1	BF ₃	-78	THF	100:0:0	0
2	BF ₃	-50	THF	20:50:30	40
3	BF ₃	-50	Et ₂ O	100:0:0	0
4	BF ₃	0	Et ₂ O	20:60:20	50
5	BF ₃	-50	Tol	80:20:0	10
6	Yb(OTf) ₃	-50	THF	100:0:0	0
7	Yb(OTf) ₃	-50	Tol	10:75:15	70
8	Yb(OTf) ₃	0	Tol	0:70:30	60

^a Determinado por integración del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción

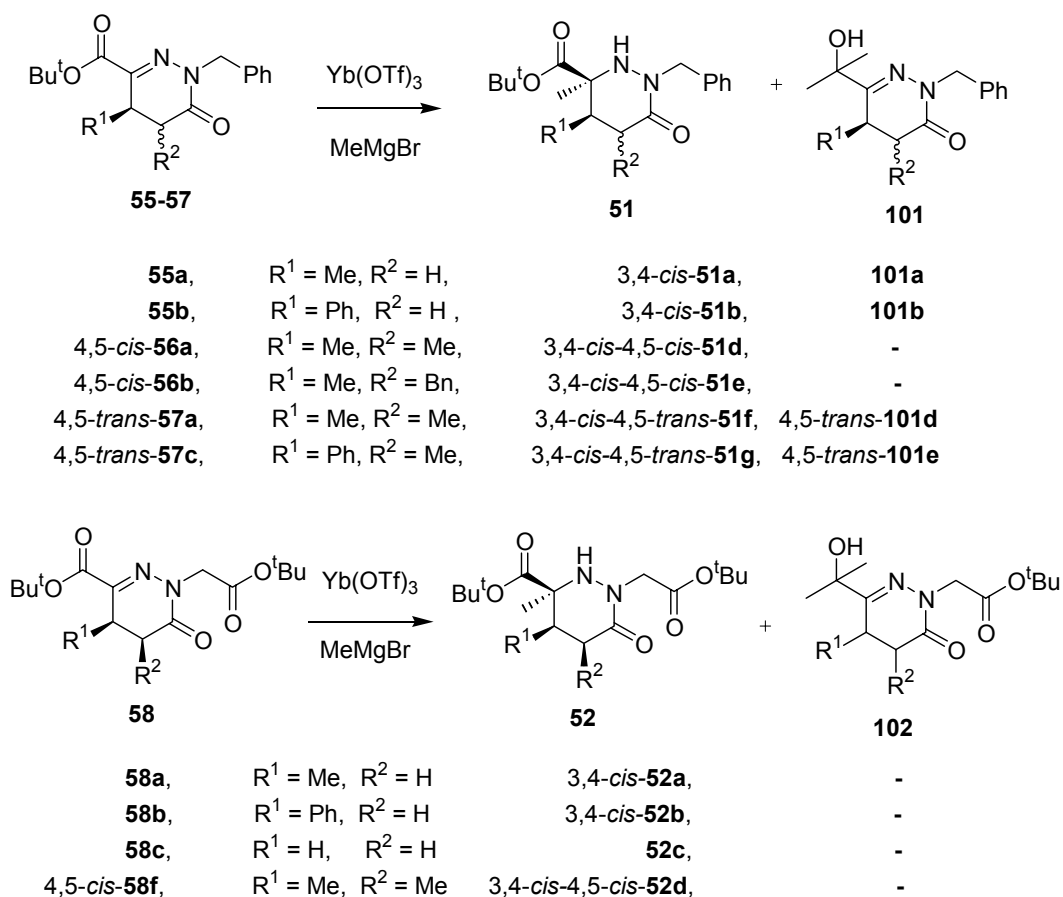
^b Rendimiento en producto aislado

En presencia de BF₃ como ácido de Lewis (entrada 1), en disolución de THF a -78°C, sólo se aisló el producto de partida tras 24 horas de reacción. Para asegurar la coordinación del BF₃ con el producto de partida, se repitió la reacción a una temperatura más alta -50°C (entrada 2), en este caso el análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción puso de manifiesto la formación del producto de adición **51c** sobre el enlace imínico de **55c**, así como del producto de adición sobre el grupo éster *terc*-butililico con formación del correspondiente alcohol terciario **101c**, además del producto de partida sin reaccionar. Para favorecer la coordinación del ácido de Lewis con el sustrato de partida, se disminuyó la polaridad del disolvente, reemplazando el THF por Et₂O (entrada 3). Sin embargo, la solubilidad del producto de partida **55c** en Et₂O a -50°C, resultó ser muy baja lo que dificultó la reacción, mientras que a 0°C (entrada 4) se formó el compuesto **51c** con un rendimiento moderado. En disolución de tolueno (entrada 5), la conversión resultó muy baja.

A la vista de estos resultados poco satisfactorios se reemplazó el ácido de Lewis BF₃ por Yb(OTf)₃ buscando un incremento de la capacidad coordinativa con el grupo imino del sustrato de partida que favoreciese la reacción. Cuando se empleó Yb(OTf)₃ en THF a -50°C (entrada 6) no se observó reacción alguna, recuperándose el producto de partida. Este resultado puede deberse a la coordinación preferencial del Yb(OTf)₃ con el disolvente por lo que se decidió reemplazar el THF por tolueno. A una temperatura de -50°C (entrada 7) se

observó la formación del compuesto **51c** en una elevada proporción (75%) junto con una pequeña proporción del producto inicial **55c** (10%) y del alcohol terciario **101c** (15%). Al aumentar la temperatura hasta 0°C se consiguió la conversión completa del sustrato, si bien se observó un aumento significativo en la proporción del alcohol terciario (30%). Por ello se consideró que las condiciones de reacción óptimas para la síntesis de las 3-metil-dihidropiridazinonas requerían el empleo del triflato de iterbio como ácido de Lewis en tolueno a -50°C.

Las condiciones de reacción optimizadas para el sustrato **55c** se hicieron extensivas al resto de N-alquil-dihidropiridazinonas **55-58** (Esquema 53). Los resultados se recogen en las Tablas 15 y 16.



Condiciones de Reacción: i) Yb(OTf)₃ (1 mmol), tol, -50°C, 15 min.
ii) MeMgBr (2 mmol), tol, -50°C-t.a., 24h.

Esquema 53

Tabla 15. Síntesis de **51**

Entrada	R ¹	R ²	51 (%) ^a	<i>e.d.</i> (%) ^b	101 (%) ^a
1	Me	H	3,4- <i>cis</i> - 51a (70)	>99	101a (10)
2	Ph	H	3,4- <i>cis</i> - 5b (70)	>99	101b (10)
3	Me	Me	3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>cis</i> - 51d (75)	>99	-
4	Me	Bn	3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>cis</i> - 51e (75)	>99	-
5	Me	Me	3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>trans</i> - 51f (55)	>99	4,5- <i>trans</i> - 101d (20)
6	Ph	Me	3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>trans</i> - 51g (55)	>99	4,5- <i>trans</i> - 101e (20)

^a Rendimiento en producto aislado^b Determinado en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción**Tabla 16.** Síntesis de **52**

Entrada	R ¹	R ²	52 (%) ^a	<i>e.d.</i> (%) ^b	102
1	Me	H	3,4- <i>cis</i> - 52a (80)	>99	-
2	Ph	H	3,4- <i>cis</i> - 52b (75)	>99	-
3	H	H	52c (80)	-	-
4	Me	Me	3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>cis</i> - 52d (75)	>99	-

^a Rendimiento del producto aislado^b Determinado en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción

Los derivados **51** y **52** se aislaron como un único diastereómero (*e.d.*>99%) y la estereoquímica relativa de los sustituyentes en posición C-3 y C-4 se estableció a partir de los efectos NOE observados en el espectro de ¹H-RMN de los derivados **51b** y **52d** (Figura 17).

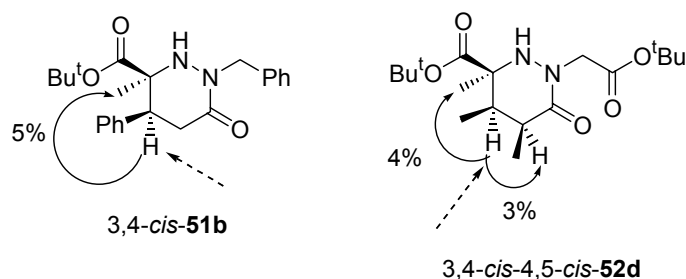


Figura 17

Así, la irradiación de la señal del protón H4 del compuesto **3,4-cis-51b** ($\delta = 3.07$ ppm, dd, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H) provocó un aumento del 5% en la intensidad de la señal del grupo metilo en C-3 ($\delta = 1.26$ ppm, s, 3H). Por otra parte, en la irradiación de la señal del hidrógeno H4 del compuesto **3,4-cis-4,5-cis-52d** ($\delta = 2.18$ - 2.12 ppm, m, 1H) se observó un aumento en la intensidad de la señal del grupo metilo en C-3 ($\delta = 1.45$ ppm, s, 3H) de un 4% y un aumento en la señal de H5 ($\delta = 2.88$ - 2.76 ppm, m, 1H) de un 3% NOE. Estos resultados confirman la orientación relativa *cis* del grupo metilo en C-3 y del hidrógeno en C-4.

Razonablemente, la asignación de la estereoquímica relativa para los compuestos **3,4-cis-51b** y **3,4-cis-4,5-cis-52d** puede extenderse a los restantes términos de la serie, por lo que se puede establecer que la adición del C-nucleófilo sobre el carbono imínico C-3 tiene lugar *anti* respecto del sustituyente en C-4, dando lugar a una estereoquímica *3,4-cis* para dichos compuestos.

En el caso de los sustratos **52** no se obtuvieron los productos de adición sobre el éster *terc*-butílico con la formación del correspondiente alcohol terciario, aislándose únicamente los compuestos de adición sobre el enlace imínico **52**.

Este resultado se puede explicar admitiendo una coordinación simultánea del ácido de Lewis con el átomo de nitrógeno en la posición N-2 y con el oxígeno del éster en la cadena en posición N-1, formándose un intermedio de seis eslabones que favorece la adición nucleófila sobre la imina (Figura 18).

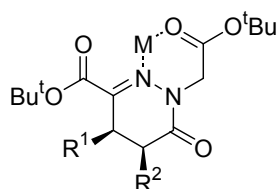
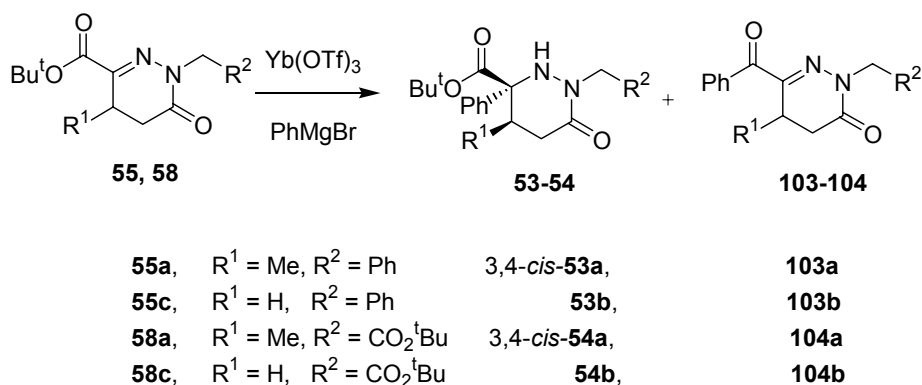
M: Yb(OTf)₃**52**

Figura 18

B. Adición de bromuro de fenilmagnesio

La adición de bromuro de fenilmagnesio sobre el grupo imino de las dihidropiridazinonas (**55** y **58**) tuvo lugar en las mismas condiciones de reacción descritas en el apartado anterior para el bromuro de metilmagnesio. Así, se hicieron reaccionar los derivados **55** y **58** (1 equiv.) con Yb(OTf)₃ (1 equiv.) en disolución de tolueno a -50 °C y adición de bromuro de fenilmagnesio (2 equiv.) (Esquema 54). Los resultados se recogen en la Tabla 17.



Condiciones de reacción: i) Yb(OTf)₃ (1 mmol), tol, -50°C, 15 min.
ii) PhMgBr (2 mmol), tol, -50°C-t.a., 24h.

Esquema 54

Tabla 17. Síntesis de **53** y **54**

Entrada	R ¹	R ²	53-54 (%) ^a	<i>e.d.</i> (%) ^b	103-104 (%) ^a
1	Me	Ph	3,4- <i>cis</i> - 53a (40)	-	103a (25)
2	H	Ph	53b (45)	>99	103b (15)
3	Me	CO ₂ ^t Bu	3,4- <i>cis</i> - 54a (50)	-	104a (20)
4	H	CO ₂ ^t Bu	54b (55)	>99	104b (10)

^a Rendimiento en producto aislado

^b Determinado por integración en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción

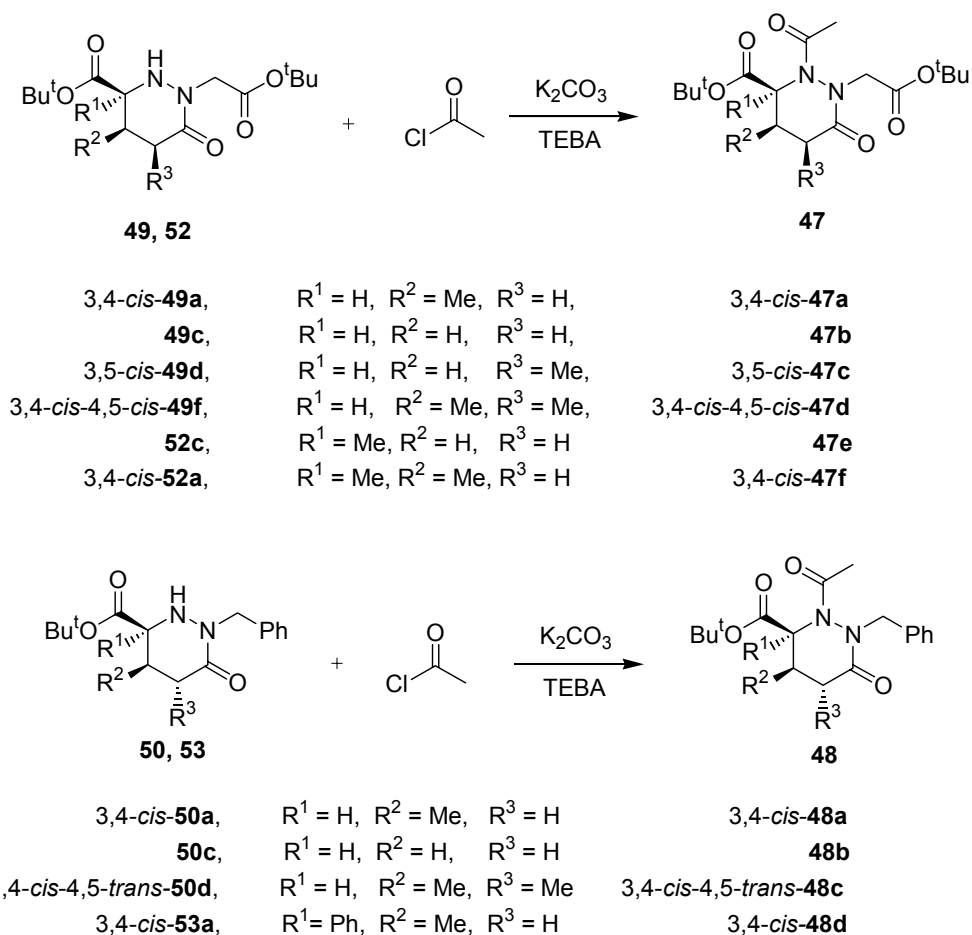
Los resultados recogidos en la Tabla 17 indican que la reacción con bromuro de fenilmagnesio transcurre con unos rendimientos significativamente menores en comparación con la adición de bromuro de metilmagnesio. Esta disminución del rendimiento se debe a la mala quimioselectividad de la reacción. No obstante, la diastereoselectividad de la reacción transcurre con excelentes excesos diastereoméricos (99%). Cabe destacar que la adición nucleófila sobre el éster *terc*-butílico tiene lugar con formación de la correspondiente cetona.

Con objeto de mejorar el rendimiento de la reacción, se realizaron diversos ensayos variando la temperatura (-78°C, -20°C, 0°C y t.a.), el ácido de Lewis (BF₃), el disolvente (THF, Et₂O) y el C-nucleófilo (PhLi), sin que se observara en ningún caso una mejora de los resultados conseguidos en las condiciones de reacción previamente utilizadas (BrMgPh, Yb(OTf)₃, tolueno, -50°C).

3.3.5 Síntesis de las N-acetilperhidropiridazinonas 47 y 48

De acuerdo con el análisis retrosintético recogido en el Esquema 24, la última etapa clave de la metodología sintética planteada supone la acetilación del nitrógeno N-2 de los compuestos **49-54** para la síntesis de las N-acetilperhidropiridazinonas **47** y **48**.

La acilación del nitrógeno se llevó a cabo con cloruro de acetilo en condiciones de catálisis por transferencia de fase, empleando carbonato potásico como base, TEBA como catalizador y acetonitrilo como disolvente. De esta forma se sintetizaron las correspondientes N-acetilperhidropiridazinonas **47** y **48** sustituidas (Esquema 55). Los resultados se muestran en las Tablas 18 y 19.



Condiciones de reacción: i) K_2CO_3 (4 mmol), TEBA (0.4 mmol), MeCN, 15 min,
ii) $ClCOCH_3$ (4 mmol), Δ , 5h

Esquema 55

Tabla 18. Síntesis de 47

R ¹	R ²	R ³	47 (%) ^a
H	Me	H	3,4- <i>cis</i> -47a (85)
H	H	H	47b (85)
H	H	Me	3,5- <i>cis</i> -47c (75)
H	Me	Me	3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>cis</i> -47d (75)
Me	H	H	47e (90)
Me	Me	H	3,4- <i>cis</i> -47f (90)

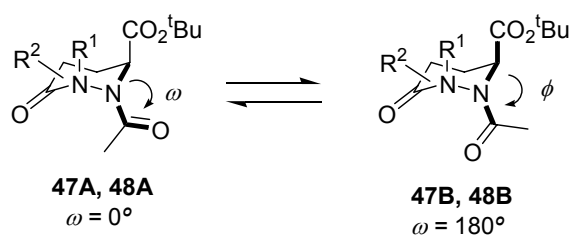
^a Porcentaje en producto aislado

Tabla 19. Síntesis de 48

R ¹	R ²	R ³	48 (%) ^a
H	Me	H	3,4- <i>cis</i> -48a (80)
H	H	H	48b (85)
H	Me	Me	3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>trans</i> -48c (80)
Ph	Me	H	3,4- <i>cis</i> -48d (80)

^a Porcentaje en producto aislado

De cara al potencial empleo de las perhidropiridazinonas como miméticos de prolina, se realizó un análisis conformacional para conocer la geometría óptima de los ángulos ϕ y ω en los compuestos N-acetilperhidropiridazinonas **47** y **48** (Esquema 56).



Esquema 56

Con objeto de evaluar la influencia del tipo de sustitución y de la estereoquímica de los compuestos N-acetil-perhidropiridazinonas, se realizó un análisis conformacional simplificado tomando como modelos los compuestos **105-110** (Figura 19).

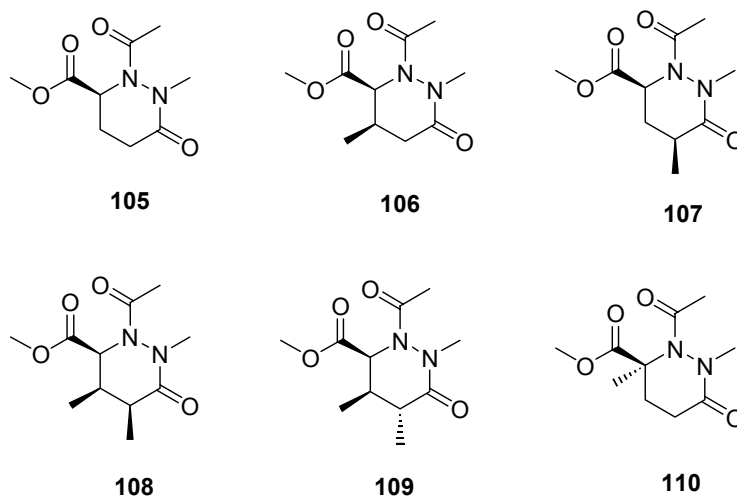


Figura 19

Para cada uno de los compuestos modelo **105-110**, se realizó una estimación por mecánica molecular (MM+) de las geometrías aproximadas de los posibles conformeros. Dichas estructuras se emplearon posteriormente como conformaciones de partida para llevar a cabo un cálculo semiempírico del tipo PM3.

Por tanto, en primer lugar se llevó a cabo la minimización energética (MM+) del compuesto **105** en una conformación ω -A ($\omega = 0^\circ$), lo que dio lugar a un anillo ciclohexánico en forma de pseudo-silla, en el que cada uno de los sustituyentes en las posiciones N-1, N-2 y C-3 adoptaban una disposición pseudoaxial o pseudoecuatorial, dando lugar, por consiguiente a ocho conformeros diferentes. De manera análoga, se llegó a otros ocho conformeros a partir del compuesto **105** en una conformación ω -B ($\omega = 180^\circ$). Por último, cada uno de estos conformeros (dieciséis en total, en dos conjuntos de ocho) fue sometido a una minimización energética utilizando el método semiempírico PM3.

Este mismo procedimiento se repitió para cada uno de los compuestos **106-110**.

El resultado de la minimización de tipo PM3 mostró la similitud de un buen número de los conformeros de partida. Los restantes diferían, además de en su energía, en el valor del ángulo ϕ para una conformación (ω -A o ω -B) determinada. Los resultados se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20

Entrada	Conformación	ΔH_f (kcal/mol)	ϕ	ω
1	ω -105A (I)	-144.0	-140°	21°
2	ω -105A (II)	-142.2	-153°	12°
3	ω -105A (III)	-143.6	-109°	-30°
4	ω -105B (I)	-141.4	-143°	-179°
5	ω -105B (II)	-140.7	-158°	-171°
6	ω -105B (III)	-142.9	-136°	-131°
7	ω -106A (I)	-148.7	-140°	20°
8	ω -106A (II)	-147.1	-95°	8°
9	ω -106B (I)	-146.3	-143°	-179°
10	ω -106B (II)	-144.8	-111°	-147°
11	ω -107A (I)	-148.1	-141°	15
12	ω -107B (I)	-145.1	-147°	-165
13	ω -108A (I)	-148.8	-136°	20°
16	ω -108A (II)	-150.9	-95°	10°
17	ω -108B (I)	-146.2	-137°	177°
18	ω -108B (II)	-148.7	-109°	-149°
19	ω -109A (I)	-153.3	-140°	15°
20	ω -109A (II)	-150.9	-94°	10°
21	ω -109B (I)	-151.3	-142°	-142°
22	ω -109B (II)	-148.3	-105°	-153°
23	ω -110A (I)	- 144.09	- 154°	- 43°
24	ω -110A (II)	- 144.15	- 154°	- 24°
25	ω -110A (III)	- 143.55	46°	- 4°
26	ω -110A (IV)	- 142.98	- 116°	-57°

Así, para el compuesto **105** en su conformación ω -**A**, se llegó a tres conformémeros de mínima energía (entradas 1-3) cuya diferencia energética ($\Delta\Delta H^\circ$) resultó inferior a 2 kcal/mol. Un resultado análogo se obtuvo cuando se partió del compuesto **105** en su conformación ω -**B** (entradas 4-6).

Por el contrario, cuando el átomo de hidrógeno H4 del compuesto **105** se reemplazó por un metilo en **106** (entradas 7-10) se llegó sólo a dos conformémeros de mínima energía para los compuestos ω -**106A** y ω -**106B**, si bien su diferencia energética siguió siendo inferior a 2 kcal/mol. Sin embargo, cuando se funcionalizó la posición C-5 en el compuesto **105**, se obtuvo un único mínimo energético tanto para ω -**107A** (entrada 11) como para ω -**107B** (entrada 12), con la particularidad adicional de una diferencia energética entre ambos conformémeros de 2.98 kcal/mol, lo cual se corresponde con una proporción del 98% de la conformación ω -**107A** en su equilibrio con ω -**107B**.

Por otra parte, la sustitución de H4 y de H5 por grupos metilo, en una disposición relativa *cis* o *trans*, dio lugar a los compuestos **108** y **109** respectivamente. En el caso de **108** (entradas 13-18), la conformación ω -**A** se vio favorecida sobre la ω -**B**, y adicionalmente, el conformémero ω -**108A (II)** ($\phi = -95^\circ$) se vio favorecido sobre ω -**108A (I)**, presentando una diferencia energética que se corresponde con una proporción en equilibrio ω -**108A (I): ω -108a (II)** de 2:98. De manera análoga, los conformémeros ω -**a** se vieron favorecidos sobre los ω -**b** en el caso del compuesto **109** (entradas 19-22). Sin embargo, al contrario que en el caso anterior, la conformación ω -**109A (I)** ($\phi = -140^\circ$) presentó una entalpía de formación menor que la ω -**109A (II)** correspondiéndose con una proporción en equilibrio ω -**109A (I): ω -109A (II)** de 98:2.

Por último, la presencia de un metilo en posición C-3 se tradujo en cuatro conformaciones preferidas para el compuesto ω -**110A** (entradas 23-26) con energías muy próximas pero con ángulos ϕ considerablemente diferentes.

En conclusión, los resultados del estudio conformacional sugieren que los compuestos **105-110** muestran una preferencia por una geometría ω -**A** ($\omega = 0^\circ$) y pueden inducir giros conformacionales de diferentes amplitudes (ángulo ϕ) en función tanto del tipo de sustitución como de la estereoquímica de los sustituyentes en el anillo de perhidropiridazinona. Así, los resultados más significativos son los encontrados para los compuestos monosustituídos en C-5 y los disustituídos en C-4 y C-5. Para los compuestos **107**, monosustituído en C-5, y **109**, disustituído en posición C-4 y C-5 con una disposición relativa *trans*, mostraron un valor de $\phi = 140-141^\circ$ para el conformémero con menor entalpía de formación, destacando la diferencia

de energía de 2.98 kcal/mol entre los conformeros **107A** y **107B**. Por el contrario, el disustituido en C-4 y C-5 **108**, con una disposición relativa *cis*, el conformero con menor energía de formación fue el que correspondió a un valor de $\phi = 95^\circ$.

En el caso de los compuestos **47** y **48**, no se han observado significativas modificaciones de estos resultados respecto del ángulo ϕ ó ω cuando se ha reemplazado el grupo metilo de N-1 por CH₂Ph ó CH₂CO₂^tBu, ni tampoco al sustituir los grupos metilos en posición C4 ó C5 por Ph o CH₂Ph respectivamente.

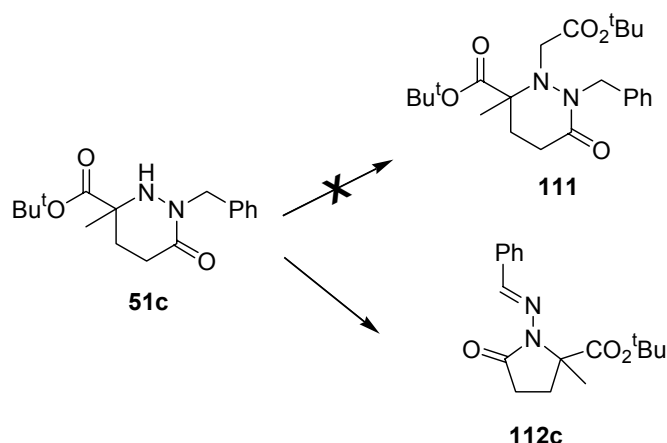
Estos resultados sugieren que los derivados OPCAs **49-54** pueden considerarse como compuestos análogos de la prolina conformacionalmente rígidos, y por lo tanto podrían utilizarse como elemento estructural en el control de la geometría del giro β en la cadena peptídica.⁷³

3.3.6 Síntesis diastereoselectiva de α -metilpiroglutamatos

3.3.6.1 Síntesis de α -metilpiroglutamatos N-protegidos

En el transcurso de la alquilación del nitrógeno en posición N-1 del compuesto **51c** se pudo constatar que su tratamiento con LiHMDS (2 equiv.) en disolución de THF conducía, tras captura electrófila con bromoacetato de *terc*-butilo, en lugar de al esperado sustrato **111**, a un nuevo compuesto identificado como el α -metilpiroglutamato N-protegido **112c**, que fue aislado con un 45% de rendimiento (Esquema 57).

⁷³ Álvarez-Ibarra, C.; Csáký, A. G.; Gómez de la Oliva, C. *J. Org. Chem.* (en prensa).



Condiciones de Reacción: i) $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NH}$ (2 mmol) + BuLi (2 mmol), THF, 0°C , 1h.
 ii) **51c** (1 mmol), THF, -78°C , 2h.
 iii) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$ (2 mmol), -78°C -t.a., 24h.

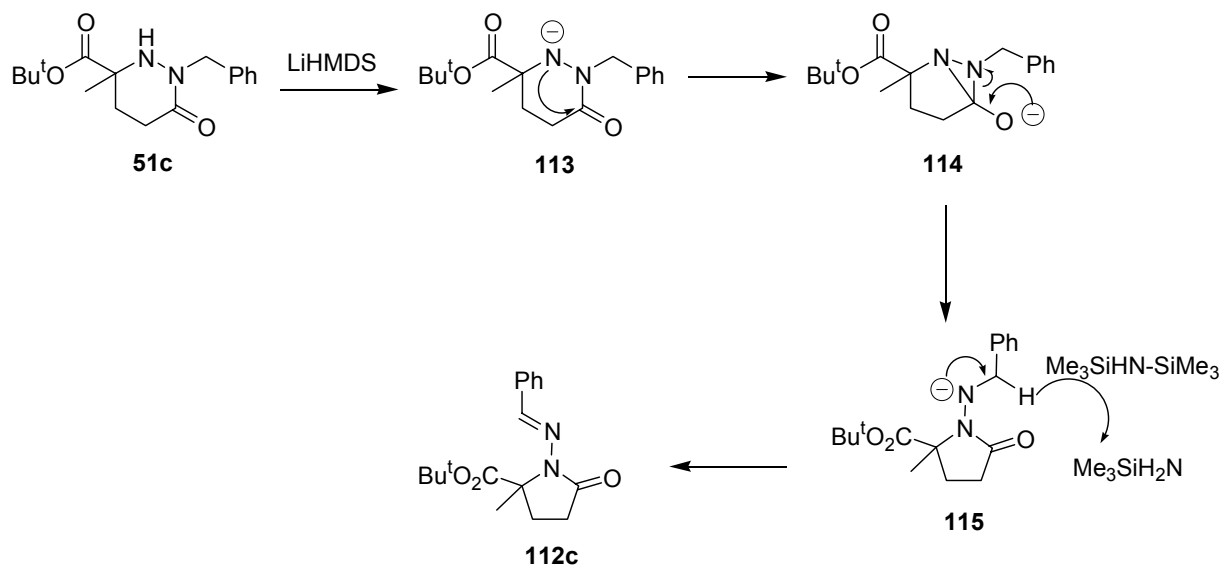
Esquema 57

El compuesto **112c** fue identificado por sus datos espectroscópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. Así, las señales más importantes de ^1H -RMN fueron un singlete a 9.35 ppm asignado al hidrógeno de la imina, un multiplete a 2.54-2.45 ppm asignados a los protones H3, dos multipletes a 2.24-2.20 ppm y 1.96-1.85 ppm correspondientes a los protones H4 del anillo de pirrolidina, un singlete a 1.53 ppm correspondiente al metilo y un singlete a 1.37 ppm asignado a los metilos del éster *tert*-butílico. Por su parte, en el espectro de ^{13}C -RMN se observaron dos señales a 172.3 y 172.0 ppm asignables a los dos grupos carbonilo, una señal a 154.1 ppm correspondiente al grupo imino y otra señal a 62.8 ppm correspondiente al carbono C-2 del ciclo.

A la vista de este resultado, y con el objetivo de mejorar el rendimiento obtenido, se llevó a cabo la reacción aumentando la cantidad de base (4 equivalentes) y de electrófilo (4 equivalentes) observándose un incremento del rendimiento hasta el 85 %.

Por otra parte, se llevaron a cabo dos ensayos adicionales para optimizar las condiciones de reacción. El primero fue la reacción en ausencia de bromoacetato de *tert*-butilo, obteniéndose el compuesto **112c** con un 85% de rendimiento. Por lo tanto, la reacción transcurre por acción del LiHMDS sin que sea necesaria la presencia del electrófilo. El segundo ensayo fue un cambio de base, optándose por LDA. Sin embargo, no se observó la formación del compuesto **112c** sino que se aisló el producto de partida sin reaccionar. Por tanto, la reacción transcurre únicamente en presencia de una alta concentración de LiHMDS.

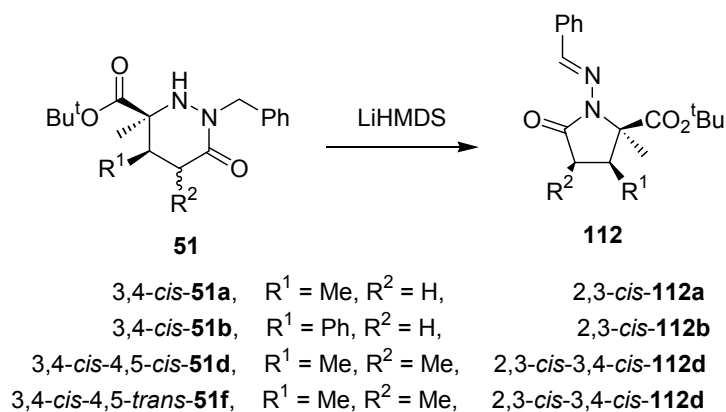
Consecuentemente, la formación del compuesto **112c** a partir de **51c** en las condiciones de reacción anteriormente mencionadas pudo justificarse de acuerdo con las transformaciones recogidas en el Esquema 58. La reacción comienza con la abstracción del hidrógeno en posición N-2 por acción de la base para originar el intermedio **113**, el cual mediante una adición intramolecular sobre el grupo carbonilo en posición C-6 genera el intermedio **114**, que libera la tensión anular del anillo de tres miembros transformándose en el intermedio **115**. Dicho intermedio evoluciona hasta **112c** por reducción del enlace N-Si del HMDS.⁷⁴



Esquema 58

A continuación se extendió la reacción utilizando como sustratos las 3-metilperhidropiridazinonas **51**, en disolución de THF a -78°C , con LiHMDS (4 equiv.) como base, obteniéndose los correspondientes α -metilpiroglutamatos N-protegidos **112** con excelentes rendimientos (Esquema 59). Los resultados se muestran en la Tabla 21.

⁷⁴Ojima, I.; Vidal, E. S. *Organometallic* **1999**, *18*, 5103.



Condiciones de reacción: i) [(CH₃)₃Si]₂NH (4 mmol) + BuLi (4 mmol), THF, 0°C, 1h.
 ii) **51** (1 mmol), THF, -78°C-t.a., 24h,

Esquema 59

Tabla 21. Síntesis de **112**

Entrada	51	R ¹	R ²	112 (%) ^a	<i>e.d.</i> (%) ^b
1	3,4- <i>cis</i> - 51a	Me	H	2,3- <i>cis</i> - 112a (85)	-
2	3,4- <i>cis</i> - 51b	Ph	H	2,3- <i>cis</i> - 112b (80)	-
3	3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>cis</i> - 51d	Me	Me	2,3- <i>cis</i> -3,4- <i>cis</i> - 112d (60)	70
4	3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>trans</i> - 51f	Me	Me	2,3- <i>cis</i> -3,4- <i>cis</i> - 112d (60)	70

^a Rendimiento en producto aislado

^b Determinado por integración en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción

En las condiciones de reacción empleadas se observó la epimerización de la posición C-4,⁷⁵ obteniéndose el compuesto 2,3-*cis*-3,4-*cis*-**112d** tanto a partir de 3,4-*cis*-4,5-*cis*-**51d** como de 3,4-*cis*-4,5-*trans*-**51f** (entradas 3 y 4) con un exceso diasterómico del 70% en ambos casos.

Por último se procedió a irradiar (Figura 20) el grupo metilo en posición C-2 del compuesto 2,3-*cis*-**112b** ($\delta = 1.72$ ppm, s, 3H), observando un aumento del 3% NOE en la señal del protón H3 ($\delta = 3.49$ ppm, dd, ³*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 11.0 Hz, 1H). Resultado que

⁷⁵ Acevedo, C. M.; Kogut, E. F.; Lipton, M. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6353.

confirma la disposición relativa *cis* del grupo metilo en posición C-2 y el hidrógeno en posición C-3.

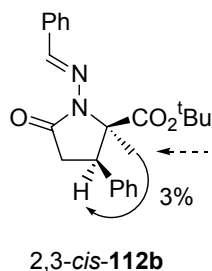


Figura 20

3.3.6.2 Reducción del enlace N-N. Síntesis de α -metilpiroglutamatos 116

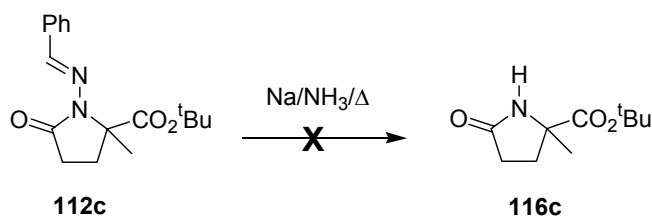
A continuación se llevaron a cabo distintos ensayos para proceder a la reducción del enlace N-N de los derivados **112** para la síntesis final de α -metilpiroglutamatos **116**. Se ensayaron tres métodos reductores: Na/NH₃/Δ; NH₂NH₂·H₂O (80%)/Pd-C (10%) y Ni Raney/EtOH/Δ.

A. Na/NH₃

Uno de los métodos más comunes para la reducción del enlace N-N consiste en la disolución del producto de partida en amoníaco a - 50°C y adición posterior de sodio, manteniendo la reacción con agitación a reflujo.⁷⁶ En nuestro caso, este procedimiento se tradujo en la recuperación del producto de partida, sin observarse la obtención del compuesto **116c** (Esquema 60).

⁷⁶

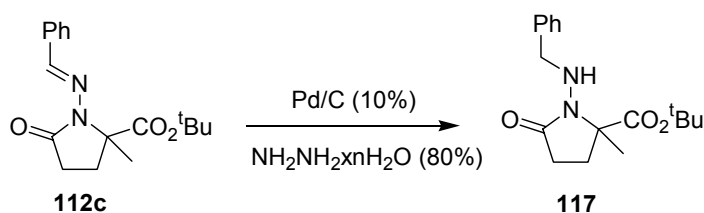
(a) Kemp, D. S.; Sidell, M. D.; Shortridge, T. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4473; (b) Forrest, A. K.; Schimdt, R. R.; Huttner, G.; Jibril, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1984**, 1981; (c) Mellor, J. M.; Smith, N. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1984**, 2927; (d) Matsuyama, H.; Kobayashi, M.; Wasserman, H. H. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1.



Esquema 60

B. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \times n\text{H}_2\text{O}$ (80%)/Pd-C (10%)

En el segundo ensayo de reducción se procedió a la disolución del compuesto **112c** en metanol en presencia de Pd sobre carbono e hidrato de hidracina⁷⁷ (Esquema 61). Sin embargo, en estas condiciones de reacción se obtuvo el producto correspondiente a la reducción del enlace imínico.

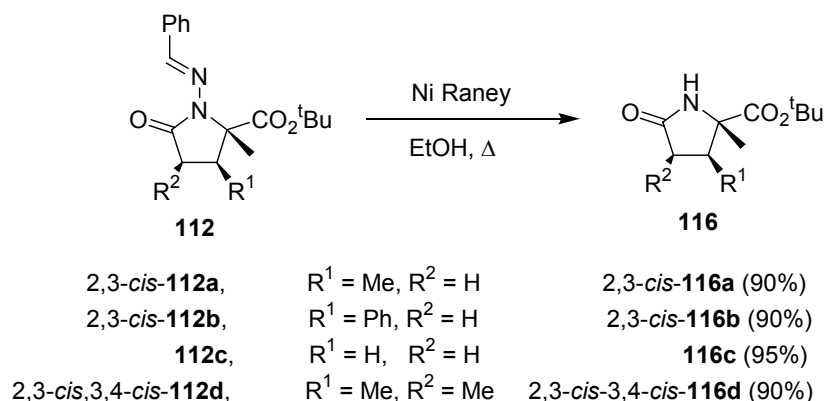


Esquema 61

C. Ni Raney/EtOH/ Δ

Por último se procedió al tratamiento de los compuestos **112** con Ni Raney en etanol a reflujo obteniéndose los α -metilpiroglutamatos pretendidos **116** con muy buenos rendimientos (Esquema 62).

⁷⁷ Bieg, T.; Szeja, W. *Chemical Rev.* **1986**, 317.



Esquema 62

Por consiguiente, esta ruta constituye un nuevo método de síntesis de derivados del ácido α -metil-pirrolidínico funcionalizado en las posiciones C-3 y C-4, con estereoquímica relativa 2,3-*cis* y 3,4-*cis*.

Por último, hay que destacar la importancia de los ácidos pirrolidínicos funcionalizados ya que han mostrado una elevada versatilidad sintética en la preparación de derivados del ácido kaínico, de numerosos productos naturales, de aminoácidos no naturales, de pirrolidinas sustituidas, derivados del ácido glutámico y derivados de la prolina.⁷⁸

⁷⁸ Véase por ejemplo: (a) Oppolzer, W.; Thirring, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4978; (b) Nagamitsu, T.; Sunazuka, T.; Tanaka, H.; Omura, S.; Sprengeler, P.A.; Smith III, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3584; (c) Braña, M. F.; Garranzo, M.; Pérez-Castells *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6569; (d) Soloshonoko, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12045; (e) Najera, C.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2245; (f) Soloshonoko, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2172; (g) Merino, P.; Anoro, S.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T.; Tuñón, V. J. *Org. Chem.* **2000**, *65*, 1590.

3.4 Conclusiones

- ✓ En este tercer capítulo se ha desarrollado una nueva metodología sintética de N-acetilperhidropiridazinonas **47** y **48**, que pueden considerarse como compuestos análogos de N-acetilprolinas conformacionalmente restringidas, y por lo tanto utilizarse como elemento estructural en el control de la geometría del giro β en una cadena peptídica.
- ✓ La ruta sintética desarrollada ha permitido la obtención del anillo de perhidropiridazinona sustituida tanto en posición C3 como C4 y C5, con una disposición relativa 3,4-*cis*, 4,5-*cis* y 4,5-*trans* de los sustituyentes. Cabe destacar que en todos los casos los rendimientos de las reacciones fueron buenos o muy buenos, resolviéndose las dificultades encontradas de manera satisfactoria.
- ✓ Se ha desarrollado un estudio conformacional de manera simplificada, tomando como modelo los compuestos **105-110** referibles de los derivados **47** y **48**. Dicho estudio pone de manifiesto que los compuestos muestran una preferencia por una geometría ω -**A** ($\omega = 0^\circ$) frente a la disposición ω -**B** ($\omega = 180^\circ$), y pueden inducir giros conformacionales de diferentes amplitudes (ángulo ϕ) en función tanto del tipo de sustitución como de la estereoquímica de los sustituyentes del anillo de perhidropiridazinona.
- ✓ Adicionalmente se han sintetizados α -metilpiroglutamatos **116** sustituidos en posición C3 y C4 con una estereoquímica relativa de los sustituyentes 2,3-*cis* y 3,4-*cis*.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Materiales y Métodos

Los reactivos cuya síntesis no se describe en esta Memoria son productos de las firmas comerciales Aldrich, Fluka o Sigma.

Tanto los disolventes como los productos de partida de origen comercial fueron purificados según procedimientos habituales.⁸¹ Los disolventes anhidros fueron destilados inmediatamente antes de su empleo bajo atmósfera inerte, con sodio como desecante y en presencia del cetilo de la benzofenona como indicador.

Todas las operaciones con compuestos inestables al aire o a la humedad se llevaron a cabo con material previamente secado en estufa a 120°C, y enfriados bajo presión de Ar.⁸²

Las cromatografías en columna se efectuaron sobre Silicagel 60 Merck, con un grado de actividad II-III según la escala de Brockmann. La evolución de las reacciones se siguió mediante cromatografía en capa fina, empleándose cromatofolios Al de Silicagel 60 F₂₅₄ Merck. Los productos de reacción se detectaron por medio de luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) o utilizando como disolución reveladora ácido fosfomolibdico (disolución de ácido fosfomolibdico H₃MoO₁₂PO₄ al 50% en EtOH).

Los espectros de IR recogidos en este trabajo se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 781, se indican las bandas más características en cm⁻¹.

Los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN, realizados en equipos Bruker AC200 (200 MHz y 50.5 MHz) y Bruker Advance 300 (300 MHz y 75 MHz) en disolución de CDCl₃ (grado de deuteración >98%) empleando TMS como referencia interna, se describen en ppm indicando en los casos procedentes la constante de acoplamiento en Hz. La asignación de las señales de ¹³C-RMN se ha llevado a cabo mediante la comparación de los desplazamientos químicos calculados con los observados, y en los que haya sido necesario, mediante el registro de los espectros con la secuencia de pulsos DEPT-135.

Los puntos de fusión se han determinafos en un aparato electrónico digital Gallenkamp en capilares abiertos y están sin corregir.

Los microanálisis se han realizado en la Facultad de farmacia (UCM).

Los espectros de masas se han registrado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas (UCM) en un espectrómetro HP 5989 A.

⁸¹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purificación of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford 1996, 4a. Ed.

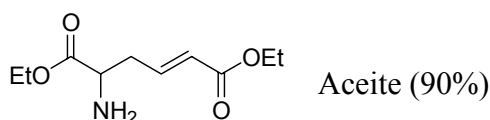
⁸² Martínez Grau, M. A.; Csáký, A. G. *Técnicas Experimentales en Síntesis Orgánica*, Editorial Síntesis: Madrid, 1998

4.2 Síntesis de los compuestos recogidos en el *Capítulo 2*

4.2.1 Síntesis de α -alquil- γ,δ -dideshidro- α -aminoadipatos 13.

Sobre una disolución de **40** (0.406 mmol) en AcOH (6.8 mL) a 0°C, se adicionó Zn (685 mg, 10.5 mmol) en tres porciones con un intervalo de 5 minutos. La disolución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre celita y el sólido resultante se lavó con Et₂O. El filtrado se diluyó en agua (10 mL) y se enfrió a 0°C, neutralizando la disolución con NaOH 10M (11 mL) hasta alcanzar un pH de 12. Se extrajo con éter etílico (3 × 10 mL) y el conjunto de extractos orgánicos secaron sobre MgSO₄. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, se obtuvo un aceite que fue purificado por cromatografía en columna, empleando hexano-acetato de etilo (80:20) como eluyente.

(*E*)-5-amino-2-hexenodioato de dietilo, **13a**



IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3394, 1716, 1656

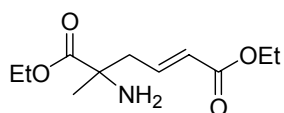
¹H-RMN δ (ppm): 6.84 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, H3), 5.85 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H2), 4.13 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 4.12 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 3.53 (1H, dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, H5), 2.66-2.35 (2H, m, H4), 1.55 (2H, s, NH₂), 1.22 (6H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 175.0 (CO), 165.0 (CO), 143.5 (C3), 124.4 (C2), 61.1 (CH₂O), 60.3 (CH₂O), 53.5 (C5), 37.4 (C4), 14.1 (CH₃), 14.1 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₀H₁₇NO₄

Calculado: C 55.80, H 7.96, N 6.51

Encontrado: C 55.90, H 7.93, N 6.53

(E)-5-amino-5-metil-2-hexenodioato de dietilo, 13b

Aceite (85%)

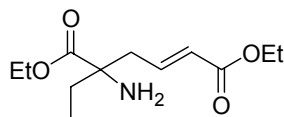
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3390, 1718, 1652

¹H-RMN δ (ppm): 6.80 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, H3), 5.83 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H2), 4.12 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 4.11 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 2.56 (1H, ddd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H4), 2.37 (1H, ddd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H4), 2.17 (3H, s, H1'), 1.60 (2H, s, NH₂), 1.21 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.14 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 168.9. (CO), 166.0 (CO), 143.0 (C3), 125.2 (C2), 61.3 (CH₂O), 60.3 (CH₂O), 57.4 (C5), 43.3 (C4), 17.1 (C1'), 14.2 (CH₃), 14.2 (CH₃).

C₁₁H₁₉NO₄**Análisis elemental:** Calculado: C 57.62, H 8.35, N 6.1

Encontrado: 57.69, H 8.34, N 6.17

(E)-5-amino-5-etil-2-hexenodioato de dietilo, 13c

Aceite (85%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3387, 3305, 1716, 1654

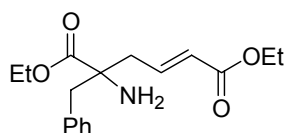
¹H-RMN δ (ppm): 6.79 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, H3), 5.83 (1H, d, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, H2), 4.13 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 4.11 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 2.60 (1H, dd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, H4), 2.38 (1H, dd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, H4), 1.95-1.45 (4H, m, H1', NH₂), 1.22 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.21 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃), 0.81 (3H, t, $^3J = 7.5$ Hz, C2').

¹³C-RMN δ (ppm): 165.9. (CO), 165.9 (CO), 143.0 (C3), 125.2 (C2), 61.3 (CH₂O), 61.1 (C5), 60.3 (CH₂O), 42.1 (C4), 29.7 (C1'), 14.2 (CH₃), 14.2 (CH₃), 8.1 (C2').

Análisis elemental: C₁₂H₂₁NO₄

Calculado: C 59.24, H 8.70, N 5.76

Encontrado: C 59.13, H 8.90, N 5.89

(E)-5-amino-5-bencil-2-hexenodioato de dietilo, 13d

Aceite (90%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3315, 1714, 1656

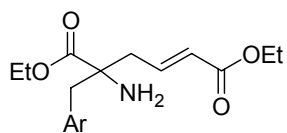
¹H-RMN δ (ppm): 7.23-7.05 (5H, m, H_{aromáticos}), 6.80 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, H3), 5.86 (1H, d, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, H2), 4.11 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 4.10 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 3.12 (1H, d, $^2J = 13.0$ Hz, H1'), 2.75 (1H, d, $^2J = 13.0$ Hz, H1'), 2.72 (1H, dd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, H4), 2.41 (1H, dd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, H4), 1.73 (2H, s, NH₂), 1.21 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz), 1.19 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz).

¹³C-RMN δ (ppm): 174.2 (CO), 164.9 (CO), 141.6 (C3), 134.7, 129.0, 127.5, 126.2 (C_{aromáticos}), 124.5 (C2), 60.7 (C5), 60.4 (CH₂O), 59.4 (CH₂O), 44.8 (C1'), 41.6 (C4), 13.2 (CH₃), 13.2 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₇H₂₃NO₄

Calculado: C 66.86, H 7.59, N 4.59

Encontrado: C 67.01, H 7.38, N 4.50

(E)-5-amino-5-(p-bromobencil)-2-hexenodioato de dietilo, 13eAr: *p*-bromofenilo

Aceite (85%)

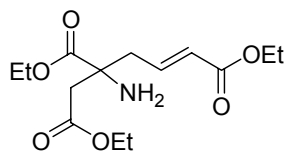
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3381, 1716, 1656

¹H-RMN δ (ppm): 7.36 (2H, d, $^3J = 8.5$ Hz, H_{3'}), 7.34 (2H, d, $^3J = 8.5$ Hz, H_{2'}), 6.78 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, H3), 5.86 (1H, d, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, H2), 4.11 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 4.10 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 3.07 (1H, d, $^2J = 13.5$ Hz, H1'), 2.70 (1H, d, $^2J = 13.5$ Hz, H1'), 2.71 (1H, dd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, H4), 2.40 (1H, dd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, H4), 1.96 (2H, s, NH₂), 1.21 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz), 1.20 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz).

¹³C-RMN δ (ppm): 175.0 (C3O), 165.8 (CO), 142.2 (C3), 134.7 (C1'), 131.7 (C3'), 131.5 (C2'), 125.7 (C2), 121.3 (C4'), 61.5 (CH₂O), 60.4 (C5), 60.4 (CH₂O), 45.0 (C1'), 42.5 (C4), 14.2 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₇H₂₂BrNO₄
 Calculado: C 53.14, H 5.77, N 3.65
 Encontrado: C 53.10, H 5.79, N 3.70

(E)-5-amino-5-etoxicarbonil-2-heptenodioato de dietilo, 13f



Aceite (90%)

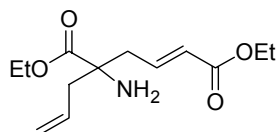
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3383, 1728, 1656

¹H-RMN δ (ppm): 6.77 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, H3), 5.82 (1H, d, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, H2), 4.13 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 4.12 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 4.07 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 2.88 (1H, d, $^2J = 16.5$ Hz, H6), 2.50-2.37 (3H, m, H6, H4), 1.88 (2H, s, NH₂), 1.22 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.20 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.18 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 170.3 (CO), 170.0 (CO), 164.7 (CO), 140.5 (C3), 124.7 (C2), 60.6 (CH₂O), 59.7 (CH₂O), 59.4 (CH₂O), 57.8 (C5), 41.9 (C6), 41.5 (C4), 13.1 (CH₃), 13.1 (CH₃), 13.1 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₄H₂₃NO₆
 Calculado: C 55.89, H 7.79, N 4.64
 Encontrado: C 55.78, H 7.81, N 4.82

(E)-5-alil-5-amino-2-hexenodioato de dietilo, 13g



Aceite (85%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3390, 1718, 1654

¹H-RMN δ (ppm): 6.79 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, H3), 5.83 (1H, d, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, H2), 5.73-5.53 (1H, m, H2'), 5.12-5.06 (2H, m, H3') 4.13 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 4.11 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 2.66-2.10 (4H, m, H4, H1'), 1.66 (2H, s, NH₂), 1.22 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.21 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 165.9 (CO), 165.9 (CO), 142.6 (C3), 132.0 (C2'), 125.3 (C2), 120.1

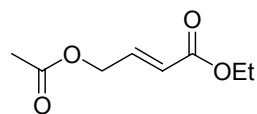
(50.5 MHz, CDCl₃) (C3'), 61.4 (CH₂O), 60.4 (CH₂O), 60.4 (C5), 43.9 (C4), 42.1 (C1'), 14.2 (CH₃), 14.2 (CH₃)

Análisis elemental: C₁₃H₂₁NO₄
 Calculado: C 61.16, H 8.29, N 5.49
 Encontrado: C 61.13, H 8.30, N 5.48

4.2.2 Síntesis de alil carboxilatos funcionalizados 24

Sobre una disolución de PPh₃ (10 mg, 37 μmol) en tolueno (0.75 mL), se añadió por este orden: el compuesto **30** (0.37 mmol), su correspondiente ácido **31** (0.37 mmol) y el alquino **22** ó **29** (0.37 mmol). La disolución se agitó 24 horas a 80°C. A temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró y el sólido resultante se lavó con Et₂O. Tras eliminación del disolvente a presión reducida, se obtuvo un aceite que fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (70:30).

(*E*)-4-acetoxi-2-butenato de etilo, 24a



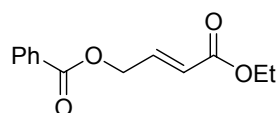
Aceite (90%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1718, 1664, 1654

¹H-RMN δ (ppm): 6.88 (1H, dt, *J*_{trans} = 16.0 Hz, ³*J* = 4.5 Hz, H3), 5.96 (1H, dt, *J*_{trans} = 16.0 Hz, ⁴*J* = 2.0 Hz, H2), 4.67 (2H, dd, ³*J* = 4.5 Hz, ⁴*J* = 2.0 Hz, H4), 4.15 (2H, q, ³*J* = 7.0 Hz, CH₂O), 2.05 (3H, s, H2'), 1.23 (3H, t, ³*J* = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 170.0 (CO), 165.5 (CO), 140.9 (C3), 122.1 (C2), 62.3 (C4), 60.4 (CH₂O), 20.4 (C2'), 14.0 (CH₃).

Análisis elemental: C₈H₁₂O₄
 Calculado: C 55.81, H 7.02
 Encontrado: C 55.89, H 7.32

(E)-4-benzoiloxi-2-butenato de etilo, 24b

Aceite (75%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1720, 1664, 1660

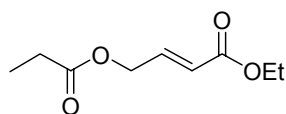
¹H-RMN δ (ppm): 8.09 (2H, d, ³*J* = 8.0 Hz, H_{2'}), 7.63-7.42 (3H, m, H_{3'}, H_{4'}), 7.11 (1H, dt, *J*_{trans} = 16.0 Hz, ³*J* = 4.5 Hz, H₃), 6.13 (1H, dt, *J*_{trans} = 16.0 Hz, ⁴*J* = 2.0 Hz, H₂), 5.00 (2H, dd, ³*J* = 4.5 Hz, ⁴*J* = 2.0 Hz, H₄), 4.22 (2H, q, ³*J* = 7.0 Hz, CH₂O), 1.29 (3H, t, ³*J* = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 165.7 (CO), 165.6 (CO), 141.1 (C₃), 133.2, 129.6 128.4 (C_{aromáticos}), 122.1 (C₂), 62.8 (C₄), 60.5 (CH₂O), 14.1 (CH₃).

Análisis elemental: C₉H₁₄O₄

Calculado: C 58.05, H 7.58

Encontrado: C 58.09, H 7.65

Masas *m/z* (Int.): 105 (100), 77 (35)**(E)-4-propioniloxi-2-butenato de etilo, 24c**

Aceite (75%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1716, 1666

¹H-RMN δ (ppm): 6.88 (1H, dt, *J*_{trans} = 16.0 Hz, ³*J* = 4.5 Hz, H₃), 6.03 (1H, dt, *J*_{trans} = 16.0 Hz, ⁴*J* = 2.0 Hz, H₂), 4.68 (2H, dd, ³*J* = 4.5 Hz, ⁴*J* = 2.0 Hz, H₄), 4.14 (2H, q, ³*J* = 7.0 Hz, CH₂O), 2.44 (2H, q, ³*J* = 7.5 Hz, C_{2'}), 1.22 (3H, t, ³*J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.10 (3H, t, ³*J* = 7.5 Hz, C_{3'}).

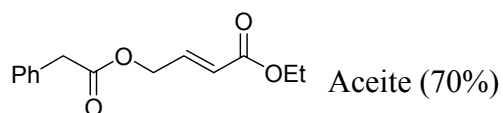
¹³C-RMN δ (ppm): 173.6 (CO), 165.7 (CO), 141.2 (C₃), 122.1 (C₂), 62.3 (C₄), 60.5 (CH₂O), 27.3 (C_{2'}), 14.1 (CH₃), 8.9 (C_{3'}).

Análisis elemental: C₁₃H₁₄O₄

Calculado: C 66.66, H 6.02

Encontrado: C 66.79, H 5.95

Masas *m/z* (Int.): 71 (45), 57 (100), 55 (49)

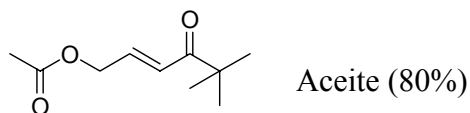
(E)-4-fenilacetoxi-2-butenolato de etilo, 24d

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1719, 1665

¹H-RMN δ (ppm): 7.28-7.09 (5H, m, H_{aromáticos}), 6.85 (1H, dt, $J_{trans} = 16.0$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, H3), 5.88 (1H, dt, $J_{trans} = 16.0$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, H2), 4.69 (2H, dd, $^3J = 4.5$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, H4), 4.09 (2H, q, $^3J = 7.5$ Hz, CH₂O), 3.58 (2H, s, H1'), 1.19 (3H, t, $^3J = 7.5$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 172.5 (CO), 165.6 (CO), 141.1 (C3), 134.5, 130.0, 129.0, 128.7, 127.8 (C_{aromáticos}), 122.0 (C2), 63.1 (C4), 60.5 (CH₂O), 39.9 (C2'), 13.7 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₄H₁₆O₄
 Calculado: C 67.73, H 6.50
 Encontrado: C 67.69, H 6.55

(E)-acetato de 5,5-dimetil-4-oxo-2-hexenilo, 24e

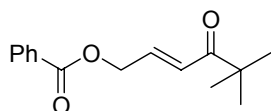
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1741, 1691, 1635

¹H-RMN δ (ppm): 6.83 (1H, dt, $J_{trans} = 15.5$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, H2'), 6.62 (1H, dt, $J_{trans} = 15.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H3'), 4.69 (2H, dd, $^3J = 4.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H1'), 2.01 (3H, s, H2), 1.10 (9H, s, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 203.5 (CO), 170.3 (CO), 139.1 (C2'), 124.6 (C3'), 80.0 (C5'), 63.2 (C1'), 26.0 (CH₃), 24.7 (C2).

Análisis elemental: C₁₀H₁₆O₃
 Calculado: C 66.19, H 8.75
 Encontrado: C 65.98, H 8.52

Masas m/z (Int.): 105 (63), 83 (54), 57 (100)

(E)-benzoato de 5,5-dimetil-4-oxo-2-hexenilo, 24f

Aceite (70%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1735, 1688, 1632

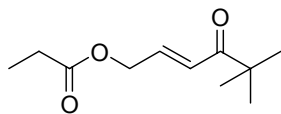
¹H-RMN δ (ppm): 8.01 (2H, d, ³J = 8.0 Hz, H₂), 7.52-7.35 (3H, m, H₃, H₄), 7.02 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, ³J = 4.5 Hz, H_{2'}), 6.78 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, ⁴J = 1.5 Hz, H_{3'}), 5.01 (2H, dd, ³J = 4.5 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, H_{4'}), 1.12 (9H, s, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 203.8 (CO), 165.7 (CO), 140.3 (C_{2'}), 132.3, 129.7, 128.7, 127.9 (C_{aromáticos}), 124.3 (C_{3'}), 79.9 (C_{5'}), 63.0 (C_{1'}), 24.7 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₅H₁₈O₃

Calculado: C 73.15, H 7.37

Encontrado: C 73.01, H 7.45

(E)-propanoato de 5,5-dimetil-4-oxo-2-hexenilo, 24g

Aceite (70%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1735, 1691, 1635

¹H-RMN δ (ppm): 6.84 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, ³J = 4.5 Hz, H_{2'}), 6.13 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, ⁴J = 1.5 Hz, H_{3'}), 4.70 (2H, dd, ³J = 4.5 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, H_{1'}), 2.35 (2H, q, ³J = 7.5 Hz, C₂), 1.10 (3H, t, ³J = 7.5 Hz, C₃), 1.09 (9H, s, CH₃).

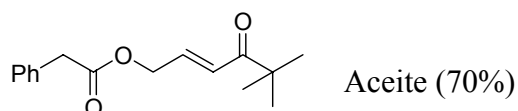
¹³C-RMN δ (ppm): 203.6 (CO), 173.8 (CO), 139.5 (C_{2'}), 124.5 (C_{3'}), 79.6 (C_{5'}), 63.1 (C_{1'}), 27.5 (C₂), 24.8 (CH₃), 9.2 (C₃).

Análisis elemental: C₁₁H₁₈O₃

Calculado: C 66.64, H 9.15

Encontrado: C 66.79, H 8.99

Masas m/z (Int.): 105 (93), 91 (61) 57 (100)

(E)-fenilacetato de 5,5-dimetil-4-oxo-2-hexenilo, 24h

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1739, 1693, 1633

¹H-RMN δ (ppm): 7.23-7.06 (5H, m, H_{aromáticos}), 6.84 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, H2'), 6.49 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, H3'), 4.79 (2H, dd, $^3J = 4.5$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, H1'), 3.70 (2H, s, H2), 1.01 (9H, s, CH₃).

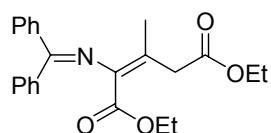
¹³C-RMN δ (ppm): 203.4 (CO), 170.8 (CO), 139.0 (C2'), 133.7, 129.3, 128.7, 128.2 (C_{aromáticos}), 124.0 (C3'), 80.0 (C5'), 63.3 (C1'), 40.0 (C2), 24.7 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₆H₂₀O₃
 Calculado: C 73.82, H 7.74
 Encontrado: C 73.99, H 7.75

Masas m/z (Int.): 105 (100), 77 (24), 57 (27).

4.2.3 Síntesis de los compuestos 32

Sobre una disolución de PPh₃ (5 mg, 17 μ mol), KO^tBu (18 mg, 0.17 mmol) y ^tBuOH (0.16 μ L, 0.17 mmol) en tolueno (0.75 mL), se añadió butinoato de etilo **22** (39 mg, 0.34 mmol) y una disolución de los compuestos **19a-c** (0.34 mmol) en tolueno (0.75 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación 24 horas a 80°C. La disolución se filtró y el sólido resultante se lavó con Et₂O (3 x 0.5 mL). Tras eliminación del disolvente a presión reducida, se obtuvo un aceite que fue purificado por cromatografía en columna, empleando una mezcla de hexano-Et₂O (80:20).

(E)-2-(difenilmetileno)amino-3-metil-2-pentenodioato de dietilo, (E)-32a

Sólido (50%)

P.F.: 95 - 97°C (hexano)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1724, 1654

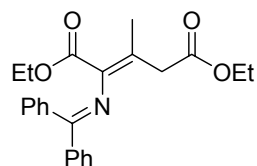
¹H-RMN δ (ppm): 7.68-7.08 (10H, m, H_{aromáticos}), 4.04 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 3.78 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 3.42 (2H, s, H₄), 1.82 (3H, s, H_{1'}), 1.16 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 1.01 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 169.9 (CO), 168.9 (CO), 162.9 (C=N), 138.3 (C₂), 136.8 (C₃), 135.8, 129.7, 128.3, 127.6, 127.1, 126.9 (C_{aromáticos}), 59.4 (CH₂O), 59.3 (CH₂O), 38.7 (C₄), 19.8 (C_{1'}), 13.2 (CH₃), 13.0 (CH₃).

Análisis elemental: C₂₃H₂₅NO₄

Calculado: C 72.80, H 6.64, N 3.69

Encontrado: C 72.80, H 6.67, N 3.64

(Z)-2-(difenilmetileno)amino-3-metil-2-pentenodioato de dietilo, (Z)-32a

Aceite (40%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1718, 1600

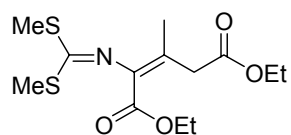
¹H-RMN δ (ppm): 7.68-7.12 (10H, m, H_{aromáticos}), 4.01 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 3.60 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 3.41 (2H, s, C₄), 2.01 (3H, s, C_{1'}), 1.07 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 0.96 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 170.8 (CO), 168.7 (CO), 164.5 (C=N), 139.3 (C₂), 137.8 (C₃), 136.8, 130.4, 129.1, 128.9, 128.1, 127.7 (C_{aromáticos}), 60.5 (CH₂O), 59.9 (CH₂O), 40.3 (C₄), 19.1 (C_{1'}), 14.0 (CH₃), 13.7 (CH₃).

Análisis elemental: C₂₃H₂₅NO₄

Calculado: C 72.80, H 6.64, N 3.69

Encontrado: C 72.85, H 6.70, N 3.59

(E)-2-(bis(metiltio)metilen)amino-3-metil-2-pentenodioato de dietilo, (E)-32b

Sólido (60%)

P.F.: 89-91°C (hexano)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1732, 1645

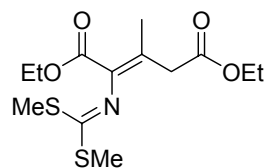
¹H-RMN δ (ppm): 4.12 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 3.89 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O),
(200 MHz, CDCl₃) 3.40 (2H, s, H₄), 2.55 (3H, s, SMe), 2.42 (3H, s, SMe), 1.80 (3H, s, H₁'),
1.16 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 1.15 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 169.8 (CO), 168.6 (CO), 162.7 (C=N), 138.6 (C₂), 136.5 (C₃), 59.4
(CH₂O), 59.3 (CH₂O), 38.5 (C₄), 19.7 (C₁'), 15.0 (SMe), 14.9
(SMe), 13.1 (CH₃), 13.0 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₃H₂₁NO₄S₂

Calculado: C 48.88, H 6.63, N 4.38

Encontrado: C 48.80, H 6.69, N 4.51

(Z)-2-(bis(metiltio)metilen)amino-3-metil-2-pentenodioato de dietilo, (Z)-32b

Aceite (25%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1720, 1625

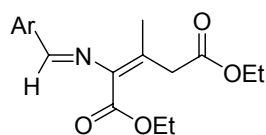
¹H-RMN δ (ppm): 4.15 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 3.91 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O),
(200 MHz, CDCl₃) 3.37 (2H, s, C₄), 2.55 (3H, s, SMe), 2.41 (3H, s, SMe), 2.08 (3H, s, C₁'),
1.10 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 1.00 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 170.7 (CO), 168.0 (CO), 164.8 (C=N), 139.0 (C₂), 137.9 (C₃), 60.5
(CH₂O), 59.9 (CH₂O), 40.2 (C₄), 19.1 (C₁'), 15.0 (SMe), 14.9
(SMe), 14.0 (CH₃), 13.8 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₃H₂₁NO₄S₂

Calculado: C 48.88, H 6.63, N 4.38

Encontrado: C 48.98, H 6.68, N 4.26

(E)-2-(p-clorofenilmetilen)amino-3-metil-2-pentenodioato de dietilo, (E)-32c

Sólido (55%)

P.F.: 105 - 107°C

Ar: p-clorofenil

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1710, 1637

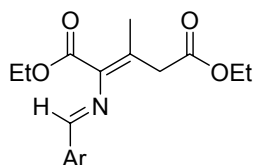
¹H-RMN δ (ppm): 8.07 (1H, s, H_{imínico}), 7.66 (2H, d, ³J = 8.5 Hz, H_{3'}), 7.20 (2H, d, ³J = 8.5 Hz, H_{2'}), 4.20 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 4.03 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 3.56 (2H, s, H₄), 1.89 (3H, s, H_{1'}), 1.25 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 1.13 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 170.8 (CO), 165.5 (CO), 156.2 (C=N), 139.0 (C₂), 135.0 (C₃), 133.5 (C_{1'}), 129.7 (C_{4'}), 128.1 (C_{2'}), 127.9 (C_{3'}), 60.9 (CH₂O), 60.7 (CH₂O), 38.7 (C₄), 19.9 (C_{1'}), 14.3 (CH₃), 14.2 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₉H₂₀ClNO₄

Calculado: C 60.74, H 5.84, N 3.38

Encontrado: C 60.72, H 5.85, N 3.40

(Z)-2-(p-clorofenilmetilen)amino-3-metil-2-pentenodioato de dietilo, (Z)-32c

Aceite (10%)

Ar: p-clorofenil

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1700, 1620

¹H-RMN δ (ppm): 8.14 (1H, s, H_{imínico}), 7.69 (2H, d, ³J = 8.5 Hz, H_{3'}), 7.24 (2H, d, ³J = 8.5 Hz, H_{2'}), 4.25 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 4.02 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 3.35 (2H, s, H₄), 2.06 (3H, s, H_{1'}), 1.25 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 1.13 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 165.4 (CO), 160.5 (CO), 156.2 (C=N), 135.1 (C₂), 130.5 (C₃), 130.0 (C_{1'}), 129.5 (C_{4'}), 128.0 (C_{2'}), 127.5 (C_{3'}), 60.7 (CH₂O), 60.0 (CH₂O), 35.9 (C₄), 20.5 (C_{1'}), 14.3 (CH₃), 14.2 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₉H₂₀ClNO₄

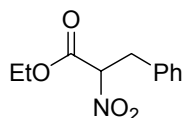
Calculado: C 60.74, H 5.84, N 3.38

Encontrado: C 60.69, H 5.89, N 3.45

4.2.4 Síntesis de los nitroacetatos 39d-e.⁸³

Sobre una disolución de nitroacetato de etilo **39a** (100 mg, 0.75 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente, se añadió gota a gota el derivado halogenado correspondiente (0.75 mmol) y una disolución de EtONa en EtOH 1.03 N (0.66 mL). La mezcla se agitó 24 horas. Tras la adición de agua (2 mL) se extrajo con tolueno (3 × 15 mL). El conjunto de extractos orgánicos secaron sobre MgSO₄. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida se obtuvo un aceite que fue purificado por cromatografía en columna, empleando una mezcla de hexano-éter etílico (90:10) como eluyente.

3-fenil-2-nitropropanoato de etilo, 39d



Aceite (85%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1750, 1567

¹H-RMN δ (ppm): 7.22-7.14 (5H, m H_{aromáticos}), 5.27 (1H, dd, ³J = 9.0 Hz, ³J = 6.0 Hz, H₂), 4.20 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 3.49-3.40 (2H, m, H₃), 1.19 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

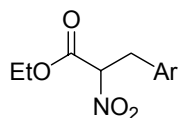
¹³C-RMN δ (ppm): 164.2 (CO), 134.2, 130.2, 129.0, 128.7, 127.8 (C_{aromáticos}), 89.3 (C₂), 63.3 (CH₂O), 36.3 (C₃), 13.9 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₁H₁₃NO₄

Calculado: C 59.19, H 5.87, N 6.27

Encontrado: C 58.99, H 5.85, N 6.17

3-(p-bromofenil)-2-nitropropanoato de etilo, 39e



Aceite (80%)

Ar: p-bromofenil

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1751, 1566

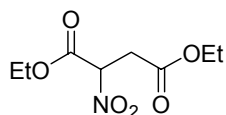
¹H-RMN δ (ppm): 7.37 (2H, ³J = 8.0 Hz, H_{3'}), 7.02 (2H, ³J = 8.0 Hz, H_{2'}), 5.23 (1H, dd, ³J = 9.0 Hz, ³J = 6.0 Hz, H₂), 4.21 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 3.46-3.34 (2H, m, H₃), 1.21 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

⁸³ Shipchandler, M. T. *Synthesis* **1979**, 666

$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 162.7 (CO), 132.1 ($\text{C}_{1'}$), 131.1 ($\text{C}_{3'}$), 129.6 ($\text{C}_{2'}$), 120.8 ($\text{C}_{4'}$), 87.8 (50.5 MHz, CDCl_3) (C2), 62.3 (CH_2O), 34.6 (C3), 12.8 (CH_3).

Análisis elemental: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$
 Calculado: C 43.73, H 4.00, N 4.64
 Encontrado: C 43.70, H 4.02, N 4.77

2-nitrosuccinato de dietilo, 39f



Aceite (70%)

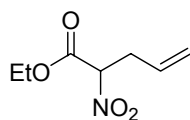
IR (CHCl_3), ν (cm^{-1}): 1747, 1569

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 5.49 (1H, dd, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, H2), 4.24 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH_2O), 4.13 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH_2O), 3.29 (1H, dd, $^2J = 17.5$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, H3), 3.07 (1H, dd, $^2J = 17.5$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, H3), 1.25 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.20 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 168.2 (CO), 163.6 (CO), 83.2 (C2), 63.5 (CH_2O), 61.8 (CH_2O), 34.6 (50.5 MHz, CDCl_3) (C3), 14.0 (CH_3), 13.8 (CH_3).

Análisis elemental: $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_6$
 Calculado: C 43.84, H 5.98, N 6.39
 Encontrado: C 43.86, H 5.92, N 6.35

2-nitro-4-pentenoato de etilo, 39g



Aceite (70%)

IR (CHCl_3), ν (cm^{-1}): 1751, 1658, 1564

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 5.79-5.49 (1H, m, H4), 5.21-5.06 (3H, m, H2, H5), 4.22 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH_2O), 3.01-2.75 (2H, m, H3), 1.24 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3).

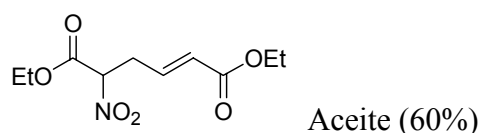
$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 163.0 (CO), 129.2 (C4), 119.3 (C5), 86.4 (C2), 62.1 (CH_2O), 33.3 (50.5 MHz, CDCl_3) (C3), 12.9 (CH_3).

Análisis elemental: $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_4$
 Calculado: C 48.55, H 6.40, N 8.09
 Encontrado: C 48.59, H 6.45, N 8.19

4.2.5 Síntesis de α -alquil- α -nitroadipatos 40.

Sobre una disolución de PPh₃ (10 mg, 37 μ mol) en tolueno (0.75 mL), se añadió por este orden: KO^tBu (41 mg, 0.37 mmol), ^tBuOH (35 μ L, 0.37 mmol), butinoato de etilo **22** (94 μ L, 0.75 mmol) y los compuestos **39** (0.75 mmol) disueltos en tolueno (0.75 mL). La disolución se agitó 24 horas a 80°C. La mezcla de reacción se filtró y el sólido resultante se lavó con Et₂O. Tras eliminación del disolvente a presión reducida, se obtuvo un aceite que fue purificado por cromatografía en columna, empleando como eluyente una mezcla hexano-éter etílico (80:20).

(*E*)-5-nitro-2-hexenodioato de dietilo, 40a



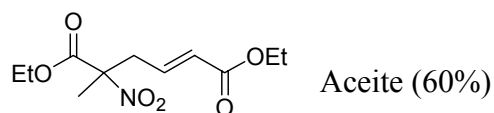
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1751, 1718, 1662, 1559

¹H-RMN δ (ppm): 6.76 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, H3), 5.90 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H2), 5.16 (1H, dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, H5), 4.24 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 4.12 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 3.18-2.90 (2H, m, H4), 1.25 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.21 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 165.3 (CO), 163.5 (CO), 139.1 (C3), 126.2 (C2), 86.1 (C5), 63.5 (CH₂O), 60.7 (CH₂O), 32.5 (C4), 14.1 (CH₃), 13.8 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₀H₁₅NO₆
 Calculado: C 48.98, H 6.17, N 5.71
 Encontrado: C 48.95, H 6.20, N 5.79

(*E*)-5-metil-5-nitro-2-hexenodioato de dietilo, 40b



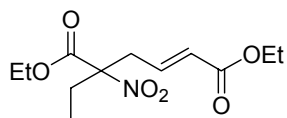
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1751, 1720, 1658, 1556

¹H-RMN δ (ppm): 6.69 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, H3), 5.88 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H2), 4.26 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 4.16 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 3.06 (1H, ddd, $^2J = 14.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H4), 2.94 (1H, ddd, $^2J = 14.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H4), 1.73 (3H, s, H1'), 1.27 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.26 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 166.5 (CO), 165.3 (CO), 138.8 (C3), 127.2 (C2), 91.4 (C5), 63.2 (CH₂O), 60.6 (CH₂O), 39.0 (C4), 21.3 (C1'), 14.2 (CH₃), 13.8 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₁H₁₇NO₆
 Calculado: 51.96, H 6.61, N 5.40
 Encontrado: C 51.93, H 6.64, N 5.41

(E)-5-etil-5-nitro-2-hexenodioato de dietilo, 40c



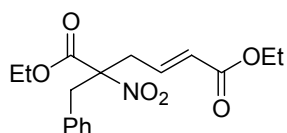
Aceite (50%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1751, 1720, 1658, 1556

¹H-RMN δ (ppm): 6.64 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, H3), 5.86 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H2), 4.22 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 4.12 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 3.01 (2H, dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H4), 2.21-2.16 (2H, m, H1'), 1.22 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.21 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃), 0.87 (3H, t, $^3J = 7.5$ Hz, H2').

¹³C-RMN δ (ppm): 165.9 (CO), 165.3 (CO), 138.7 (C3), 126.8 (C2), 95.3 (C5), 63.0 (CH₂O), 60.6 (CH₂O), 36.0 (C4), 27.2 (C1'), 14.0 (CH₃), 13.8 (CH₃), 7.9 (C2').

Análisis elemental: C₁₂H₁₉NO₆
 Calculado: C 52.74, H 7.01, N 5.13
 Encontrado: C 52.85, H 7.03, N 5.02

(E)-5-bencil-5-nitro-2-hexenodioato de dietilo, 40d

Aceite (60%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1751, 1714, 1658, 1556

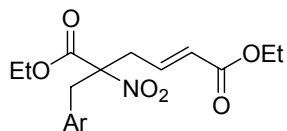
¹H-RMN δ (ppm): 7.27-7.02 (5H, m, H_{aromáticos}), 6.73 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, H3), 5.91 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H2), 4.21 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 4.13 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 3.61 (1H, d, $^2J = 14.5$ Hz, H1'), 3.41 (1H, d, $^2J = 14.5$ Hz, H1'), 2.87 (2H, dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H4), 1.24 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.22 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 165.6 (CO), 165.3 (CO), 138.9 (C3), 132.5, 129.9, 129.0, 128.9, 128.1 (C_{aromáticos}), 127.0 (C2), 95.3 (C5), 63.2 (CH₂O), 60.7 (CH₂O), 39.9 (C1'), 35.9 (C4), 14.2 (CH₃), 13.8 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₇H₂₁NO₆

Calculado: C 60.89, H 6.31, N 4.18

Encontrado: C 60.93, H 6.35, N 4.14

(E)-5-(p-bromobencil)-5-nitro-2-hexenodioato de dietilo, 40e

Aceite (55%)

Ar: *p*-bromofenilo**IR** (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1751, 1716, 1658, 1558

¹H-RMN δ (ppm): 7.36 (2H, d, $^3J = 8.5$ Hz, H_{3'}), 6.90 (2H, d, $^3J = 8.5$ Hz, H_{2'}), 6.70 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, H3), 5.87 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, H2), 4.22 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 4.14 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 3.50 (1H, d, $^2J = 14.5$ Hz, H1'), 3.37 (1H, d, $^2J = 14.5$ Hz, H1'), 2.87 (2H, dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, H4), 1.23 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.21 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃).

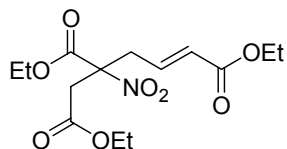
¹³C-RMN δ (ppm): 164.4 (CO), 164.2 (CO), 137.5 (C3), 131.1 (C1'), 130.1 (C_{3'}), 130.5 (C_{2'}), 126.1 (C2), 121.4 (C_{4'}), 93.9 (C5), 62.3 (CH₂O), 59.7 (CH₂O), 38.3 (C1'), 34.9 (C4), 13.2 (CH₃), 12.8 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₇H₂₀BrNO₆

Calculado: C 49.29, H 4.87, N 3.38

Encontrado: C 49.48, H 4.95, N 3.13

(E)-5-etoxicarbonil-5-nitro-2-heptenodioato de dietilo, 40f



Aceite (60%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1738, 1716, 1660, 1562

¹H-RMN δ (ppm): 6.68 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, H3), 5.87 (1H, d, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, H2), 4.25 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 4.14 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 4.10 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 3.51-3.11 (4H, m, H4, H6), 1.24 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.22 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.20 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz).

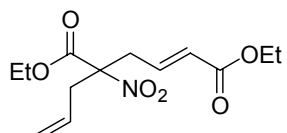
¹³C-RMN δ (ppm): 167.8 (CO), 165.2 (CO), 164.8 (CO), 138.4 (C3), 127.5 (C2), 91.6 (C5), 63.6 (CH₂O), 61.6 (CH₂O), 60.7 (CH₂O), 38.4 (C6), 36.9 (C4), 14.2 (CH₃), 14.0 (CH₃), 13.6 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₄H₂₁NO₈

Calculado: C 50.75, H 6.39, N 4.23

Encontrado: C 50.65, H 6.35, N 4.23

(E)-5-alil-5-nitro-2-hexenodioato de dietilo, 40g



Aceite (60%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1749, 1716, 1658, 1556

¹H-RMN δ (ppm): 6.65 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, H3), 5.86 (1H, dt, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H2), 5.65-5.44 (1H, m, H2'), 5.21-5.12 (2H, m, H3') 4.22 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 4.12 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂O), 2.99 (2H, ddd, $^2J = 7.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H4), 2.89 (2H, dd, $^2J = 7.0$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, H1'), 1.22 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.21 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 165.5 (CO), 165.3 (CO), 138.5 (C3), 128.8 (C2'), 127.0 (C2), 122.0 (C3'), 94.1 (C5), 63.1 (CH₂O), 60.7 (CH₂O), 38.4 (C4), 36.3 (C1'),

14.2 (CH₃), 13.8 (CH₃).

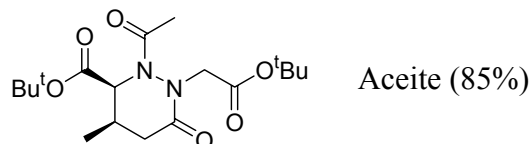
Análisis elemental: C₁₃H₁₉NO₆
 Calculado: C 54.73, H 6.71, N 4.91
 Encontrado: C 54.76, H 6.77, N 4.93

4.3 Síntesis de los compuestos recogidos en el *Capítulo 3*

4.3.1 Síntesis de los N-acetil-OPCAs 47, 48

Sobre una solución de los compuestos **49-54** (0.33 mmol), en acetonitrilo (4 mL), se añadió K₂CO₃ (182 mg, 1.32 mmol) y TEBA (29 mg, 0.13 mmol). La disolución se mantuvo con agitación 10 minutos y a continuación se adicionó cloruro de acetilo (94 μmL, 1.32 mL). La mezcla de reacción agitó a reflujo durante 5 horas. A temperatura ambiente la suspensión resultante se filtró sobre celita y el sólido se lavó con AcOEt (3 x 2 mL). Tras evaporación del disolvente se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de hexano-AcOEt (80:20) como eluyente.

Éster *terc*-butílico del ácido **3,4-*cis*-2-acetil-1-*terc*-butoxicarbonilmetil-4-metil-6-oxo-perhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-47a**



IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1740, 1680

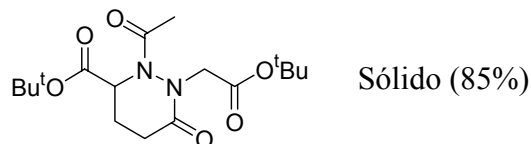
¹H-RMN δ (ppm): 5.46 (1H, d, ³J = 9.5 Hz, H3), 4.30 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1'), 4.18 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1'), 3.09-2.98 (1H, m, H4), 2.40 (1H, dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 5.5 Hz, H5), 2.39-2.15 (4H, m, H5, CH₃), 1.50 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.12 (3H, d, ³J = 7.5 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 172.9 (CO), 172.9 (CO), 168.6 (CO), 166.1 (CO), 82.7 (C(CH₃)₃), 82.1 (C(CH₃)₃), 58.3 (C3), 54.7 (C1'), 36.6 (C5), 30.8 (C4), 28.1 (C(CH₃)₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 20.8 (CH₃), 16.0 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₈H₃N₂O₆
 Calculado: C 58.36, H 8.16, N 7.56
 Encontrado: C 58.42, H 8.19, N 7.50

Masas m/z (Int.): 216 (93), 171 (51), 125 (37), 57 (100)

Éster *tert*-butílico del ácido 2-acetil-1-*tert*-butoxicarbonilmetil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 47b



IR (CHCl_3), ν (cm^{-1}): 1731, 1670

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 5.66 (1H, dd, $^3J = 9.5$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, H3), 5.03 (1H, AB, $^2J = 17.5$ Hz, H1'), 3.87 (1H, AB, $^2J = 17.5$ Hz, H1') 2.72-2.49 (2H, m, H5), 2.25-2.03 (5H, m, H4, CH₃), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.48 (9H, s, C(CH₃)₃).

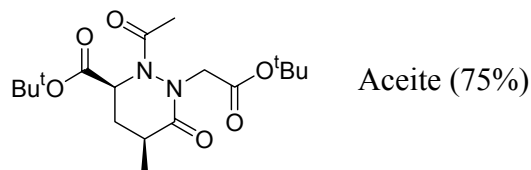
$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 174.0 (CO), 173.3 (CO), 169.9 (CO), 167.3 (CO), 83.4 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 83.2 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 56.8 (C3), 54.5 (C1'), 32.9 (C5), 28.7 (C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 28.7 (C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 25.0 (C4), 20.3 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₇H₂₈N₂O₆

Calculado: C 57.19, H 7.98, N 7.82

Encontrado: C 58.42, H 8.19, N 7.50

Éster *tert*-butílico del ácido 3,5-*cis*-2-acetil-1-*tert*-butoxicarbonilmetil-5-metil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 3,5-*cis*-47c



IR (CHCl_3), ν (cm^{-1}): 1730, 1663

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 4.49 (1H, d, $^2J = 15.0$ Hz, H1'), 4.43 (1H, d, $^2J = 15.0$ Hz, H1'), 3.64-3.52 (1H, m, H3), 2.52-2.43 (3H, m, H4, H5), 2.18 (3H, s, CH₃), 1.52 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.41 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.27 (3H, d, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃).

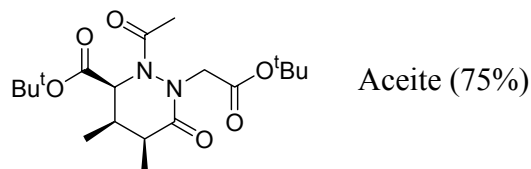
$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 170.7 (CO), 170.7 (CO), 168.0 (CO), 168.0 (CO), 83.4 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 83.2 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 60.4 (C3), 55.0 (C1'), 35.7 (C5), 32.7 (C4), 28.1 (C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 28.0 (C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 22.7 (CH₃), 15.2 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₈H₃₀N₂O₆

Calculado: C 58.36, H 8.16, N 7.56

Encontrado: C 58.57, H 8.22, N 7.43

Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-4,5-*cis*-2-acetil-1-*tert*-butoxicarbonilmetil-4,5-dimetil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-4,5-*cis*-47d



IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1735, 1691

¹H-RMN δ (ppm): 5.44 (1H, d, ³J = 9.0 Hz, H3) 5.14 (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1'), 4.89, (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1'), 2.82-2.77 (1H, m, H5), 2.66-2.54 (1H, m, H4), 2.19 (3H, s, CH₃), 1.51 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.50 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.16 (3H, d, ³J = 7.5 Hz, CH₃), 0.98 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

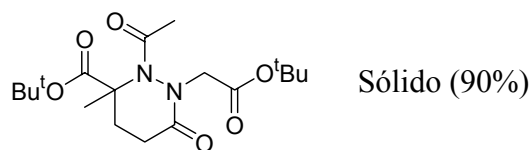
¹³C-RMN δ (ppm): 173.0 (CO), 172.9 (CO), 168.2 (CO), 168.0 (CO), 82.5 (C(CH₃)₃), 82.1 (C(CH₃)₃), 60.2 (C3), 50.6 (C1'), 41.2 (C5), 36.2 (C4), 28.0 (C(CH₃)₃), 27.9 (C(CH₃)₃), 22.0 (CH₃), 12.2 (CH₃), 11.5 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₉H₃₂N₂O₆

Calculado: C 59.39, H 8.39, N 7.29

Encontrado: C 59.25, H 8.47, N 7.32

Éster *tert*-butílico del ácido 2-acetil-1-*tert*-butoxicarbonilmetil-3-metil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 47e



IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1725, 1643

¹H-RMN δ (ppm): 4.57 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1'), 3.70 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1') (300 MHz, CDCl₃) 2.92-2.81 (1H, m, H5), 2.44-2.22 (3H, m, H4, H5), 2.12 (3H, s, CH₃), 1.52 (3H, s, CH₃), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.47 (9H, s, C(CH₃)₃).

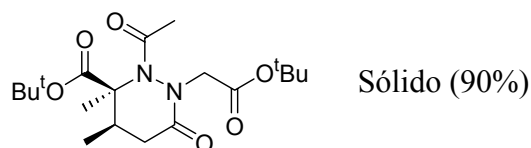
¹³C-RMN δ (ppm): 174.4 (CO), 173.0 (CO), 170.1 (CO), 166.3 (CO), 83.0 (C(CH₃)₃), 81.8 (C(CH₃)₃), 65.8 (C3), 54.6 (C1'), 33.2 (C5), 30.0 (C4), 28.0

(C(CH₃)₃), 27.8 (C(CH₃)₃), 22.5 (CH₃), 21.4 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₈H₃₀N₂O₆
 Calculado: C 58.36, H 8.16, N 7.56
 Encontrado: C 58.20, H 8.25, N 7.62

Masas m/z (Int.): 216 (29), 171 (51), 57 (100), 43 (76)

Éster *terc*-butílico del ácido 3,4-*cis*-2-acetil-1-*terc*-butoxicarbonilmetil-3,4-dimetil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-47f



IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1710, 1641

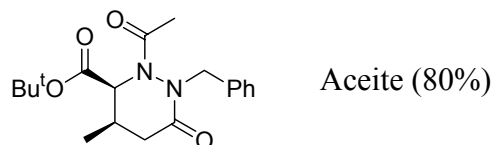
¹H-RMN δ (ppm): 4.53 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1'), 3.91 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1')
 (300 MHz, CDCl₃) 2.55 (1H, dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 5.5 Hz, H5), 2.38-2.29 (2H, m, H4, H5), 2.10 (3H, s, CH₃), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.47 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.38 (3H, s, CH₃), 1.04 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 171.4 (CO), 170.8 (CO), 168.2 (CO), 168.2 (CO), 82.5 (C(CH₃)₃),
 (75.5 MHz, CDCl₃) 82.1 (C(CH₃)₃), 62.5 (C3), 50.8 (C1'), 37.8 (C5), 36.0 (C4), 28.0 (C(CH₃)₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 22.0 (CH₃), 20.5 (CH₃), 16.7 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₉H₃₂N₂O₆
 Calculado: C 59.36, H 8.39, N 7.29
 Encontrado: C 59.20, H 8.45, N 7.34

Masas m/z (Int.): 139 (49), 57 (49), 41 (100)

Éster *terc*-butílico del ácido 3,4-*cis*-2-acetil-1-bencil-4-metil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-48a



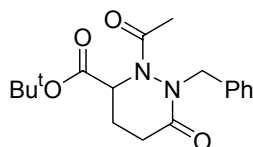
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1736, 1696

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 7.56-7.31 (5H, m, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 5.42 (1H, d, $^3J = 9.0$ Hz, H3), 5.32 (1H, AB, $^2J = 14.5$ Hz, H1'), 4.64 (1H, AB, $^2J = 14.5$ Hz, H1'), 2.61-2.34 (3H, m, H4, H5), 1.51 (3H, s, CH_3), 1.45 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.99 (3H, d, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 172.6 (CO), 169.9 (CO), 164.6 (CO), 139.4, 132.7, 130.2, 128.6, ($\text{C}_{\text{aromático}}$), 82.9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 63.8 (C3), 55.8 (C1'), 40.0 (C5), 32.7 (C4), 28.1 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 14.1 (CH_3).

Análisis elemental: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$
 Calculado: C 65.87, H 7.56, N 8.09
 Encontrado: C 65.95, H 7.44, N 13

Éster *terc*-butílico del ácido 2-acetil-1-bencil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 48b



Aceite (85%)

IR (CHCl_3), ν (cm^{-1}): 1736, 1681

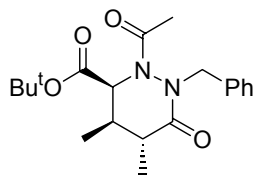
$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 7.47-7.32 (5H, m, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 5.48 (1H, dd, $^3J = 9.5$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, H3), 5.08 (1H, d, $^2J = 14.5$ Hz, H1'), 4.51 (1H, d, $^2J = 14.5$ Hz, H1'), 2.51-2.35 (2H, m, H5), 2.07-1.93 (2H, m, H4), 1.48 (3H, s, CH_3), 1.38 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 174.8 (CO), 174.6 (CO), 169.7 (CO), 136.2, 129.7, 128.7, 128.0 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 82.6 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 55.6 (C3), 54.6 (C1'), 31.3 (C5), 28.0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 25.0 (C4), 20.3 (CH_3).

Análisis elemental: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$
 Calculado: C 65.04, H 7.28, N 8.43
 Encontrado: C 65.14, H 7.20, N 8.45

Masas m/z (Int.): 234 (20), 189 (24), 111 (38), 91 (73), 71 (73), 57 (100)

Éster *terc*-butílico del ácido 3,4-*cis*-4,5-*trans*-2-acetil-1-bencil-4,5-dimetil-6-oxo-perhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-4,5-*trans*-48c



Aceite (80%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1735, 1693

¹H-RMN δ (ppm): 7.37-7.25 (5H, m, H_{aromáticos}), 5.35 (1H, d, ³J = 6.0 Hz, H3), 5.05 (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1'), 4.95 (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1'), 2.58 (1H, qd, ³J = 7.5 Hz, ³J = 1.0 Hz, H5), 2.37-2.33 (1H, m, H4), 1.54 (3H, s, CH₃), 1.25 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.11 (3H, d, ³J = 7.5 Hz, CH₃), 1.10 (3H, d, ³J = 7.5 Hz, CH₃).

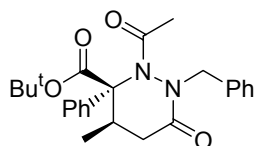
¹³C-RMN δ (ppm): 172.6 (CO), 169.9 (CO), 162.6 (CO), 136.8, 130.1, 129.2, 128.4, 128.3 (C_{aromático}), 82.7 (C(CH₃)₃), 64.1 (C3), 54.8 (C1'), 39.8 (C5), 32.3 (C4), 29.1 (C(CH₃)₃), 23.1 (CH₃), 17.1 (CH₃), 16.5 (CH₃).

Análisis elemental: C₂₀H₂₈N₂O₄

Calculado: C 66.64, H 7.83, N 7.77

Encontrado: 66.70, H 7.84, N 7.59

Éster *terc*-butílico del ácido 3,4-*cis*-2-acetil-1-bencil-3-fenil-4-metil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-48d



Aceite (80%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1710, 1629

¹H-RMN δ (ppm): 7.83-7.36 (10H, m, H_{aromáticos}), 5.04 (1H, AB, ²J = 13.0 Hz, H1'), 4.88 (1H, AB, ²J = 13.0 Hz, H1'), 3.52 (1H, qtd, ³J = 7.0 Hz, ³J = 2.5 Hz, H4), 2.73 (1H, dd, ²J = 16.5 Hz, ³J = 7.0 Hz, H5), 2.50 (1H, dd, ²J = 16.5 Hz, ³J = 2.5 Hz, H5), 1.50 (3H, s, CH₃), 1.27 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.14 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

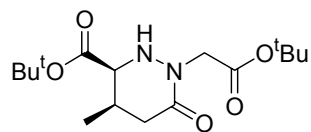
¹³C-RMN δ (ppm): 169.8 (CO), 165.6 (CO), 163.7 (CO), 132.7, 130.7, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.0, 127.0 (C_{aromáticos}), 82.8 (C(CH₃)₃), 67.2 (C3), 52.3 (C1'), 34.4 (C5), 32.0 (C4), 27.6 (C(CH₃)₃), 22.7 (CH₃), 16.1 (CH₃).

Análisis elemental: C₂₅H₃₀N₂O₄
 Calculado: C 71.07, H 7.16, N 6.63
 Encontrado: C 70.96, H 7.25, N 6.59

4.3.2 Síntesis de los OPCAs 49, 50.

Sobre una disolución de los compuestos **55-58** (0.32 mmol) en metanol (1 mL) se adicionó HCl (2N) hasta pH 2. A continuación se añadió NaCNBH₃ (9.6 mmol) en tres porciones con un intervalo de 5 minutos. La mezcla ácida se mantuvo en agitación durante 24 horas. El disolvente fue evaporado a vacío y la solución acuosa resultante neutralizada con KOH (3M) hasta pH 12. La mezcla fue extraída con AcOEt (3 x 3 mL). La combinación de extractos orgánicos secaron sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente a presión reducida proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt (70:30).

Éster *tert*-butilico del ácido 3,4-*cis*-1-*tert*-butoxicarbonilmetil-4-metil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-49a



Sólido (85%)

P.F. : 67 - 69°C (hexano-AcOEt)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3421, 1732, 1651

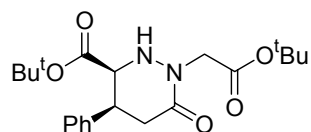
¹H-RMN δ (ppm): 5.00 (1H, d, ³J = 12.0 Hz, NH), 4.55 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1'), (300 MHz, CDCl₃) 3.91-3.89 (2H, m, H3, H1'), 2.68 (1H, dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 6.5 Hz, H5), 2.55-2.48 (1H, m, H4), 2.33 (1H, dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 4.5 Hz, H5), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.47 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.06 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 169.3 (CO), 168.9 (CO), 168.2 (CO), 82.5 (C(CH₃)₃), 82.2 (75.5 MHz, CDCl₃) (C(CH₃)₃), 59.8 (C3), 50.5 (C1'), 37.4 (C5), 31.1 (C4), 28.1 (C(CH₃)₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 14.7 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₆H₂₈N₂O₅
 Calculado: C 58.52, H 8.59, N 8.53
 Encontrado: C 58.60, H 8.66, N 8.42

Masas *m/z* (Int.): 216 (37), 171 (41), 125 (29), 57 (100), 41 (52)

Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-1-*tert*-butoxicarbonilmetil-4-fenil-6-oxo-perhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-49b



Aceite (80%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3385, 1722, 1647

¹H-RMN δ (ppm): 7.29-7.16 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.90 (1H, d, ³J = 12.0 Hz, NH) 4.55 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1'), 4.11 (1H, dd, ³J = 12.0 Hz, ³J = 5.0 Hz, H3), 4.03 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1'), 3.66 (1H, td, ³J = 7.0 Hz, ³J = 5.0 Hz, H4), 2.87 (1H, dd, ²J = 17.5 Hz, ³J = 7.0 Hz, H5), 2.75 (1H, dd, ²J = 17.5 Hz, ³J = 5.0 Hz, H5), 1.42 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.19 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 170.5 (CO), 169.5 (CO), 168.2 (CO), 138.3, 128.8, 128.2, 127.8, (C_{aromáticos}), 82.2 (C(CH₃)₃), 82.2 (C(CH₃)₃), 60.6 (C3), 51.0 (C1'), 42.8 (C4), 35.5 (C5), 28.1 (C(CH₃)₃), 27.8 (C(CH₃)₃).

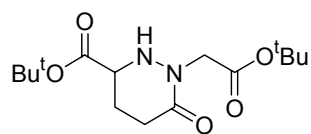
Análisis elemental: C₂₁H₃₀N₂O₅

Calculado: C 64.59, H 7.74, N 7.17

Encontrado: C 64.64, H 7.79, N 7.06

Masas *m/z* (Int.): 391 (3, [M]), 278 (89), 233 (68), 187 (37), 57 (100), 41 (45)

Éster *tert*-butílico del ácido 1-*tert*-butoxicarbonilmetil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 49c



Sólido (90%)

P.F. : 81 - 83°C (hexano-AcOEt)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3417, 1736, 1666

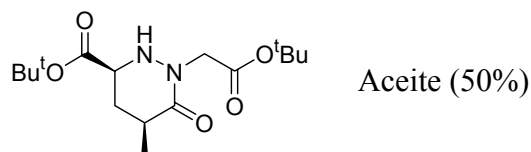
¹H-RMN δ (ppm): 4.70 (1H, d, ³J = 10.0 Hz, NH), 4.14 (2H, s, H1'), 3.78 (1H, dt, ³J = 10.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, H3), 2.46 (2H, t, ³J = 7.0 Hz, H5), 2.26 (1H, qt, ²J = 7.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, H4), 2.00 (1H, qt, ²J = 7.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, H4), 1.41 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.39 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 171.6 (CO), 170.9 (CO), 168.3 (CO), 82.3 (C(CH₃)₃), 82.1 (C(CH₃)₃), 56.3 (C3), 50.6 (C1'), 29.1 (C5), 28.1 (C(CH₃)₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 27.5 (C4).

Análisis elemental: C₁₅H₂₆N₂O₅
 Calculado: C 57.31, H 8.34 N 8.91
 Encontrado: C 57.30, H 8.49, N 8.90

Masas *m/z* (Int.): 202 (80), 157 (100), 111 (55), 57 (90)

Éster *tert*-butílico del ácido 3,5-*cis*-1-*tert*-butoxicarbonilmetil-5-metil-6-oxo-perhidropiridazin-3-carboxílico, 3,5-*cis*-49d



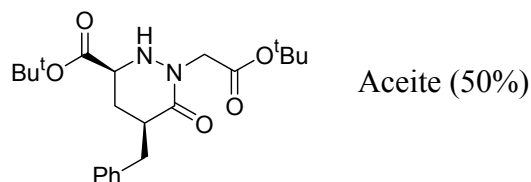
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3275, 1730, 1645

¹H-RMN δ (ppm): 4.88 (1H, s, NH), 4.49 (1H, d, ²*J* = 15.0 Hz, H1'), 4.43 (1H, d, ²*J* = 15.0 Hz, H1'), 3.75 (1H, m, H3), 3.03 (1H, dd, ²*J* = 14.5 Hz, ³*J* = 7.5 Hz, H4), 2.63-2.53 (2H, m, H4, H5), 1.48 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.47 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.27 (3H, d, ³*J* = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 170.4 (CO), 167.8 (CO), 167.7 (CO), 83.2 (C(CH₃)₃), 83.0 (C(CH₃)₃), 61.2 (C3), 55.1 (C1'), 34.2 (C5), 32.9 (C4), 29.0 (C(CH₃)₃), 28.8 (C(CH₃)₃), 15.3 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₆H₂₈N₂O₅
 Calculado: C 58.52, H 8.59, N 8.53
 Encontrado: C 58.47, H 8.62, N 8.62

Éster *tert*-butílico del ácido 3,5-*cis*-1-*tert*-butoxicarbonilmetil-5-bencil-6-oxo-perhidropiridazin-3-carboxílico, 3,5-*cis*-49e



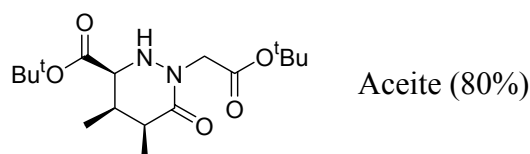
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3401, 1728, 1655

¹H-RMN δ (ppm): 7.25-7.14 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.69 (1H, d, ³*J* = 14.5 Hz, H1'), 4.66 (1H, d, ³*J* = 14.5 Hz, H1'), 4.48 (1H, d, ³*J* = 10.5 Hz, NH), 3.42-3.36 (2H, m, H3, H1''), 2.78-2.68 (2H, m, H4), 2.08-1.85 (2H, m, H5, H1''), 1.44 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.40 (9H, s, C(CH₃)₃).

$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 170.2 (CO), 167.5 (CO), 167.2 (CO), 139.0, 128.5, 128.3, 128.2 (75.5 MHz, CDCl_3) ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 82.9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 82.7 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 60.0 (C3), 56.5 (C1'), 35.2 (C5), 32.2 (C1''), 30.4 (C4), 27.6 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 27.5 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

Análisis elemental: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$
 Calculado: C 65.32, H 7.97, N 6.93
 Encontrado: C 65.59, H 7.85, N 6.87

Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-4,5-*cis*-1-*tert*-butoxicarbonilmetil-4,5-dimetil-6-oxo-perhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-4,5-*cis*-49f



IR (CHCl_3), ν (cm^{-1}): 3402, 1726, 1659

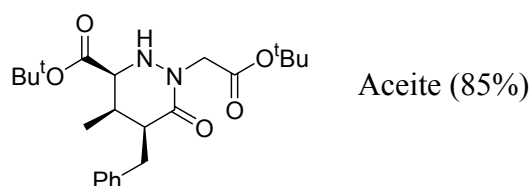
$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 4.69 (1H, AB, $^2J = 17.0$ Hz, H1'), 4.17 (1H, d, $^3J = 4.0$ Hz, H3), 3.97 (1H, s, NH), 3.83 (1H, AB, $^2J = 17.0$ Hz, H1'), 2.79 (1H, qt, $^3J = 7.0$ Hz, H5), 2.49-2.33 (1H, m, H4), 1.45 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.48 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.24 (3H, d, $^3J = 7.5$ Hz, CH_3), 0.97 (3H, d, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 171.2 (CO), 169.4 (CO), 168.4 (CO), 82.3 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 82.2 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 60.9 (C3), 50.5 (C1'), 38.8 (C5), 35.4 (C4), 28.1 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 28.0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 13.0 (CH_3), 8.8 (CH_3).

Análisis elemental: $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$
 Calculado: C 59.63, H 8.83, N 8.18
 Encontrado: C 59.69, H 8.80, N 8.18

Masas m/z (Int.): 230 (47), 185 (33), 167 (46), 57 (100), 41 (64)

Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-4,5-*cis*-1-*tert*-butoxicarbonilmetil-5-bencil-4-metil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-4,5-*cis*-49g



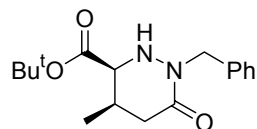
IR (CHCl_3), ν (cm^{-1}): 3428, 1728, 1678

¹H-RMN δ (ppm): 7.33-7.24 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.65 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1'), 3.96 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1'), 3.87 (1H, d, ³J = 3.5 Hz, H3), 3.58 (1H, dd, ²J = 14.5 Hz, ³J = 4.5 Hz, H1''), 2.96 (1H, dt, ³J = 9.0 Hz, ³J = 4.5 Hz, H5), 2.60 (1H, dd, ²J = 14.5 Hz, ³J = 9.0 Hz, H1''), 2.29-2.24 (1H, m, H4), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.44 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.01 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 170.5 (CO), 169.3 (CO), 168.4 (CO), 139.4, 128.7, 128.6, 126.3 (C_{aromáticos}), 82.4 (C(CH₃)₃), 82.3 (C(CH₃)₃), 61.0 (C3), 50.5 (C1'), 46.5 (C5), 32.5 (C1''), 31.9 (C4), 28.1 (C(CH₃)₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 9.1 (CH₃).

Análisis elemental: C₂₃H₃₄N₂O₅
 Calculado: C 66.00, H 8.19, N 6.69
 Encontrado: C 65.92, H 8.25, N 6.75

Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-1-bencil-4-metil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-50a



Sólido (90%)
 P.F. : 83 - 85°C (hexano-AcOEt)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3424, 1728, 1678

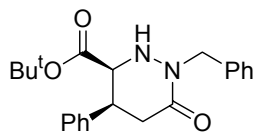
¹H-RMN δ (ppm): 7.28-7.26 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.87 (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1'), 4.43 (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1'), 4.34 (1H, d, ³J = 10.5 Hz, NH), 3.71 (1H, dd, ³J = 10.5 Hz, ³J = 4.5 Hz, H3), 2.60 (1H, dd, ²J = 16.5 Hz, ³J = 6.0 Hz, H5), 2.43-2.33 (1H, m, H4), 2.27 (1H, dd, ²J = 16.5 Hz, ³J = 5.0 Hz, H5), 1.38 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.88 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 169.3 (CO), 168.4 (CO), 136.7, 128.6, 128.2, 127.5 (C_{aromático}) 82.5 (C(CH₃)₃), 59.8 (C3), 51.6 (C1'), 37.6 (C5), 31.0 (C4), 28.0 (C(CH₃)₃), 14.8 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₇H₂₄N₂O₃
 Calculado: C 67.08, H 7.95, N 9.20
 Encontrado: C 67.08, H 7.95, N 9.20.

Masas m/z (Int.): 304 (7, M), 248 (63), 203 (67), 125 (32), 91 (100), 57 (51)

Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-1-bencil-4-fenil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-50b



Sólido (85%)

P.F. : 142 - 144°C (hexano-AcOEt)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3415, 1730, 1676

¹H-RMN δ (ppm): 7.37-6.91 (10H, m, H_{aromáticos}), 5.05 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1'), 4.39 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1'), 4.33 (1H, d, ³J = 12.0 Hz, NH), 3.96 (1H, dd, ³J = 12.0 Hz, ³J = 5.5 Hz, H3), 3.56 (1H, q, ³J = 5.5 Hz, H4), 2.86 (1H, dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 5.5 Hz, H5), 2.75 (1H, dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 5.5 Hz, H5), 1.15 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 168.6 (CO), 168.1 (CO), 138.0, 136.5, 128.6, 127.9, 127.7, (C_{aromáticos}), 82.5 (C(CH₃)₃), 60.6 (C3), 51.9 (C1'), 42.6 (C4), 35.9 (C5), 27.8 (C(CH₃)₃).

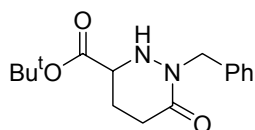
Análisis elemental: C₂₂H₂₆N₂O₃

Calculado: C 72.11, H 7.15, N 7.64

Encontrado: C 72.18, H 7.17, N 7.60

Masas *m/z* (Int.): 366 (3, [M]), 310 (75), 265 (76), 91 (100), 57 (49)

Éster *tert*-butílico del ácido 1-bencil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 50c



Sólido (95%)

P.F. : 110 - 112°C (hexano-AcOEt)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3288, 1726, 1655

¹H-RMN δ (ppm): 7.27-7.20 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.69 (2H, s, H1'), 4.37 (1H, d, ³J = 10.0 Hz, NH), 3.66 (1H, dd, ³J = 10.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, H3), 2.53 (2H, t, ³J = 7.0 Hz, H5), 2.23 (1H, qt, ²J = 7.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, H4), 2.05 (1H, qt, ²J = 7.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, H4), 1.46 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 170.9 (CO), 170.7 (CO), 137.1, 128.5, 128.4, 127.5 (C_{aromáticos}), 82.3 (C(CH₃)₃), 56.4 (C3), 51.7 (C1'), 29.4 (C5), 27.9 (C(CH₃)₃), 27.4 (C4).

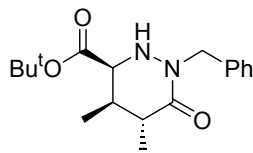
Análisis elemental: C₁₆H₂₂N₂O₃

Calculado: C 66.18, H 7.64 N 9.65

Encontrado: C 66.24, H 7.60, N 9.65

Masas m/z (Int.): 234 (20), 189 (24), 111 (38), 91 (73), 71 (73), 57 (100)

**Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-4,5-*trans*-1-bencil-4,5-dimetil-6-oxoperhidro-
piridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-4,5-*trans*-50d**



Aceite (60%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3308, 1711, 1665

¹H-RMN δ (ppm): 7.34-7.30 (5H, m, H_{aromáticos}), 5.05 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1'), 4.98 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1'), 3.73 (1H, d, ³J = 7.5 Hz, H3), 3.68 (1H, s, NH), 3.08 (1H, qd, ³J = 7.5 Hz, ³J = 1.5 Hz, H5), 2.56 (1H, qtd, ³J = 7.5 Hz, ³J = 1.5 Hz, H4), 1.25 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.22 (3H, d, ³J = 7.5 Hz, CH₃), 1.10 (3H, d, ³J = 7.5 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 169.8 (CO), 168.9 (CO), 136.3, 128.8, 128.0, 127.9 (C_{aromáticos}), 82.2 (C(CH₃)₃), 64.1 (C3), 52.6 (C1'), 39.4 (C5), 33.9 (C4), 29.7 (C(CH₃)₃), 16.7 (CH₃), 16.1 (CH₃).

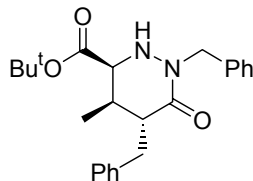
Análisis elemental: C₁₈H₂₆N₂O₃

Calculado: C 67.90, H 8.23, N 8.80

Encontrado: C 67.98, H 8.20, N 8.84

Masas m/z (Int.): 318 (1, M), 217 (14), 106 (20), 91 (100), 57 (28)

**Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-4,5-*trans*-1,5-dibencil-4-metil-6-oxoperhidro-
piridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-4,5-*trans*-50e**



Aceite (60%)

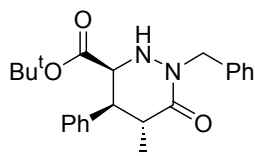
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3299, 1724, 1645

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 7.29-6.94 (10H, m, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 5.31 (1H, d, $^3J = 10.0$ Hz, NH), 5.02 (1H, AB, $^2J = 14.5$ Hz, $\text{H1}'$), 4.82 (1H, AB, $^2J = 14.5$ Hz, $\text{H1}'$), 4.04 (1H, dd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, H3), 2.96 (1H, dt, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, H5), 2.86-2.47 (3H, m, H4, $\text{H1}''$), 1.47 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (3H, d, $^3J = 7.5$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 171.1 (CO), 170.1 (CO), 137.0, 129.1, 128.5, 128.4, 127.6, 127.2 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 82.3 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 64.0 (C3), 53.0 ($\text{C1}'$), 46.7 (C5), 36.3 ($\text{C1}''$), 31.1 (C4), 28.0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 15.8 (CH_3).

Análisis elemental: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$
 Calculado: C 73.07, H 7.66, N 10.00
 Encontrado: C 73.15, H 7.66, N 10.06

Éster *terc*-butílico del ácido 3,4-*cis*-4,5-*trans*-1-bencil-5-metil-4-fenil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-4,5-*trans*-50f



Aceite (60%)

IR (CHCl_3), ν (cm^{-1}): 3287, 1720, 1653

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 7.44-7.32 (10H, m, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 5.00 (1H, s, NH), 4.84 (1H, AB, $^2J = 14.0$ Hz, $\text{H1}'$), 4.49 (1H, AB, $^2J = 14.0$ Hz, $\text{H1}'$), 4.22 (1H, dd, $^3J = 6.0$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, H4), 3.98 (1H, d, $^3J = 6.0$ Hz, H3), 2.99-2.87 (1H, m, H5), 1.20 (3H, d, $^3J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.05 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

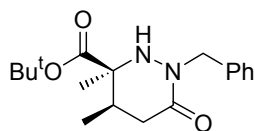
$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 172.4 (CO), 170.5 (CO), 136.6, 130.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.7 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 82.5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 66.7 (C3), 53.6 ($\text{C1}'$), 49.9 (C4), 36.5 (C5), 27.6 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 14.3 (CH_3).

Análisis elemental: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$
 Calculado: C 72.60, H 7.42, N 7.36
 Encontrado: C 72.48, H 7.36, N 7.49

4.3.3 Síntesis de los OPCAs 51-54, de los alcoholes terciarios 101, y de las cetonas 103, 104.

Sobre una disolución de triflato de iterbio (0.32 mmol) en tolueno (1 mL) a -50°C , se adicionaron los compuestos **55-58** (0.32 mmol) en tolueno (1 mL). Tras 15 minutos de agitación se añadió el correspondiente nucleófilo carbonado (0.64 mmol). La mezcla de reacción se agitó 24 horas desde -50°C hasta t.a. A dicha temperatura, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NaHCO_3 (15 mL), y se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). El conjunto de extractos orgánicos secaron sobre MgSO_4 . Tras eliminación del disolvente a presión reducida se obtuvo un aceite que fue purificado por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (70:30).

Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-1-bencil-3,4-dimetil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-51a



Sólido (70%)

P.F. : $95 - 97^{\circ}\text{C}$ (hexano)

IR (CHCl_3), ν (cm^{-1}): 3298, 1718, 1630

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 7.28-7.21 (5H, m, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 4.75 (1H, s, NH), 4.69 (1H, AB, $^2J = 14.0$ Hz, H1'), 4.48 (1H, AB, $^2J = 14.0$ Hz, H1'), 2.42 (1H, dd, $^2J = 16.0$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, H5), 2.25 (1H, dd, $^2J = 16.0$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, H5), 1.99-1.82 (1H, m, H4), 1.38 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.10 (3H, s, CH_3), 0.91 (3H, d, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 171.7 (CO), 170.9 (CO), 137.1, 128.8, 128.5, 127.5 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 82.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 63.1 (C3), 52.1 (C1'), 38.6 (C4), 36.7 (C5), 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.4 (CH_3), 16.8 (CH_3).

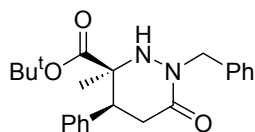
Análisis elemental: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$

Calculado: C 67.90, H 8.23, N 8.80

Encontrado: C 68.00, H 8.18, N 8.83

Masas m/z (Int.): 318 (6, M), 262 (44), 217 (100), 91 (72)

Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-1-bencil-4-fenil-3-metil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-51b



Aceite (70%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3352, 1708, 1630

¹H-RMN δ (ppm): 7.34-6.96 (10H, m, H_{aromáticos}), 4.98 (1H, s, NH), 4.89 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1'), 4.41 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1'), 3.07 (1H, dd, ³J = 9.0 Hz, ³J = 5.5 Hz, H4), 2.83 (1H, dd, ²J = 16.0 Hz, ³J = 9.0 Hz, H5), 2.63 (1H, dd, ²J = 16.0 Hz, ³J = 5.5 Hz, H5), 1.26 (3H, s, CH₃), 1.17 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 171.3 (CO), 170.7 (CO), 139.0, 137.0, 129.1, 128.6, 128.5, 128.0, 127.6, 127.5 (C_{aromáticos}), 82.3 (C(CH₃)₃), 64.2 (C3), 52.3 (C1'), 49.8 (C4), 34.9 (C5), 27.5 (C(CH₃)₃), 23.2 (CH₃).

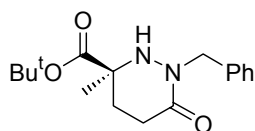
Análisis elemental: C₂₃H₂₈N₂O₃

Calculado: C 72.60, H 7.42, N 7.36

Encontrado: C 72.57, H 7.53, N 7.24

Masas *m/z* (Int.): 380 (4, M), 324 (41), 279 (83), 91 (100)

Éster *tert*-butílico del ácido 1-bencil-3-metil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 51c



Sólido (70%)

P.F. : 82 - 84°C (hexano)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3296, 1716, 1658

¹H-RMN δ (ppm): 7.36-7.28 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.75 (1H, AB, ²J = 14.0, H1'), 4.59 (1H, d, ²J = 14.0, H1'), 4.57 (1H, s, NH), 2.48-2.21 (3H, m, H4, H5), 1.87-1.76 (1H, m, H4), 1.46 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.19 (3H, s, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 173.2 (CO), 171.6 (CO), 137.2, 128.6, 128.5, 127.5 (C_{aromáticos}), 82.2 (C(CH₃)₃), 60.2 (C3), 52.1 (C1'), 33.9 (C5), 29.1 (C4), 27.9 (C(CH₃)₃), 23.4 (CH₃).

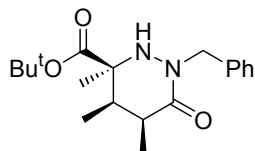
Análisis elemental: C₁₇H₂₄N₂O₃

Calculado: C 67.08, H 7.95, N 9.20

Encontrado: C 67.21, H 7.79, N 9.23

Masas m/z (Int.): 304 (4, M), 203 (100), 125 (36), 91 (52)

**Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-4,5-*cis*-1-bencil-3,4,5-trimetil-6-oxoperhidro-
piridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-4,5-*cis*-51d**



Aceite (75%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3313, 1714, 1627

¹H-RMN δ (ppm): 7.38-7.29 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.80 (1H, AB, ²J = 13.5 Hz, H1'), 4.73 (1H, AB, ²J = 13.5 Hz, H1''), 2.72-65 (1H, m, H5), 2.15-2.03 (1H, m, H4), 1.48 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.26 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 1.23 (3H, s, CH₃), 0.86 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

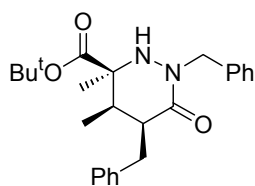
¹³C-RMN δ (ppm): 172.3 (CO), 172.3 (CO), 128.6, 128.5, 127.4 (C_{aromáticos}), 82.1 (C(CH₃)₃), 62.7 (C3), 52.0 (C1'), 41.1 (C5), 35.1 (C4), 28.0 (C(CH₃)₃), 22.2 (CH₃), 12.6 (CH₃), 11.7 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₉H₂₈N₂O₃

Calculado: C 68.65, H 8.49, N 8.43

Encontrado: C 68.70, H 8.48, N 8.53

**Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-4,5-*cis*-1,5-dibencil-3,4-dimetil-6-oxoperhidro-
piridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-4,5-*cis*-51e**



Aceite (75%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3323, 1709, 1614

¹H-RMN δ (ppm): 7.37-7.22 (10H, m, H_{aromáticos}), 5.06 (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1'), 4.98 (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1''), 4.92 (1H, s, NH), 3.50 (1H, dd, ²J = 14.5 Hz, ³J = 5.0 Hz, H1'''), 2.92-2.88 (1H, m, H5), 2.68 (1H, dd, ²J = 14.5 Hz, ³J = 4.0 Hz, H1'''), 2.02-1.98 (1H, m, H4), 1.46 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.29 (3H, s, CH₃), 0.88 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 172.3 (CO), 172.3 (CO), 139.7, 128.7, 128.6, 128.4, 127.5, 126.3

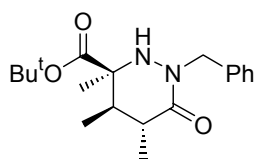
(50.5 MHz, CDCl₃) (C_{aromáticos}), 82.1 (C(CH₃)₃), 63.4 (C3), 52.2 (C1'), 39.8 (C5), 31.9 (C1''), 29.7 (C4), 28.0 (C(CH₃)₃), 22.7 (CH₃), 11.9 (CH₃).

Análisis elemental: C₂₅H₃₂N₂O₃

Calculado: C 73.50, H 7.90, N 6.86

Encontrado: C 73.62, H 7.96, N 6.70

Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-4,5-*trans*-1-bencil-3,4,5-trimetil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-4,5-*trans*-51f



Aceite (55%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3303, 1713, 1624

¹H-RMN δ (ppm): 7.28-7.19 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.96 (1H, AB, ²J = 10.0 Hz, H1'), 4.75 (1H, AB, ²J = 10.0 Hz, H1''), 2.46-2.35 (2H, m, H4, H5), 1.32 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.19 (3H, s, CH₃), 1.11 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 1.05 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

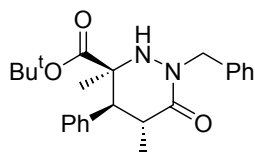
¹³C-RMN δ (ppm): 170.2 (CO), 169.8 (CO), 128.7, 128.3, 128.0, 127.3 (C_{aromáticos}), 82.4 (C(CH₃)₃), 60.8 (C3), 52.2 (C1'), 39.4 (C5), 32.2 (C4), 27.8 (C(CH₃)₃), 22.1 (CH₃), 16.4 (CH₃), 15.8 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₉H₂₈N₂O₃

Calculado: C 68.65, H 8.49, N 8.43

Encontrado: C 68.75, H 8.37, N 8.49

Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-4,5-*trans*-1-bencil-3,5-dimetil-4-fenil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-4,5-*cis*-51g



Aceite (55%)

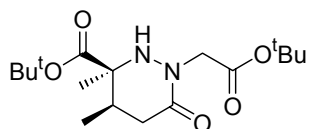
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3321, 1702, 1627

¹H-RMN δ (ppm): 7.35-6.91 (10H, m, H_{aromáticos}), 5.19 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1'), 4.91 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1''), 4.43 (1H, d, ³J = 3.0 Hz, H4), 2.95-2.87 (2H, m, H5), 1.22 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.18 (3H, s, CH₃), 1.02 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

^{13}C -RMN δ (ppm): 168.1 (CO), 162.1 (CO), 137.7, 136.7, 129.0, 128.7, 128.4, 127.0 (50.5 MHz, CDCl_3) ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 82.7 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 60.3 (C3), 53.0 (C1'), 46.7 (C4), 40.2 (C5), 27.8 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 17.0 (CH_3), 14.8 (CH_3).

Análisis elemental: $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$
 Calculado: C 68.65, H 8.49, N 8.43
 Encontrado: C 68.75, H 8.37, N 8.49

Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-1-*tert*-butoxicarbonilmetil-3,4-dimetil-6-oxo-perhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-52a



Sólido (80%)
 P.F. : 94 - 96°C (hexano)

IR (CHCl_3), ν (cm^{-1}): 3421, 1734, 1637

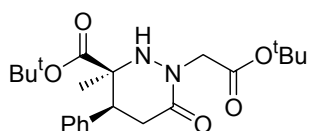
^1H -RMN δ (ppm): 4.52 (1H, AB, $^2J = 17.0$ Hz, H1'), 3.89 (1H, AB, $^2J = 17.0$ Hz, H1'), (300 MHz, CDCl_3) 2.57 (1H, dd, $^2J = 16.5$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, H5), 2.31 (1H, dd, $^2J = 16.5$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, H5), 2.12 (1H, qtd, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, H4), 1.50 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.48 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.41 (3H, s, CH_3), 1.07 (3H, d, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3).

^{13}C -RMN δ (ppm): 171.4 (CO), 170.8 (CO), 168.2 (CO), 82.5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 82.1 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 62.6 (C3), 50.8 (C1'), 37.9 (C4), 36.0 (C5), 28.1 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 27.9 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 22.1 (CH_3), 16.7 (CH_3).

Análisis elemental: $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$
 Calculado: C 59.63, H 8.83, N 8.18
 Encontrado: C 59.68, H 8.94, N 8.09

Masas m/z (Int.): 230 (32), 185 (100), 139 (63), 57 (94), 41 (48)

Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-1-*tert*-butoxicarbonilmetil-4-fenil-3-metil-6-oxo-perhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-52b

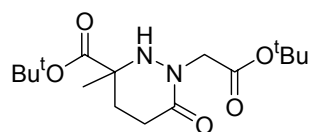


Aceite (75%)

IR (CHCl_3), ν (cm^{-1}): 3402, 1718, 1637

¹H-RMN δ (ppm): (300 MHz, CDCl ₃)	7.73-7.40 (5H, m, H _{aromáticos}), 4.89 (1H, s, NH), 4.79 (1H, AB, ² J = 17.0 Hz, H1'), 3.81 (1H, AB, ² J = 17.0 Hz, H1'), 3.28 (1H, dd, ³ J = 7.0 Hz, ³ J = 6.0 Hz, H4), 2.88 (1H, dd, ² J = 17.0 Hz, ³ J = 7.0 Hz, H5), 2.78 (1H, dd, ² J = 17.0 Hz, ³ J = 6.0 Hz, H5), 1.48 (9H, s, C(CH ₃) ₃), 1.30 (3H, s, CH ₃).
¹³C-RMN δ (ppm): (75.5 MHz, CDCl ₃)	170.5 (CO), 170.0 (CO), 167.2 (CO), 139.2, 128.7, 128.2, 126.9 (C _{aromáticos}), 82.3 (C(CH ₃) ₃), 82.1 (C(CH ₃) ₃), 63.5 (C3), 51.3 (C1'), 49.0 (C4), 34.4 (C5), 28.0 (C(CH ₃) ₃), 27.4 (C(CH ₃) ₃), 22.8 (CH ₃).
Análisis elemental:	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₅ Calculado: C 65.32, H 7.97, N 6.93 Encontrado: C 65.29, H 7.83, N 7.02
Masas m/z (Int.):	301 (36), 245 (100), 199 (27), 57 (47), 41 (21)

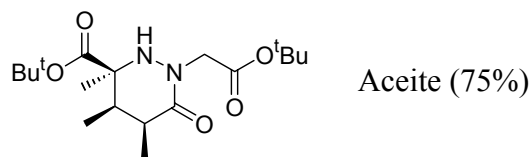
Éster *terc*-butílico del ácido 1-*terc*-butoxicarbonilmetil-3metil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 52c



Aceite (80%)

IR (CHCl ₃), ν (cm ⁻¹):	3413, 1733, 1664
¹H-RMN δ (ppm): (300 MHz, CDCl ₃)	4.81 (1H, s, NH), 4.27 (1H, AB, ² J = 17.0 Hz, H1'), 4.16 (1H, AB, ² J = 17.0 Hz, H1'), 2.51-2.29 (3H, m, H4, H5), 1.97-1.1.86 (1H, m, H4), 1.48 (9H, s, C(CH ₃) ₃), 1.47 (9H, s, C(CH ₃) ₃), 1.37 (3H, s, CH ₃).
¹³C-RMN δ (ppm): (75.5 MHz, CDCl ₃)	172.4 (CO), 172.3 (CO), 168.4 (CO), 82.1 (C(CH ₃) ₃), 82.0 (C(CH ₃) ₃), 60.1 (C3), 50.9 (C1'), 33.8 (C5), 28.8 (C4), 28.1 (C(CH ₃) ₃), 27.9 (C(CH ₃) ₃), 23.3 (CH ₃).
Análisis elemental:	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₅ Calculado: C 58.52, H 8.59, N 8.53 Encontrado: C 58.53, H 8.66, N 8.45
Masas m/z (Int.):	216 (37), 171 (92), 125 (60), 57 (100)

Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-4,5-*cis*-1-*tert*-butoxicarbonilmetil-3,4,5-trimetil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-4,5-*cis*-52d



IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3583, 1710

¹H-RMN δ (ppm): 5.06 (1H, s, NH), 4.48 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1'), 4.04 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1'), 2.88-2.76 (1H, m, H5), 2.18-2.12 (1H, m, H4), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.47 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.45 (3H, s, CH₃), 1.21 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 0.94 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 172.9 (CO), 172.3 (CO), 168.6 (CO), 82.1 (C(CH₃)₃), 82.0 (C(CH₃)₃), 62.7 (C3), 50.6 (C1'), 41.2 (C5), 36.0 (C4), 28.1 (C(CH₃)₃), 27.9 (C(CH₃)₃), 22.0 (CH₃), 12.4 (CH₃), 11.7 (CH₃).

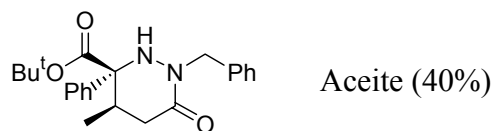
Análisis elemental: C₁₈H₃₂N₂O₅

Calculado: C 60.65, H 9.05, N 7.86

Encontrado: C 60.68, H 8.99, N 7.89

Masas *m/z* (Int.): 149 (49), 57 (100), 43 (89), 41 (72)

Éster *tert*-butílico del ácido 3,4-*cis*-1-bencil-3-fenil-4-metil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-53a



IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3429, 1715, 1635

¹H-RMN δ (ppm): 7.58-7.32 (10H, m, H_{aromáticos}), 5.22 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1'), 4.94 (1H, s, NH), 4.34 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1'), 3.07 (1H, m, H4), 2.51 (1H, dd, ²J = 17.5 Hz, ³J = 6.0 Hz, H5), 2.25 (1H, dd, ²J = 17.5 Hz, ³J = 2.5 Hz, H5), 1.26 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.11 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 169.8 (CO), 166.2 (CO), 136.4, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.0, 127.7, 127.0 (C_{aromáticos}), 82.8 (C(CH₃)₃), 67.2 (C3), 51.8 (C1'), 35.1 (C5), 33.2 (C4), 27.6 (C(CH₃)₃), 16.3 (CH₃).

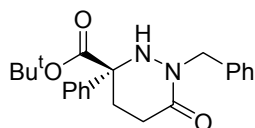
Análisis elemental: C₂₃H₂₈N₂O₃

Calculado: C 72.60, H 7.42, N 7.36

Encontrado: C 72.65, H 7.43, N 7.23

Masas m/z (Int.): 279 (63), 201 (25), 91 (59), 57 (100), 41 (73)

Éster *terc*-butílico del ácido 1-bencil-3-fenil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 53b



Aceite (45%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3387, 1715, 1666

¹H-RMN δ (ppm): 7.49-7.19 (10H, m, H_{aromáticos}), 4.69 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1'), 4.60 (1H, s, NH), 4.59 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1'), 2.75-2.64 (1H, m, H4), 2.54-2.36 (3H, m, H4, H5), 1.27 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 171.0 (CO), 169.6 (CO), 137.0, 128.8, 128.5, 128.4, 128.0, 127.5, 126.6 (C_{aromáticos}), 82.7 (C(CH₃)₃), 65.5 (C3), 52.1 (C1'), 32.3 (C5), 29.8 (C(CH₃)₃), 27.6 (C4).

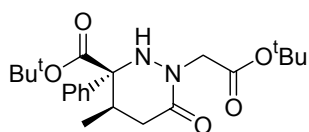
Análisis elemental: C₂₂H₂₆N₂O₃

Calculado: C 72.11, H 7.15, N 7.64

Encontrado: C 72.15, H 7.03, N 7.70

Masas m/z (Int.): 265 (100), 187 (34), 91 (85), 57 (97)

Éster *terc*-butílico del ácido 3,4-*cis*-1-*terc*-butoxicarbonilmetil-3-fenil-4-metil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 3,4-*cis*-54a



Aceite (50%)

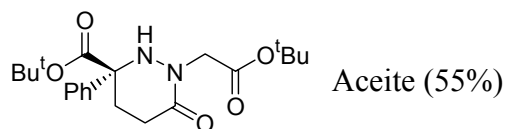
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3419, 1734, 1647

¹H-RMN δ (ppm): 7.66-7.32 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.99 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1'), 3.67 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1'), 3.11-3.07 (1H, m, H4), 2.45 (1H, dd, ²J = 16.5 Hz, ³J = 5.0 Hz, H5), 2.21 (1H, dd, ²J = 16.5 Hz, ³J = 4.0 Hz, H5), 1.51 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.36 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.29 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 169.6 (CO), 168.4 (CO), 167.0 (CO), 137.5, 128.5, 128.0, 127.0 (C_{aromáticos}), 82.8 (C(CH₃)₃), 82.4 (C(CH₃)₃), 67.2 (C3), 50.4 (C1'), 34.7 (C5), 33.3 (C4), 28.1 (C(CH₃)₃), 27.6 (C(CH₃)₃), 16.2 (CH₃).

Análisis elemental:	$C_{22}H_{32}N_2O_5$ Calculado: C 65.32, H 7.97, N 6.93 Encontrado: C 65.35, H 7.91, N 7.03
Masas m/z (Int.):	404 (2, M), 292 (32), 247 (100), 201 (61), 105 (43), 57 (84)

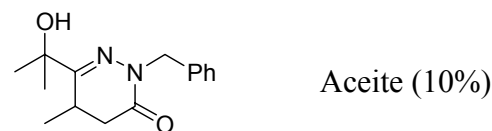
Éster *terc*-butílico del ácido 1-*terc*-butoxicarbonilmetil-3-fenil-6-oxoperhidropiridazin-3-carboxílico, 54b



IR ($CHCl_3$), ν (cm^{-1}):	3421, 1718, 1635
1H-RMN δ (ppm): (300 MHz, $CDCl_3$)	7.21-7.24 (5H, m, $H_{aromáticos}$), 4.38 (1H, s, NH), 4.26 (1H, AB, $^2J = 17.0$ Hz, H1'), 4.11 (1H, AB, $^2J = 17.0$ Hz, H1'), 3.77-2.71 (1H, m, H4), 2.54-2.43 (3H, m, H4, H5), 1.40 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 1.29 (9H, s, $C(CH_3)_3$).
^{13}C-RMN δ (ppm): (75.5 MHz, $CDCl_3$)	170.8 (CO), 170.7 (CO), 168.5 (CO), 138.9, 128.5, 128.0, 126.6 ($C_{aromáticos}$), 82.6 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 82.1 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 65.5 (C3), 50.9 (C1'), 32.4 (C5), 28.4 (C4), 28.1 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 27.7 ($\underline{C}(CH_3)_3$).

Análisis elemental:	$C_{21}H_{30}N_2O_5$ Calculado: C 64.59, H 7.74, N 7.17 Encontrado: C 64.45, H 7.90, N 7.10
Masas m/z (Int.):	233 (100), 187 (61), 105 (52), 77 (34), 57 (92)

1-Bencil-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-metil-6-oxotetrahidropiridazina, 101a

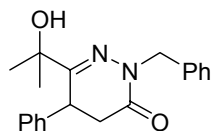


IR ($CHCl_3$), ν (cm^{-1}):	3462, 1662
1H-RMN δ (ppm): (300 MHz, $CDCl_3$)	7.24-7.19 (5H, m, $H_{aromáticos}$), 5.01 (1H, AB, $^2J = 14.5$ Hz, H1'), 4.78 (1H, AB, $^2J = 14.5$ Hz, H1'), 3.55 (1H, s, OH), 2.79-2.68 (1H, m, H4), 2.45-2.5 (2H, m, H4), 1.33 (6H, s, CH_3), 1.10 (3H, d, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3).
^{13}C-RMN δ (ppm):	164.8 (CO), 163.5 (CN), 137.2, 128.5, 128.3, 127.4 ($C_{aromáticos}$), 72.5

(75.5 MHz, CDCl₃) (C(CH₃)₂O), 51.7 (C1'), 35.2 (C5), 28.2 (C4), 27.1 (CH₃), 27.0 (CH₃), 15.8 (CH₃).

Masas *m/z* (Int.): 260 (6, M), 245 (12), 201 (54), 91 (100)

1-Bencil-4-fetil-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-oxotetrahidropiridazina, 101b



Aceite (10%)

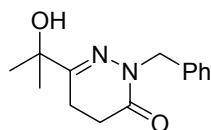
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3427, 1662

¹H-RMN δ (ppm): 7.29-6.61 (10H, m, H_{aromáticos}), 5.24 (1H, AB, ²*J* = 14.5 Hz, H1'),
(200 MHz, CDCl₃) 4.63 (1H, AB, ²*J* = 14.5 Hz, H1'), 3.88 (1H, dd, ³*J* = 7.0 Hz, ³*J* = 1.5 Hz, H4), 3.25 (1H, s, OH), 2.72 (1H, dd, ²*J* = 15.5 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, H5), 2.57 (1H, dd, ²*J* = 15.5 Hz, ³*J* = 1.5 Hz, H5), 1.33 (3H, s, CH₃), 105 (3H, s, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 163.4 (CO), 160.7 (CN), 137.1, 136.7, 129.2, 128.4, 127.7, 127.6,
(50.5 MHz, CDCl₃) 126.9 (C_{aromáticos}), 72.9 (C(CH₃)₂O), 51.9 (C1'), 38.6 (C4), 36.6 (C5), 29.3 (CH₃), 27.6 (CH₃).

Masas *m/z* (Int.): 322 (4, M), 307 (14), 263 (40), 91 (100)

1-Bencil-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-oxotetrahidropiridazina, 101c



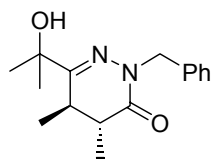
Aceite (10%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3475, 1664

¹H-RMN δ (ppm): 7.31-7.26 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.98 (2H, s, H1'), 3.62 (1H, s, OH),
(300 MHz, CDCl₃) 2.52-2.48 (4H, m, H4, H5), 1.38 (6H, s, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 165.2 (CO), 159.4 (CN), 137.2, 128.4, 128.3, 127.4 (C_{aromáticos}), 72.2
(75.5 MHz, CDCl₃) (C(CH₃)₂O), 51.9 (C1'), 27.7 (CH₃), 27.2 (C5), 21.3 (C4).

Masas *m/z* (Int.): 245 (3, [M-1]), 231 (5), 187 (43), 91 (100)

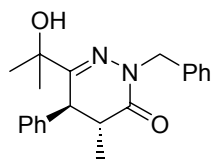
3,4-trans-1-bencil-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-4,5-dimetil-6-oxotetrahidropiridazina,**3,4-trans-101d**

Aceite (20%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3463, 1662

¹H-RMN δ (ppm): 7.33-7.27 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.95 (1H, d, ²J = 14.5 Hz, H1'), 4.73 (1H, d, ²J = 14.5 Hz, H1'), 2.49-2.23 (2H, m, H4, H5), 1.32 (6H, s, CH₃), 1.02 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 1.01 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 164.6 (CO), 163.2 (CN), 137.1, 128.4, 128.3, 127.8 (C_{aromáticos}), 72.8 (C(CH₃)₂O), 51.6 (C1'), 39.8 (C5), 34.2 (C4), 27.3 (CH₃), 27.0 (CH₃), 15.8 (CH₃), 15.2 (CH₃).

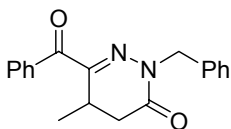
3,4-trans-1-bencil-4-fenil-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-4metil-6-oxotetrahidropiridazina,**3,4-trans-101e**

Aceite (20%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3452, 1662

¹H-RMN δ (ppm): 7.34-6.98 (10H, m, H_{aromáticos}), 5.06 (1H, d, ²J = 14.5 Hz, H1'), 4.63 (1H, d, ²J = 14.5 Hz, H1'), 3.89 (1H, d, ³J = 6.0 Hz, H4), 2.89-2.63 (1H, m, H5), 1.39 (3H, s, CH₃), 1.05 (3H, s, CH), 1.00 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 164.8 (CO), 159.2 (CN), 137.8, 136.5, 129.9, 128.4, 128.2, 127.6 (C_{aromáticos}), 72.9 (C(CH₃)₂O), 51.4 (C1'), 42.1 (C4), 40.1 (C4), 27.3 (CH₃), 27.2 (CH₃), 15.8 (CH₃).

1-Bencil-3-benzoil-4-metil-6-oxotetrahidropiridazina, 103a

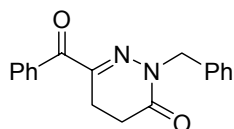
Aceite (25%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1688, 1655

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 7.63-7.13 (10H, m, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 5.04 (1H, AB, $^2J = 14.0$ Hz, $\text{H1}'$), (300 MHz, CDCl_3) 4.78 (1H, AB, $^2J = 14.0$ Hz, $\text{H1}'$), 3.41 (1H, qtd, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, H4), 2.62 (1H, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, H5), 2.47 (1H, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, H5), 1.02 (3H, d, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 190.1 (CO), 165.1 (CO), 152.4 (CN), 137.0, 136.9, 132.7, 130.7, (75.5 MHz, CDCl_3) 128.7, 128.6, 128.4, 127.9, 127.8, 127.5 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 52.3 ($\text{C1}'$), 34.4 (C5), 26.6 (C4), 16.1 (CH_3).

1-Benzil-3-benzoil-6-oxotetrahidropiridazina, 103b



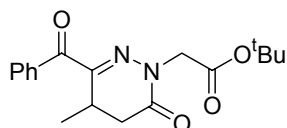
Aceite (15%)

IR (CHCl_3), ν (cm^{-1}): 1680, 1653

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 7.32-7.19 (5H, m, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 5.00 (1H, AB, $^2J = 14.0$ Hz, $\text{H1}'$), 4.70 (1H, AB, $^2J = 14.0$ Hz, $\text{H1}'$), 2.90-2.80 (4H, m, H4, H5).

$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 190.2 (CO), 165.1 (CO), 152.3 (CN), 137.0, 136.8, 132.6, 130.8, (75.5 MHz, CDCl_3) 128.6, 128.3, 127.8, 127.6, 127.4 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 51.8 ($\text{C1}'$), 26.4 (C5), 21.6 (C4).

3-Benzoil-1-terc-butoxicarbonilmetil-4-metil-6-oxotetrahidropiridazina, 104a

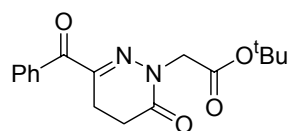


Aceite (20%)

IR (CHCl_3), ν (cm^{-1}): 1739, 1689, 1654

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 8.00-7.45 (5H, m, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 4.57 (1H, AB, $^2J = 17.0$ Hz, $\text{H1}'$), 4.43 (1H, AB, $^2J = 17.0$ Hz, $\text{H1}'$), 3.51 (1H, m, H4), 2.72 (1H, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, H5), 2.52 (1H, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, H5), 1.49 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$), 1.24 (3H, d, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3).

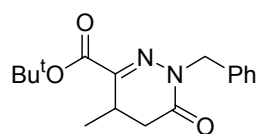
$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 190.0 (CO), 167.4 (CO), 165.7 (CO), 152.5 (CN), 135.9, 132.8, (75.5 MHz, CDCl_3) 130.7, 128.0 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 82.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 50.8 ($\text{C1}'$), 34.0 (C5), 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.1 (C4), 16.1 (CH_3).

3-Benzoil-1-*tert*-butoxicarbonilmetil-6-oxotetrahidropiridazina, 104b

Aceite (10%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1739, 1689, 1654**¹H-RMN** δ (ppm): 7.65-7.29 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.62 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1'), 4.52 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1'), 2.82-2.75 (4H, m, H4, H5).**¹³C-RMN** δ (ppm): 190.1 (CO), 167.5 (CO), 165.7 (CO), 152.4 (CN), 135.9, 132.7, (75.5 MHz, CDCl₃) 130.5, 128.0 (C_{aromáticos}), 82.4 (C(CH₃)₃), 50.8 (C1'), 26.9 (C5), 21.8 (C4).**4.4.4 Síntesis de los compuestos 55**

Sobre una disolución del clorhidrato de bencilhidrazina (171 mg, 1.08 mmol) en etanol (7 mL), se adicionó AcONa (174 mg, 2.16 mmol) y una disolución de los compuestos **67-69** (0.54 mmol) en etanol (7 mL). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo 24 horas. A temperatura ambiente se adicionó NaCl saturado y se extrajo en AcOEt (3 x 7 mL). Los extractos orgánicos secaron sobre MgSO₄. Una vez filtrado el desecante y evaporado el disolvente a presión reducida, se obtuvo un aceite que fue purificado por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 80:20).

Éster *tert*-butílico del ácido 1-bencil-4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 55a

Sólido (80%)

P.F. : 81 - 83°C (hexano)

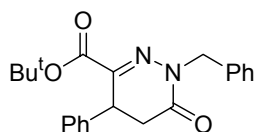
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1685, 1604**¹H-RMN** δ (ppm): 7.34-7.27 (5H, m, H_{aromáticos}), 5.09 (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1'), 4.91 (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1'), 3.19 (1H, qtd, ³J = 7.0 Hz, ³J = 2.0 Hz, H4), 2.62 (1H, dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, H5), 2.42 (1H, dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 2.0 Hz, H5), 1.55 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.08 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).**¹³C-RMN** δ (ppm): 165.0 (CO), 161.7 (CO), 147.6 (C=N), 137.0, 129.0, 128.4, 128.3,

(50.5 MHz, CDCl₃) 127.5, 126.9 (C_{aromáticos}), 82.6 (C(CH₃)₃), 52.8 (C1'), 34.2 (C5), 27.9 (C(CH₃)₃), 27.7 (C4), 16.1 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₇H₂₂N₂O₃
 Calculado: C 67.54, H 7.37, N 9.37
 Encontrado: C 67.50, H 7.30, N 9.36

Masas m/z (Int.): 201 (35), 106 (35), 91 (100), 57 (47)

Éster *terc*-butílico del ácido 1-bencil-4-fenil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 55b



Aceite (70%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1709, 1604

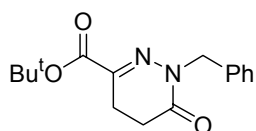
¹H-RMN δ (ppm): 7.12-6.87 (10H, m, H_{aromáticos}), 5.09 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1'), 4.84 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1'), 4.27 (1H, dd, ³J = 8.5 Hz, ³J = 3.0 Hz, H4), 2.83 (1H, dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 8.5 Hz, H5), 2.70 (1H, dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 3.0 Hz, H5), 1.36 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 164.3 (CO), 161.6 (CO), 145.1 (C=N), 137.7, 136.6, 129.0, 128.7, 128.5, 128.4, 127.6, 126.8 (C_{aromáticos}), 82.8 (C(CH₃)₃), 53.0 (C1'), 38.6 (C4), 34.8 (C5), 27.8 (C(CH₃)₃).

Análisis elemental: C₂₂H₂₄N₂O₃
 Calculado: C 72.50, H 6.64, N 7.69
 Encontrado: C 72.54, H 6.61, N 7.60

Masas m/z (Int.): 263 (40), 237 (35), 106 (80), 91 (100), 57 (57)

Éster *terc*-butílico del ácido 1-bencil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 55c



Sólido (80%)

P.F.: 72 - 74°C (hexano)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1683, 1637

¹H-RMN δ (ppm): 7.26-7.17 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.88 (2H, s, H1'), 2.67 (2H, A₂B₂, ³J = 8.0 Hz, H4), 2.38 (2H, A₂B₂, ³J = 8.0 Hz, H5), 1.44 (9H, s, C(CH₃)₃).

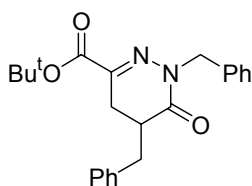
¹³C-RMN δ (ppm): 165.5 (CO), 161.9 (CO), 144.0 (C=N), 137.0, 128.5, 128.4, 127.6,

(75.5 MHz, CDCl₃) 126.9 (C_{aromáticos}), 82.6 (C(CH₃)₃), 52.6 (C1'), 28.0 (C(CH₃)₃), 26.6 (C5), 21.7 (C4).

Análisis elemental: C₁₆H₂₀N₂O₃
 Calculado: C 66.72, H 6.97, N 9.76
 Encontrado: C 66.75, H 6.90, N 9.73

Masas m/z (Int.): 187 (100), 106 (93), 91 (89), 57 (82)

Éster *terc*-butílico del ácido 1,5-dibencil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 55d



Sólido (80%)
 P.F.: 110 - 112°C (hexano)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1715, 1611

¹H-RMN δ (ppm): 7.36-7.13 (10H, m, H_{aromáticos}), 5.08 (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1'), 5.00 (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1''), 3.24 (1H, dd, ²J = 12.5 Hz, ³J = 3.0 Hz, H1'''), 2.82 (1H, dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 5.5 Hz, H4), 2.75-2.62 (2H, m, H4, H5), 2.54 (1H, dd, ²J = 12.5 Hz, ³J = 9.5 Hz, H1'''), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 167.7 (CO), 163.5 (CO), 142.2 (C=N), 137.4, 136.9, 129.1, 128.6, 128.5, 128.2, 127.6, 126.8 (C_{aromáticos}), 82.9 (C(CH₃)₃), 52.8 (C1'), 37.8 (C5), 35.6 (C1'''), 27.8 (C(CH₃)₃), 25.8 (C4).

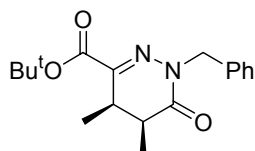
Análisis elemental: C₂₃H₂₆N₂O₃
 Calculado: C 72.99, H 6.92, N 7.40
 Encontrado: C 72.95, H 6.90, N 7.43

4.3.5 Síntesis de los compuestos 4,5-*cis*-56

Sobre una disolución de los compuestos **59f-g** (0.47 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió K₂CO₃ (260 mg, 1.88 mmol) y TEBA (43 mg, 0.19 mmol). La disolución se mantuvo con agitación 10 minutos y a continuación se adicionó bromuro de bencilo (15 μ L, 0.19 mmol). La mezcla se calentó a reflujo 5 horas. La suspensión resultante fue filtrada sobre Celita, y el sólido fue lavado con AcOEt (3 x 2 mL). Tras la eliminación del disolvente a

presión reucida, se obtuvo un aceite que fue purificado por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 80:20).

Éster *tert*-butílico del ácido 4,5-*cis*-1-bencil-4,5-dimetil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 4,5-*cis*-56a



Aceite (95%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1703, 1613

¹H-RMN δ (ppm): 7.33-7.28 (5H, m, H_{aromáticos}), 5.01 (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1'), 4.88 (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1''), 3.06 (1H, qt, ³J = 7.0 Hz, H4), 2.65 (1H, qt, ³J = 7.0 Hz, H5), 1.56 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.22 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 0.93 (3H, d, ³J = 7.0 Hz).

¹³C-RMN δ (ppm): 169.1 (CO), 161.8 (CO), 148.5 (C=N), 137.2, 128.4, 128.3, 127.4, (C_{aromáticos}), 82.5 (C(CH₃)₃), 53.1 (C1'), 35.4 (C5), 32.6 (C4), 28.0 (C(CH₃)₃), 10.6 (CH₃), 9.6 (CH₃).

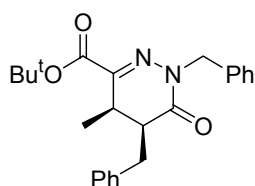
Análisis elemental: C₁₈H₂₄N₂O₃

Calculado: C 68.33, H 7.65, N 8.85

Encontrado: C 68.20, H 7.61, N 8.50

Masas *m/z* (Int.): 215 (61), 106 (80), 91 (100), 57 (43)

Éster *tert*-butílico del ácido 4,5-*cis*-1,5-dibencil-4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 4,5-*cis*-56b



Aceite (95%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1721, 1600

¹H-RMN δ (ppm): 7.32-7.10 (10H, m, H_{aromáticos}), 5.06 (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1'), 4.81 (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1''), 3.43 (1H, dd, ²J = 14.5 Hz, ³J = 4.5 Hz, H1'''), 2.87 (1H, qt, ³J = 7.0 Hz, H4), 2.73 (1H, m, H5), 2.54 (1H, dd, ²J = 14.5 Hz, ³J = 10.0 Hz, H1'''), 1.42 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.89 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

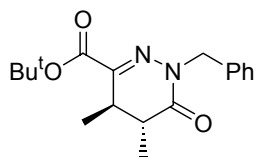
^{13}C -RMN δ (ppm): 168.1 (CO), 161.8 (CO), 148.7 (C=N), 138.7, 137.1, 128.7, 128.5, (75.5 MHz, CDCl_3) 128.4, 127.5, 126.5 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 82.6 ($\text{C}(\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3)$), 53.2 ($\text{C1}'$), 42.3 (C5), 30.7 (C4), 29.2 ($\text{C1}''$), 27.9 ($\text{C}(\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3)$), 9.7 (CH_3).

Análisis elemental: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$
 Calculado: C 73.44, H 7.19, N 7.14
 Encontrado: C 73.24, H 7.61, N 7.51

4.3.6 Síntesis de los compuestos 4,5-*trans*-57

Sobre una disolución de los compuestos **55a-b** (0.33 mmol) en THF anhidro (1 mL) a - 78 °C, se añadió LiHMDS (1M) (0.66 mL, 0.66 mmol). La disolución se mantuvo en agitación 2 horas. A continuación se adicionó gota a gota el correspondiente agente alquilante (0.66 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación durante 24 horas desde - 78°C a 25°C. A temperatura ambiente se añadió H_2O (3 mL), la fase orgánica fue decantada y la fase acuosa fue extraída con AcOEt (3 x 3 mL). La combinación de extractos orgánicos secaron sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose un aceite que fue purificado por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 80:20).

Éster *tert*-butílico del ácido 4,5-*trans*-1-bencil-4,5-dimetil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 4,5-*trans*-57a



Aceite (95%)

IR (CHCl_3), ν (cm^{-1}): 1689, 1629

^1H -RMN δ (ppm): 7.37-7.25 (5H, m, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 5.08 (1H, AB, $^2J = 14.0$ Hz, $\text{H1}'$), 4.92 (1H, AB, $^2J = 14.0$ Hz, $\text{H1}'$), 2.90 (1H, qd, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, H4), 2.48 (1H, qd, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, H5), 1.56 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.09 (3H, d, $^3J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.06 (3H, d, $^3J = 7.5$ Hz, CH_3).

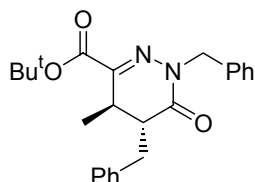
^{13}C -RMN δ (ppm): 168.8 (CO), 162.1 (CO), 146.6 (C=N), 137.1, 128.4, 128.2, 127.4, ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 82.5 ($\text{C}(\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3)$), 52.9 ($\text{C1}'$), 39.5 (C5), 35.1 (C4), 28.0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3)$), 16.3 (CH_3), 16.1 (CH_3).

Análisis elemental: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$

Calculado: C 68.33, H 7.65, N 8.85

Encontrado: C 68.39, H 7.55, N 8.84

Éster *tert*-butílico del ácido 4,5-*trans*-1,5-dibencil-4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 4,5-*trans*-57b



Aceite (90%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1698, 1620

¹H-RMN δ (ppm): 7.38-6.97 (10H, m, H_{aromáticos}), 5.11 (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1'), 4.96 (1H, AB, ²J = 14.5 Hz, H1''), 2.97-2.85 (2H, m, H4, H1''), 2.62-2.57 (1H, m, H5), 2.44 (1H, dd, ²J = 13.0 Hz, ³J = 11.0 Hz, H1''), 1.55 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.97 (3H, d, ³J = 7.5 Hz, CH₃).

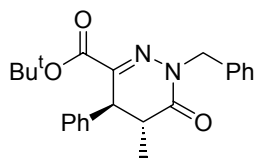
¹³C-RMN δ (ppm): 167.3 (CO), 161.7 (CO), 146.9 (C=N), 137.1 129.1, 128.6, 128.4, 127.5, 126.9 (C_{aromáticos}), 82.5 (C(CH₃)₃), 53.1 (C1'), 46.7 (C5), 36.3 (C1''), 31.1 (C4), 28.0 (C(CH₃)₃), 15.8 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₈H₂₄N₂O₃

Calculado: C 68.33, H 7.65, N 8.85

Encontrado: C 68.39, H 7.55, N 8.84

Éster *tert*-butílico del ácido 4,5-*trans*-1-bencil-4-fenil-5-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 4,5-*trans*-57c



Aceite (90%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1708, 1685

¹H-RMN δ (ppm): 7.39-7.18 (10H, m, H_{aromáticos}), 5.16 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1'), 4.94 (1H, AB, ²J = 14.0 Hz, H1''), 4.00 (1H, d, ³J = 4.0 Hz, H4), 2.78 (1H, m, H5), 1.41 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.25 (3H, d, ³J = 7.5 Hz, CH₃).

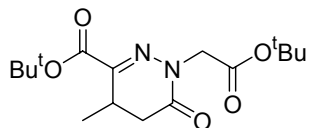
¹³C-RMN δ (ppm): 168.1 (CO), 162.1 (CO), 144.4 (C=N), 137.7, 136.7, 129.0, 128.7, 128.4, 128.2, 127.7, 127.6, 127.0 (C_{aromáticos}), 82.7 (C(CH₃)₃), 53.1 (C1'), 46.7 (C4), 40.2 (C5), 27.8 (C(CH₃)₃), 16.9 (CH₃).

Análisis elemental:	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃ Calculado: C 72.99, H 6.92, N 7.40 Encontrado: 72.97, H 6.90, N 7.41
Masas <i>m/z</i> (Int.):	277 (37), 106 (54), 91 (100), 57 (62)

4.3.7 Síntesis de los compuestos 58

Sobre una disolución de **59** (0.47 mmol) en THF anhidro (1 mL) a -78 °C, se adicionó gota a gota LiHMDS (1M) (0.94 mL, 0.94 mmol). Tras 2 horas de agitación, se adicionó bromoacetato de *tert*-butilo (0.14 mL, 0.94 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación 24 horas más, subiendo la temperatura lentamente hasta 25°C. A temperatura ambiente se adicionó H₂O (3 mL) y se decantó la fase orgánica. La fase acuosa fue lavada con AcOEt (3 x 3 mL) y los extractos orgánicos secaron sobre MgSO₄. Una vez filtrado el desecante y evaporado el disolvente a presión reducida, se obtuvo un aceite que fue purificado por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 80:20).

Éster *tert*-butílico del ácido 1-*tert*-butoxicarbonilmetil-4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, **58a**



Sólido (90%)

P.F. : 98 - 100°C (hexano)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1733, 1695

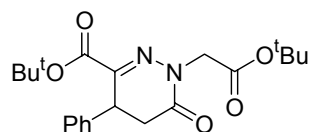
¹H-RMN δ (ppm): 4.57 (1H, AB, ²*J* = 17.0 Hz, H1'), 4.84 (1H, AB, ²*J* = 17.0 Hz, H1'), 3.22 (1H, qtd, ³*J* = 7.0 Hz, ³*J* = 2.0 Hz, H4), 2.69 (1H, dd, ²*J* = 17.0 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, H5), 2.43 (1H, dd, ²*J* = 17.0 Hz, ³*J* = 2.0 Hz, H5), 1.53 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.45 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.21 (3H, d, ³*J* = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 167.2 (CO), 165.4 (CO), 161.5 (CO), 147.9 (C=N), 82.7 (C(CH₃)₃), 82.0 (C(CH₃)₃), 51.5 (C1'), 33.5 (C5), 28.0 (C(CH₃)₃), 27.9 (C(CH₃)₃), 27.8 (C4), 16.0 (CH₃).

Análisis elemental:	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₅ Calculado: C 58.88, H 8.03, N 8.58 Encontrado: C 58.80, H 8.06, N 8.61
----------------------------	--

Masas *m/z* (Int.): 326 (2, [M]), 253 (13), 225 (19), 169 (51), 57 (100)

Éster *tert*-butílico del ácido 1-*tert*-butoxicarbonilmetil-4-fenil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 58b



Aceite (90%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1732, 1697

¹H-RMN δ (ppm): 7.30-7.23 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.59 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1'), 4.47 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1'), 4.39 (1H, dd, ³J = 9.0 Hz, ³J = 3.0 Hz, H4), 2.99 (1H, dd, ²J = 17.5 Hz, ³J = 9.0 Hz, H5), 2.80 (1H, dd, ²J = 17.5 Hz, ³J = 3.0 Hz, H5), 1.48 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.41 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 167.1 (CO), 165.0 (CO), 161.5 (CO), 144.8 (C=N), 138.4, 129.2, 127.7, 127.1 (C_{aromáticos}), 82.9 (C(CH₃)₃), 82.3 (C(CH₃)₃), 51.9 (C1'), 39.2 (C4), 34.4 (C5), 28.1 (C(CH₃)₃), 27.8 (C(CH₃)₃).

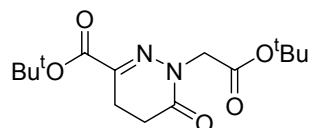
Análisis elemental: C₂₁H₂₈N₂O₅

Calculado: C 64.94, H 7.27, N 7.21

Encontrado: C 64.84, H 7.29, N 7.26

Masas *m/z* (Int.): 287 (10), 231 (19), 57 (100)

Éster *tert*-butílico del ácido 1-*tert*-butoxicarbonilmetil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 58c



Sólido (90%)

P.F. : 95 - 97°C (hexano)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1733, 1683

¹H-RMN δ (ppm): 4.47 (2H, s, H1'), 2.87 (2H, A₂B₂, ³J = 8.0 Hz, H4), 2.57 (2H, A₂B₂, ³J = 8.0 Hz, H5), 1.54 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.46 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 167.3 (CO), 166.0 (CO), 161.7 (CO), 144.3 (C=N), 82.8 (C(CH₃)₃), 81.2 (C(CH₃)₃), 51.7 (C1'), 28.0 (C(CH₃)₃), 27.9 (C(CH₃)₃), 26.2 (C5), 21.8 (C4).

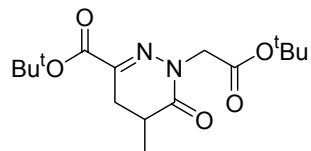
Análisis elemental: C₁₅H₂₄N₂O₅

Calculado: C 57.68, H 7.74 N 8.97

Encontrado: C 57.60, H 7.79, N 8.95

Masas m/z (Int.): 155 (24), 57 (100)

Éster *tert*-butílico del ácido 1-*tert*-butoxicarbonilmetil-5-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 58d



Sólido (90%)

P.F. : 120 - 122°C (hexano)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1720, 1621

¹H-RMN δ (ppm): 4.46 (2H, s, H1'), 3.02 (1H, dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 4.5 Hz, H4), 2.64-2.41 (2H, m, H4, H5), 1.54 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.46 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.26 (3H, d, ³J = 6.5 Hz, CH₃).

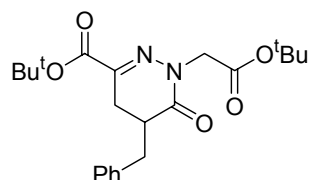
¹³C-RMN δ (ppm): 169.6 (CO), 167.3 (CO), 161.9 (CO), 144.1 (C=N), 82.8 (C(CH₃)₃), 82.1 (C(CH₃)₃), 51.8 (C1'), 30.9 (C5), 29.3 (C4), 28.1 (C(CH₃)₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 15.2 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₆H₂₆N₂O₅

Calculado: C 58.88, H 8.03, N 8.58

Encontrado: C 58.96, H 8.11, N 8.40

Éster *tert*-butílico del ácido 1-*tert*-butoxicarbonilmetil-5-bencil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 58e



Sólido (90%)

P.F. : 95 - 97°C (hexano)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1709, 1641

¹H-RMN δ (ppm): 7.23-7.08 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.42 (2H, s, H1'), 3.17 (1H, dd, ²J = 13.0 Hz, ³J = 2.5 Hz, H1''), 2.73-2.46 (4H, m, H4, H5, H1''), 1.44 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.40 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 168.5 (CO), 167.3 (CO), 161.8 (CO), 144.0 (C=N), 137.6, 129.2, 128.6, 126.8 (C_{aromáticos}), 82.8 (C(CH₃)₃), 82.2 (C(CH₃)₃), 51.9 (C1'), 37.7 (C5), 35.3 (C1''), 28.0 (C(CH₃)₃), 27.9 (C(CH₃)₃), 25.7 (C4).

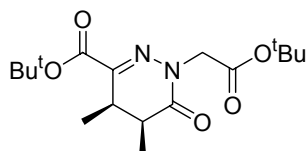
Análisis elemental: C₂₂H₃₀N₂O₅

Calculado: C 65.65, H 7.51, N 6.96

Encontrado: C 65.69, H 7.55, N 6.90

Masas m/z (Int.): 329 (7), 245 (18), 91 (28), 57 (100)

Éster *tert*-butílico del ácido 4,5-*cis*-1-*tert*-butoxicarbonilmetil-4,5-dimetil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 4,5-*cis*-58f



Sólido (75%)

P.F. : 74 - 76°C (hexano-AcOEt)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1738, 1672

¹H-RMN δ (ppm): 4.58 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1'), 4.35 (1H, AB, ²J = 17.0 Hz, H1'),
(300 MHz, CDCl₃) 3.11 (1H, qt, ³J = 6.5 Hz, H4), 2.73 (1H, qt, ³J = 6.5 Hz, H5), 1.56
(9H, s, C(CH₃)₃), 1.47 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.24 (3H, d, ³J = 6.5 Hz,
CH₃), 1.09 (3H, d, ³J = 6.5 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 169.5 (CO), 167.4 (CO), 161.7 (CO), 148.8 (C=N), 82.7 (C(CH₃)₃),
(75.5 MHz, CDCl₃) 82.1 (C(CH₃)₃), 51.7 (C1'), 35.2 (C5), 32.9 (C4), 28.1 (C(CH₃)₃),
28.0 (C(CH₃)₃), 10.4 (CH₃), 9.6 (CH₃).

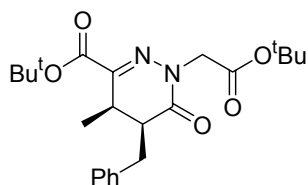
Análisis elemental: C₁₇H₂₈N₂O₅

Calculado: C 59.98, H 8.29, N 8.23

Encontrado: C 59.98, H 8.35, N 8.34

Masas m/z (Int.): 239 (12), 183 (25), 57 (100)

Éster *tert*-butílico del ácido 4,5-*cis*-1-*tert*-butoxicarbonilmetil-5-bencil-4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 4,5-*cis*-58g



Aceite (90%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1728, 1687

¹H-RMN δ (ppm): 7.38-7.05 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.62 (1H, AB, ²J = 18.0 Hz, H1'), 4.36
(300 MHz, CDCl₃) (1H, AB, ²J = 18.0 Hz, H1'), 3.50 (1H, dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 6.0 Hz,
H1''), 3.01-2.59 (3H, m, H4, H5, H1'''), 1.50 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.48
(9H, s, C(CH₃)₃), 1.36 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 168.5 (CO), 168.0 (CO), 161.6 (CO), 149.0 (C=N), 138.9, 134.5,

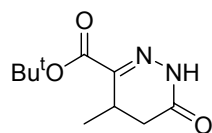
(75.5 MHz, CDCl₃) 129.1, 128.6, (C_{aromáticos}), 82.7 (C(CH₃)₃), 81.7 (C(CH₃)₃), 51.7 (C1'), 46.5 (C5), 36.2 (C1''), 30.5 (C4), 28.1 (C(CH₃)₃), 27.9 (C(CH₃)₃), 9.7 (CH₃).

Análisis elemental: C₂₃H₃₂N₂O₅
 Calculado: C 66.32, H 7.74, N 6.73
 Encontrado: C 66.42, H 7.70, N 6.70

4.3.8 Síntesis de los compuestos 59 y 60

Sobre una disolución del clorhidrato de hidracina (72 mg, 1.08 mmol) en etanol (7 mL), se adicionó AcONa (87 mg, 1.08 mmol) y una disolución de los compuestos **63**, **66-69** (0.54 mmol) ó **64** (0.27 mmol) en etanol (7 mL). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 24 horas. A temperatura ambiente se adicionó NaCl saturado y se extrajo en AcOEt (3 x 7 mL). Los extractos orgánicos secaron sobre MgSO₄. Una vez filtrado el desecante y evaporado el disolvente a presión reducida, se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 80:20).

Éster *tert*-butílico del ácido 4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, **59a**



Sólido (80%)
 P.F. : 100 - 102°C (hexano-AcOEt)

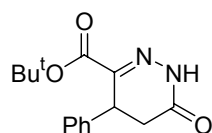
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3413, 1710

¹H-RMN δ (ppm): 9.26 (1H, s, NH), 3.25 (1H, qtd, ³J = 7.5 Hz, ³J = 1.5 Hz, H4), 2.62 (1H, dd, ²J = 17.5 Hz, ³J = 7.5 Hz, H5), 2.39 (1H, dd, ²J = 17.5 Hz, ³J = 1.5 Hz, H5), 1.54 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.15 (3H, d, ³J = 7.5 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 166.7 (CO), 161.8 (CO), 147.9 (C=N), 83.0 (C(CH₃)₃), 33.4 (C5), 27.9 (C(CH₃)₃), 27.2 (C4), 16.0 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₀H₁₆N₂O₃
 Calculado: C 56.59, H 7.60, N 13.20
 Encontrado: C 56.49, H 7.70, N 13.21

Masas *m/z* (Int.): 139 (18), 84 (53), 57 (100), 51 (32)

Éster *tert*-butílico del ácido 4-fenil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 59b

Sólido (75%)

P.F. : 143 - 145°C (hexano-AcOEt)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3260, 1701, 1640

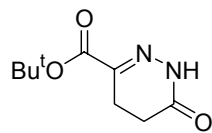
¹H-RMN δ (ppm): 8.91 (1H, s, NH), 7.25-7.09 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.42 (1H, dd, ³J = 8.5 Hz, ³J = 2.5 Hz, H4), 2.86 (1H, dd, ²J = 17.5 Hz, ³J = 8.5 Hz, H5), 2.71 (1H, dd, ²J = 17.5 Hz, ³J = 2.5 Hz, H5), 1.40 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 165.9 (CO), 161.8 (CO), 145.4 (C=N), 137.9, 129.2, 127.8, 126.8 (C_{aromáticos}), 83.2 (C(CH₃)₃), 38.0 (C4), 33.9 (C5), 27.8 (C(CH₃)₃).

Análisis elemental: C₁₅H₁₈N₂O₃

Calculado: C 66.65, H 6.61, N 10.21

Encontrado: C 66.65, H 6.60, N 10.24

Masas *m/z* (Int.): 275 (3, [M+1]), 218 (41), 200 (60), 57 (100)**Éster *tert*-butílico del ácido 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 59c**

Sólido (85%)

P.F. : 146 - 148°C (hexano-AcOEt)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3410, 1695, 1624

¹H-RMN δ (ppm): 9.10 (1H, s, NH), 2.86 (2H, A₂B₂, ³J = 8.5 Hz, H4), 2.54 (2H, A₂B₂, ³J = 8.5 Hz, H5), 1.55 (9H, s, C(CH₃)₃).

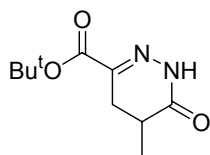
¹³C-RMN δ (ppm): 167.1 (CO), 162.1 (CO), 144.4 (C=N), 83.1 (C(CH₃)₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 26.0 (C5), 21.0 (C4).

Análisis elemental: C₉H₁₄N₂O₃

Calculado: C 54.53, H 7.12, N 14.13

Encontrado: C 54.43, H 7.15, N 14.10

Masas *m/z* (Int.): 198 (3, M), 143 (30), 125 (27), 57 (100).

Éster *tert*-butílico del ácido 5-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 59d

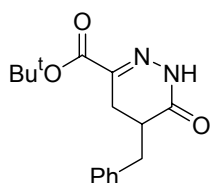
Sólido (85%)

P.F. : 146 - 148°C (hexano-AcOEt)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3583, 1710**¹H-RMN** δ (ppm): 8.85 (1H, s, NH), 3.07 (1H, dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 4.5 Hz, H4), 2.59-2.42 (2H, m, H4, H5), 1.57 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.27 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).**¹³C-RMN** δ (ppm): 170.6 (CO), 162.2 (CO), 144.5 (C=N), 83.1 (C(CH₃)₃), 30.5 (C5), 28.7 (C4), 28.0 (C(CH₃)₃), 14.9 (CH₃).**Análisis elemental:** C₁₀H₁₆N₂O₃

Calculado: C 56.59, H 7.60, N 13.20

Encontrado: C 56.49, H 7.69, N 13.21

Masas *m/z* (Int.): 149 (22), 71 (40), 57 (100), 43 (75)**Éster *tert*-butílico del ácido 5-bencil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 59e**

Sólido (85%)

P.F. : 128 - 130°C (hexano-AcOEt)

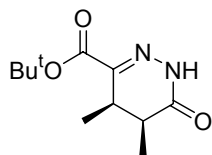
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3340, 1715, 1615**¹H-RMN** δ (ppm): 8.79 (1H, s, NH), 7.24-7.09 (5H, m, H_{aromáticos}), 3.18 (1H, dd, ²J = 18.0 Hz, ³J = 8.5 Hz, H1'), 2.79 (1H, dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 6.0 Hz, H4), 2.68-2.60 (2H, m, H4, H5), 2.41 (1H, dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 9.5 Hz, H1'), 1.53 (9H, s, C(CH₃)₃).**¹³C-RMN** δ (ppm): 169.3 (CO), 162.0 (CO), 144.5 (C=N), 137.3, 129.2, 128.7, 126.9 (C_{aromáticos}), 83.0 (C(CH₃)₃), 37.3 (C5), 35.3 (C1'), 27.9 (C(CH₃)₃), 25.3 (C4).**Análisis elemental:** C₁₆H₂₀N₂O₃

Calculado: C 66.65, H 6.99, N 9.72

Encontrado: C 66.68, H 6.69, N 9.74

Masas *m/z* (Int.): 288 (2, M), 232 (30), 141 (30), 91 (41), 57 (100)

Éster 3-*tert*-butílico del ácido 4,5-*cis*-4,5-dimetil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 4,5-*cis*-59f



Sólido (75%)

P.F. : 74 - 76°C (hexano-AcOEt)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3340, 1713, 1648

¹H-RMN δ (ppm): 8.57 (1H, s, NH), 3.16 (1H, qt, ³J = 7.0 Hz, H4), 2.68 (1H, qt, ³J = 7.0 Hz, H5), 1.57 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.24 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 1.04 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 170.5 (CO), 161.9 (CO), 149.3 (C=N), 83.0 (C(CH₃)₃), 34.9 (C5), 32.1 (C4), 28.0 (C(CH₃)₃), 10.0 (CH₃), 9.5 (CH₃).

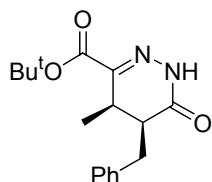
Análisis elemental: C₁₁H₁₈N₂O₃

Calculado: C 58.39, H 8.02, N 12.38

Encontrado: C 58.35, H 8.12, N 12.34

Masas *m/z* (Int.): 69 (40), 57 (79), 43 (100), 41 (62)

Éster 3-*tert*-butílico del ácido 4,5-*cis*-5-bencil-4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 4,5-*cis*-59g



Aceite (75%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3340, 1709, 1647

¹H-RMN δ (ppm): 8.55 (1H, s, NH), 7.59-7.47 (5H, m, H_{aromáticos}), 3.52 (1H, dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 4.0 Hz, H1'), 3.05 (1H, qt, ³J = 6.5 Hz, H4), 2.84 (1H, ddd, ³J = 10.5 Hz, ³J = 6.5 Hz, ³J = 4.0 Hz, H5), 2.63 (1H, dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 10.5 Hz, H1'), 1.45 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.09 (3H, d, ³J = 6.5 Hz, CH₃).

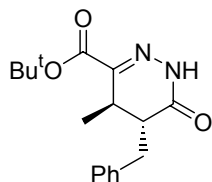
¹³C-RMN δ (ppm): 169.0 (CO), 161.8 (CO), 149.3 (C=N), 138.3, 129.8, 129.1, 128.7, 128.6, 126.6 (C_{aromáticos}), 83.0 (C(CH₃)₃), 46.2 (C5), 36.7 (C1'), 31.0 (C4), 28.0 (C(CH₃)₃), 9.6 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₇H₂₂N₂O₃

Calculado: C 67.53, H 7.33, N 9.26

Encontrado: C 67.50, H 7.30, N 9.29

Éster 3-*tert*-butílico del ácido 4,5-*trans*-5-bencil-4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 4,5-*trans*-59g



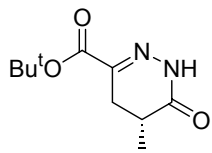
Aceite (10%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1695, 1621

¹H-RMN δ (ppm): 8.45 (1H, s, NH), 7.47-7.25 (5H, m, H_{aromáticos}), 3.05-2.91 (2H, m, H₄, H1''), 2.52-2.45 (1H, m, H₅), 2.35 (1H, dd, ²J = 12.0 Hz, ³J = 9.0 Hz, H1''), 1.55 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.11 (3H, d, ³J = 7.5 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 168.5 (CO), 161.5 (CO), 146.8 (C=N), 138.0, 129.8, 129.0, 128.5, 126.6 (C_{aromáticos}), 82.4 (C(CH₃)₃), 45.5 (C₅), 34.2 (C1''), 32.0 (C₄), 28.1 (C(CH₃)₃), 15.5 (CH₃).

(+)-(5R)-Éster *tert*-butílico del ácido 5-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 60a



Sólido (85%)

P.F. : 156 - 158°C (hexano-AcOEt)

[α]_D = +0.42 (c = 0.3, CHCl₃)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3352, 1708, 1654

¹H-RMN δ (ppm): 8.85 (1H, s, NH), 3.07 (1H, dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 4.5 Hz, H₄), 2.59-2.42 (2H, m, H₄, H₅), 1.57 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.27 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

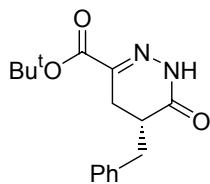
¹³C-RMN δ (ppm): 170.6 (CO), 162.2 (CO), 144.5 (C=N), 83.1 (C(CH₃)₃), 30.5 (C₅), 28.7 (C₄), 28.0 (C(CH₃)₃), 14.9 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₀H₁₆N₂O₃

Calculado: C 56.59, H 7.60, N 13.20

Encontrado: C 56.49, H 7.69, N 13.21

(+)-(5R)-Éster *tert*-butílico del ácido 5-bencil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 60b



Sólido (85%)

P.F. : 160 - 162°C (hexano-AcOEt)

$[\alpha]_D = +0.62$ (c = 0.4, CHCl₃)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3408, 1697, 1633.

¹H-RMN δ (ppm): 8.79 (1H, s, NH), 7.24-7.09 (5H, m, H_{aromáticos}), 3.18 (1H, dd, ²J = 18.0 Hz, ³J = 8.5 Hz, H1'), 2.79 (1H, dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 6.0 Hz, H4), 2.68-2.60 (2H, m, H4, H5), 2.41 (1H, dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 9.5 Hz, H1'), 1.53 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 169.3 (CO), 162.0 (CO), 144.5 (C=N), 137.3, 129.2, 128.7, 126.9 (C_{aromáticos}), 83.0 (C(CH₃)₃), 37.3 (C5), 35.3 (C1'), 27.9 (C(CH₃)₃), 25.3 (C4).

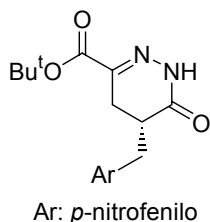
Análisis elemental: C₁₆H₂₀N₂O₃

Calculado: C 66.65, H 6.99, N 9.72

Encontrado: C 66.68, H 6.69, N 9.74

Masas *m/z* (Int.): 288 (3, M), 232 (75), 141 (70), 91 (54), 57 (100)

(+)-(5R)-Éster *tert*-butílico del ácido 5-*p*-nitrofenil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 60c



Sólido (80%)

P.F. : 175 - 177°C (hexano-AcOEt)

$[\alpha]_D = +0.51$ (c = 0.4, CHCl₃)

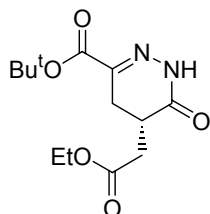
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3408, 1708, 1629

¹H-RMN δ (ppm): 8.79 (1H, s, NH), 8.12 (2H, d, ³J = 8.5 Hz, H_{aromáticos}), 7.31 (2H, d, ³J = 8.5 Hz, H_{aromáticos}), 3.25 (1H, dd, ²J = 13.0 Hz, ³J = 4.5 Hz, H1'), 2.92-2.62 (3H, m, H4, H5), 2.32 (1H, dd, ²J = 13.0 Hz, ³J = 8.0 Hz, H1'), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 168.4 (CO), 161.9 (CO), 145.2 (C=N), 144.2, 130.1, 123.9 (C_{aromáticos}), 83.4 (C(CH₃)₃), 36.8 (C5), 35.1 (C1'), 28.0 (C(CH₃)₃), 25.8 (C4).

Análisis elemental: C₁₆H₁₉N₃O₅
 Calculado: C 57.65, H 5.75, N 12.61
 Encontrado: C 57.68, H 5.69, N 12.74

(+)-(5*R*)-Éster *terc*-butílico del ácido 5-etoxicarbonilmetil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxílico, 60d



Sólido (80%)
 P.F. : 148 - 150°C (hexano-AcOEt)
 $[\alpha]_D = +0.28$ (c = 0.3, CHCl₃)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3408, 1709, 1618

¹H-RMN δ (ppm): 8.58 (1H, s, NH), 4.20 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 3.07 (1H, dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 4.5 Hz, H4), 2.97-2.88 (2H, m, H4, H1'), 2.60-2.50 (2H, m, H5, H1'), 1.56 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.28 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

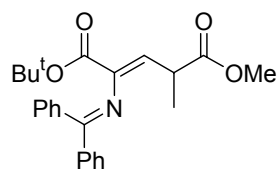
¹³C-RMN δ (ppm): 170.9 (CO), 168.4 (CO), 162.5 (CO), 144.5 (C=N), 83.2 (C(CH₃)₃), 61.0 (CH₂O), 33.7 (C5), 32.3 (C1'), 27.9 (C(CH₃)₃), 26.5 (C4), 14.1 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₃H₂₀N₂O₅
 Calculado: C 54.92, H 7.09, N 9.85
 Encontrado: C 54.99, H 7.19, N 9.75

Masas *m/z* (Int.): 277 (14), 97 (28), 71 (42), 57 (100)

4.3.9 Síntesis de los (*Z*)- γ -alquil- α,β -dideshidroglutamatos 63

Sobre una solución del compuesto **69** (100 mg, 0.26 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió sucesivamente el correspondiente derivado halogenado (0.3 mmol), NaOH (10 mg, 0.26 mmol) y TEBA (6 mg, 0.03 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación 1 hora. La suspensión resultante fue filtrada sobre celita, y el sólido lavado con Et₂O (3 x 1 mL). Tras evaporación del disolvente a presión reducida, se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía en columna (hexano-Et₂O 80:20).

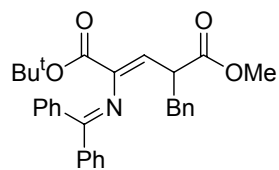
(Z)-2-(difenilmetilen)amino-4-metil-2-pentenodioato de 1-terc-butilo-5-metilo, (Z)-63a

Aceite (90%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1879, 1721, 1635**¹H-RMN** δ (ppm): 7.71-7.35 (10H, m, H_{aromáticos}), 6.16 (1H, d, ³J = 8.0 Hz, H3), 4.01 (1H, dc, ³J = 8.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, H4), 3.70 (3H, s, CH₃O), 1.27 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.25 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).**¹³C-RMN** δ (ppm): 173.6 (CO), 170.3 (CO), 162.6 (C=N), 141.2 (C2), 139.4, 137.0, 130.5, 129.7, 129.0, 128.8, 127.9, 127.8 (C_{aromáticos}), 122.5 (C3), 80.9 (C(CH₃)₃), 51.7 (CH₃O), 44.7 (C4), 27.8 (C(CH₃)₃), 18.7 (C1').**Análisis elemental:** C₂₄H₂₇NO₄

Calculado: C 73.26, H 6.92, N 3.56

Encontrado: C 73.45, H 6.94, N 3.72

(Z)-4-bencil-2-(difenilmetilen)amino-2-pentenodioato de 1-terc-butilo-5-metilo, (Z)-63b

Aceite (90%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1708, 1645**¹H-RMN** δ (ppm): 7.63-7.09 (15H, m, H_{aromáticos}), 6.00 (1H, d, ³J = 10.0 Hz, H3), 3.74 (1H, ddd, ³J = 10.0 Hz, ³J = 8.5 Hz, ³J = 6.5 Hz, H4), 3.70 (3H, s, CH₃O), 3.03 (1H, dd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 8.5 Hz, H1'), 2.85 (1H, dd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 6.5 Hz, H1'), 1.18 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃).**¹³C-RMN** δ (ppm): 173.2 (CO), 170.3 (CO), 162.3 (C=N), 142.2 (C2), 139.1, 138.4, 136.8, 137.0, 129.5, 129.2, 128.9, 128.7, 128.0, 127.9, 126.5 (C_{aromáticos}), 122.2 (C3), 81.1 (C(CH₃)₃), 51.7 (CH₃O), 45.8 (C4), 38.0 (C1'), 27.7 (C(CH₃)₃).**Análisis elemental:** C₃₀H₃₁NO₄

Calculado: C 76.73, H 6.65, N 2.98

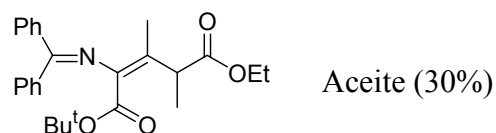
Encontrado: C 76.93, H 6.55, N 2.88

Masas m/z (Int.): 469 (4, M), 322 (100), 165 (41), 57 (35)

4.3.10 Síntesis de los (Z)-β, γ-dialquil-α,β-dideshidroglutamatos 64, 65

Sobre una solución de los compuestos **67** ó **68** (0.18 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió sucesivamente el correspondiente derivado halogenado (0.54 mmol), NaOH (14 mg, 0.36 mmol) y TEBA (8 mg, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación 3 horas para los compuestos **67** y 5 horas para **68**. La suspensión resultante fue filtrada sobre celita, y el sólido lavado con Et₂O (3 x 1 mL). Tras evaporación del disolvente a presión reducida, se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía en columna (hexano-Et₂O 80:20).

(E)-2-(difenilmetileno)amino-3,4-dimetil-2-pentenodioato de 1-terc-butilo-5-etilo, (E)-64a



IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1710, 1637

¹H-RMN δ (ppm): 7.65-7.15 (10H, m, H_{aromáticos}), 4.48 (1H, q, ³J = 7.0 Hz, H₄), 4.05 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 1.60 (3H, s, H_{1'}), 1.20 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.18-1.07 (6H, m, H_{1''}, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 174.2 (CO), 169.5 (CO), 163.0 (C=N), 139.5 (C₂), 130.5 (C₃), 129.3, 128.6, 128.0, 127.9, 127.8 (C_{aromáticos}), 81.1 (C(CH₃)₃), 60.4 (CH₂O), 41.1 (C₄), 27.9 (C(CH₃)₃), 15.3 (C_{1'}), 15.0 (C_{1''}), 14.3 (CH₃).

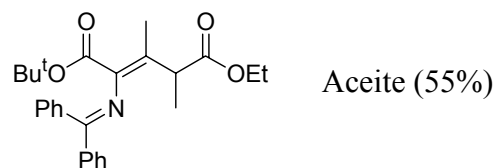
Análisis elemental: C₂₆H₃₁NO₄

Calculado: C 74.08, H 7.41, N 3.32

Encontrado: C 74.25, H 7.30, N 3.38

Masas m/z (Int.): 421 (2, M), 292 (100), 264 (58), 165 (86), 57 (52)

(Z)-2-(difenilmetileno)amino-3,4-dimetil-2-pentenodioato de 1-terc-butilo-5-etilo, (Z)-64a



IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1715, 1647

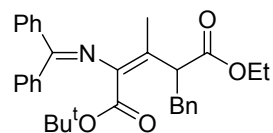
$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 7.71-7.40 (10H, m, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 4.20-4.05 (3H, m, H4, CH_2O), 1.99 (3H, s, $\text{H1}'$), 1.31-1.19 (6H, m, $\text{H1}''$, CH_3), 1.15 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 174.2 (CO), 168.5 (CO), 163.5 (C=N), 140.1 (C2), 137.5 (C3), 137.0, 133.5, 130.3, 129.6, 129.4, 127.9 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 80.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 60.5 (CH_2O), 42.6 (C4), 27.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.5 ($\text{C1}'$), 14.2 (CH_3), 13.8 ($\text{C1}''$)

Análisis elemental: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_4$
 Calculado: C 74.08, H 7.41, N 3.32
 Encontrado: C 74.15, H 7.40, N 3.28

Masas m/z (Int.): 421 (10, M), 320 (56), 292 (100), 165 (92), 57 (53)

(E)-4-bencil-2-(difenilmetilen)amino-3-dimetil-2-pentenodioato de 1-terc-butilo-5-etilo, (E)-64b



Aceite (10%)

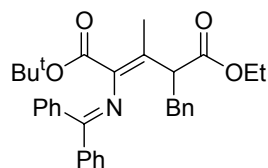
IR (CHCl_3), ν (cm^{-1}): 1737, 1664

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 7.39-7.18 (15H, m, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 5.00 (1H, dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, H4), 4.14 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH_2O), 3.22 (1H, dd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, $\text{H1}''$), 2.79 (1H, dd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, $\text{H1}'$), 1.80 (3H, s, $\text{H1}'$), 1.28 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.21 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 172.8 (CO), 170.0 (CO), 163.0 (C=N), 139.6 (C2), 137.9 (C3), 136.5, 132.6, 130.4, 128.6 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 81.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 60.4 (CH_2O), 47.8 (C4), 36.1 ($\text{C1}''$), 27.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 15.3 ($\text{C1}'$), 14.1 (CH_3).

Análisis elemental: $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{NO}_4$
 Calculado: C 77.67, H 7.45, N 2.69
 Encontrado: C 77.77, H 7.40, N 2.63

(Z)-4-bencil-2-(difenilmetilen) amino-3-metil-2-pentenodioato de 1-terc-butilo-5-etilo, (Z)-64b



Aceite (75%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1720, 1634

¹H-RMN δ (ppm): 7.45-7.17 (15H, m, H_{aromáticos}), 4.48 (1H, dd, ³J = 8.0 Hz, ³J = 6.5 Hz, H4), 4.05 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 3.34 (1H, dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 8.0 Hz, H1''), 2.98 (1H, dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 6.5 Hz, H1''), 2.06 (3H, s, H1'), 1.21 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 1.14 (9H, s, C(CH₃)₃).

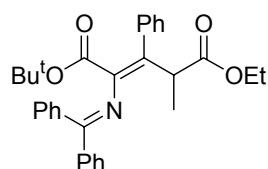
¹³C-RMN δ (ppm): 173.0 (CO), 167.9 (CO), 163.5 (C=N), 140.0 (C2), 139.5 (C3), 138.3, 136.8, 132.2, 130.2, 129.6, 129.2, 129.1, 128.0, 127.8, 127.7, 126.0 (C_{aromáticos}), 80.7 (C(CH₃)₃), 60.5 (CH₂O), 49.9 (C4), 35.2 (C1''), 27.7 (C(CH₃)₃), 14.9 (C1'), 14.1 (CH₃).

Análisis elemental: C₃₄H₃₉NO₄

Calculado: C 77.68, H 7.48, N 2.66

Encontrado: C 77.77, H 7.40, N 2.63

(E)-2-(difenilmetilen)amino-3-fenil-4-metil-2-pentenodioato de 1-terc-butilo-5-etilo, (E)-65a



Aceite (85%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1726, 1648

¹H-RMN δ (ppm): 7.36-7.06 (15H, m, H_{aromáticos}), 4.19 (1H, q, ³J = 7.0 Hz, H4), 4.01 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 1.09 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 1.08 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, H1'), 0.60 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 173.9 (CO), 169.7 (CO), 164.2 (C=N), 139.9 (C3), 139.7, 138.8, 136.6, 135.2, 130.6 (C2), 129.8, 129.7, 128.5, 127.9, 127.6, 126.8 (C_{aromáticos}), 80.5 (C(CH₃)₃), 60.6 (CH₂O), 42.7 (C4), 26.8 (C(CH₃)₃), 14.5 (C1'), 14.1 (CH₃).

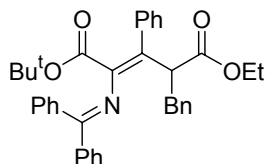
Análisis elemental: C₃₃H₃₇NO₄

Calculado: C 77.47, H 7.27, N 2.74

Encontrado: C 77.57, H 7.25, N 2.76

Masas m/z (Int.): 483 (4, M), 354 (100), 167 (83), 165 (86), 57 (83)

(E)-4-bencil-2-(difenilmetilen)amino-3-fenil-2-pentenodioato de 1-terc-butilo-5-etilo, (E)-65b



Aceite (85%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1724, 1628

¹H-RMN δ (ppm): 7.95-7.01 (20H, m, H_{aromáticos}), 4.69 (1H, dd, ³J = 8.0 Hz, ³J = 6.5 Hz H4), 4.03 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 3.17 (1H, dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 8.0 Hz, H4), 2.87 (1H, dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 6.5 Hz, H4), 1.14 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 0.67 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 172.7 (CO), 170.4 (CO), 164.0 (C=N), 140.9, 140.6, 139.7 (C3), 139.5, 139.4, 138.6, 136.9, 134.4 (C2), 129.1, 129.0, 128.8, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 127.2 (C_{aromáticos}), 80.5 (C(CH₃)₃), 60.6 (CH₂O), 49.7 (C4), 31.6 (C1'), 26.8 (C(CH₃)₃), 14.1 (CH₃).

Análisis elemental: C₃₉H₄₁NO₄

Calculado: C 79.70, H 7.03, N 2.38

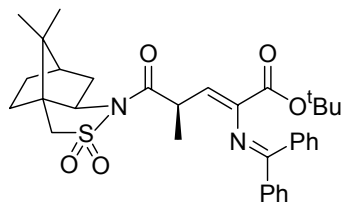
Encontrado: C 79.78, H 7.13, N 2.28

Masas m/z (Int.): 559 (13, M), 165 (52), 57 (100), 41 (70)

4.3.11 Síntesis asimétrica de los compuestos 66

Sobre una solución de los compuestos **70** (100mg, 0.18 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió sucesivamente el correspondiente derivado halogenado (0.2 mmol), NaOH (7.2 mg, 0.18 mmol) y TEBA (4 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación 1 hora. La suspensión resultante fue filtrada sobre celita, y el sólido resultante lavado con Et₂O (3 x 1 mL). Tras evaporación del disolvente a presión reducida, se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía en columna (hexano-Et₂O 80:20).

(+)-(Z)-(2R,2'R)-N-[4-*tert*-butoxicarbonil-4-(difenilmetilén)amino-2-metil-3-butenoil]-bornano-10,2-sultama, (Z)-66a



Sólido (85%)

P.F.: 104-106°C

$[\alpha]_D = +23.7$ (c = 2.4, CHCl₃)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1711, 1654

¹H-RMN δ (ppm): 7.68-7.23 (10H, m, H_{aromáticos}), 6.09 (1H, d, ³J = 8.0 Hz, H3), 4.01-3.87 (1H, m, H2), 3.69 (1H, t, ³J = 6.5 Hz, H2'), 3.32 (1H, d, ²J = 14.0 Hz, H10'), 3.21 (1H, d, ²J = 14.0 Hz, H10''), 1.98-1.25 (7H, m), 1.20 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.18 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 1.02 (3H, s, CH₃), 0.85 (3H, s, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 173.6 (CO), 170.3 (CO), 162.6 (C=N), 141.2 (C4), 139.4, 137.1, 130.5, 129.7, 128.8, 128.5, 128.0, 127.8, 127.7 (C_{aromáticos}), 122.5 (C3), 80.9 (C(CH₃)₃), 65.0 (CH), 53.0 (CH₂), 48.3 (C), 47.6 (C), 44.6 (CH), 38.8 (C2), 38.4 (CH₂), 32.7 (CH₂), 27.8 (C(CH₃)₃), 26.4 (CH₂), 20.8 (CH₃), 19.8 (CH₃), 18.5 (CH₃).

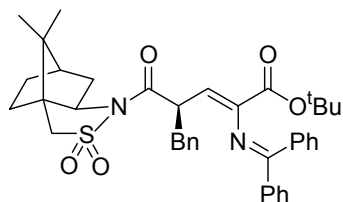
Análisis elemental: C₃₃H₄₀N₂O₅S

Calculado: C 68.70, H 7.01, N 4.93

Encontrado: C 68.75, H 6.97, N 4.01

Masas m/z (Int.): 506 (7), 462 (9), 108 (42), 57 (100), 41 (62)

(-)-(Z)-(2R,2'R)-N-[2-bencil-4-*tert*-butoxicarbonil-4-(difenilmetilén)amino-3-butenoil]-bornano-10,2-sultama, (Z)-66b



Sólido (90%)

P.F.: 83-85°C

$[\alpha]_D = -12.4$ (c = 2.5, CHCl₃)

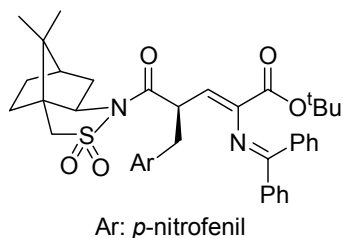
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1702, 1650

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 7.81-7.25 (15H, m, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 6.17 (1H, d, $^3J = 8.0$ Hz, H3), 4.52-4.39 (1H, m, H2), 3.50 (1H, m, H2'), 3.30 (1H, d, $^2J = 14.0$ Hz, H10'), 3.20 (1H, d, $^2J = 14.0$ Hz, H10''), 3.06 (1H, dd, $^2J = 13.0$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, H1''), 2.93 (1H, dd, $^2J = 13.0$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, H1'''), 2.00-1.25 (7H, m), 1.20 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.82 (3H, s, CH_3), 0.58 (3H, s, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 172.5 (CO), 169.7 (CO), 162.3 (C=N), 141.6 (C4), 139.6, 137.6, 137.1, 130.4, 129.8, 129.6, 129.2, 129.1, 128.2, 127.8, 126.6 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 123.1 (C3), 80.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 65.0 (CH), 52.9 (CH_2), 47.9 (C), 47.4 (C), 46.1 (C2), 44.7 (CH), 39.2 (C1'''), 38.5 (CH_2), 32.8 (CH_2), 27.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.3 (CH_2), 20.5 (CH_3), 19.8 (CH_3).

Análisis elemental: $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$
 Calculado: C 71.79, H 6.82, N 4.33
 Encontrado: C 71.85, H 6.87, N 4.31

(+)-(Z)-(2R,2'R)-N-[4-*terc*-butoxicarbonil-4-(difenilmetilén)amino-2-(*p*-nitrofenil)-3-butenoil]bornano-10,2-sultama, (Z)-66c



Sólido (85%)

P.F.: 75-77°C

$[\alpha]_{\text{D}} = +13.9$ (c = 2.1, CHCl_3)

IR (CHCl_3), ν (cm^{-1}): 1689, 1654

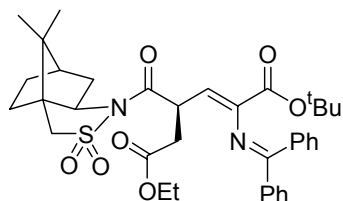
$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 7.98-7.25 (14H, m, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 6.07 (1H, d, $^3J = 8.0$ Hz, H3), 4.50-4.38 (1H, m, H2), 3.64-3.55 (1H, m, H2'), 3.24 (1H, d, $^2J = 14.0$ Hz, H10'), 3.16 (1H, d, $^2J = 14.0$ Hz, H10''), 3.40-2.95 (2H, m, H1''), 2.00-1.20 (7H, m), 1.10 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.75 (3H, s, CH_3), 0.44 (3H, s, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 171.6 (CO), 169.8 (CO), 161.9 (C=N), 146.7, 145.4, 142.0 (C4), 139.3, 136.8, 130.5, 130.4, 129.9, 129.6, 129.1, 128.2, 128.1, 127.7, 127.4, 126.6 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 123.2 (C3), 80.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 65.0 (CH), 47.9 (C), 47.2 (C), 45.5 (C2), 44.4 (CH), 38.5 (CH_2), 38.2 (C1'''), 32.6 (CH_2), 27.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 (CH_2), 20.0 (CH_3), 19.7 (CH_3).

Análisis elemental: C₃₉H₄₃N₃O₇S
 Calculado: C 67.08, H 6.22, N 6.01
 Encontrado: C 67.15, H 6.17, N 6.21

Masas *m/z* (Int.): 505 (37, [M-2]), 165 (35), 105 (45), 57 (100), 41 (100)

(-)-(Z)-(2R,2'R)-N-[4-*terc*-butoxicarbonil-4-(difenilmetileno)amino-2-(etoxicarbonil)metil-3-butenoil]bornano-10,2-sultama, (Z)-66d



Sólido (85%)

P.F.: 124-126°C

[α]_D = -40.7 (c = 1.4, CHCl₃)

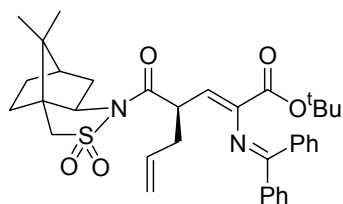
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1715, 1644

¹H-RMN δ (ppm): 7.68-7.25 (10H, m, H_{aromáticos}), 5.95 (1H, d, ³J = 8.5 Hz, H₃), 4.09 (2H, q, ³J = 7.0, CH₂O), 4.10-3.93 (1H, m, H₂), 3.77 (1H, t, ³J = 6.5 Hz, H_{2'}), 3.38 (1H, d, ²J = 14.0 Hz, H_{10'}), 3.31 (1H, d, ²J = 14.0 Hz, H_{10''}), 2.77 (1H, dd, ²J = 16.0 Hz, ³J = 9.0 Hz, H_{1''}), 2.44 (1H, dd, ²J = 16.0 Hz, ³J = 5.0 Hz, H_{1'''}), 2.00-1.30 (7H, m), 1.21 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 1.15 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.07 (3H, s, CH₃), 1.00 (3H, s, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 171.9 (CO), 171.0 (CO), 170.2 (CO), 162.3 (C=N), 142.1 (C₄), 139.4, 137.0, 130.7, 129.8, 129.9, 129.6, 129.3, 129.1, 128.5, 127.8 (C_{aromáticos}), 120.8 (C₃), 81.0 (C(CH₃)₃), 65.1 (CH), 60.7 (CH₂O), 52.8 (CH₂), 48.5 (C), 47.7 (C), 44.7 (CH), 43.2 (C₂), 38.3 (C₂), 36.6 (C_{1''}), 32.8 (CH₂), 27.7 (C(CH₃)₃), 26.4 (CH₂), 20.7 (CH₃), 19.9 (CH₃), 14.1 (CH₃).

Análisis elemental: C₃₆H₄₄N₂O₇S
 Calculado: C 66.66, H 6.83, N 4.35
 Encontrado: C 66.75, H 6.89, N 4.39

(-)-(Z)-(2R,2'R)-N-[2-alil-4-terc-butoxicarbonil-4-(difenilmetilen)amino-3-butenoil]bornano-10,2-sultama, (Z)-66e



Sólido (90%)

P.F.: 102-104°C

$[\alpha]_D = -28.6$ (c = 4.2, CHCl₃)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1708, 1645

¹H-RMN δ (ppm): 7.69-7.24 (10H, m, H_{aromáticos}), 6.04 (1H, d, ³J = 8.0 Hz, H3), 5.46-5.59 (1H, m, H2''), 5.01-4.82 (2H, m, H3''), 4.11-4.01 (1H, m, H2), 3.67 (1H, t, ³J = 6.5 Hz, H2'), 3.32 (1H, d, ²J = 14.0 Hz, H10'), 3.19 (1H, d, ²J = 14.0 Hz, H10'), 2.49-2.22 (2H, m, H1''), 1.96-1.24 (7H, m), 1.17 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.04 (3H, s, CH₃), 0.85 (3H, s, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 172.3 (CO), 170.0 (CO), 162.5 (C=N), 141.6 (C4), 137.1, 134.4, 130.4 (C2''), 129.6, 129.8, 129.0, 127.9, 127.8 (C_{aromáticos}), 121.6 (C3), 117.6 (C3''), 80.9 (C(CH₃)₃), 65.2 (CH), 53.0 (CH₂), 48.1 (C), 47.6 (C), 44.7 (CH), 43.6 (C2), 38.5 (CH₂), 37.7 (C1''), 32.8 (CH₂), 27.7 (C(CH₃)₃), 26.3 (CH₂), 20.0 (CH₃), 19.9 (CH₃).

Análisis elemental: C₃₅H₄₂N₂O₅S

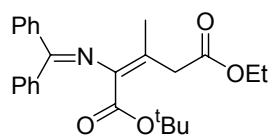
Calculado: C 69.75, H 7.05, N 4.65

Encontrado: C 69.75, H 7.07, N 4.69

Masas m/z (Int.): 602 (9[M+1]), 505 (61), 304 (59), 165 (100), 57 (74)

4.3.12 Síntesis de los β -alquil- α,β -dideshidroglutamatos **67** y **68**.

A una disolución de PPh₃ (5 mg, 17 μ mol), KO^tBu (18 mg, 0.17 mmol) y ^tBuOH (0.16 μ L, 0.17 mmol) en tolueno (0.75 mL), se añadió el alquino correspondiente **22** ó **72** (0.34 mmol) y una disolución del compuesto **71** (0.34 mmol) en tolueno (0.75 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación 24 horas a 80°C. La disolución se filtró y el sólido resultante se lavó con Et₂O (3 x 0.5 mL). Tras eliminación del disolvente a presión reducida, se obtuvo un aceite que fue purificado por cromatografía en columna, empleando una mezcla de hexano-Et₂O (80:20).

(E)-2-(difenilmetileno)amino-3-metil-2-pentenodioato de 1-terc-butilo-5-etilo, (E)-67

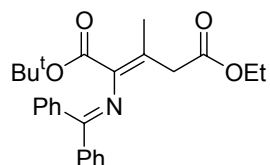
Sólido (60%)

P.F.: 88 - 90°C (hexano)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1869, 1701, 1635**¹H-RMN** δ (ppm): 7.42-7.24 (10H, m, H_{aromáticos}), 4.11 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 3.52 (2H, s, H₄), 1.88 (3H, s, H_{1'}), 1.23 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 1.19 (9H, s, C(CH₃)₃).**¹³C-RMN** δ (ppm): 171.0 (CO), 169.4 (CO), 163.3 (C=N), 129.4 (C₂), 129.1 (C₃), 129.0, 128.0, 127.9 (C_{aromáticos}), 81.0 (C(CH₃)₃), 60.4 (CH₂O), 39.7 (C₄), 27.7 (C(CH₃)₃), 20.8 (C_{1'}), 14.2 (CH₃).**Análisis elemental:** C₂₅H₂₉NO₄

Calculado: C 73.68, H 7.17, N 3.44

Encontrado: C 73.60, H 7.27, N 3.44

Masas m/z (Int.): 408 (7, [M+1]), 306 (53), 165 (100), 57 (33)**(Z)-2-(difenilmetileno)amino-3-metil-2-pentenodioato de 1-terc-butilo-5-etilo, (Z)-67**

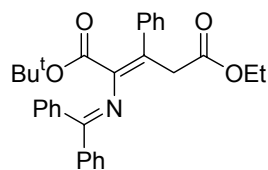
Aceite (30%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1899, 1716, 1635**¹H-RMN** δ (ppm): 7.74-7.57 (10H, m, H_{aromáticos}), 4.01 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 3.73 (2H, s, C₄), 2.04 (3H, s, C_{1'}), 1.10 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 1.07 (9H, s, C(CH₃)₃).**¹³C-RMN** δ (ppm): 171.3 (CO), 169.4 (CO), 163.4 (C=N), 132.4 (C₂), 130.4 (C₃), 130.1, 129.7, 128.3, 128.0 (C_{aromáticos}), 80.8 (C(CH₃)₃), 60.6 (CH₂O), 40.9 (C₄), 27.7 (C(CH₃)₃), 20.2 (C_{1'}), 14.2 (CH₃).**Análisis elemental:** C₂₅H₂₉NO₄

Calculado: C 73.68, H 7.17, N 3.44

Encontrado: C 73.58, H 7.09, N 3.60

Masas m/z (Int.): 408 (8, [M+1]), 306 (64), 165 (100), 57 (50)

(E)-2-(difenilmetileno)amino-3-fenil-2-pentenodioato de 1-terc-butilo-5-etilo, (E)-68

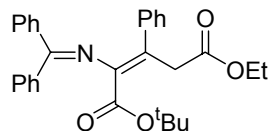
Sólido (60%)

P.F.: 92 - 94°C (hexano)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1895, 1648, 1655**¹H-RMN** δ (ppm): 7.80-7.44 (15H, m, H_{aromáticos}), 4.03 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 3.66 (2H, s, H₄), 1.10 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 0.79 (9H, s, C(CH₃)₃).**¹³C-RMN** δ (ppm): 171.0 (CO), 170.1 (CO), 163.8 (C=N), 141.3 (C₃), 140.8, 139.5, 137.0, 130.6 (C₂), 129.6, 129.5, 129.4, 128.2, 127.9, 127.7, 126.8 (C_{aromáticos}), 80.7 (C(CH₃)₃), 60.5 (CH₂O), 40.6 (C₄), 26.9 (C(CH₃)₃), 13.9 (CH₃).**Análisis elemental:** C₃₂H₃₅NO₄

Calculado: C 77.24, H 7.17, N 2.75

Encontrado: C 77.20, H 7.27, N 2.74

Masas m/z (Int.): 469 (5, M), 413 (51), 167 (80), 165 (100), 57 (50)**(Z)-2-(difenilmetileno)amino-3-fenil-2-pentenodioato de 1-terc-butilo-5-etilo, (Z)-68**

Aceite (25%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1798, 1657, 1600**¹H-RMN** δ (ppm): 7.72-6.95 (15H, m, H_{aromáticos}), 3.99 (2H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₂O), 3.65 (2H, s, H₄), 1.30 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.10 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, CH₃).**¹³C-RMN** δ (ppm): 170.9 (CO), 169.1 (CO), 164.0 (C=N), 140.6 (C₃), 132.4, 130.3, 130.0 (C₂), 129.3, 129.0, 128.7, 128.2, 127.8, 127.6, 126.8, 124.6 (C_{aromáticos}), 81.7 (C(CH₃)₃), 60.4 (CH₂O), 39.7 (C₄), 27.9 (C(CH₃)₃), 14.1 (CH₃).**Análisis elemental:** C₃₂H₃₅NO₄

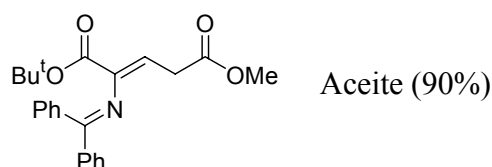
Calculado: C 77.24, H 7.17, N 2.75

Encontrado: C 77.30, H 7.15, N 2.78

Masas m/z (Int.): 470 (7, [M+1]), 413 (53), 167 (82), 165 (100), 57 (47)

4.3.13 Síntesis del (Z)-2-(difenilmetileno)amino-2-pentenodioato de 1-*terc*-butilo-5-metilo, 69.

Sobre una disolución de KO^tBu (100 mg, 0.85 mmol) en THF (0.75 mL) a -78°C, se adicionó una disolución de N-(difenilmetileno)glicinato de ^tbutilo **71** (200mg, 0.68 mmol) en THF (1 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se añadió el propiolato de metilo **73** (75 µL, 0.85 mmol) en THF (0.5 mL) y tras 10 minutos de agitación la mezcla se hidrolizó con H₂O (1.5 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 5 mL). El conjunto de extractos orgánicos secaron sobre MgSO₄ y después de eliminar el disolvente se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía en columna, empleando una mezcla de hexano-éter etílico 70:30 como eluyente.



IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1709

¹H-RMN δ (ppm): 7.66-7.14 (10H, m, H_{aromáticos}), 6.10 (1H, t, ³J = 7.0 Hz, H3), 3.59 (3H, s, OCH₃), 3.11 (2H, d, ³J = 7.0 Hz, H4), 1.21 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 171.3 (CO), 170.9 (CO), 162.2 (CN), 142.9 (C2), 139.0, 137.0, 132.4, 130.9, 130.1, 129.5, 129.3, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0 (C_{aromáticos}), 116.8 (C3), 81.1 (C(CH₃)₃), 51.9 (OCH₃), 32.9 (C4), 27.8 (C(CH₃)₃)

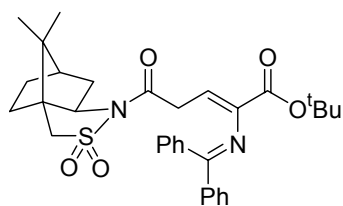
Análisis elemental: C₂₃H₂₅O₄

Calculado: C 72.80, H 6.64, N 3.69

Encontrado: C 72.85, H 6.69, N 3.59

4.3.14 Síntesis de la (+)-(Z)-(2'R)-N-[4-*terc*-butoxicarbonil-4-(difenilmetilen)-amino-3-butenoil]bornano-10,2-sultama 70.

Sobre una suspensión de (2*R*)-bornano-10,2-sultama (58 mg, 0.26 mmol) en tolueno (1 mL) a temperatura ambiente, se adicionó AlMe₃ (165 μL, 0.33 mmol), y tras 15 minutos de agitación se añadió el compuesto **69** (100 mg, 0.26 mmol) disuelto en tolueno (1 mL). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 48 horas. Transcurrido ese tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente, se adicionó metanol (0.75 mL) y pasados 30 minutos de agitación se adicionó agua (0.75 mL), dejándolo agitar durante 1 hora. La mezcla se filtró a vacío sobre celita y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos fueron secarados sobre MgSO₄ y una vez eliminado el desecante por filtración y el disolvente por evaporación, se obtuvo un aceite que fue purificado por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano-Et₂O (80:20) como eluyente.



Sólido (80%)

P.F.: 108-110°C

$[\alpha]_D = +24.0$ (c = 4.2, CHCl₃)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1707, 1647

¹H-RMN δ (ppm): 7.65-7.23 (10H, m, H_{aromáticos}), 6.14 (1H, t, ³J = 7.0 Hz, H3), 3.77 (1H, t, ³J = 6.5 Hz, H2'), 3.55 (1H, dd, ²J = 19.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, H2), 3.43 (1H, dd, ²J = 19.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, H2), 3.39 (1H, d, ²J = 14.0 Hz, H10'), 3.31 (1H, d, ²J = 14.0 Hz, H10'), 2.00-1.10 (7H, m), 1.21 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.00 (3H, s, CH₃), 0.86 (3H, s, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 171.1 (CO), 169.1 (CO), 162.4 (C=N), 143.4 (C4), 139.2, 137.3, 130.9, 129.7, 129.3, 128.7, 128.1, 127.8, 126.9 (C_{aromáticos}), 116.1 (C3), 81.1 (C(CH₃)₃), 65.4 (CH), 53.0 (CH₂), 48.6 (C), 47.9 (C), 44.8 (CH), 38.5 (CH₂), 34.2 (C2), 32.9 (CH₂), 27.9 (C(CH₃)₃), 26.6 (CH₂), 20.9 (CH₃), 20.0 (CH₃).

Análisis elemental: C₃₂H₃₈N₂O₅S

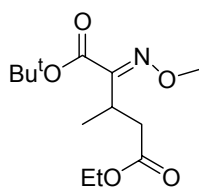
Calculado: C 68.30, H 6.84, N 5.09

Encontrado: C 68.35, H 6.87, N 5.01

Masas m/z (Int.): 562(4, [M+1]), 281 (72), 220 (100), 193 (73), 57 (57)

4.3.15 Síntesis del éster 1-*terc*-butil-5-etil del ácido 2-metoxiimino-3-metil-pentanodioico 86

Sobre una disolución del clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina (45 mg, 0.54 mmol) en etanol (3.5 mL), se adicionó AcONa (44 mg, 0.54 mmol) y una disolución del compuesto **67** (100 mg, 0.27 mmol) en etanol (3.5 mL). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 24 horas. A temperatura ambiente se adicionó NaCl saturado y se extrajo en AcOEt (3 x 4 mL). Los extractos orgánicos secaron sobre MgSO₄. Una vez filtrado el desecante y evaporado el disolvente a presión reducida, se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 80:20).



Aceite (90%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1680, 1624

¹H-RMN δ (ppm): 4.10 (2H, q, ³*J* = 7.0 Hz, CH₂O), 3.98 (3H, s, CH₃O), 3.67 (1H, sex, ³*J* = 7.0 Hz, H3), 2.75 (1H, dd, ²*J* = 16.0 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, H4), 2.52 (1H, dd, ²*J* = 16.0 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, H4), 1.53 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.23 (3H, t, ³*J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.19 (3H, d, ³*J* = 7.0 Hz, H1').

¹³C-RMN δ (ppm): 171.9 (CO), 162.2 (CO), 155.3 (C=N), 82.5 (C(CH₃)₃), 62.8 (CH₃O), 60.4 (CH₂), 37.7 (C3), 28.2 (C4), 28.0 (C(CH₃)₃), 16.6 (CH₃), 14.1 (CH₃).

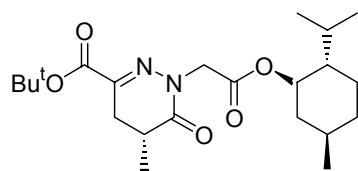
Análisis elemental: C₁₃H₂₃N₂O₅

Calculado: C 57.13, H 8.48, N 5.12

Encontrado: C 57.25, H 8.37, N 5.19

4.3.16 Síntesis del compuesto 100

Sobre una disolución del compuesto **60a** (0.14 mmol, 150 mg), en THF (1.5 mL) a - 78°C, se adicionó LiHMDS (1M) (0.28 mmol, 0.28 mL). La disolución se mantuvo con agitación durante 2 horas. A continuación se añadió el compuesto **99** (0.28 mmol, 65 mg) y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación 24 h, subiendo la temperatura lentamente hasta 25°C. A temperatura ambiente se adicionó H₂O (3 mL). La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 3 mL). La combinación de extractos orgánicos secaron sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente a presión reducida, proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt (80:20).



Sólido (85%)

P.F. : 306°C (dec)

$[\alpha]_D = + 1.2$ (c = 2.1, CHCl₃)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1718, 1610

¹H-RMN δ (ppm): 4.73 (1H, td, ³J = 11.0 Hz, ³J = 4.5 Hz, H1''), 4.53 (2H, s, H1'), 3.03 (1H, dd, ³J = 11.5 Hz, ³J = 1.5 Hz, H4), 2.59-2.43 (2H, m, H4, H5), 2.05-1.55 (9H, m), 1.51 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.27 (3H, d, ³J = 5.5 Hz, CH₃), 0.90 (3H, d, ³J = 6.5 Hz, CH₃), 0.89 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 0.81 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 169.5 (CO), 167.7 (CO), 144.0 (CN), 82.7 (C(CH₃)₃), 75.5 (C1''), 51.2 (C1'), 46.8 (CH), 40.5 (CH), 34.0 (CH₂), 31.3 (CH), 30.7 (C5), 29.5 (C4), 27.8 (C(CH₃)₃), 25.9 (CH₂), 23.2 (CH₂), 21.7 (CH₃), 20.6 (CH₃), 16.1 (CH₃).

Análisis elemental: C₂₃H₄₀N₂O₅

Calculado: C 65.06, H 9.50, N, 6.60

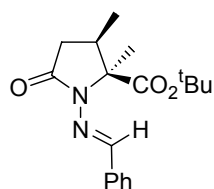
Encontrado: C 65.00, H 9.56, N, 6.63

Masas m/z (Int.): 175 (88), 139 (58), 83 (100), 57 (66)

4.3.17 Síntesis de los compuestos 112

Sobre una disolución de HMDS (1.32 mmol, 0.28 mL) en THF (1 mL) a 0°C, se adicionó BuLi (1.6 M) (1.32 mmol, 0.57 mL). Tras 1 hora de agitación, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se adicionaron los compuestos **51** (0.33 mmol) en THF (1 mL). La disolución se mantuvo con agitación 24 horas subiendo la temperatura lentamente hasta 25 °C. A temperatura ambiente se añadió H₂O (3 mL) y se decantó la fase orgánica. La fase acuosa fue se extrajo con AcOEt (3 x 3 mL) y los extractos orgánicos secaron sobre MgSO₄. Una vez filtrado el desecante y evaporado el disolvente a presión reducida, se obtuvo un aceite que fue purificado por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 80:20).

Éster *tert*-butílico del ácido 2,3-*cis*-1-bencilidenamino-2,3-dimetil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico, 2,3-*cis*-112a



Aceite (85%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1732, 1712

¹H-RMN δ (ppm): 9.41 (1H, s, H_{imina}), 7.66-7.32 (5H, m, H_{aromáticos}), 2.01-1.99 (3H, m, H₃, H₄), 1.34 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.19 (3H, s, CH₃), 1.17 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 171.7 (CO), 170.3 (CO), 155.1 (CN), 134.6, 130.7, 128.6, 127.6 (C_{aromáticos}), 82.7 (C(CH₃)₃), 69.9 (C₂), 44.6 (C₄), 29.7 (C₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 21.9 (CH₃), 12.2 (CH₃).

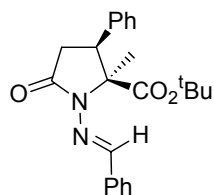
Análisis elemental: C₁₈H₂₄N₂O₃

Calculado: C 68.33, H 7.65, N 8.85

Encontrado: C 68.40, H 7.70, N 8.78

Masas *m/z* (Int.): 231 (100), 203 (55), 77 (21), 57 (48)

Éster *tert*-butílico del ácido 2,3-*cis*-1-bencilidenamino-3-fenil-2-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico, 2,3-*cis*-112b



Aceite (80%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1635

¹H-RMN δ (ppm): 9.41 (1H, s, H_{imina}), 7.93-7.35 (10H, m, H_{aromáticos}), 3.49 (1H, dd, ³J = 11.5 Hz, ³J = 8.5 Hz, H3), 3.21 (1H, dd, ²J = 16.5 Hz, ³J = 11.5 Hz, H4), 3.81 (1H, dd, ²J = 16.5 Hz, ³J = 8.5 Hz, H4), 1.72 (3H, s, CH₃), 1.25 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 169.9 (CO), 169.9 (CO), 154.8 (CN), 135.5, 134.4, 130.4, 130.0, 128.6, 128.5, 128.0, 127.5 (C_{aromáticos}), 82.2 (C(CH₃)₃), 73.3 (C2), 46.9 (C3), 35.3 (C4), 27.8 (C(CH₃)₃), 22.7 (CH₃).

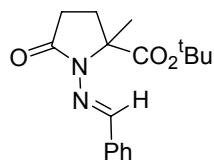
Análisis elemental: C₂₃H₂₆N₂O₃

Calculado: C 72.99, H 6.92, N 7.40

Encontrado: C 73.07, H 6.87, N 7.37

Masas *m/z* (Int.): 378 (3, M⁺), 277 (100), 77 (14), 57 (33)

Éster *tert*-butílico del ácido 1-bencilidenamino-2-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico, 112c



Aceite (85%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1734, 1691

¹H-RMN δ (ppm): 9.35 (1H, s, H_{imina}), 7.64-7.29 (5H, m, H_{aromáticos}), 2.54-2.45 (2H, m, H4), 2.24-2.20 (1H, m, H3), 1.96-1.85 (1H, m, H3), 1.54 (3H, s, CH₃), 1.37 (9H, s, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 172.3 (CO), 172.0 (CO), 154.1 (CN), 135.0, 130.3, 128.5, 127.4 (C_{aromáticos}), 81.9 (C(CH₃)₃), 68.2 (C2), 29.8 (C4), 29.1 (C3), 27.9 (C(CH₃)₃), 22.9 (CH₃).

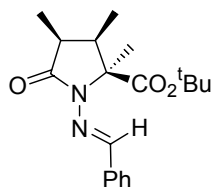
Análisis elemental: C₁₇H₂₂N₂O₃

Calculado: C 67.53, H 7.33, N 9.26

Encontrado: C 67.51, H 7.40, N 9.28

Masas m/z (Int.): 302 (3, M^+), 201 (100), 98 (40), 77 (23), 57 (45)

Éster *tert*-butílico del ácido 2,3-*cis*-3,4-*cis*-1-bencilidenamino-2,3,4-trimetil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico, 2,3-*cis*-3,4-*cis*-112d



Aceite (60%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 1711, 1691

¹H-RMN δ (ppm): 9.62 (1H, s, H_{imina}), 7.73-7.39 (5H, m, H_{aromáticos}), 2.40-2.32 (2H, m, H₃, H₄), 1.67 (3H, s, CH₃), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.43 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃), 1.15 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 173.6 (CO), 170.5 (CO), 155.0 (CN), 134.8, 130.6, 128.6, 127.5 (C_{aromáticos}), 82.6 (C(CH₃)₃), 68.1 (C₂), 47.1 (C₄), 31.9 (C₃), 29.3 (C(CH₃)₃), 22.7 (CH₃), 14.1 (CH₃), 9.8 (CH₃).

Análisis elemental: C₁₉H₂₆N₂O₃

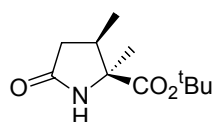
Calculado: C 69.06, H 7.93, N 8.48

Encontrado: C 68.97, H 7.96, N 8.50

Masas m/z (Int.): 245 (29), 217 (32), 149 (30), 71 (54), 57 (100), 43 (95)

4.3.18 Síntesis de los compuestos 116

Sobre una disolución de **112** (0.33 mmol, 100 mg) en EtOH (10 mL) se adicionó níquel Raney en una disolución acuosa (80%) (10 mL). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación 24 horas a reflujo. A temperatura ambiente la disolución se filtró y el sólido fue lavado con EtOH (10 mL). El disolvente fue evaporado a presión reducida, obteniéndose un aceite que se purificó por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 70:30).

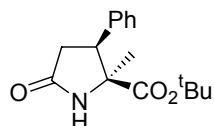
Éster *tert*-butílico del ácido 2,3-dimetil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico 2,3-*cis*-116a

Aceite (90%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3442, 1705**¹H-RMN** δ (ppm): 5.13 (1H, s, NH), 2.39-1.29 (3H, m, H₂, H₃), 1.25 (3H, s, CH₃), 1.38 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.15 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃).**¹³C-RMN** δ (ppm): 176.7 (CO), 172.8 (CO), 82.4 (C(CH₃)₃), 61.9 (C₂), 41.2 (C₄), 30.2 (C₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 22.7 (CH₃), 13.8 (CH₃).**Análisis elemental:** C₁₁H₁₉NO₃

Calculado: C 61.95, H 8.98, N 6.57

Encontrado: C 62.05, H 7.09, N 6.49

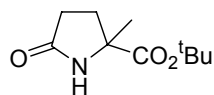
Éster *tert*-butílico del ácido 3-fenil-2-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico 2,3-*cis*-116b

Aceite (90%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3432, 1700**¹H-RMN** δ (ppm): 7.32-7.29 (5H, m, H_{aromáticos}), 3.79 (1H, dd, ³J = 10.0 Hz, ³J = 8.0 Hz, H₃), 3.00-2.87 (2H, m, H₄), 1.22 (3H, s, CH₃), 1.16 (9H, s, C(CH₃)₃).**¹³C-RMN** δ (ppm): 177.1 (CO), 172.4 (CO), 130.0, 128.7, 128.4, 128.0, 127.6 (C_{aromáticos}), 82.1 (C(CH₃)₃), 64.2 (C₂), 43.7 (C₃), 31.3 (C₄), 27.8 (C(CH₃)₃), 22.2 (CH₃).**Análisis elemental:** C₁₆H₂₁NO₃

Calculado: C 69.79, H 7.69, N 5.09

Encontrado: C 69.89, H 7.78, N 5.00

Éster *tert*-butílico del ácido 2-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico 116c

Aceite (95%)

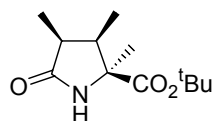
IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3429, 1701**¹H-RMN** δ (ppm): 5.90 (1H, s, NH), 2.52-2.32 (4H, m, H₃, H₄), 1.48 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.48 (3H, s, CH₃).

^{13}C -RMN δ (ppm): 176.8 (CO), 172.9 (CO), 82.3 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 62.6 (C2), 27.9 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$),
(75 MHz, CDCl_3) 25.9 (C4), 22.7 (C3), 14.1 (CH_3).

Análisis elemental: $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$
Calculado: C 60.28, H 8.60, N 7.03
Encontrado: C 60.30, H 8.54, N 7.10

ESI m/z (Int.): 245 [5, [M+K]], 222 (100, [M+Na]), 200 (14, [M+1])

Éster *tert*-butílico del ácido 2,3-*cis*-3,4-*cis*-2,3,4-trimetil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico 2,3-*cis*-3,4-*cis*-116d



Aceite (90%)

IR (CHCl_3), ν (cm^{-1}): 3438, 1701

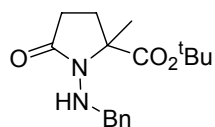
^1H -RMN δ (ppm): 2.26-2.13 (2H, m, H3, H4), 1.41 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.38 (3H, d, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.20 (3H, s, CH_3), 1.10 (3H, d, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3).

^{13}C -RMN δ (ppm): 176.6 (CO), 173.2 (CO), 82.4 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 61.5 (C2), 43.2 (C4), 30.4 (C3), 28.9 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 22.4 (CH_3), 14.1 (CH_3), 11.4 (CH_3).

Análisis elemental: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$
Calculado: C 63.41, H 9.31, N 6.16
Encontrado: C 63.47, H 9.27, N 6.15

4.3.19 Síntesis del éster *tert*-butílico del ácido 1-bencilamino-2-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico, 117

Sobre una disolución de **112c** (0.33 mmol, 100 mg) en MeOH (10 mL) se adicionó el hidrato de la hidracina (80%) (0.33 mL) y Pd/C (10%) (200 mg). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación 24 horas a reflujo. La disolución se filtró sobre celita y el sólido fue lavado con MeOH (5 mL). El disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose un aceite que fue purificado por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 70:30).



Aceite (90%)

IR (CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3392, 1685

¹H-RMN δ (ppm): 7.37-7.31 (5H, m, H_{aromáticos}), 4.19 (1H, d, ²J = 12.0 Hz, C1'), 3.98 (1H, d, ²J = 12.0 Hz, C1'), 2.41 (2H, dd, ³J = 10.0 Hz, ³J = 6.0 Hz, H4), 2.23-2.11 (1H, m, H3), 1.91-1.75 (1H, m, H3), 1.44 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.38 (3H, s, CH₃).

¹³C-RMN δ (ppm): 175.9 (CO), 172.5 (CO), 137.6, 129.2, 128.3, 127.5 (C_{aromáticos}), 81.9 (C(CH₃)₃), 67.5 (C2), 55.2 (C1'), 29.7 (C4), 29.7 (C3), 27.9 (C(CH₃)₃), 21.9 (CH₃).

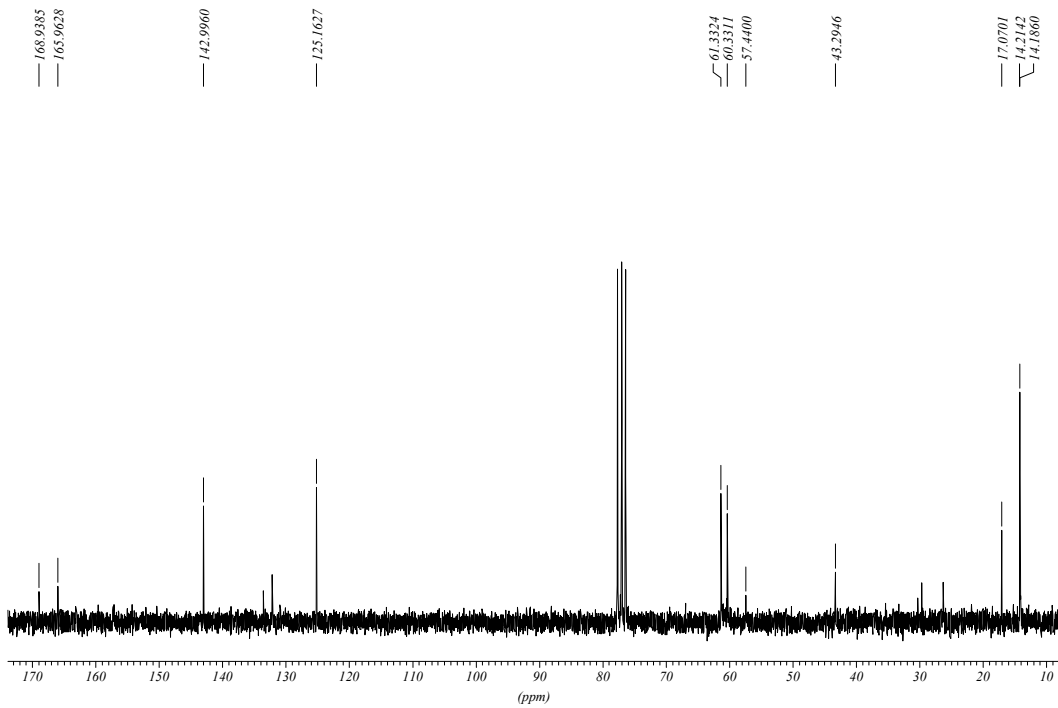
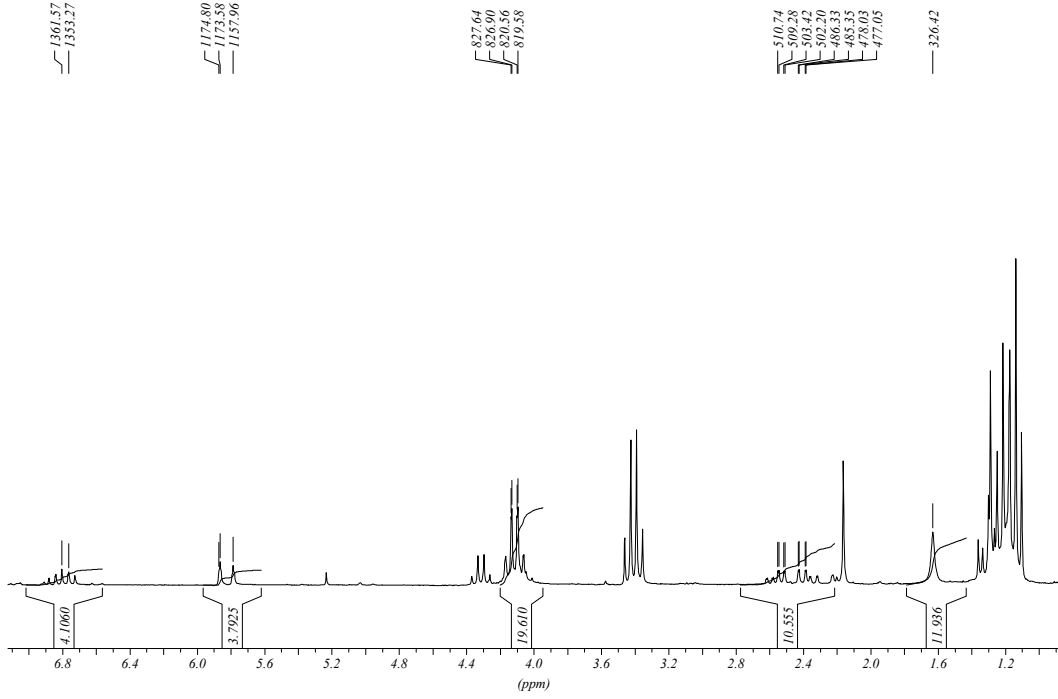
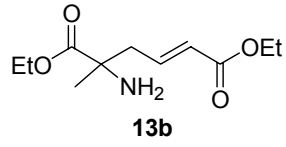
Análisis elemental: C₁₇H₂₄N₂O₃

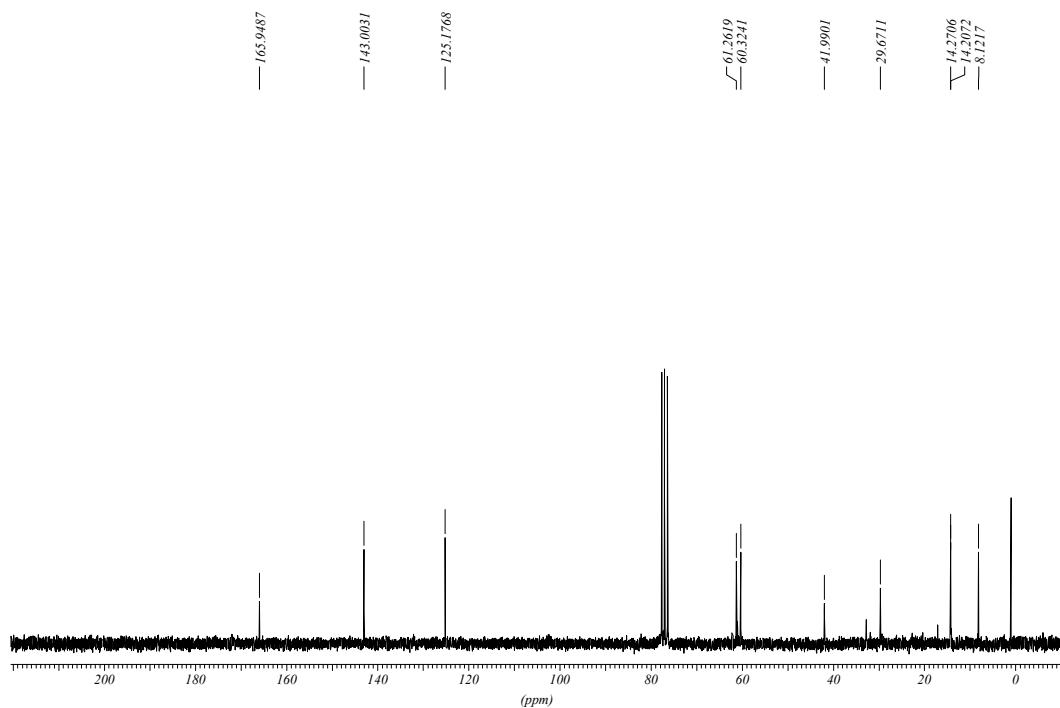
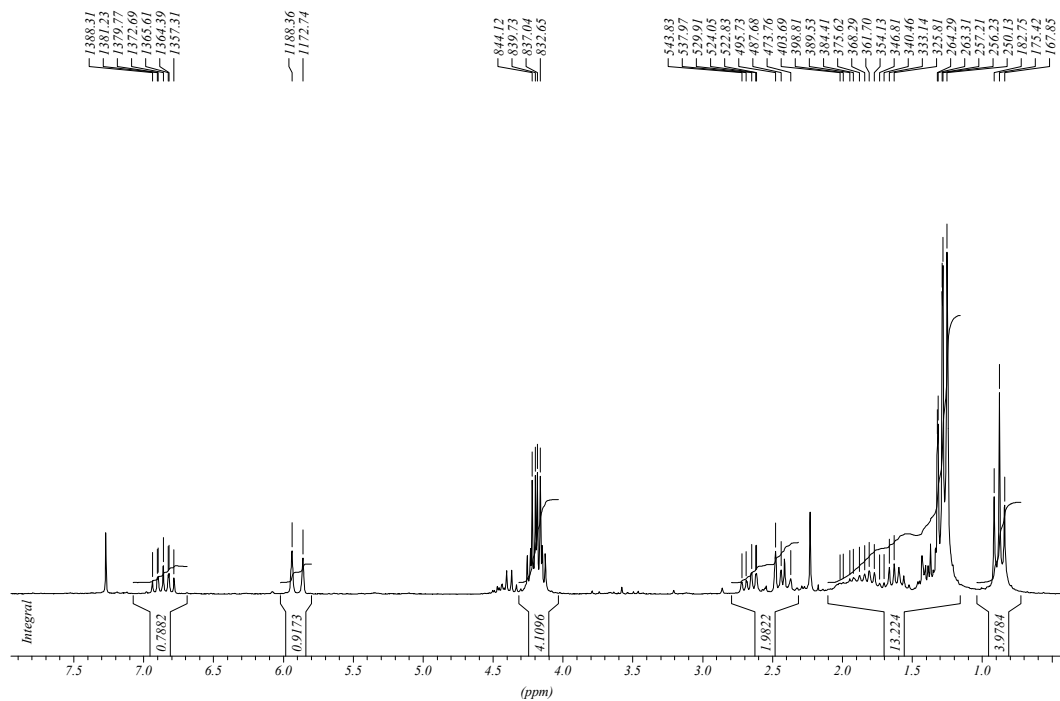
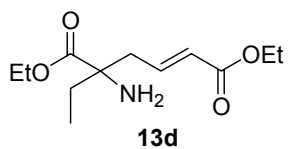
Calculado: C 67.08, H 7.95, N 9.20

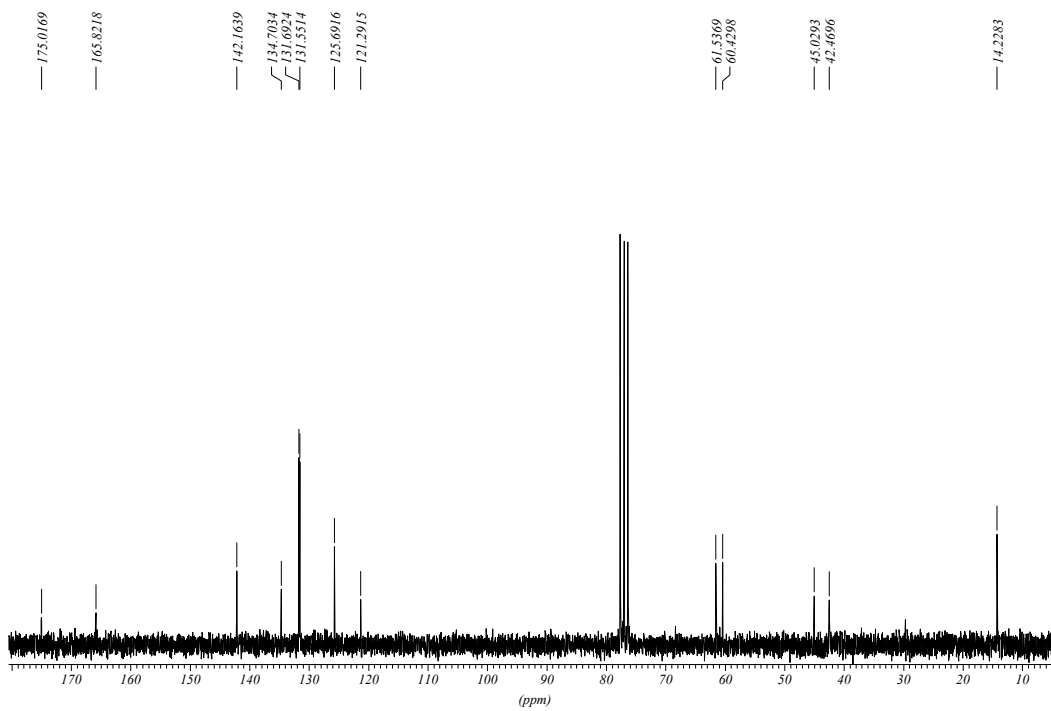
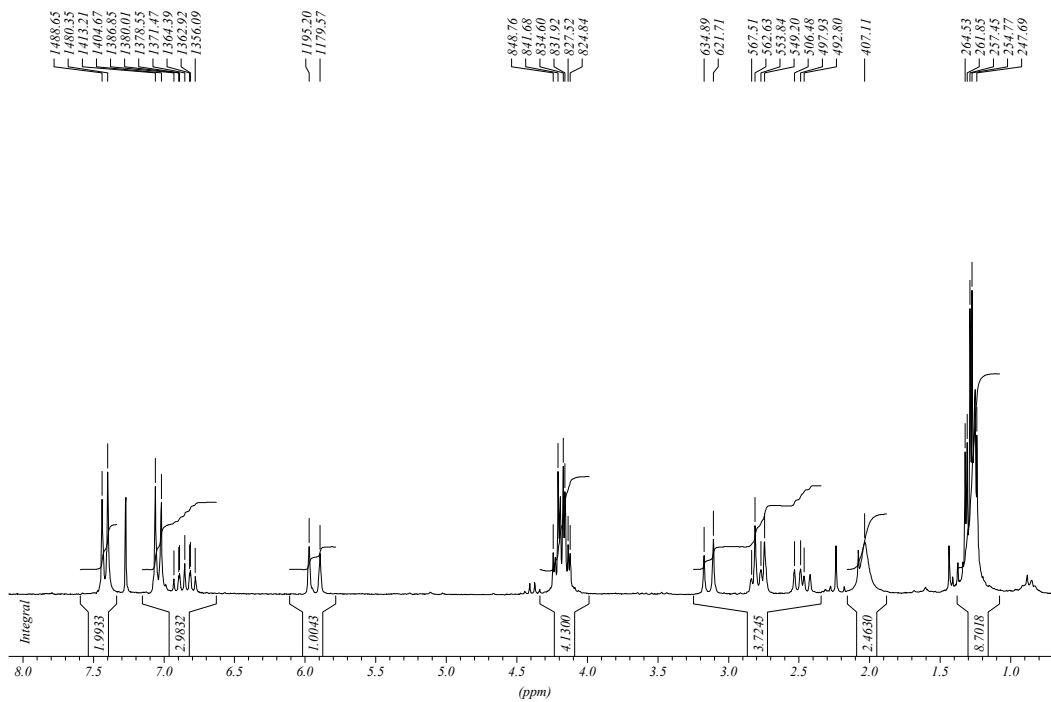
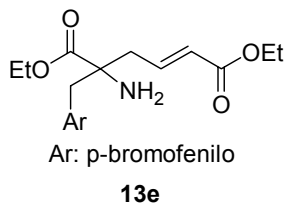
Encontrado: C 67.51, H 7.40, N 9.28

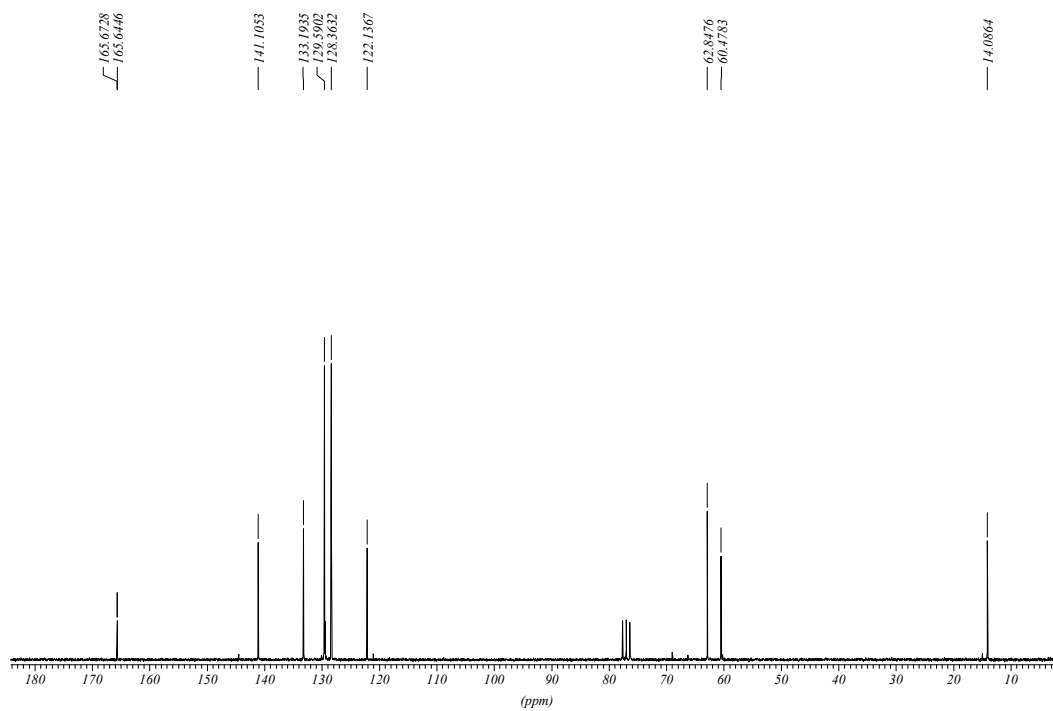
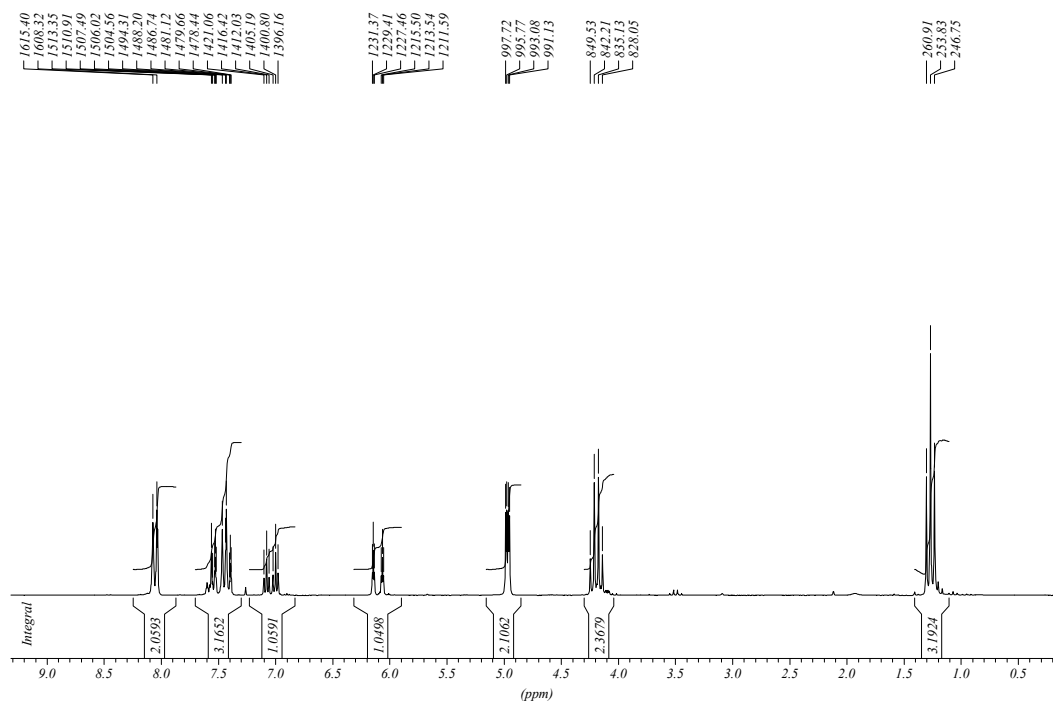
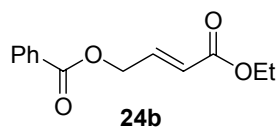
Masas *m/z* (Int.): 203 (17), 106 (50), 91 (57), 57 (100), 43 (77)

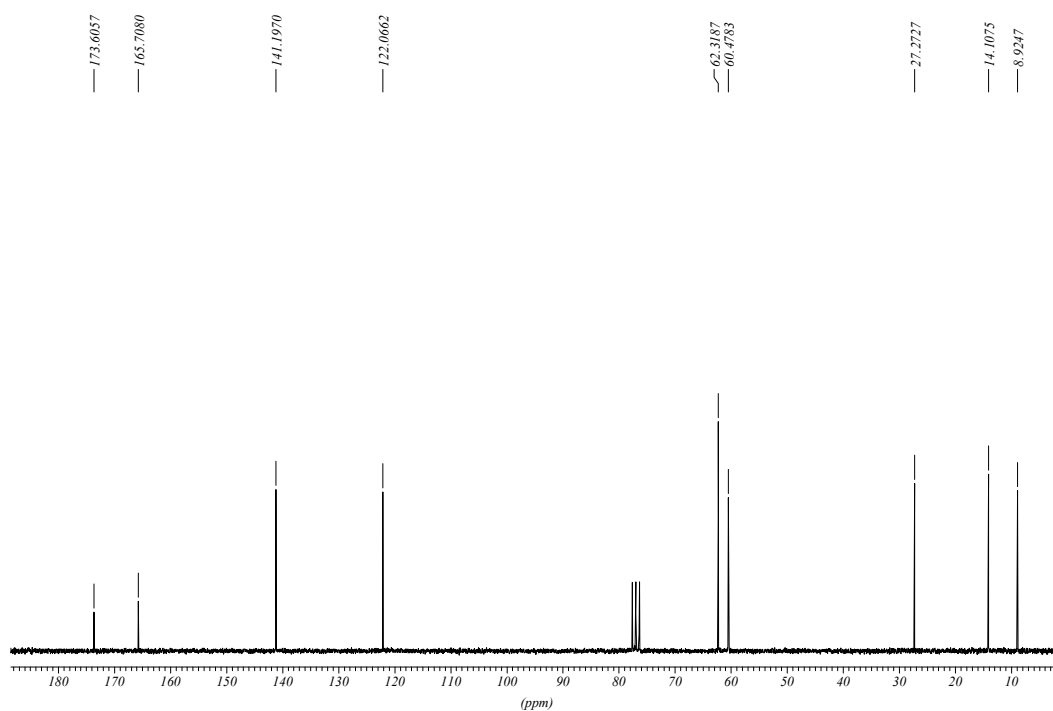
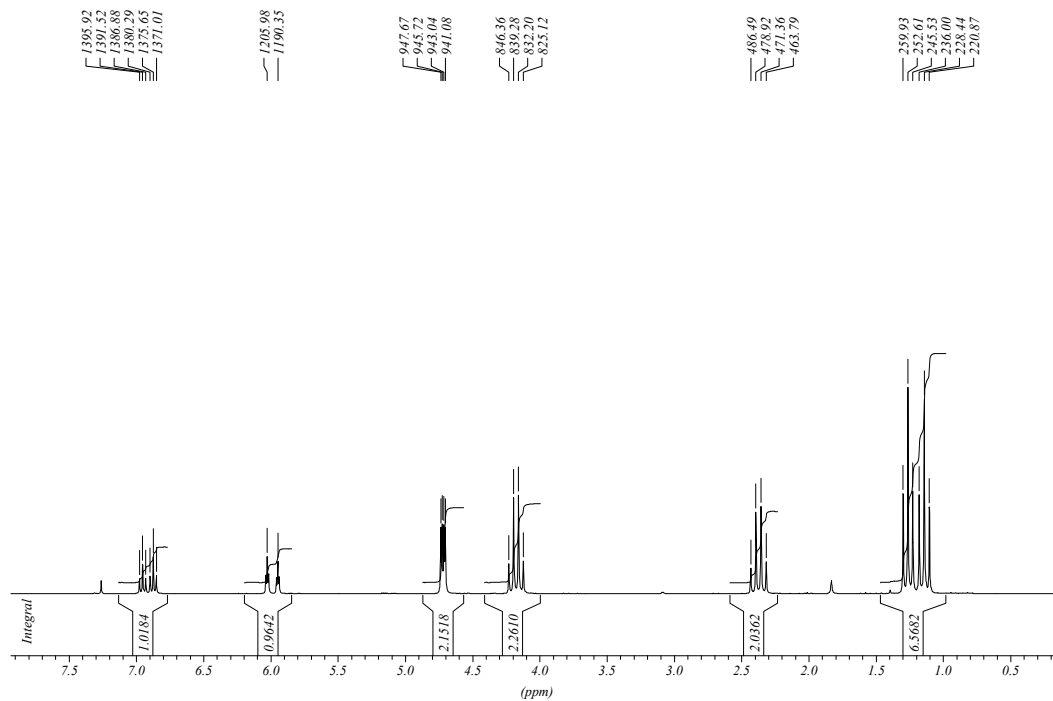
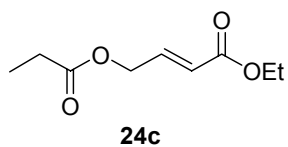
5. MATERIAL SUPLEMENTARIO

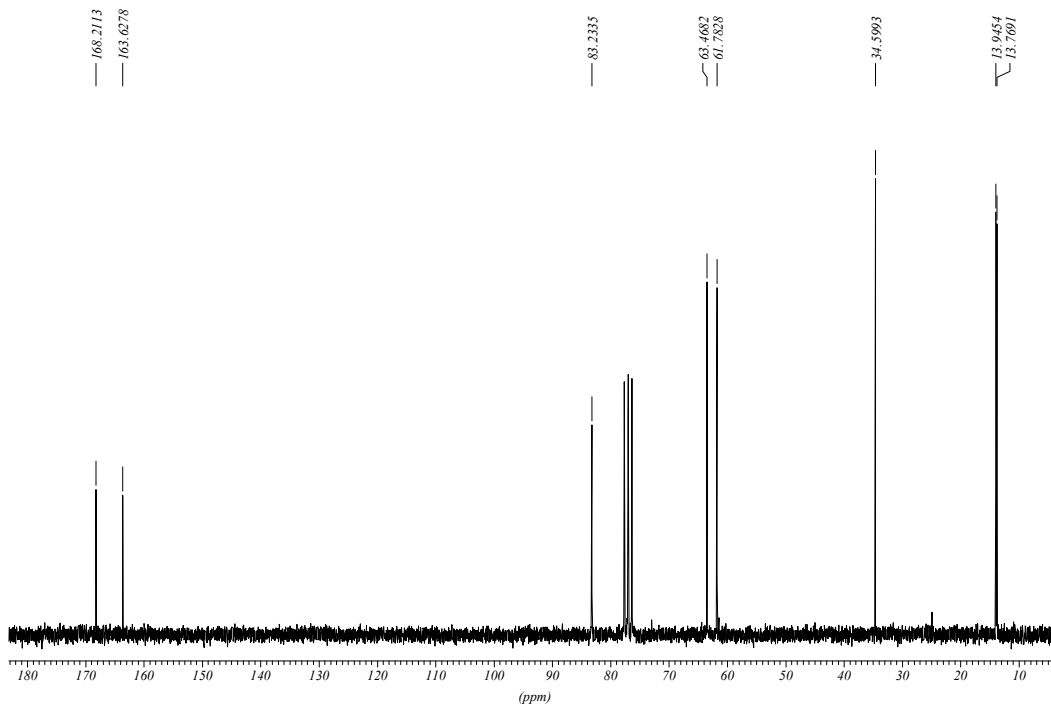
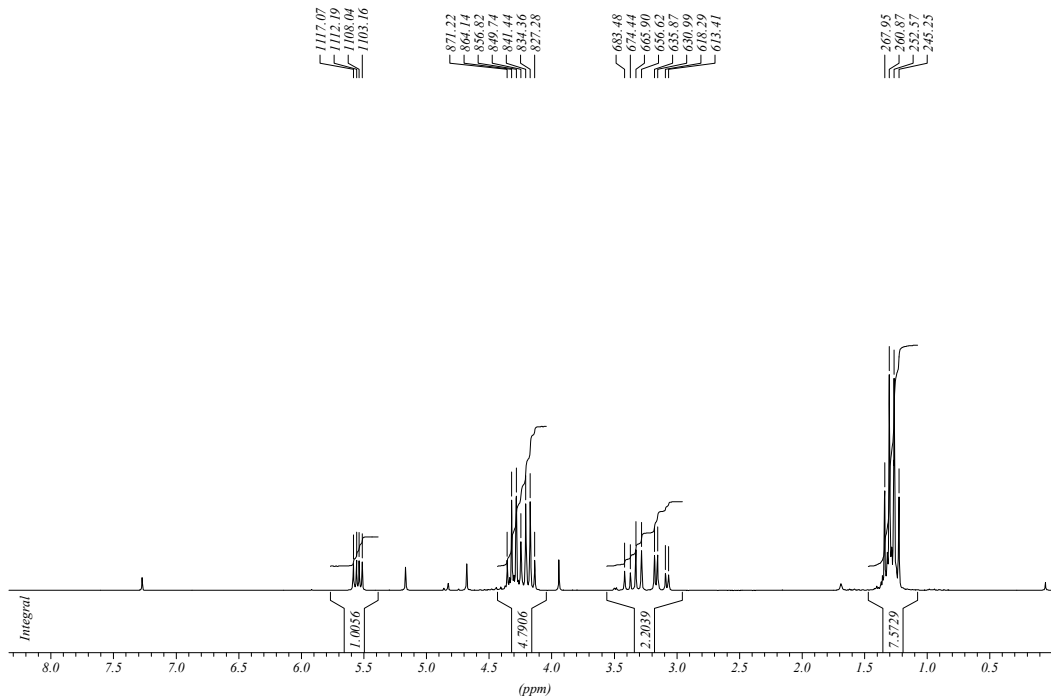
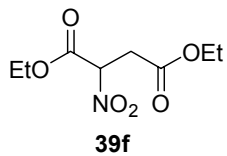


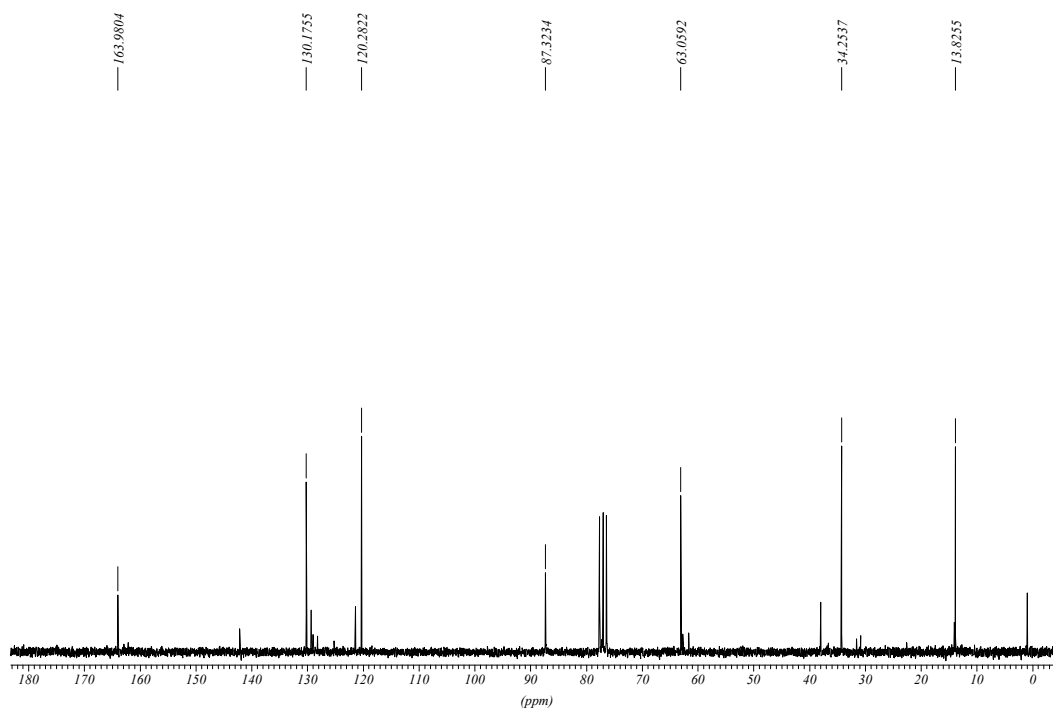
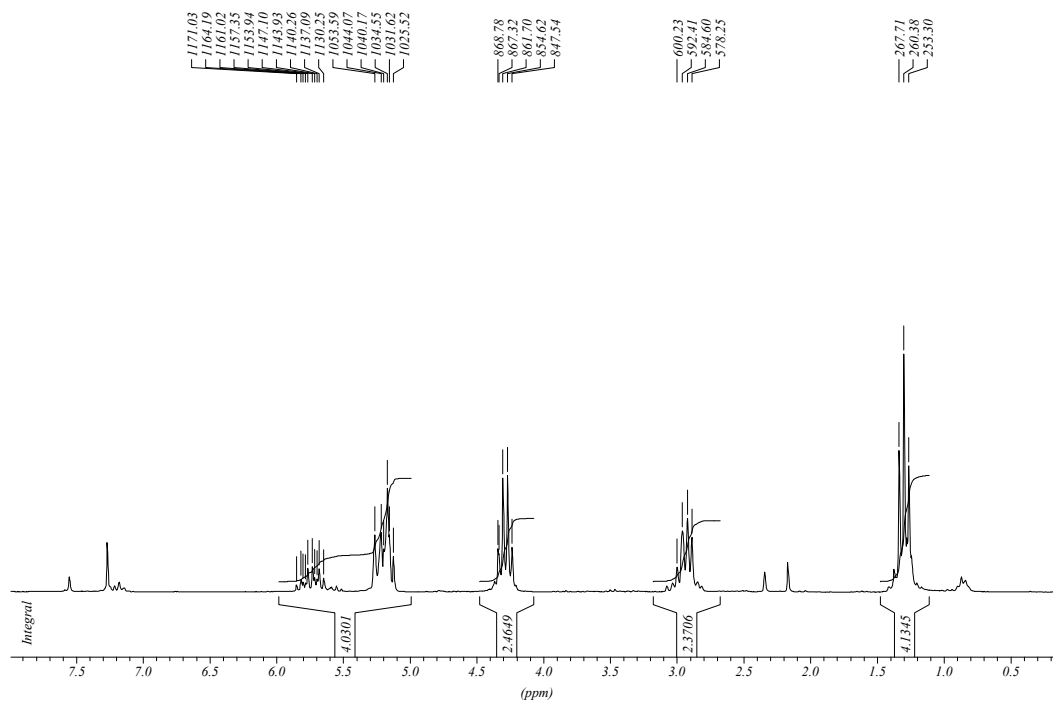
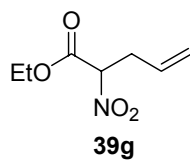


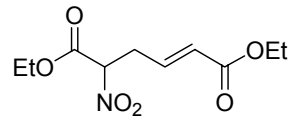




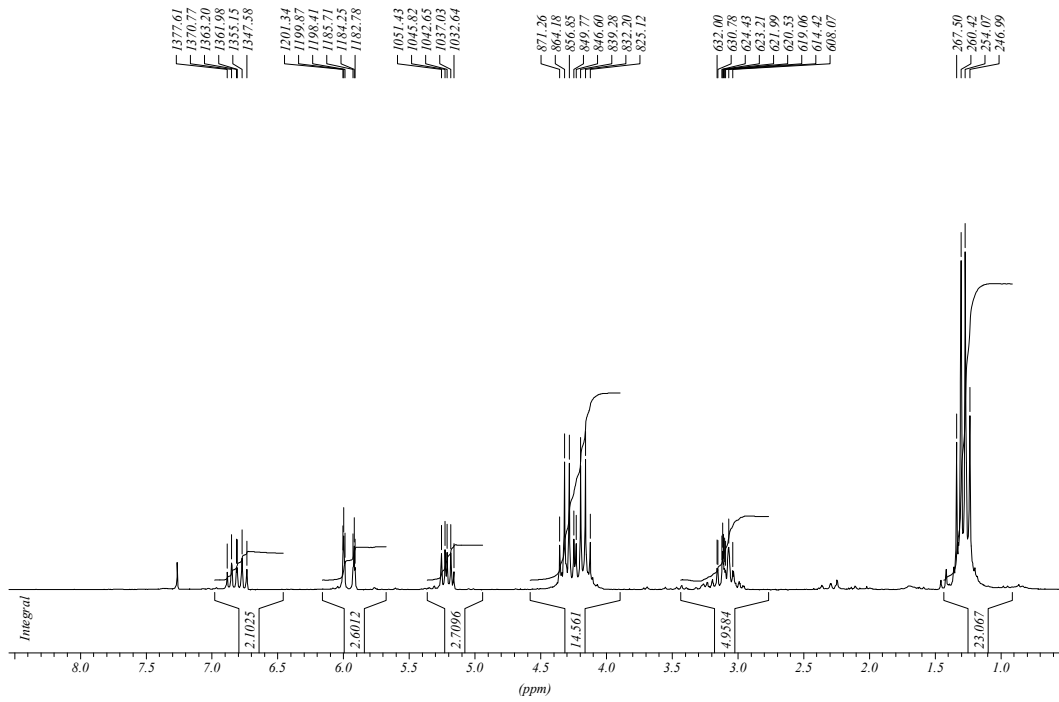


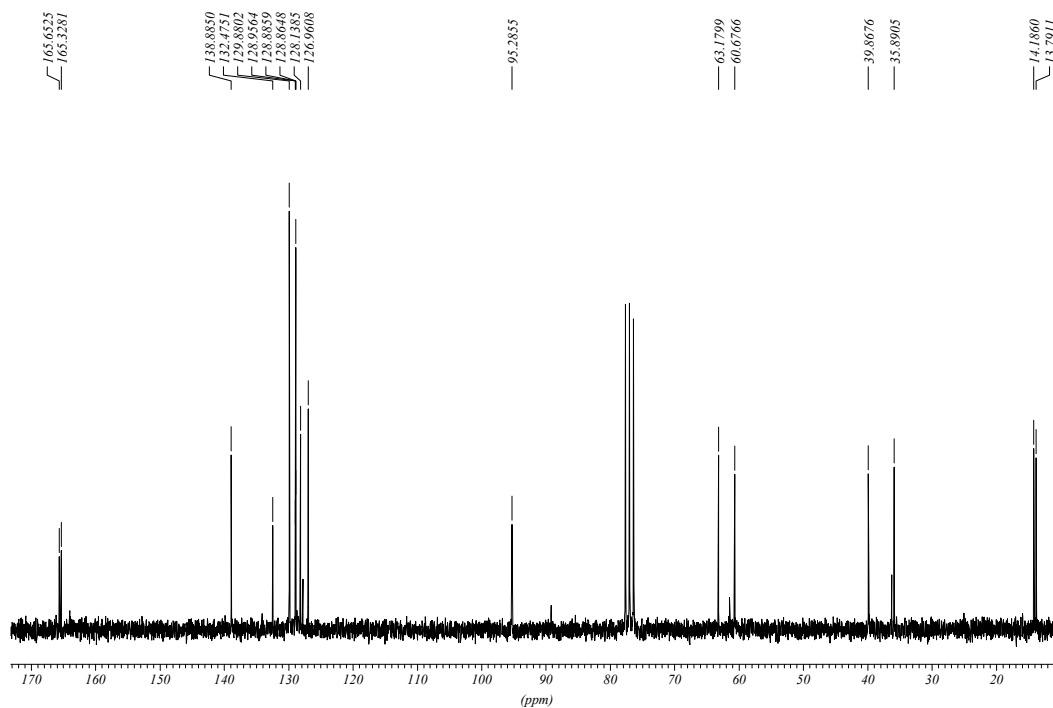
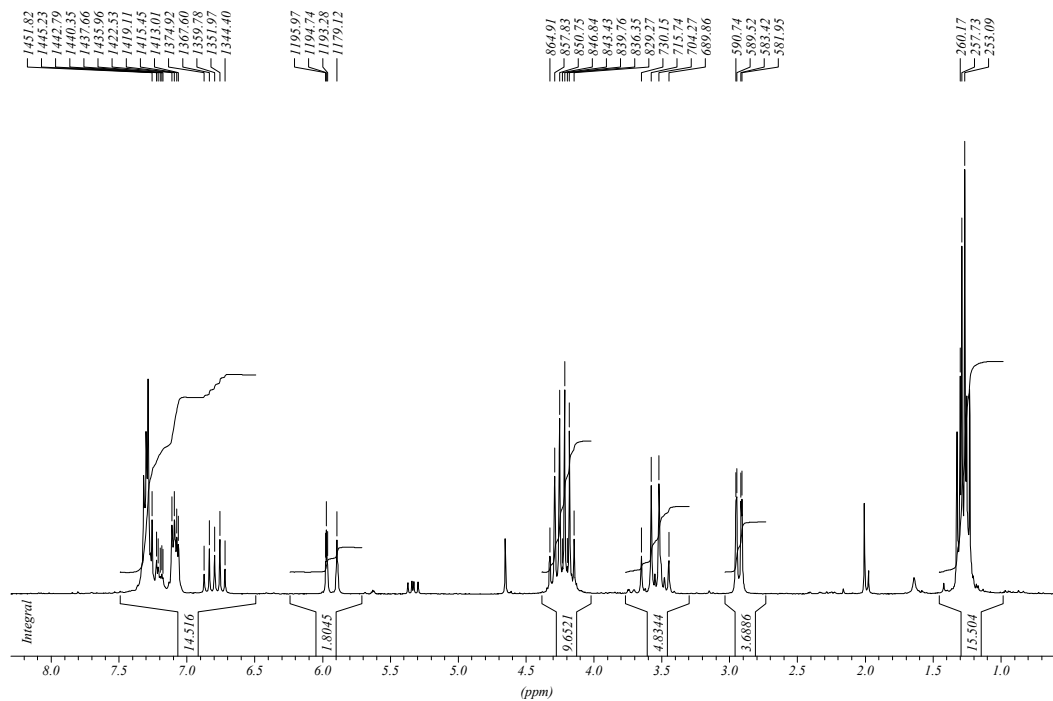
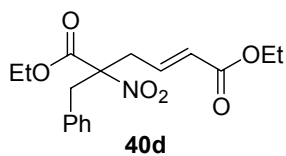


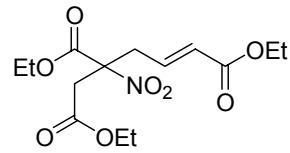




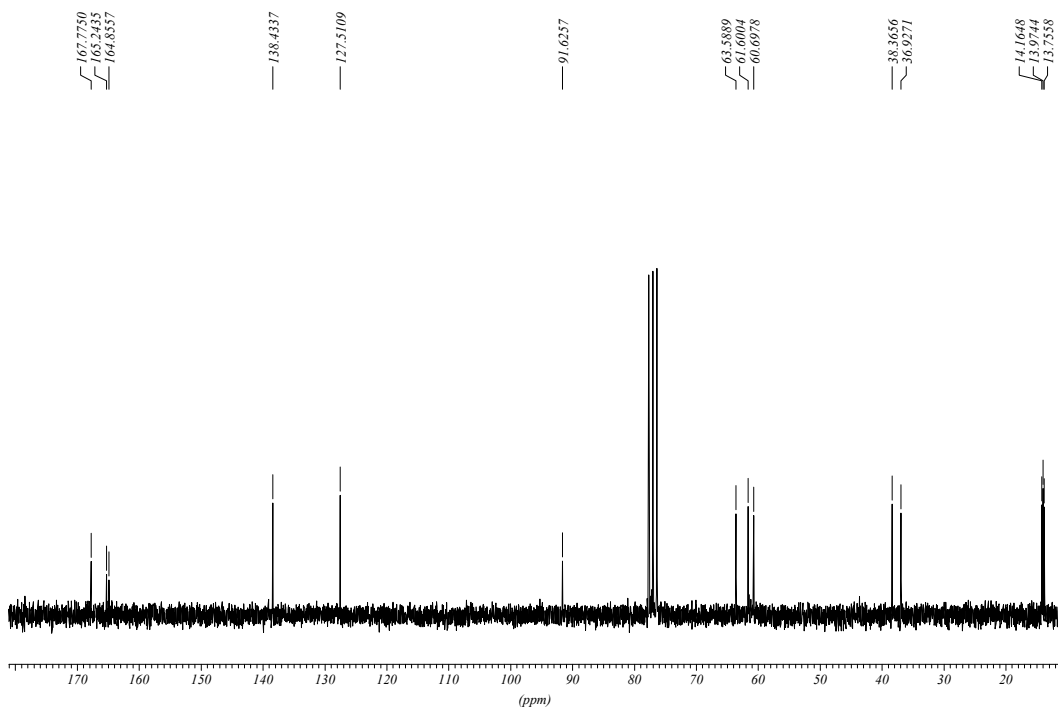
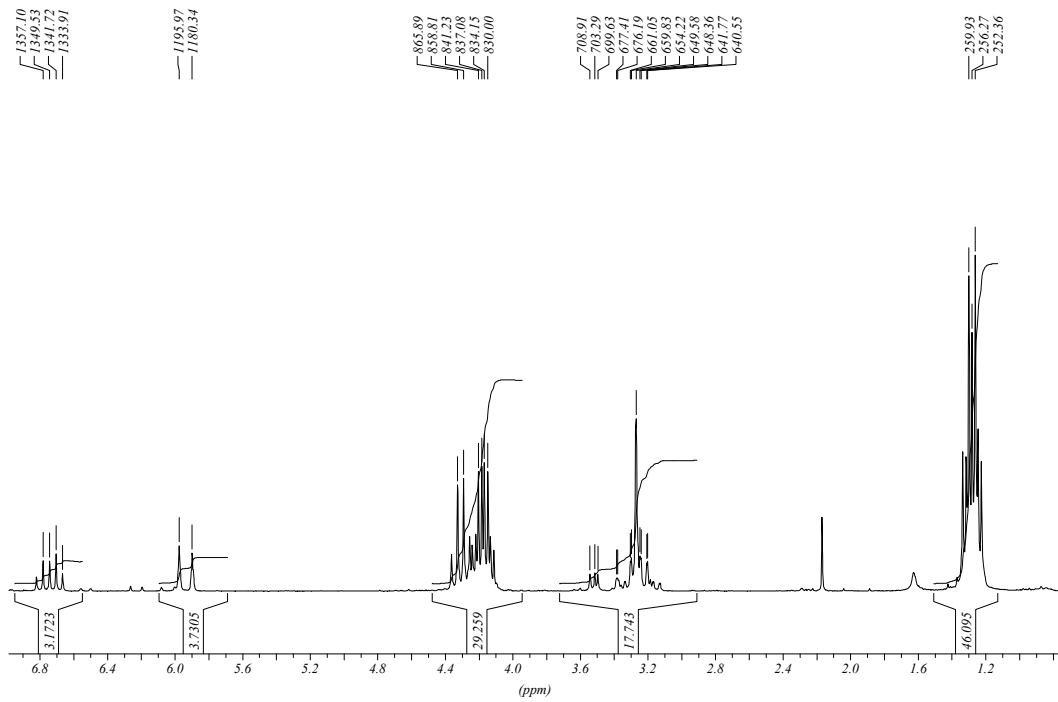
40a

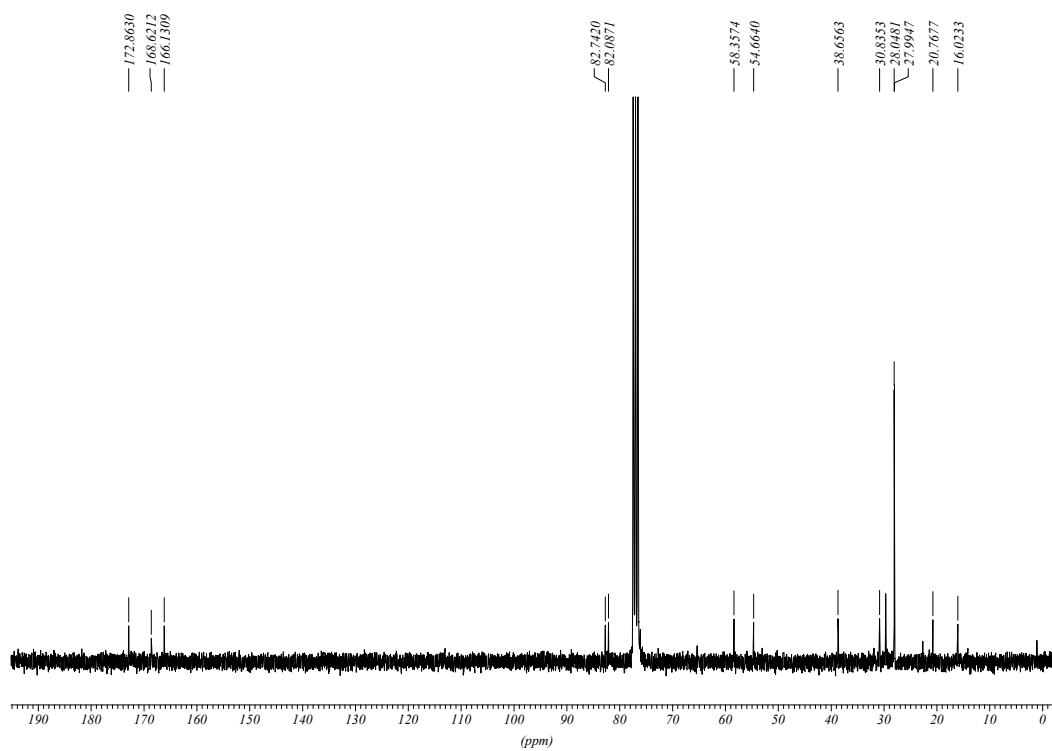
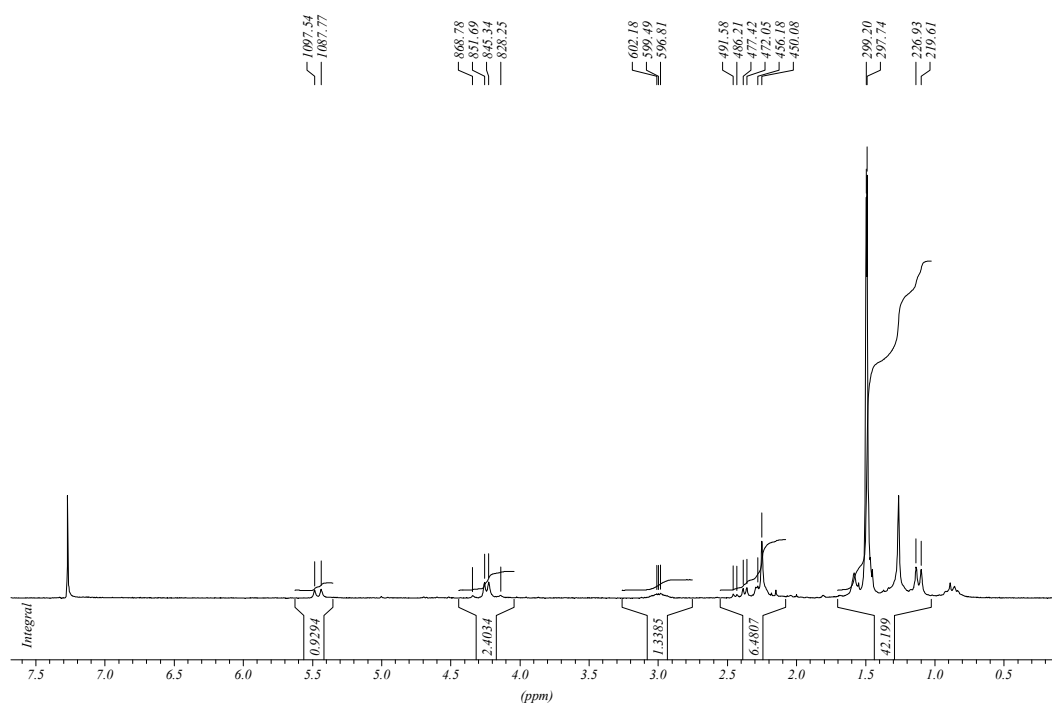
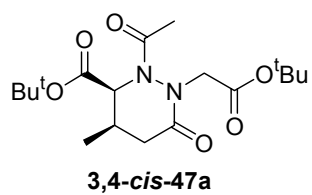


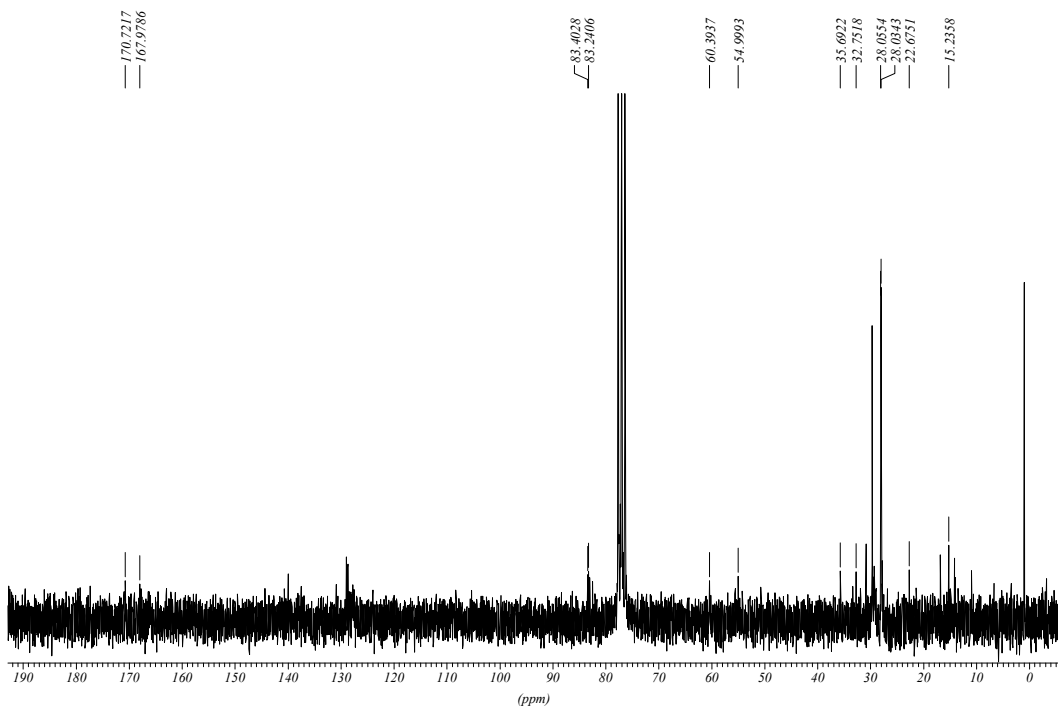
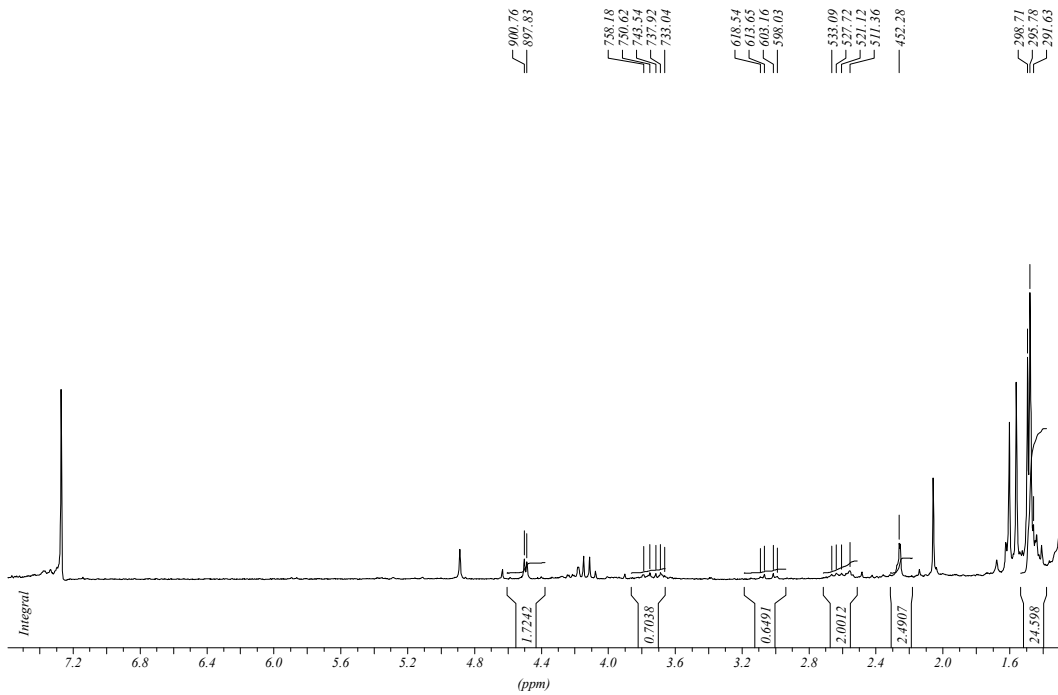
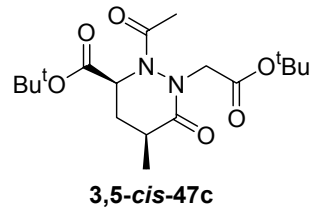


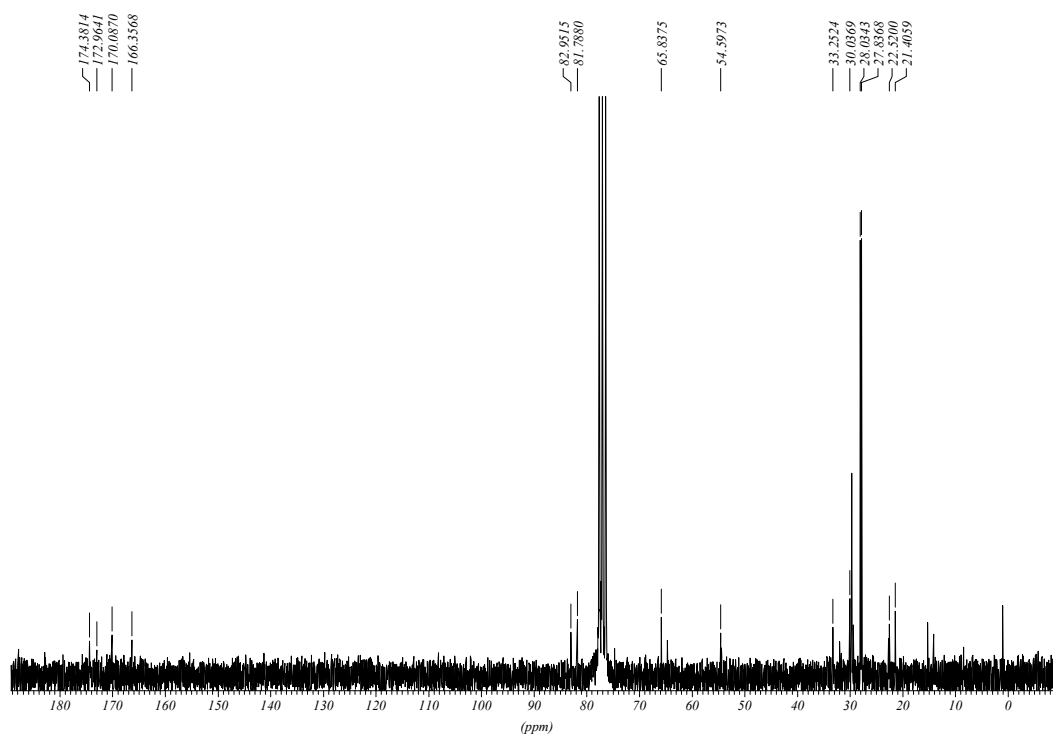
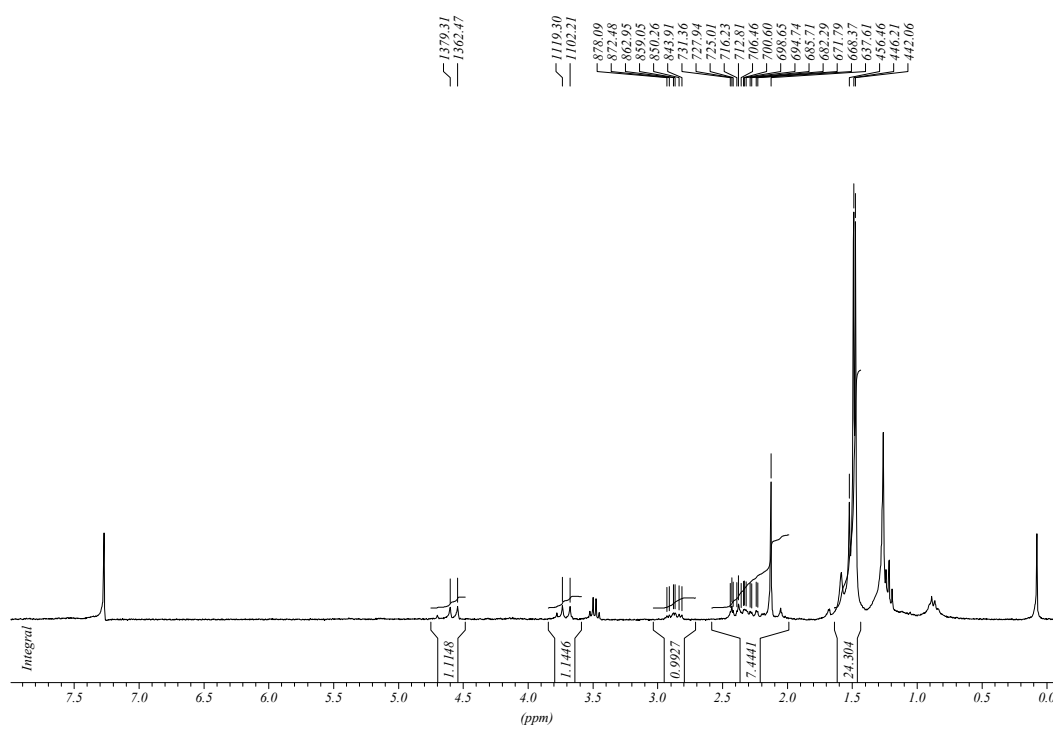
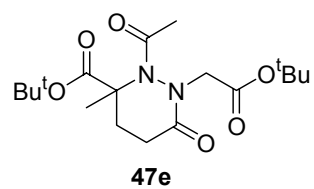


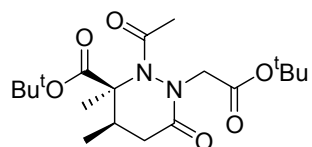
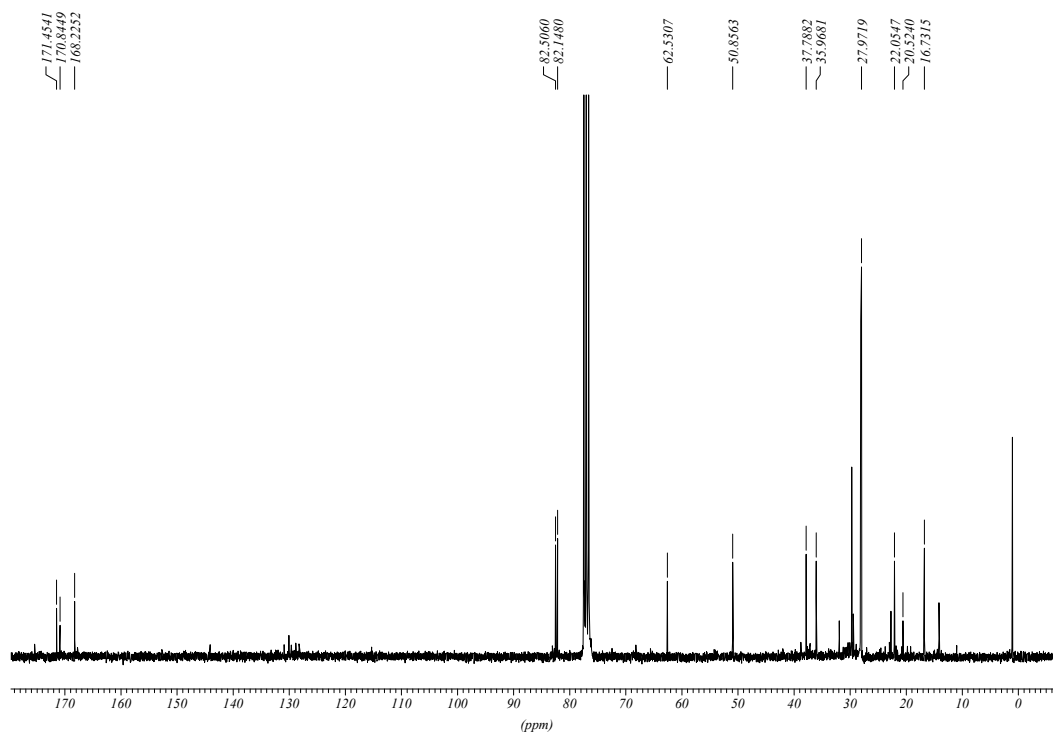
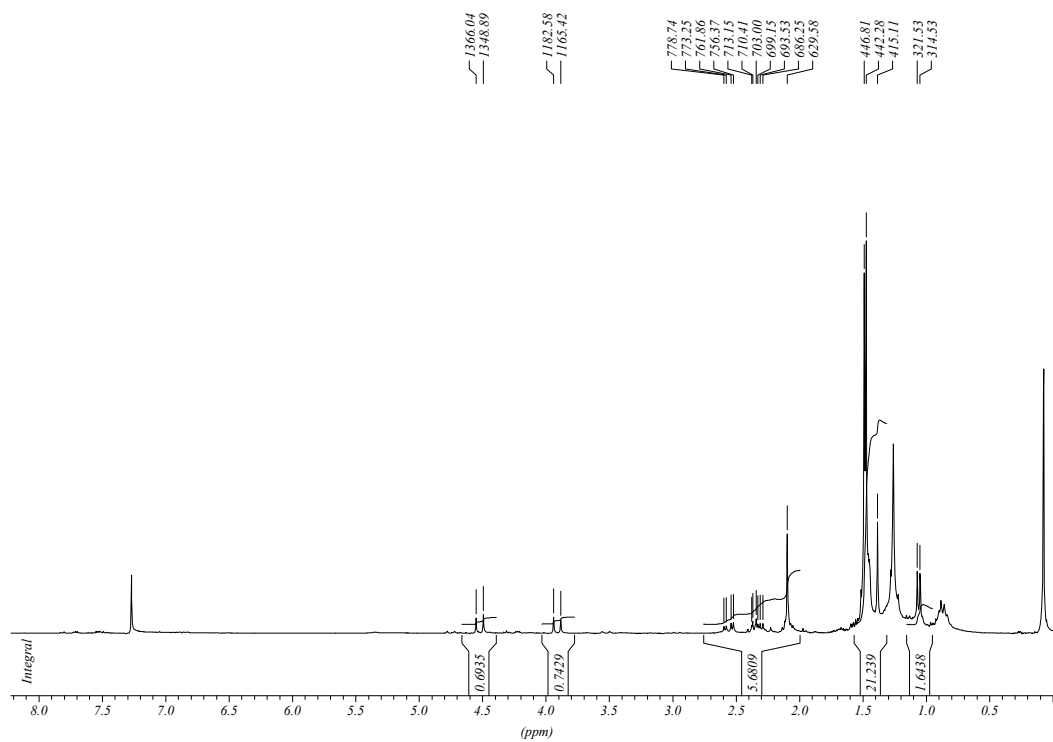
40f

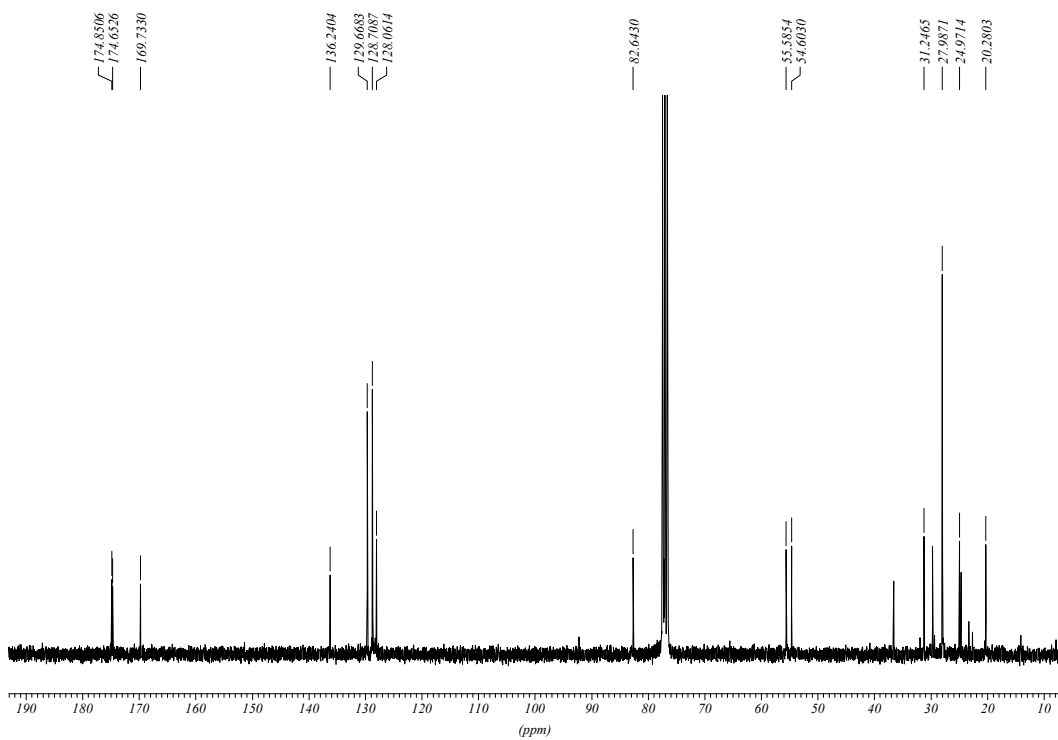
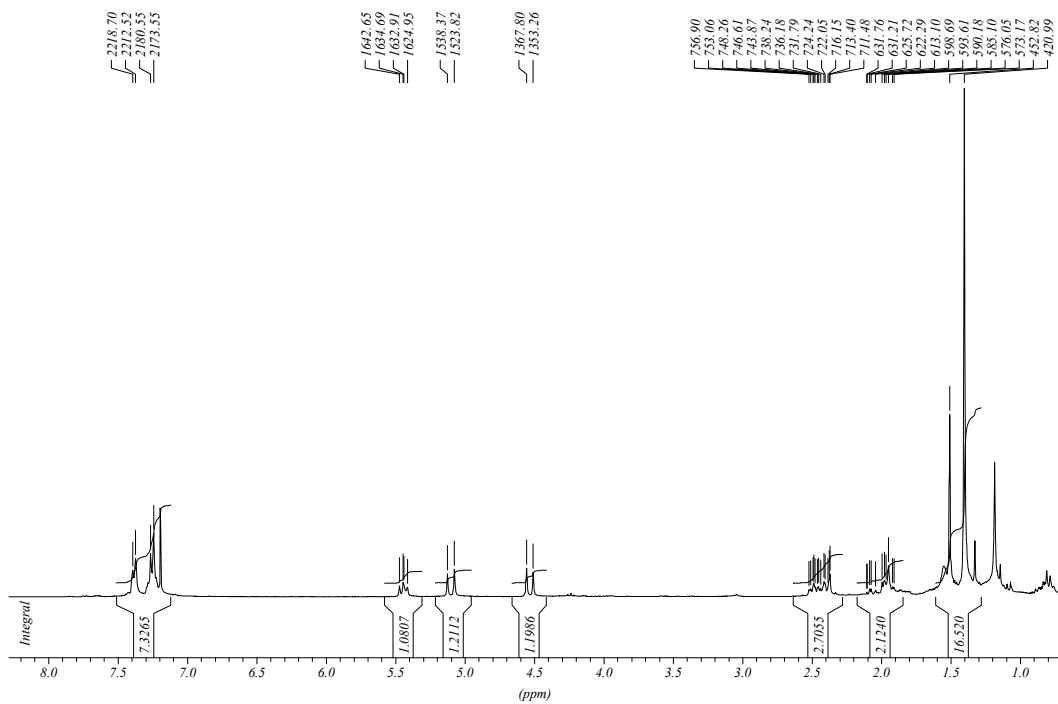
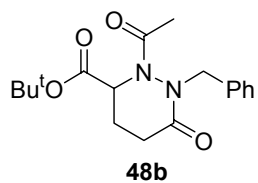


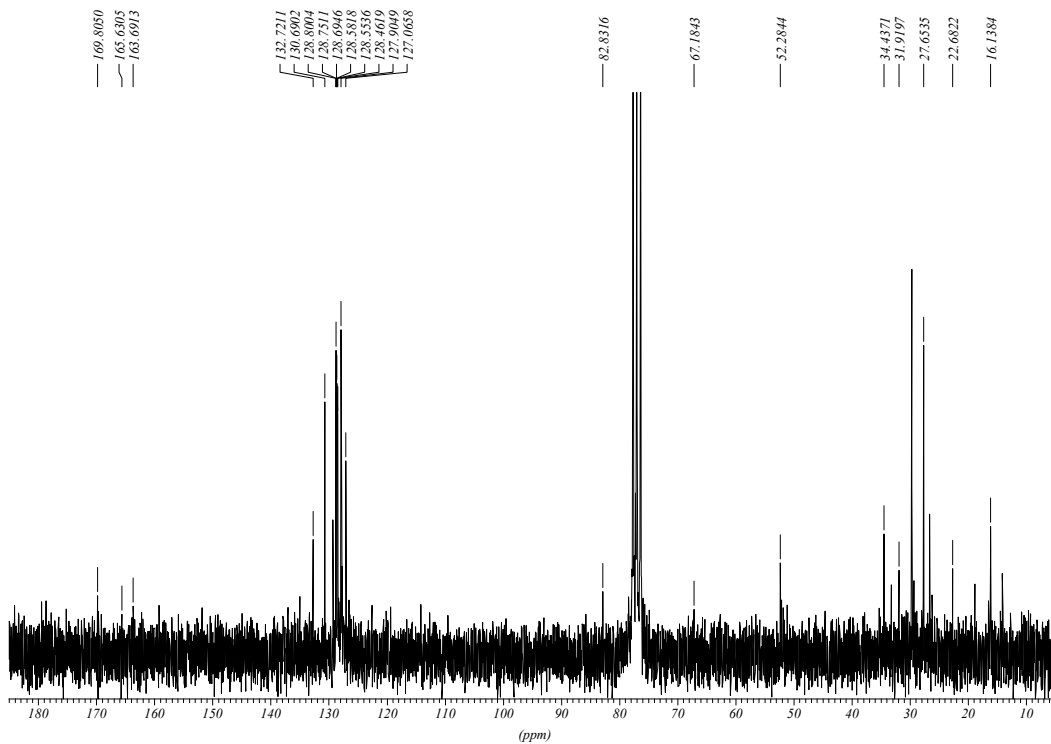
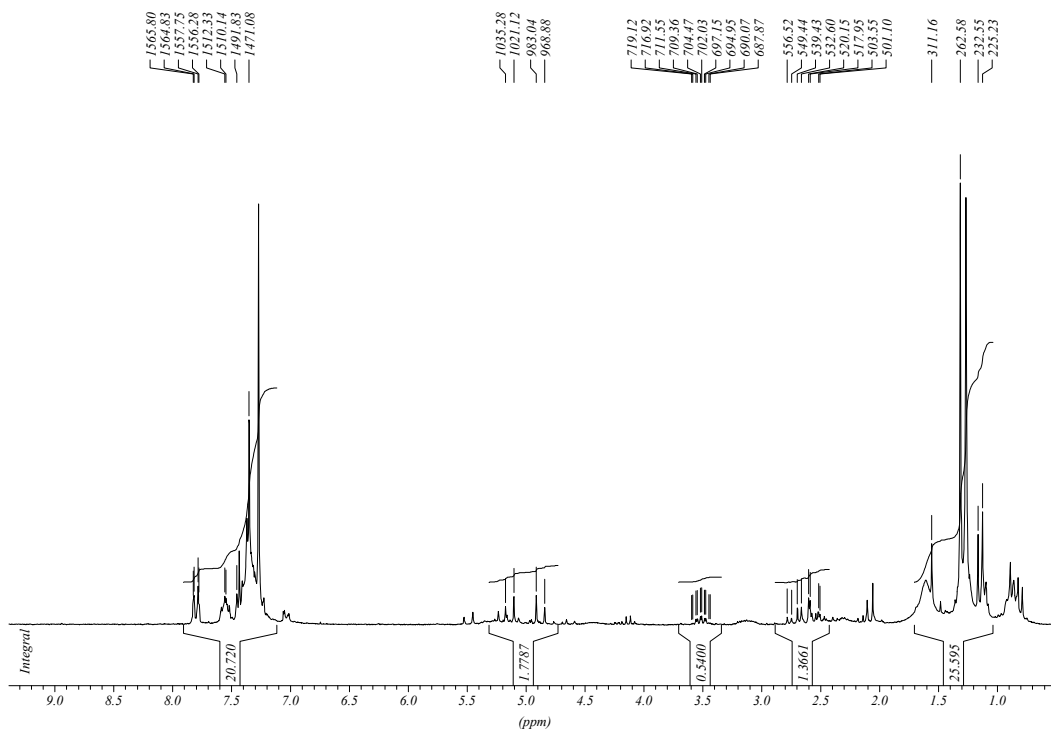
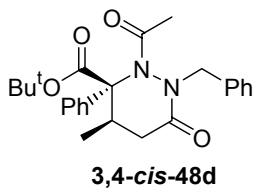


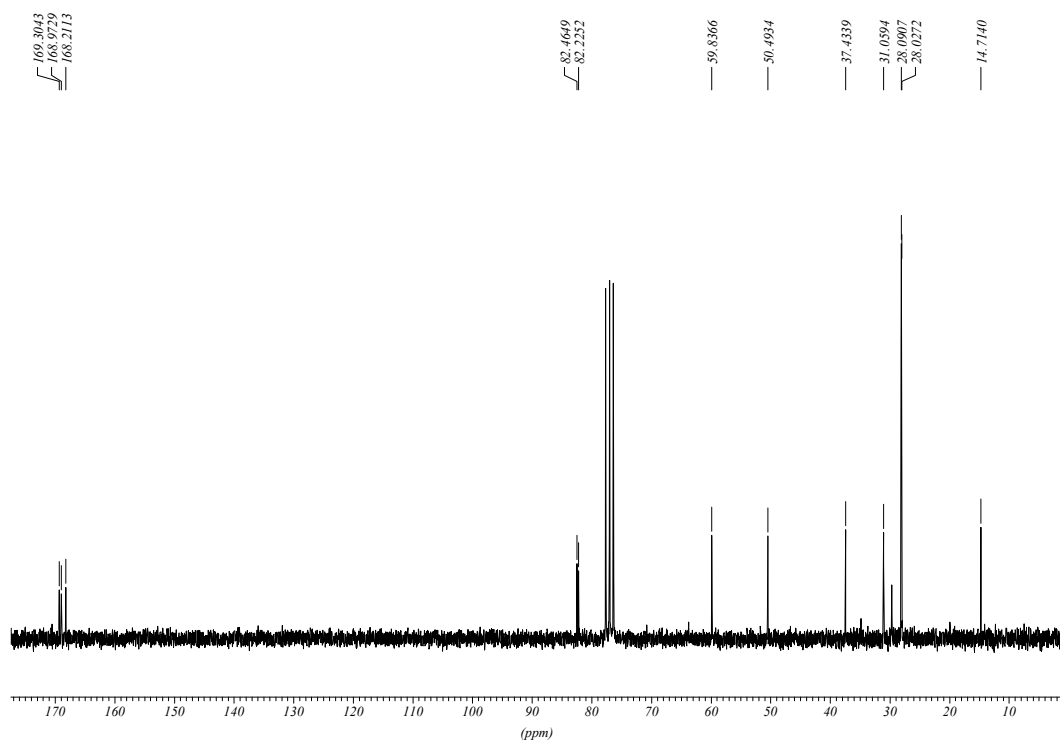
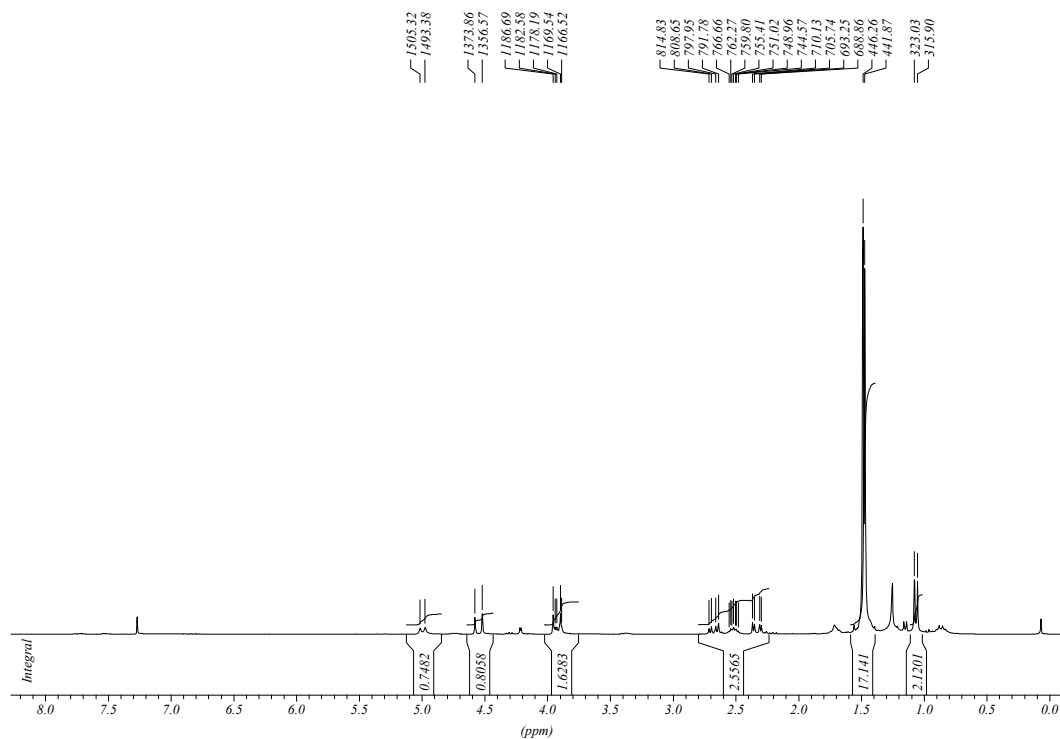
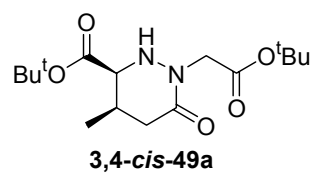


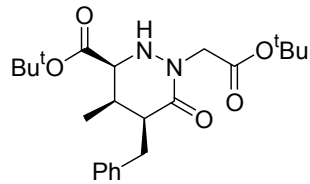
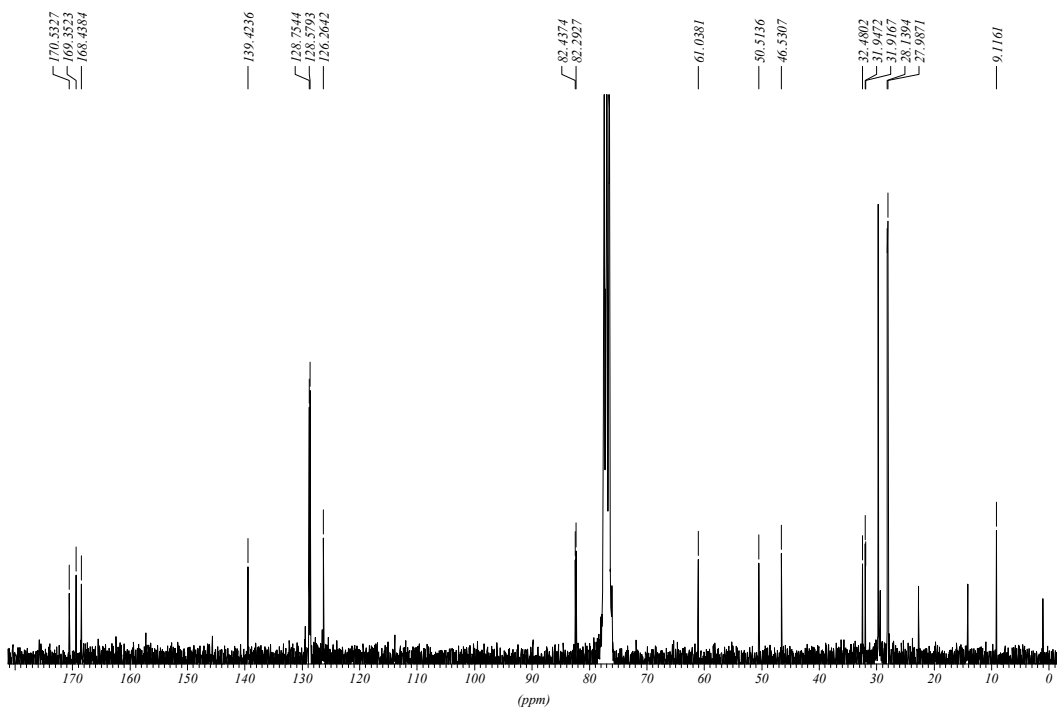
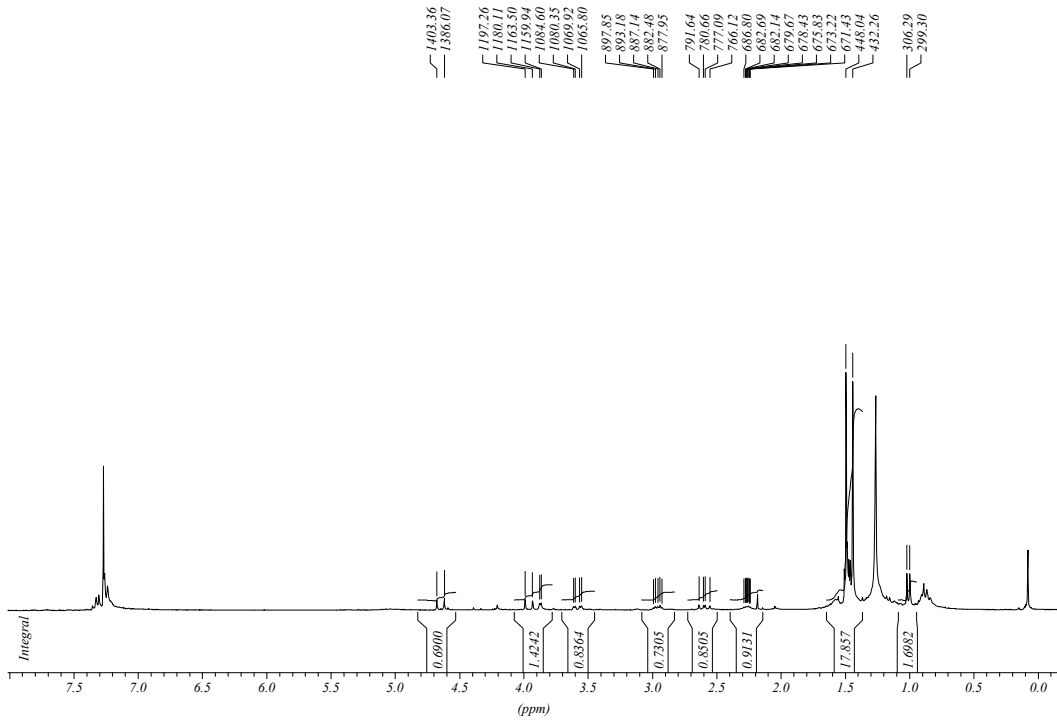


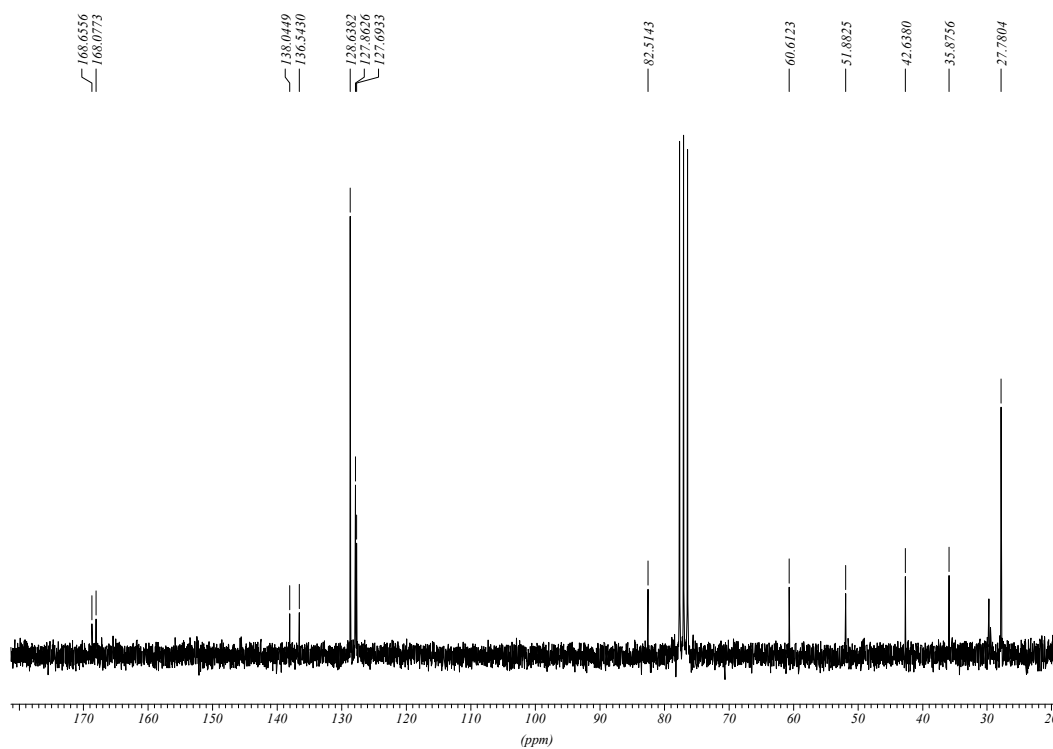
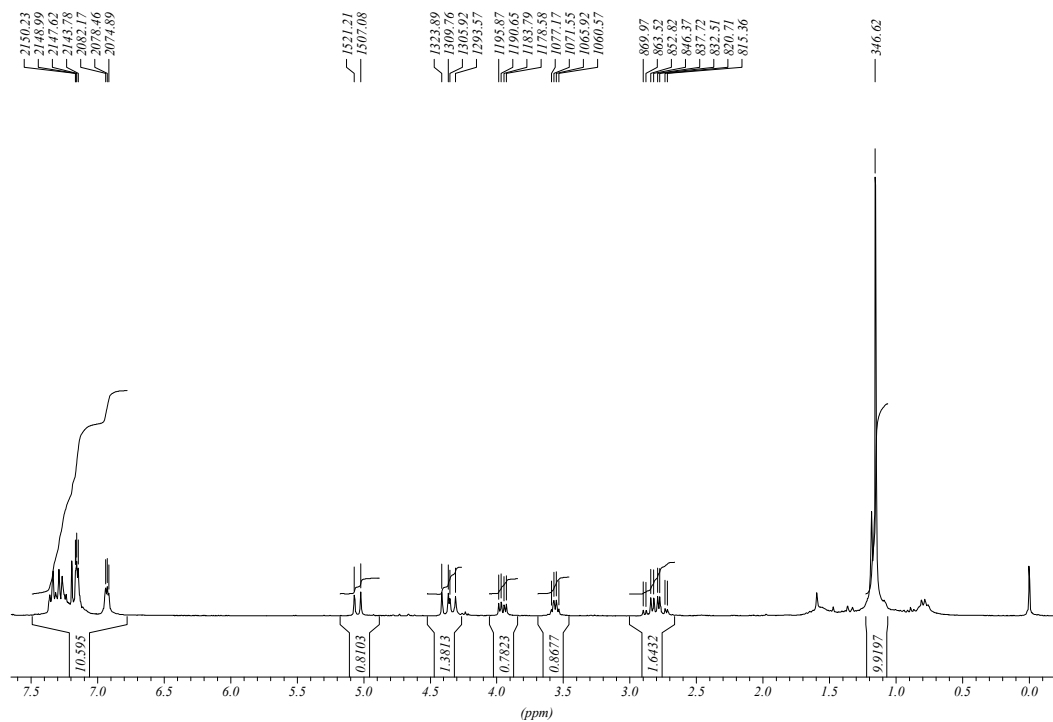
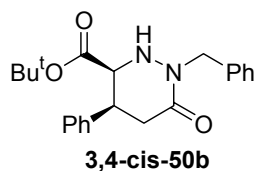
**3,4-cis-47f**

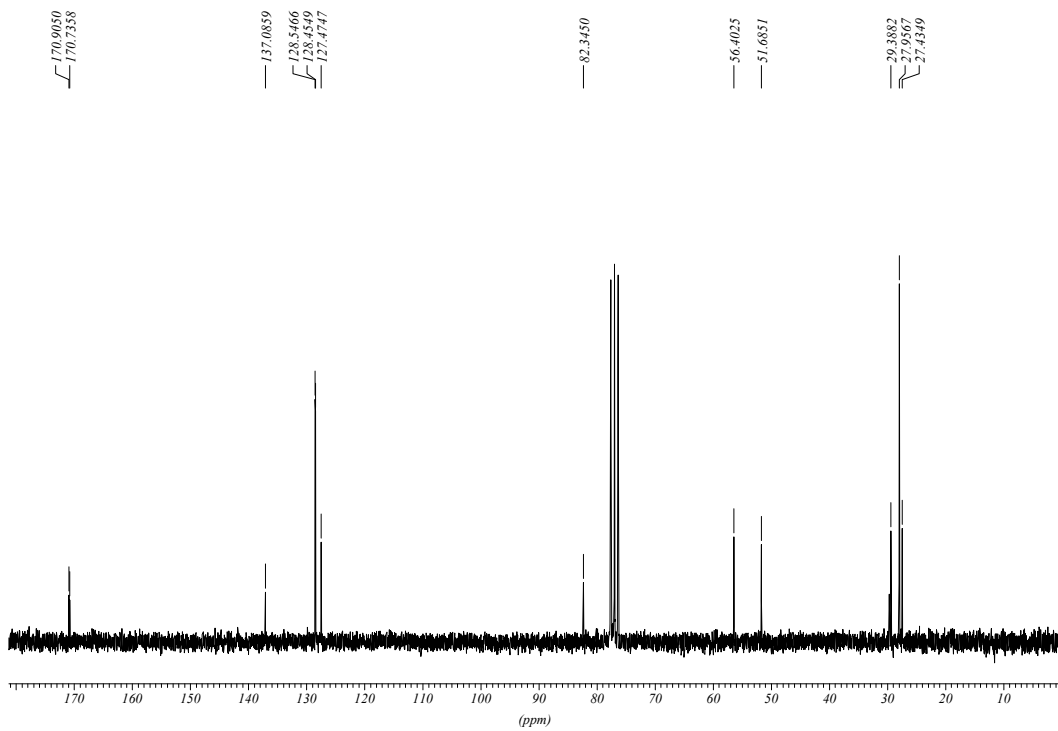
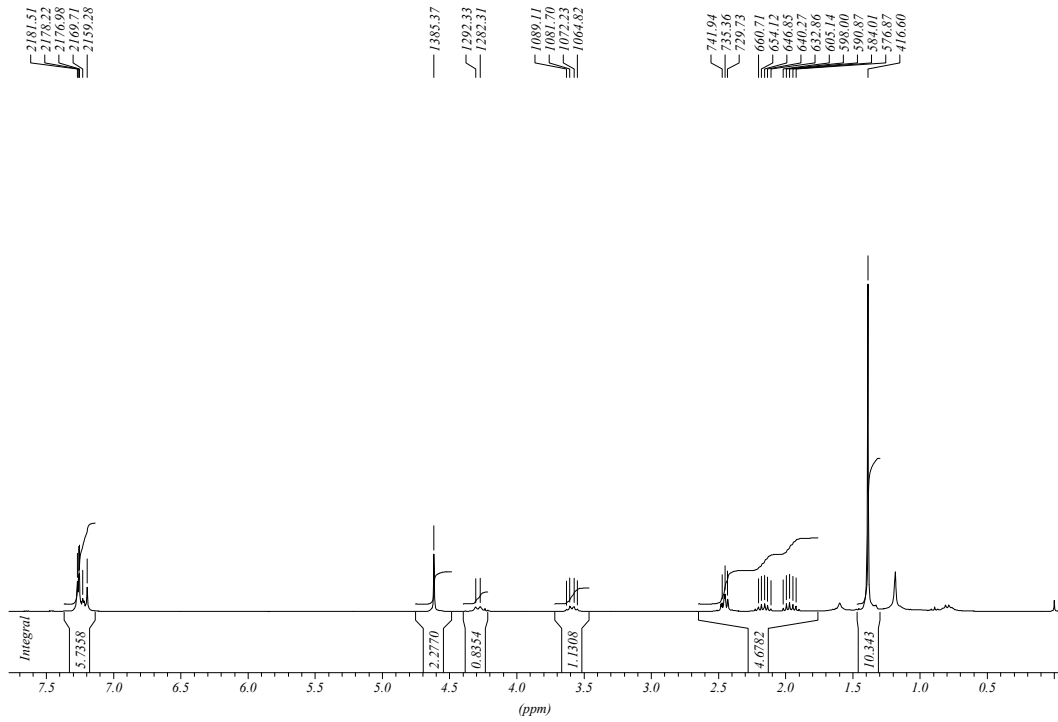
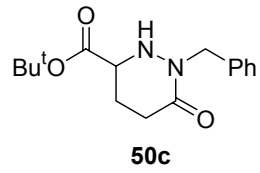


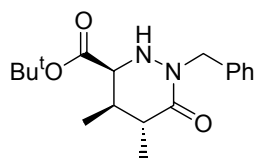
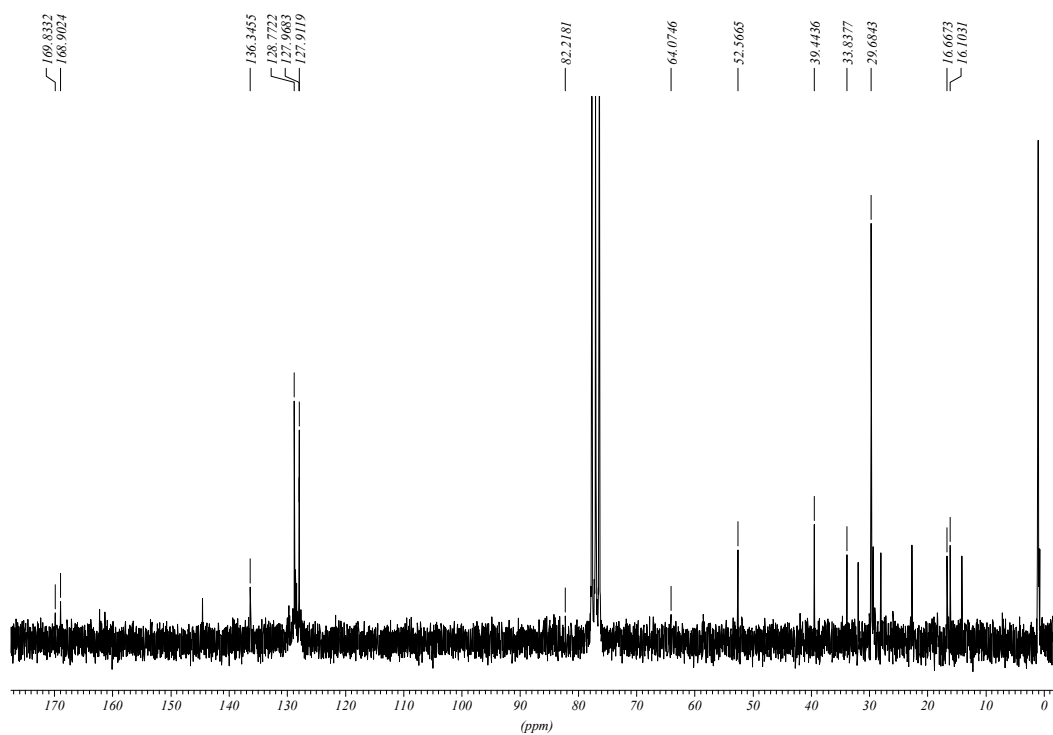
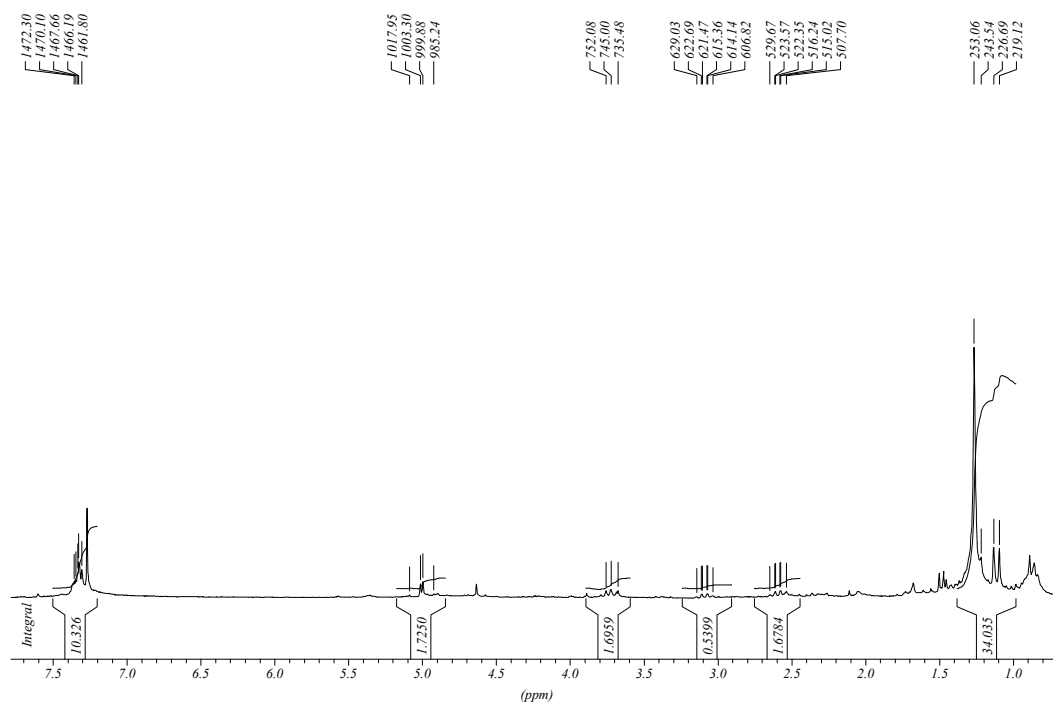


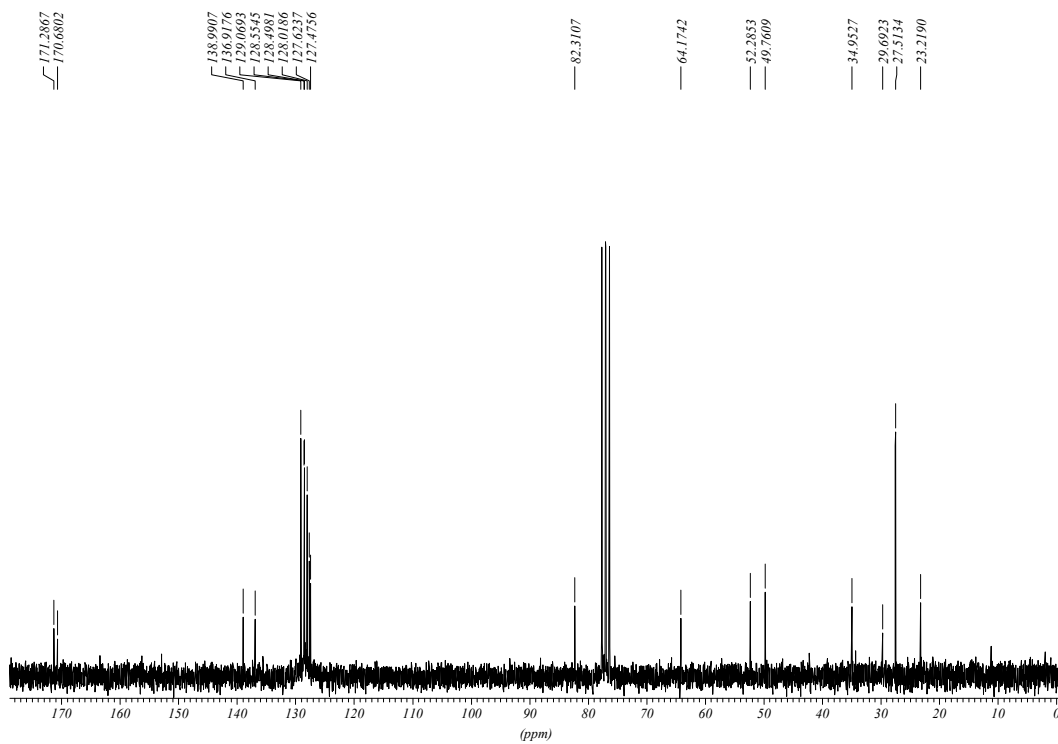
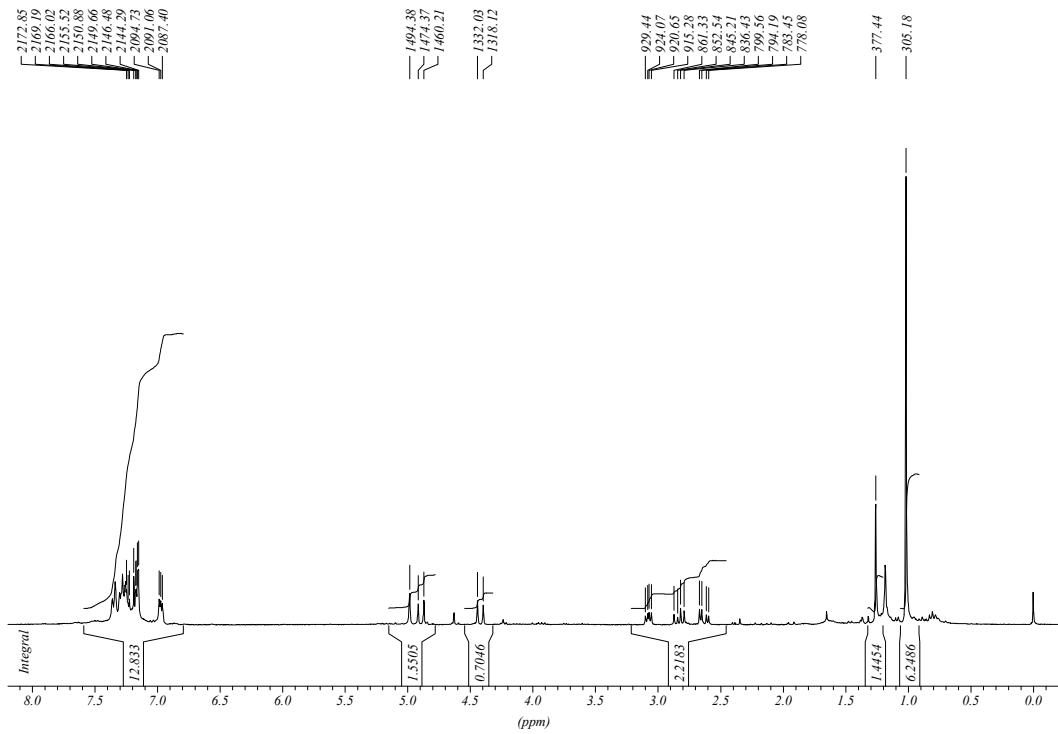
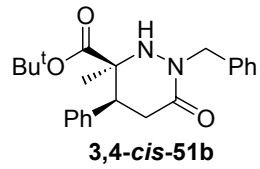


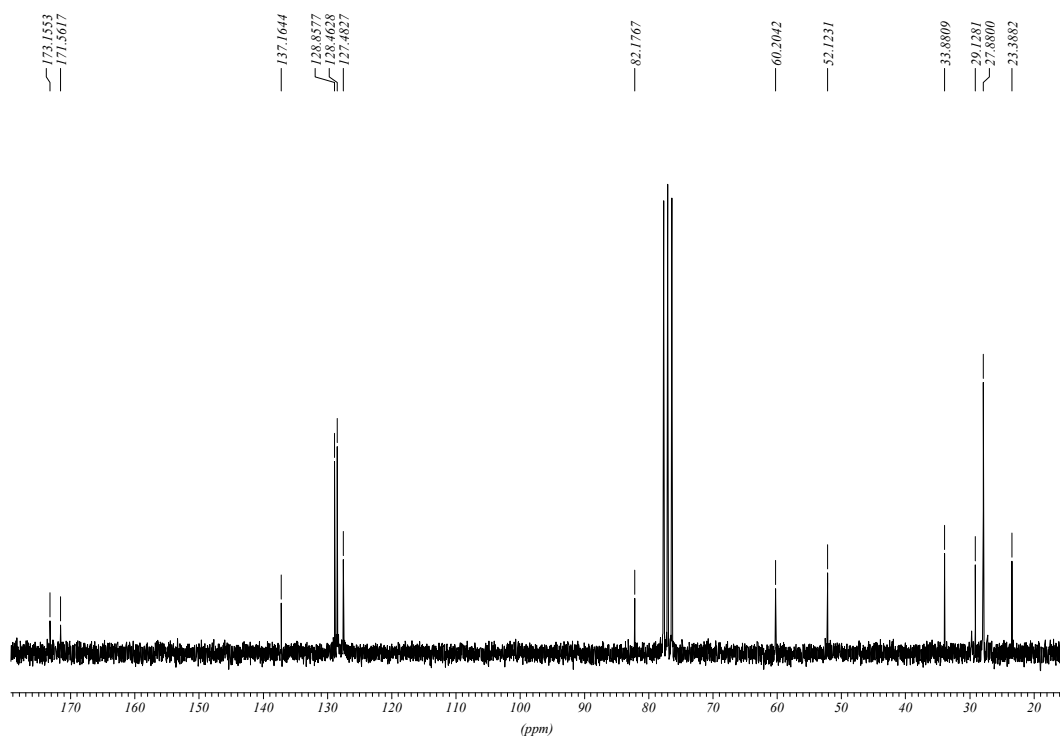
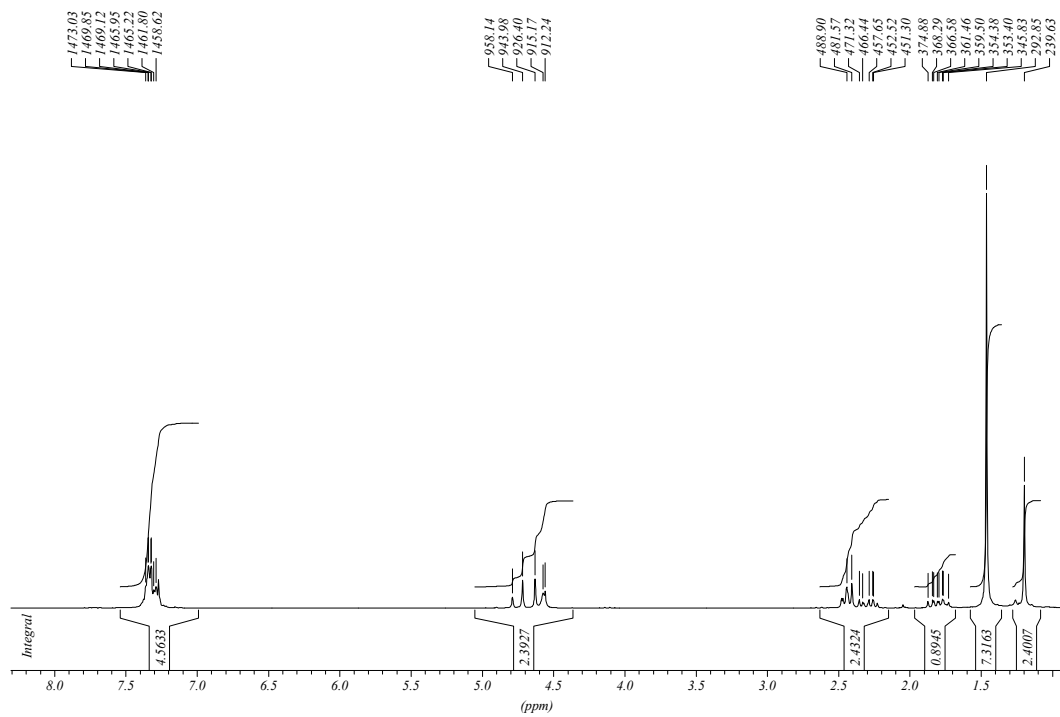
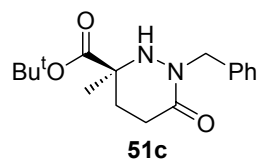
**3,4-cis-4,5-cis-49g**

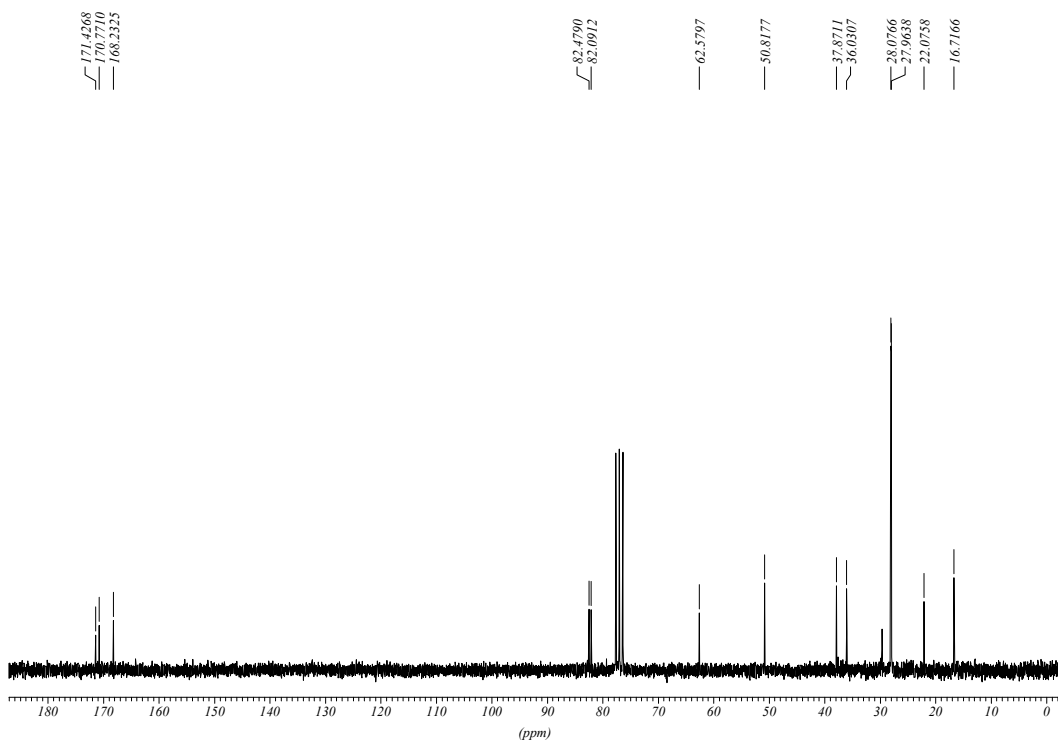
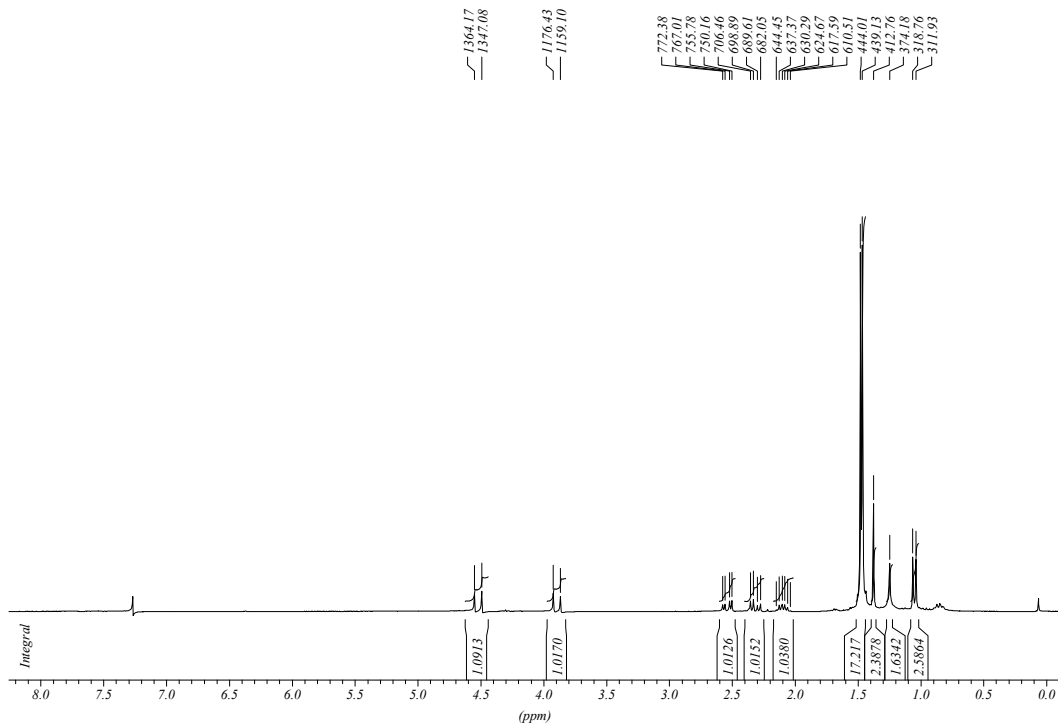
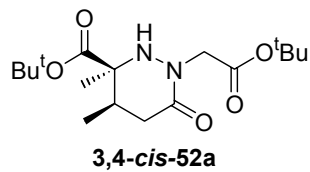


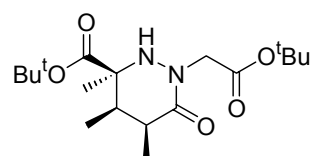


**3,4-cis-4,5-trans-50d**

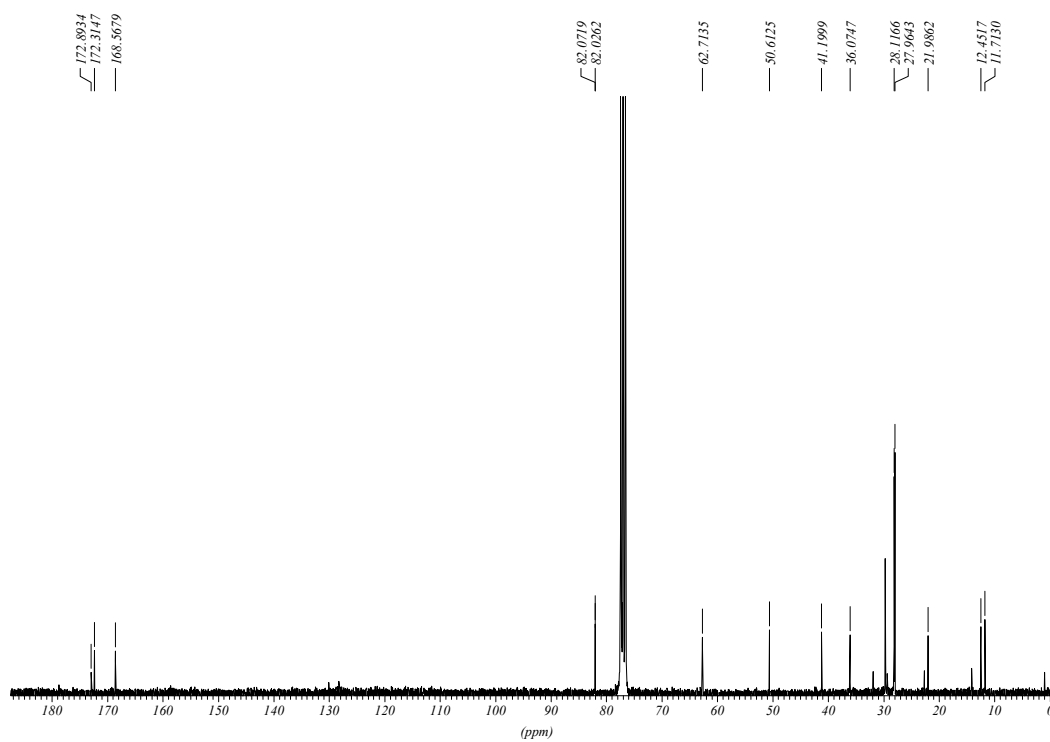
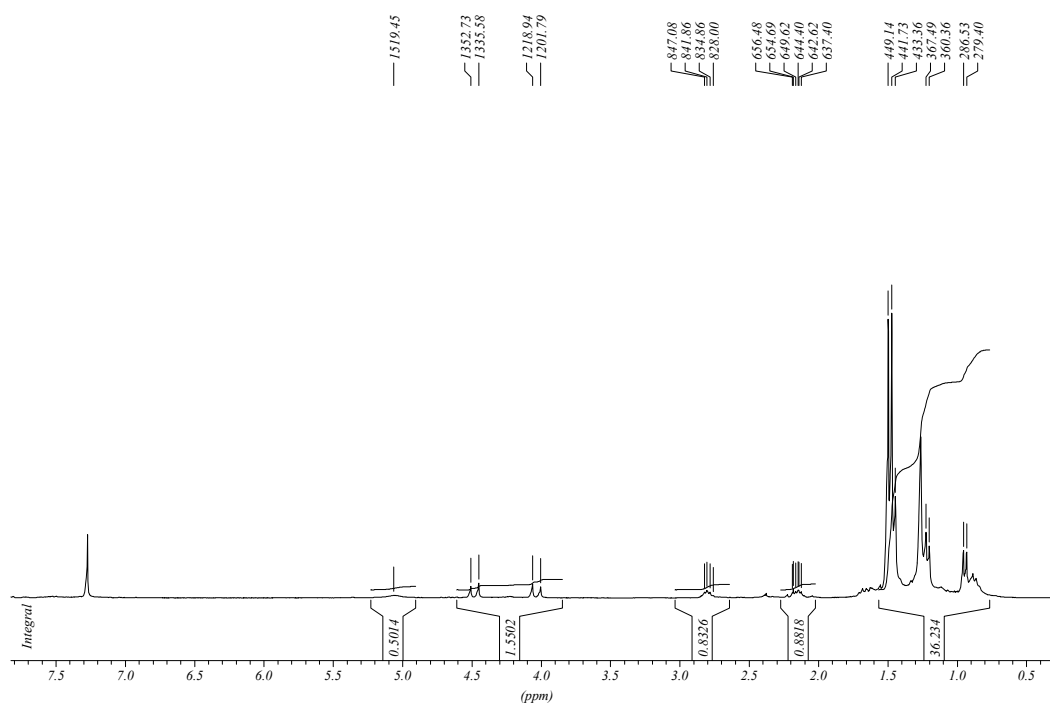


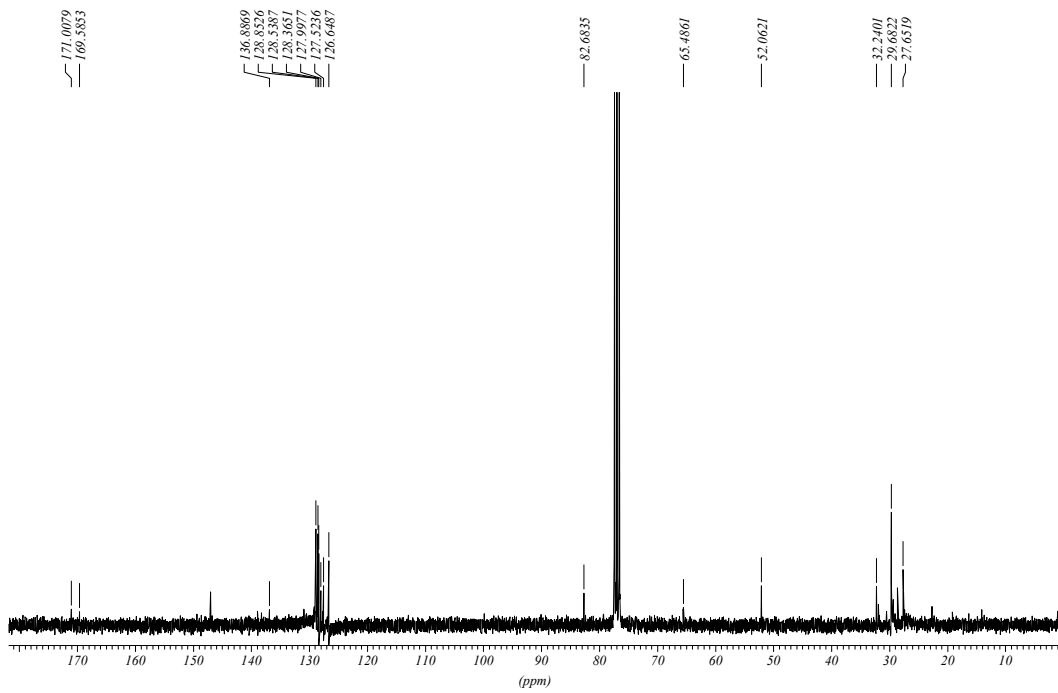
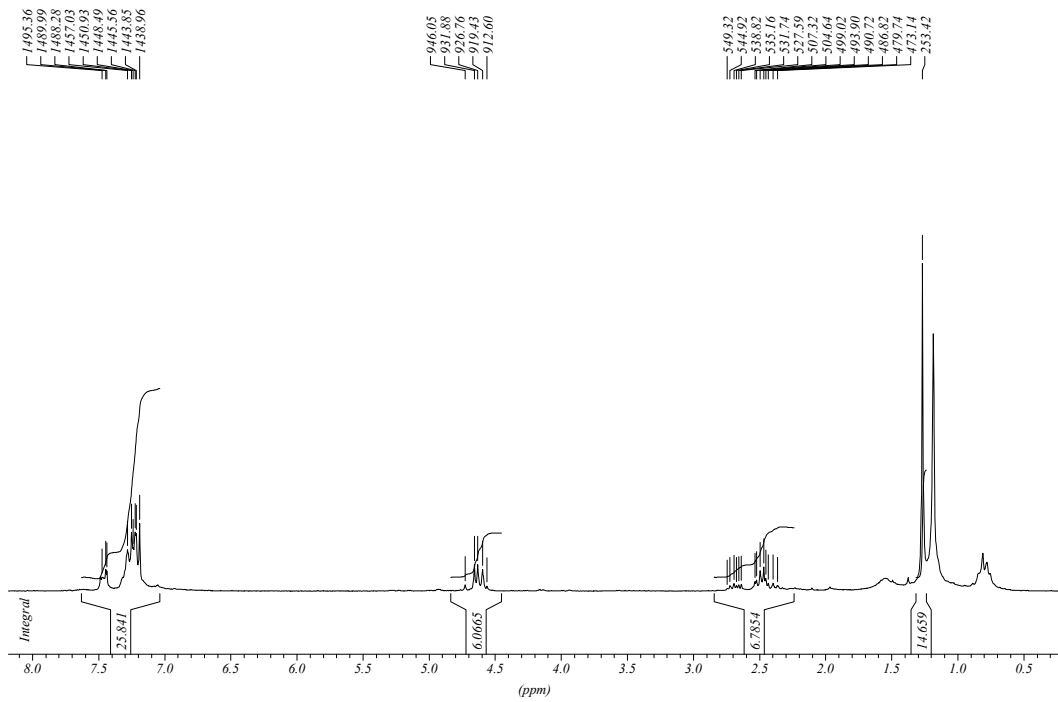
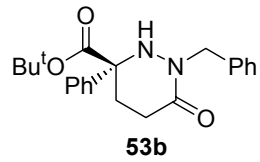


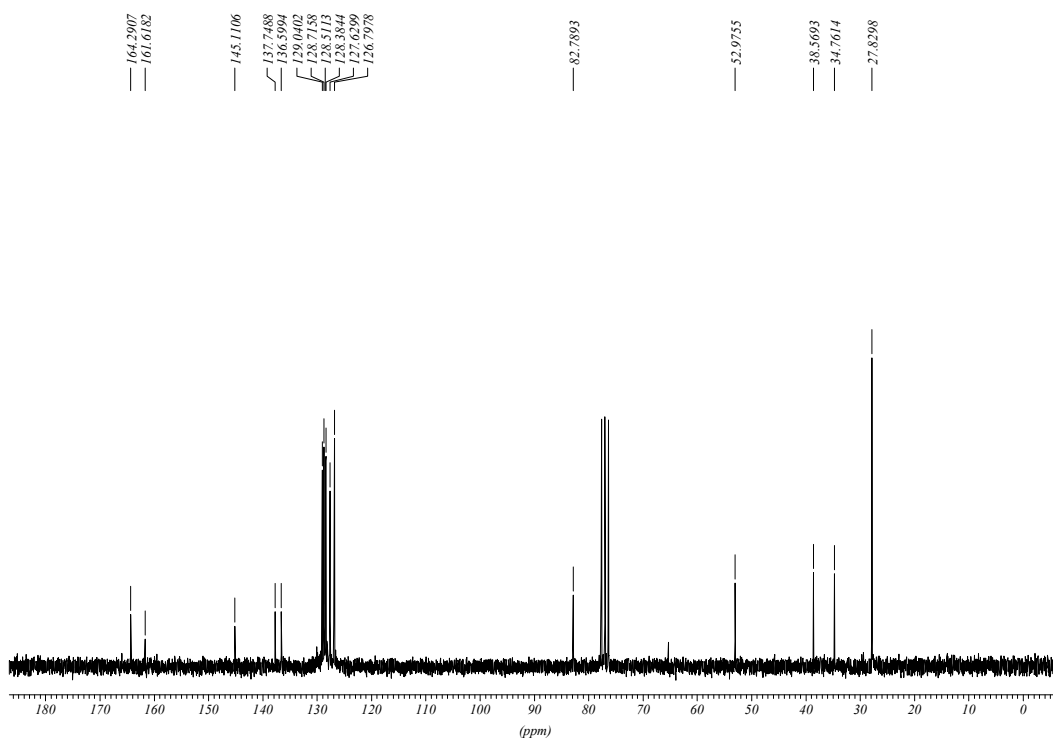
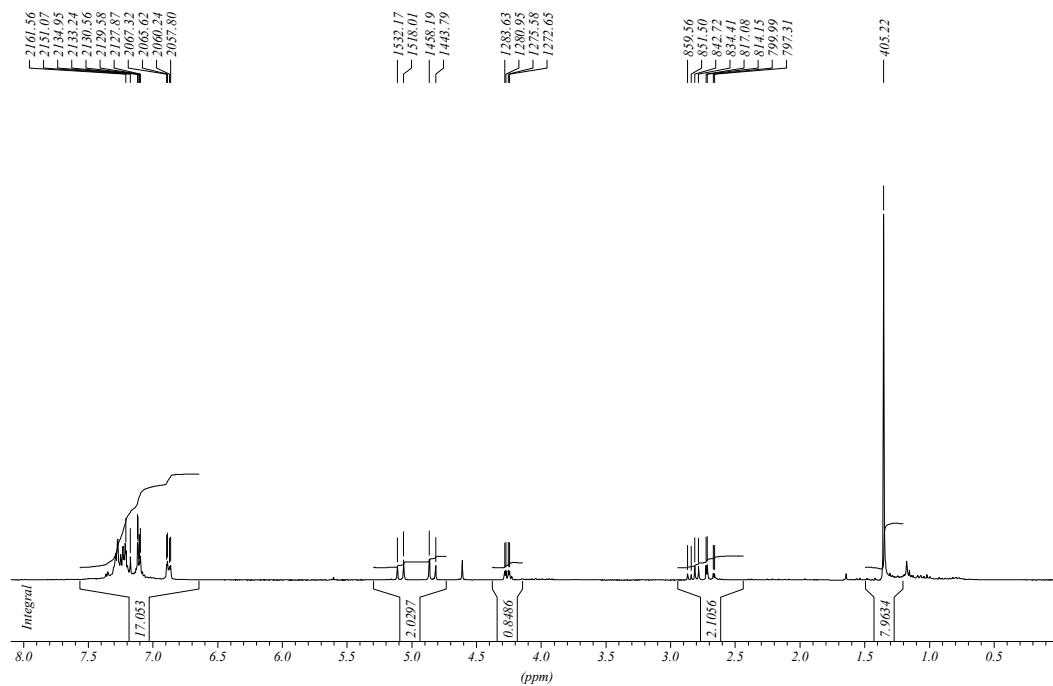
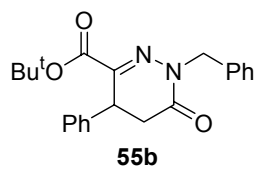


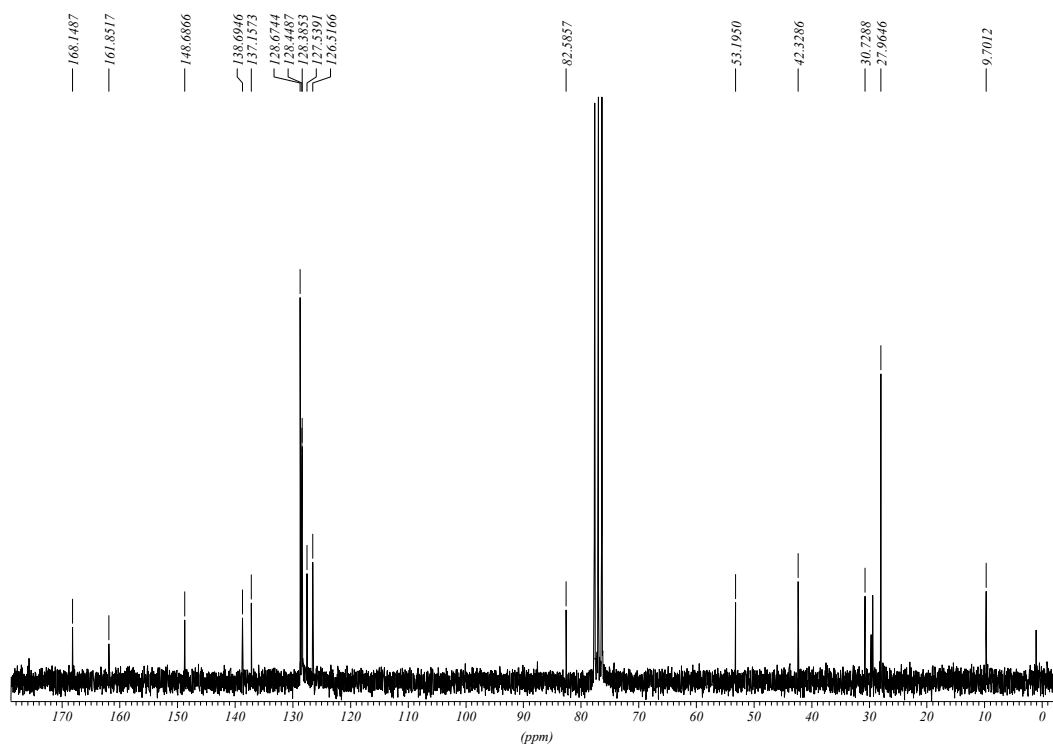
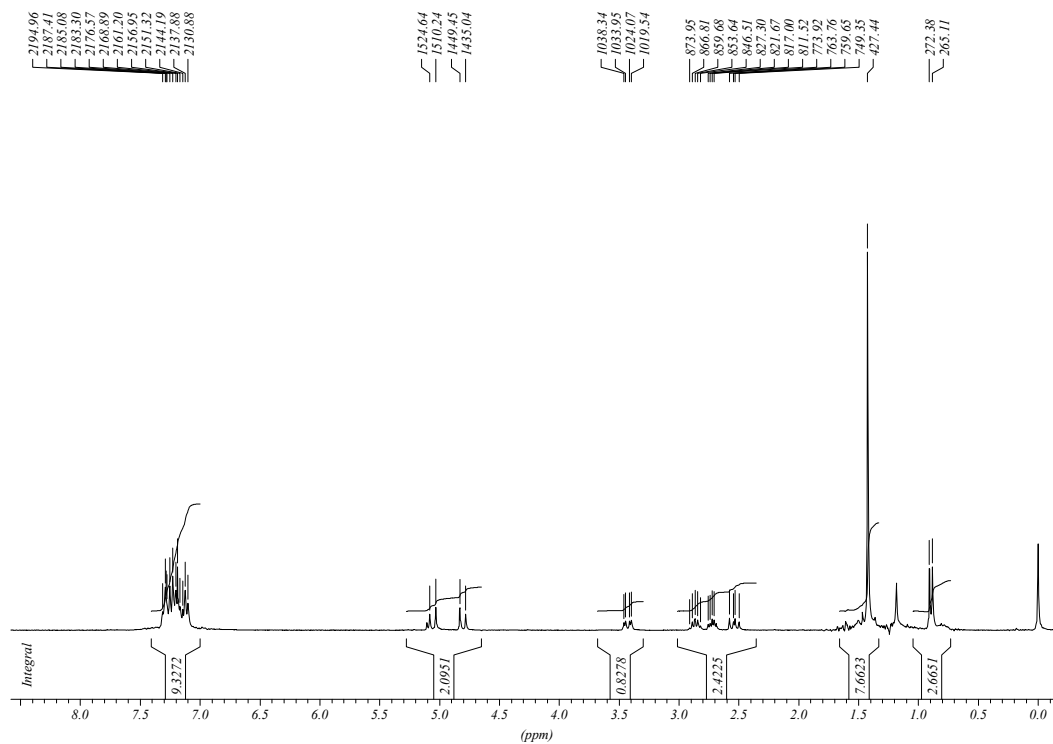
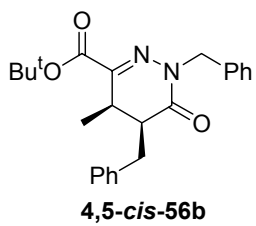


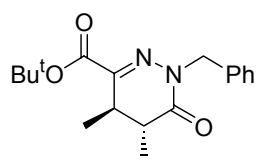
3,4-cis-4,5-cis-52d



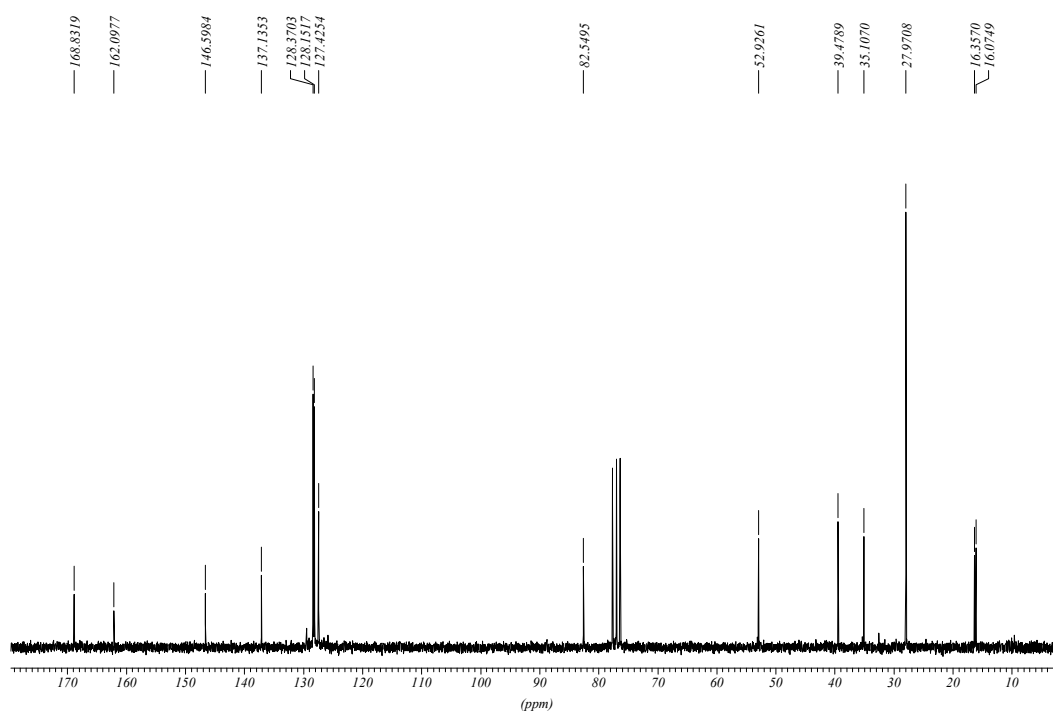
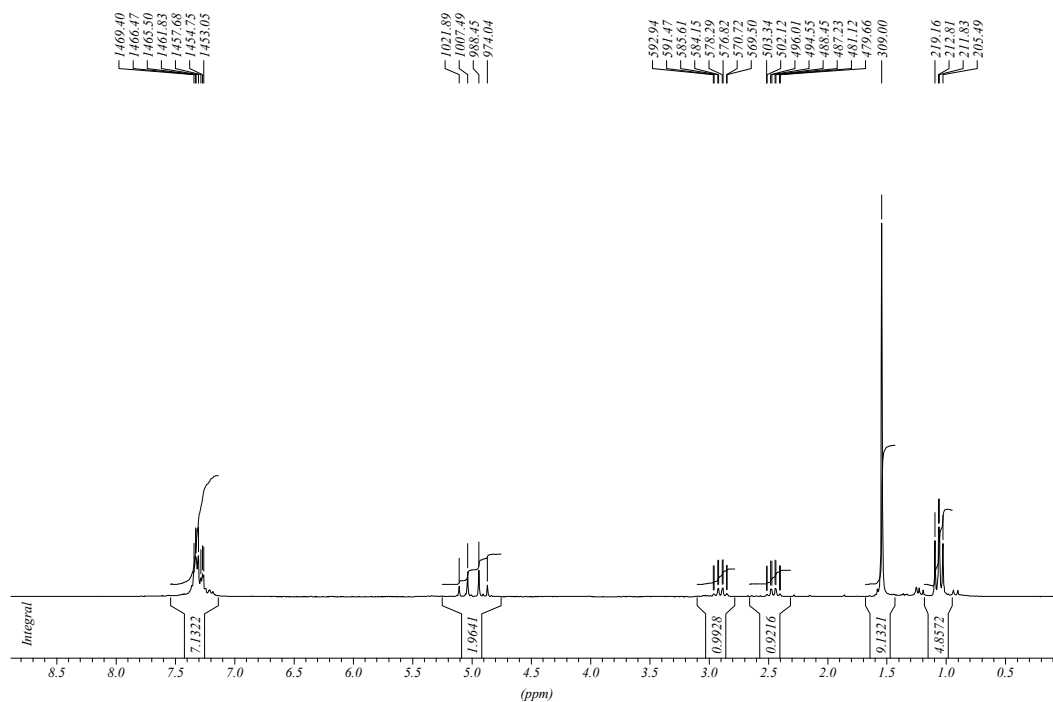


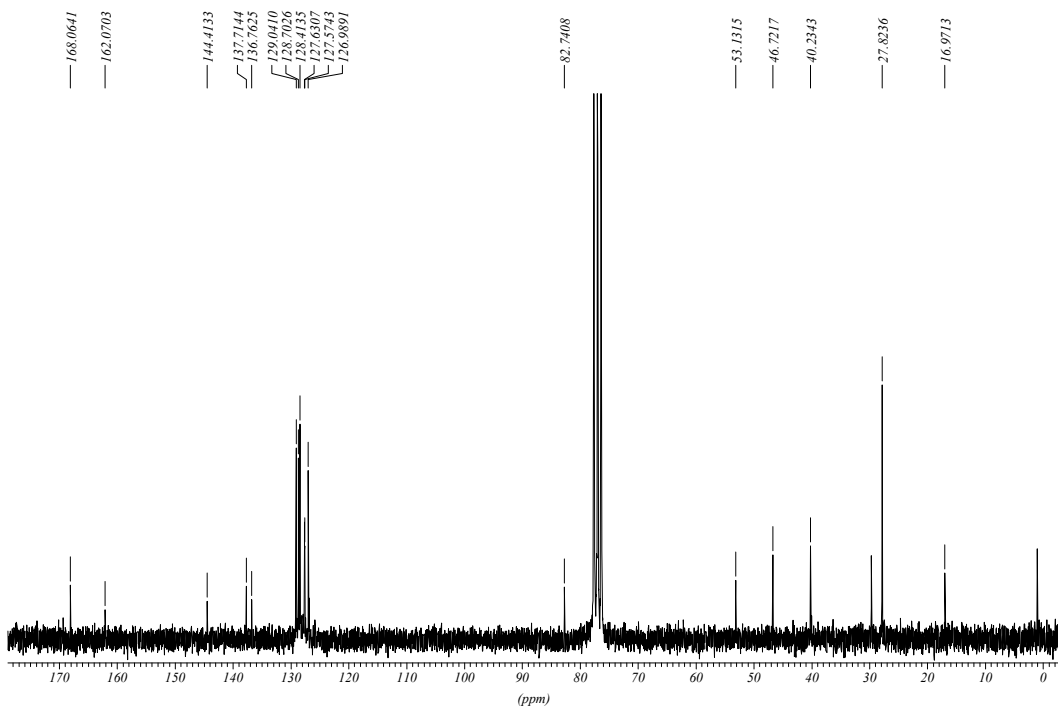
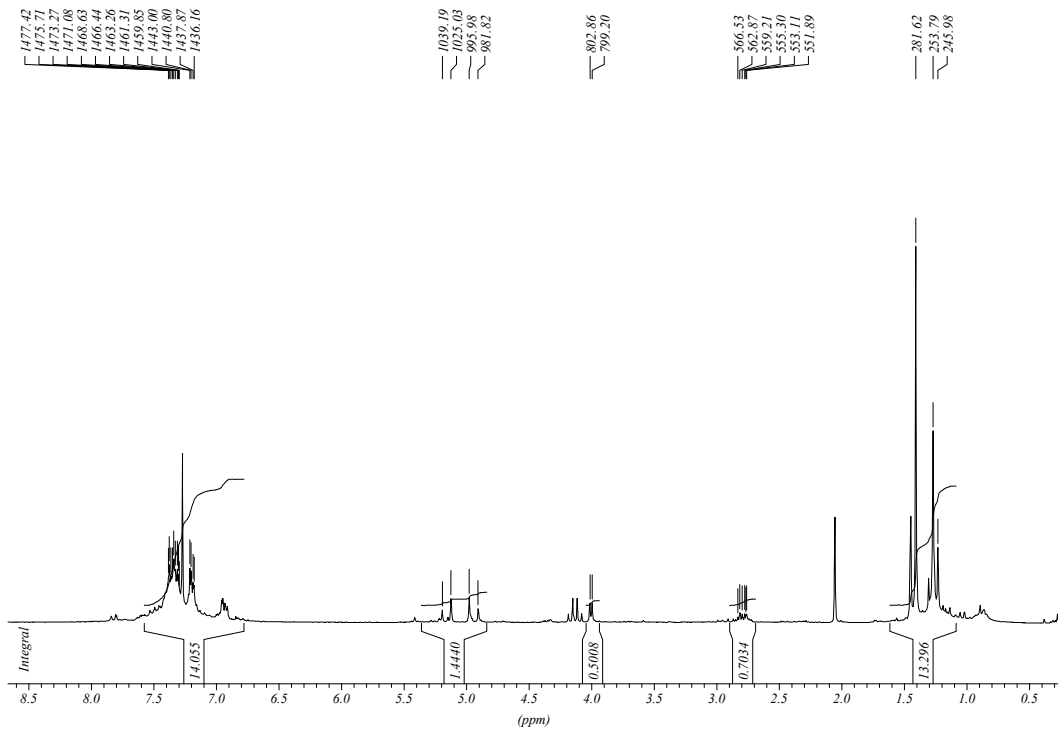
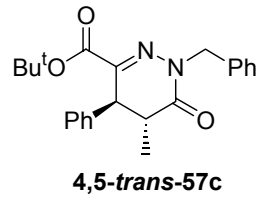


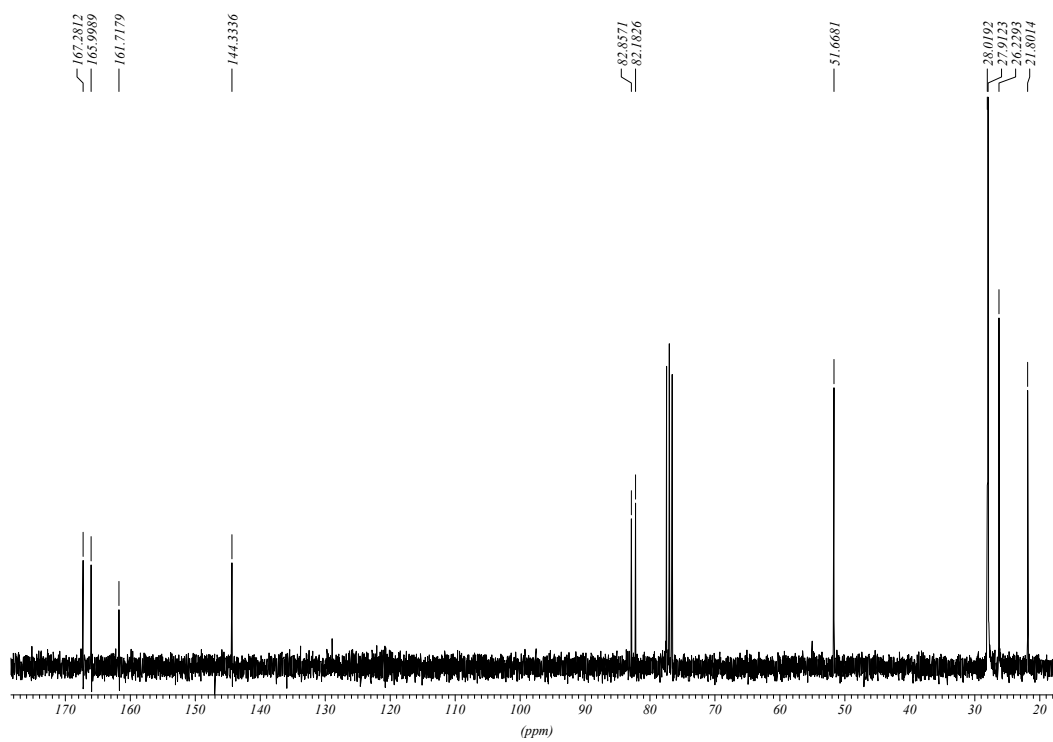
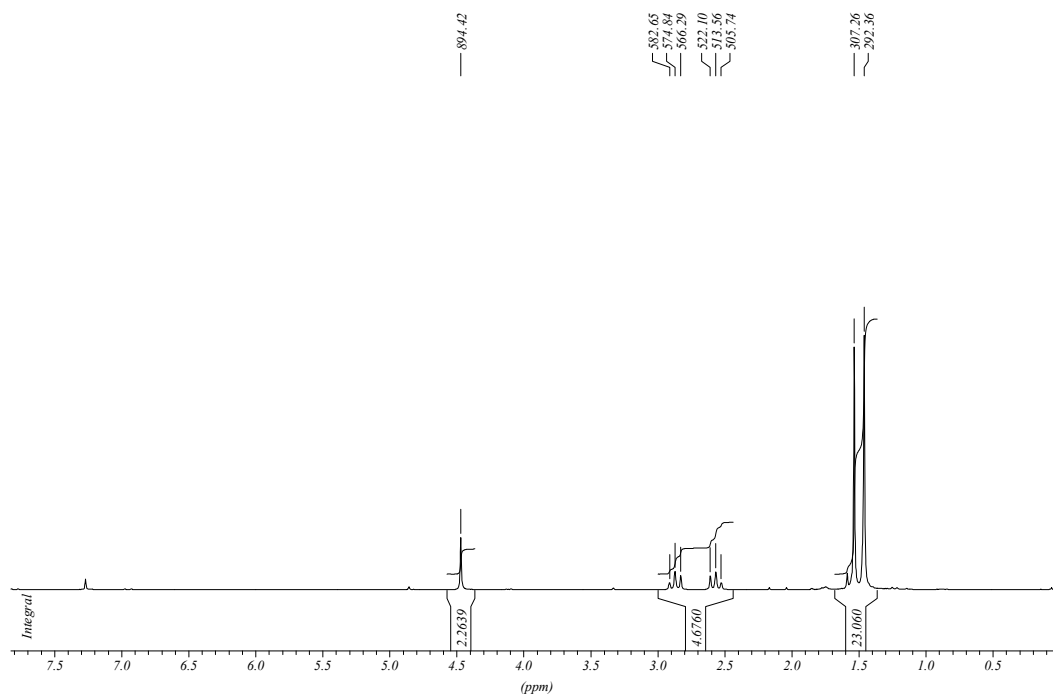
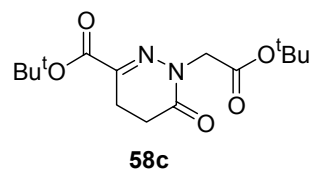


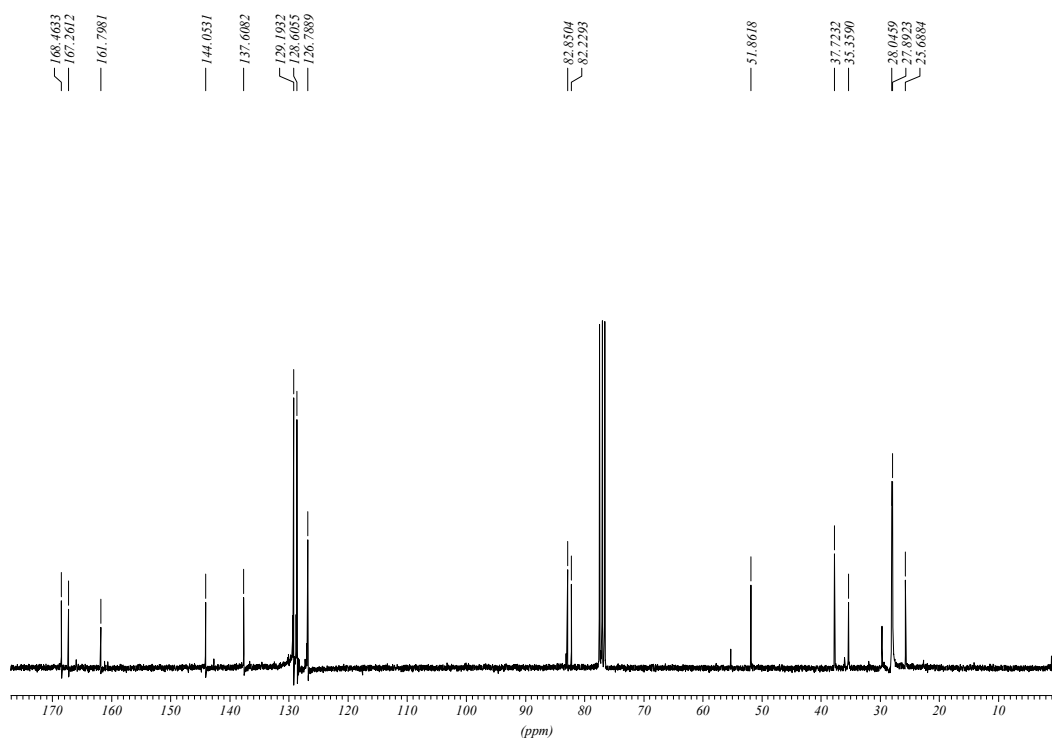
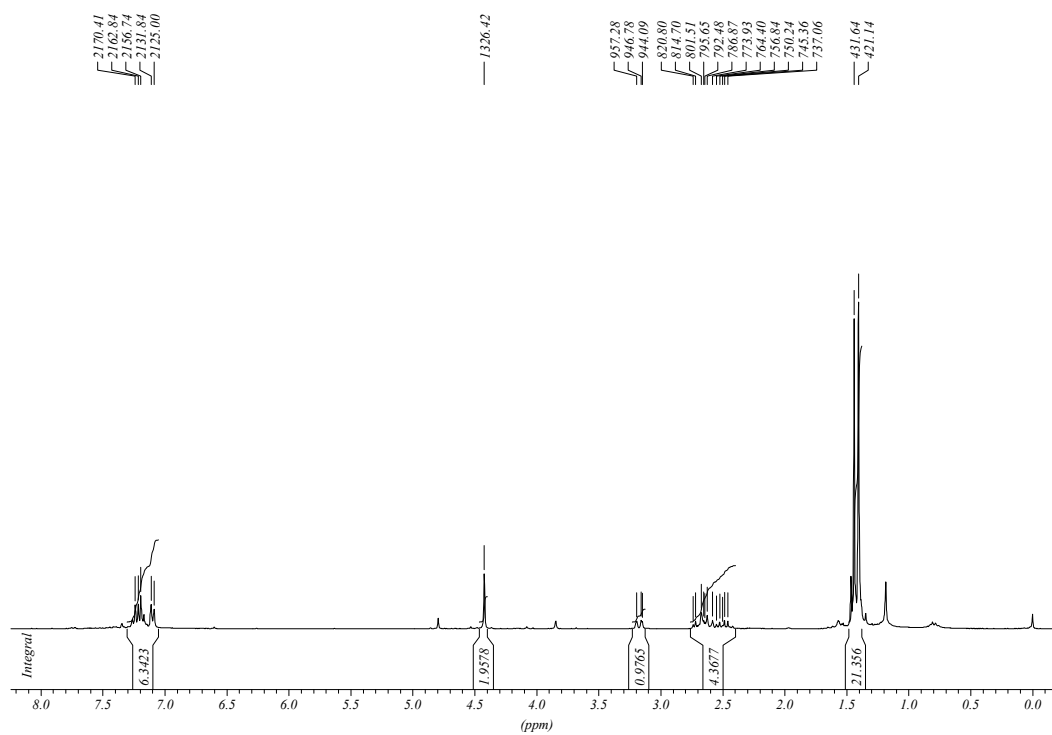
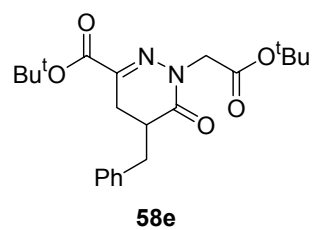


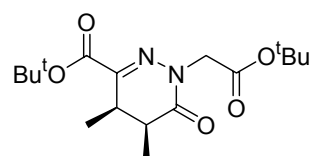
4,5-trans-57a









4,5-*cis*-58f