

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E
INORGÁNICA**

**Síntesis de Tetrahidropirrolopirazoles por
Reacción de Cicloadición 1,3-dipolar
Intramolecular a partir de *N*-tosilhidrazonas**

Raquel Barroso Reyes

**Memoria de Investigación
Máster en Química y Desarrollo Sostenible
2011-2012**

Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

Trabajo Fin de Máster

Curso 2011-2012

Dña. Raquel Barroso Reyes, Licenciada en Química, ha realizado la Memoria titulada **“SÍNTESIS DE TETRAHIDROPIRROLOPIRAZOLES POR REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR INTRAMOLECULAR A PARTIR DE N-TOSILHIDRAZONAS”** bajo la dirección del Dr. Alfonso Carlos Valdés Gómez, Profesor titular de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo y de la Dra. C. M. Paz Cabal Naves, Profesora titular de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo,

Los directores certifican que la citada Memoria ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo, autorizando su presentación para que sea calificada como **Trabajo Fin de Máster** del **Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible** correspondiente al Curso Académico 2011-2012.

En Oviedo, a 19 de Julio de 2012,

Fdo.; Raquel Barroso Reyes

Fdo.; Dr. Alfonso Carlos Valdés Gómez

Fdo.; Dra. C. M. Paz Cabal Naves

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Å	Ångström
AcOEt	acetato de etilo
Ala	alanina
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
c	cuatriplete
°C	grados centígrados
d	doblete
dd	doble doblete
DCM	Diclorometano
DEPT	distorsionless enhancement by polarization transfer
DFT	teoría del funcional de densidad
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMP	Dess-Martin peryodinano
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	Cloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
Et	etilo
ET	Estado de transición
eq	equivalente/s
h	hora(s)

Hz	Hertzio(s)
IE	impacto electrónico
<i>iPr</i>	<i>iso</i> -propilo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
m	multiplete
Me	metilo
mg	miligramo
NOE	nuclear overhauser effect
NOESY	nuclear overhauser enhancement spectroscopy
Ns	<i>p</i> -nitrobencenosulfonilo
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
R _f	factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	singulete
T	temperatura
t	tiempo/triplete
ta	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano
TLC	Thin Layer Chromatography
Val	valina
δ	desplazamiento químico
μl	microlitros

ÍNDICE

I. <u>Introducción</u>	1
I.A. Introducción general	3
I.B. Antecedentes bibliográficos	6
I.C. Objetivo de la investigación	10
II. <u>Discusión de resultados</u>	13
II.A. Métodos de preparación de los tetrahidropirrolpirazoles	15
II.A.1. Mecanismo de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar	16
II.A.2. Serie 1. Preparación de tetrahidropirrolpirazoles a partir del α -alilaminoaldehído 5	17
i) Síntesis del α -alilaminoaldehído 5 y de la <i>N</i> -aliltosilhidrazona 6	17
ii) Optimización de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar	18
ii.1) Empleo de la <i>N</i> -aliltosilhidrazona 6 como reactivo de partida	18
ii.2) Empleo del α -alilaminoaldehído 5 como reactivo de partida	20

II.A.3. Serie 2. Preparación de tetrahidropirrolpirazoles a partir de α -alilaminocetonas	23
i) Síntesis de las α -alilaminocetonas 13 (a-f)	23
ii) Optimización de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar	24
iii) Generalización de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar partiendo de α -alilaminocetonas	27
II.B. Diastereocontrol	30
III. <u>Parte experimental</u>	35
III.A. Condiciones de trabajo, disolventes y reactivos	37
III.B. Cromatografía	37
III.C. Técnicas instrumentales	37
III.D. Métodos teóricos	38
III.E. Procedimientos generales de síntesis	48
IV. <u>Conclusiones</u>	83
V. <u>Bibliografía</u>	87

I. Introducción

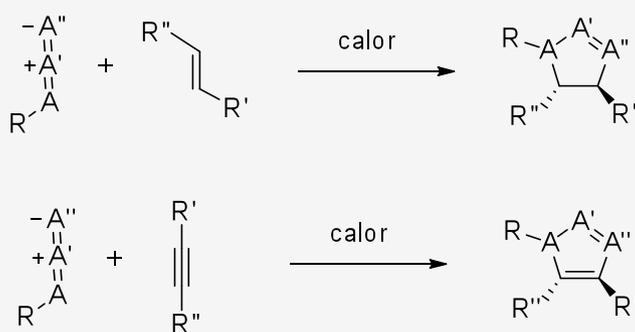
I.A. Introducción general

En la síntesis orgánica del siglo XXI, aspectos como la eficiencia (pocas etapas, buenos rendimientos, elevado estereocontrol), versatilidad (posibilidad de obtener fácilmente análogos del producto), simplicidad operacional (evitando posibles complicaciones que puedan acentuarse a escala industrial), economía (reacciones catalíticas y reactivos baratos, de fácil adquisición) y ecología (procesos no contaminantes) ocupan una posición prioritaria en el diseño de una ruta sintética. Una de las formas más atractivas para incorporar estos conceptos se basa en el diseño, desarrollo y utilización de transformaciones que proporcionen un incremento considerable de la complejidad molecular y estereoquímica en una sola etapa. Así, una de las herramientas sintéticas que mejor se adapta a este perfil son las reacciones de cicloadición, pues permiten la construcción regio-, estereo- e incluso enantioselectiva de ciclos de diversos tamaños mediante la adición simple de dos o más moléculas, y normalmente consiguiendo una elevada economía atómica. Las reacciones de cicloadición pueden inducirse mediante calor, luz, altas presiones, sonicación, o empleando catalizadores orgánicos o catalizadores organometálicos. No obstante, el desarrollo de procesos eficientes que no requieran del uso de catalizadores metálicos son muy deseables, pues éstos pueden presentar problemas de disponibilidad asociados con el alto coste (tanto del metal como de los ligandos) y la necesidad de eliminarlos del medio de reacción una vez haya terminado la transformación.

De forma simplificada, las cicloadiciones se pueden clasificar como procesos prohibidos o permitidos por las reglas de Woodward-Hoffmann¹, y la teoría de orbitales frontera de Fukui². Aquellas permitidas pueden, a priori, ocurrir espontáneamente o mediante calentamiento, mientras que las prohibidas necesitan de condiciones fotoquímicas, iniciadores radicalarios u otros agentes promotores. A pesar de la gran versatilidad de estos tipos de cicloadiciones, es importante resaltar que en la mayoría de los casos se requiere la presencia de grupos funcionales que activen los componentes retirando o aportando densidad electrónica. De este modo, los orbitales HOMO y LUMO de ambos componentes adquieren la energía y propiedades adecuadas para interaccionar y experimentar la reacción de cicloadición con buenas selectividades y a temperaturas moderadas. Adicionalmente, y dependiendo del caso, el proceso de

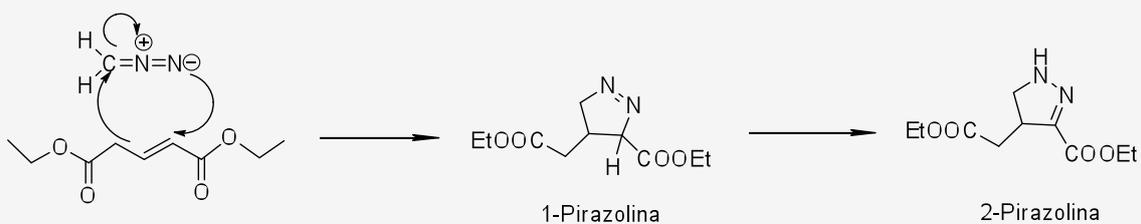
cicloadición puede inducirse mediante la activación de alguno de los componentes con ácidos de Lewis.

En este contexto, un modo de formación simultánea de enlaces C-C y C-heteroátomo de manera que proporcionen un claro incremento en la complejidad molecular y en la estereoquímica en una sola etapa, es mediante el empleo de la reacción pericíclica de cicloadición 1,3-dipolar. Se trata de la reacción entre un dipolo-1,3 y un dipolarófilo para formar un heterociclo de cinco miembros. El término dipolo-1,3 hace referencia a una especie con electrones deslocalizados, con separación de carga entre tres átomos y por tanto representada por estructuras resonantes zwitteriónicas (como una azida o un diazocompuesto). El dipolarófilo puede ser un alqueno o un alquino, ambos sustituidos (esquema 1).



Esquema 1. Cicloadición 1,3-dipolar general

Rolf Huisgen³ estudió por primera vez las posibilidades de variar el dipolo-1,3 para la síntesis de diferentes heterociclos de 5 miembros. Así, cuando el dipolo-1,3 es un diazocompuesto, la reacción de cicloadición 1,3 con un alqueno como dipolarófilo genera una pirazolina (esquema 2).



Esquema 2. Ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar para la síntesis de pirazolinas.

Las pirazolinas (B) y algunos de sus derivados como los sistemas bicíclicos pirrolopirazoles (A), han suscitado un elevado interés debido a la actividad biológica que presentan en estudios llevados a cabo de estructura-reactividad (SAR). Así, se sabe que poseen un amplio espectro de actividades biológicas⁴, tales como antitumoral, inmunosupresora, antibacteriana, antiinflamatoria, anticancerígena⁵, antidiabética y antidepresiva, todas ellas dependientes del esqueleto del heterociclo (figura 1).

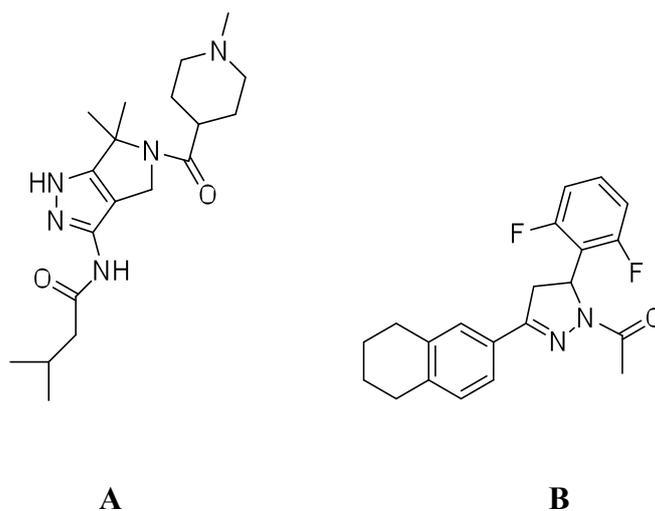
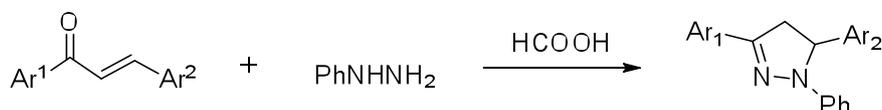


Figura 1. Estructuras moleculares de un inhibidor de la kinasa PKC β II, como es PHA-793887 (A) y de un agente antitumoral⁶ (B)

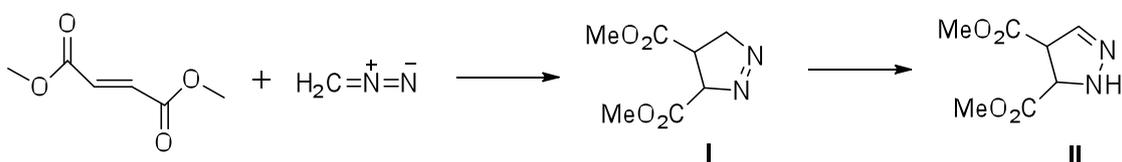
I.B. Antecedentes bibliográficos

Probablemente el primer ejemplo de formación de una pirazolina fue la síntesis descrita por Fischer y Knövenagel⁷, tratándose de una reacción entre un compuesto carbonílico α,β -insaturado (acroleína) con un derivado de hidrazina. Una síntesis clásica de estos heterociclos es realizar una condensación aldólica entre una cetona aromática y un aldehído para obtener una cetona α,β -insaturada y seguidamente promover una ciclación de ésta al reaccionar con hidrazina para obtener una 2-pirazolina. En éste método, las hidrazonas se forman como intermedio de reacción requiriéndose la presencia de un catalizador como el ácido fórmico (esquema 3).



Esquema 3

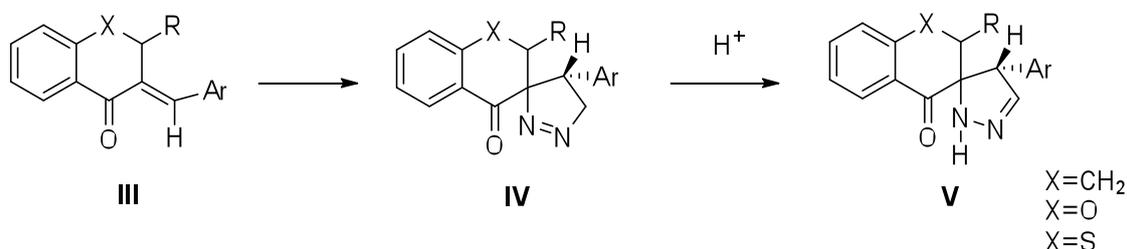
Uno de los primeros y más importantes procedimientos empleados para la síntesis de pirazolinas no sustituidas en el N fue mediante la utilización de diazometano. Pechmann⁸ en 1894 fue el primero en sintetizar diazometano haciendo reaccionar *N*-nitrosouretano con hidróxido potásico. A continuación, la reacción entre diazometano y dimetilfumarato genera un compuesto de estructura tipo pirazolina. Así, resultó que Pechmann anticipó correctamente el mecanismo de esta reacción, puesto que el producto cinético de la cicloadición 1,3-dipolar es la 1-pirazolina (I), y que en su caso, espontáneamente isomeriza al que es el termodinámicamente estable, el isómero 2-pirazolina (II); tras una transposición 1,3-H (esquema 4).



Esquema 4

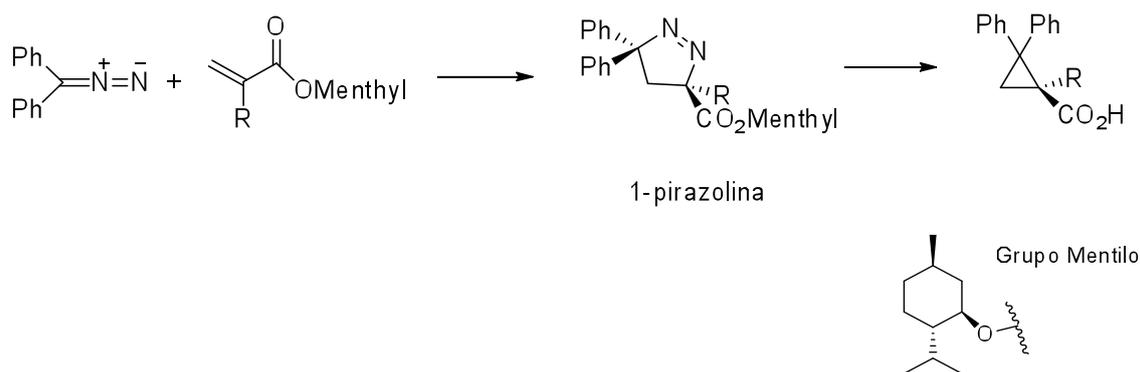
Posteriormente, la síntesis de pirazolinas a partir de diazometano fue ampliamente desarrollada de manera que se consiguió aislar por primera vez la 1-pirazolina como producto final. Pijewska y colaboradores⁹ investigaron la cicloadición de 3-arilidenoflavonas y diazometano para obtener 1- y 2-espiropirazolinas. A diferencia de

las pirazolinas obtenidas por Pechmann, en este caso, las espiro-1-pirazolinas (**IV**) son muy estables, de manera que la isomerización es mucho menos favorable y no es fácil obtener directamente las espiro-2-pirazolinas (**V**) (esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de las primeras 1-pirazolinas estables

En 1959, Walborsky y colaboradores¹⁰ fueron probablemente los primeros en realizar una reacción de cicloadición 1,3-dipolar de forma asimétrica al hacer reaccionar un diazocompuesto con alquenos quirales. Y aunque pretendían investigar la estereoselectividad de la ciclopropanación de la reacción de difenildiazometano con mentilacrilatos (esquema 6), fueron publicaciones posteriores las que confirmaron que la 1-pirazolina aislada por Walborsky era el único isómero que se obtenía y de forma cuantitativa.

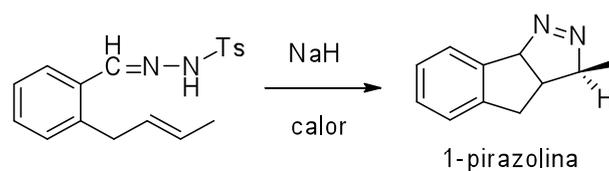


Esquema 6

No obstante, en la actualidad se sabe que el empleo de diazometano no es el más conveniente, al tratarse de un gas muy tóxico que bajo ciertas condiciones puede resultar explosivo. Por ello, el método más frecuente de síntesis de pirazolinas es la reacción entre un doble enlace, por ejemplo procedente de una cetona α,β -insaturada y

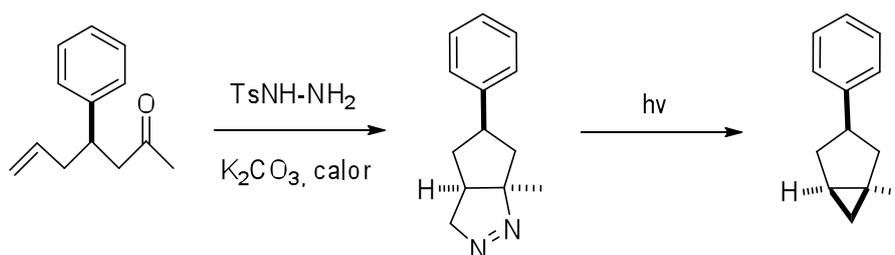
una hidrazina, tal y como establecieron Fischer y Knövenagel⁷. Investigaciones mucho más recientes hacen referencia a la generación del dipolo-1,3 (el diazocompuesto) a partir de una hidrazona, pudiendo ser ésta generada *in situ* por reacción entre una cetona e hidrazina o un derivado de la misma. Estas transformaciones implican nuevas posibilidades sintéticas al poder modificar compuestos carbonílicos de manera que participen en reacciones poco convencionales y por ello se han estado usando como importantes intermedios sintéticos en química orgánica durante casi 60 años.

El estudio de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular empleando *N*-tosilhidrazonas no fue descrito detalladamente hasta 1980, cuando Padwa¹¹ obtuvo 1-pirazolinas por empleo de hidruro sódico en contacto con una ω -alqueniltosilhidrazona y posterior calentamiento (esquema 7).



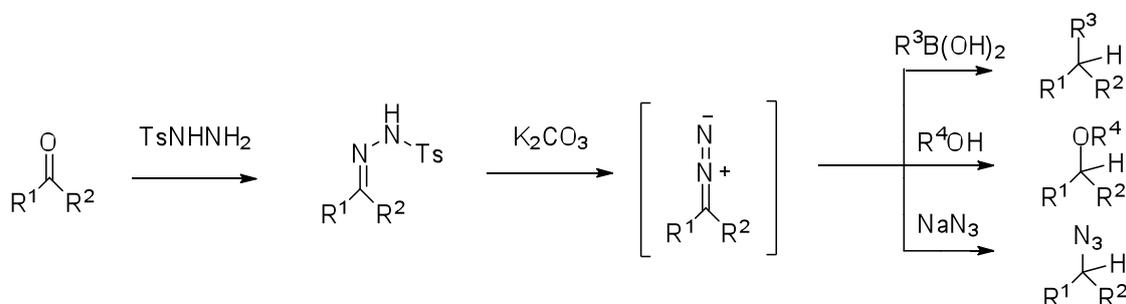
Esquema 7

En este contexto, recientes publicaciones de Taber¹² han seguido desarrollando la química establecida por Padwa¹¹ realizando la cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de manera que genera la hidrazona *in situ* logrando aislar un derivado de la 1-pirazolina. Ésta a continuación es irradiada de manera que se favorece la eliminación de N_2 para dar lugar al correspondiente ciclopropano (esquema 8).



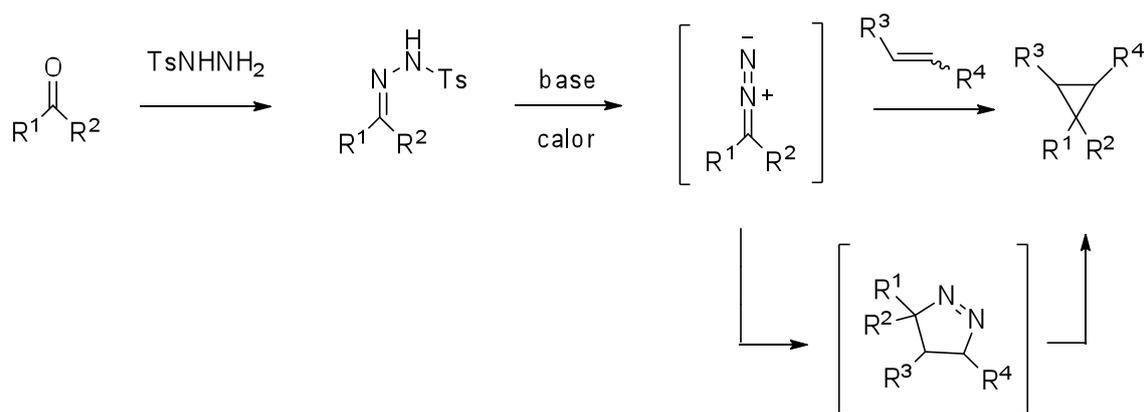
Esquema 8

Desde el año 2007 en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una metodología que se basa en el empleo de *N*-tosilhidrazonas en múltiples transformaciones¹³ empleando Pd como catalizador. Más recientemente ha surgido un gran interés en nuestro grupo por los procesos en los que las *N*-tosilhidrazonas participan en reacciones en ausencia de metal. Así, se han conseguido llevar a cabo reacciones novedosas de creación de enlaces C-C, C-O y C-N por acoplamiento de *N*-tosilhidrazonas con ácidos borónicos¹⁴, alcoholes¹⁵ y el anión azida¹⁶, respectivamente, en ausencia de un catalizador metálico. Así pues, los compuestos carbonílicos experimentan un proceso de arilación o alquilación reductora, se pueden transformar en éteres a través de una reacción de eterificación reductora o pueden convertirse en azidas orgánicas a través de una azidación reductora (esquema 9).



Esquema 9

Así mismo, teniendo en cuenta la bibliografía existente, recientemente se pensó en la posibilidad de aplicar esta metodología en la creación de dos enlaces C-C. De esta manera, se desarrolló la síntesis de ciclopropanos¹⁷ a partir de alquenos como una posible transformación sintética muy interesante. En este caso la reacción de cicloadición 1,3-dipolar es intermolecular y no se aísla el derivado cíclico nitrogenado. No obstante, el mecanismo propuesto hace referencia a que sí tiene lugar su formación, pero se ve muy favorecida una espontánea eliminación de N_2 para dar lugar a los ciclopropanos correspondientes. Además, tal y como estableció Padwa¹¹, la construcción del anillo de pirazolina es totalmente regioselectiva, de manera que existe retención de la configuración de sus estereocentros tras la extrusión de nitrógeno (esquema 10).

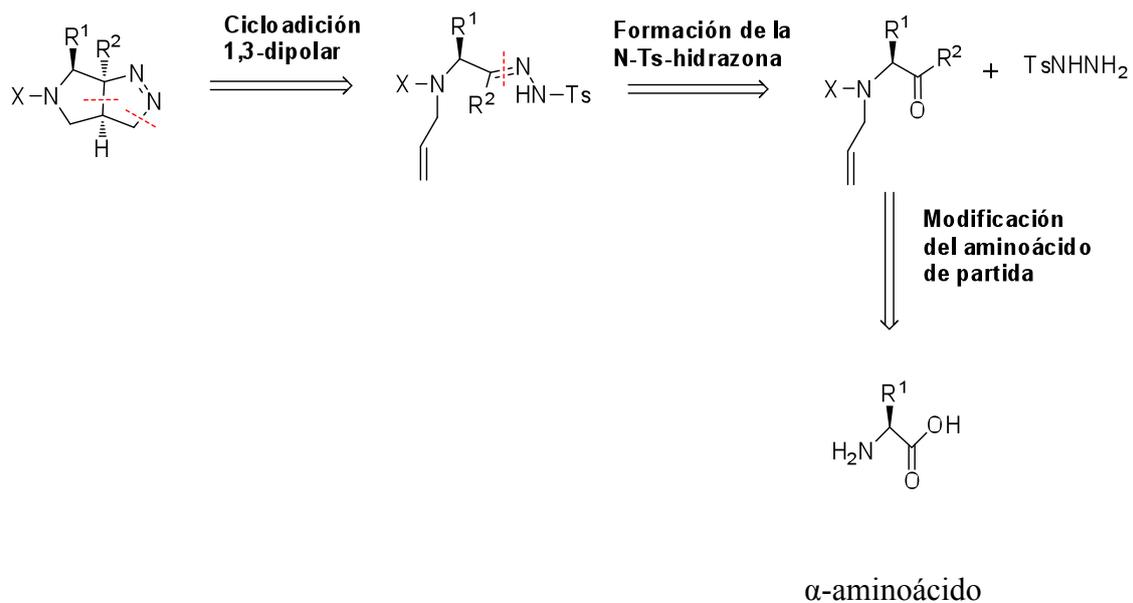


Esquema 10

I.C. Objetivo de la investigación

Continuando con el interés generado en nuestro grupo de investigación por las reacciones de *N*-tosilhidrazonas en ausencia de metal y el enorme potencial que estas presentan, se ha desarrollado una síntesis asimétrica de tetrahydropirrolpirazoles *one-pot* mediante un proceso de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular partiendo de derivados de α -aminoácidos siguiendo el esquema retrosintético que se muestra a continuación.

En primer lugar, dado el esqueleto del tetrahydropirrolpirazol indicado (como bicyclo [3.3.0]) y teniendo en cuenta que el proceso de cicloadición 1,3-dipolar da lugar a la formación de un enlace C-C y un enlace C-heteroátomo, la ruptura de éstos enlaces genera el precursor directo del bicyclo, que en nuestro caso es la *N*-tosilhidrazona correspondiente con un doble enlace monosustituído en la estructura de la propia molécula. A su vez, ésta procede de la condensación entre la *N*-tosilhidrazina, de procedencia comercial, y un compuesto carbonílico. Éste derivado carbonílico (aldehído o cetona), se obtiene por modificaciones sucesivas del correspondiente α -aminoácido de partida (esquema 11).



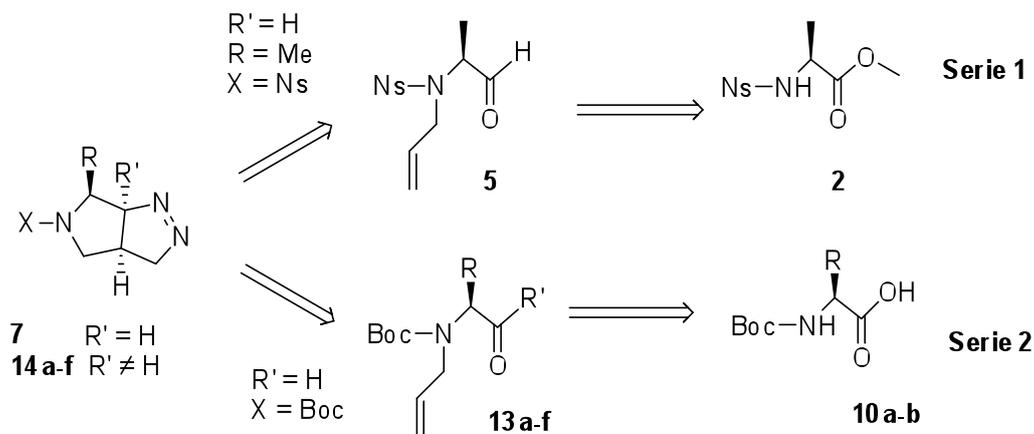
Esquema 11. Análisis retrosintético para la síntesis de biciclos nitrogenados.

En definitiva, el objetivo del proceso es generar los biciclos nitrogenados [3.3.0] de forma totalmente diastereoselectiva, por lo que será fundamental la elección de la preparación del compuesto carbonílico de partida (aldehído o cetona) a partir del α -aminoácido correspondiente.

II. Discusión de resultados

II.A. Métodos de preparación de los tetrahidropirrolpirazoles

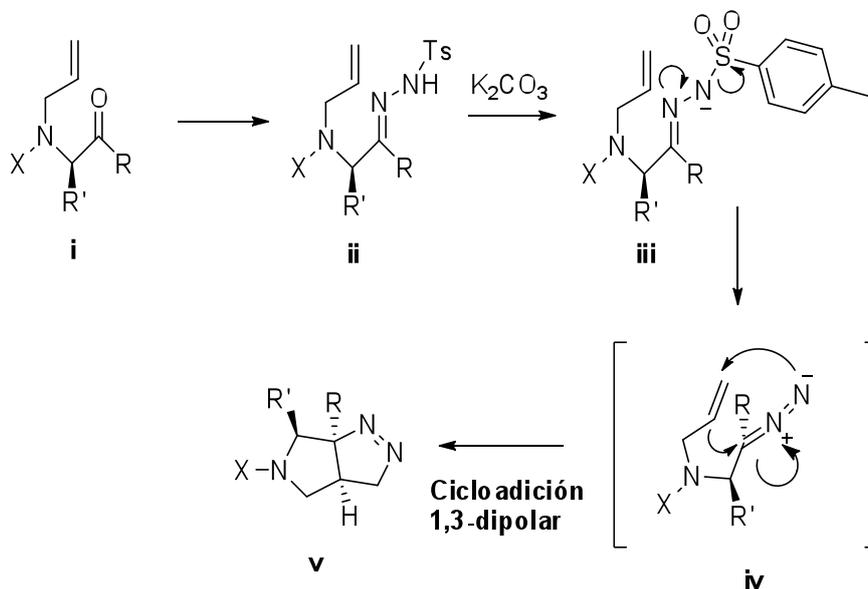
En primer lugar, se escogió como compuesto modelo el α -aminoácido más sencillo que aportase un centro estereogénico al compuesto final, la *L*-alanina ($R = \text{Me}$, esquema 12). La razón de partir de α -aminoácidos es que se trata de materias primas quirales y de fácil adquisición, dado su bajo coste económico. Además, poseen funciones amino y ácido carboxílico fácilmente funcionalizables para realizar diferentes transformaciones, lo que les convierte en piezas sintéticas sumamente útiles. Así, se decidió el empleo de dos grupos protectores diferentes del grupo NH_2 , de manera que se siguieron, en principio, dos series alternativas; la **serie 1** con el grupo *p*-nitrobenzenosulfonilo (Ns) como protector del grupo amino que conduce a derivados de α -alilaminoaldehídos (**5**) y la **serie 2**, con el grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) que va a dar lugar a derivados de α -alilaminocetonas (**13**). La elección de dichos grupos se basó en las referencias bibliográficas encontradas¹⁸ para llevar a cabo la secuencia sintética así como en la disponibilidad de ambos compuestos en el laboratorio.



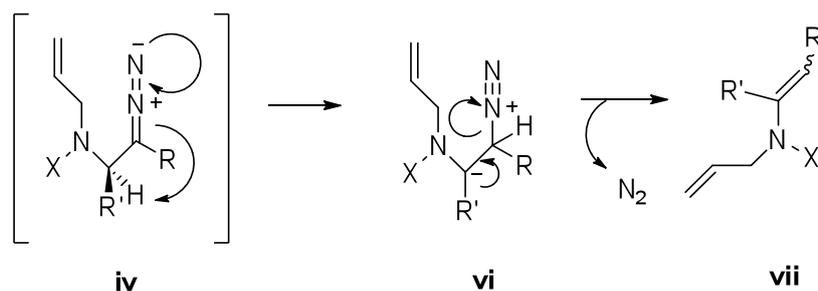
Esquema 12. Retrosíntesis de los métodos propuestos de preparación de los tetrahidropirrolpirazoles **7** y **14**.

II.A.1. Mecanismo de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar

Con el objeto de facilitar la comprensión de los compuestos generados y dados los antecedentes existentes acerca de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, se propone el siguiente mecanismo para explicar la formación del producto deseado. En primer lugar, se produce la condensación del compuesto carbonílico (**i**) con la *N*-tosilhidrazina para dar la *N*-tosilhidrazona correspondiente (**ii**); ésta, sin necesidad de ser aislada del medio de reacción, es desprotonada por el carbonato potásico de manera que se genera el diazocompuesto que actúa como dipolo-1,3 (**iv**). En este punto, esta especie puede evolucionar experimentando la reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular con la olefina terminal de la propia molécula, generando el bicyclo deseado **v** (esquema 13). Por otra parte, el intermedio **iv** puede reaccionar captando un protón en α al diazocompuesto y así liberar N_2 de manera que se generaría el producto de la reacción de Bamford-Stevens (**vii**)¹⁹, el cual ha sido observado como subproducto en todos los experimentos llevados a cabo (esquema 14).



Esquema 13. Mecanismo de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular siendo X= Ns, Boc ; R=Me, Et, Ph, Bn ; R'=Me, *i*Pr.



Esquema 14. Mecanismo y producto resultante de la reacción de Bamford-Stevens.

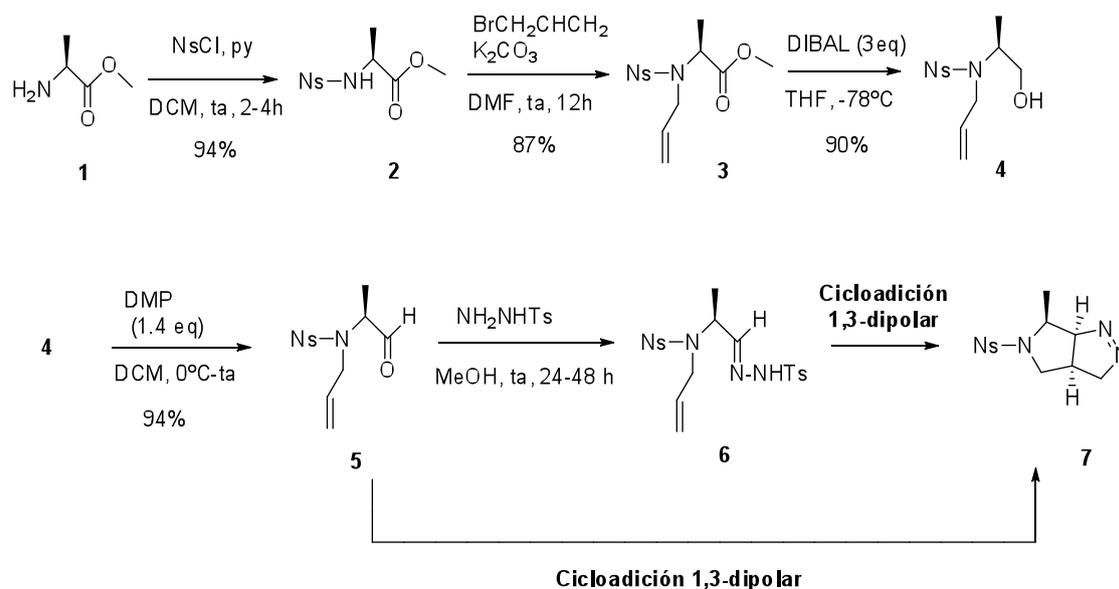
La reacción de cicloadición 1,3-dipolar ocurre con estereoquímica *syn*, pues se conserva la configuración del dipolarófilo (es decir, si la olefina es *trans*, sus sustituyentes se mantendrán en *trans* al formar parte del ciclo) y los centros estereogénicos no se epimerizan tras la ciclación. Estos factores son los que caracterizan a los procesos concertados, como es el caso de la cicloadición 1,3-dipolar, de manera que requieren un estado de transición muy ordenado (de alta energía entrópica negativa) y sólo valores moderados de entalpía. Es importante destacar que en este tipo de reacciones, el impedimento estérico hace que el estado de transición aumente en energía de manera que la velocidad de reacción disminuye drásticamente (por tanto, tal y como se observará experimentalmente más adelante, existe fuerte dependencia con los restos R y R').

II.A.2. Serie 1. Preparación del tetrahidropirrolpirazol derivado del aldehído 5.

i) Síntesis del α -alilaminoaldehído 5 y de la *N*-aliltosilhidrazona 6.

Se escogió como producto de partida el éster metílico de la *L*-alanina comercial (1), realizándose una protección²⁰ del grupo NH₂ con el cloruro de *p*-nitrobenzenosulfonilo y piridina obteniendo el éster 2 en un 94 % de rendimiento. A continuación, se llevó a cabo la alilación²¹ en el grupo amino empleando bromuro de alilo y una base débil, como es el K₂CO₃, aprovechando la acidez del NH proporcionada por el grupo Ns (87 %). El éster del compuesto 3 se redujo con DIBAL²² a -78°C obteniéndose el alcohol 4 con un rendimiento del 90 % tras la hidrólisis. Éste alcohol se oxidó bajo las

condiciones del reactivo de Dess Martin (DMP)²³ generando el aldehído **5** (94 %). Por último, se preparó la *N*-tosilhidrazona **6** simplemente dejando a temperatura ambiente la mezcla aldehído y *N*-tosilhidrazina en metanol, obteniéndose al cabo de 1-2 días la hidrazona como reactivo de partida para la reacción pericíclica (esquema 15).



Esquema 15. Protocolo de preparación del reactivo de partida **5** y **6** con el grupo protector Ns.

ii) Optimización de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar

ii.1) Empleo de la *N*-aliltosilhidrazona **6** como reactivo de partida

En primer lugar, se escogieron las condiciones de reacción que habían sido empleadas en nuestro grupo de investigación para la reacción de ciclopropanación intermolecular¹⁷ entre alquenos sustituidos y *N*-tosilhidrazonas. Por tanto, se llevaron a cabo ensayos partiendo de la *N*-aliltosilhidrazona **6**, empleando 1,4-dioxano como disolvente y K_2CO_3 como base (tabla 1).

Tabla 1. Optimización de la cicloadición 1,3-dipolar partiendo de la *N*-tosilhidrazona **6**.

Entrada	T (°C)	t (h)	n° eq base	Rel. 7:8 ^b
1	110	12	1.5	-
2	110	7	1.5	1 : 2.7
3	90	7	1.5	1 : 2.3
4	80	7	3	1 : 2.4
5	70	7	3	1 : 1.7^a
6	70	7	6	1 : 3.8

^a Mejores condiciones obtenidas. ^b Relación entre la mezcla de ciclos **7a** y **7b** con el producto B-S (**8**).

Los primeros ensayos de la reacción de cicloadición no fueron todo lo buenos que esperábamos, pues a 110 °C y empleando 1.5 equivalentes de la base no se obtuvo nada del compuesto deseado (entrada 1).

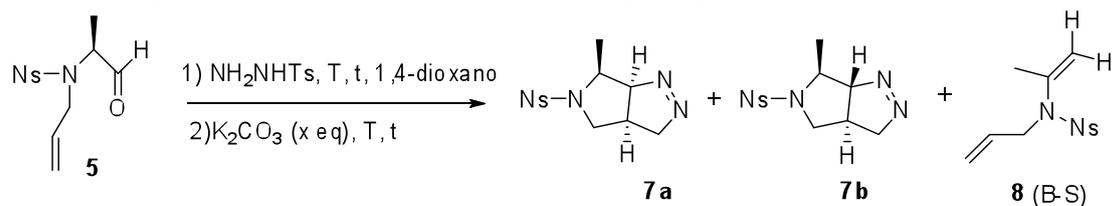
Cuando el tiempo de reacción se redujo, se obtuvo el producto deseado como mezcla de diastereoisómeros junto al subproducto de Bamford-Stevens (**8**) en proporciones 1:2.7 (entrada 2). A continuación se redujo la temperatura manteniendo el mismo tiempo y la misma cantidad de base (entrada 3) lográndose una ligera mejora de la relación de los productos **7** y **8**. Al observarse ése aumento en la proporción del producto deseado, se disminuyó aún más la temperatura (80 °C) y se aumentó la cantidad de base (entrada 4) con el fin de favorecer la descomposición de la *N*-tosilhidrazona evitando el producto derivado de la reacción de Bamford-Stevens. Sin embargo, los mejores resultados sólo tuvieron lugar al disminuir aún más la temperatura (hasta alcanzar 70 °C) y con 3 equivalentes de base (entrada 5), obteniéndose una relación entre **7** y **8** de 1:1.7. Por otra parte, un mayor aumento de la base (6 equivalentes) no mejoró los resultados anteriores (entrada 6).

No obstante, aunque se consiguió aislar el producto deseado empleando las condiciones de la entrada 5 (23 % de rendimiento), se observó que la reacción no era diastereoselectiva, pues el compuesto **7** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros (**7a** y **7b**) que por estudios de RMN se comprobó una proporción entre ambos de 2:1.

Por tanto, con el fin de mejorar los resultados experimentales de la serie 1 y de tratar de disminuir la cantidad de producto secundario **8**, se decidió llevar a cabo los estudios de cicloadición 1,3-dipolar partiendo del aldehído **5** y creando la *N*-tosilhidrazona *in situ*; condiciones que habían sido favorables en otros estudios llevados a cabo en nuestro grupo de investigación.

ii.2) Empleo del α -aminoaldehído **5 como reactivo de partida**

Se realizaron de nuevo varios ensayos manteniendo el 1,4-dioxano como disolvente y el K_2CO_3 como base, partiendo del aldehído **5** (tabla 2).

Tabla 2. Optimización de la cicloadición 1,3-dipolar partiendo del aldehído **5**.

Entrada	T (°C)	t (h)	n° eq base	Relación 7:8 ^b
1	70	2	6	1 : 2.2
	70	7		
2	70	2	6	1 : 1.8^a
	70	12		
3	70	2	10	1 : 2.6
	70	12		
4	85	2	6	1 : 4.6
	85	7		
5	85	2	10	1 : 4.6
	85	7		
6	85	2	6	-
	110	7		
7	85	7	6	-
8	70	7	6	-

^a Mejores condiciones obtenidas. ^b Relación entre la mezcla de ciclos **7a** y **7b** con el producto B-S (**8**).

En base a los resultados del estudio anterior, en el primer ensayo se emplearon las mejores condiciones obtenidas (70°C y 7 h de tiempo de reacción). No obstante, se duplicó el exceso de base por la experiencia en nuestro grupo de investigación cuando la hidrazona es generada *in situ*, cuya descomposición se ve menos favorecida. De hecho, este primer ensayo (entrada 1) se realizó en dos etapas: una primera en la cual se forma la *N*-tosilhidrazona (2 h), y una segunda etapa (7 h) durante la cual se genera el diazocompuesto y éste promueve la cicloadición intramolecular. Por tanto, en este

nuevo estudio, el tiempo de formación de la hidrazona es clave, lo cual implica la necesidad de dos etapas. Para nuestra satisfacción, en el primer ensayo con dichas condiciones se obtuvo mezcla de los productos **7** y **8** (entrada 1). De hecho, seguidamente se obtuvo que al aumentar el tiempo de reacción de la etapa de cicloadición (de 7 a 12 h) se conseguía mejorar la relación entre el producto de ciclación y el de Bamford-Stevens (entrada 2). Sin embargo, variaciones posteriores como el aumento del número de equivalentes de base (10 eq) (entrada 3), aumento de la temperatura de ambas etapas (de 70 a 85°C) (entrada 4) o el incremento tanto de la base como de la temperatura (entrada 5) no consiguieron mejorar los resultados de la reacción conseguidos en la entrada 2. Así mismo, el empleo de temperaturas diferentes en las dos etapas con el fin de disminuir los tiempos de reacción no consiguieron generar ninguno de los productos (entrada 6).

Por otro lado, en un intento de comprobar que en efecto era necesario para la reacción añadir los reactivos en dos etapas diferentes, se trató de convertir el proceso en multicomponente, introduciendo los reactivos al mismo tiempo pero los resultados confirmaron la necesidad de las dos etapas (entradas 7 y 8).

Finalmente, una vez empleadas las condiciones de la entrada 2 se obtuvo de nuevo mezclas de diastereoisómeros, generándose el ciclo deseado **7a** de forma menos favorable que aislando la hidrazona intermedia.

De los ensayos llevados a cabo en este último estudio podemos extraer dos conclusiones. Por un lado, el hecho de que cuando se parte del compuesto carbonílico la reacción de cicloadición 1,3-dipolar se ha de llevar a cabo en dos etapas. Una primera en la que reacciona el compuesto carbonílico con la *N*-tosilhidrazina para generar la *N*-tosilhidrazona, y una segunda etapa en la que se añade la base para generar el diazocompuesto y así promover la cicloadición intramolecular. Por otro lado, también se observa que a pesar de que la reacción necesita un exceso de base (6 equivalentes), no se ve favorecida por incrementar aún más esa cantidad manteniendo el mismo tiempo de reacción.

Por tanto, no se encontraron unas condiciones en las que el producto de Bamford-Stevens (B-S) resultase minoritario frente al producto de ciclación deseado y tampoco se evitó la formación del diastereoisómero minoritario. Así, los resultados experimentales indican que el empleo de un α -alilaminoaldehído como producto de partida parece ser demasiado reactivo como para generar de forma diastereoselectiva el producto cíclico deseado, por lo que decidimos emplear α -alilaminocetonas como reactivo de partida para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

II.A.3. Serie 2. Preparación de tetrahidropirrolpirazoles a partir de α -alilaminocetonas

i) Síntesis de las α -alilaminocetonas 13 (a-f)

En primer lugar, se puede partir del α -aminoácido directamente protegido con el grupo Boc, como se hizo en el caso de la *L*-Boc-alanina comercial (**10a**) o bien se realiza la protección del grupo amino con el Boc²⁴ empleando para ello el anhídrido del *tert*-butoxicarbonilo en medio básico, tal y como se preparó el derivado de la *L*-valina, el compuesto **10b** ($R^1 = iPr$) con 91 % de rendimiento. A continuación el ácido carboxílico del compuesto **10** (**a** o **b**) se transforma en la correspondiente *N*-metil-*N*-metoxiamida (amida de Weinreb²⁵) empleando las condiciones habituales a -5°C obteniendo, tras hidrolizar, las amidas **11a** y **11b** con buenos rendimientos (87 y 94%). Seguidamente, el grupo amino se alila²⁶ con bromuro de alilo e hidruro sódico (se emplea una base más fuerte que en la serie 1 dado que el grupo protector Boc no aporta la acidez que confiere el grupo Ns a ése protón amínico) generándose los compuestos **12a** y **12b** con rendimientos moderados (61 y 77%). En último lugar, se obtienen las cetonas **13a-f** empleando diferentes reactivos de Grignard²⁵, obteniéndose así las α -alilaminocetonas **13a-f** (esquema 16).

En primer lugar, se emplearon las mismas condiciones que para el caso del α -alilaminoaldehído de la serie 1 (70°C, 2 h para formar la hidrazona, 12 h de reacción y 6 equivalentes de base) obteniéndose el ciclo deseado de forma diastereoselectiva aunque de forma muy minoritaria respecto al producto de la reacción Bamford-Stevens (entrada 1). Así, se intentó prolongar el tiempo para la formación de la *N*-tosilhidrazona (5 h) no obteniéndose mejor resultado (entrada 2). El siguiente factor a modificar fue la temperatura, incrementándose en ambas etapas de reacción y consiguiendo para nuestra satisfacción el derivado bicíclico más favorablemente frente al producto **15a** (entrada 3). No obstante, se consiguió mejorar notablemente los resultados aumentando la temperatura a 110°C (la temperatura de reflujo del 1,4-dioxano) y dejando menos tiempo de formación de la *N*-tosilhidrazona (entrada 4), ya que no había mejora en el aumento de la cantidad de base (entrada 5).

De nuevo, no se consiguió hacer la reacción multicomponente ni bajo condiciones térmicas convencionales (entradas 6 y 7) ni en el microondas (entrada 8), de manera que aunque no se aísle, el tiempo que se deja para la formación de la hidrazona en el medio de reacción es crucial para que tenga lugar la generación del dipolo-1,3 necesario en la reacción de cicloadición.

Tabla 3. Optimización de la reacción de cicloadición a partir de α -alilaminocetonas

Entrada	T (°C)	t (h)	n° eq base	Rel 14a:15a ^b
1	70	2	6	1 : 4.6
	70	12		
2	70	5	6	1 : 4.6
	70	12		
3	85	12	6	1.7 : 1
	100	12		
4	85	2	6	1.9 : 1^a
	110	12		
5	85	2	10	1.8 : 1
	110	12		
6	85	12	6	-
7	110	12	6	-
8	150 (MW) ^c	1	6	-

^a Condiciones óptimas. ^b Relación entre el ciclo **14a** con el producto B-S (**15a**). ^c Se emplearon 10 μ l de agua.

Así pues, las condiciones óptimas son las que se recogen en la entrada 4 (tabla 3). Es donde es importante resaltar que en este caso el bicyclo **14** se obtiene como un único diastereoisómero como se ha comprobado por estudios de modelización molecular y de RMN.

iii) Generalización de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar partiendo de α -alilaminocetonas

Con el fin de realizar una generalización de la reacción de cicloadición (tabla 4), se emplearon como α -aminoácidos de partida la *L*-Boc-alanina (entradas 1 a 4) y la *L*-Boc-valina (entradas 5 y 6), y como restos procedentes del organomagnesiano, el grupo metilo (entradas 1 y 5), etilo (entradas 2 y 6), bencilo (entrada 3) y fenilo (entrada 4).

Al intentar generalizar la reacción, se observa que bajo las condiciones optimizadas con la *L*-Boc-alanina, sólo se consigue obtener el ciclo con buen rendimiento en el caso de la metilcetona (entrada 1). Con el resto de compuestos carbonílicos de sustituyentes etilo, bencilo y fenilo respectivamente (entradas 2, 3 y 4), los rendimientos son moderados. Así mismo, cuando se emplea la *L*-Boc-valina como α -aminoácido de partida (cuyo resto isopropilo causa mayor impedimento estérico en el estado de transición), el producto se obtiene con un menor rendimiento bajo las mismas condiciones de reacción (50% frente al 68%).

Tabla 4. Generalización de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular a partir de α -alilaminocetonas.

$$\text{Boc-N(CH}_2\text{CH=CH}_2\text{)-CH(R}^1\text{)-C(=O)R}^2 \xrightarrow[\text{2) K}_2\text{CO}_3 \text{ (6 eq), 12h, 110}^\circ\text{C}]{\text{1) NH}_2\text{NHTs, 85}^\circ\text{C, 2h, 1,4-dioxano}} \text{Boc-N(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N)-CH(R}^1\text{)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$$

Entrada	Sustrato	R^1	R^2	Producto	Rdto (%)
14a					
1	13a	Me	Me		68
14b					
2	13b	Me	Et		32
14c					
3	13c	Me	Bn		65
14d					
4	13d	Me	Ph		36
14e					
5	13e	<i>i</i> Pr	Me		50
14f					
6	13f	<i>i</i> Pr	Et		24

Para justificar la estereoquímica final de los productos de ciclación, se escogió el producto de cicloadición **14b** para realizar un experimento NOESY. En el, se puede observar que existe correlación entre los dos protones de los dos CH y los dos hidrógenos diastereotópicos del sustituyente etilo (e incluso con el CH₃ de ese mismo grupo) (figura 2). Por tanto, los restos R¹ y R² (procedentes del α -aminoácido y del organomagnesiano respectivamente) han de encontrarse en *trans* en todos los productos, estando a su vez R² en *cis* con los dos CH (figura 3).

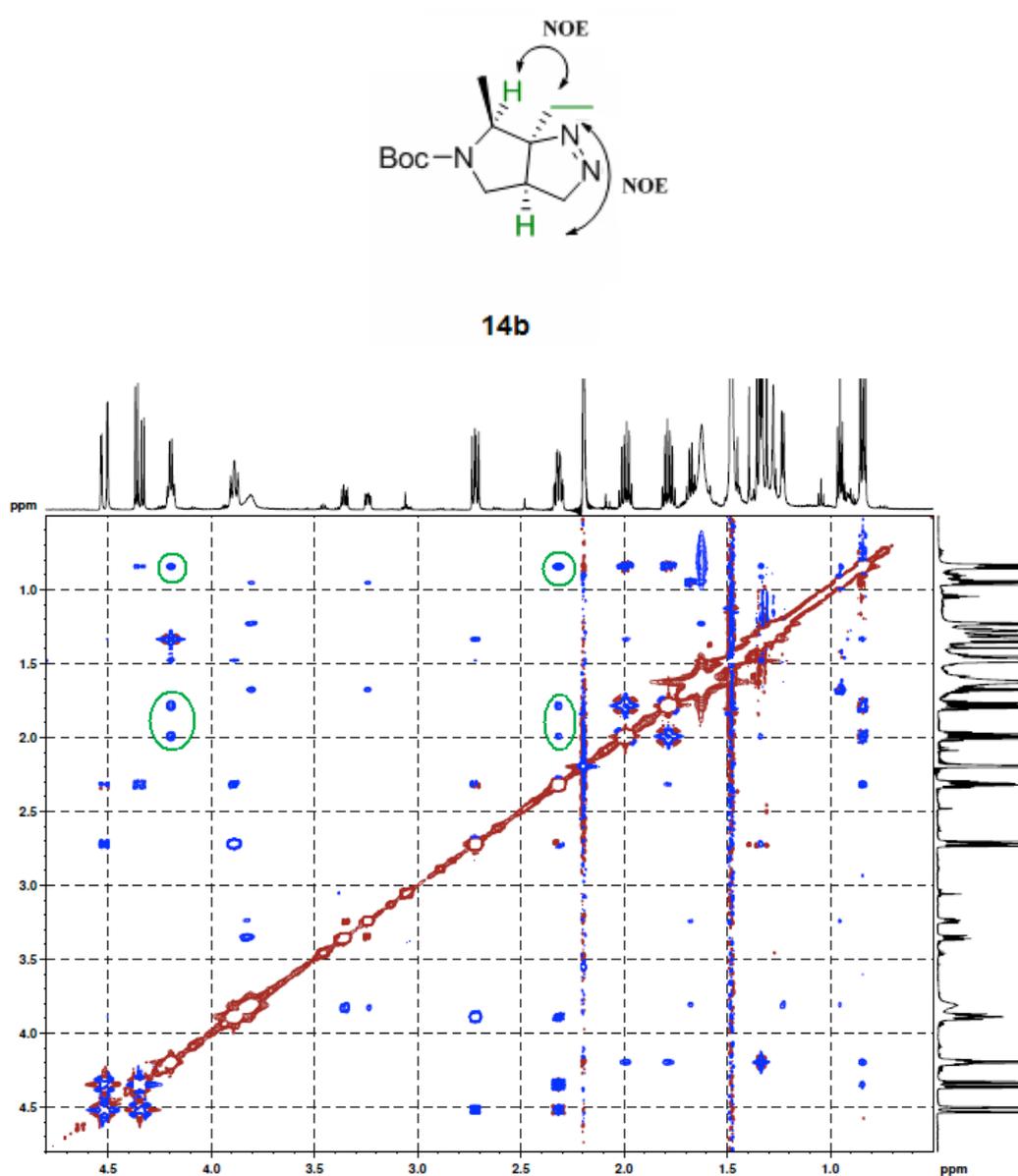


Figura 2. Experimento NOESY realizado al producto de cicloadición **14b**.

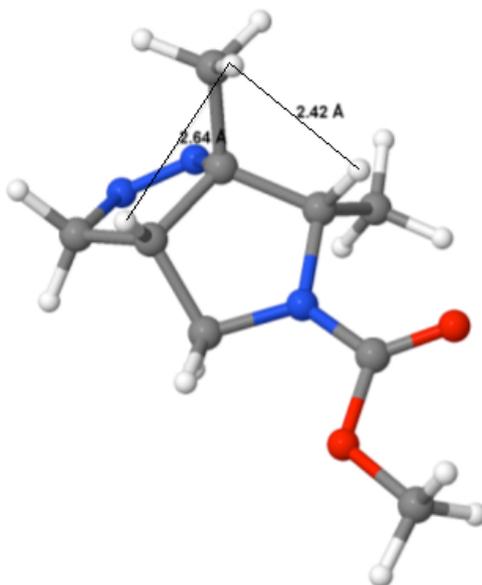


Figura 3. Modelo molecular para el producto **14a** ($R^1=Me$, $R^2=Me$).

En vista de los resultados, podemos decir que el estado de transición del mecanismo de reacción es muy dependiente del efecto estérico, de tal manera que al modificar tanto el resto R^1 del aminoácido como el R^2 de la cetona de partida, el rendimiento de la reacción se ve claramente afectado. Por otra parte, también es posible que la primera etapa, donde tiene lugar la formación de la *N*-tosilhidrazona *in situ* no sea tan favorable como en el modelo empleado para las condiciones óptimas de reacción. Así, tanto la temperatura como el tiempo de formación de dicho intermedio podría ser necesariamente superior, limitando seriamente la generalización de la reacción.

II.D. Diastereocontrol

Para confirmar la estereoquímica final de los productos de ciclación y justificar la diferente diastereoselectividad de cada serie, se llevaron a cabo estudios teóricos de modelización molecular basados en la Teoría del Funcional de Densidad (DFT). Se pretendía racionalizar la diferente estereoselectividad observada en la reacción de cicloadición [3+2] del diazocompuesto derivado del aldehído **5**, donde se obtiene una mezcla de dos diastereoisómeros, frente al diazocompuesto derivado de la metilcetona **13a**, que transcurre con total diastereoselectividad.

Los estudios se llevaron a cabo utilizando como sistemas modelo los diazocompuestos A y B, que representan los derivados de las *N*-tosilhidrazonas de la metilcetona **13a** y del aldehído **5** respectivamente (figura 4).

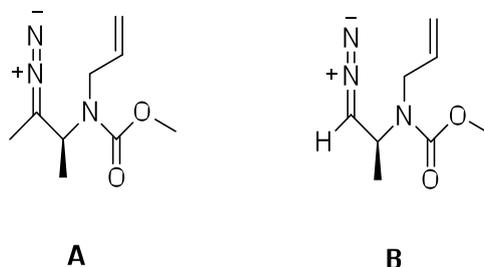


Figura 4. Diazocompuestos empleados para el estudio teórico de modelización molecular.

Se inició el estudio con la reacción de cicloadición del diazocompuesto **A** derivado de la metilcetona **13a**. Así, se localizaron cuatro puntos de silla correspondientes a los cuatro estados de transición posibles para el mecanismo de reacción: ET *trans-trans*, ET *trans-cis*, ET *cis-cis*, y ET *cis-trans*. De entre los cuatro, los estados de transición ET *trans-trans* y ET *cis-trans* se corresponden a estructuras muy distorsionadas de energías muy elevadas: $\Delta G^{\ddagger}_{\text{trans-trans}} = 27.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $\Delta G^{\ddagger}_{\text{cis-trans}} = 29.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Por el contrario, las estructuras obtenidas para los estados de transición ET *trans-cis* y ET *cis-cis* se corresponden a un típico proceso de cicloadición concertado sincrónico. El estado de transición de energía más baja resulta ser el ET *trans-cis*, con $\Delta G^{\ddagger}_{\text{trans-cis}} = 14.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Así, se obtiene una diferencia de energía entre ambos estados de transición de $\Delta\Delta G = 2.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, cuya magnitud justifica la obtención de un solo diastereoisómero. La diferencia de energía entre ambos estados de transición puede explicarse fácilmente inspeccionando los modelos moleculares de la figura 5. En el ET *cis-cis* los dos grupos metilo se encuentran en posiciones eclipsadas, lo que constituye un claro impedimento estérico (donde las distancias entre ambos grupos son de 2.19 y 2.26 Å). Por el contrario, en el ET *trans-cis*, ambos grupos se encuentran en disposición antiperiplanar, y por consiguiente, dicho estado de transición es mucho más estable.

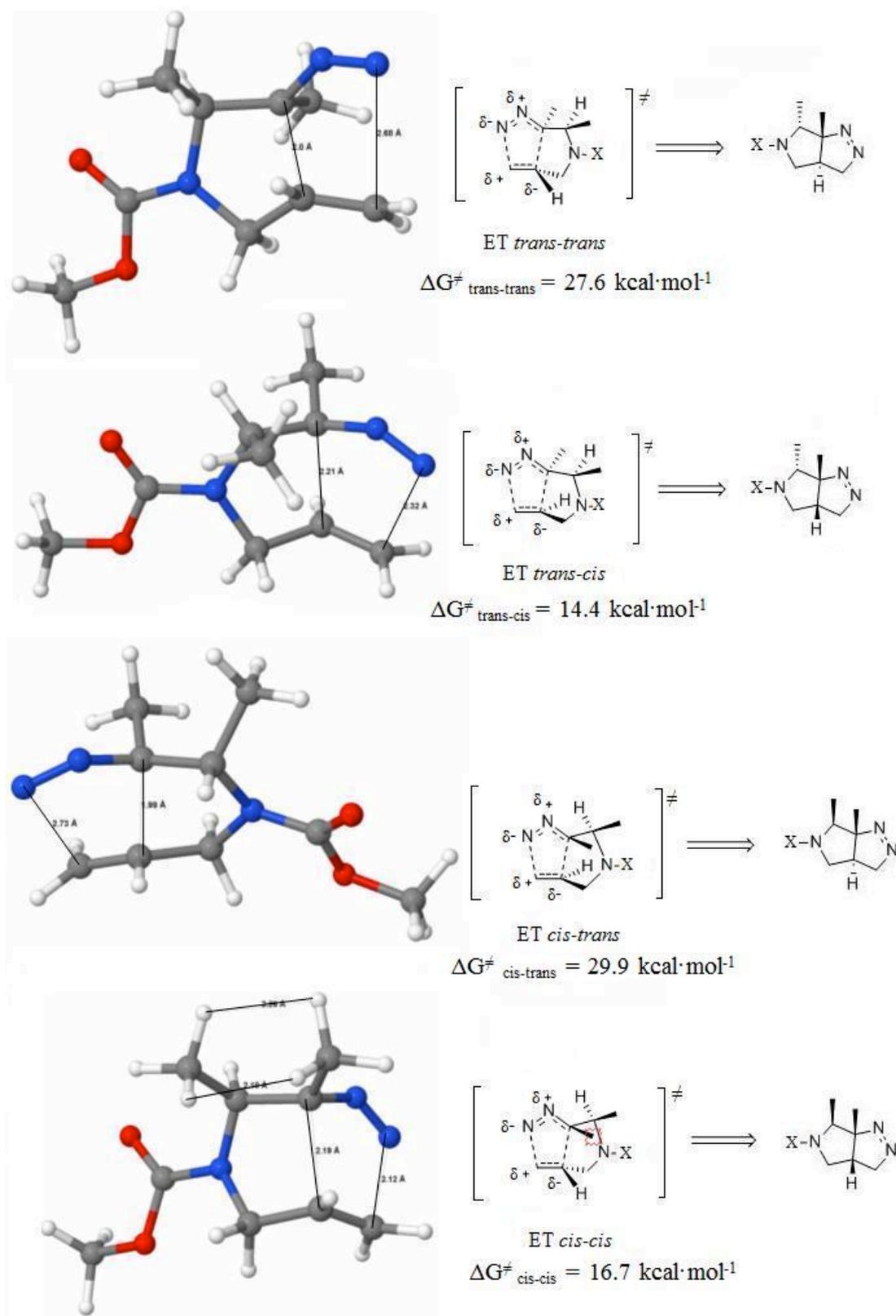


Figura 5. Estados de transición de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar empleando la α -alilaminometilcetona **13a** (serie 2) obtenidos al nivel de cálculo b3lyp/6-31G*. (Con X = C(O) CH₃).

Seguidamente, se estudió la cicloadición con el diazocompuesto **B** derivado del aldehído **5**. Con la experiencia de los cálculos anteriores, solamente se consideraron los estados de transición más favorables, los ET *cis-cis* y ET *trans-cis*. En este caso, ambos estados de transición presentaron valores de energías muy semejantes: $\Delta G^{\ddagger}_{cis-cis} = 17.9$ kcal·mol⁻¹ y $\Delta G^{\ddagger}_{trans-cis} = 17.5$ kcal·mol⁻¹, ($\Delta\Delta G = 0.4$ kcal·mol⁻¹). Esta pequeña diferencia de energías está de acuerdo con la poca selectividad observada en el proceso de cicloadición. El diferente comportamiento puede entenderse fácilmente analizando los modelos moleculares de la figura 6. En este caso, en el estado de transición menos estable (ET *cis-cis*), el grupo metilo se encuentra eclipsado con un hidrógeno, por lo que la desestabilización del estado de transición es mucho menor respecto al estudio anterior.

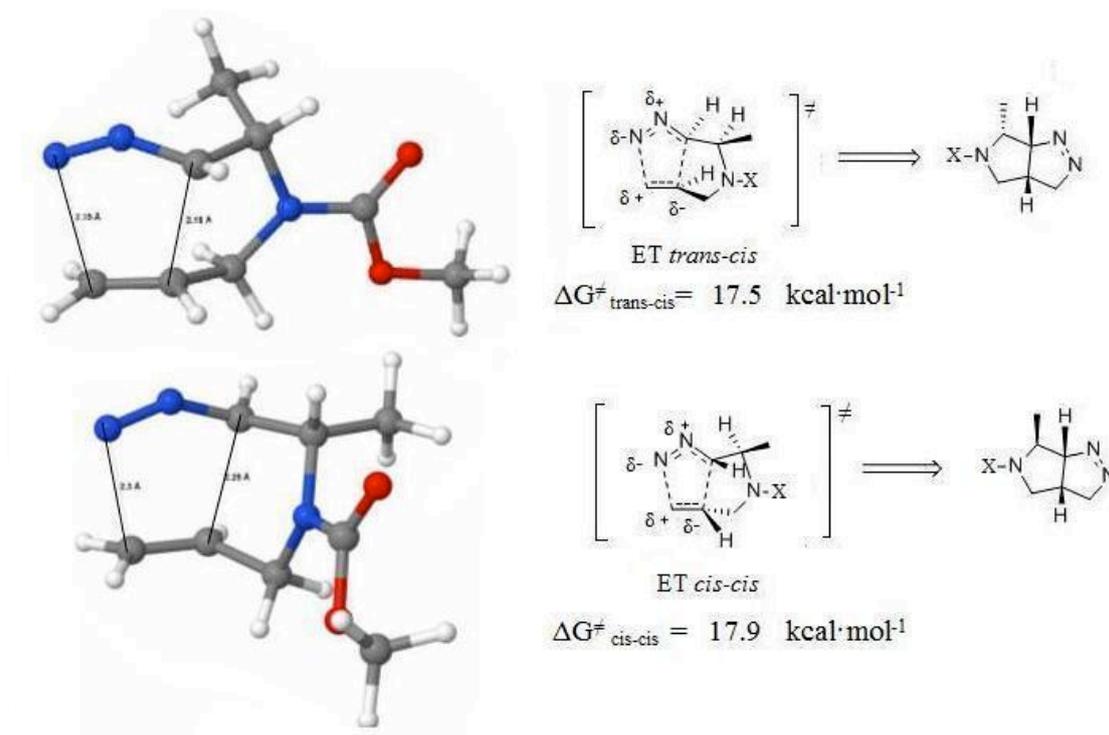


Figura 6. Estados de transición de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar empleando el α -alilaminoaldehído **5** (serie 1) obtenidos al nivel de cálculo b3lyp/6-31G*.
(Con X = C(O) CH₃).

III. Parte experimental

III.A. Condiciones de trabajo, disolventes y reactivos

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo en matraces y viales secados previamente a su uso.

Los disolventes fueron adquiridos comercialmente con un buen grado de pureza y se utilizaron sin posterior purificación, a excepción de aquellos que fueron usados en las reacciones bajo atmósfera inerte, que fueron secados con agentes deshidratantes adecuados y destilados bajo atmósfera inerte de nitrógeno de forma continuada.

Los reactivos comerciales se adquirieron del mejor grado de pureza asequible y algunos de ellos fueron destilados previamente a su uso.

III.B. Cromatografía

Las purificaciones por cromatografía de columna fueron realizadas sobre un soporte de gel de sílice 60 (230-400 mesh). La cromatografía de capa fina fue realizada usando placas de gel de sílice 60 con indicador F₂₅₄ sobre soporte de aluminio, siendo reveladas por exposición a la luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) o disolución reveladora de permanganato potásico y/o cerio (IV).

III.C. Técnicas instrumentales

-Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear se realizaron en aparatos Bruker con potencias de 300, 400 y 600 MHz. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm), utilizando como referencia interna el tetrametilsilano en el caso de ¹H-RMN (0.0 ppm) y referidos al CDCl₃ para ¹³C-RMN (77.0 ppm). Las multiplicidades de acoplamiento (*J*) se expresan en hertzios (Hz). Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales de ¹H-RMN son las siguientes: s = singulete, d = doblete, t = triplete, c = cuatriplete, dd = doble doblete, ddd = doble doblete de dobletes, dt = doble triplete y m = multiplete o señal sin resolver.

-Espectroscopía de masas

Los experimentos de espectroscopia de masa de alta resolución (EMAR) se realizaron con espectrómetros Finnigan-Mat 95 y VG Autospec M, empleándose métodos de ionización por impacto electrónico (EI).

III.D. Métodos teóricos. Cálculos computacionales.

Todos los cálculos fueron realizados utilizando el paquete de programas Gaussian09.²⁷ Los archivos iniciales se prepararon con el programa Gaussview5.0 y los cálculos se realizaron utilizando los equipos del Cluster de Modelización Científica de la Universidad de Oviedo. Los modelos tridimensionales finales se han representado empleando el programa Jmol 11.8.3.²⁸ Todos los cálculos se llevaron a cabo con el Método del Funcional Densidad empleando el funcional b3lyp²⁹ y las funciones de base estándar 6-31G*. Las constantes de fuerza armónicas se calcularon sobre las geometrías optimizadas empleando el mismo nivel de cálculo para caracterizar los puntos estacionarios como mínimos o puntos de silla en la superficie de energía potencial. Todos los puntos de silla, correspondientes a estados de transición presentaron una única frecuencia negativa. Los valores relativos de energías discutidos en la memoria se corresponden a energías libres de Gibbs.

A continuación se presentan las coordenadas cartesianas, las energías electrónicas y las energías libres de Gibbs absolutas en Hartree, para todos los puntos estacionarios calculados.

Cetona inicial (compuesto carbonílico precursor del diazocompuesto A, serie 2)

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.958791	-1.091088	-0.159183
2	7	0	-0.294057	-0.314685	-0.325462
3	6	0	-0.316090	0.916294	-1.127416
4	6	0	-0.349959	2.179666	-0.301451
5	6	0	2.161118	-0.209603	0.146414
6	6	0	-1.247432	3.150533	-0.463325
7	7	0	2.262583	0.714738	2.410265
8	7	0	2.230069	0.279450	1.346444
9	6	0	1.208997	-1.996388	-1.374051
10	6	0	-1.434323	-0.852942	0.210531
11	8	0	-1.485883	-1.893471	0.849850
12	8	0	-2.524465	-0.088425	-0.063649
13	6	0	-3.753332	-0.589273	0.477388
14	1	0	0.760500	-1.736075	0.699935
15	1	0	-1.172198	0.892797	-1.807262
16	1	0	0.587995	0.903141	-1.746782
17	1	0	0.422450	2.274298	0.460966
18	1	0	-2.041922	3.075880	-1.203111
19	1	0	-1.226160	4.055523	0.137789
20	1	0	2.097741	-2.618086	-1.220828
21	1	0	1.349138	-1.419793	-2.295180
22	1	0	0.347363	-2.656336	-1.507871
23	1	0	-4.516591	0.127694	0.171437
24	1	0	-3.701284	-0.649235	1.567643
25	1	0	-3.978097	-1.582262	0.078707
26	6	0	3.277458	0.123864	-0.815891
27	1	0	4.022326	0.759927	-0.328873
28	1	0	3.793178	-0.777669	-1.170255
29	1	0	2.916811	0.662459	-1.702743

E (RB3LYP) = -666.617606441

Sum of electronic and thermal Free Energies= -666.422553

Estado de transición cis-cis para el diazocompuesto A

Frecuencia imaginaria: -430.5319

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.420592	1.178483	0.200716
2	7	0	0.568628	0.187108	-0.243511
3	6	0	0.161033	-0.689424	-1.354632
4	6	0	-1.241059	-1.237150	-1.142611
5	6	0	-1.776075	0.471857	0.255800
6	6	0	-1.449013	-2.378982	-0.402563
7	7	0	-1.916899	-1.475978	1.641380
8	7	0	-1.927270	-0.360751	1.309974
9	6	0	-3.048705	1.173054	-0.165975
10	6	0	-0.411514	2.426320	-0.695417
11	6	0	1.844484	0.297777	0.233914
12	8	0	2.203766	1.107912	1.076297
13	8	0	2.682122	-0.614752	-0.330892
14	6	0	4.023880	-0.578713	0.172031
15	1	0	-0.108331	1.485450	1.202088
16	1	0	0.891935	-1.495528	-1.412929
17	1	0	0.209076	-0.136096	-2.303836
18	1	0	-1.997805	-0.933618	-1.862757
19	1	0	-0.617903	-2.908845	0.053365
20	1	0	-2.385570	-2.924965	-0.455589
21	1	0	-3.902600	0.493886	-0.079107
22	1	0	-2.966868	1.480231	-1.212566
23	1	0	-3.268460	2.071975	0.426299
24	1	0	-1.120979	3.179829	-0.338143
25	1	0	-0.656308	2.189538	-1.736571
26	1	0	0.590089	2.864453	-0.667826
27	1	0	4.561942	-1.345788	-0.386886
28	1	0	4.044509	-0.801230	1.242319
29	1	0	4.474318	0.403433	0.006408

E (RB+HF-LYP) = -666.595387872

Sum of electronic and thermal Free Energies= -666.395854

Estado de transición cis-trans para el diazocompuesto A

Frecuencia imaginaria: -490.6167

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.247085	1.065425	-0.306533
2	7	0	-0.712917	0.026352	0.160876
3	6	0	-0.125515	-1.294364	0.491519
4	6	0	1.166807	-1.414140	-0.291524
5	6	0	1.591248	0.486108	0.109553
6	6	0	2.265904	-2.205150	-0.005261
7	7	0	3.555659	-0.060944	-1.093224
8	7	0	2.678495	0.607148	-0.715788
9	6	0	2.014947	0.645398	1.562507
10	6	0	-0.048300	2.456513	0.268697
11	6	0	-2.034588	0.175316	-0.166988
12	8	0	-2.510912	1.129274	-0.761948
13	8	0	-2.776941	-0.879956	0.268220
14	6	0	-4.171799	-0.799162	-0.054374
15	1	0	0.209827	1.129466	-1.402950
16	1	0	-0.832509	-2.070082	0.193355
17	1	0	0.040158	-1.402068	1.571325
18	1	0	0.980770	-1.286473	-1.362096
19	1	0	2.863516	-2.637414	-0.795806
20	1	0	2.507976	-2.499959	1.013588
21	1	0	2.804337	-0.078369	1.792630
22	1	0	1.161296	0.467304	2.221197
23	1	0	2.392602	1.651436	1.774032
24	1	0	0.729950	3.156184	-0.056542
25	1	0	-0.065225	2.437636	1.362842
26	1	0	-1.015234	2.810982	-0.089258
27	1	0	-4.614788	-1.709376	0.352211
28	1	0	-4.319211	-0.751869	-1.136655
29	1	0	-4.624037	0.084498	0.403334

E (RB+HF-LYP) = -666.574663381

Sum of electronic and thermal Free Energies= -666.374765

Estado de transición trans-cis para el diazocompuesto A

Frecuencia imaginaria: -437.0819

Standard orientation:

Center	Atomic	Atomic	Coordinates (Angstroms)		
Number	Number	Type	X	Y	Z

1	6	0	0.263834	-1.078993	-0.235632
2	7	0	-0.692023	0.029834	-0.068318
3	6	0	-0.143849	1.378271	-0.274752
4	6	0	1.190626	1.533305	0.424192
5	6	0	1.509144	-0.655305	0.544101
6	6	0	-2.023814	-0.271388	0.007078
7	8	0	-2.481252	-1.403529	0.057110
8	8	0	-2.795092	0.850121	0.038094
9	6	0	-4.201097	0.600202	0.163557
10	6	0	2.295575	2.044002	-0.221020
11	7	0	3.445894	0.070640	-0.649402
12	7	0	2.676391	-0.631871	-0.128994
13	6	0	0.505431	-1.416257	-1.712751
14	6	0	1.594121	-1.064817	1.996894
15	1	0	-0.197446	-1.946182	0.245348
16	1	0	-0.874211	2.092471	0.109300
17	1	0	-0.023263	1.581229	-1.349382
18	1	0	1.137217	1.624009	1.508620
19	1	0	-4.671432	1.584459	0.147406
20	1	0	-4.423075	0.086635	1.103061
21	1	0	-4.562428	-0.011089	-0.667424
22	1	0	3.128829	2.465162	0.331112
23	1	0	2.272153	2.268326	-1.283867
24	1	0	1.184820	-2.269710	-1.809678
25	1	0	0.940060	-0.574983	-2.262360
26	1	0	-0.449295	-1.680389	-2.176392
27	1	0	2.441494	-0.586617	2.498486
28	1	0	1.682811	-2.152088	2.124601
29	1	0	0.672854	-0.748321	2.496533

E (RB+HF-LYP) = -666.599744568

Sum of electronic and thermal Free Energies= -666.399502

Estado de transición trans-trans para el diazocompuesto A

Frecuencia imaginaria: -493.0326

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.225143	1.137726	0.095402
2	7	0	0.725526	0.015448	-0.103382
3	6	0	0.155656	-1.333574	-0.297511
4	6	0	-1.284414	-1.151154	-0.728433
5	6	0	-1.487802	0.405401	0.514011
6	6	0	-2.344947	-2.021233	-0.539113
7	7	0	-3.705090	0.277297	-0.294729
8	7	0	-2.735592	0.793416	0.097693
9	6	0	-1.533421	-0.050527	1.965024
10	6	0	-0.355788	2.048265	-1.129497
11	6	0	2.058454	0.263352	0.049031
12	8	0	2.544524	1.363864	0.261642
13	8	0	2.788775	-0.879246	-0.070024
14	6	0	4.205962	-0.693762	0.044158
15	1	0	0.168787	1.739567	0.922864
16	1	0	0.232955	-1.938004	0.616645
17	1	0	0.727182	-1.848925	-1.074699
18	1	0	-1.342860	-0.591537	-1.664776
19	1	0	-2.369785	-2.717487	0.296777
20	1	0	-3.128253	-2.117376	-1.277985
21	1	0	-2.283080	-0.838986	2.091080
22	1	0	-1.779680	0.777448	2.639826
23	1	0	-0.553282	-0.435591	2.258563
24	1	0	-1.027190	2.885766	-0.910007
25	1	0	-0.743816	1.514669	-2.002496
26	1	0	0.630151	2.450589	-1.375016
27	1	0	4.637942	-1.688910	-0.070356
28	1	0	4.465153	-0.273536	1.019481
29	1	0	4.574144	-0.024728	-0.738351

E (RB+HF-LYP) = -666.577991357

Sum of electronic and thermal Free Energies= -666.378500

Producto final trans-cis

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.212233	1.103389	0.079731
2	7	0	0.743644	-0.010380	-0.050541
3	6	0	0.105216	-1.320746	-0.128418
4	6	0	-1.247763	-1.118272	0.580448
5	6	0	-1.555528	0.391151	0.415651
6	6	0	2.080412	0.220748	0.054387
7	8	0	2.586908	1.318741	0.228196
8	8	0	2.795835	-0.935156	-0.057950
9	6	0	4.214315	-0.765721	0.056094
10	6	0	-2.434512	-1.765262	-0.133681
11	7	0	-2.993566	-0.688256	-1.012229
12	7	0	-2.524045	0.426062	-0.740492
13	6	0	-0.240725	2.007400	-1.157144
14	6	0	-2.278525	1.047347	1.597552
15	1	0	0.101510	1.709942	0.937213
16	1	0	0.730357	-2.077281	0.348725
17	1	0	-0.043462	-1.625202	-1.175382
18	1	0	-1.181314	-1.405668	1.633039
19	1	0	4.636350	-1.764060	-0.068987
20	1	0	4.481190	-0.358252	1.035153
21	1	0	4.587980	-0.092407	-0.719861
22	1	0	-3.240763	-2.077158	0.541320
23	1	0	-2.181997	-2.625892	-0.761841
24	1	0	-0.982414	2.803525	-1.034645
25	1	0	-0.500432	1.444573	-2.058343
26	1	0	0.745379	2.460465	-1.287187
27	1	0	-3.203671	0.513610	1.842283
28	1	0	-2.542382	2.082713	1.358292
29	1	0	-1.634444	1.050219	2.483352

E (RB+HF-LYP) = -666.670210370

Aldehido inicial (compuesto carbonílico precursor del diazocompuesto B, serie 1)

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-1.249875	-0.933249	0.455997
2	7	0	0.078079	-0.277698	0.432453
3	6	0	0.306257	0.967101	1.178174
4	6	0	0.350146	2.199814	0.308362
5	6	0	-2.388851	0.024071	0.193690
6	6	0	1.352323	3.077145	0.307422
7	7	0	-3.009847	0.633917	-2.089246
8	7	0	-2.719577	0.346849	-1.018114
9	6	0	-1.481485	-1.673099	1.782301
10	6	0	1.082145	-0.917315	-0.245623
11	8	0	0.955685	-1.960687	-0.869586
12	8	0	2.261370	-0.250661	-0.134077
13	6	0	3.355126	-0.855141	-0.835456
14	1	0	-1.201718	-1.671102	-0.347565
15	1	0	1.230641	0.883120	1.756381
16	1	0	-0.518272	1.055630	1.895689
17	1	0	-0.513099	2.355340	-0.337663
18	1	0	2.232577	2.937392	0.931536
19	1	0	1.334789	3.966086	-0.317323
20	1	0	-2.432665	-2.215170	1.755629
21	1	0	-1.510808	-0.979264	2.631258
22	1	0	-0.673824	-2.390826	1.952671
23	1	0	4.209768	-0.201437	-0.655316
24	1	0	3.141654	-0.918506	-1.905661
25	1	0	3.554310	-1.860343	-0.454133
26	1	0	-2.985087	0.472423	0.978951

E (RB3LYP) = -627.302942960

Sum of electronic and thermal Free Energies= -627.134844

Estado de transición trans-cis para el diazocompuesto B

Frecuencia imaginaria: -458.2155

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.344718	-1.168064	-0.248789
2	7	0	0.569232	-0.022789	-0.082034
3	6	0	-0.046325	1.228483	0.380056
4	6	0	-1.336127	1.510057	-0.363377
5	6	0	-1.575316	-0.593321	-0.939278
6	6	0	1.914292	-0.262533	-0.133962
7	8	0	2.418439	-1.341029	-0.409984
8	8	0	2.639638	0.854744	0.146114
9	6	0	4.059919	0.675570	0.067291
10	6	0	-2.493956	1.858146	0.297980
11	7	0	-3.616559	-0.203988	0.224271
12	7	0	-2.784025	-0.748900	-0.377090
13	6	0	-0.632530	-1.877945	1.080692
14	1	0	0.168956	-1.867757	-0.911834
15	1	0	0.678498	2.028816	0.221730
16	1	0	-0.248665	1.181236	1.460594
17	1	0	-1.212937	1.831298	-1.396688
18	1	0	4.487868	1.640122	0.344206
19	1	0	4.362226	0.401082	-0.947048
20	1	0	4.391450	-0.103748	0.758305
21	1	0	-3.302708	2.372162	-0.210037
22	1	0	-2.546049	1.846415	1.383022
23	1	0	-1.281781	-2.745868	0.924077
24	1	0	-1.120448	-1.215448	1.803426
25	1	0	0.312721	-2.224885	1.507176
26	1	0	-1.605722	-0.645771	-2.025679

E (RB3LYP) = -627.280412950

Sum of electronic and thermal Free Energies= -627.106876

Estado de transición cis-cis para el diazocompuesto B

Frecuencia imaginaria: -447.3268

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.453372	1.361333	-0.113714
2	7	0	-0.379147	0.205776	0.244995
3	6	0	0.137599	-0.671205	1.309510
4	6	0	1.626246	-0.941803	1.142095
5	6	0	1.895118	0.887083	-0.141735
6	6	0	2.078748	-1.984190	0.364034
7	7	0	2.529824	-0.886578	-1.604347
8	7	0	2.307071	0.184132	-1.212685
9	6	0	0.282089	2.532584	0.865763
10	6	0	-1.653537	0.158684	-0.248044
11	8	0	-2.120505	0.958741	-1.045599
12	8	0	-2.350735	-0.901161	0.245022
13	6	0	-3.678836	-1.032758	-0.278460
14	1	0	0.115560	1.684059	-1.101451
15	1	0	-0.433244	-1.598575	1.268448
16	1	0	-0.048695	-0.216716	2.293319
17	1	0	2.277257	-0.553176	1.921560
18	1	0	1.385037	-2.621550	-0.176330
19	1	0	3.093732	-2.357154	0.454808
20	1	0	0.869919	3.397532	0.538675
21	1	0	0.604689	2.262899	1.877983
22	1	0	-0.770585	2.826056	0.901335
23	1	0	-4.101707	-1.903862	0.224132
24	1	0	-3.656698	-1.189523	-1.360286
25	1	0	-4.271431	-0.140005	-0.062373
26	1	0	2.657053	1.567695	0.232372

E (RB3LYP) = -627.279037220

Sum of electronic and thermal Free Energies= -627.106231

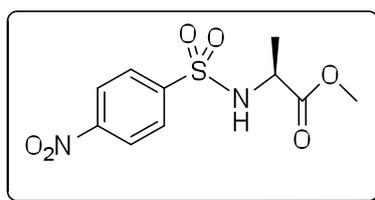
III.E. Procedimientos generales de síntesis

Serie 1. Procedimiento general para la síntesis de aminoácidos protegidos con el grupo Ns

Bajo atmósfera de N₂ se disuelve el éster de la *L*-alanina (21.64 mmol) en 100 ml de DCM seco y se añade la piridina (64.92 mmol). La mezcla se enfría a 0°C, se añade cloruro de *p*-nitrobenzenosulfonilo (15.15 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez terminada la reacción se acidifica a pH=2 con HCl 1N y se extrae con DCM (3 x 20 ml) y con NaHCO₃ (3 x 70 ml). Se juntan y se secan las fases orgánicas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se eliminan disolventes bajo presión reducida. Se obtiene el crudo de reacción suficientemente puro para poder ser empleado en la siguiente reacción.

(S)-2-(4-Nitrofenilsulfonamida)propanoato de metilo (2)

El compuesto **2** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 3.02 g del éster metílico de la *L*-alanina (**1**) (21.64 mmol), 5.2 ml de piridina (64.92 mmol) y 3.44 g de cloruro de *p*-nitrobenzenosulfonilo (15.15 mmol) se obtuvieron 2.86 g de un sólido blanco (94 % de rendimiento) que no fue necesario purificar.



Rendimiento (crudo): 94%

Aspecto: Sólido blanco

Fórmula empírica: C₁₀H₁₂N₂O₆S

Peso molecular: 288. 2771

EMAR (IE). Calculada: 229.0271 (-C(O)₂Me) **Experimental:** 229.0314 (-C(O)₂Me)

Rf= 0.62 (Hexano:AcOEt 1:4)

Pf experimental= 113 -114 °C

Pf teórico= 111-113 °C

[α]_D¹⁷ =16.774 (c = 0.31, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.44 (d, *J*= 9, 3H, CH₃), 3.62 (s, 3H, OMe), 4.10 (c, *J*= 9, 1H, CH), 5.43 (d, *J*= 9, 1H, NH), 8.06 (d, *J*= 6, 2H, 2CH), 8.37 (d, *J*= 6, 2H, 2CH).

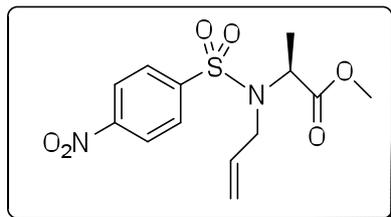
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 19.55 (CH₃), 51.66 (OMe), 52.77 (CH), 124.30 (2CH), 128.39 (2CH), 145.87 (Cipso), 149.94 (Cipso), 172.28 (C=O).

Procedimiento general para la síntesis de alilsulfonamidas derivadas de aminoácidos

Bajo atmósfera de N₂ se disuelve el éster (9.47 mmol) en 60 ml de DMF seca y se agrega K₂CO₃ (11.36 mmol). Pasados 40 minutos se adiciona el bromuro de alilo (9.47 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez terminada la reacción se hidroliza la mezcla de reacción con H₂O (80 ml) y se extrae con AcOEt (3 x 80 ml) y brine (3 x 50 ml). Se juntan y se secan las fases orgánicas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra el sulfato sódico y se eliminan disolventes bajo presión reducida. El crudo de reacción puede emplearse en el siguiente paso de reacción sin necesidad de purificación previa.

(S)-2-(N-Alil-4-nitrofenilsulfonamida)propanoato de metilo (**3**)

El compuesto **3** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 2.73 g del compuesto (**2**) (9.47 mmol), 1.37 g de carbonato potásico (11.36 mmol) y 0.8 ml de bromuro de alilo (9.47 mmol) se obtuvieron 2.70 g de un sólido blanco-amarillento (87 % de rendimiento) que no fue necesario purificar.



Rendimiento (crudo): 87%

Aspecto: Sólido blanco

Fórmula empírica: C₁₃H₁₆N₂O₆S

Peso molecular: 328.3409

EMAR (IE). Calculada: 269.0596 (- C(O)₂Me) **Experimental:** 269.0596 (- C(O)₂Me)

Rf= 0.81 (Hexano:AcOEt 1:1)

Pf experimental= 66-68 °C

Pf teórico= 62-64 °C

[α]_D²⁰ = -0.289 (c = 1.385, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.49 (d, *J* = 4, 3H, CH₃), 3.57 (s, 3H, MeO), 3.84 (dd, *J* = 8, 16, 1H, CH₂), 3.98 (dd, *J* = 8, 16, 1H, CH₂), 4.70 (c, *J* = 4, 1H, CH), 5.14 (dd, *J* = 4, 8, 1H, CH₂), 5.23 (dd, *J* = 4, 12, 1H, CH₂), 5.77 (m, 1H, CH), 8.02 (d, *J* = 8, 2H, 2CH), 8.35 (d, *J* = 8, 2H, 2CH).

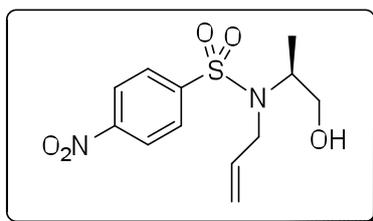
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 16.84 (CH₃), 48.45 (CH₂), 52.33 (OMe), 55.60 (CH), 118.44 (CH₂), 124.06 (2CH), 128.65 (2CH), 134.16 (CH), 145.92 (Cipso), 149.94 (Cipso), 171.29 (C=O).

Procedimiento general para la síntesis de alcoholes derivados de ésteres de alilsulfonamidas

Bajo atmósfera de N₂ se disuelve el éster (7.44 mmol) en 60 ml de THF seco. Se enfría a -78 ° C mediante un baño acetona/N₂ líquido y se adiciona DIBAL (1.2 M tolueno, 22.32 mmol). Se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez terminada la reacción se hidroliza con HCl 1N (80 ml) y se extrae con Et₂O (3 x 80 ml). Se juntan y se secan las fases orgánicas sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporan disolventes. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna empleando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt 1:2.

(R)-N-Alil-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-4-nitrobenzenosulfonamida (**4**)

El compuesto **4** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 3.79 g del compuesto (**3**) (11.55 mmol) y 29 ml de DIBAL (34.66 mmol) se obtuvieron 3.12 g de un sólido naranja (90 % de rendimiento) que no fue necesario purificar.



Rendimiento (crudo): 90%

Aspecto: Sólido naranja

Fórmula empírica: C₁₂H₁₆N₂O₅S

Peso molecular: 300.3308

EMAR (IE). Calculada: 269.0596 (-CH₂OH) **Experimental:** 269.0594 (-CH₂OH)

Rf= 0.63 (Hexano:AcOEt 1:2)

Pf= 69-71°C

[α]_D¹⁷ = 30.000 (**c** = 0.57, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.06 (d, *J* = 6, 3H, CH₃), 1.87 (s, 1H, O-H), 3.57 (dd, *J* = 6, 12, 1H, CH₂), 3.64 (dd, *J* = 9, 12, 1H, CH₂), 3.87 (dd, *J* = 6, 9, 1H, CH₂), 3.95 (dd, *J* = 6, 9, 1H, CH₂), 4.10 (m, 1H, CH), 5.19 (dd, *J* = 3, 9, 1H, CH₂), 5.28 (dd, *J* = 3, 18, 1H, CH₂), 5.85 (m, 1H, CH), 8.03 (d, *J* = 9, 2H, 2CH), 8.38 (d, *J* = 9, 2H, 2CH).

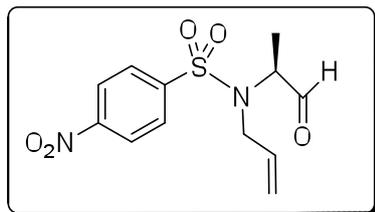
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.23 (CH₃), 46.43 (CH₂), 56.12 (CH), 64.27 (CH₂), 118.48 (CH₂), 124.26 (2CH), 128.41 (2CH), 134.96 (CH), 146.79 (Cipso), 149.86 (Cipso).

Procedimiento general para la síntesis de aldehídos derivados de alcoholes de alilsulfonamidas

Se disuelve el alcohol (3.47 mmol) en 42 ml de DCM seco bajo atmósfera de N₂ y se enfría a 0° C. A continuación se adiciona el DMP (4.86 mmol) y se deja agitando hasta alcanzar temperatura ambiente durante 24 h. Una vez terminada la reacción, se extrae con Et₂O (50 ml) y se lava con una mezcla de NaHCO₃ sat/Na₂S₂O₃ 10% (1:1, 100 ml) (dejando al menos 1 h agitando). Se lavan las fases acuosas con Et₂O (3 x 75 ml), se juntan y se lavan las fases orgánicas con H₂O (50 ml) y brine (50 ml) y se secan con Na₂SO₄ anhidro. Por último, se filtra el sulfato sódico y se evaporan disolventes bajo presión reducida obteniéndose un crudo de reacción muy puro.

(*R*)-*N*-Alil-4-nitro-*N*-(1-oxopropan-2-il)bencenosulfonamida (**5**)

El compuesto **5** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 1.04 g del compuesto (**4**) (3.47 mmol) y 14 ml de DMP (4.86 mmol) se obtuvieron 0.97 g de un aceite naranja (94 % de rendimiento) que no fue necesario purificar.



Rendimiento (crudo): 94%

Aspecto: Aceite anaranjado

Fórmula empírica: C₁₂H₁₄N₂O₅S

Peso molecular: 298.3150

EMAR (IE). Calculada: 269.0596 (-CHO) **Experimental:** 269.0600 (-CHO)

R_f = 0.72 (Hexano:AcOEt 1:1)

[α]_D²⁰ = - 4.211 (c = 0.095, MeOH)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.27 (d, *J* = 4, 3H, CH₃), 3.81 (dd, *J* = 8, 16, 1H, CH₂), 3.91 (dd, *J* = 8, 16, 1H, CH₂), 4.36 (c, *J* = 8, 1H, CH), 5.21 (m, 2H, CH₂), 5.72 (m, 1H, CH), 8.03 (d, *J* = 8, 2H, 2CH), 8.35 (d, *J* = 8, 2H, 2CH), 9.58 (s, 1H, CHO).

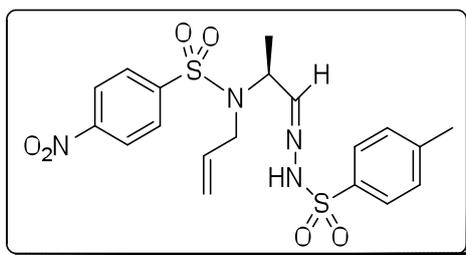
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 12.52 (CH₃), 48.81 (CH₂), 61.87 (CH), 120.61 (CH₂), 124.51 (2CH), 128.46 (2CH), 132.78 (CH), 145.97 (Cipso), 150.14 (Cipso), 198.80 (CHO).

Procedimiento general para la síntesis de hidrazonas derivadas de aldehídos de alilsulfonamidas

A una suspensión de *N*-tosilhidrazina (1.1 mmol) en 1 ml de metanol, se adiciona el aldehído (1 mmol) disuelto en 1.3 ml de metanol. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante varios días tras los cuales se obtiene la hidrazona como un sólido que se filtra en MeOH a 0°C. No se purifica dado que es inestable en sílica gel.

(S)-N-Alil-4-nitro-N-[1-(2-tosilhidrazono)propan-2-il]bencenosulfonamida (6)

El compuesto **6** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 50 mg del compuesto (**5**) (0.17 mmol) y 20 mg de tosilhidrazina (0.18 mmol) se obtuvieron 62 mg de un aceite anaranjado (79 % de rendimiento) que no fue necesario purificar.



Rendimiento (crudo): 79 %

Aspecto: Aceite anaranjado

Fórmula empírica: C₁₉H₂₂N₄O₆S₂

Peso molecular: 466.0981

Rf= 0.26 (Hexano:AcOEt 2:1)

[α]_D²¹ = -20.000 (c = 0.035, MeOH)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.24 (d, *J* = 6, 3H, CH₃), 1.64 (s, 1H, NH), 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.69 (m, 2H, CH₂), 4.64 (m, 1H, CH), 5.02 (m, 2H, CH₂), 5.56 (m, 1H, CH), 7.03 (d, *J* = 3, 1H, HCN), 7.35 (d, *J* = 9, 2H, 2CH), 7.79 (d, *J* = 9, 2H, 2CH), 7.97 (d, *J* = 6, 2H, 2CH), 8.31 (d, *J* = 6, 2H, 2CH),

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.70 (CH₃), 21.62 (CH₃-Ts), 47.13 (CH₂), 56.65 (CH), 119.02 (CH₂), 124.42 (2CH), 127.95 (2CH), 128.35 (2CH), 129.69 (2CH), 133.99 (Cipso), 134.96 (Cipso), 144.62 (Cipso), 144.93 (Cipso), 148.08 (CN).

Procedimiento general para la síntesis de N-sulfonilhexahidropirrolol[3.4-c]pirazoles

Método 1: A partir del aldehído (5)

Se disuelve el aldehído (0.33mmol) en 4 ml de 1,4-dioxano y se adiciona la tosilhidrazina (0.37mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a 70° C durante 2 h. A continuación se adiciona K₂CO₃ (1.98 mmol) y se deja reaccionando a esa misma temperatura durante 24 h. Una vez finalizada la reacción, se evapora el 1,4-dioxano bajo presión reducida y se extrae en AcOEt (3 x 10 ml) y H₂O (3 x 10 ml). Se juntan y se secan las fases orgánicas en Na₂SO₄ anhidro, se filtra el sulfato sódico y se evaporan disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna empleando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt 1:2.

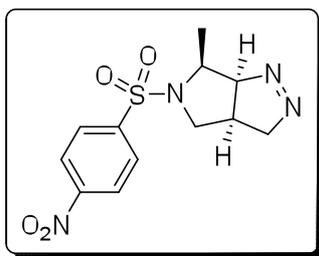
Método 2: A partir de la hidrazona (6)

Se disuelve la hidrazona (0.31 mmol) en 3.5 ml 1,4-dioxano y se agrega K₂CO₃ (0.93 mmol). Se calienta a 70 ° C y se deja agitando 7 h. Una vez alcanzada la temperatura ambiente, se evapora el 1,4-dioxano bajo presión reducida y se extrae con AcOEt (3 x 10 ml) y H₂O (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se juntan y se secan con Na₂SO₄ anhidro y se evaporan disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna empleando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt 1:2.

(6*S*)-6-Metil-5-[(4-nitrofenil)sulfonil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirazol (**7a**)

El compuesto **7a** se sintetizó siguiendo los dos procedimientos anteriormente descritos. En el primer procedimiento partiendo de 66 mg del compuesto (**5**) (0.22 mmol), 30 mg de *N*-tosilhidrazina (0.24 mmol) y 0.16 g de K₂CO₃ (1.32 mmol) se obtuvieron 40 mg de un aceite amarillo (58 % de rendimiento) que fue necesario purificar por cromatografía de columna (hexano:AcOEt 1:2) obteniéndose finalmente 4 mg puros del compuesto **7a** (6 % rendimiento).

Por otro lado, partiendo de 0.14 g de la hidrazona (**6**) (0.31 mmol) y 0.12 g de K₂CO₃ (0.93 mmol) se obtuvieron 20 mg de un aceite amarillo (23 % rendimiento) tras una purificación por cromatografía de columna (hexano:AcOEt 1:2).



Rendimiento método 1: 23%

Rendimiento método 2: 6 %

Aspecto: Sólido amarillo

Fórmula empírica: C₁₂H₁₄N₄O₄S

Peso molecular: 310.3290

EMAR (IE). Calculada: 310.0736 **Experimental:** 310.0731

Rf= 0.67 (Hexano:AcOEt 1:1)

[α]_D²⁸ = 12.609 (c = 0.029, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.68 (d, *J* = 6, 3H, CH₃), 2.45 (m, 1H, CH), 3.14 (dd, *J* = 6, 9, 1H, CH₂), 3.30 (dd, *J* = 6, 9, 1H, CH₂), 3.80 (c, *J* = 6, 1H, CH), 4.58 (m, 2H, CH₂), 4.96 (m, 1H, CH), 8.01 (d, *J* = 6, 2H, 2CH), 8.42 (d, *J* = 6, 2H, 2CH).

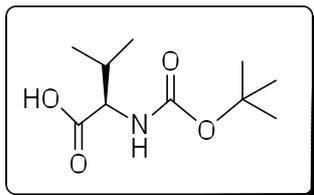
¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 16.93 (CH₃), 31.90 (CH), 54.43 (CH₂), 59.55 (CH), 83.51 (CH₂), 95.34 (Cipso), 124.46 (2CH), 128.41 (2CH), 142.62 (Cipso).

Serie 2. Procedimiento general para la síntesis de aminoácidos protegidos con el grupo Boc

Se disuelve 21 mmol del aminoácido en una mezcla de 1,4-dioxano/H₂O (30 ml 2:1 v/v) y NaOH 1M (20 ml). A continuación, la disolución se enfría a 0°C y se adicionan 21 mmol del anhídrido del *tert*-butoxicarbonilo. Se deja agitando la mezcla de reacción durante 45 min a 0°C y a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez terminada la reacción se elimina la mayor parte del 1,4-dioxano a presión reducida. La mezcla residual se acidifica hasta pH = 2 con HCl 1M y se extrae con AcOEt (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se lavan con H₂O (1 x 50 ml), se juntan y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Éste se filtra y se evaporan disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se obtiene lo suficientemente puro para ser empleado en el siguiente paso.

Ácido (<i>R</i>)-2-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoico (10b)
--

El compuesto **10b** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 5 g de la *L*-valina (**9b**) (42.68 mmol) y 9.4 g del anhídrido de *tert*-butoxicarbonilo (42.68 mmol) se obtuvieron 8.41 g de un líquido viscoso incoloro (91% de rendimiento) que no necesitó posterior purificación.



Rendimiento (crudo): 91 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₀H₁₉NO₄

Peso molecular: 217.1314

EMAR (IE). Calculada: 172.1322 (-CO₂H) **Experimental:** 172.1337 (-CO₂H)

R_f = 0.48 (Hexano:AcOEt 1:1)

[α]_D²⁴ = 12.364 (c = 0.55, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.91 (m, 6H, *i*Pr), 1.40 (s, 9H, Boc), 2.14 (m, 1H, CH *i*Pr), 5.21 (d, *J* = 9, 1H, CH), 6.48 (d, *J* = 9, 1H, NH), 11.85 (s, 1H, COOH).

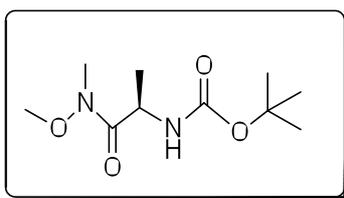
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 18.90 (CH₃-*i*Pr), 20.89 (CH₃-*i*Pr), 28.20 (CH₃, Boc), 30.67 (CH, *i*Pr), 31.03 (CH, *i*Pr), 58.40 (CH), 60.07 (CH), 79.85 (Cipso-Boc), 81.57 (Cipso-Boc), 155.90 (C=O-carbamato), 157.34 (C=O-carbamato), 176.32 (C=O-ácido), 176.45 (C=O-ácido). Se trata de un espectro con rotámeros generados por el grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc).

Procedimiento general para la síntesis de amidas derivadas de Boc-aminoácidos

A una disolución del Boc-aminoácido (42 mmol) en 100 ml de DCM seco a -5°C (baño de agua y sal) se añade HN(OMe)Me·HCl (42 mmol) y DIPEA (99 %, 42 mmol). Después de agitar unos minutos se adiciona goteando otra disolución de EDCI (42 mmol) en 100 ml DCM seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se deja agitando la mezcla de reacción durante 2 h a -5°C y se comprueba por TLC que la reacción ha ido al 100% (eluyente 1:1 hexano/AcOEt). A continuación se extrae con HCl 1N (2 x 100 ml) y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtra el sulfato sódico. Se eliminan disolventes bajo presión reducida. La amida se obtiene lo suficientemente pura como para poder ser empleada en el siguiente paso de reacción.

N -{(R)-1-[Metil(metoxi)amino]-1-oxopropan-2-il} carbamato de *tert*-butilo (**11a**)

El compuesto **11a** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 8 g de *L*-Boc-alanina (**10a**) (42.28 mmol), 4.16 g de HN(OMe)Me·HCl (42.28 mmol), 7.4 ml de DIPEA (99%, 42.28 mmol) y 8.11 g de EDCI (42.28 mmol) se obtuvieron 2.70 g de un sólido blanco (87 % de rendimiento) que no fue necesario purificar.



Rendimiento (crudo): 87 %

Aspecto: Sólido blanco

Fórmula empírica: C₁₀H₂₀N₂O₄

Peso molecular: 232.2768

EMAR (IE). Calculada: 172.0974 (-N(OMe)Me) **Experimental:** 172.0967

(-N(OMe)Me)

Rf= 0.64 (Hexano:AcOEt 1:1)

Pf experimental= 145-146 °C

Pf teórico= 154-156 °C

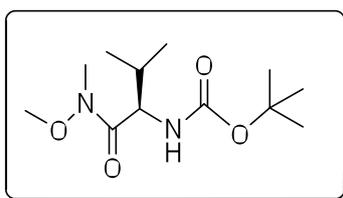
[α]_D²⁰ = 1.310 (con c = 1.145, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.32 (d, *J* = 6, 3H, CH₃), 1.44 (s, 9H, Boc), 3.22 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 3H, MeO), 4.69 (m, 1H, CH), 5.30 (m, 1H, NH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 18.65 (CH₃), 28.35 (Boc), 32.13 (CH), 46.51 (N-Me), 61.58 (N-OMe), 79.46 (Cipso-Boc), 155.16 (C=O-carbamato), 173.63 (C=O-amida).

N -{(R)-1-[Metil(metoxi)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamato de *tert*-butilo (**11b**)

El compuesto **11b** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 8.41 g del compuesto **10b** (38.73 mmol), 3.86 g de HN(OMe)Me·HCl (38.73 mmol), 6.7 ml de DIPEA (99%, 38.73 mmol) y 7.42 g de EDCI (38.73 mmol) se obtuvieron 9.51 g de un aceite amarillento (94 % de rendimiento) que no necesitó posterior purificación.



Rendimiento: 94 %

Aspecto: Aceite amarillento

Fórmula empírica: C₁₂H₂₄N₂O₄

Peso molecular: 260.3300

EMAR (IE). Calculada: 260.1809 **Experimental:** 260.1804

R_f = 0.20 (Hexano:AcOEt 1:1)

[α]_D²⁵ = 6.471 (c = 1.700, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.87 (m, 6H, *i*Pr), 1.36 (s, 9H, Boc), 1.92 (m, 1H, CH *i*Pr), 3.15 (s, 3H, Me), 3.71 (s, 3H, MeO), 4.50 (m, 1H, CH), 5.14 (m, 1H, NH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 17.44 (CH₃-*i*Pr), 19.30 (CH-*i*Pr), 28.25 (Boc), 31.21 (CH), 54.87 (N-Me), 61.45 (N-OMe), 79.24 (Cipso-Boc), 155.73 (C=O-carbamato), 172.89 (C=O-amida).

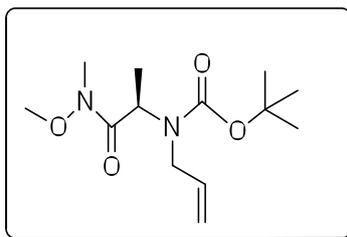
Procedimiento general para la síntesis de alilamidas derivadas de Boc-aminoácidos

(13)

Bajo atmósfera de N₂ se disuelve la amida (10 mmol) en DMF seca (34 ml) y se enfría a 0°C. Se añade NaH (60 %, 20 mmol) y se deja agitar a 0°C durante 1h. A continuación se añade el bromuro de alilo (10 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez finalizada la reacción se adicionan 3 ml KOH 3M y 10 ml H₂O. Se extrae con AcOEt (3 x 50 ml), DCM (1 x 25 ml) y se lava la fase orgánica con Na₂S₂O₃ sat (3 x 50 ml). Se juntan y se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ anhidro y se eliminan disolventes bajo presión reducida. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna empleando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt 10:1.

***N*-Alil-*N*-{(*R*)-1-[Metil(metoxi)amino]-1-oxopropan-2-il} carbamato de *tert*-butilo (**12a**)**

El compuesto **12a** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 0.19 g del compuesto **11a** (0.82 mmol), 0.047 g de hidruro sódico (60 %, 0.984 mmol) y 0.07 ml de bromuro de alilo (0.82 mmol) se obtuvieron 0.135 g de un aceite incoloro (61 % de rendimiento).



Rendimiento: 61 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₃H₂₄N₂O₄

Peso molecular: 272.3407

EMAR (IE). Calculada: 216.1110 (-*t*Bu) **Experimental:** 216.1116 (-*t*Bu)

R_f= 0.42 (Hexano:AcOEt 3:1)

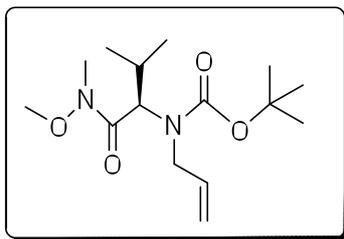
[α]_D¹⁸ = -30.968 (c = 1.395, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.40 (d, *J* = 6, 3H, CH₃), 1.46 (s, 9H, Boc), 3.18 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 3H, MeO), 4.65 (m, 1H, CH), 5.26 (dd, *J* = 3, 12, 1H, CH₂), 5.35 (dd, *J* = 3, 21, 1H, CH₂), 5.93 (m, 1H, CH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.06 (CH₃), 28.12 (Boc), 31.71 (CH₃-N), 46.04 (N-CH₂), 49.76 (CH-N), 61.25 (N-OMe), 79.50 (Cipso-Boc), 114.94 (CH₂), 135.85 (CH), 155.19 (C=O-carbamato), 172.88 (C=O-amida).

N-Alil-*N*-{(*R*)-1-[Metil(metoxi)amino]-1-oxopropan-2-il} carbamato de *tert*-butilo
(**12b**)

El compuesto **12b** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito con la salvedad de que se empleó mayor exceso del hidruro sódico (3 equivalentes). Partiendo de 5.54 g del compuesto **11b** (21.3 mmol), 3 g de hidruro sódico (63.9 mmol) y 1.90 ml de bromuro de alilo (21.3 mmol) se obtuvieron 4.93 g de un aceite amarillento (77 % de rendimiento) que no necesitó posterior purificación.



Rendimiento: 77 %

Aspecto: Aceite amarillento

Fórmula empírica: C₁₅H₂₈N₂O₄

Peso molecular: 300.3938

EMAR (IE). Calculada: 300.1938 **Experimental:** 300.1951

Rf= 0.63 (Hexano:AcOEt 1:1)

[α]_D²⁵ = -124.15 (c = 1.300, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.87 (m, 6H, CH₃-*i*Pr), 1.44 (s, 9H, Boc), 2.24 (m, 1H, CH-*i*Pr), 3.13 (s, 3H, Me), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.94 (m, 2H, CH₂), 4.90 (m, 1H, CH), 5.03 (dd, *J* = 18, 12, 2H, CH₂), 5.76 (m, 1H, CH).

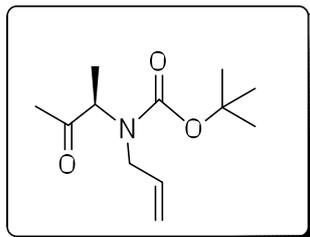
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.08 (CH₃-*i*Pr), 18.31 (CH-*i*Pr), 28.26 (Boc), 32.01 (CH), 45.61 (N-Me), 58.17 (N-CH₂), 61.87 (N-OMe), 79.65 (Cipso-Boc), 115.49 (CH₂), 135.13 (CH), 155.78 (C=O-carbamato), 171.82 (C=O-amida).

Procedimiento general para la síntesis de cetonas derivadas de Boc-aminoácidos

En atmósfera de Ar se disuelve 1 mmol de la amida en 10 ml de Et₂O seco y se enfría a 0°C. A continuación se adicionan 1.4 mmol del magnesiano y se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez terminada la reacción se hidroliza con NH₄Cl sat (25 ml), se extrae con Et₂O (3 x 35 ml) y se lava con H₂O (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se juntan y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra el sulfato sódico y se eliminan disolventes bajo presión reducida. Se obtiene un crudo de reacción que puede requerir purificación por cromatografía de columna.

N-Alil-*N*-[(*R*)-3-oxobutan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (**13a**)

El compuesto **13a** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 2.3 g del compuesto **12a** (8.45 mmol) y 8.5 ml de bromuro de metilmagnesio (3M Et₂O, 16.9 mmol) se obtuvieron 1.7 g de un aceite amarillento (89 % de rendimiento) que no necesitó posterior purificación.



Rendimiento: 89 %

Aspecto: Aceite amarillento

Fórmula empírica: C₁₂H₂₁NO₃

Peso molecular: 277.3000

EMAR (IE). Calculada: 184.1338 (-C(O)Me) **Experimental:** 184.1333 (-C(O)Me)

Rf= 0.71 (Hexano:AcOEt 1:1)

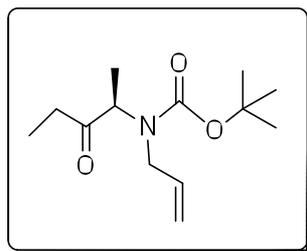
[α]_D²⁶ = -0.893 (c = 1.955, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.30 (d, *J* = 9, 3H, CH₃), 1.44 (s, 9H, Boc), 2.13 (s, 3H, CH₃), 3.71 (m, 2H, CH₂), 4.64 (m, 1H, CH), 5.24 (dd, *J* = 3, 9, 1H, CH₂), 5.30 (dd, *J* = 3, 24, 1H, CH₂), 5.90 (m, 1H, CH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 13.37 (CH₃), 13.75 (CH₃), 26.11 (CH₃), 26.40 (CH₃), 28.14 (Boc), 48.72 (CH₂), 50.20 (CH₂), 60.82 (CH), 61.73 (CH), 80.37 (Cipso-Boc), 81.01 (Cipso-Boc), 116.79 (CH₂), 118.25 (CH₂), 134.11 (CH), 134.63 (CH), 154.27 (C=O-carbamato), 155.09 (C=O-carbamato), 206.09 (C=O-cetona), 206.77 (C=O-cetona). Se trata de un espectro donde se han generado rotámeros debido al grupo *tert*-butoxicarbonilo.

N-Alil-*N*-[(*R*)-3-oxopentan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (**13b**)

El compuesto **13b** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 0.28 g del compuesto **12a** (1.028 mmol) y 0.5 ml de bromuro de etilmagnesio (3M Et₂O, 1.44 mmol) se obtuvieron 0.19 g de un aceite amarillo (77 % de rendimiento).



Rendimiento (puro): 77 %

Aspecto: Aceite amarillento

Fórmula empírica: C₁₃H₂₃NO₃

Peso molecular: 241.3266

R_f= 0.33 (Hexano:AcOEt 3:1)

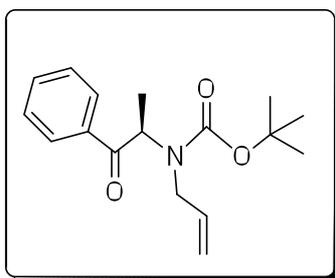
[α]_D¹⁹ = -54.324 (c = 1.850, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.01 (m, 3H, CH₃-Et), 1.27 (d, *J* = 6, 3H, CH₃), 1.42 (s, 9H, Boc), 2.48 (m, 2H, CH₂-Et), 3.72 (m, 2H, CH₂), 4.32 (m, 1H, CH), 5.13 (m, 2H, CH₂), 5.84 (m, 1H, CH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 13.93 (CH₃-Et), 22.63 (CH₃), 28.21 (Boc), 29.64 (CH₂-Et), 48.39 (CH₂), 50.19 (CH₂), 59.77 (CH), 60.91 (CH), 80.29 (Cipso-Boc), 80.91 (Cipso-Boc), 116.59 (CH₂), 118.15 (CH₂), 134.33 (CH), 134.90 (CH), 154.40 (C=O-carbamato), 155.23 (C=O-carbamato), 208.74 (C=O-cetona), 209.65 (C=O-cetona). Se trata de un espectro donde se han generado rotámeros debido al grupo *tert*-butoxicarbonilo.

***N*-Alil-*N*-[(*R*)-1-fenil-1-oxopropan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (**13c**)**

El compuesto **13c** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 0.27 g del compuesto **12a** (0.99 mmol) y 1.40 ml de bromuro de fenilmagnesio (1M THF, 1.40 mmol) se obtuvieron 0.24 g de un aceite amarillento como crudo de reacción (84 % de rendimiento). Tras una purificación por cromatografía de columna empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt 6:1 se obtuvieron 0.14 g (48 %) de un aceite incoloro.



Rendimiento (puro): 48 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₇H₂₃NO₃

Peso molecular: 289.3694

EMAR (IE). Calculada: 216.1025 (-O*t*Bu) **Experimental:** 216.1020 (-O*t*Bu)

R_f= 0.35 (Hexano:AcOEt 6:1)

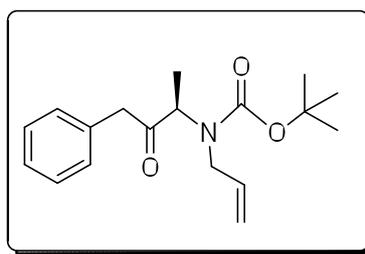
[α]_D¹⁸ = -73.867 (c = 0.375, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.35 (d, *J* = 8, 3H, CH₃), 1.39 (s, 9H, Boc), 3.60 (m, 2H, CH₂), 3.89 (m, 1H, CH), 4.95 (m, 2H, CH₂), 5.63 (m, 1H, CH), 7.44 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.54 (CH₃), 14.97 (CH₃), 28.22 (Boc), 46.70 (CH₂), 48.63 (CH₂), 54.81 (CH), 57.27 (CH), 80.33 (Cipso-Boc), 115.96 (CH₂), 116.90 (CH₂), 128.43 (CH), 132.98 (CH), 135.16 (CH), 135.70 (Cipso-Ph), 155.19 (C=O-carbamato), 199.59 (C=O-cetona). Se trata de un espectro donde se han generado rotámeros debido al grupo *tert*butoxicarbonilo.

N-Alil-*N*-[(*R*)-4-fenil-3-oxo-butan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (**13d**)

El compuesto **13d** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 0.44 g del compuesto **12a** (0.99 mmol) y 1.6 ml de cloruro de bencilmagnesio (2M THF, 3.23 mmol) se obtuvieron 0.20 g de un aceite incoloro tras purificación por cromatografía de columna con eluyente hexano:AcOEt 6:1 (41% de rendimiento).



Rendimiento (puro): 41 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₈H₂₅NO₃

Peso molecular: 303.3960

EMAR (IE). Calculada: 230.1181 (-O*t*Bu) **Experimental:** 230.1183 (-O*t*Bu)

R_f= 0.32 (Hexano:AcOEt 6:1)

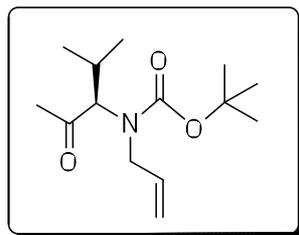
[α]_D²⁵ = - 46.645 (c = 1.505, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.31 (m, 3H, CH₃), 1.44 (s, 9H, Boc), 3.76 (s, 2H, CH₂-Bn), 3.85 (m, 2H, CH₂), 4.40 (m, 1H, CH), 5.15 (m, 2H, CH₂), 5.85 (m, 1H, CH), 7.29 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 17.79 (CH₃), 28.35 (Boc), 29.72 (CH₂-Bn), 37.96 (CH₂), 45.45 (CH), 80.62 (Cipso-Boc), 118.40 (Cipso), 125.91 (CH), 128.45 (2CH), 129.52 (2CH), 141.77 (CH₂), 142.56 (CH), 155.26 (C=O-carbamato), 207.00 (C=O-cetona).

N-Alil-*N*-[(*R*)-2-metil-4-oxopentan-3-il]carbamato de *tert*-butilo (**13e**)

El compuesto **13e** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 0.398 g del compuesto **12b** (1.33 mmol) y 0.6 ml de bromuro de metilmagnesio (3M Et₂O, 1.87 mmol) se obtuvieron 0.27 g de un aceite amarillo (80 % de rendimiento).



Rendimiento: 80%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₁₄H₂₅NO₃

Peso molecular: 255.3532

EMAR (IE). Calculada: 212.35 (- C(O)Me) **Experimental:** 212.17 (- C(O)Me)

R_f = 0.66 (Hexano:AcOEt 1:1)

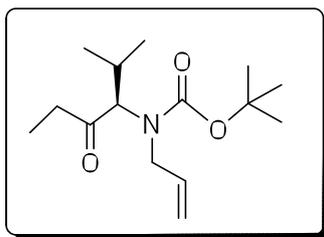
[α]_D²⁵ = 161.91 (c = 0.47, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.83 (m, 6H, CH₃-*i*Pr), 1.40 (m, 1H, CH-*i*Pr), 1.42 (s, 9H, Boc), 2.09 (s, 3H, CH₃), 3.58 (m, 2H, CH₂), 4.24 (d, J = 6, 1H, CH), 5.07 (m, 2H, CH₂), 5.72 (m, 1H, CH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 18.05 (CH₃-*i*Pr), 18.92 (CH₃-*i*Pr), 18.50 (CH₃-*i*Pr), 19.77 (CH₃-*i*Pr), 25.65 (CH-*i*Pr), 26.71 (CH-*i*Pr), 28.21 (Boc), 47.13 (CH₂), 49.72 (CH₂), 68.09 (N-CH), 70.46 (N-CH), 80.32 (Cipso-Boc), 80.80 (Cipso-Boc), 117.04 (CH₂), 118.04 (CH₂), 133.73 (CH), 134.06 (CH), 154.76 (C=O-carbamato), 155.93 (C=O-carbamato), 204.82 (C=O-cetona), 205.81 (C=O-cetona). Se trata de un espectro donde se han generado rotámeros debido al grupo *tert*-butoxicarbonilo.

N-Alil-*N*-[(*R*)-2-metil-4-oxohexan-3-il]carbamato de *tert*-butilo (**13f**)

El compuesto **13f** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 0.65 g del compuesto **12b** (2.17 mmol) y 1 ml de bromuro de etilmagnesio (3M Et₂O, 3.03 mmol) se obtuvieron 0.34 g de un aceite amarillo (58 % de rendimiento).



Rendimiento: 58%

Aspecto: Aceite amarillento

Fórmula empírica: C₁₅H₂₇NO₃

Peso molecular: 269.38

Rf= 0.49 (Hexano:AcOEt 3:1)

$[\alpha]_D^{25} = -240.250$ (c = 0.395, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.85 (m, 3H, CH₃-*i*Pr), 1.02 (m, 3H, CH₃-*i*Pr), 1.45 (m, 1H, CH-*i*Pr), 1.46 (s, 9H, Boc), 2.30 (m, 2H, CH₂-Et), 2.61 (m, 2H, CH₂-Et), 3.60 (dd, *J* = 6, 18, 1H, CH), 4.39 (d, *J* = 6, 1H, CH), 5.07 (m, 2H, CH₂), 5.72 (m, 1H, CH).

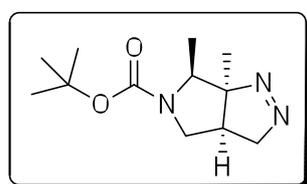
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 18.43 (CH₃-*i*Pr), 18.88 (CH₃-*i*Pr), 19.77 (CH₃-*i*Pr), 20.81 (CH₃-*i*Pr), 25.59 (CH-*i*Pr), 26.46 (CH-*i*Pr), 28.24 (Boc), 46.40 (CH₂), 48.68 (CH₂), 66.64 (N-CH), 69.05 (N-CH), 80.25 (Cipso-Boc), 80.60 (Cipso-Boc), 116.71 (CH₂), 117.62 (CH₂), 133.86 (CH), 134.23 (CH), 154.88 (C=O-carbamato), 156.05 (C=O-carbamato), 207.59 (C=O-cetona), 208.61 (C=O-cetona). Se trata de un espectro donde se han generado rotámeros debido al grupo *tert*-butoxicarbonilo.

Procedimiento general para la síntesis de N-Boc-Tetrahidropirrolol[3.4-c]pirazoles

Se disuelve 0.30 mmol de la cetona en 1,4-dioxano (3.5 ml) y se adiciona 0.33 mmol de la *N*-tosilhidrazina. Se deja agitando a 85°C durante 2 h, se añade el K₂CO₃ (1.80 mmol) y se deja agitando a 110°C durante 24 h. Una vez terminada la reacción se elimina el 1,4-dioxano bajo presión reducida. El crudo de reacción se disuelve en una mezcla de AcOEt y H₂O 1:1 (4 ml) y se extrae con AcOEt (3x10ml) y H₂O (3x15ml). Las fases orgánicas se juntan, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran para retirar el sulfato de sodio y se evaporan disolventes a presión reducida. La purificación del pirazol obtenido se lleva a cabo mediante cromatografía de columna (SiO₂, meclas hexano/AcOEt).

(3a*R*, 6*S*, 6a*S*)-6,6a-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrolol[3,4-*c*]pirazol-5(3H)-carboxilato de *tert*-butilo (**14a**)

El compuesto **14a** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 70 mg del compuesto **13a** (0.31 mmol), 40 mg de *N*-tosilhidrazina (0.34 mmol) y 0.22 g de carbonato potásico (1.86 mmol) se obtuvieron 60 mg de un aceite incoloro tras purificación por cromatografía de columna con eluyente hexano:AcOEt 1:1 (81% de rendimiento).



Rendimiento: 81 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₂H₂₁N₃O₂

Peso molecular: 239.3140

EMAR (IE). Calculada: 166.0980 (-*O**t*Bu) **Experimental:** 166.0985 (-*O**t*Bu)

R_f = 0.62 (Hexano:AcOEt 1:1)

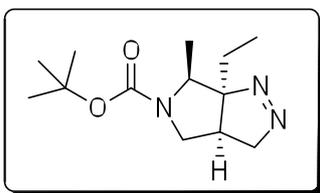
[α]_L¹⁹ = -20.000 (c = 0.035, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.44 (d, *J* = 6, 3H, CH₃), 1.47 (s, 9H, Boc), 2.24 (m, 1H, CH), 2.66 (dd, *J* = 9, 12, 1H, CH₂), 3.84 (dd, *J* = 9, 12, 1H, CH₂), 4.08 (c, *J* = 6, 1H, CH), 4.33 (dd, *J* = 9, 18, 1H, CH₂), 4.60 (dd, *J* = 3, 18, 1H, CH₂).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.83 (CH₃), 21.33 (CH₃-Ala), 28.43 (CH₃-Boc), 39.81 (CH), 50.75 (CH₂), 62.11 (CH), 79.75 (Cipso-Boc), 80.42 (CH₂), 101.40 (Cipso-ciclo), 153.64 (C=O-carbamato).

(3*aR*,6*S*,6*aS*)-6*a*-etil-6-metil-3*a*,4,6,6*a*-tetrahidropirrolol[3,4-*c*]pirazol-5(3H)-carboxilato de *tert*-butilo (**14b**)

El compuesto **14b** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 60 mg del compuesto **13b** (0.249 mmol), 34 mg de *N*-tosilhidrazina (0.274 mmol) y 0.180g de carbonato potásico (1.492 mmol) se obtuvieron 20 mg de un aceite incoloro tras purificación por cromatografía de columna con eluyente hexano:AcOEt 1:2 (32 % de rendimiento).



Rendimiento: 32%

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₃H₂₃N₃O₂

Peso molecular: 253.18

EMAR (IE). Calculada: 180.9915 (-*Ot*Bu) **Experimental:** 180.9911 (-*Ot*Bu)

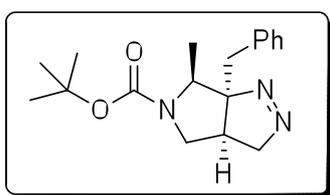
R_f= 0.25 (Hexano:AcOEt 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.83 (t, *J* = 8, 3H, CH₃-Et), 1.33 (d, *J* = 8, 3H, CH₃), 1.47 (s, 9H, Boc), 1.77 (m, 1H, CH₂-Et), 1.97 (m, 1H, CH₂-Et), 2.31 (m, 1H, CH), 2.70 (dd, *J* = 4, 8, 1H, CH₂), 3.88 (dd, *J* = 4, 12, 1H, CH₂), 4.19 (c, *J* = 8, 1H, CH), 4.33 (dd, *J* = 8, 16, 1H, CH₂), 4.50 (dd, *J* = 4, 18, 1H, CH₂).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.42 (CH₃-Et), 16.00 (CH₃-Ala), 28.47 (CH₃-Boc), 29.48 (CH₂-Et), 37.42 (CH), 48.69 (CH₂), 60.44 (CH), 79.79 (Cipso-Boc), 81.81 (CH₂), 105.75 (Cipso-ciclo), 153.51 (C=O-carbamato).

(3*aR*,6*S*,6*aS*)-6*a*-bencil-6-metil-3*a*,4,6,6*a*-tetrahidropirrollo[3,4-*c*]pirazol-5(3H) carboxilato de *tert*-butilo (**14c**)

El compuesto **14c** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 40 mg del compuesto **13c** (0.13 mmol), 21 mg de *N*-tosilhidrazina (0.15 mmol) y 97 mg de carbonato potásico (0.78 mmol) se obtuvieron 30 mg de un aceite incoloro tras purificación por cromatografía de columna con eluyente hexano:AcOEt 1:2 (65% de rendimiento).



Rendimiento (puro): 65%

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₈H₂₅N₃O₂

Peso molecular: 315.4100

R_f = 0.38 (Hexano:AcOEt 1:2)

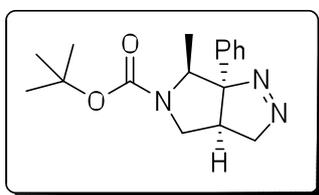
[α]_D²⁰ = -10.00 (c = 0.03, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.41 (d, J = 8, 3H, CH₃), 1.48 (s, 9H, 3CH₃-Boc), 2.39 (m, 1H, CH), 2.62 (m, 1H, CH₂), 2.93 (d, J = 16, 1H, CH₂-Bn), 3.32 (dd, J = 12, 24; 1H, CH₂), 3.45 (d, J = 16, 1H, CH₂-Bn), 3.84 (dd, J = 12, 6; 1H, CH₂), 4.14 (c, J = 8, 1H, CH), 4.30 (m, 1H, CH₂).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.98 (CH₃-Ala), 28.46 (3CH₃-Boc), 37.21 (CH), 41.93 (CH₂-Bn), 50.64 (CH₂), 61.24 (CH), 79.78 (Cipso-Boc), 81.53 (CH₂), 101.41 (Cipso-ciclo), 126.98 (CH), 128.31 (2CH), 130.04 (2CH), 135.36 (Cipso-ph), 153.45 (C=O-carbamato).

(3*aR*,6*S*,6*aS*)-6*a*-fenil-6-metil-3*a*,4,4,6*a*-tetrahidropirrololo[3,4-*c*]pirazol-5(3H) carboxilato de *tert*-butilo (**14d**)

El compuesto **14d** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 80 mg del compuesto **13d** (0.28 mmol), 38 mg de *N*-tosilhidrazina (0.30 mmol) y 0.20 g de carbonato potásico (1.68 mmol) se obtuvieron 60 mg de un aceite incoloro tras purificación por cromatografía de columna empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt 2:1 (36% de rendimiento).



Rendimiento (puro): 36%

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₇H₂₃N₃O₂

Peso molecular: 301.3834

EMAR (IE). Calculada: 228.1121 (- *t*BuO) **Experimental:** 228.1120 (- *t*BuO)

R_f= 0.76 (2:1 Hexano:AcOEt)

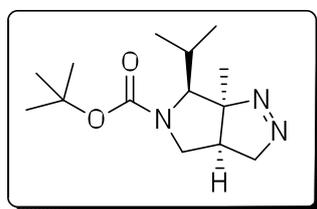
[α]_D²⁶= -250.00 (c = 0.01, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.48 (s, 9H, Boc), 1.51(d, *J* = 6, 3H, CH₃), 2.79 (m, 1H, CH), 2.83 (dd, *J* = 9, 18; 1H, CH₂), 4.05 (dd, *J* = 9, 12; 1H, CH₂), 4.27 (dd, *J* = 9, 18; 1H, CH₂), 4.47 (c, *J* = 6, 1H, CH), 4.70 (dd, *J* = 3, 18; 1H, CH₂).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.90 (CH₃-Ala), 28.46 (CH₃-Boc), 41.27 (CH), 50.91 (CH₂), 64.46 (CH), 80.04 (Cipso-Boc), 81.23 (CH₂), 105.83 (Cipso-ciclo), 125.10 (2CH), 127.83 (CH), 128.36 (Cipso-Ph), 128.84 (2CH), 153.52 (C=O-carbamato).

(3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-isopropil-6*a*-metil-3*a*,4,6,6*a*-tetrahidropirrololo[3,4-*c*]pirazol-5(3H)-carboxilato de *tert*-butilo (**14e**)

El compuesto **14e** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 0.029 g del compuesto **13e** (0.11 mmol), 0.016 g de *N*-tosilhidrazina (0.12 mmol) y 0.079 g de carbonato potásico (0.66 mmol) se obtuvieron 15 mg de un aceite incoloro tras purificación por cromatografía de columna con eluyente hexano:AcOEt 3:1 (50% de rendimiento).



Rendimiento: 50%

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₄H₂₅N₃O₂

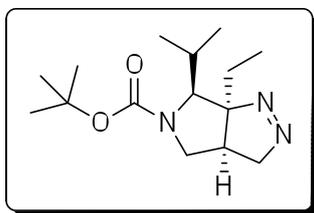
Peso molecular: 267.37

R_f= 0.29 (Hexano:AcOEt 3:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.94 (d, *J* = 6, 3H, *i*Pr-CH₃), 1.21 (d, *J* = 6, 3H, *i*Pr-CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.48 (s, 9H, Boc), 2.02 (m, 1H, *i*Pr-CH), 2.07 (ddd, *J* = 3, 9, 18; 1H, CH), 2.35 (dd, *J* = 3, 9, 1H, CH₂), 4.01 (m, 1H, CH), 4.09 (m, 1H, CH₂), 4.15 (dd, *J* = 9, 18; 1H, CH₂), 4.52 (dd, *J* = 3, 18; 1H, CH₂).

(3a*R*,6*S*,6a*S*)-6a-etil-6-isopropil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirazol-5(3H) carboxilato de *tert*-butilo (**14f**)

El compuesto **14f** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 0.11 g del compuesto **13f** (0.42 mmol), 58 mg de *N*-tosilhidrazina (0.46 mmol) y 0.30 g de carbonato potásico (2.52 mmol) se obtuvieron 28 mg de un aceite incoloro tras purificación por cromatografía de columna empleando como eluyente hexano:AcOEt 6:1 (24% de rendimiento).



Rendimiento: 24 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₅H₂₇N₃O₂

Peso molecular: 281.39

R_f= 0.28 (Hexano/AcOEt 6:1)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.79 (d, *J* = 6, 3H, *i*Pr-CH₃), 1.02 (d, *J* = 6, 3H, *i*Pr-CH₃), 1.10 (t, *J* = 6, 3H, CH₃-Et), 1.46 (s, 9H, Boc), 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.60 (m, 1H, *i*Pr-CH), 2.19 (m, 1H, CH), 2.54 (m, 2H, CH₂-Et), 2.57 (m, 1H, CH₂), 3.72 (m, 1H, CH₂), 3.98 (d, 1H, *J* = 6, N-CH), 4.30 (m, 1H, CH₂), 5.05 (m, 1H, CH₂).

IV. Conclusiones

- Se ha desarrollado un proceso de cicloadición *one-pot* 1,3-dipolar intramolecular en ausencia de metal y de gran simplicidad operacional.
- Se han obtenido biciclos nitrogenados pirrolo[3,4-*c*]pirazoles de forma diastereoselectiva con potencial interés biológico.
- Se ha conseguido justificar la estereoquímica final de los productos de la cicloadición combinando estudios de modelización molecular y de RMN mono y bidimensional.

V. Bibliografía

- ¹ Woodward, R. B.; Hoffmann R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781–853.
- ² Inagaki, S.; Fujimoto, H.; Fukui, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4693–4701.
- ³ Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3.
- ⁴ Kumar, S.; Bawa, S.; Drabu, S.; Kumar, R.; Gupta, H. *Recent. Pat. on Antiinfect. Drug Discov.* **2009**, *4*, 154-163.
- ⁵ a) Li, H.; Hong, Y.; Nukui, S.; Lou, J.; Johnson, S.; Scales, S.; Botrous, I.; Tompkins, E.; Yin, C.; Zhou, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 584-587. b) Shi, J.; Xu, G.; Zhu, W.; Ye, H.; Yang, S.; Luo, Y.; Han, J.; Yang, J.; Li, R.; Wei, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4273-4278. c) Guo C.; Dong, L.; Marakovits, J.; Kephart, S. *Tetr. Lett.* **2011**, *52*, 1692-1696.
- ⁶ E. S. Al-Abdullah. *Molecules*, **2011**, *16*, 3410-3419.
- ⁷ a) Lévai, A. *Chem. Heter. Comp.* **1997**, *33*, 6. b) Fischer, E.; Knövenagel, O. *Ann.* **1887**, *239*, 194. c) Auwers, K. V.; Miiller, K.; *Ber.*, **1908**, *41*, 4230 d) Auwers, K. V.; Kreuder, A. *Berichte*, **1925**, *58*, 1974.
- ⁸ Pechmann H. *V. Berichte*, **1894**, *27*, 1890.
- ⁹ a) Kamecki, J.; Perka, W.; Pijewska, L. *Polish J. Chem.* **1985**, *59*, 285. b) Pijewska, L.; Kamecki, J.; Perka-Karolczak, W. *Pharm.* **1993**, *48*, 254.
- ¹⁰ a) Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863–909. b) Barash, F. J. L.; Walborsky, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1514-15
- ¹¹ Padwa, A.; Ku, H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3756.
- ¹² a) Taber, D.F.; Guo, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9479–9481. b) Taber, D.; Guo, P.; Guo, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11179-11182.
- ¹³ Barluenga, J.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7486-7500.
- ¹⁴ Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 494.
- ¹⁵ Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4993.
- ¹⁶ Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5950-5952.
- ¹⁷ Barluenga, J.; Quiñones, N.; Tomás-Gamasa, M.; Cabal, M.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2312–2317.
- ¹⁸ a) Vallee, E.; Loemba, F.; Etheve-Quelquejeu, M.; Valéry, J-M. *Tetr. Lett.* **2006**, *47*, 2191-2195. b) Fukuyama, T.; Kan, T. *Chem. Commun.* **2004**, 353-359. c) Di Giola, M-

- L.; Leggio, A.; Le Pera, A.; Liguori, A.; Napoli, A.; Siciliano, C. Sindona, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7416-7421.
- ¹⁹ Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735-4740
- ²⁰ Fukuyama, T.; Cheung, M.; Jow, C-K.; Hidai, Y.; Kan, T. *Tetr. Lett.* **1997**, *38*, 5831-5834.
- ²¹ Reichwein, J.F.; Liskamp, R.M.J. *Tetr. Lett.* **1998**, *39*, 1243-1246.
- ²² Kim, M-S.; Mi Choi, Y.; An, D-K. *Tetr. Lett.* **2007**, *48*, 5061-5064.
- ²³ Schreiber, S.L.; Meyer, S.D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549-7552.
- ²⁴ Ookawa, A.; Soai, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1987**, *7*, 1465-1471.
- ²⁵ (a) Moisan, L.; Thuéry, P.; Nicolas, M.; Doris, E.; Rousseau, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5334-5336. (b) Barluenga, J.; Escribano, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6856-6859.
- ²⁶ Moisan, L.; Thuéry, P.; Nicolas, M.; Doris, E.; Rousseau, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5334-5336.
- ²⁷ Gaussian 09, Revision **A.1**, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- ²⁸ <http://www.jmol.org/>
- ²⁹ a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652. b) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100. c) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.