



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

Estudio de las adiciones estereoselectivas de *trans*- γ -hidroxienonas a *N*-Boc-cetiminas derivadas de pirazolin-4,5-dionas promovidas por escuaramidas quirales

Autora: Laura Sanz Gutiérrez

Tutoras: Alicia Maestro Fernández

Marta Gil Ordóñez

RESUMEN

Los organocatalizadores son un grupo de moléculas que, sin la presencia de metales de transición, son capaces de facilitar una gran variedad de reacciones orgánicas. Su estudio ha cobrado gran relevancia en la química sintética del siglo XXI. Sus buenos resultados en la aplicación a la síntesis estereoselectiva de compuestos quirales los hace especialmente interesantes. Por otro lado, dentro del mundo de los sistemas heterocíclicos, destacan los pirazoles, sobre todo, es interesante la síntesis asimétrica de pirazonas con un centro espirocíclico cuaternario en posición C4, porque en ellas se combinan sus ya bien conocidas propiedades biológicas, con la rigidez del esqueleto presente en los espirocompuestos.

En este Trabajo de Fin de Grado se ha continuado con la investigación iniciada en proyectos anteriores, para avanzar en el estudio de la capacidad catalítica de tioureas y esquaramidas bifuncionales en reacciones enantioselectivas. Para ello se ha realizado la síntesis de N-Boc cetiminas derivadas de pirazolin-4,5 dionas y trans- γ -hidroxienonas, productos de partida, para después evaluar la importancia de los diferentes sustituyentes presentes en los reactivos de adición de hidroxienonas a las N-Boc cetiminas, para el rendimiento y diastereoselectividad de los compuestos espirocíclicos deseados.

ABSTRACT

Organocatalysts are a group of molecules that, without the presence of transition metals, are capable of facilitating a wide variety of organic reactions. Their study has become very relevant in synthetic chemistry in the 21st century. Their good results in the application to the stereoselective synthesis of chiral compounds make them particularly interesting. On the other hand, in the world of heterocyclic systems, pyrazoles stand out, above all, the asymmetric synthesis of pyrazolones with a quaternary spirocyclic center at C4 is interesting, because they combine the already well-known biological properties with the rigidity of the skeleton present in the spirocompounds.

In this Final Degree Project we have continued with the research initiated in previous projects, to advance in the study of the catalytic capacity of bifunctional thioureas and scharamides in enantioselective reactions. For that purpose the synthesis of N-Boc ketimines derived from pyrazoline-4,5 diones and trans- γ -hydroxyenones, starting products, has been carried out, in order to evaluate the importance of the different substituents present in the hydroxyenone addition reagents to N-Boc ketimines, for the yield and diastereoselectivity of the desired spirocyclic compounds.

ABREVIATURAS

Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Cat	Catalizador
DCM	Diclorometano
DMF	<i>N,N</i> Dimetilformamida
Dr	Relación diastereoisomérica
Ee	Exceso enantiomérico
Equiv	Equivalentes
Er	Relación enantiomérica
HPLC	High performance liquid chromatography
IR	Infrarrojo
RMN	Resonancia magnética nuclear
ta	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Thin-layer chromatography
Tol	Tolueno
tR	Tiempo de retención

ÍNDICE

RESUMEN	III
ABSTRACT	V
ABREVIATURAS.....	VII
ÍNDICE.....	IX
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	1
OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	6
RESULTADOS OBTENIDOS Y DISCUSIÓN	8
EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS	20
CONCLUSIONES	42
BIBLIOGRAFÍA.....	43
ÍNDICE DE FIGURAS	45
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	46
ANEXO	48

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

La síntesis enantioselectiva de compuestos orgánicos quirales continúa siendo una de las dianas indiscutibles a las que se dirige la investigación debido a la creciente demanda de productos enantiopuros por parte de sectores de la industria química, tales como el farmacéutico y agroquímico, así como para el progreso de la ciencia de materiales. La catálisis asimétrica es una de las estrategias de mayor relevancia para conseguir este objetivo de modo que resulta imprescindible desarrollar nuevos protocolos que sean cada vez más eficaces y sostenibles.

Después de dos décadas de investigación, la organocatálisis¹ se constituye como el tercer pilar sobre el que se apoya la catálisis asimétrica, en igualdad de condiciones que los más tradicionales basados en el uso de complejos de metales de transición o de enzimas. Evidencia de ello es la concesión del Premio Nobel de Química 2021² a Benjamin List y David W. C. MacMillan por desarrollar “*an ingenious tool for building molecules*”. En numerosas ocasiones, el uso de estas sencillas moléculas quirales desencadena procesos enantioselectivos con claras ventajas medioambientales y económicas. Se han diseñado organocatalizadores que basan su actividad catalítica en interacciones covalentes³ con el sustrato, pero también son muy relevantes aquellos otros que lo activan mediante la formación de enlaces de hidrógeno,⁴ habiéndose preparado derivados de ácido fosfórico,⁵ guanidinas,⁶ escuaramidas⁷ y ureas/tioureas,⁸ capaces de promover transformaciones enantioselectivas con excelente discriminación estérica (Figura 1).

¹ Reviews recientes: (a) M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390. (b) P. Chauhan, U. Kaya, D. Enders *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 888. (c) J. Liu, L. Wang *Synthesis* **2017**, *49*, 960.

² <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/press-release/>

³ Reviews generales: (a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. (b) A. Dondoni, A. Massi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638. (c) P. Melchiorre *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748. (d) M. C. Holland, R. Gilmour *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3862.

⁴ M. J. Ajitha, K. -W. Huang *Synthesis* **2016**, *48*, 3449.

⁵ D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047.

⁶ S. Dong, X. Feng, X. Liu *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8525.

⁷ (a) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253. (b) B. -L. Zhao, J. -H. Li, D. -M. Du *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 994.

⁸ (a) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051. (b) X. Fanga, C. -J. Wang *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185.

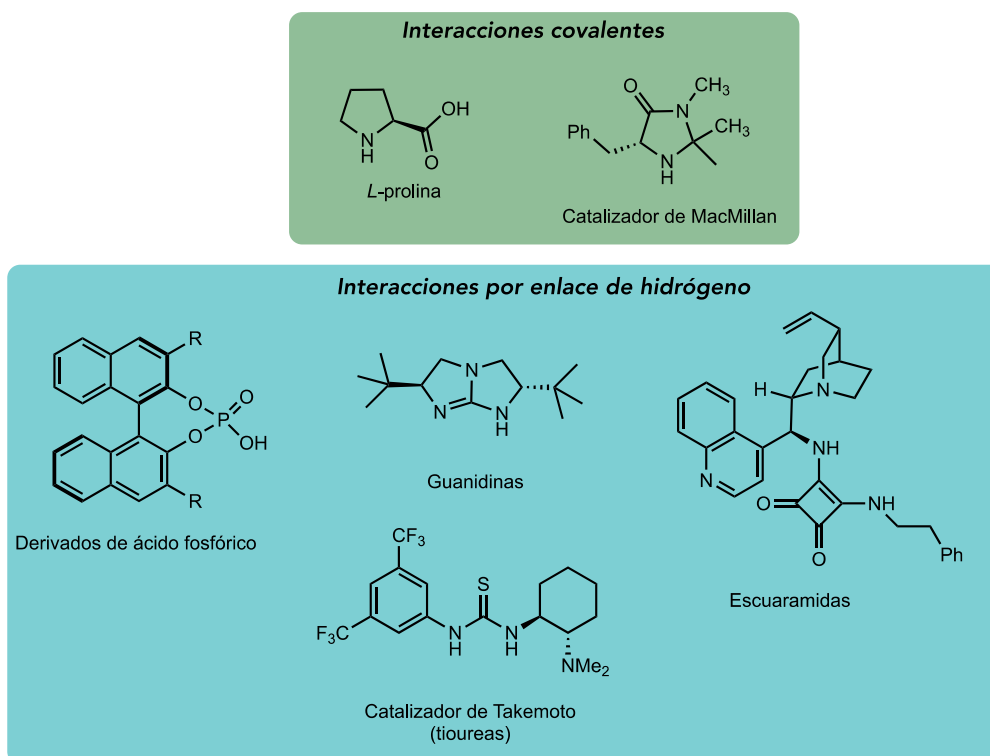


Figura 1. Ejemplos de organocatalizadores quirales.

Desde hace años, el grupo de investigación reconocido SyntACat en el que se ha realizado este Trabajo Fin de Grado, utiliza la organocatálisis asimétrica como herramienta para diseñar nuevas metodologías que permitan preparar compuestos quirales de interés en su forma enantioméricamente pura. Por ejemplo, se han preparado amino tioureas derivadas de aminoácidos naturales⁹ que empleadas en diferentes reacciones de adición conjugada proporcionan excelentes rendimientos y enantioselectividades.¹⁰ Más recientemente, se ha estudiado también el anclaje de estos catalizadores sobre soportes de diferente naturaleza para facilitar su recuperación del medio de reacción y mejorar la sostenibilidad de los procesos.¹¹

Dentro del exclusivo mundo de los sistemas heterocíclicos destaca el anillo de pirazol, un heterociclo de cinco eslabones con dos átomos de nitrógeno adyacentes. Los pirazoles no sólo desempeñan un

⁹ J. M. Andrés, R. Manzano, R. Pedrosa *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.

¹⁰ (a) R. Manzano, J. M. Andrés, M. D. Muruzábal, R. Pedrosa *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5417. (b) R. Manzano, J. M. Andrés, M. D. Muruzábal, R. Pedrosa *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3364. (c) R. Manzano, J. M. Andrés, R. Álvarez, M. D. Muruzábal, A. Rodríguez de Lera, R. Pedrosa *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5931.

¹¹ (a) P. Rodríguez-Ferrer, M. Sanz-Novo, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3645. (b) M. Rodríguez-Rodríguez, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2744. (c) R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado *Green Chem.* **2015**, *17*, 2217. (d) J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, R. Pedrosa *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5546. (e) J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, I. Valencia, R. Pedrosa *ACS Omega* **2018**, *3*, 16591. (f) J. M. Andrés, M. González, A. Maestro, D. Naharro, R. Pedrosa *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2683.

prominente papel en materiales y química de coordinación, sino que algunos de sus derivados, como por ejemplo ocurre con los de pirazol-3-ona también muestran un amplio espectro de potentes actividades biológicas y farmacológicas.¹² En particular, es interesante la síntesis asimétrica de pirazonas con un centro espirocíclico cuaternario en la posición C4 porque en ellas se combinan las ya bien conocidas propiedades biológicas, con la rigidez del esqueleto presente en los espiro-compuestos¹³ (Figura 2).

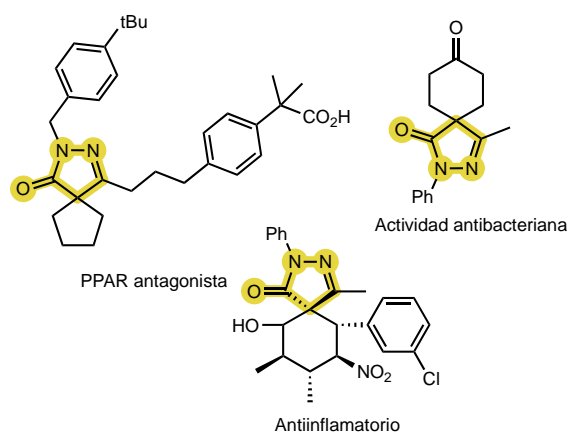


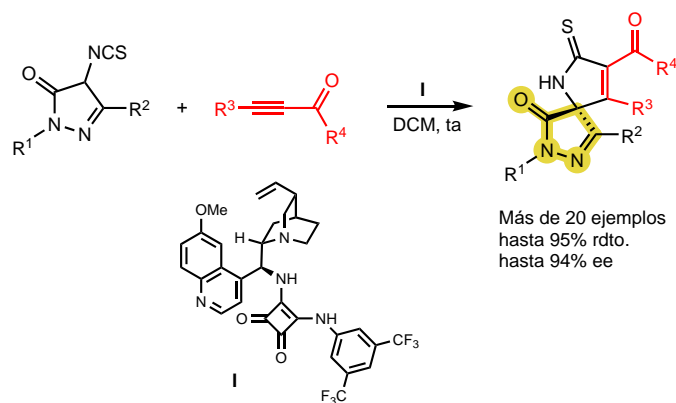
Figura 2. Espiro-pirazonas biológicamente activas con un centro cuaternario en la posición C4.

En los últimos años se han desarrollado algunas estrategias organocatalíticas que preparan espiro-pirazonas con un heteroátomo incorporado en el espirocentro quiral. Este es el caso del grupo de Wang que usa tioureas y escuaramidas derivadas de quinina para preparar 4-*N*-4-espiropirazonas a partir de 4-isotiocianato pirazonas¹⁴ (Esquema 1).

¹² (a) S. R. Mandha, S. Siliveri, M. Alla, V. R. Bommena, M. R.; Bommineni, B. Balasubramanian *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5272. (b) “Dipyrona”. Martindale: The Complete Drug Reference, ed. A. Brayfield, Pharmaceutical Press, 2014. (c) G. Varvounis *Adv. Heterocycl. Chem.* **2009**, *98*, 143. (d) W. Ji Yuan, T. Yasuhara, T. Shingo, K. Muraoka, T. Agari, M. Kameda, T. Uozumi, N. Tajiri, T. Morimoto, M. Jing, T. Baba, F. Wang, H. Leung, T. Matsui, Y. Miyoshi, I. Date *BMC Neurosci.* **2008**, *9*, 75. (e) H. Yoshida, H. Yanai, Y. Namiki, K. Fukatsu-Sasaki, N. Furutani, N. Tada *CNS Drug Rev.* **2006**, *12*, 9. (f) T. Watanabe, K. Tanaka, K. Watanabe, Y. Takamatsu, A. Tobe *Yakugaku Zasshi* **2004**, *124*, 99.

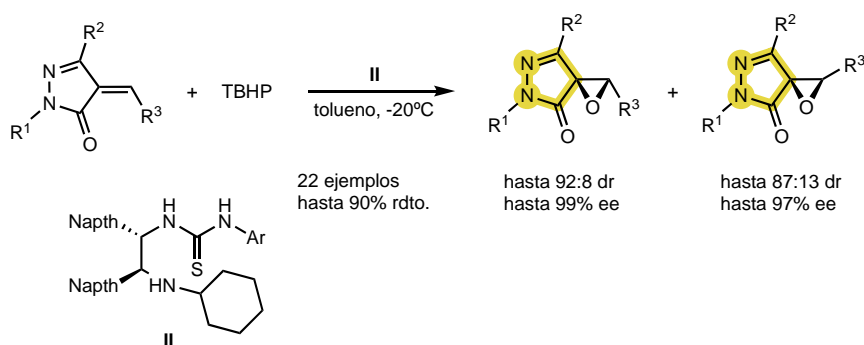
¹³ (a) N. S. Stock, A. C. -Y. Chen, Y. M. Bravo, J. D. Jacintho, Y. Truong, US 20180079745A1, 2018. (b) Y. Zhang, S. Wu, S. Wang, K. Fang, G. Dong, N. Liu, Z. Miao, J. Yao, J. Li, W. Zhang, C. Sheng, W. Wang *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2030. (c) B. Han, S. Xu, P. Wang, CN Patent CN104610148, 2015. (d) P. S. Silaychev, V. O. Filimonov, A. N. Maslivets, R. R. Makhmudov, Patent, RU2577528, 2014. (e) M. S. Chande, P. A. Barve, V. Suryanarayan *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 49.

¹⁴ W. Wang, S. Wei, X. Bao, S. Nawaz, J. Qu, B. Wang *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1145.



Esquema 1. Anulación [3+2] asimétrica catalizada por una escuaramida derivada de quinina.

Tampoco existen demasiados ejemplos que describan la síntesis de pirazolonas espirocíclicas quirales con un átomo de oxígeno presente en C4.¹⁵ Uno de ellos se muestra en el Esquema 2, en el que la epoxidación diastereodivergente y enantioselectiva de pirazolonas insaturadas proporciona *trans*- y *cis*-espiropirazolón epóxidos usando amino tioureas como catalizadores.^{15a}

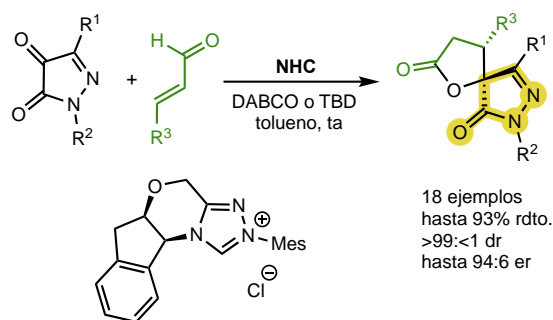


Esquema 2. Epoxidación diastereoselectiva de pirazolonas insaturadas.

Recientemente, nuestro grupo ha descrito la primera síntesis asimétrica de espiropirazolón γ -butirolactonas a partir de pirazol-4,5-dionas y enales mediante una anulación [3+2] catalizada por carbenos *N*-heterocíclicos quirales¹⁶ (Esquema 3).

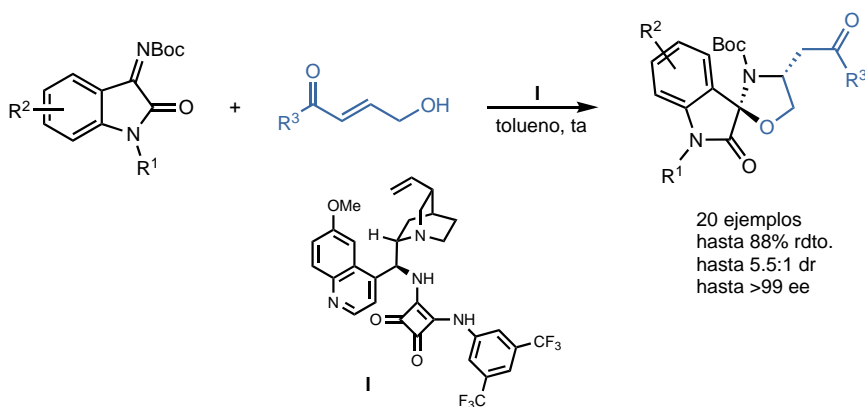
¹⁵ (a) S. Meninno, A. Roselli, A. Capobianco, J. Overgaard, A. Lattanzi *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5030. (b) M. -M. Chu, S. -S. Qi, Y. -F. Wang, B. Wang, Z. -H. Jiang, D. -Q. Xu, Z. -Y. Xu *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1977. (c) J. Zhou, W. -J. Huang, G. -F. Jiang *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1158.

¹⁶ M. Gil-Ordóñez, A. Maestro, P. Ortega, P. G. Jambrina, J. M. Andrés *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 420.



Esquema 3. Anulación [3+2] asimétrica entre pirazol-4,5-dionas y enales catalizada por carbenos N-heterocíclicos.

Después de revisar la bibliografía no se ha encontrado ningún ejemplo que describa la síntesis organocatalizada de espiro-pirazonas con un estereocentro en la posición C4 y dos heteroátomos adyacentes. Tan solo se dispone del trabajo desarrollado por Pan y col.¹⁷ que describe la primera síntesis asimétrica organocatalizada de espiro-oxindol oxazolidinas mediante un proceso dominó que se produce entre *N*-Boc-cetiminas derivadas de isatina y γ -hidroxienonas. El catalizador más eficiente para esta reacción es una escuaramida bifuncional derivada de quinina.



Esquema 4. Síntesis estereoselectiva de espiro-oxindol oxazolidinas mediante organocatálisis.

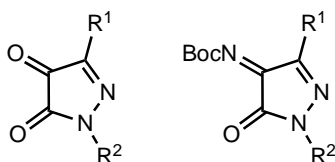
¹⁷ C. Parida, B. Mondal, A. Ghosh, S. Pan *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13082.

OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

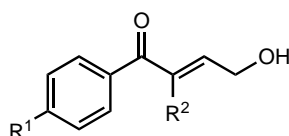
El trabajo realizado en este TFG se ha desarrollado dentro del Grupo de Investigación Reconocido SyntACat. Desde hace años este grupo dedica su investigación a estudiar el comportamiento de organocatalizadores bifuncionales quirales en procesos estereoselectivos de interés, los cuales permitan obtener, mediante procesos químicos más sostenibles, compuestos quirales de relevancia por su interés biológico y farmacológico.

En este contexto, para este proyecto se establece como objetivo principal **completar el estudio de la síntesis estereoselectiva de espiropirazonas quirales mediante la adición de *trans*- γ -hidroxienonas a *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazol-4,5-dionas gracias a la catálisis con escuaramidas y tioureas quirales**. Para llevarlo a cabo se plantea el siguiente plan de trabajo:

1. **Síntesis de pirazol-4,5-dionas iniciales y de sus *N*-Boc cetiminas derivadas**. Para ello se lleva a cabo una secuencia de síntesis descrita en bibliografía a partir de pirazonas adecuadamente sustituidas.

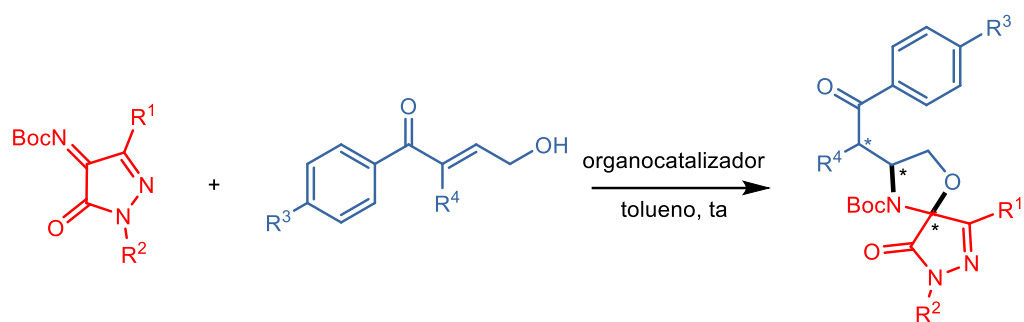


2. **Síntesis de *trans*- γ -hidroxienonas**. Para preparar estos reactivos se parte de las correspondientes α -bromo acetofenonas pertinentes y, a través de una secuencia de varios pasos, se llega a los productos deseados.



3. **Completar el estudio de la adición estereoselectiva de *trans*- γ -hidroxienonas a *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazol-4,5-dionas**. Teniendo establecidas unas condiciones de

reacción previamente optimizadas, se llevan a cabo diversas reacciones con el fin de determinar cómo afecta la naturaleza de las dos especies reaccionantes, pirazolidiona e hidroxienona, al rendimiento y estereoselectividad del proceso catalizado

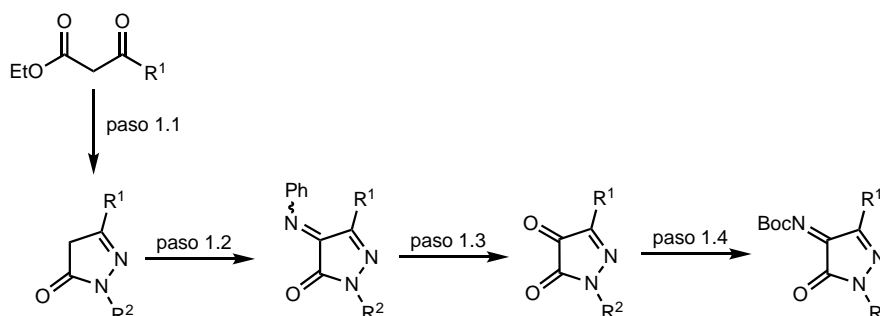


RESULTADOS OBTENIDOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos del trabajo experimental realizado durante este Trabajo Fin de Grado, así como su discusión, se van a presentar de acuerdo con el plan de trabajo establecido e indicado previamente en la memoria.

1. Síntesis de pirazol-4,5-dionas iniciales y de sus *N*-Boc cetiminas derivadas.

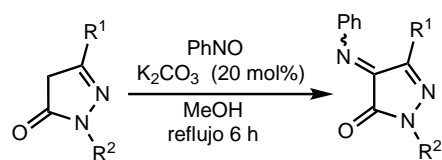
Las pirazol-4,5-dionas y sus *N*-Boc-cetiminas derivadas que se han usado como reactivos iniciales en este trabajo, se preparan a través de una síntesis consistente en varias etapas y descrita en bibliografía.¹⁸ La secuencia completa se representa en el Esquema 5.



Esquema 5. Esquema general de preparación de N-Boc cetiminas.

El primer paso 1.1, había sido realizado previamente en el laboratorio de manera que el trabajo realmente comienza con la transformación 1.2, es decir, con la conversión de las pirazolonas 2,5-disustituidas **1a-d** en sus *N*-fenil cetiminas derivadas, compuestos **2a-d** (Esquema 6). Estos intermedios se obtienen de la reacción de oxidación de las pirazolonas con nitrosobenceno en medio básico de carbonato potásico. Se emplea metanol como disolvente y la reacción necesita 6 horas de reflujo. Cuando la reacción ha terminado es necesario eliminar el metanol de la mezcla de reacción para poder, posteriormente, disolver el compuesto en acetato de etilo y hacer una extracción con agua. Este proceso es complicado ya que las fases no se separan bien y adquieren colores semejantes.

¹⁸ P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050.



- | | | | |
|-----------|---|-----------|--|
| 1a | R ¹ = Me, R ² = Ph | 2a | R ¹ = Me, R ² = Ph, 87% |
| 1b | R ¹ = Me, R ² = <i>p</i> ClPh | 2b | R ¹ = Me, R ² = <i>p</i> ClPh, 99% |
| 1c | R ¹ = Me, R ² = <i>p</i> CH ₃ Ph | 2c | R ¹ = Me, R ² = <i>p</i> CH ₃ Ph, 37% |
| 1d | R ¹ = Ph, R ² = Ph | 2d | R ¹ = Ph, R ² = Ph, 67% |

Esquema 6. Preparación de N-fenil cetiminas **2a-d**.

A pesar de la dificultad en la extracción, los rendimientos obtenidos son muy buenos en el caso de los compuestos **2a** y **2b**, bueno en el caso de **2d** (67%) y moderado para **2c**. Las iminas se obtienen con suficiente pureza, tal y como demuestran sus espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón, como para no tener que realizar una columna previa al siguiente paso. Todas son sólidas de color rojo oscuro.

El mecanismo para esta reacción de oxiaminación se indica en la Figura 3. Comienza con el ataque nucleofílico del tautómero enólico más estable de la pirazolona inicial a nitrosobenceno. Varios equilibrios ácido-base consecutivos proporcionan la fenil imina correspondiente.

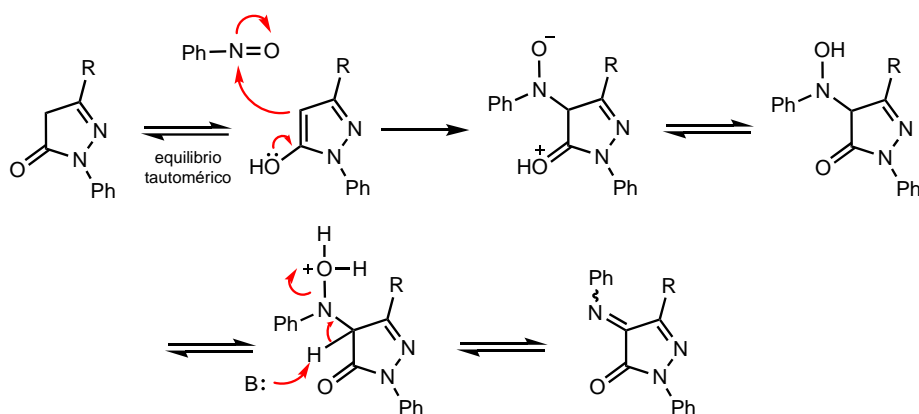
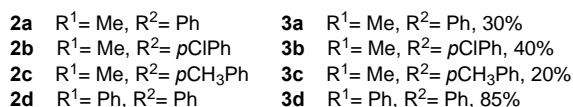
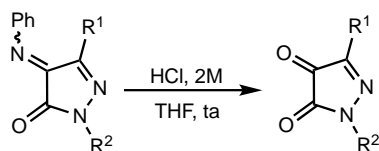


Figura 3. Mecanismo de la reacción de oxiaminación con nitrosobenceno.

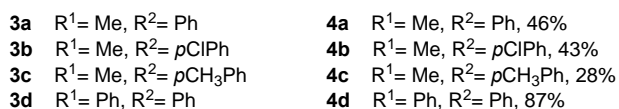
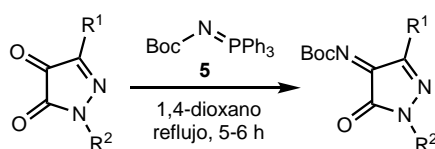
El siguiente paso, paso 1.3, consiste en la hidrólisis ácida de las N-fenil cetiminas **2a-d** mediante la adición de una disolución acuosa 2M de HCl en THF a temperatura ambiente (Esquema 7). La reacción dura 24 horas. Cuando ha terminado se realiza una extracción con varias porciones de diclorometano.



Esquema 7. Preparación de las pirazoldionas **3a-d**.

En este caso se obtienen rendimientos peores de lo esperado para las dionas **3a**, **3b**, y **3c**. Sin embargo, el resultado de la reacción es muy bueno para la diona difenil sustituida **3d**. Será adecuado repetir estas reacciones para mejorar los resultados. Los rendimientos referidos se calculan después de la purificación de los compuestos por cromatografía en columna gel de sílice utilizando mezclas de acetato de etilo y hexano como eluyente. En el caso de **3a**, **3b** y **3d** se utiliza una mezcla de acetato de etilo/hexano en proporción 1:2. Sin embargo, para **3c** es necesario trabajar con una mezcla 1:4 seguida de una polarización a 1:1. Todos los compuestos obtenidos son sólidos de color rojo oscuro.

A continuación, las pirazoldionas preparadas anteriormente se transforman en sus *N*-Boc cetiminas derivadas en el paso 1.4, compuestos **4a-d**, por reacción con el iminofosforano **5** a reflujo de 1,4-dioxano, a través de una reacción aza-Wittig (Esquema 8) cuyo mecanismo se detalla en la Figura 4.



Esquema 8. Preparación de las *N*-Boc-cetiminas **4a-d**.

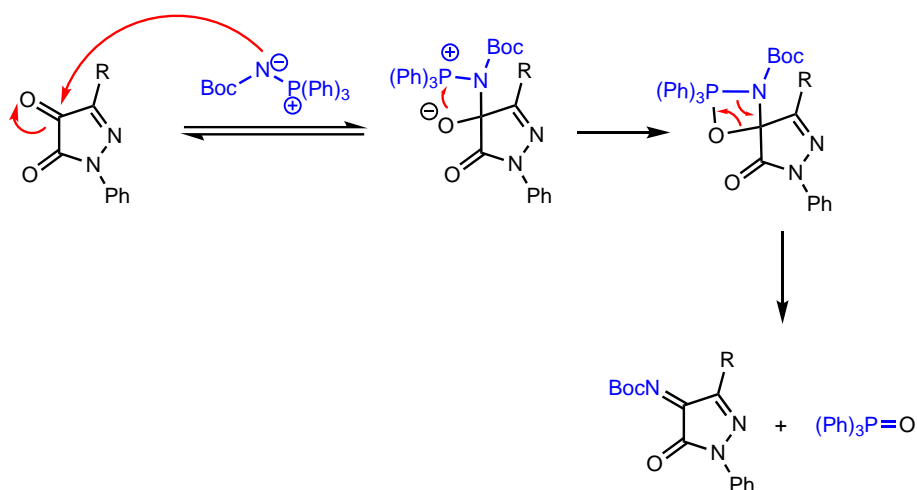


Figura 4. Mecanismo de reacción aza-Wittig.

Nuevamente la pirazolona **3c** es la que proporciona en su reacción con **5** el rendimiento más bajo, un 28%. Las iminas **4a** y **4b** se obtienen con rendimiento moderado, 46% y 43% respectivamente y de nuevo la **4d** se obtiene con un rendimiento excelente. Todas las iminas deben ser purificadas por cromatografía en columna gel de sílice utilizando mezclas acetato de etilo y hexano como eluyente.

El reactivo **5** usado en la reacción aza-Wittig no es comercial. Para su preparación se sigue una transformación en dos etapas.¹⁹ En primer lugar, se produce la reacción entre hidrazino carboxilato de *terc*-butilo y nitrito de sodio en medio ácido, que proporciona una azida intermedia que no se aísla. A continuación, se lleva a cabo la adición de trifenil fosfina que conduce, después de la eliminación de nitrógeno, al compuesto final esperado (Figura 5).

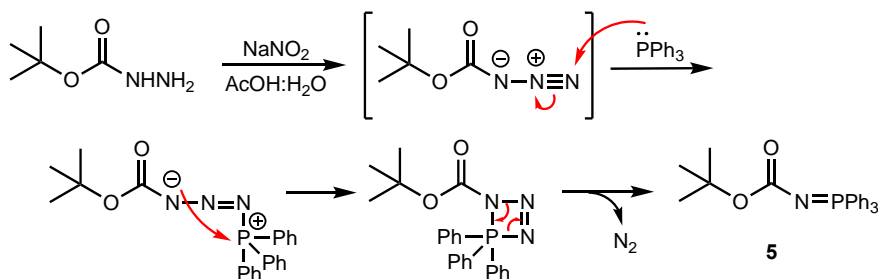
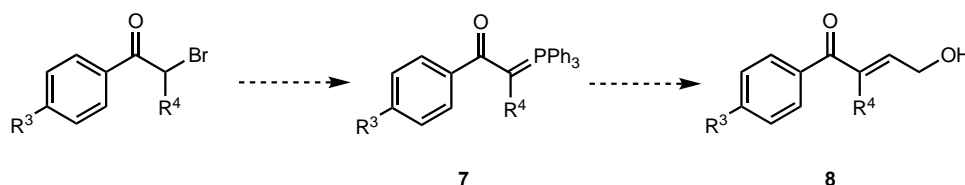


Figura 5. Preparación del iminofosforano **5**.

¹⁹ C. D. G. da Silva, R. Katla, B. F. dos Santos, J. M. C. Tavares Junior, T. B. Albuquerque, V. L. Kupfer, A. W. Rinaldi, N. L. C. Domingues, *Synthesis* **2019**, 51, 4014.

2. Preparación de *trans*- γ -hidroxienonas iniciales.

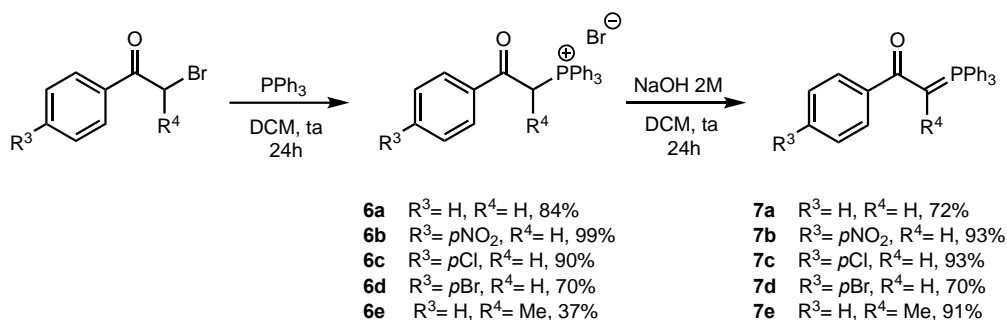
En el Esquema 9 que aparece a continuación, se muestra la ruta de síntesis general que se ha utilizado para preparar *trans*- γ -hidroxienonas, compuestos **8a-f**, las cuales son necesarias para poder estudiar las reacciones organocatalizadas planteadas para este trabajo.



Esquema 9. Esquema general de preparación de *trans*- γ -hidroxienonas.

2.1 Síntesis de iluros de fósforo **7a-e**.

A partir de α -bromo acetofenonas comerciales, diferentemente sustituidas, se obtienen los iluros de fósforo **7a-e** de acuerdo al procedimiento descrito por Benaglia y col.²⁰



Esquema 10. Síntesis de iluros de fósforo estabilizados **7a-e**.

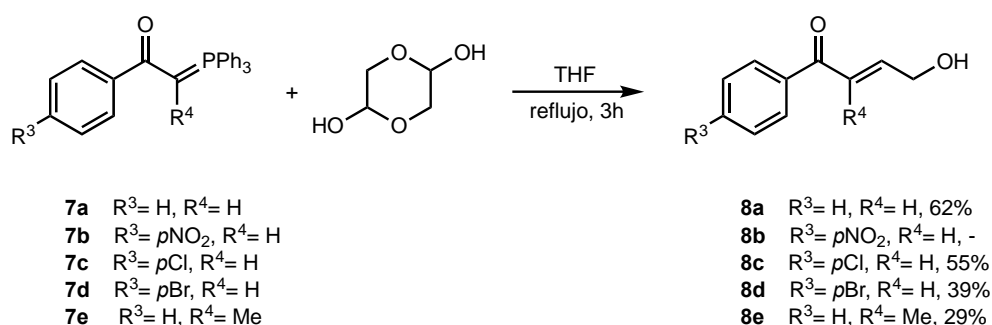
Se comienza con la reacción de sustitución de las α -bromo cetonas con trifetilfosfina para obtener las sales de trifetilfosfonio **6a-e**. Se utiliza diclorometano como disolvente y la reacción necesita 24 horas de agitación a temperatura ambiente. Las sales de fosfonio se obtienen como sólidos ligeramente amarillentos, con rendimientos muy elevados en todos los casos salvo con **6e** con la que se obtiene un resultado moderado. Su pureza es elevada de modo que se pueden usar en el siguiente paso sin necesidad de llevar a cabo ninguna purificación adicional.

²⁰ F. Medici, S. Resta, P. Presenti, L. Caruso, A. Puglisi, L. Raimondi, S. Rossi, M. Benaglia *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *138*, 4521.

A continuación, estas sales de fosonio intermedias se convierten en los alquilidén fosforanos correspondientes por reacción con hidróxido de sodio en diclorometano. Tras 24 horas a temperatura ambiente, la masa de reacción se pasa a un embudo de decantación, se añade acetato de etilo y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Después del trabajo habitual de extracción se llega a los productos finales con rendimientos excelentes en todos los casos sin que sea necesaria la purificación adicional antes del siguiente paso salvo con el iluro **7e**. En este caso se requiere la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo y hexano 1:5 como eluyente.

2.2 Preparación de *trans*- γ -hidroxienonas.

Una vez preparados los iluros de fósforo, su reacción con glicol aldehído permite transformarlos en las *trans*- γ -hidroxienonas **8**. Se usa THF como disolvente y la reacción necesita 3 horas a reflujo para completarse. Este procedimiento se encuentra descrito en bibliografía.²¹



Esquema 11. Síntesis de *trans*- γ -hidroxienonas por reacción con glicol aldehído.

En general puede decirse que esta reacción no proporciona buenos rendimientos. Salvo en el caso de las hidroxienonas **8a** y **8c**, con las que se llega al 62 y 55%, respectivamente, en el resto de los casos y con independencia de la naturaleza de los sustituyentes R³ y R⁴, los rendimientos son bajos. Por bibliografía se sabe que estos derivados son inestables y deben ser usados inmediatamente después de su preparación. Por tanto es posible que su manipulación, la cual incluye purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, sea una de las causas que explique los bajos rendimientos conseguidos.

²¹ Y. Liu, J. Ao, S. Paladhi, C. Eui Song, H. Yan *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16486.

Es importante destacar que cuando se hace reaccionar el iluro de fósforo estabilizado **7b**, en el que está presente un anillo de benceno *p*-nitro sustituido, con el dímero del glicol aldehído, no se detecta en la masa de reacción ni el compuesto final buscado ni tampoco el alquilidén fosforano inicial.

3. Adición estereoselectiva de *trans*- γ -hidroxienonas a *N*-Boc-cetiminas derivadas de pirazol-4,5-dionas.

Antes de comenzar con la presentación de los resultados experimentales obtenidos en el trabajo es necesario indicar brevemente en qué se basa la actividad catalítica de los organocatalizadores empleados.

De forma general puede decirse que existen tres modos posibles de activación que explican la organocatálisis bifuncional con tioureas (o escuaramidas)/amina terciaria como las empleadas en este trabajo (Figura 6).²² En cualquiera de los tres modelos propuestos, se produce la doble activación del nucleófilo y electrófilo participantes en la reacción, mediante enlaces de hidrógeno establecidos con la unidad de tiourea (o escuaramida) y la amina terciaria presente en el catalizador.

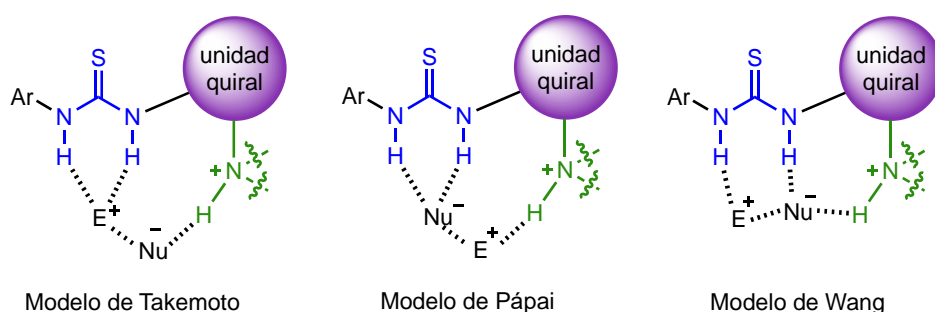
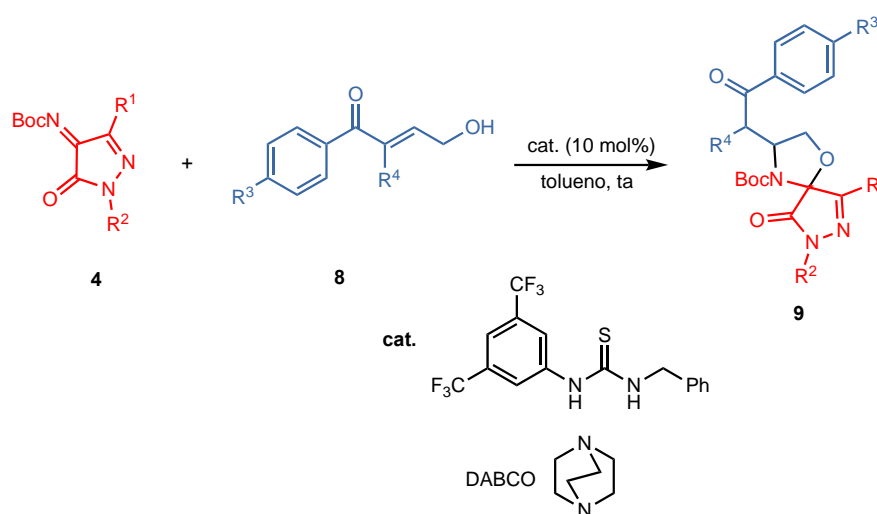


Figura 6. Modos de activación propuestos para la catálisis con tioureas/escuaramidas bifuncionales.

²² (a) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119. (b) A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151. (c) J. -L. Zhu, Y. Zhang, C. Liu, A. -M. Zheng, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *77*, 9813.

3.1. Preparación de racematos.

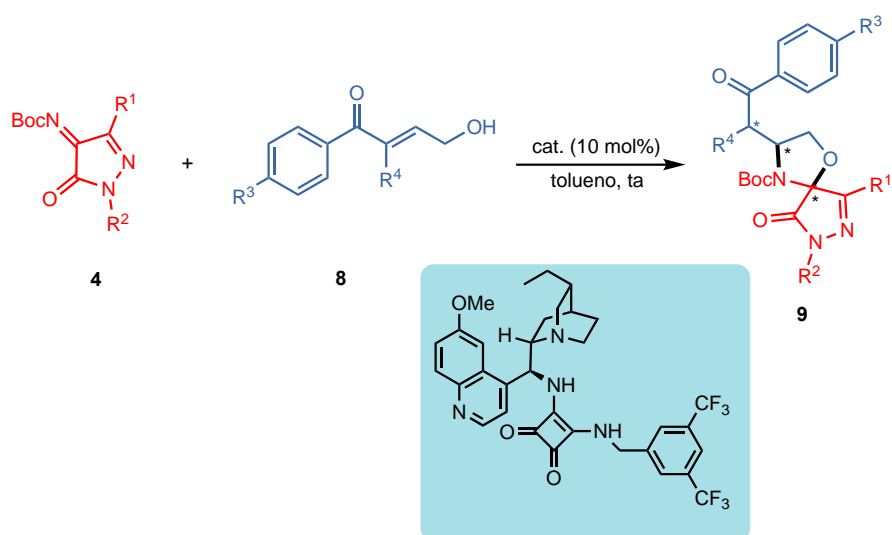
En este Trabajo Fin de Grado se utiliza la técnica experimental de HPLC con columna de relleno quiral para llevar a cabo la determinación de los excesos diastereo- y enantioméricos. Para ello es necesario primeramente llevar a cabo la síntesis de los productos de adición correspondientes en forma racémica, los cuales servirán después como patrones de referencia. Por ello se hacen reaccionar las diferentes *trans*- γ -hidroxienonas **8** con las *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazoldionas diferentemente sustituidas **4**, en presencia de una tiourea aquiral o una base aquiral como DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) según sea necesario.



Esquema 12. Preparación de pirazolonas espirocíclicas racémicas.

3.2. Adición estereoselectiva de *trans*- γ -hidroxienonas a *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazol-4,5-dionas.

En este Trabajo de Fin de Grado se plantea estudiar la reacción de adición estereoselectiva de *trans*- γ -hidroxienonas a *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazol-4,5-dionas y de este modo preparar derivados espirocíclicos de pirazolona tal y como se recoge en el esquema siguiente, Esquema 13. Anteriormente, en el grupo de investigación ya se habían hecho varios ensayos para optimizar las condiciones de reacción (naturaleza del catalizador, estequiometría, disolvente, temperatura y tiempo de reacción, entre otros parámetros). Con estas condiciones ya fijadas, se llevan a cabo a continuación, diversas reacciones con el fin de determinar cómo afecta la naturaleza de las dos especies reaccionantes, pirazoldiona e hidroxienona, al rendimiento y estereoselectividad del proceso catalizado.



Esquema 13. Preparación de pirazolonas espirocíclicas quirales.

Las condiciones óptimas implican trabajar con una relación **4:8** de 1:1.5 equivalentes, en tolueno seco como disolvente, a temperatura ambiente y en presencia de un 10 mol% de la escuaramida quiral derivada de hidroquinina que se muestra en el Esquema 13. En todos los casos ensayados la *N*-Boc cetimina inicial se consume tras 24 horas de reacción.

En la Figura 7 que aparece a continuación se recogen los compuestos espirocíclicos preparados en este trabajo. Todos ellos se purifican por cromatografía en columna de gel de sílice para separarlos del exceso de hidroxienona que se utiliza en la reacción. Los rendimientos obtenidos son muy buenos en todos los casos a excepción del compuesto **9de**, que resulta del empleo de la hidroxienona α -metil sustituida. Estos rendimientos no se ven afectados por la presencia en C3 o en N1 de un grupo metilo o fenilo, o por la presencia de un sustituyente dado o extractor de carga en este último, **9ba** y **9ca**.

La diastereoselectividad observada en este proceso es moderada cuando la imina empleada deriva de la pirazoldiona difenil sustituida, compuestos **9da**, **9dc**, **9dd** y **9de**, y se reduce aún más si la imina presenta un grupo metilo en C3, compuestos **9ba** y **9ca**. Sin embargo, los excesos enantioméricos obtenidos en todos los casos son excelentes, con independencia de cómo sea la sustitución tanto en la imina como en la hidroxienona.

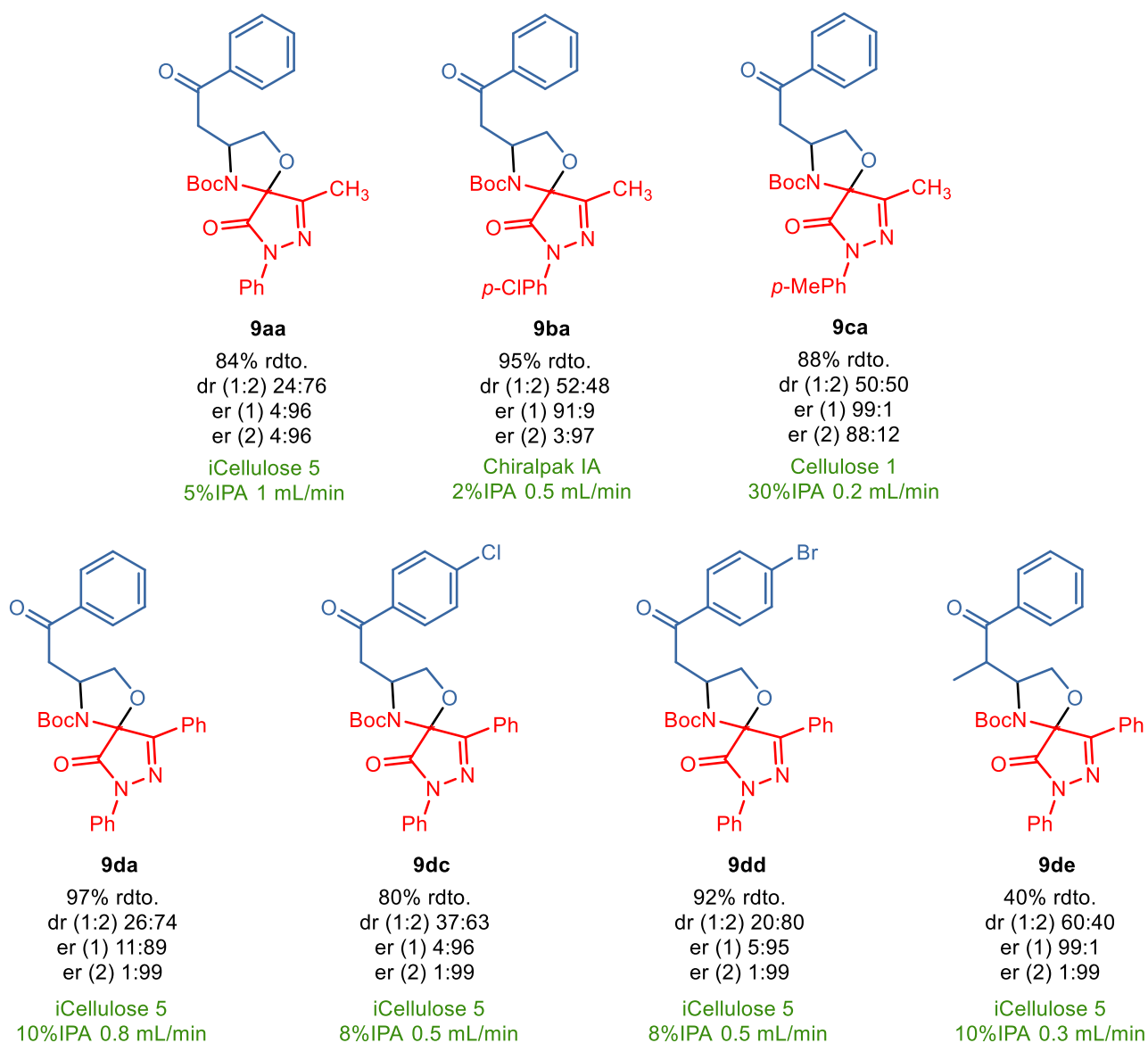


Figura 7. Espiropirazolonas quirales sintetizadas en este Trabajo Fin de Grado.

Sólo se han podido separar por cromatografía en columna de gel de sílice los dos diastereoisómeros del espirociclo **9da**. Para el resto, la separación ha sido imposible a pesar de los intentos realizados con diversos eluyentes y proporciones diferentes de estos. Por esta razón, los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN que aparecen en la *Parte Experimental* de esta memoria corresponden a las mezclas.

En la Figura 8 aparece el espectro de ^1H RMN y la correlación protón-carbono bidimensional HSQC del compuesto **9dd**, como una mezcla de los dos diastereoisómeros A:B con una relación diastereomérica de 20:80. El análisis de ambos espectros ha permitido asignar la señal de cada uno de los protones diastereotópicos en las posiciones 1, 2 y 3 con los carbonos correspondientes.

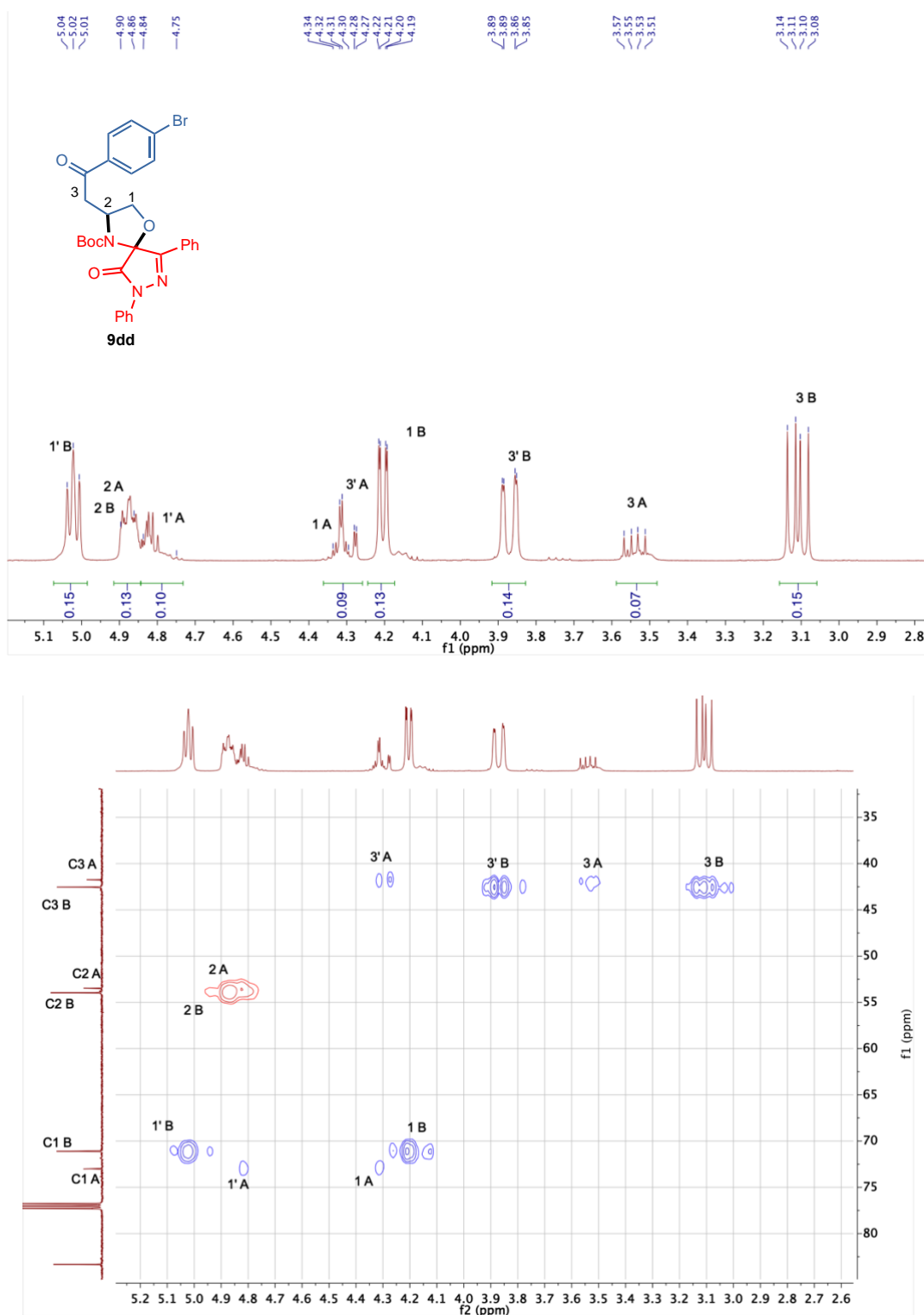


Figura 8. Espectros de ^1H RMN y HSQC del compuesto **9dd**.

Tomando como referencia el mecanismo propuesto por Pan,¹⁷ la reacción implicaría una primera etapa en la que la agrupación de escuaramida presente en el catalizador activa los grupos imino y carbonilo de **4**, al tiempo que el grupo hidroxilo de la hidroienona **8** es desprotonado por la amina terciaria del catalizador (**I**, Figura 9). A continuación, el hemiaminal formado experimenta una

adición de aza-Michael intramolecular en la que de nuevo puede haber una doble activación por parte del catalizador bifuncional empleado (II, Figura 9).

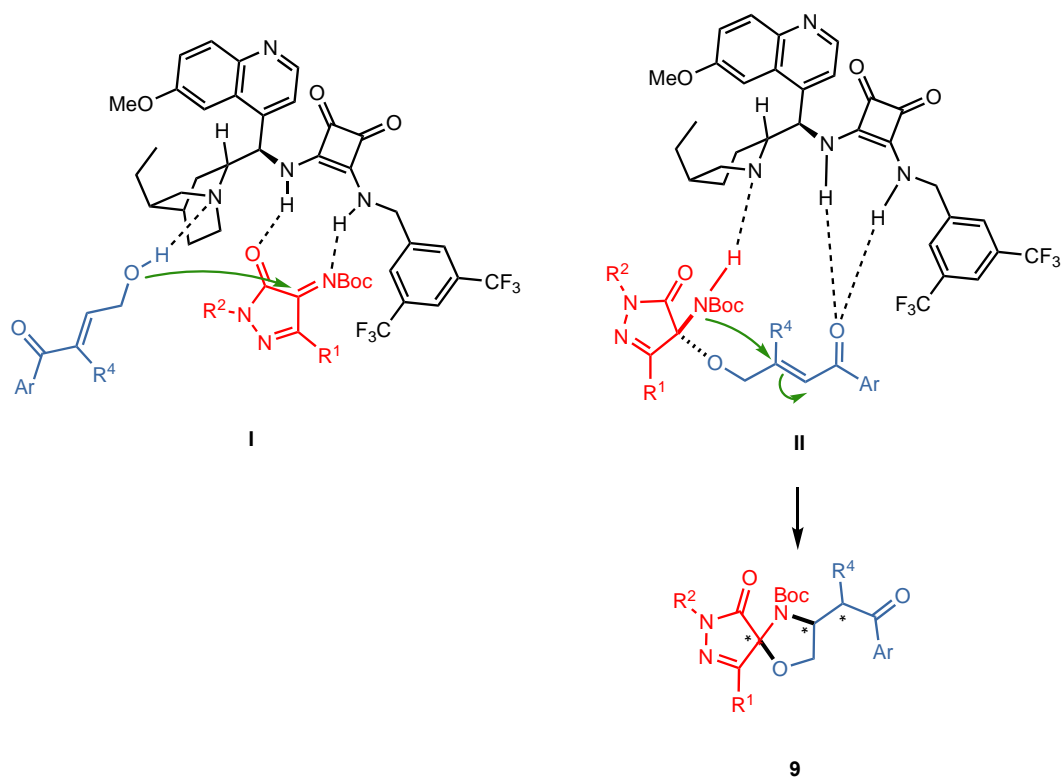


Figura 9. Propuesta de activación de la imina e hidroxienona por parte del catalizador.

EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS

General remarks

^1H (400 MHz or 500 MHz) and ^{13}C NMR (100 or 126 MHz) spectra were recorded with Varian AV-400 or Varian 500/54 instruments. The usual solvent was deuterated chloroform. The chemical shifts in the ^1H spectra (δ) were expressed in parts per million (ppm) relative to tetramethyl silane and coupling constants (J) in hertz (Hz). In the case of ^{13}C NMR, are referenced to the carbon resonance of the solvent. ^{13}C spectra were recorded with proton decoupling using DEPT 90, DEPT 145 and HSQC experiments to assign the multiplicity of signals.

Infrared spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer. The frequencies of the characteristic absorption bands (ν) were expressed in cm^{-1} .

Specific rotations were measured on a Perkin-Elmer 341 digital polarimeter at room temperature and at 589 nm (sodium D line), using a cell with a 1 dm path length and chloroform as usual solvent. The concentrations of the solutions (c) are given in g per 100 mL.

Flash Chromatography was carried out on silica gel (230–240 mesh).

Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and a UV-2075 UV/Vis detector) and on Hewett-Packard 1090 Series II instrument equipped with a quaternary pump, using several chiral columns.

Thin Layer Chromatography was performed on glass backed plates coated with silica gel 60 and F254 indicator, and visualized by under UV light, I_2 vapor, potassium permanganate solution or by staining with phosphomolybdic acid solution.

ESI-MS for the characterization of new compounds was performed on a Finnigan MAT SSQ 7000 instrument or an ESI API 150EX and is reported as mass-per-charge ratio m/z (intensity in %, [assignment]). **ESI HRMS** for the characterization of new compounds were performed on a QSTAR Pulsar (AB/MDS Sciex) and are reported as mass-per-charge ratio m/z calculated and observed, MALDI-TOF on a Axima CFR+ (Shimadzu) or Bruker autoflex.

Removal of the solvents under reduced pressure was conducted through Büchi Rotavapor R-210.

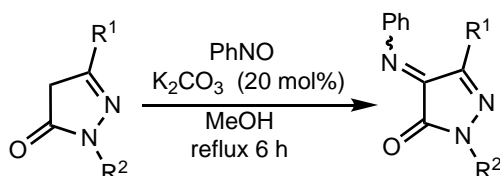
Anhydrous solvents used in reactions with N₂ have been treated previously on microwave activated molecular sieves 4Å.

Commercial products were purchased from Sigma-Aldrich or Acros.

1. Preparation of starting pyrazolones and their derived *N*-Boc-ketimines.

1.1. General procedure for the synthesis of pyrazolone derived phenyl ketimines **2a-d**.

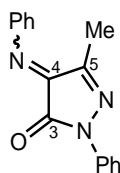
To a solution of 2,5 disubstituted 3*H*-pyrazol-3-one, **1a-d** (15.59 mmol, 1.0 equiv) in methanol (25 mL) is added nitrosobenzene (15.59 mmol, 1.0 equiv) and potassium carbonate (3.12 mmol, 0.2 equiv). The reaction mixture is stirred and refluxed for 6 hours. When the reaction is finished, the solvent is removed from the reaction mixture by concentration under vacuum. The solid obtained is dissolved in ethyl acetate and extracted three times with water. The organic phase is dried with magnesium sulphate anhydrous, filtered and concentrated under vacuum. If necessary, it is purified by chromatographic column to obtain the desired compounds.



1a	R ¹ = Me, R ² = Ph	2a	R ¹ = Me, R ² = Ph
1b	R ¹ = Me, R ² = <i>p</i> ClPh	2b	R ¹ = Me, R ² = <i>p</i> ClPh
1c	R ¹ = Me, R ² = <i>p</i> CH ₃ Ph	2c	R ¹ = Me, R ² = <i>p</i> CH ₃ Ph
1d	R ¹ = Ph, R ² = Ph	2d	R ¹ = Ph, R ² = Ph

5-Methyl-2-phenyl-4-(phenylimino)-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one, **2a**

The obtained compound is a dark red oil and is used for following reaction without further purification¹⁸ (3.57 g, 87%).

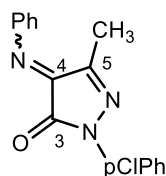


Chemical Formula: C₁₆H₁₃N₃O
Exact Mass: 263,11
Molecular Weight: 263,29

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H, Har), 7.44-7.39 (m, 4H, Har), 7.33 (t, *J*= 7.4 Hz, 2H, Har), 7.21 (t, *J*= 8.0 Hz, 2H, Har), 2.35 (s, 3H, CH₃).

5-Methyl-2-*p*-chlorophenyl-4-(phenylimino)-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one, **2b**

The obtained compound is a dark red oil and is used in the next reaction without further purification¹⁸ (3.54 g, 99%).



Chemical Formula: C₁₆H₁₂ClN₃O

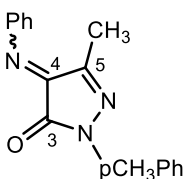
Exact Mass: 297,07

Molecular Weight: 297,74

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Har), 7.58-7.47 (m, 3H, Har), 7.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, Har), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, Har), 2.34 (s, 3H, CH₃).

5-Methyl-2-*p*-methylphenyl-4-(phenylimino)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 2c

The obtained compound is a dark red oil and is used for following reaction without further purification¹⁸ (1.37 g, 37%).



Chemical Formula: C₁₇H₁₅N₃O

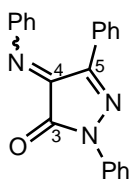
Exact Mass: 277,12

Molecular Weight: 277,33

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Har), 7.61-7.47 (m, 3H, Har), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Har), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Har), 2.35 (s, 3H, CH₃) 2.34 (s, 3H, CH₃).

2,5-Diphenyl-4-(phenylimino)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 2d

The compound is a wine-red solid and is used without further purification¹⁸ (1.38 g, 67%).



Chemical Formula: C₂₁H₁₅N₃O

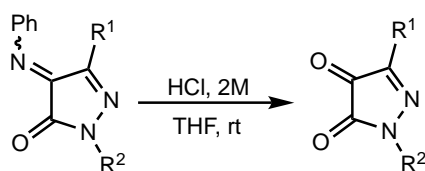
Exact Mass: 325,12

Molecular Weight: 325,36

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Har), 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Har), 7.52-7.49 (m, 2H, Har), 7.49-7.41 (m, 5H, Har), 7.35-7.29 (m, 3H, Har), 7.24 (m, 1H, Har).

1.2. General procedure for the synthesis of 1*H*-pyrazole-4,5-diones **3a-d**

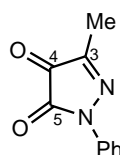
HCl 2M (39 mL) is added to a solution of the corresponding 4-(phenylimino)-3*H*-pyrazol-3-one, **2a-d** (15.59 mmol, 1.0 equiv) in THF (48 mL). The reaction is left to stir at room temperature for 24 hours. When the reaction is complete, the mixture is diluted with water (36 mL) and extracted three times with dichloromethane. The organic phase is dried with anhydrous magnesium sulphate, filtered, and concentrated under vacuum. If it is necessary, the compound is purified by chromatographic column.



2a	R ¹ = Me, R ² = Ph	3a	R ¹ = Me, R ² = Ph
2b	R ¹ = Me, R ² = <i>p</i> ClPh	3b	R ¹ = Me, R ² = <i>p</i> ClPh
2c	R ¹ = Me, R ² = <i>p</i> CH ₃ Ph	3c	R ¹ = Me, R ² = <i>p</i> CH ₃ Ph
2d	R ¹ = Ph, R ² = Ph	3d	R ¹ = Ph, R ² = Ph

3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4,5-dione, **3a**

The compound was purified by chromatography flash using ethyl acetate/hexane 1:2 as solvent, yielding a red solid¹⁸ (0.88 g, 30%).

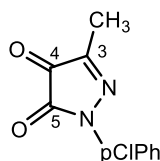


Chemical Formula: C₁₀H₈N₂O₂
Exact Mass: 188,06
Molecular Weight: 188,18

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Har), 7.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, Har), 7.29-7.26 (m, 1H, Har), 2.35 (s, 3H, CH₃).

3-Methyl-1-*p*-chlorophenyl-1*H*-pyrazole-4,5-dione, **3b**

The compound was purified by chromatography flash using ethyl acetate/hexane 1:2 as solvent, yielding a red solid¹⁸ (1.07 g, 40%).



Chemical Formula: C₁₀H₇ClN₂O₂

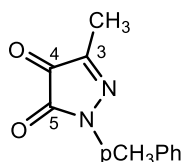
Exact Mass: 222,02

Molecular Weight: 222,63

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Har), 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Har), 2.23 (s, 3H, CH₃).

3-Methyl-1-*p*-methylphenyl-1H-pyrazole-4,5-dione, 3c

The compound was purified by chromatography flash using ethyl acetate/hexane 1:4 and 1:1 as solvent, yielding a red solid¹⁸ (0.56 g, 20%).



Chemical Formula: C₁₁H₁₀N₂O₂

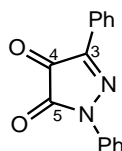
Exact Mass: 202,07

Molecular Weight: 202,21

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Har), 7.26-7.25 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H, Har), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃).

1,3-Diphenyl-1H-pyrazole-4,5-dione, 3d

The compound is a dark red solid that is used in the next step without further purification¹⁸ (0.91 g, 85%).



Chemical Formula: C₁₅H₁₀N₂O₂

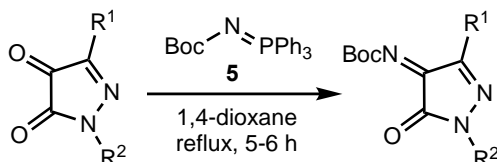
Exact Mass: 250,07

Molecular Weight.: 250,25

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Har), 7.56-7.48 (m, 5H, Har), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Har).

1.3. General procedure for the synthesis of pyrazolodione derived *N*-Boc Ketimines.

In a 50 mL round bottom flask a solution of 1*H*-pyrazole-4,5-dione **3a-d** (0.88 g, 4.66 mmol, 1.0 equiv) in dry 1,4-dioxane (23 mL) is prepared. To this solution, iminophosphorane **5** (1.85 g, 1.05 equiv) is added at room temperature. The reaction mixture is refluxed for 5-6 hours. When the reaction is complete the solvent is removed under pressure. The reaction crude is purified by flash chromatographic column (using ethyl acetate/hexane 1:10 as solvent) to give the corresponding *N*-Boc ketimine.



3a R¹= Me, R²= Ph

3b R¹= Me, R²= *p*ClPh

3c R¹= Me, R²= *p*CH₃Ph

3d R¹= Ph, R²= Ph

4a R¹= Me, R²= Ph

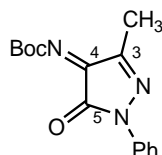
4b R¹= Me, R²= *p*ClPh

4c R¹= Me, R²= *p*CH₃Ph

4d R¹= Ph, R²= Ph

tert-Butyl 3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4(5*H*)-ylidenecarbamate, **4a**

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:10 as solvent, yielding a red solid¹⁸ (0.62 g, 46%).



Chemical Formula: C₁₅H₁₇N₃O₃

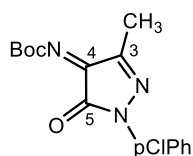
Exact Mass: 287,13

Molecular Weight: 287,31

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H, Har), 7.42 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H, Har), 7.26 (s, 1H, Har), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.64 (s, 9H, C(CH₃)₃).

tert-Butyl 3-methyl-5-oxo-1-*p*-chlorophenyl-1*H*-pyrazol-4(5*H*)-ylidenecarbamate, **4b**

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:5 as solvent, yielding a red solid¹⁸ (0.34 g, 43%).

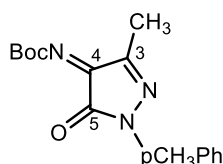


Chemical Formula: C₁₅H₁₆ClN₃O₃
 Exact Mass: 321,09
 Molecular Weight: 321,76

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Har), 7.38 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Har), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.63 (s, 9H, C(CH₃)₃)

tert-Butyl 3-methyl-5-oxo-1-*p*-methylphenyl-1H-pyrazol-4(5H)-ylidene carbamate, 4c

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:5 as solvent, yielding a red solid¹⁸ (0.19 g, 28%).

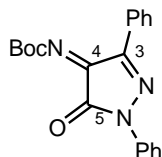


Chemical Formula: C₁₆H₁₉N₃O₃
 Exact Mass: 301,14
 Molecular Weight: 301,35

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.7 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Har), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Har), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 1.63 (s, 9H, C(CH₃)₃).

tert-Butyl 5-oxo-1,3-diphenyl-1H-pyrazol-4(5H)-ylidene carbamate, 4d

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:10 as solvent, yielding a dark red solid¹⁸ (1.11 g, 87%).

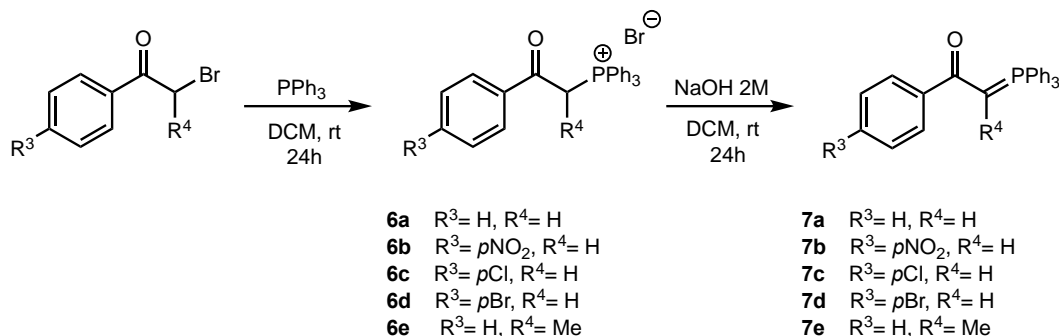


Chemical Formula: C₂₀H₁₉N₃O₃
 Exact Mass: 349,14
 Molecular Weight: 349,38

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Har), 7.51-7.44 (m, 5H, Har), 7.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, Har), 1.67 (s, 9H, C(CH₃)₃).

2. Preparation of *trans*- γ -hydroxyenones.

2.1. General procedure for the synthesis of ylide derivatives 7a-e.

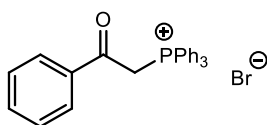


Step 1. A solution of commercial α -bromoacetophenone (5 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (3 mL) was added dropwise over 2 min to a solution of triphenylphosphine (5 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (6 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting precipitate was washed with diethyl ether. The phosphonium salt was obtained in quantitative yield and used without any purification.

Step 2. In a 1-necked flask, the phosphonium bromide **6a-e** (4.13 mmol), was dissolved in a mixture of dichloromethane (58 mL), then 41 mL of 2M NaOH aqueous solution were added. The reaction was stirred at room temperature for 24 hours and then ethyl acetate was added. The organic layer was recovered and washed with brine, then dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated *in vacuo* to yield the target compounds in good yield.

(2-Oxo-2-phenylethyl) triphenyl phosphonium bromide, **6a**

The obtained compound is a white solid and is used for following reaction without further purification²⁰ (1.94 g, 84%).



Chemical Formula: C₂₆H₂₂BrOP⁺

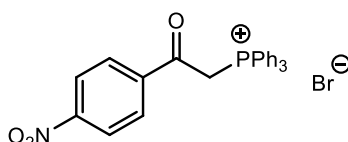
Exact Mass: 460,06

Molecular Weight: 461,33

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Har), 7.94 (dd, $J = 13.3, 7.6$ Hz, 5H, Har), 7.64 (dd, $J = 10.8, 7.4$ Hz, 7H, Har), 7.50 (dd, $J = 9.1, 5.8$ Hz, 6H, Har), 6.38 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H, CH_2).

(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyl) triphenyl phosphonium bromide, 6b

The obtained compound is a white solid and is used for following reaction without further purification (2.33 g, quantitative).

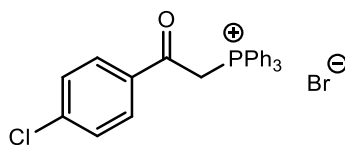


Chemical Formula: $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{BrNO}_3\text{P}^+$
Exact Mass: 505,05
Molecular Weight: 506,33

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Har), 8.32-8.29 (m, 2H, Har), 7.98-7.92 (m, 6H, Har), 7.78 (dd, $J = 8.4, 6.6$ Hz, 3H, Har), 7.67 (ddd, $J = 9.6, 6.7, 2.6$ Hz, 6H, Har), 6.55 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H, CH_2).

(2-(4-Chlorophenyl)-2-oxoethyl) triphenyl phosphonium bromide, 6c

The obtained compound is a white solid oil and is used for following reaction without further purification²¹ (2.24 g, 90%).

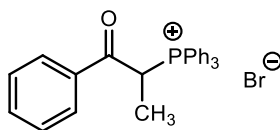


Chemical Formula: $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{BrClOP}^+$
Exact Mass: 494,02
Molecular Weight: 495,78

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Har), 7.90 (dd, $J = 13.4, 7.5$ Hz, 6H, Har), 7.71 (tt, $J = 7.8, 3.9$ Hz, 3H, Har), 7.64-7.56 (m, 6H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Har), 6.35 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H, CH_2).

(1-Oxo-1-phenylpropan-2-yl) triphenyl phosphonium, 6e

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:5 as solvent, yielding a white solid oil ²³ (1.37 g, 37%).

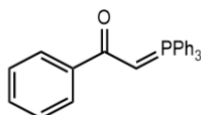


Chemical Formula: C₂₇H₂₄BrOP⁺
Exact Mass: 474,08
Molecular Weight: 475,36

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, Har), 8.03-7.99 (m, 5H, Har), 7.95-7.93 (m, 2H, Har), 7.53-7.51 (m, 9H, Har), 7.45-7.42 (m, 2H, Har), 6.85 (qa, 1H, CH), 1.83 (dd, *J* = 18.9, 6.0 Hz, 3H, CH₃).

1-Phenyl-2-(triphenyl-λ⁵-phosohaneylidene) ethan-1-one, 7a

The obtained compound is a dark yellow oil and is used for following reaction without further purification²⁰ (1.12 g, 72%).



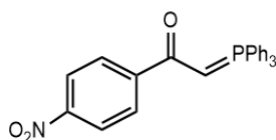
Chemical Formula: C₂₆H₂₁OP
Exact Mass: 380,13
Molecular Weight: 380,43

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.95 (m, 2H, Har), 7.76-7.64 (m, 7H, Har), 7.58-7.52 (m, 2H, Har), 7.49-7.43 (m, 1H, Har), 7.37-7.32 (m, 1H, Har), 7.26 (d, *J* = 0.9 Hz, 7H, Har), 5.29-5.27 (m, 1H, CH).

1-(4-Nitrophenyl)-2-(triphenyl-λ⁵-phosohaneylidene) ethan-1-one, 7b

The obtained compound is a dark yellow oil and is used for following reaction without further purification (1.61 g, 93%).

²³ B. W. Greatrex, M. C. Kimber, D. K. Taylor, E. R. T. Tiekink. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 11, 4239-4246.

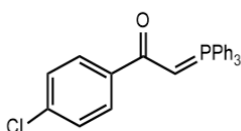


Chemical Formula: C₂₆H₂₀NO₃P
 Exact Mass: 425,12
 Molecular Weight: 425,42

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.05 (m, 2H, Har), 7.74-7.68 (m, 7H, Har), 7.62-7.57 (m, 2H, Har), 7.50 (d, *J* = 0.9 Hz, 8H, Har), 5.30-5.28 (m, 1H, CH).

1-(4-Chlorophenyl)-2-(triphenyl-λ⁵-phosphaneylidene) ethan-1-one, 7c

The obtained compound is a dark yellow oil and is used for following reaction without further purification²¹ (1.88 g, 93%).

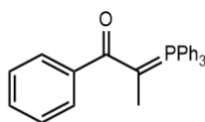


Chemical Formula: C₂₆H₂₀ClOP
 Exact Mass: 414,09
 Molecular Weight: 414,87

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H, Har), 7.62-7.49 (m, 6H, Har), 7.43-7.34 (m, 3H, Har), 7.34-7.24 (m, 6H, Har), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Har), 4.26 (d, *J* = 23.9 Hz, 1H, CH).

1-Phenyl-2-(triphenyl-λ⁵-phosphaneylidene) propan-1-one, 7e

The obtained compound is a dark yellow oil and is used for following reaction without further purification²³ (1.68 g, 91%).

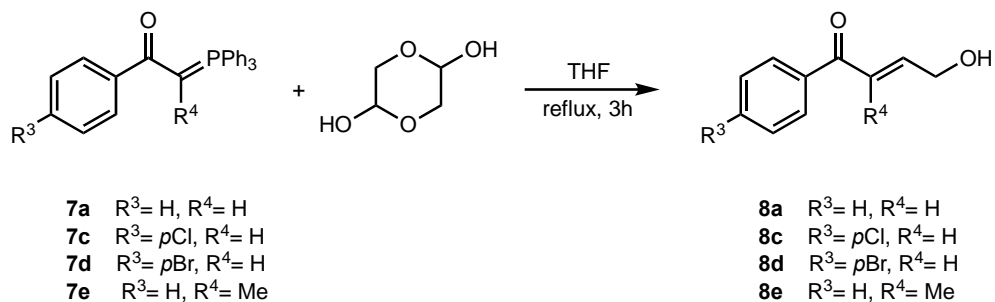


Chemical Formula: C₂₇H₂₃OP
 Exact Mass: 394,15
 Molecular Weight: 394,45

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, *J* = 9.7, 5.4 Hz, 2H, Har), 7.54 (dd, *J* = 14.0, 6.4 Hz, 6H, Har), 7.47 (dt, *J* = 11.5, 3.0 Hz, 11H, Har), 7.26 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, Har), 1.73 (d, *J* = 16.5, 3.9 Hz, 3H, CH₃).

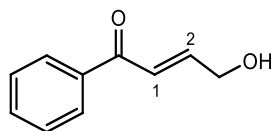
2.3. General procedure for the synthesis of *trans*- γ -hydroxyenones.

To a solution of the appropriate stabilized ylide **7a**, **7c-e** (2.95 mmol) in THF was added glycolaldehyde dimer (147.5 mg, 1.48 mmol), and the resulting solution was heated under reflux for 3 h. The solution was cooled, and the solvent evaporated *in vacuo*. The product was purified by chromatography and was used immediately.



(*E*)-4-Hydroxy-1-phenylbut-2-en-1-one, **8a**

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:5, 1:2, 3:1 and 8:1 as solvent, yielding a yellow solid²¹ (0.30 g, 62%).

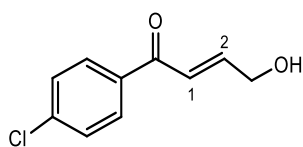


Chemical Formula: C₁₀H₁₀O₂
Exact Mass: 162,07
Molecular Weight: 162,19

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.95 (m, 2H, Har), 7.56 (tt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, Har), 7.48-7.45 (m, 2H, Har), 7.22 (dt, *J* = 15.4, 2.0 Hz, 1H, CH1), 7.13 (dt, *J* = 15.4, 3.6 Hz, 1H, CH2), 4.47 (dd, *J* = 3.6, 2 Hz, 2H, CH₂).

(*E*)-1-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxybut-2-en-1-one, **8c**

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:10 as solvent, yielding a yellow solid²¹ (0.39 g, 55%).

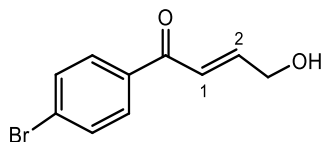


Chemical Formula: C₁₀H₉ClO₂
 Exact Mass: 196,03
 Molecular Weight: 196,63

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.85-7.84 (m, 2H, Har), 7.41-7.39 (m, 2H, Har), 7.17 (dt, *J* = 15.4, 1.7 Hz, 1H, CH1), 7.12 (dt, *J* = 15.4, 2.9 Hz, 1H, CH2), 4.45 (br, 2H, CH₂), 2.76 (br, 1H, OH).

(E)-1-(4-Bromophenyl)-4-hydroxybut-2-en-1-one, 8d

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:10 as solvent, yielding a yellow solid²¹ (0.328 g, 39%).

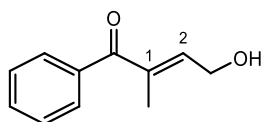


Chemical Formula: C₁₀H₉BrO₂
 Exact Mass: 239,98
 Molecular Weight: 241,08

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.81 (dt, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 2H, Har), 7.59 (dt, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 2H, Har), 7.17 (dt, *J* = 15.4, 1.4 Hz, 1H, CH1), 7.12 (dt, *J* = 15.4, 2.9 Hz, 1H, CH2), 4.46 (br, 2H, CH₂), 2.43 (br, 1H, OH).

(E)-4-Hydroxy-2-methyl-1-phenylbut-2-en-1-one, 8e

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:5 as solvent, yielding a yellow solid²³ (0.24 g, 29%).

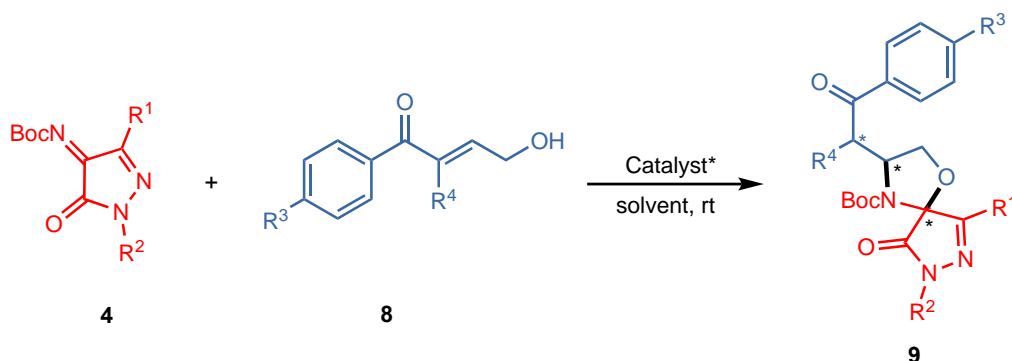


Chemical Formula: C₁₁H₁₂O₂
 Exact Mass: 176,08
 Molecular Weight: 176,22

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.66 (m, 2H, Har), 7.54-7.50 (m, 1H, Har), 7.45-7.40 (m, 2H, Har), 6.35 (tq, *J* = 5.5, 1.2 Hz, 1H, CH), 4.47 (br, 2H, CH₂), 1.96 (s, 3H, CH₃), 1.64 (br, 1H, OH).

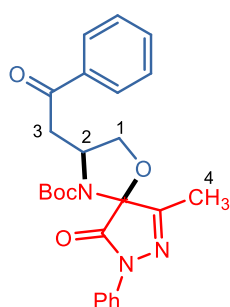
3. Stereoselective addition of *trans*- γ -hydroxyenones to pyrazoledione *N*-Boc-ketimines derived.

In a 5 mL vial the *N*-Boc-ketimine pyrazoledione **4** (0.1 mmol, 1 equiv) is dissolved in dry toluene (1 mL). Then *trans*- γ -hydroxyenone **8** (0.15 mmol, 1.5 equiv) and 0.01 mmol (10 mol%) of catalyst were added. The reaction is stirred at room temperature until the starting ketimine disappears. The final product is purified by column chromatography using ethyl acetate/hexane 1:15 as solvent.



tert-Butyl-6-methyl-9-oxo-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-8-phenyl-1-oxa-4,7,8-triazaspiro[4.4]non-6-ene-4-carboxylate, **9aa**

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:15 as solvent, yielding a yellow oil (37.8 mg, 84%).



Chemical Formula: C₂₅H₂₇N₃O₅
Exact Mass: 449,20
Molecular Weight: 449,51

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ of two diastereomers A and B: 8.03-8.00 (m, 4H, Har), 7.89-7.86 (m, 4H, Har), 7.61-7.57 (m, 2H, Har), 7.52-7.46 (m, 4H, Har), 7.46-7.38 (m, 4H, Har), 7.21-7.16 (m, 2H, Har), 4.77-4.72 (m, 2H, H₂, A and B), 4.83 and 4.13 (m and d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₁ and H₁', A), 4.54 and 4.26 (t, *J* = 8.9 Hz, and dd, *J* = 9.1 Hz, 3.2 Hz, 2H, H₁ and H₁', B), 4.06 and 3.63 (dd, *J* = 18.2, 2.9 Hz, and dd, *J* = 18.2, 10.5 Hz, 2H, H₃ and H₃', A), 3.85 and 3.13 (td, *J* = 16.2, 2.2 Hz and dd, *J* = 16.6, 10.2 Hz, 2H, H₃ and H₃', B), 2.16 and 2.15 (s, 6H, (CH₃)₄, A and B), 1.30 and 1.28 (s, 18H, C(CH₃)₃, A and B).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ of two diastereomers A and B: 198.7 and 197.8 (CO), 168.6 and 167.9 (OCO, Boc), 157.6 and 156.3 (OCN), 150.8 and 150.1 (CN), 137.8 and 137.7 (Car), 136.1 and 136.3 (Car), 133.6 and 133.5 (CHar), 128.9 (4CHar), 128.8 and 128.6 (2CHar), 128.2 (CHar), 125.1 and 124.9 (CHar), 118.1 and 117.9 (CHar), 90.5 and 90.0 (Cspiro), 83.2 and 83.1 (C(CH₃)₃), 73.3 and 71.1 ((CH₂)₁), 53.8 ((CH)₂), 42.0 and 40.8 ((CH₂)₃), 27.9 (C(CH₃)₃), 12.8 and 12.3 (CH₃).

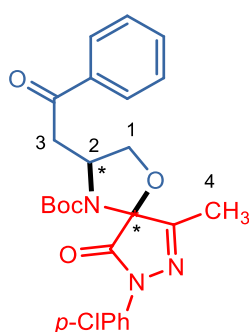
IR ν 2961 (C-H), 2916 (C-H), 1725 (NC=O), 1714 (NC=O), 1676 (C=O), 1583, 1490, 1370 (C-O), 1142, 750, 688 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) m/z: calcd for C₂₅H₂₇N₃O₅ [M+Na]⁺, 472.1843. Found 472.1855.

HPLC (iCellulose 5, n-hexane/2-propanol 95:5, λ= 210 nm, 1 mL/min): dr (A:B) 24:76; er (A) 4:96, tR (minor)= 14.617 min, tR (major)= 17.267 min; er (B) 4:96, tR (minor)= 32.308 min, tR (major)= 43.158 min.

***tert*-Butyl-8-(4-chlorophenyl)-6-methyl-9-oxo-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-1-oxa-4,7,8-triazaspiro[4.4]non-6-ene-4-carboxylate, 9ba**

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:15 as solvent, yielding a yellow oil (48.9 mg, 95%).



Chemical Formula: C₂₅H₂₆ClN₃O₅
Exact Mass: 483,16
Molecular Weight: 483,95

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ of two diastereomers A and B: 8.02-7.99 (m, 4H, Har), 7.89-7.84 (m, 4H, Har), 7.61-7.57 (m, 2H, Har), 7.51-7.46 (m, 5H, Har), 7.38-7.35 (m, 4H, Har), 4.76-4.72 (m, 2H, H2, A and B), 4.81 and 4.13 (m and d, J= 7.6 Hz, 2H, H1 and H1', A), 4.54 and 4.25 (td, J= 9.0, 1.7 Hz, and dd, J= 12.0, 9.0 Hz, 2H, H1 and H1', B), 4.05 and 3.59 (dd, J= 18.1, 10.6 Hz, and dd, J= 18.1, 1.9 Hz,

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ of two diastereomers A and B: 8.05-7.99 (m, 4H, Har), 7.78-7.72 (m, 4H, Har), 7.62-7.56 (m, 2H, Har), 7.51-7.45 (m, 5H, Har), 7.21-7.18 (m, 4H, Har), 4.77-4.71 (m, 2H, H2, A and B), 4.83 and 4.12 (m, and dd, *J* = 14.2, 6.9 Hz, 2H, H1 and H1', A), 4.53 and 4.25 (m and dd, *J* =

2H, H3 and H3', A), 3.83 and 3.12 (d, *J* = 16.5 Hz and dd, *J* = 16.5, 10.4 Hz, 2H, H3 and H3', B), 2.15 and 2.14 (s, 6H, (CH₃)₄, A and B), 1.28 and 1.26 (s, 18H, C(CH₃)₃, A and B).
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ of two diastereomers A and B: 198.6 and 197.7 (CO), 168.5 and 167.9 (OCO, Boc), 157.9 and 156.6 (OCN), 150.7 and 150.0 (CN), 136.4 and 136.3 (Car), 133.7 and 133.6 (CHar), 130.2 and 130.0 (Car), 129.0 (2CHar), 128.8 (CHar), 128.7 (CHar), 128.2 (2CHar), 119.7 and 119.6 (Car), 119.1 and 118.9 (2CHar), 90.4 and 89.9 (Cspiro), 83.2 and 83.1 (C(CH₃)₃), 73.4 and 71.2 ((CH₂)₁), 53.9 and 53.8 ((CH)₂), 42.0 and 40.8 ((CH₂)₃), 27.9 (C(CH₃)₃), 12.8 and 12.3 (CH₃).

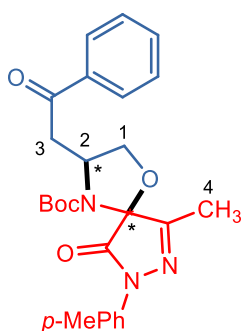
IR ν 2978 (C-H), 2915 (C-H), 1738 (NC=O), 1720 (NC=O), 1676 (C=O), 1591, 1494, 1360 (C-O), 1294, 1113, 979, 832, 765, 597, 512 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: calcd for C₂₅H₂₆ClN₃O₅ [M+Na]⁺, 506.1453. Found 506.1462.

HPLC (Chiralpak IA, n-hexane/2-propanol 98:2, λ = 254 nm, 0.5 mL/min): dr (A:B) 52:48; er (A) 91:9, tR (major) = 36.250 min, tR (minor) = 59.592 min; er (B) 3:97, tR (minor) = 51.467 min, tR (major) = 67.208 min.

***tert*-Butyl-6-methyl-9-oxo-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-8-(*p*-tolyl)-1-oxa-4,7,8-triazaspiro[4.4]non-6-ene-4-carboxylate, 9ca**

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:15 as solvent, yielding a yellow oil (40.8 mg, 88%).



Chemical Formula: C₂₆H₂₉N₃O₅
Exact Mass: 463,21
Molecular Weight: 463,53

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ of two diastereomers A and B: 8.05-7.99 (m, 4H, Har), 7.78-7.72 (m, 4H, Har), 7.62-7.56 (m, 2H, Har), 7.51-7.45 (m, 5H, Har), 7.21-7.18 (m, 4H, Har), 4.77-4.71 (m, 2H, H2, A and B), 4.83 and 4.12 (m, and dd, *J* = 14.2, 6.9 Hz, 2H, H1 and H1', A), 4.53 and 4.25 (m and dd, *J* =

9.0, 3.1 Hz, 2H, H1 and H1', B), 4.05 and 3.63 (dd, $J=17.3, 3.0$ Hz, and dd, $J=18.2, 10.5$ Hz, 2H, H3 and H3', A), 3.83 and 3.12 (dd, $J=17.0, 2.1$ Hz, and dd, $J=16.7, 10.4$ Hz, 2H, H3 and H3', B), 2.35 and 2.36 (s, 6H, (CH₃)₅, A and B), 2.15 and 2.14 (s, 6H, (CH₃)₄, A and B), 1.30 and 1.28 (s, 18H, C(CH₃)₃, A and B).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ of two diastereomers A and B: 198.7 and 197.8 (CO), 168.3 and 167.7 (OCO, Boc), 157.4 and 156.1 (OCN), 150.9 and 150.2 (CN), 136.3 and 136.2 (Car), 135.4 (Car), 134.8 and 134.6 (Car), 133.6 and 133.5 (CHar), 129.4 (2CHar), 128.8 (CHar), 128.6 (CHar), 128.2 (2CHar), 118.2 and 118.0 (2CHar), 90.5 (Cspiro), 83.1 and 83.0 (C(CH₃)₃), 73.3 and 71.0 ((CH₂)₁), 53.8 ((CH)₂), 42.0 and 40.8 ((CH₂)₃), 28.2 and 27.8 (C(CH₃)₃), 20.9 ((CH₃)₅), 12.8 and 12.3 (CH₃).

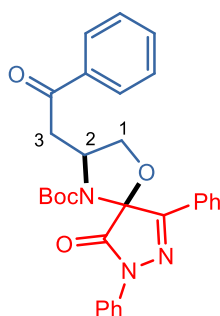
IR ν 2978 (C-H), 2925 (C-H), 1716 (NC=O), 1685 (C=O), 1512, 1365 (C-O), 1294, 1143, 979, 814, 752, 690, 606, 508 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for C₂₆H₂₉N₃O₅ [M+Na]⁺, 486.1999. Found 486.1990.

HPLC (Cellulose 1, n-hexane/2-propanol 70:30, $\lambda=254$ nm, 0.2 mL/min): dr (A:B) 50:50; er (A) 99:1, tR (major)= 22.925 min, tR (minor)= 27.242 min; er (B) 88:12, tR (major)= 25.250 min, tR (minor)= 29.817 min.

***tert*-Butyl-9-oxo-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-6,8-diphenyl-1-oxa-4,7,8-triazaspiro[4.4]non-6-ene-4-carboxylate, 9da**

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:15 as solvent, yielding a yellow oil (18.3 mg, 97%).



Chemical Formula: C₃₀H₂₉N₃O₅
Exact Mass: 511,21
Molecular Weight: 511,58

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ of minor diastereomer A: 8.04-7.97 (m, 4H, Har), 7.88-7.86 (m, 2H, Har), 7.61-7.60 (m, 1H, Har), 7.58-7.44 (m, 7H, Har), 7.24-7.23 (m, 1H, Har), 4.85-4.83 (m, 2H, H1 and H2), 4.34-4.31 (m, 2H, H1' and H3), 3.59 (dd, *J* = 17.4, 8.5 Hz, 1H, H3'), 1.15 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ of major diastereomer B: 7.98-7.95 (m, 4H, Har), 7.91-7.89 (m, 2H, Har), 7.61-7.43 (m, 8H, Har), 7.24-7.21 (m, 1H, Har), 5.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H1), 4.93-4.89 (m, 1H, H2), 4.22 (dd, *J* = 9.1, 2.0 Hz, 1H, H1'), 3.93 (dd, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 1H, H3), 3.17 (dd, *J* = 17.0, 11.0 Hz, 1H, H3'), 1.24 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ of minor diastereomer A: 198.5 (CO), 168.7 (OCO, Boc), 154.4 (OCN), 150.2 (CN), 137.8 (Car), 136.3 (Car), 133.5 (CHar), 131.0 (CHar), 129.8 (Car), 129.0 (2CHar), 128.9 (2CHar), 128.6 (2CHar), 128.2 (2CHar), 126.4 (2CHar), 125.4 (CHar), 118.5 (2CHar), 90.9 (Cspiro), 83.2 (C(CH₃)₃), 73.1 ((CH₂)₁), 53.6 ((CH)₂), 41.8 ((CH₂)₃), 27.7 (C(CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ of major diastereomer B: 198.0 (CO), 168.8 (OCO, Boc), 154.1 (OCN), 151.3 (CN), 137.8 (Car), 136.2 (Car), 133.6 (CHar), 130.9 (CHar), 129.8 (Car), 129.0 (2CHar), 128.7 (4CHar), 128.1 (2CHar), 127.2 (2CHar), 125.3 (CHar), 118.2 (2CHar), 91.1 (Cspiro), 83.2 (C(CH₃)₃), 71.2 ((CH₂)₁), 54.0 ((CH)₂), 42.6 ((CH₂)₃), 27.9 (C(CH₃)₃).

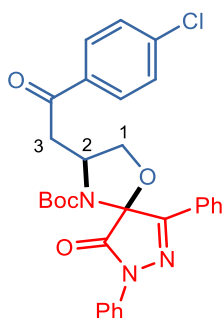
IR ν 2975 (C-H), 2927 (C-H), 2847 (C-H), 1723 (NC=O), 1705 (NC=O), 1679 (C=O), 1599, 1497, 1369 (C-O), 1300, 1151, 986, 760, 687, 512 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: calcd for C₃₀H₂₉N₃O₅ [M+Na]⁺, 534.1999. Found 534.2008.

HPLC (iCellulose 5, n-hexane/2-propanol 90:10, λ = 254 nm, 0.8 mL/min): dr (A:B) 26:74; er (A) 11:89, t_R (minor) = 10.350 min, t_R (major) = 12.042 min; er (B) 1:99, t_R (minor) = 33.317 min, t_R (major) = 40.392 min.

***tert*-Butyl-3-(2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl)-9-oxo-6,8-diphenyl-1-oxa-4,7,8-triazaspiro [4.4]non-6-ene-4-carboxylate, 9dc**

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:15 as solvent, yielding a yellow oil (54.6 mg, 80%).



Chemical Formula: $C_{30}H_{28}ClN_3O_5$
 Exact Mass: 545,17
 Molecular Weight: 546,02

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ of two diastereomers A and B: 7.98-7.96 (m, 3H, Har), 7.90-7.85 (m, 4H, Har), 7.57-7.43 (m, 8H, Har), 7.24-7.21 (m, 1H, Har), 5.02 and 4.21 (t, J = 8.1 Hz, and dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 2H, H1 and H1', B), 4.89-4.86 (m, 1H, H2, B), 4.86-4.80 (m, 2H, H1 and H2, A), 4.33-4.28 (m, 2H, H1' and H3, A), 3.54 (dd, J = 18.1, 9.7 Hz, 1H, H3', A), 3.88 and 3.11 (dd, J = 16.7, 1.8 Hz, and dd, J = 16.8, 10.9 Hz, 2H, H3 and H3', B), 1.24 (s, 9H, $C(CH_3)_3$, B), 1.15 (s, 9H, $C(CH_3)_3$, A).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ of two diastereomers A and B: 197.3 and 196.8 (CO), 168.7 (OCO, Boc), 154.4 (OCN), 150.2 (CN), 140.1 and 140.0 (Car), 137.7 (Car), 134.6 and 134.5 (Car), 131.1 and 130.9 (CHar), 131.1 and 130.9 (CHar), 129.6 and 129.5 (2CHar), 129.0 and 128.9 (4CHar), 128.7 (CHar), 127.2 (Car), 126.4 (2CHar), 125.5 and 125.3 (CHar), 118.5 and 118.2 (2CHar), 91.1 and 90.9 (Cspiro), 83.3 and 81.9 ($C(CH_3)_3$), 73.0 and 71.1 ($(CH_2)_1$), 53.9 and 53.5 ($(CH)_2$), 42.6 and 41.2 ($(CH_2)_3$), 27.9 and 27.7 ($C(CH_3)_3$).

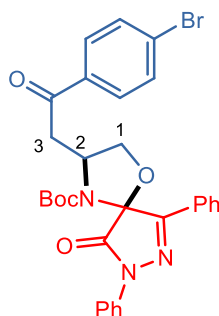
IR ν 2971 (C-H), 2898 (C-H), 1729 (NC=O), 1705 (NC=O), 1682 (C=O), 1588, 1490, 1366 (C-O), 1300, 1143, 1085, 986, 756, 687, 523 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $C_{30}H_{28}ClN_3NaO_5$ $[M+Na]^+$, 568.1610. Found 568.1618.

HPLC (iCellulose 5, n-hexane/2-propanol 92:8, λ = 254 nm, 0.2 mL/min): dr (A:B) 37:63; er (A) 4:96, t_R (minor) = 14.650 min, t_R (major) = 17.917 min; er (B) 1:99, t_R (minor) = 51.383 min, t_R (major) = 59.125 min.

tert-Butyl-3-(2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl)-9-oxo-6,8-diphenyl-1-oxa-4,7,8-triazaspiro[4.4]non-6-ene-4-carboxylate, 9dd

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:15 as solvent, yielding a yellow oil (26.7 mg, 92%).



Chemical Formula: $C_{30}H_{28}BrN_3O_5$
Exact Mass: 589,12
Molecular Weight: 590,47

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ of two diastereomers A and B: 7.98-7.96 (m, 3H, Har), 7.90-7.85 (m, 4H, Har), 7.57-7.43 (m, 8H, Har), 7.24-7.21 (m, 1H, Har), 5.02 and 4.21 (t, J = 8.1 Hz, and dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 2H, H1 and H1', B), 4.90-4.84 (m, 1H, H2, B), 4.86-4.75 (m, 2H, H1 and H2, A), 4.33-4.27 (m, 2H, H1' and H3, A), 3.54 (dd, J = 18.1, 9.7 Hz, 1H, H3', A), 3.88 and 3.11 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, and dd, J = 16.8, 10.8 Hz, 2H, H3 and H3', B), 1.24 (s, 9H, $C(CH_3)_3$, B), 1.15 (s, 9H, $C(CH_3)_3$, A).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ of two diastereomers A and B: 197.5 and 196.9 (CO), 168.8 and 168.7 (OCO, Boc), 154.4 and 153.9 (OCN), 151.3 and 150.2 (CN), 137.7 (Car), 135.0 and 134.9 (Car), 132.1 and 131.9 (2CHar), 131.1 and 130.9 (CHar), 129.8 (Car), 129.7 and 129.6 (2CHar), 129.0 (2CHar), 128.9 (Car), 128.7 (2CHar), 127.2 (2CHar), 126.4 (CHar), 125.5 and 125.3 (CHar), 118.5 and 118.2 (CHar), 91.1 and 90.9 (Cspiro), 83.3 ($C(CH_3)_3$), 73.0 and 71.1 ($(CH_2)_1$), 53.5 and 53.9 ($(CH)_2$), 42.5 and 41.8 ($(CH_2)_3$), 27.9 and 27.7 ($C(CH_3)_3$).

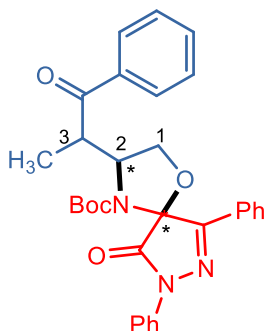
IR ν 2975 (C-H), 2920 (C-H), 2847 (C-H), 1727 (NC=O), 1709 (NC=O), 1680 (C=O), 1585, 1486, 1366 (C-O), 1297, 1140, 1067, 983, 822, 753, 694, 512 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $C_{30}H_{28}BrN_3NaO_5$ $[M+Na]^+$, 612.1105. Found 612.1116.

HPLC (iCellulose 5, n-hexane/2-propanol 92:8, λ = 254 nm, 0.2 mL/min): dr (A:B) 20:80; er (A) 5:95, t_R (minor) = 15.350 min, t_R (major) = 18.983 min; er (B) 1:99, t_R (minor) = 55.033 min, t_R (major) = 62.100 min.

tert-Butyl-9-oxo-3-(1-oxo-1-phenylpropan-2-yl)-6,8-diphenyl-1-oxa-4,7,8-triazaspiro[4.4]non-6-ene-4-carboxylate, 9de

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:15 as solvent, yielding a yellow oil (19.9 mg, 40%).



Chemical Formula: $C_{31}H_{31}N_3O_5$

Exact Mass: 525,23

Molecular Weight: 525,61

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer. δ 8.08-8.06 (m, 2H, Har), 8.00-7.98 (m, 2H, Har), 7.82-7.76 (m, 2H, Har), 7.61-7.58 (m, 1H, Har), 7.53-7.43 (m, 7H, Har), 7.25-7.21 (m, 1H, Har), 5.06 (ddd, $J= 9.9, 5.7, 1.8$ Hz, 1H, CH2), 4.46 (qd, $J= 10.0, 7.4$ Hz, 1H, CH3), 4.36 (dd, $J= 9.2, 6.0$ Hz, 1H, CH1), 3.96 (dd, $J= 9.2, 1.8$ Hz, 1H, CH1'), 1.45 (d, $J= 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.15 (s, 9H, C(CH₃)₃).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer. δ 203.2 (CO), 168.01 (OCO, Boc), 155.4 (OCN), 150.9 (Cspiro), 137.8 (CHar), 135.4 (2Car), 134.8 and 134.6 (Car), 133.6 and 133.5 (CHar), 129.4 (CHar), 129.3 (Car), 128.8 and 128.6 (CHar), 128.2 (2CHar), 118.7 (Car), 119.2 and 118.0 (CHar), 83.1 and 83.0 (C(CH₃)₃), 73.3 and 71.0 ((CH₂)₁), 53.8 ((CH)₂), 42.0 and 40.8 ((CH₂)₃), 28.2 and 27.8 (C(CH₃)₃), 20.9 ((CH₃)₅), 12.8 and 12.3 (CH₃).

IR ν 2978 (C-H), 1716 (NC=O), 1672 (C=O), 1599, 1494, 1369 (C-O), 1297, 1147, 968, 756, 691 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $C_{31}H_{31}N_3O_5$ [M+Na]⁺, 548.2156. Found 548.2151.

HPLC (iCellulose 5, n-hexane/2-propanol 90:10, $\lambda= 254$ nm, 0.3 mL/min): dr (A:B) 60:40; er (A) 99:1, t_R (major)= 21.217 min, t_R (minor)= 23.400 min; er (B) 1:99, t_R (minor)= 24.700 min, t_R (major)= 26.133 min.

CONCLUSIONES

Del Trabajo de Fin de Grado expuesto en esta memoria se puede concluir:

- El protocolo de síntesis descrito en la bibliografía para obtener *N*-Boc cetiminas derivadas de 1*H*-pirazol-4,5-dionas, compuestos **4a-d**, ha proporcionado rendimientos de moderados a buenos según la sustitución en las posiciones C3 y N1. En general, los resultados son mejores cuando en la posición C3 del anillo de pirazolona está presente un sustituyente fenilo.
- Se han preparado diversas *trans*- γ -hidroxienonas diferentemente sustituidas, compuestos **8a-e**. Para ello se ha partido de las α -bromo acetofenonas correspondientes, las cuales se han transformado consecutivamente en sus sales de trifenilfosfonio y en los iluros de fósforo estabilizados con muy buenos rendimientos. El último paso de condensación con glicolaldehído proporciona rendimientos moderados en todos los casos, quizás por la inestabilidad de las enonas resultantes, y no se produce reacción con el derivado *p*-nitro sustituido.
- Se han preparado siete pirazolonas espirocíclicas quirales mediante un proceso domino que implica la adición de *trans*- γ -hidroxienonas a *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazol-4,5-dionas seguida de una adición de Michael intramolecular, mediante catálisis con una escuaramida derivada de hidroquinina. Con ello se completa el estudio ya iniciado de esta reacción, al determinar el alcance del proceso en función de la estructura de las especies reactantes.

Los rendimientos obtenidos son excelentes en todos los casos salvo con el espirociclo **9de**. Este implica el empleo de una hidroxienona α -sustituida y tan solo proporciona el 40%.

La diastereoselectividad del proceso es moderada, y prácticamente se obtienen racematos cuando la imina presenta un grupo metilo en C3. Sin embargo, la relación de enantiómeros es excelente llegando en algunos casos a obtenerse uno de los diastereoisómeros enantioméricamente puro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reviews recientes: (a) M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390. (b) P. Chauhan, U. Kaya, D. Enders *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 888. (c) J. Liu, L. Wang *Synthesis* **2017**, *49*, 960.

2. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/press-release/>

3. Reviews generales: (a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. (b) A. Dondoni, A. Massi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638. (c) P. Melchiorre *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748. (d) M. C. Holland, R. Gilmour *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3862.

4. M. J. Ajitha, K. -W. Huang *Synthesis* **2016**, *48*, 3449.

5. D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047.

⁶S. Dong, X. Feng, X. Liu *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8525.

7. (a) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253. (b) B. -L. Zhao, J. -H. Li, D. -M. Du *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 994.

8. (a) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051. (b) X. Fanga, C. -J. Wang *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185.

⁹J. M. Andrés, R. Manzano, R. Pedrosa *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.

10. (a) R. Manzano, J. M. Andrés, M. D. Muruzábal, R. Pedrosa *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5417. (b) R. Manzano, J. M. Andrés, M. D. Muruzábal, R. Pedrosa *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3364. (c) R. Manzano, J. M. Andrés, R. Álvarez, M. D. Muruzábal, A. Rodríguez de Lera, R. Pedrosa *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5931.

11. (a) P. Rodríguez-Ferrer, M. Sanz-Novo, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3645. (b) M. Rodríguez-Rodríguez, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2744. (c) R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado *Green Chem.* **2015**, *17*, 2217. (d) J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, R. Pedrosa *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5546. (e) J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, I. Valencia, R. Pedrosa *ACS Omega* **2018**, *3*, 16591. (f) J. M. Andrés, M. González, A. Maestro, D. Naharro, R. Pedrosa *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2683.

12. (a) S. R. Mandha, S. Siliveri, M. Alla, V. R. Bommina, M. R.; Bommineni, B. Balasubramanian *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5272. (b) "Dipyron". Martindale: The Complete Drug Reference, ed. A. Brayfield, Pharmaceutical Press, 2014. (c) G. Varvounis *Adv. Heterocycl. Chem.* **2009**, *98*, 143. (d) W. Ji Yuan, T. Yasuhara, T. Shingo, K. Muraoka, T. Agari, M. Kameda, T. Uozumi, N. Tajiri, T. Morimoto, M. Jing, T. Baba, F. Wang, H. Leung, T. Matsui, Y. Miyoshi, I. Date *BMC Neurosci.* **2008**, *9*,

75. (e) H. Yoshida, H. Yanai, Y. Namiki, K. Fukatsu-Sasaki, N. Furutani, N. Tada *CNS Drug Rev.* **2006**, *12*, 9. (f) T. Watanabe, K. Tanaka, K. Watanabe, Y. Takamatsu, A. Tobe *Yakugaku Zasshi* **2004**, *124*, 99.
13. (a) N. S. Stock, A. C. -Y. Chen, Y. M. Bravo, J. D. Jacintho, Y. Truong, US 20180079745A1, 2018. (b) Y. Zhang, S. Wu, S. Wang, K. Fang, G. Dong, N. Liu, Z. Miao, J. Yao, J. Li, W. Zhang, C. Sheng, W. Wang *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2030. (c) B. Han, S. Xu, P. Wang, CN Patent CN104610148, 2015. (d) P. S. Silaychev, V. O. Filimonov, A. N. Maslivets, R. R. Makhmudov, Patent, RU2577528, 2014. (e) M. S. Chande, P. A. Barve, V. Suryanarayan *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 49.
14. W. Wang, S. Wei, X. Bao, S. Nawaz, J. Qu, B. Wang *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1145.
- ¹⁵(a) S. Meninno, A. Roselli, A. Capobianco, J. Overgaard, A. Lattanzi *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5030. (b) M. -M. Chu, S. -S. Qi, Y. -F. Wang, B. Wang, Z. -H. Jiang, D. -Q. Xu, Z. -Y. Xu *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1977. (c) J. Zhou, W. -J. Huang, G. -F. Jiang *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1158.
16. M. Gil-Ordóñez, A. Maestro, P. Ortega, P. G. Jambrina, J. M. Andrés *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 420
17. C. Parida, B. Mondal, A. Ghosh, S. Pan *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13082.
18. P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050.
19. C. D. G. da Silva, R. Katla, B. F. dos Santos, J. M. C. Tavares Junior, T. B. Albuquerque, V. L. Kupfer, A. W. Rinaldi, N. L. C. Domingues, *Synthesis* **2019**, *51*, 4014.
20. F. Medici, S. Resta, P. Presenti, L. Caruso, A. Puglisi, L. Raimondi, S. Rossi, M. Benaglia *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *138*, 4521.
21. Y. Liu, J. Ao, S. Paladhi, C. Eui Song, H. Yan *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16486.
22. (a) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119. (b) A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151. (c) J. -L. Zhu, Y. Zhang, C. Liu, A. -M. Zheng, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *77*, 9813.
23. B. W. Greatrex, M. C. Kimber, D. K. Taylor, E. R. T. Tiekink. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 11, 4239-4246.

ÍNDICE DE FIGURAS

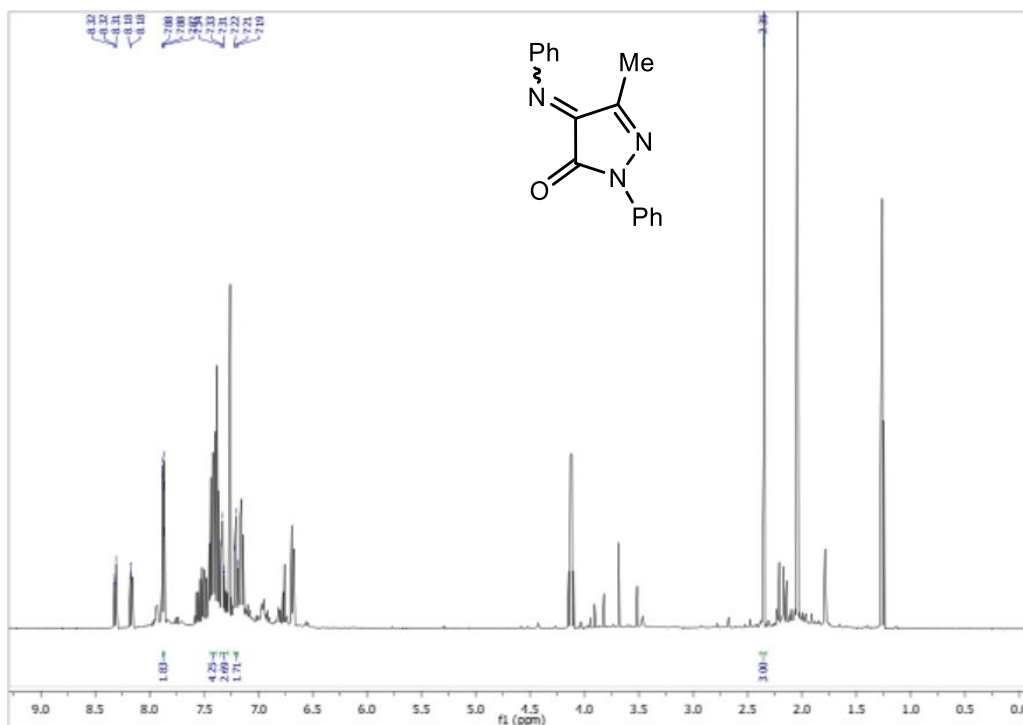
Figura 1. Ejemplos de organocatalizadores quirales.	2
Figura 2. Espiro-pirazolonas biológicamente activas con un centro cuaternario en la posición C4.	3
Figura 3. Mecanismo de la reacción de oxiaminación con nitrosobenceno.....	9
Figura 4. Mecanismo de reacción aza-Wittig.....	11
Figura 5. Preparación del iminofosforano 5.	11
Figura 6. Modos de activación propuestos para la catálisis con tioureas/escuaramidas bifuncionales.	14
Figura 7. Espiropirazolonas quirales sintetizadas en este Trabajo Fin de Grado.	17
Figura 8. Espectros de ¹ H RMN y HSQC del compuesto 9dd.....	18
Figura 9. Propuesta de activación de la imina e hidroxienona por parte del catalizador.	19

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Anulación [3+2] asimétrica catalizada por una escuaramida derivada de quinina.	4
Esquema 2. Epoxidación diastereoselectiva de pirazolonas insaturadas.	4
Esquema 3. Anulación [3+2] asimétrica entre pirazol-4,5-dionas y enales catalizada por carbenos N-heterocíclicos.	5
Esquema 4. Síntesis estereoselectiva de espiro-oxindol oxazolidinas mediante organocatálisis.	5
Esquema 5. Esquema general de preparación de N-Boc cetiminas.	8
Esquema 6. Preparación de N-fenil cetiminas 2a-d	9
Esquema 7. Preparación de las pirazoldionas 3a-d	10
Esquema 8. Preparación de las N-Boc-cetiminas 4a-d	10
Esquema 9. Esquema general de preparación de trans- γ -hidroxienonas.	12
Esquema 10. Síntesis de iluros de fósforo estabilizados 7a-e	12
Esquema 11. Síntesis de trans- γ -hidroxienonas por reacción con glicol aldehído.	13
Esquema 12. Preparación de pirazolonas espirocíclicas racémicas.	15
Esquema 13. Preparación de pirazolonas espirocíclicas quirales.	16

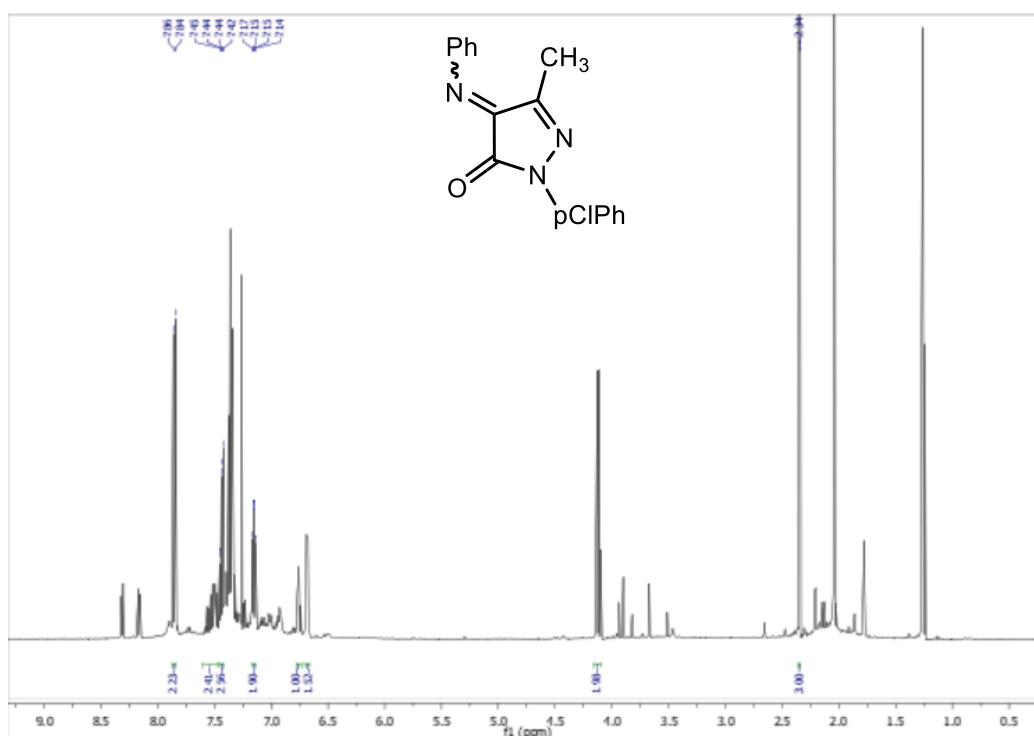
ANEXO

5-Methyl-2-phenyl-4-(phenylimino)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 2a



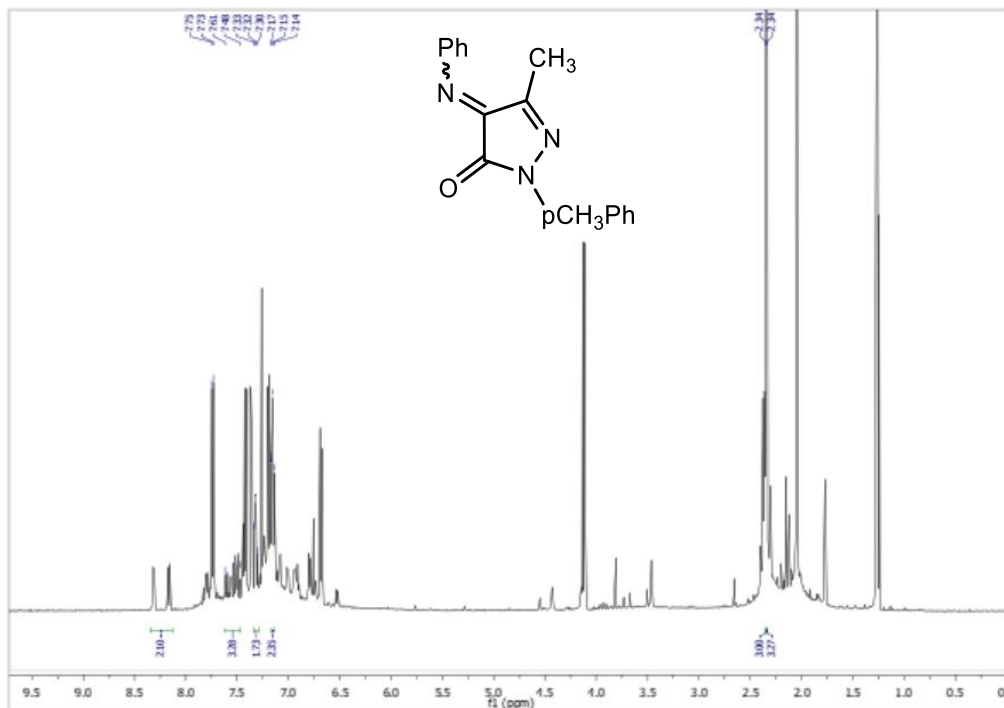
Espectro ¹H RMN

5-Methyl-2-*p*-chlorophenyl-4-(phenylimino)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 2b



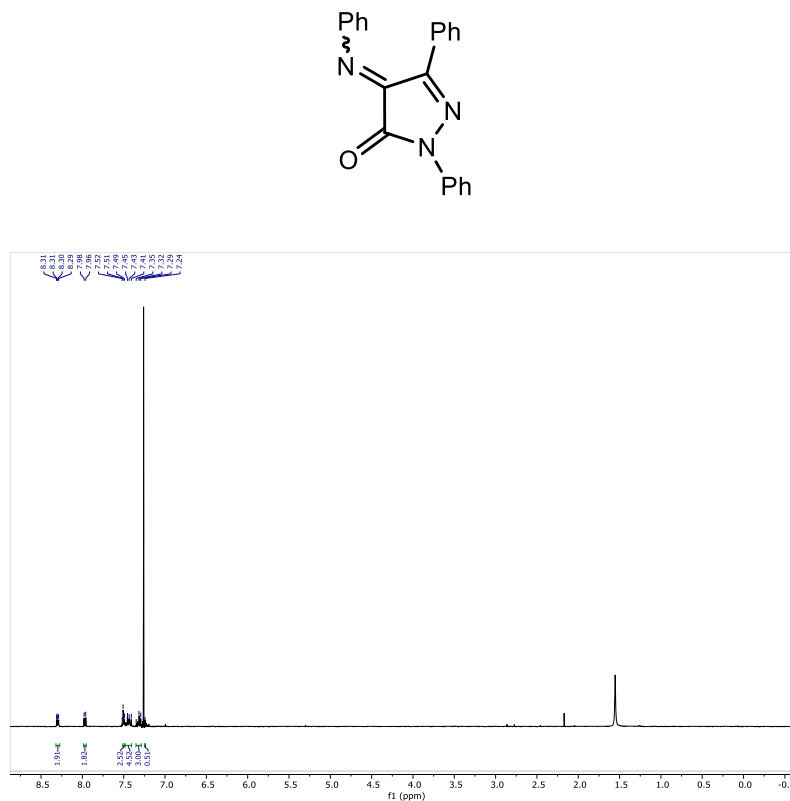
Espectro ¹H RMN

5-Methyl-2-*p*-methylphenyl-4-(phenylimino)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 2c



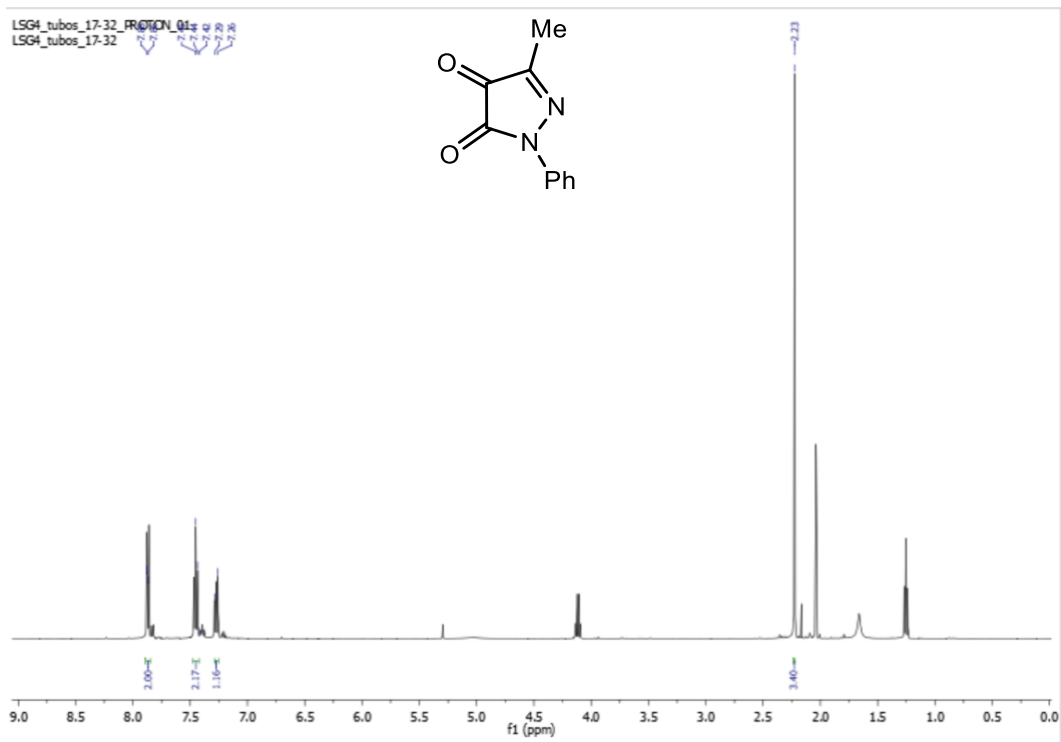
***Especro* ¹H RMN**

2,5-Diphenyl-4-(phenylimino)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 2d



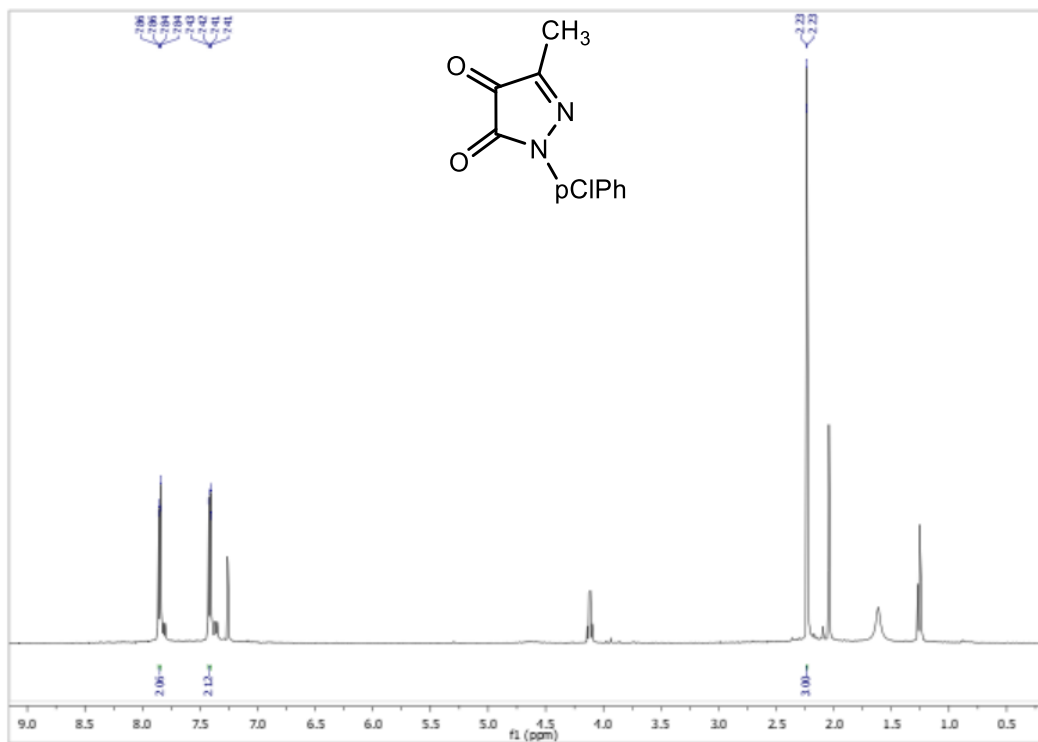
***Especro* ¹H RMN**

3-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4,5-dione, 3a



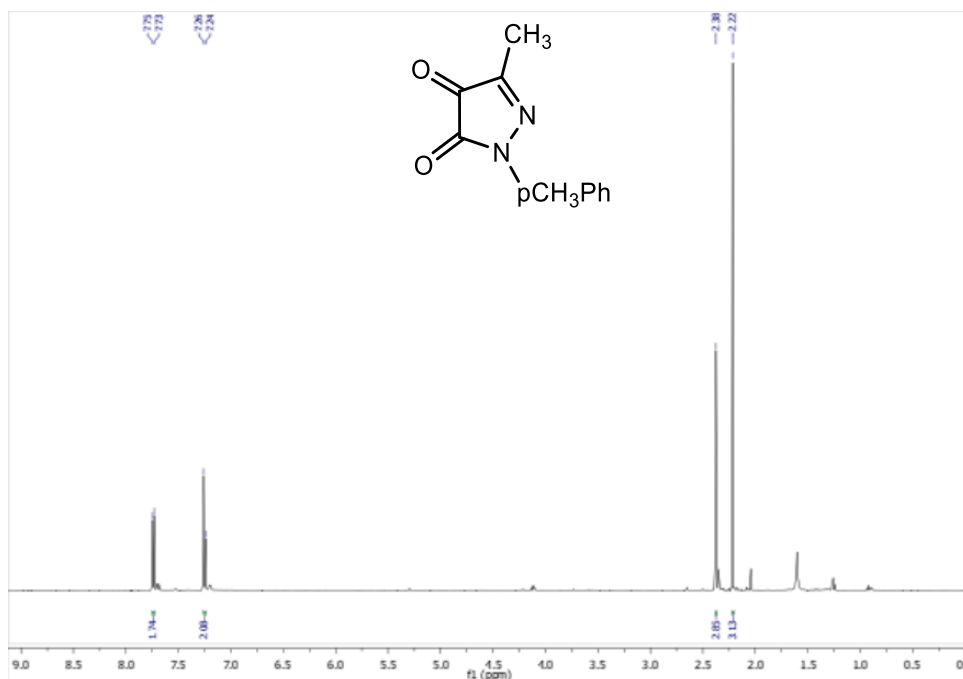
Espectro ¹H RMN

3-Methyl-1-*p*-clorophenyl-1H-pyrazole-4,5-dione, 3b



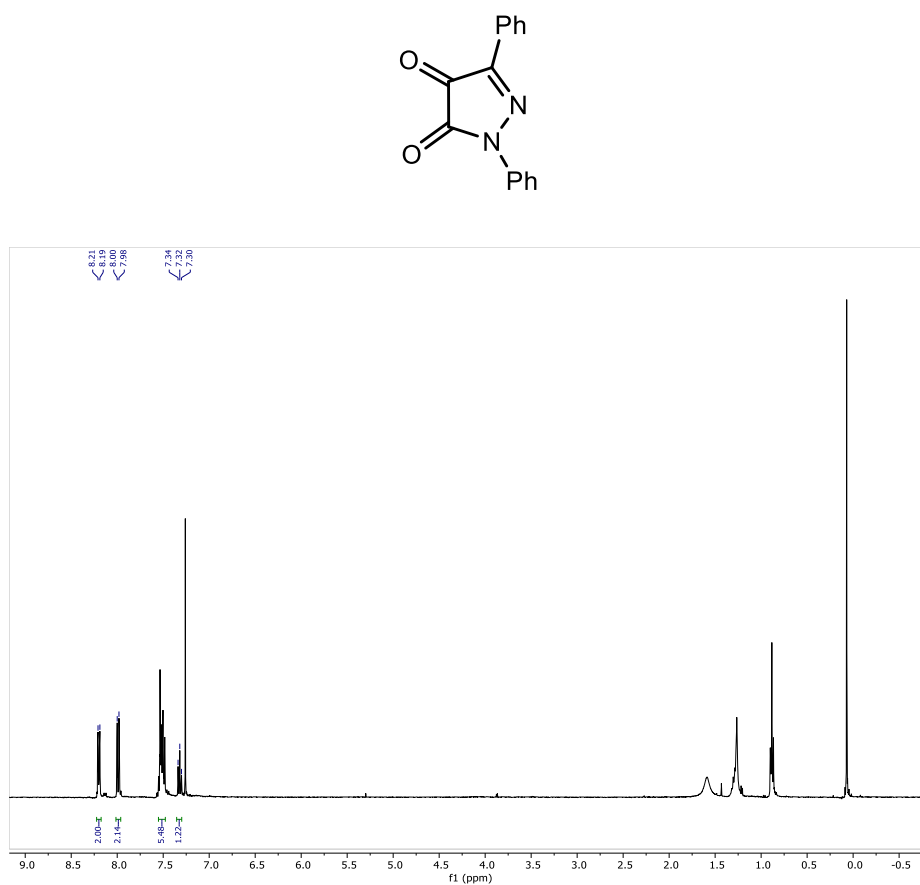
Espectro ¹H RMN

3-Methyl-1-*p*-methylphenyl-1H-pyrazole-4,5-dione, 3c



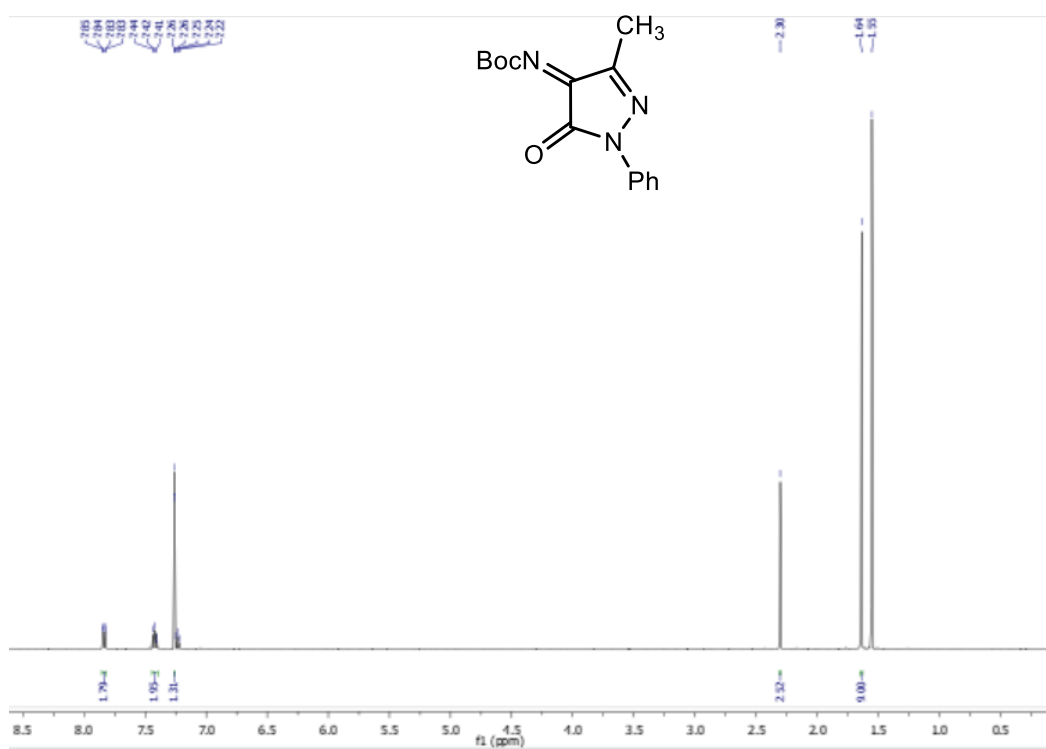
***Espectro* ¹H RMN**

1,3-Diphenyl-1H-pyrazole-4,5-dione, 3d



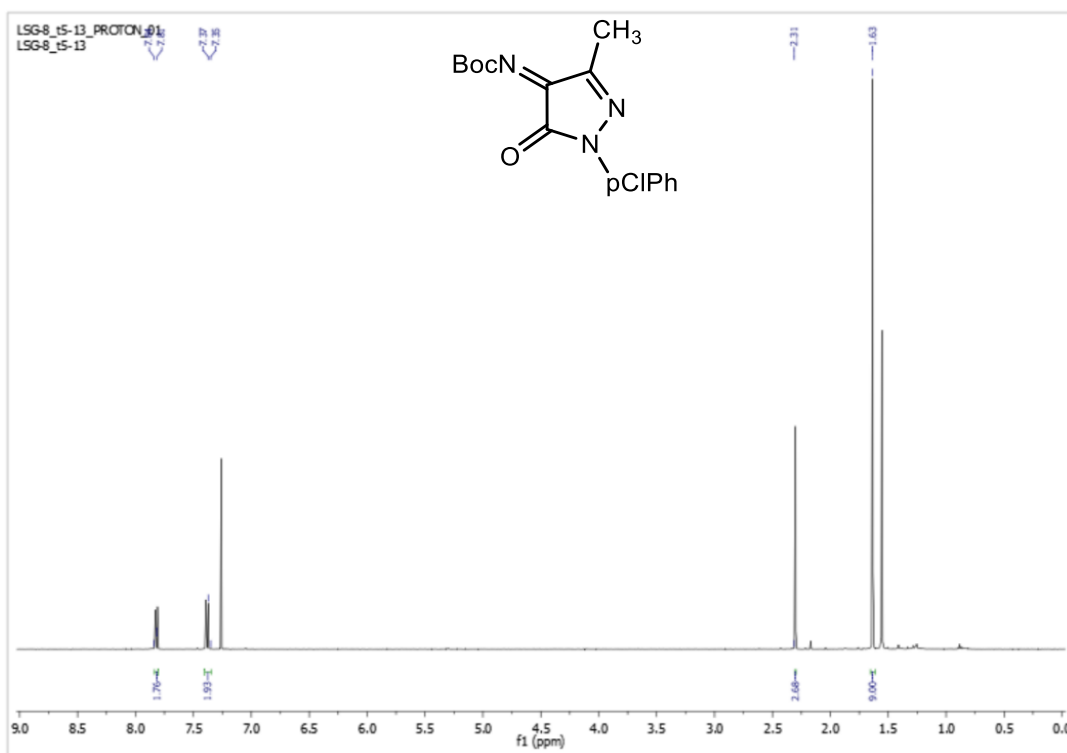
***Espectro* ¹H RMN**

tert-Butyl 3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1H-pyrazol-4(5H)-ylidenecarbamate, 4a



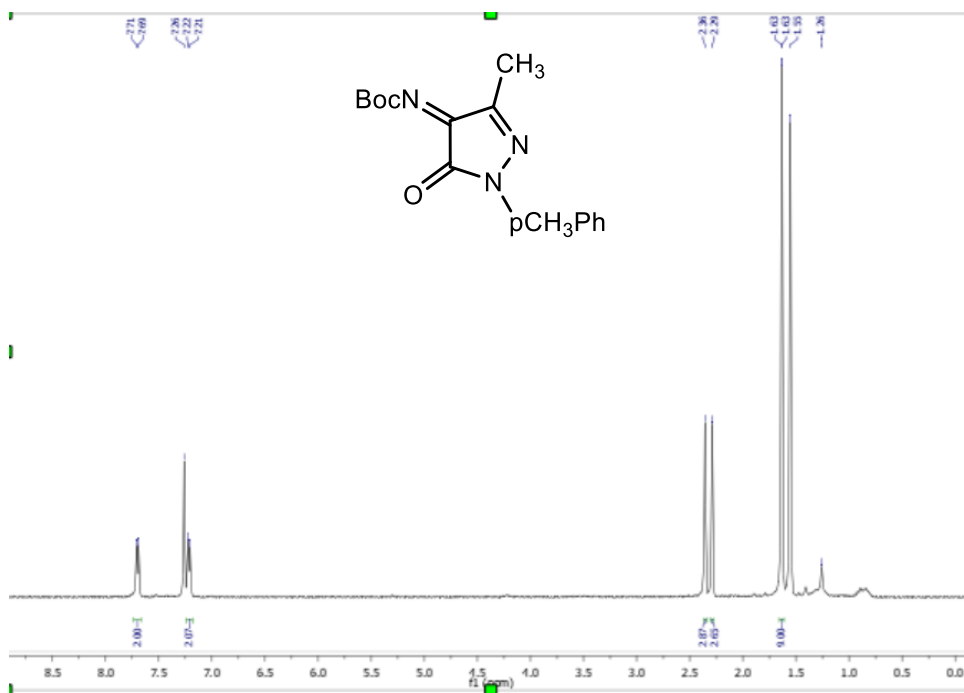
Espectro ¹H RMN

tert-Butyl 3-methyl-5-oxo-1-p-chlorophenyl-1H-pyrazol-4(5H)-ylidenecarbamate, 4b



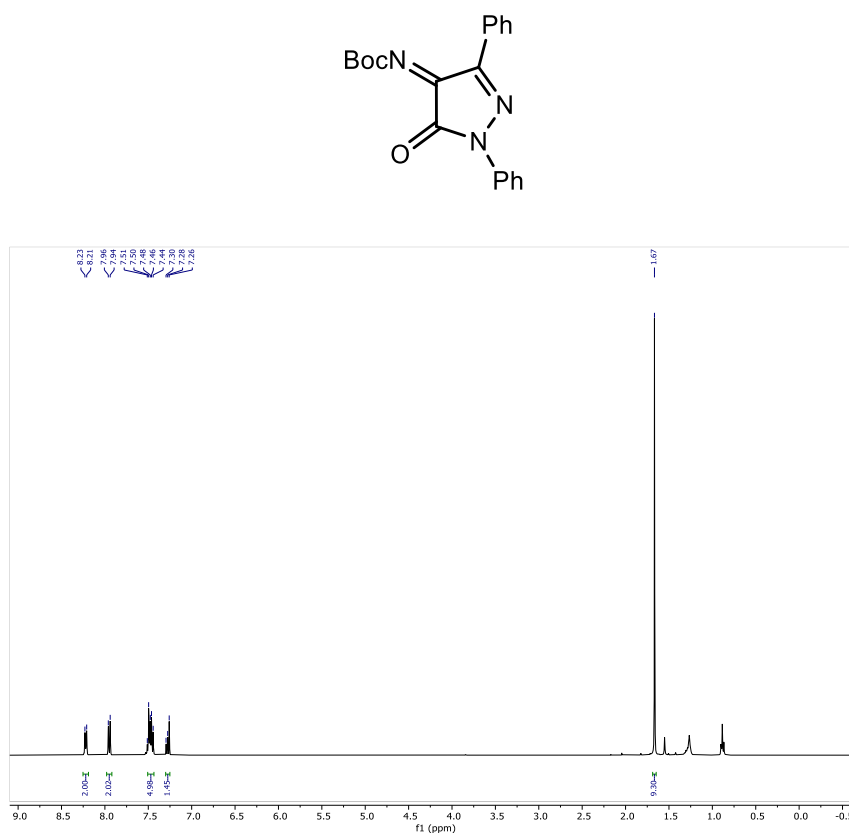
Espectro ¹H RMN

tert-Butyl 3-methyl-5-oxo-1-p-methylphenyl-1H-pyrazol-4(5H)-ylidenecarbamate, 4c



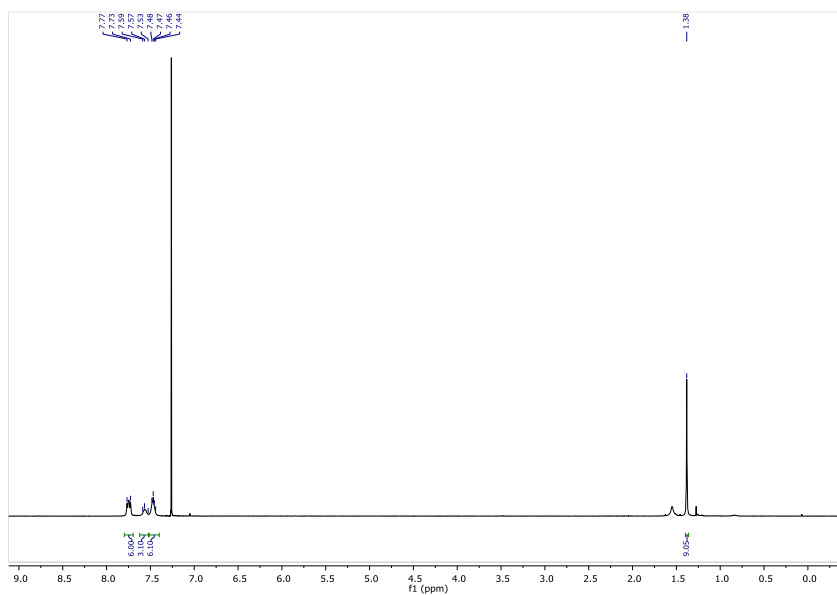
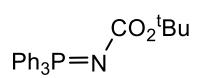
Espectro ¹H RMN

tert-Butyl 5-oxo-1,3-diphenyl-1H-pyrazol-4(5H)-ylidenecarbamate, 4d



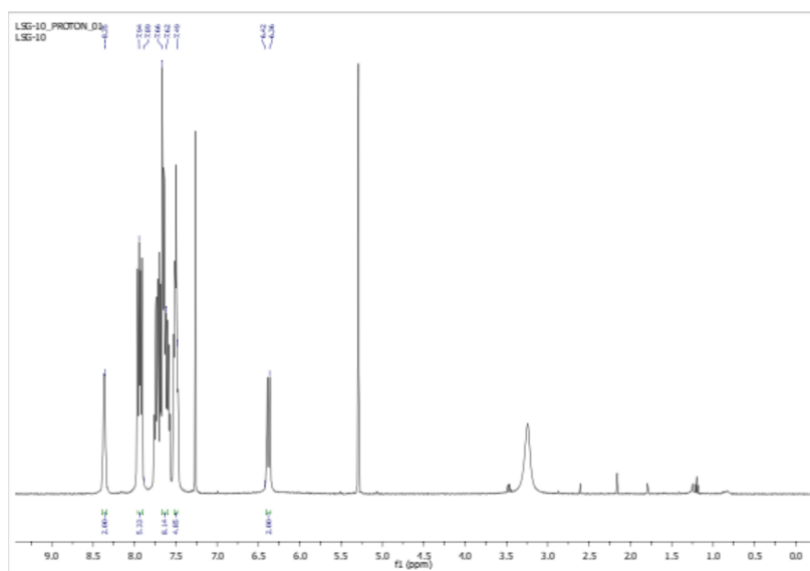
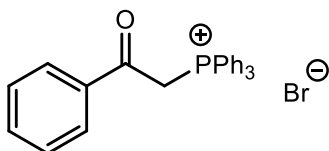
Espectro ¹H RMN

tert-Butoxycarbonylamino triphenylphosphine, 5



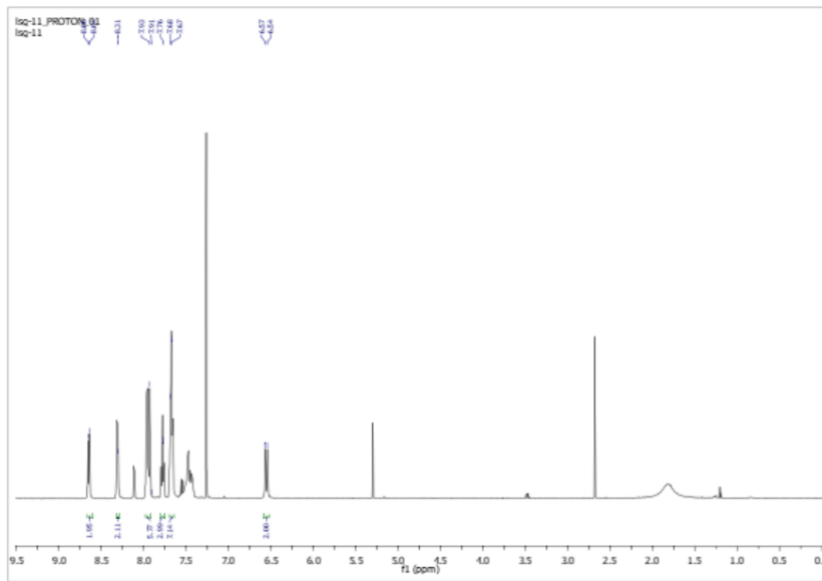
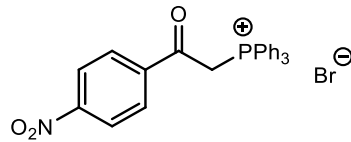
Espectro ¹H RMN

(2-Oxo-2-phenylethyl) triphenyl phosphonium bromide, 6a



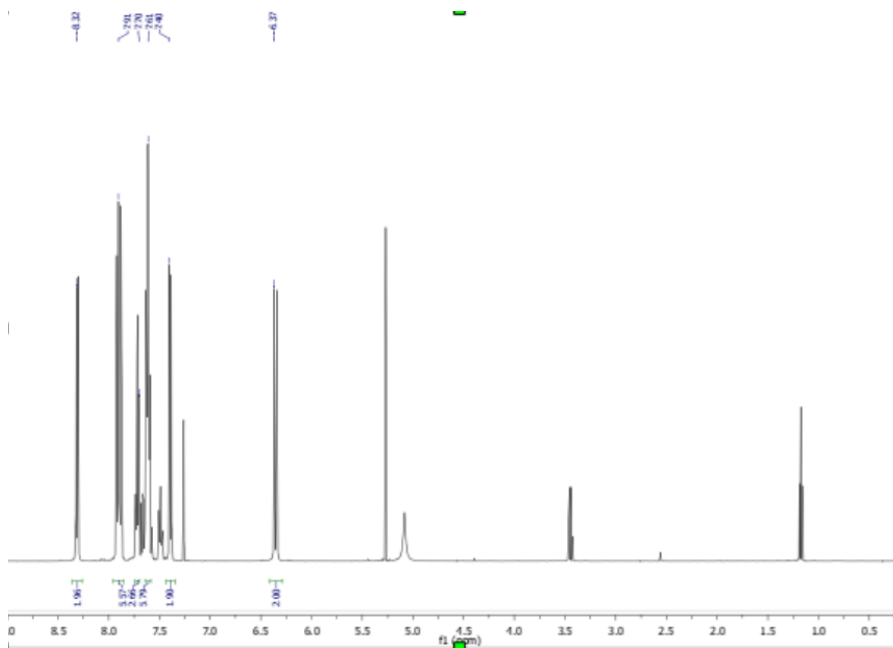
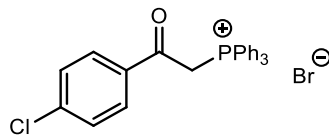
Espectro ¹H RMN

(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyl) triphenyl phosphonium bromide, 6b



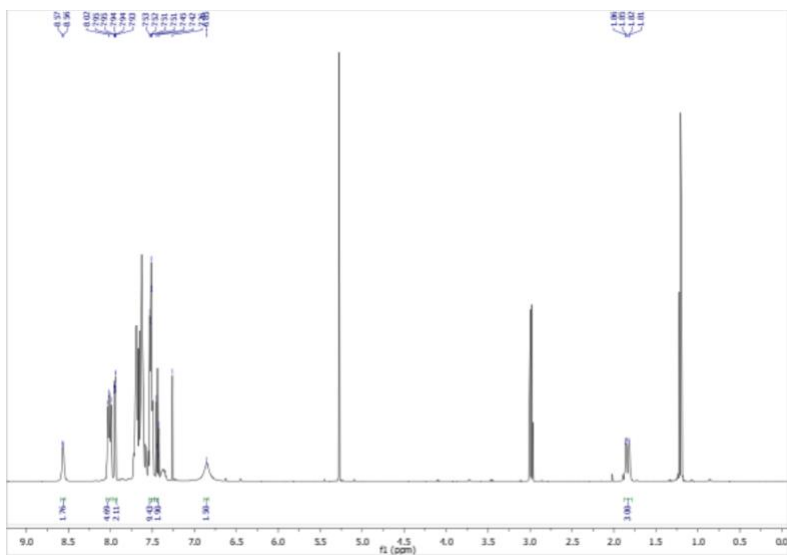
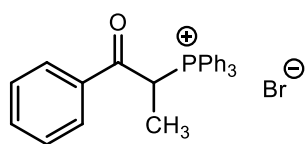
Espectro ¹H RMN

(2-(4-Chlorophenyl)-2-oxoethyl) triphenyl phosphonium bromide, 6c



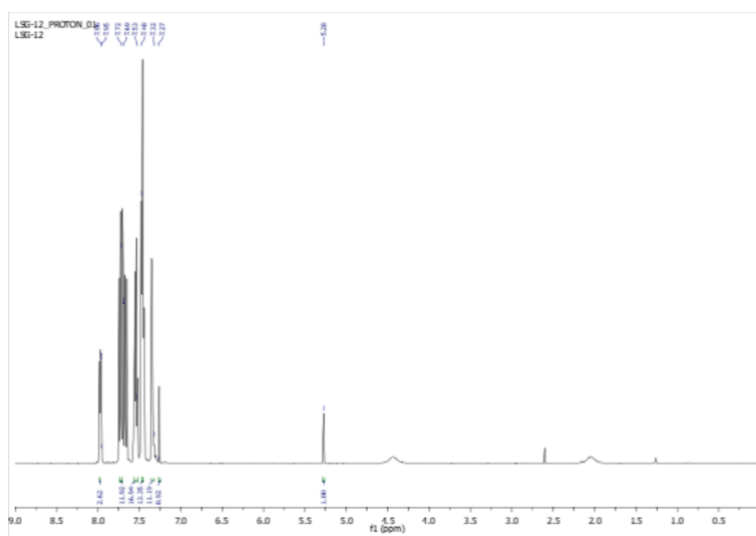
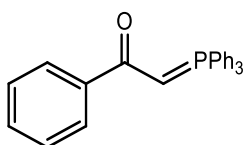
Espectro ¹H RMN

(1-Oxo-1-phenylpropan-2-yl) triphenyl phosphonium bromide, 6e



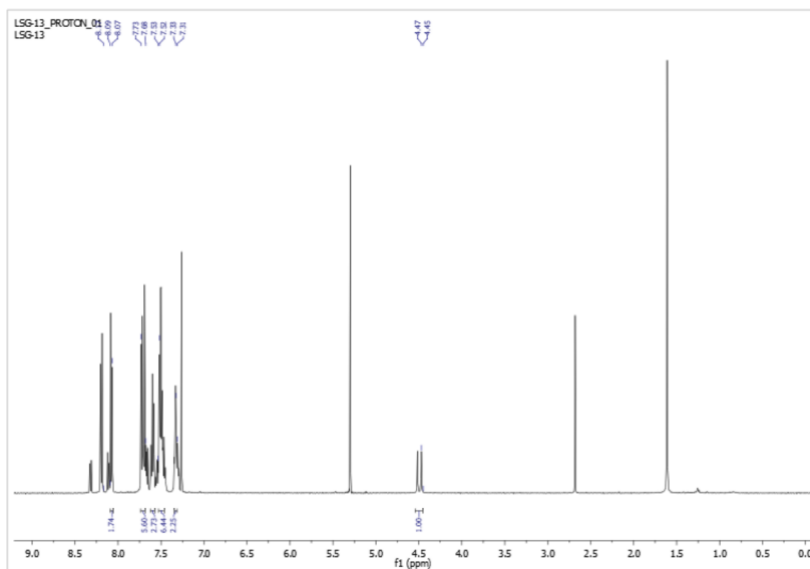
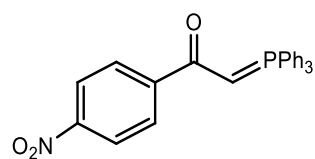
Espectro ¹H RMN

1-Phenyl-2-(triphenyl-λ⁵-phosohanylidene) ethan-1-one, 7a



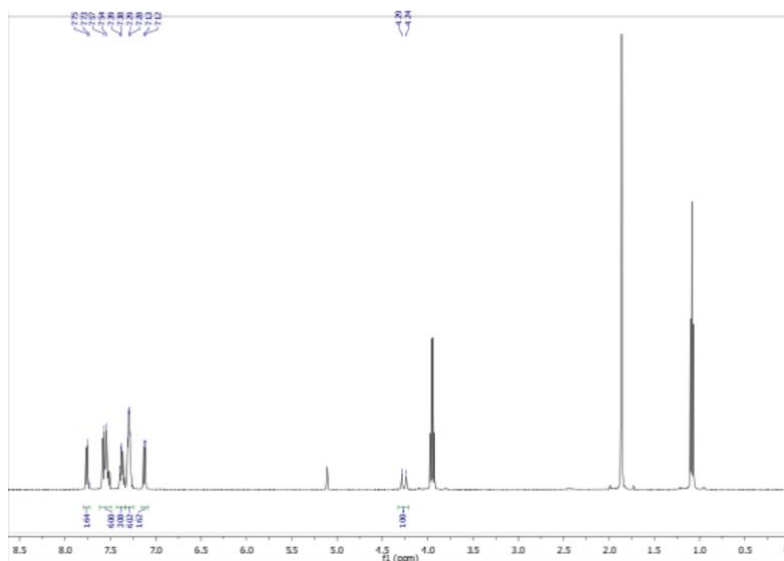
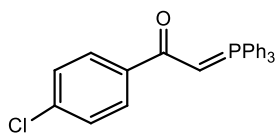
Espectro ¹H RMN

1-(4-Nitrophenyl)-2-(triphenyl- λ^5 -phosphanyliden) ethan-1-one, 7b



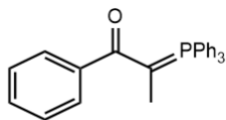
Espectro ¹H RMN

1-(4-Chlorophenyl)-2-(triphenyl- λ^5 -phosphanyliden) ethan-1-one, 7c

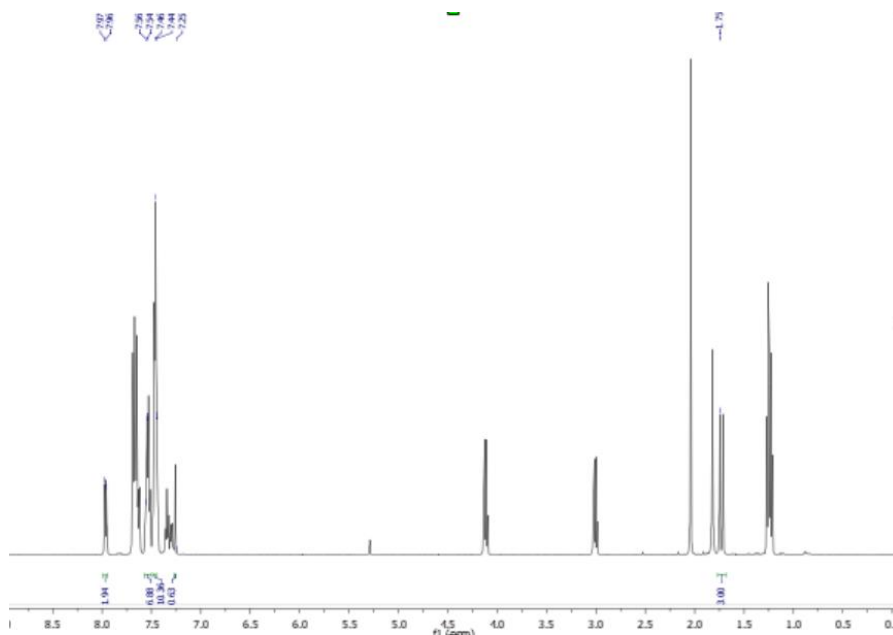


Espectro ¹H RMN

1-Phenyl-2-(triphenyl- λ^5 -phosphaneylidene) propan-1-one, 7e

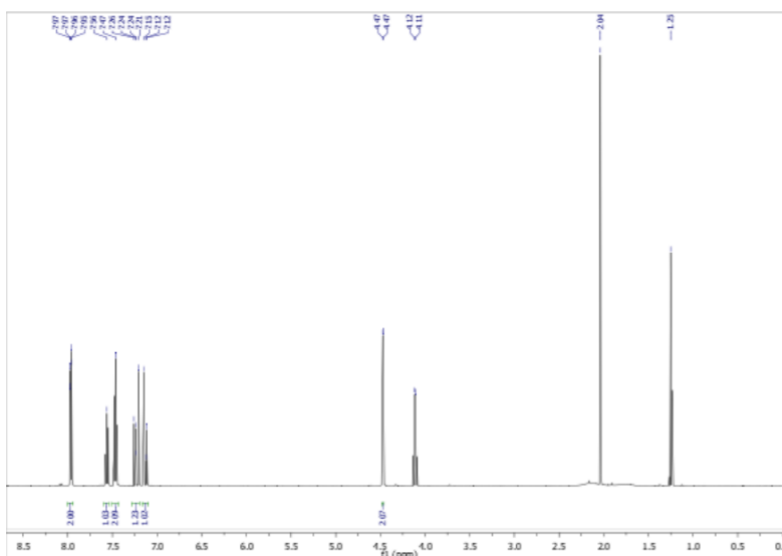
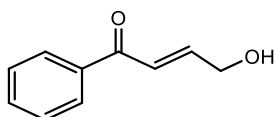


Chemical Formula: C₂₇H₂₃OP
Exact Mass: 394,15
Molecular Weight: 394,45



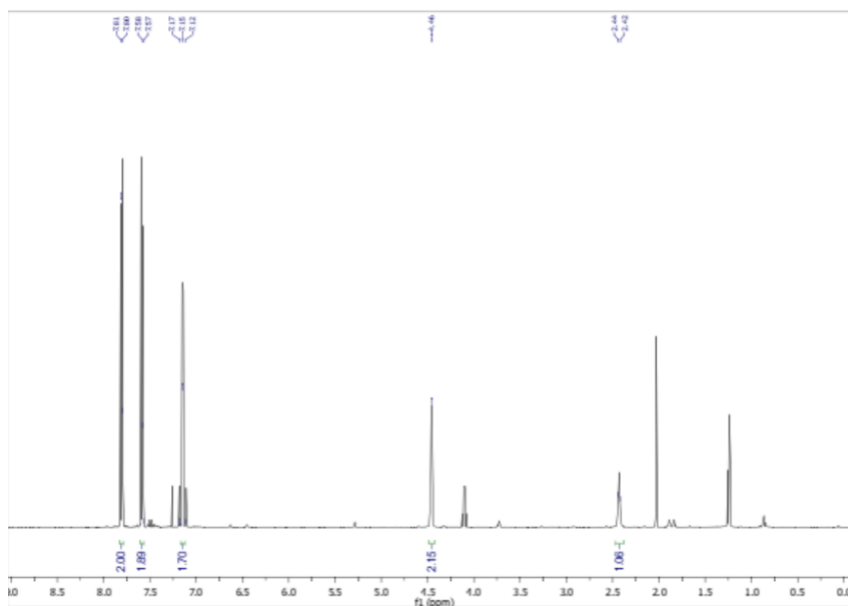
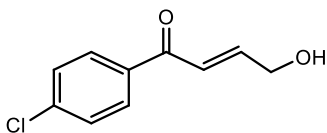
Espectro ¹H RMN

(E)-4-Hydroxy-1-phenylbut-2-en-1-one, 8a



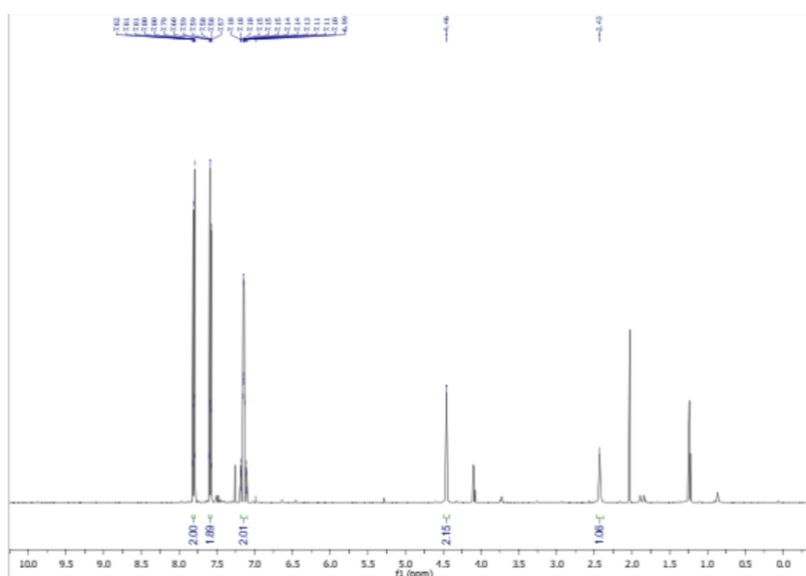
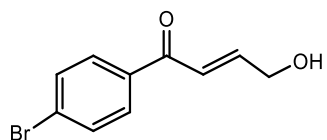
Espectro ¹H RMN

(E)-1-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxybut-2-en-1-one, 8c



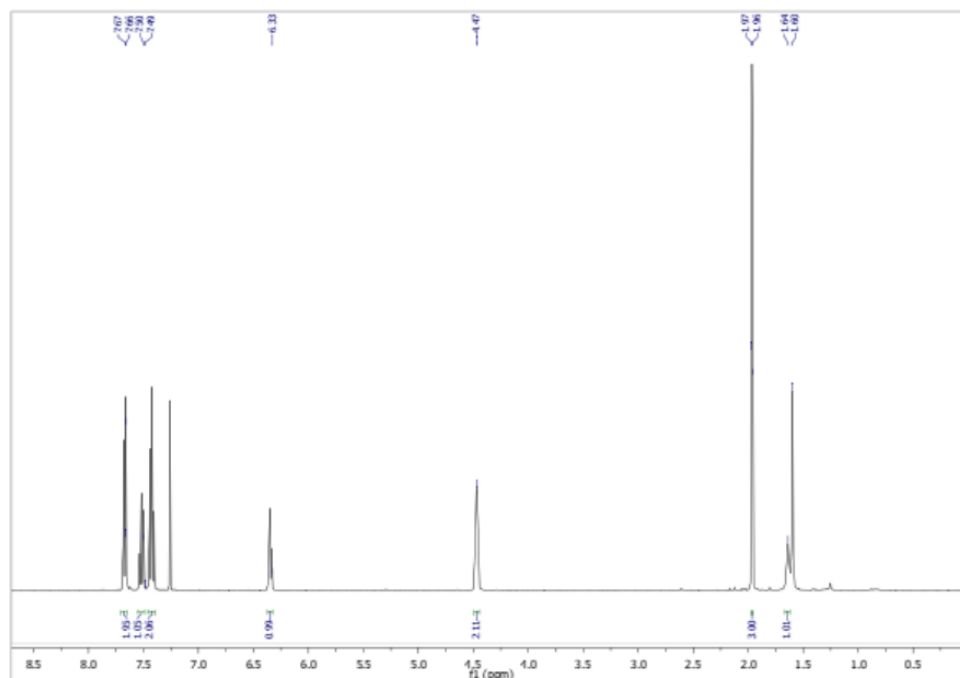
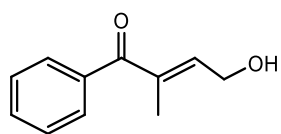
Espectro ¹H RMN

(E)-1-(4-Bromophenyl)-4-hydroxybut-2-en-1-one, 8d



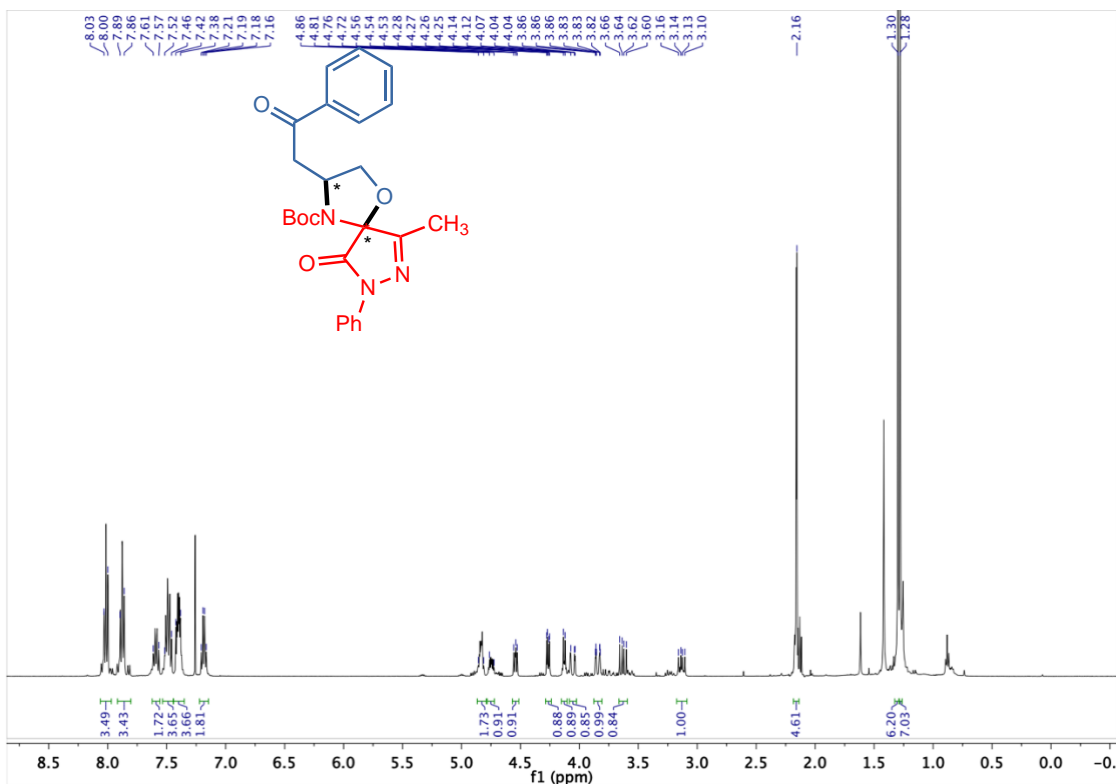
Espectro ¹H RMN

(E)-4-Hydroxy-2-methyl-1-phenylbut-2-en-1-one, 8e

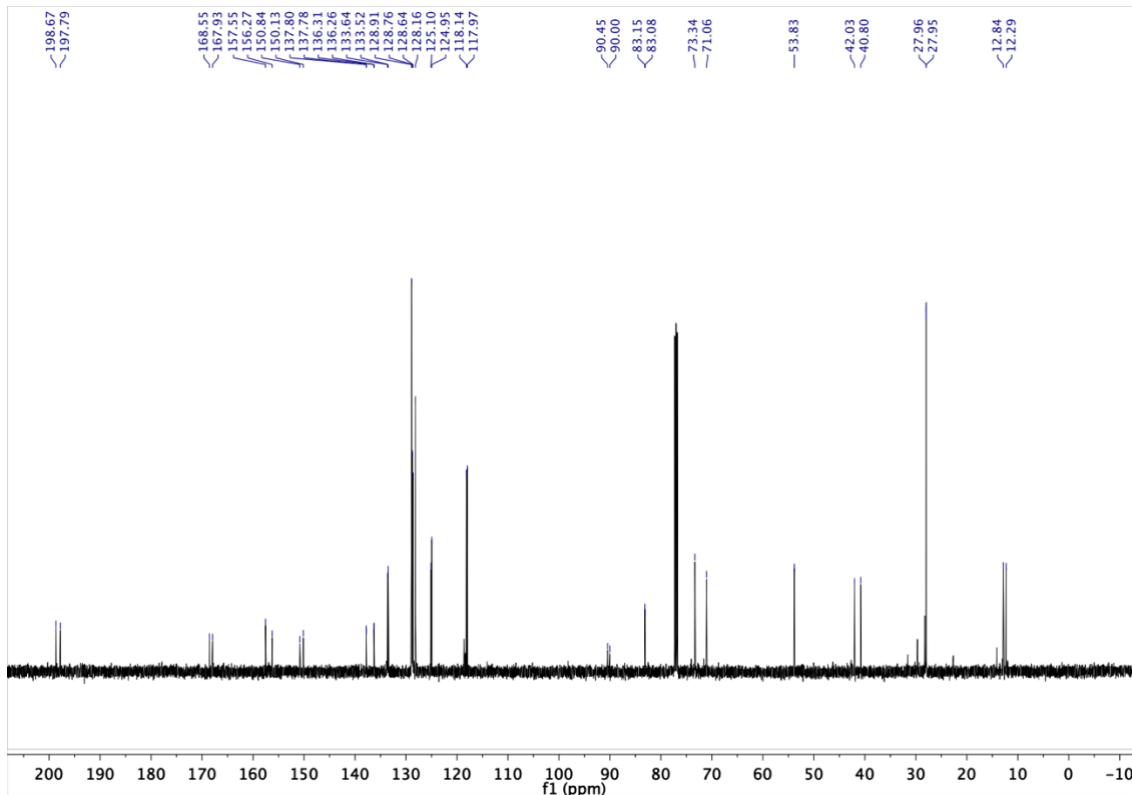


***Especro* ¹H RMN**

tert-Butyl-6-methyl-9-oxo-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-8-phenyl-1-oxa-4,7,8-triazaspiro[4.4]non-6-ene-4-carboxylate, 9aa

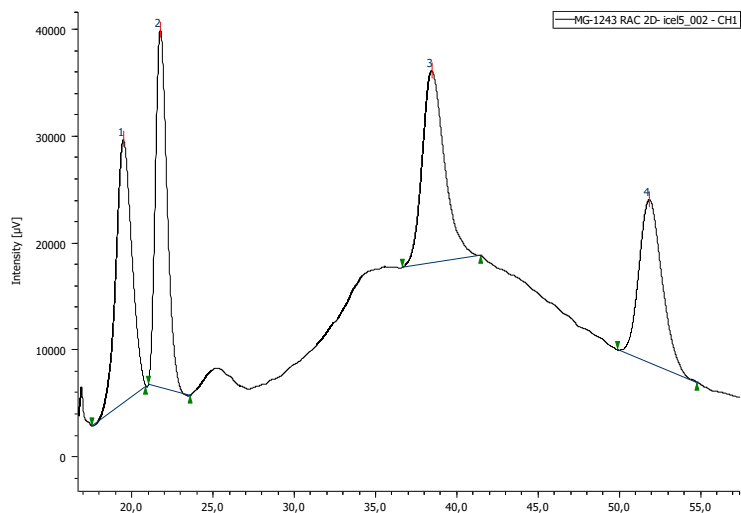


Espectro ¹H RMN



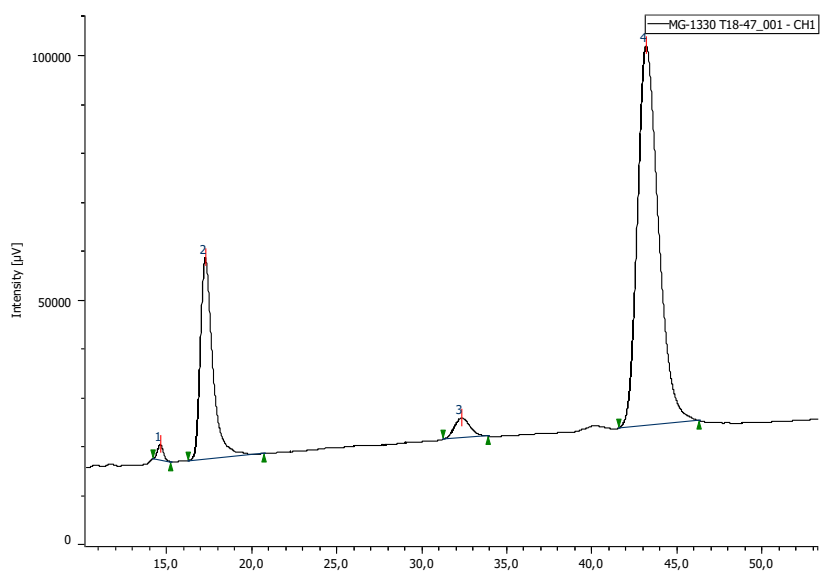
Espectro ¹³C RMN

9aa racémico



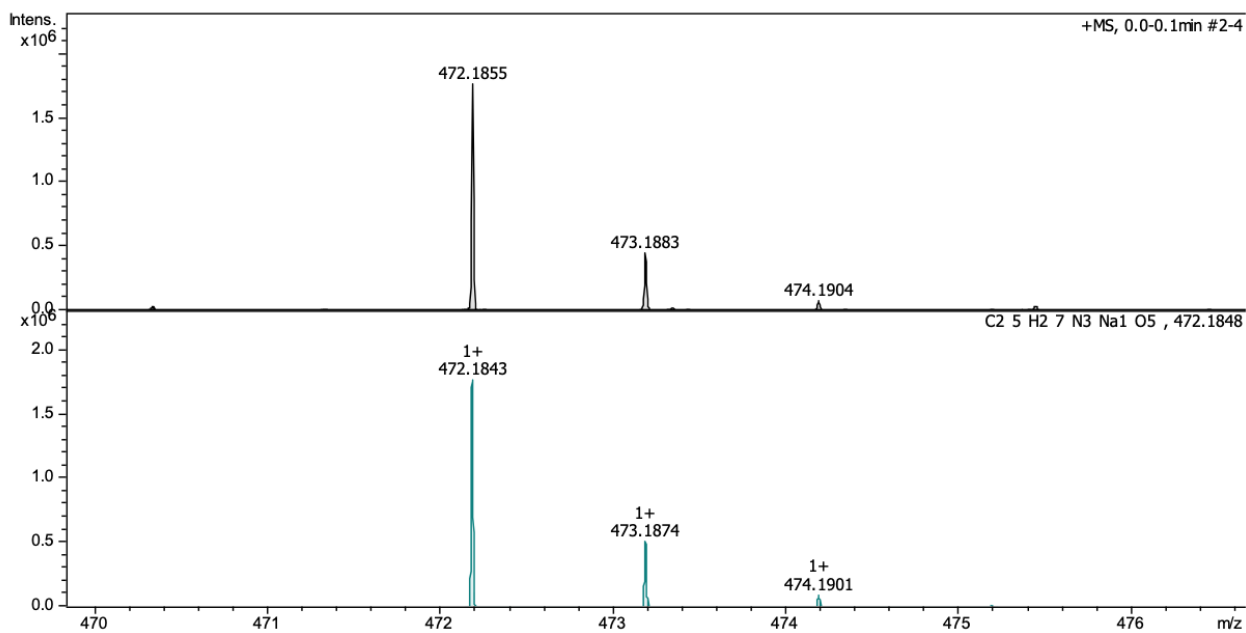
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	19,475	1691139	25,755	1,015
2	21,758	1658565	25,259	1,300
3	38,425	1709663	26,037	1,330
4	51,817	1506958	22,950	1,177

9aa quiral, dr (A:B) 24:76, er (A) 4:96, er (B) 4:96



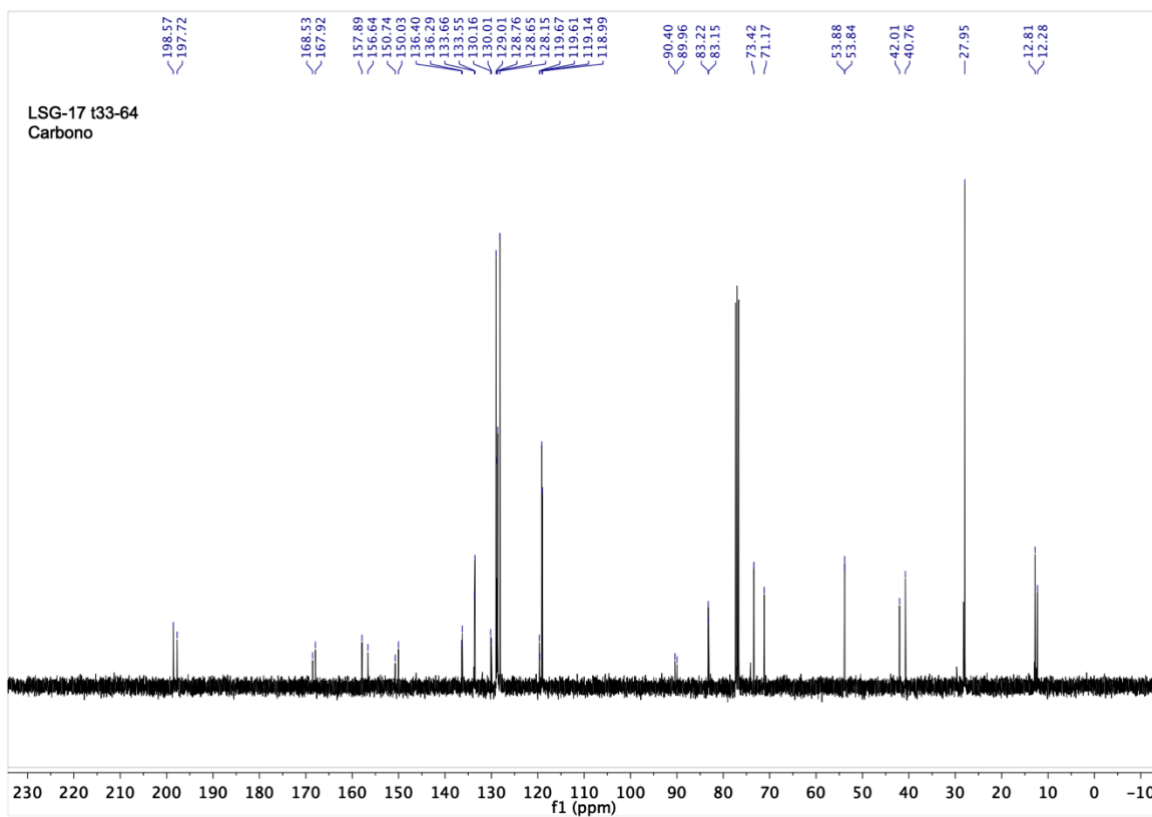
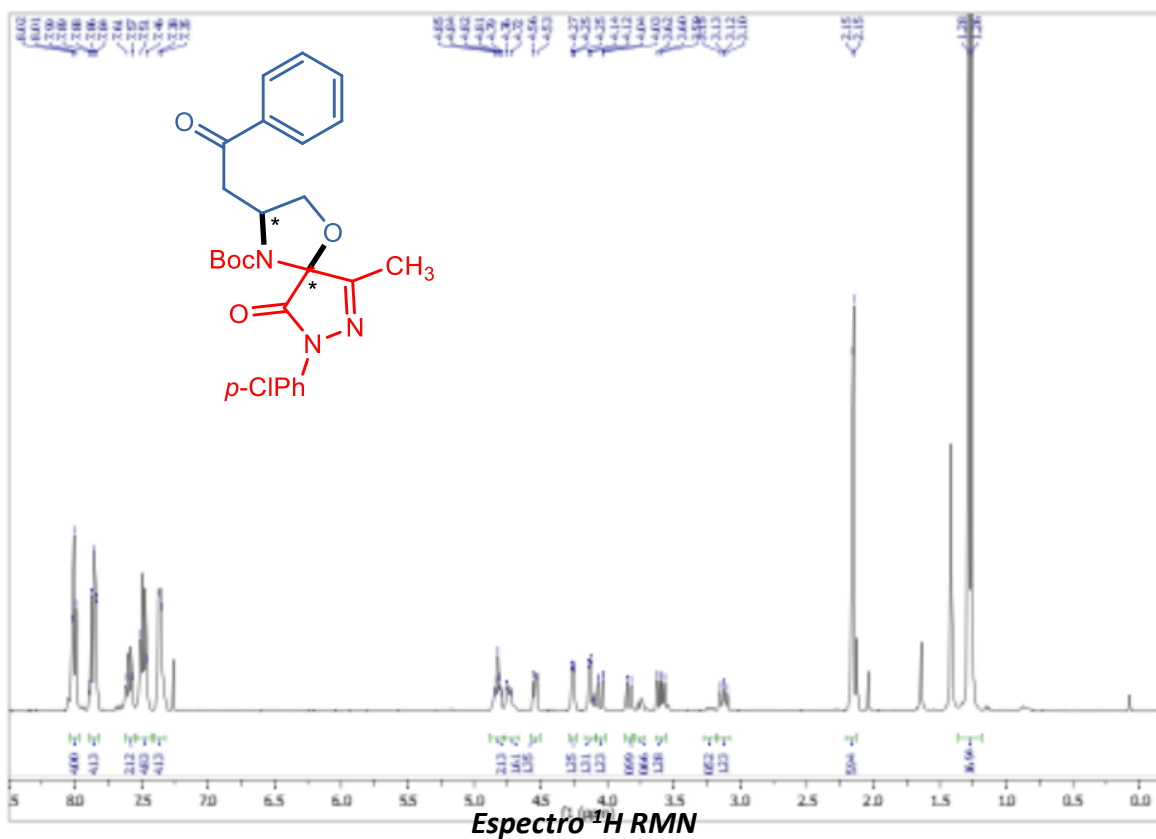
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	14,617	78201	0,861	1,067
2	17,267	2072948	22,826	1,591
3	32,308	266764	2,937	1,185
4	43,158	6663575	73,375	1,317

ESI-TOF, ID
Modo positivo



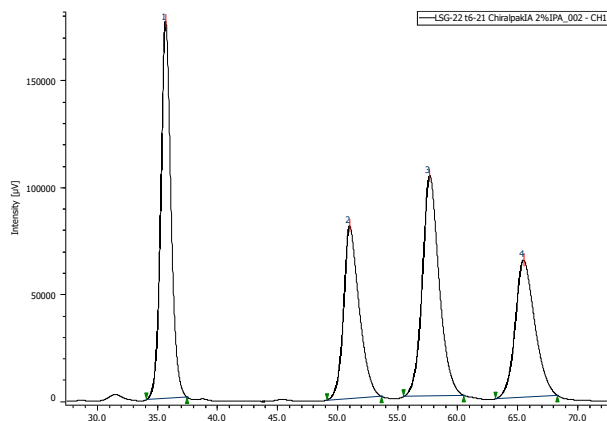
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
472,1855	472,1843	-2.6	16.2	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ NaO ₅

tert-Butyl-8-(4-chlorophenyl)-6-methyl-9-oxo-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-1-oxa-4,7,8-triazaspiro[4.4]non-6-ene-4-carboxylate, 9ba



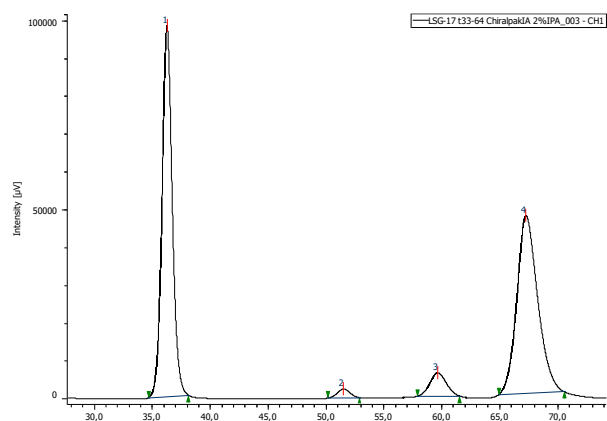
Espectro ¹³C RMN

9ba racémico



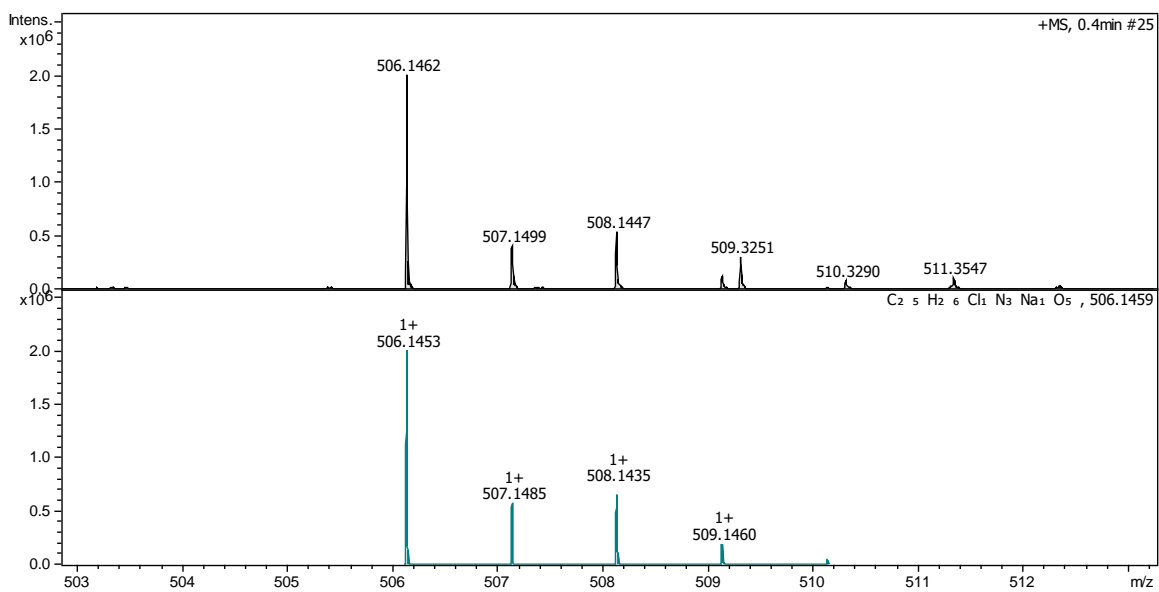
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	35,683	29,699	41,587	1,079
2	50,975	20,830	19,013	1,311
3	57,642	28,711	24,284	1,166
4	65,442	20,760	15,115	1,193

9ba quiral, dr (A:B) 52:48, er (A) 91:9, er (B) 3:97



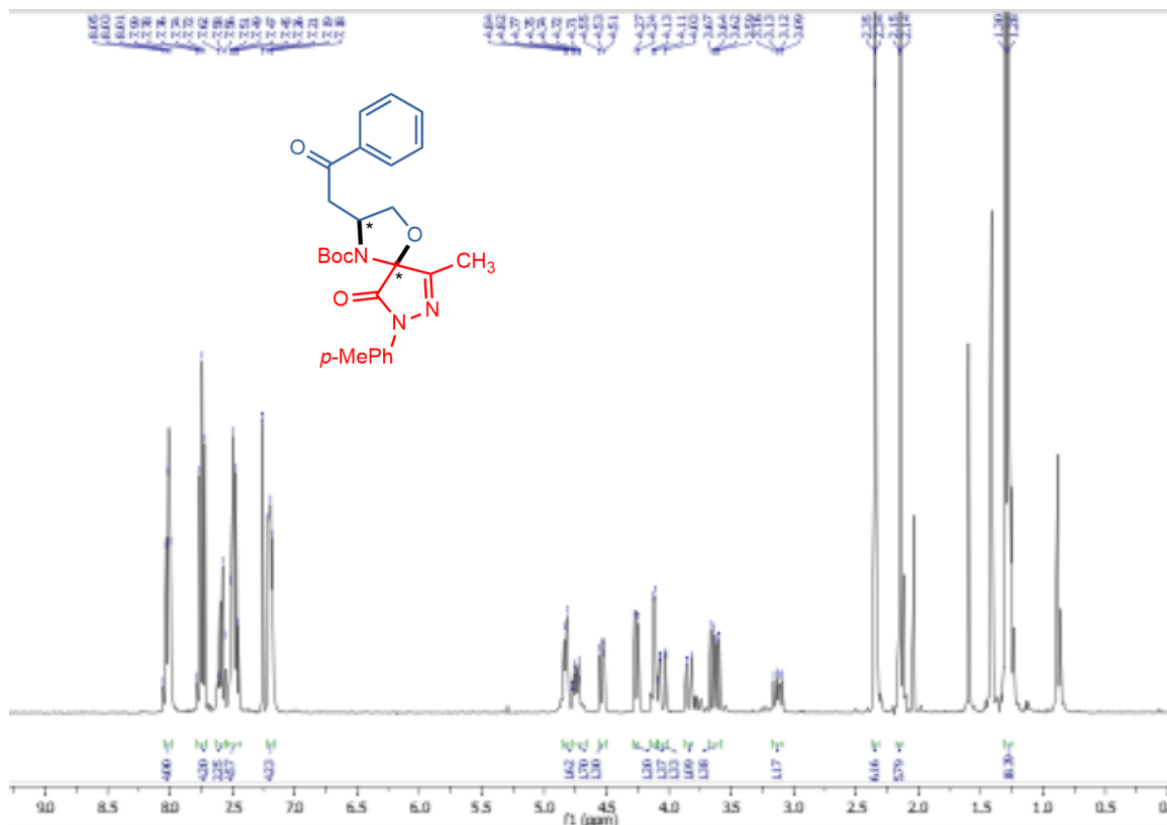
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	36,250	47,481	63,858	1,069
2	51,467	1,397	1,529	1,032
3	59,592	4,749	4,013	1,059
4	67,208	46,373	30,600	1,189

ESI-TOF, ID
Modo positivo

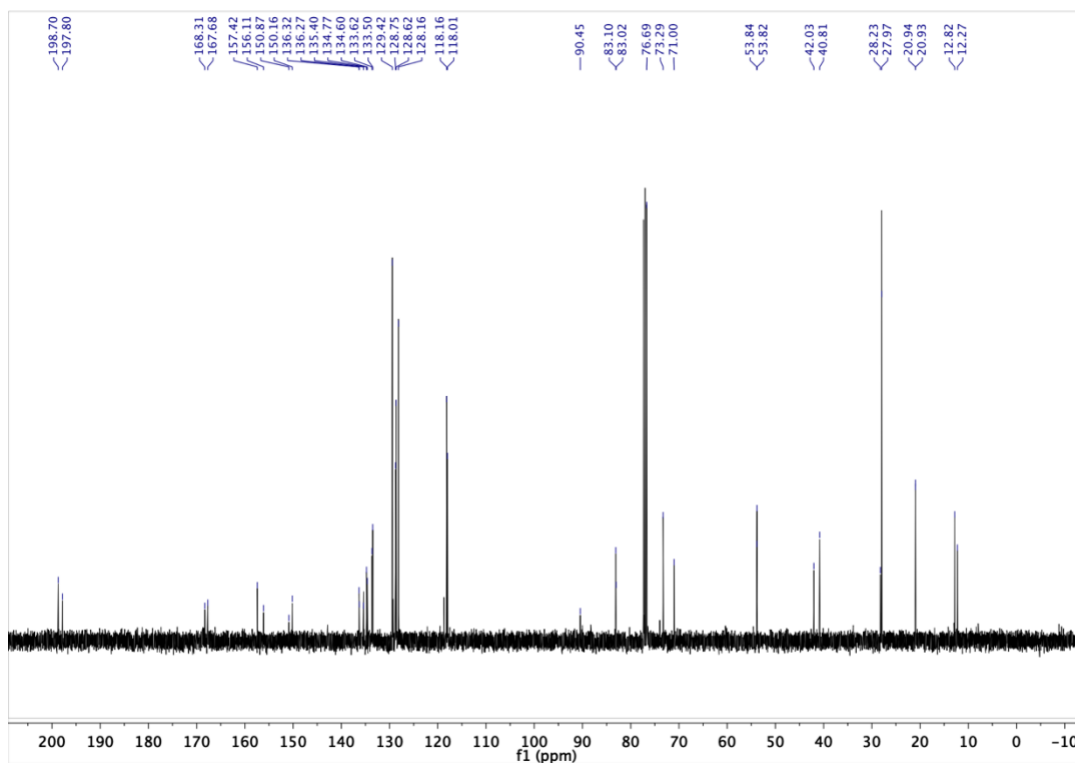


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
506,1462	506,1453	-1.8	62.2	C25H26ClN3NaO5

tert-Butyl-6-methyl-9-oxo-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-8-(p-tolyl)-1-oxa-4,7,8-triazaspiro[4.4]non-6-ene-4-carboxylate, 9ca

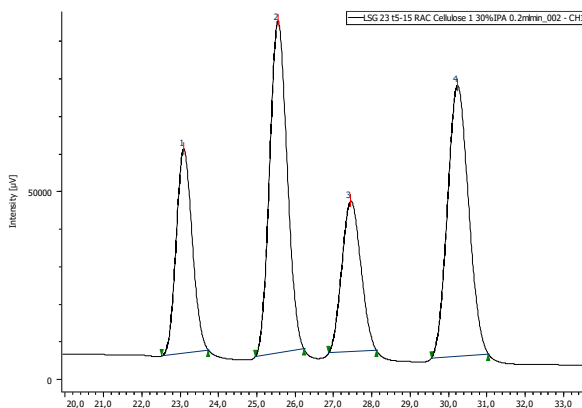


Espectro ¹H RMN



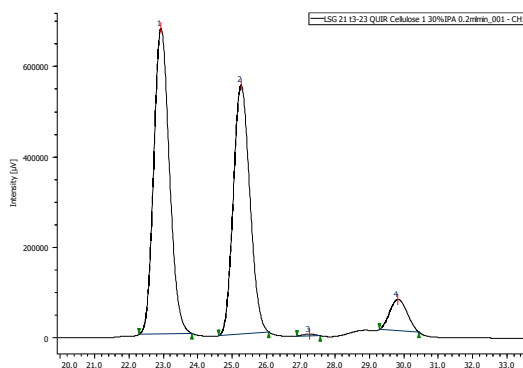
Espectro ¹³C RMN

9ca racémico



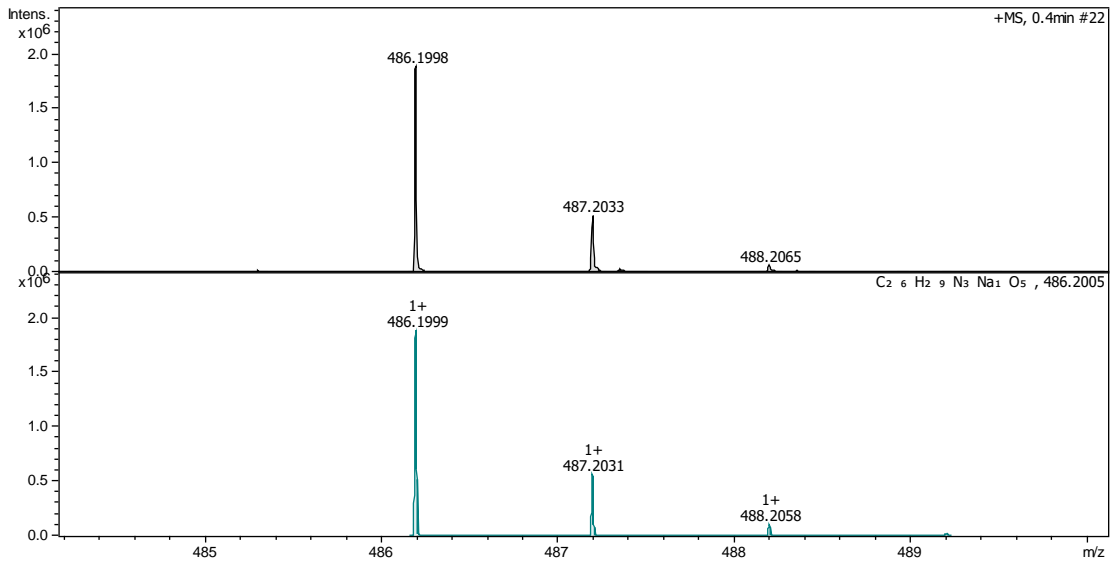
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	23,092	18,528	21,352	1,108
2	25,542	32,955	34,676	1,093
3	27,442	16,208	15,707	1,081
4	30,217	32,309	28,265	1,103

9ca quiral, dr (A:B) 50:50, er (A) 99:1, er (B) 88:12



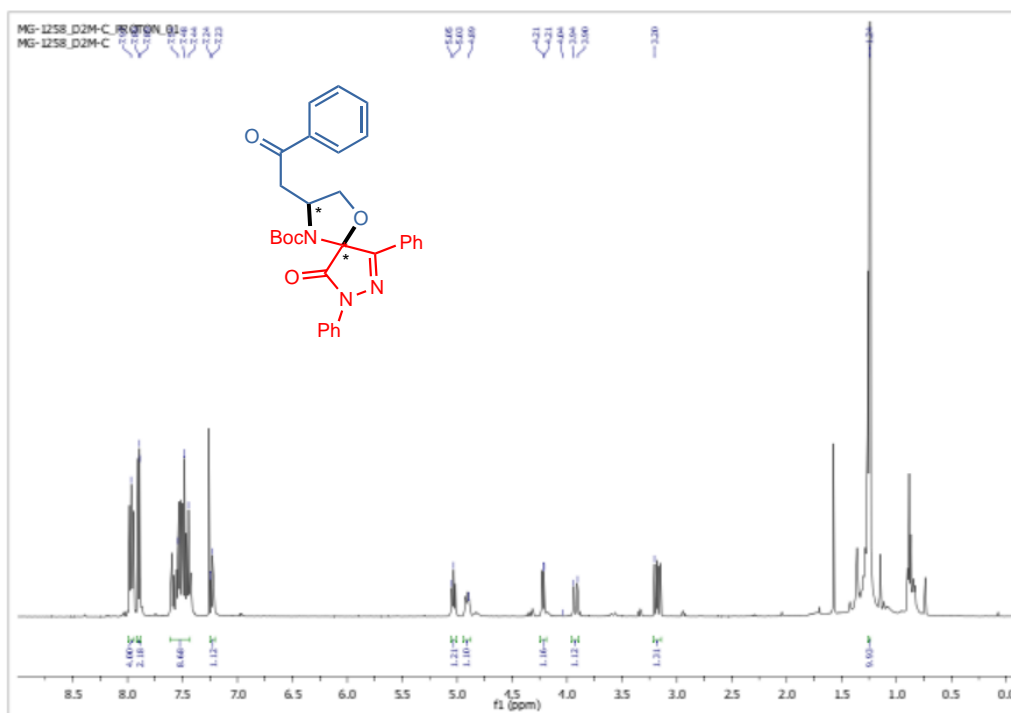
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	22,925	50,589	51,976	1,168
2	25,250	43,445	42,387	1,142
3	27,242	0,209	0,283	0,928
4	29,817	5,757	5,354	1,070

ESI-TOF, ID
Modo positivo

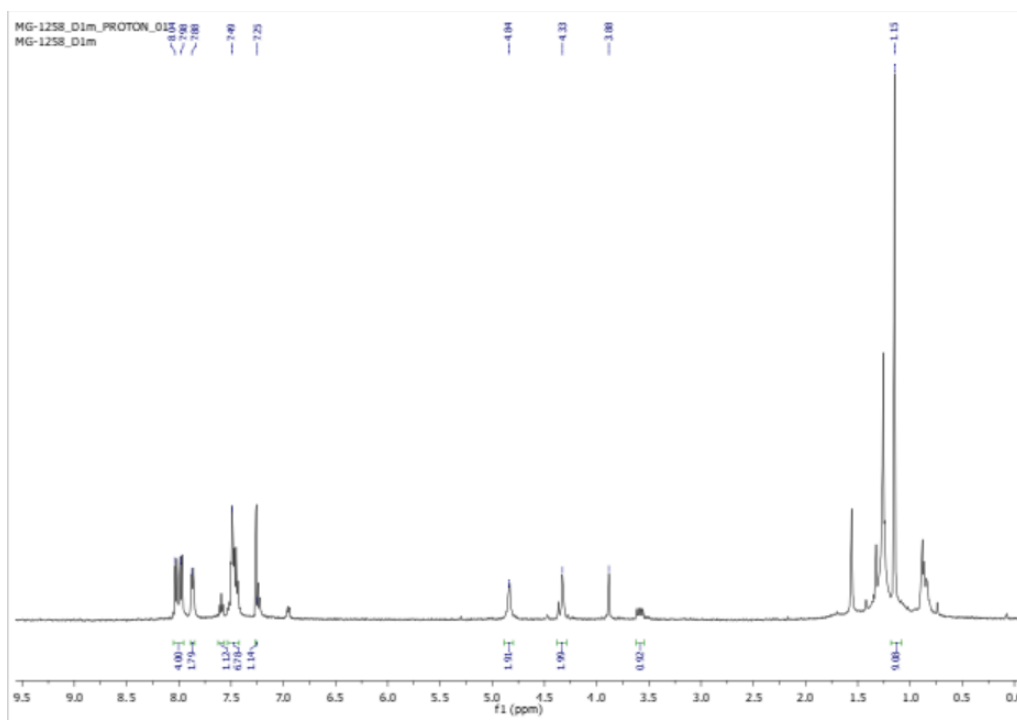


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
486,1998	486,1999	0.3	16.5	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ NaO ₅

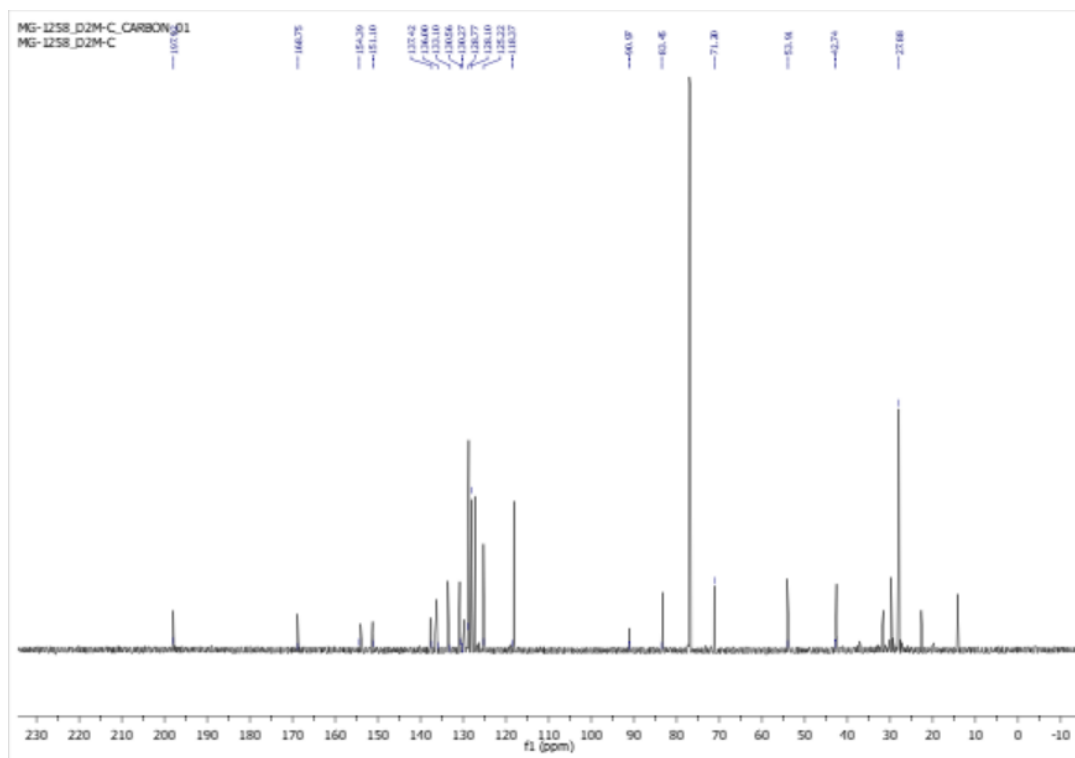
tert-Butyl-9-oxo-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-6,8-diphenyl-1-oxa-4,7,8-triazaspiro[4.4]non-6-ene-4-carboxylate, 9da



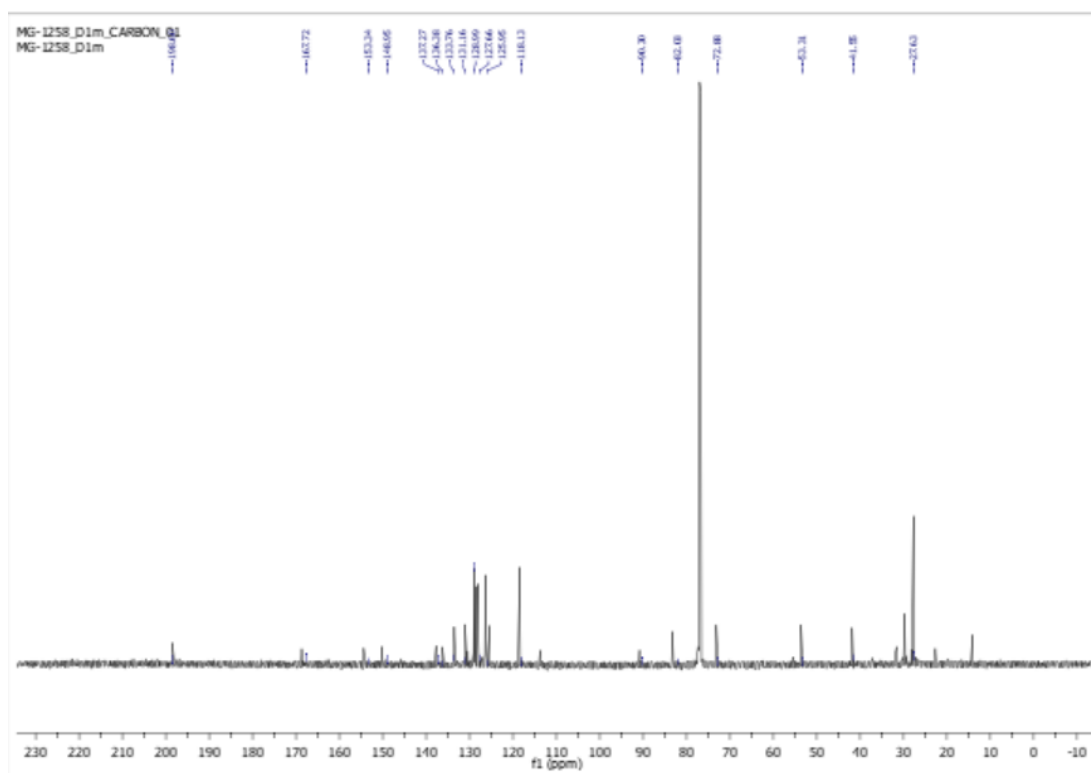
Espectro ¹H RMN Diastereoisómero mayoritario



Espectro ¹H RMN Diastereoisómero minoritario

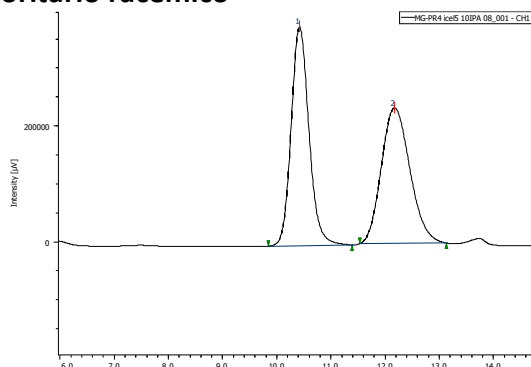


Espectro ^{13}C RMN Diastereoisómero mayoritario



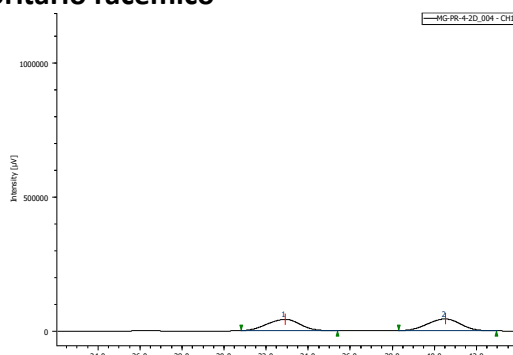
Espectro ^{13}C RMN Diastereoisómero minoritario

9da, Diastereoisómero mayoritario racémico



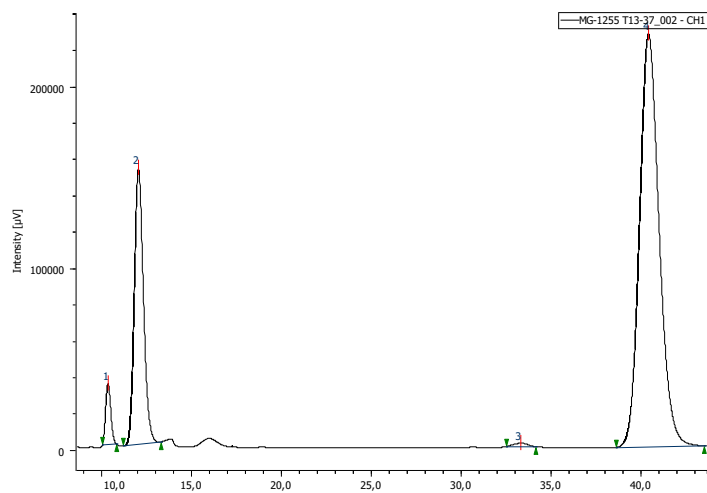
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	10,417	50,107	61,750	1,139
2	12,167	49,893	38,250	1,166

9da, Diastereoisómero minoritario racémico



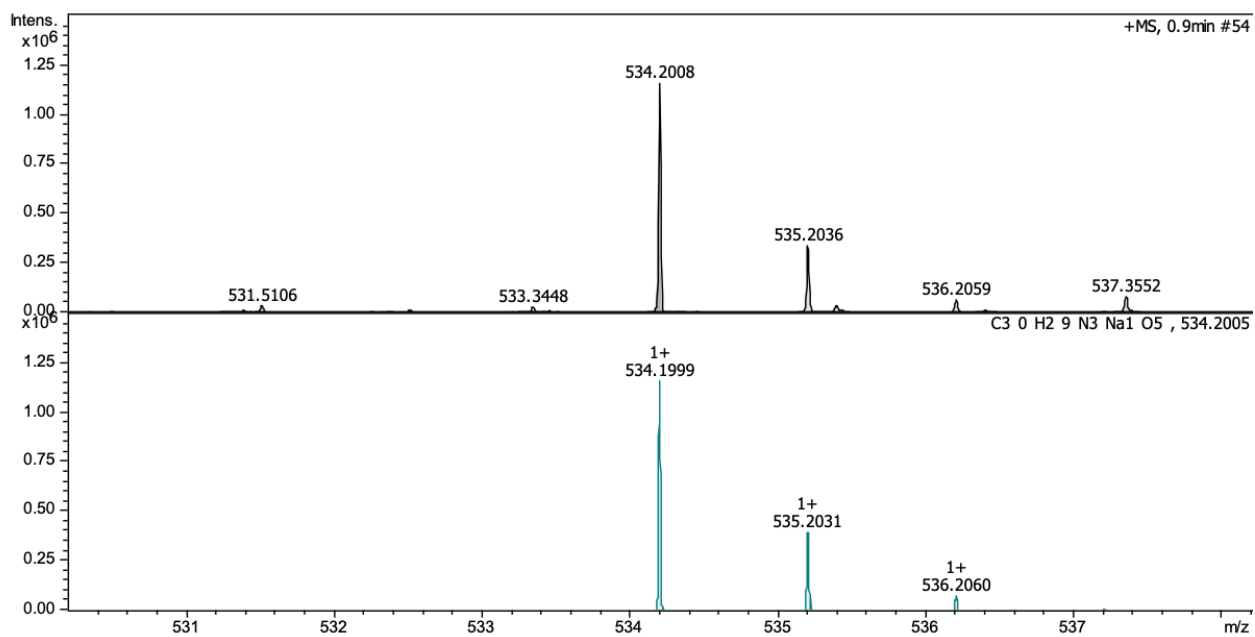
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	32,900	48,855	49,003	0,969
2	40,492	51,145	50,997	0,968

9da, dos diastereoisómeros quiral. dr (A:B) 26:74, er (A) 11:89, er (B) 1:99



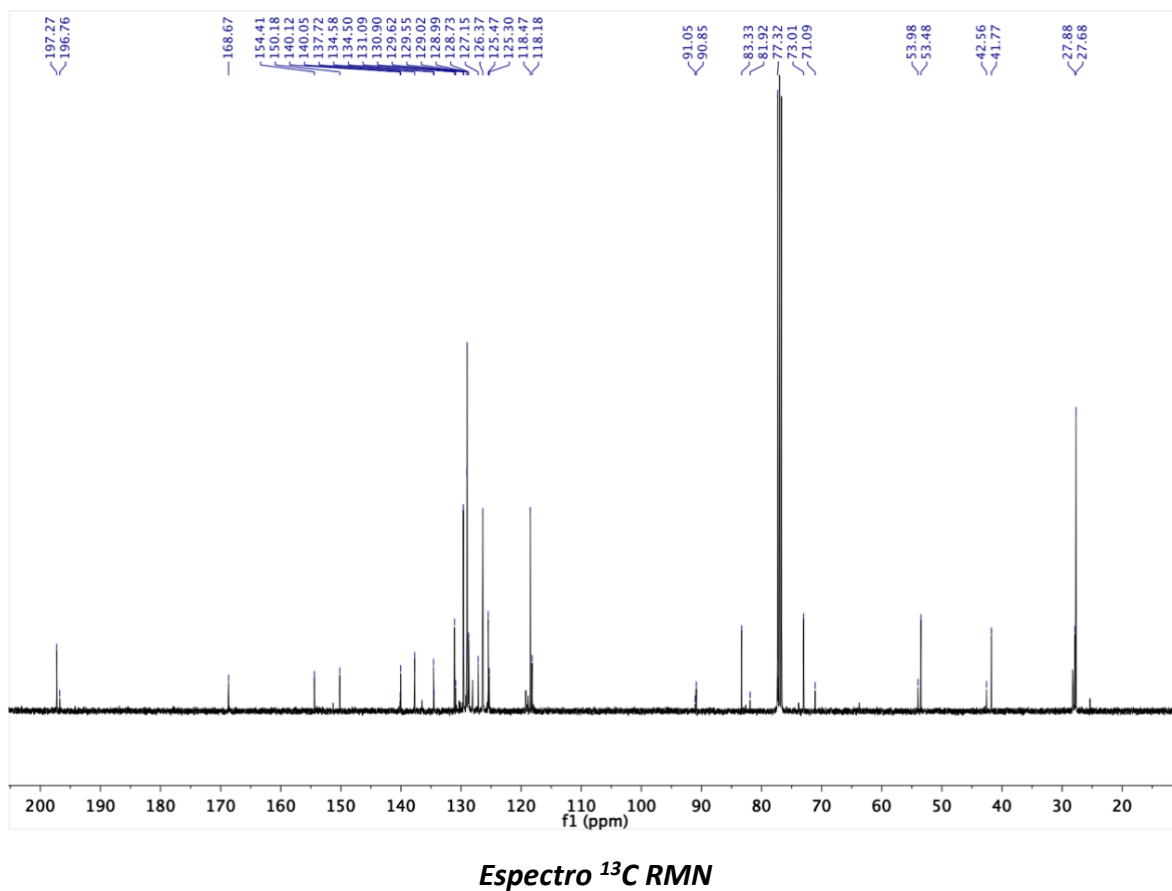
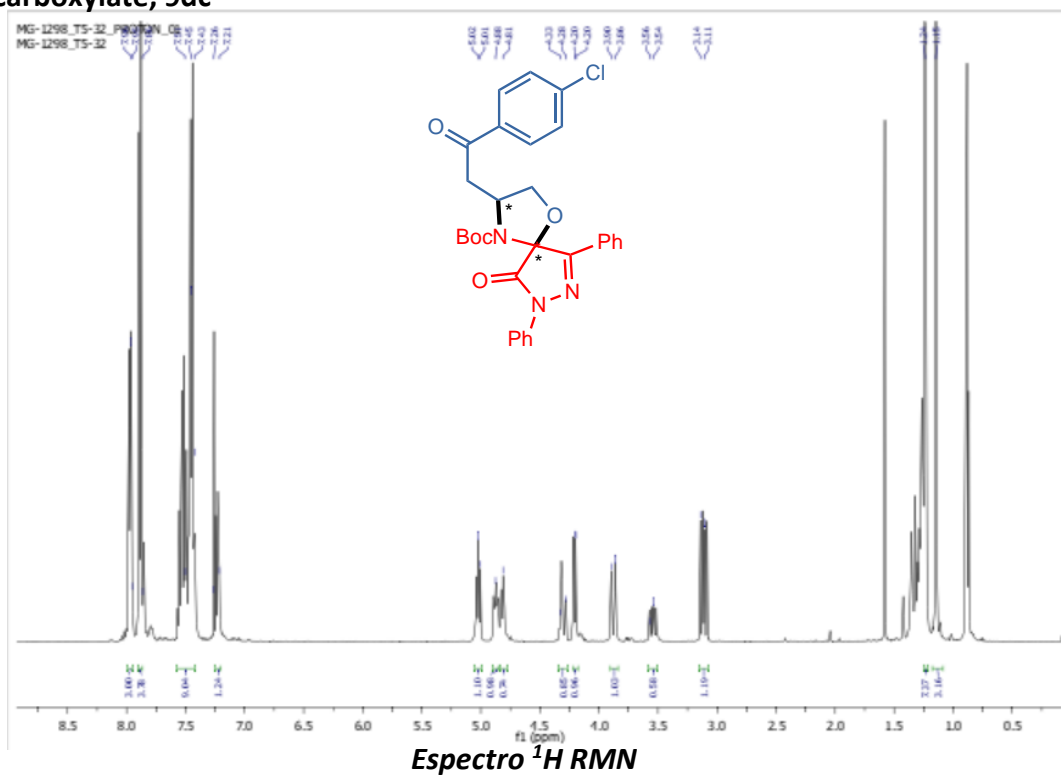
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	10,350	2,848	8,055	1,155
2	12,042	23,184	36,683	1,172
3	33,317	0,437	0,457	0,969
4	40,392	73,531	54,805	1,159

ESI-TOF, ID
Modo positivo

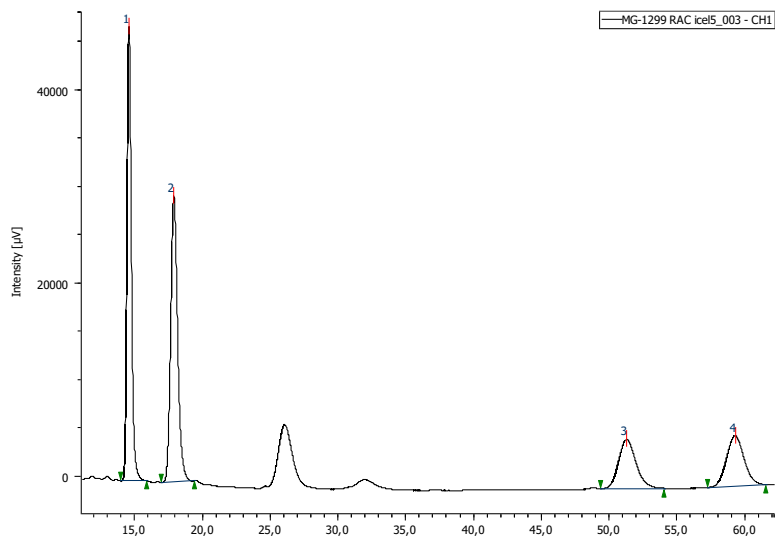


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
534,2008	534,1999	-1.6	24.8	C30H29N3NaO5

tert-Butyl-3-(2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl)-9-oxo-6,8-diphenyl-1-oxa-4,7,8-triazaspiro[4.4]non-6-ene-4-carboxylate, 9dc

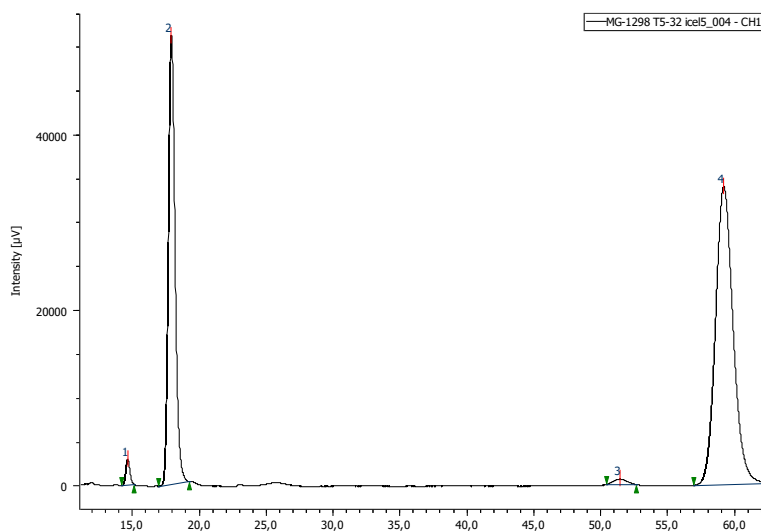


9dc racémico



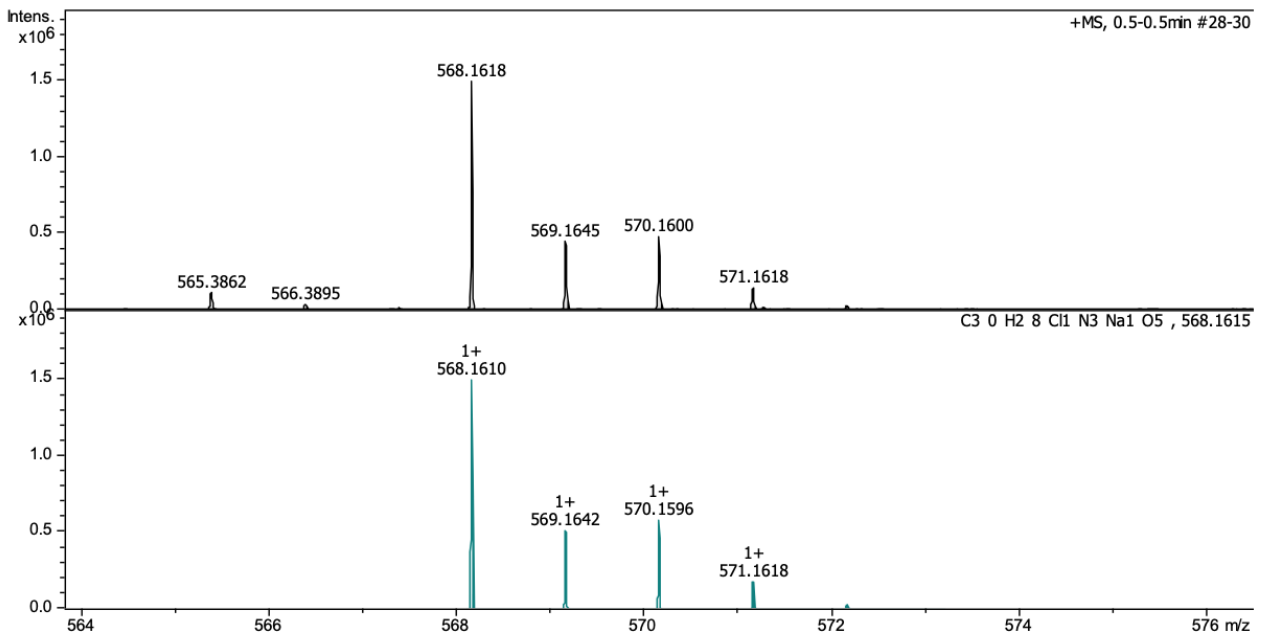
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	14,592	35,164	54,132	1,207
2	17,900	34,676	34,035	1,194
3	51,225	14,813	5,846	1,206
4	59,233	15,347	5,987	1,081

9dc quiral, dr (A:B) 37:63, er (A) 4:96, er (B) 1:99



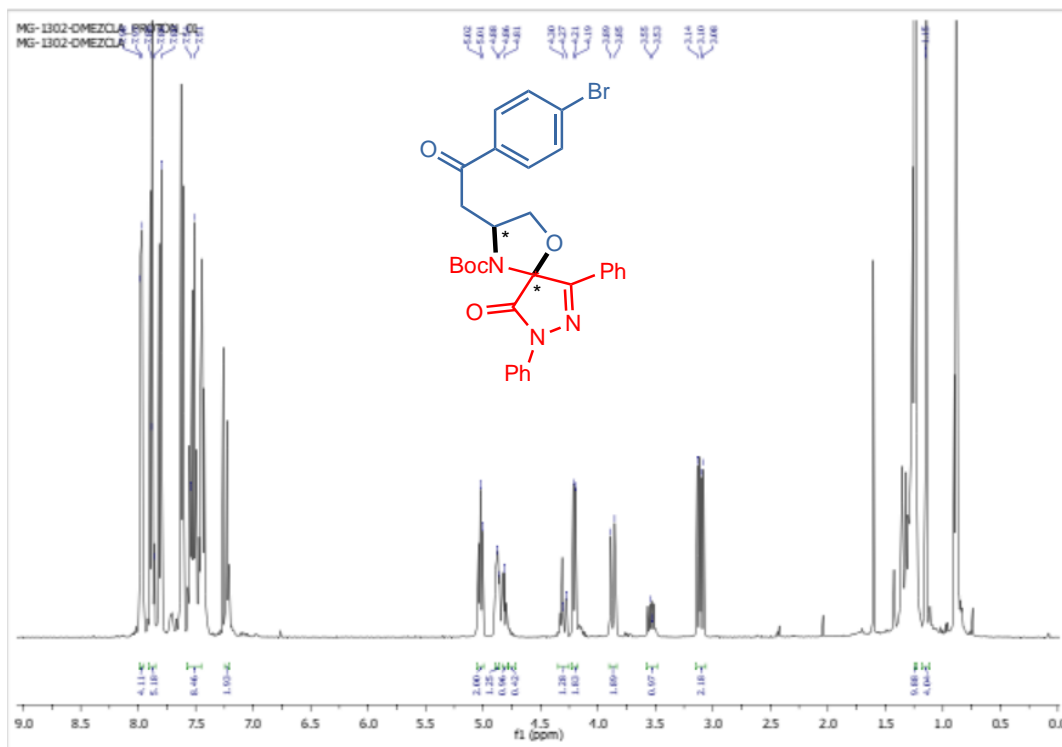
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	14,650	1,298	3,367	1,151
2	17,917	35,553	57,611	1,196
3	51,383	0,896	0,710	1,137
4	59,125	62,254	38,313	1,153

ESI-TOF, ID
Modo positivo

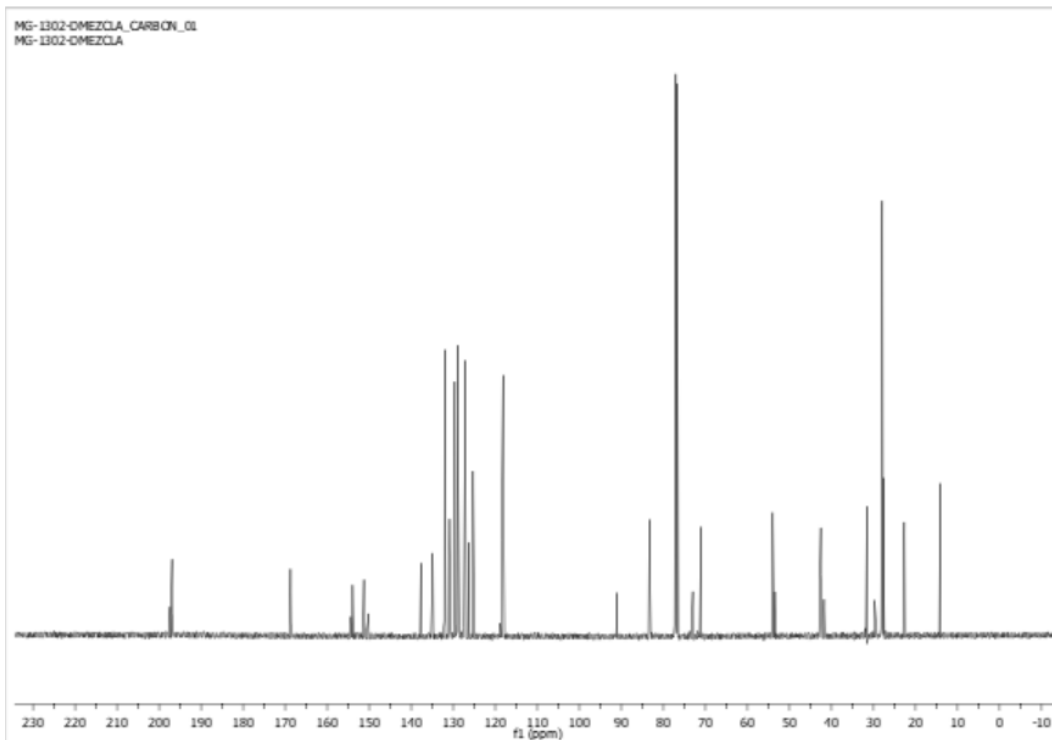


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
568,1618	568,1610	-1.5	36.3	C ₃₀ H ₂₈ ClN ₃ NaO ₅

tert-Butyl-3-(2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl)-9-oxo-6,8-diphenyl-1-oxa-4,7,8-triazaspiro[4.4]non-6-ene-4-carboxylate, 9dd

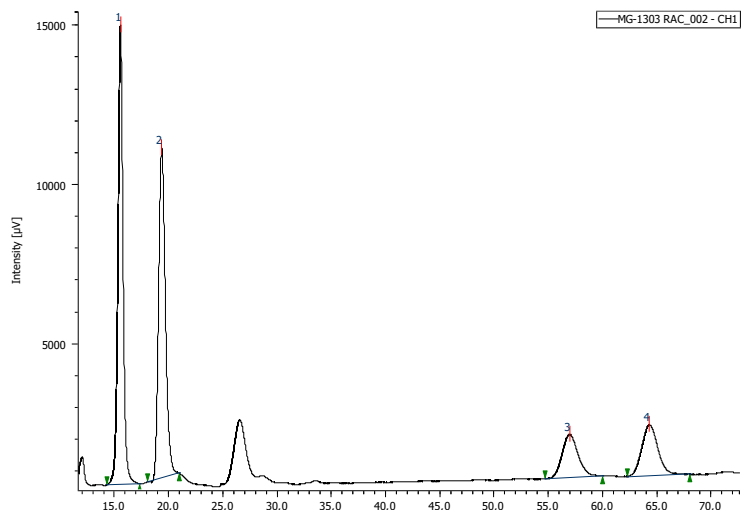


Espectro ¹H RMN



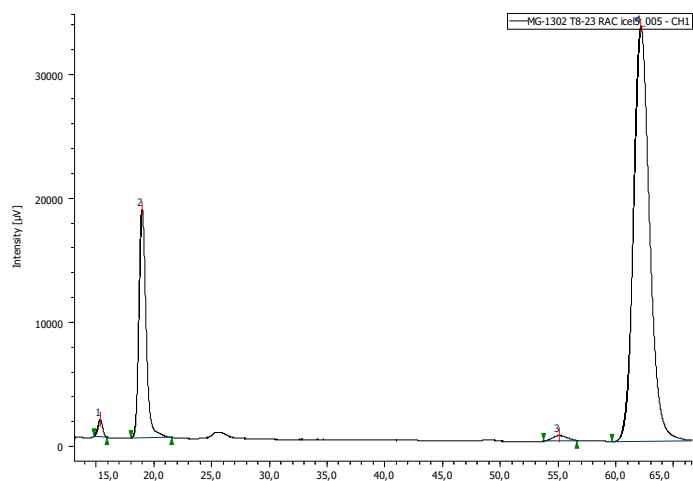
Espectro ¹³C RMN

9dd racémico



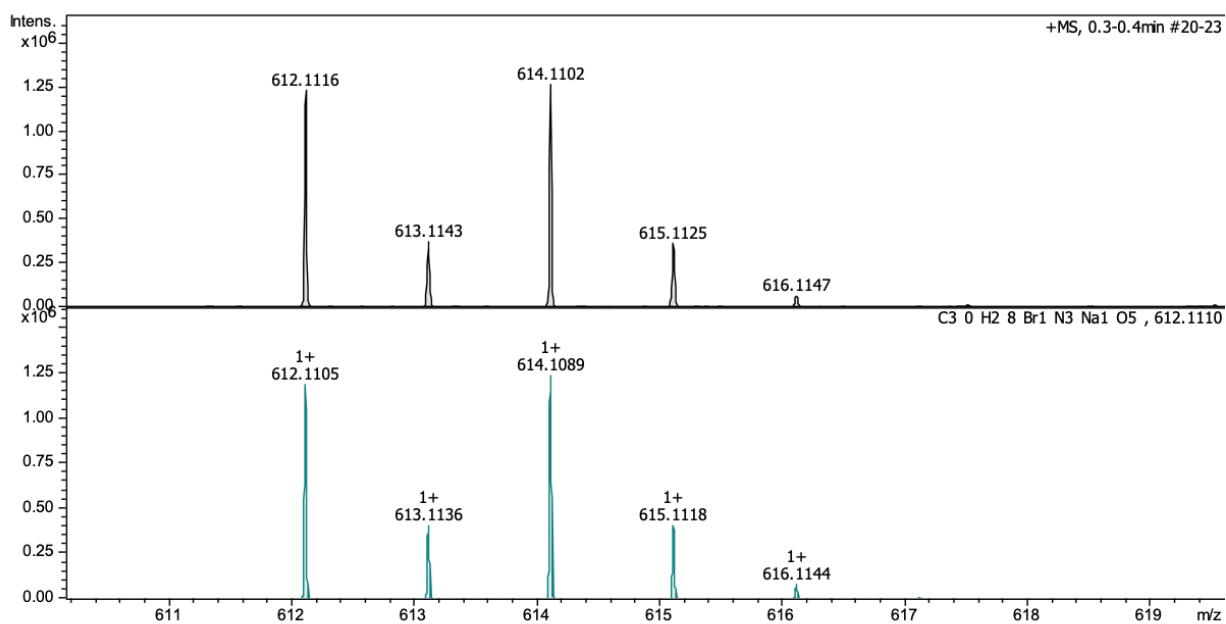
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	15,558	38,645	51,992	1,033
2	19,358	36,703	37,379	1,197
3	56,908	11,339	4,881	1,150
4	64,275	13,312	5,748	1,118

9dd quiral, dr (A:B) 20:80, er (A) 5:95, er (B) 1:99



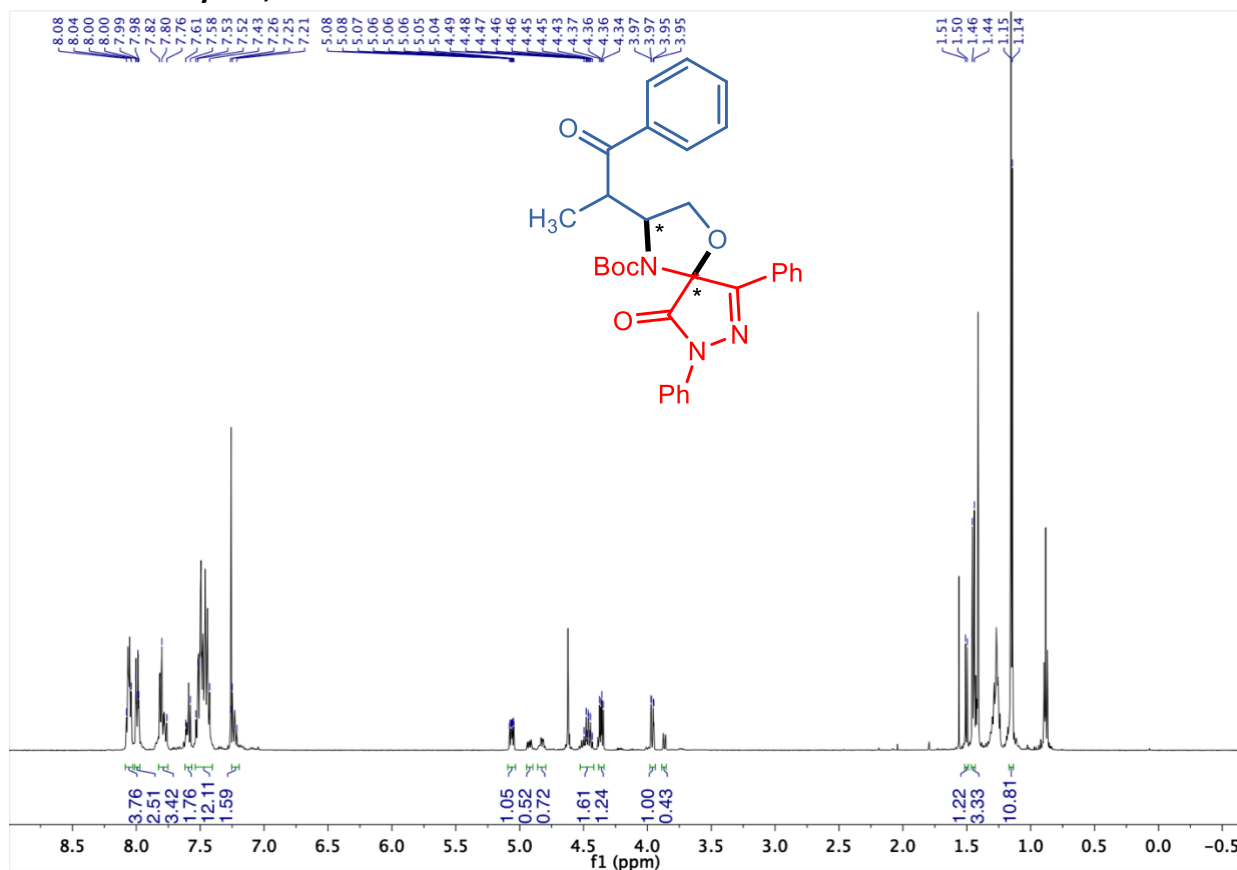
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	15,350	0,977	2,633	0,995
2	18,983	19,194	34,304	1,229
3	55,033	0,899	0,800	1,090
4	62,100	78,930	62,263	1,169

ESI-TOF, ID
Modo positivo

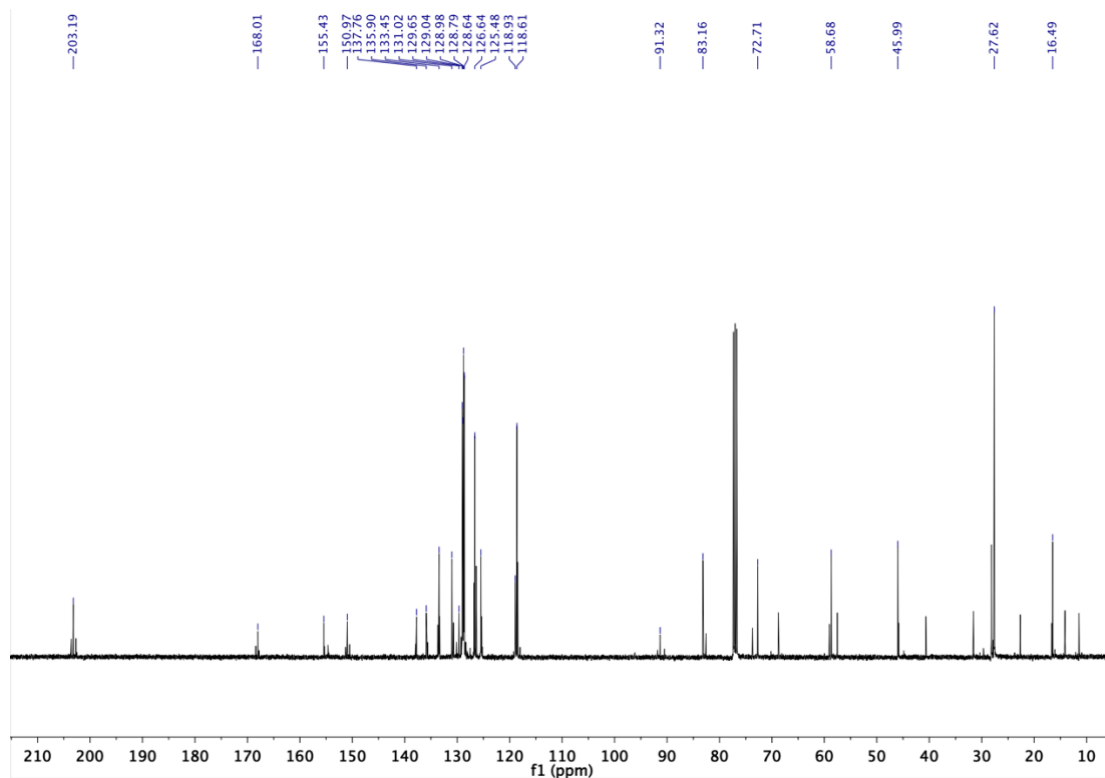


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
612,1116	612,1105	-1.9	22.7	C30H28BrN3NaO5

tert-Butyl-9-oxo-3-(1-oxo-1-phenylpropan-2-yl)-6,8-diphenyl-1-oxa-4,7,8-triazaspiro[4.4]non-6-ene-4-carboxylate, 9de

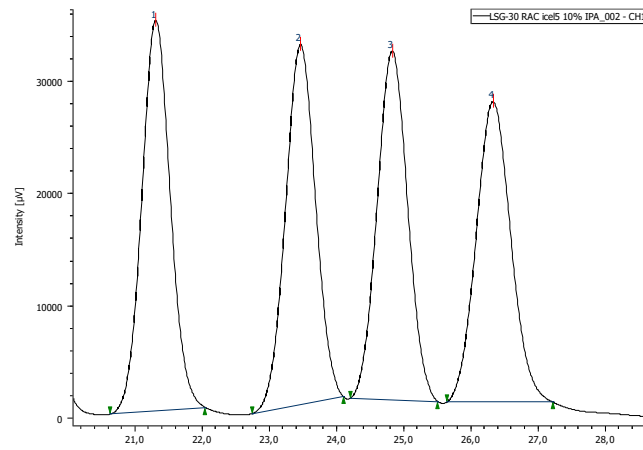


Espectro ¹H RMN



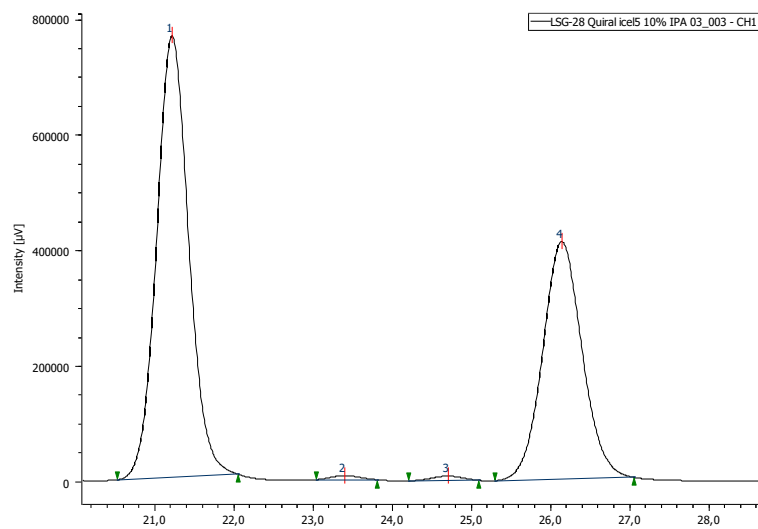
Espectro ¹³C RMN

9de racémico



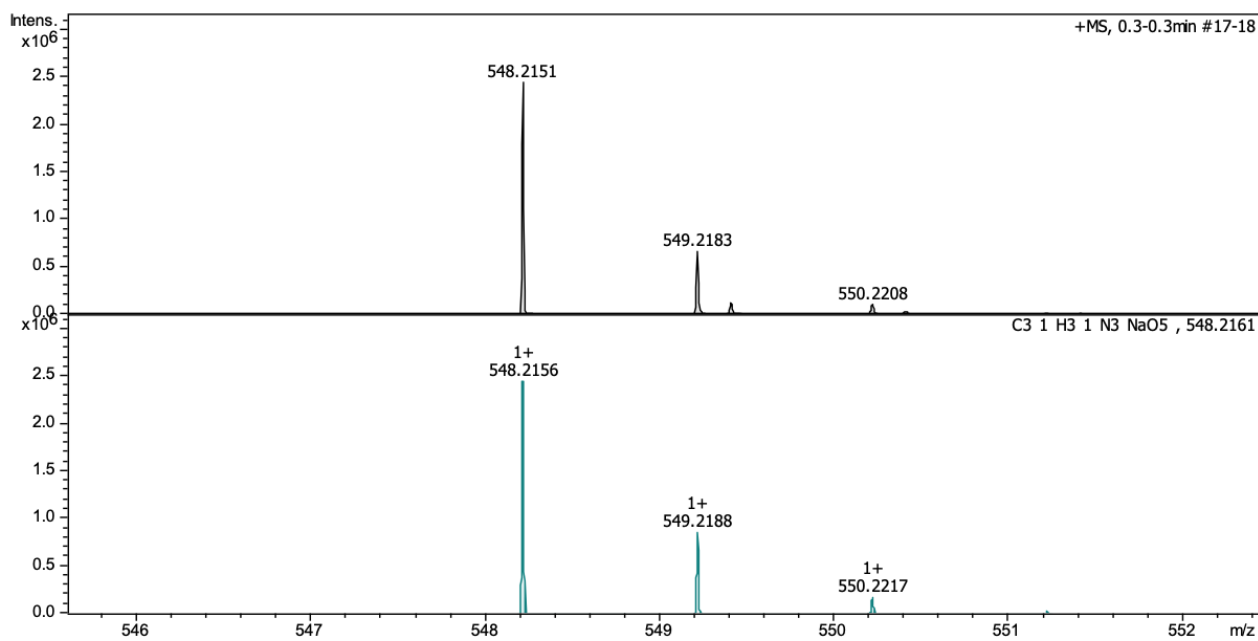
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	21,308	25,842	27,896	1,059
2	23,458	25,207	25,735	1,019
3	24,825	24,774	24,912	1,037
4	26,325	24,177	21,457	1,076

9de quiral, dr (A:B) 60:40, er (A) 99:1, er (B) 1:99



Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	21,217	59,571	64,210	1,083
2	23,400	0,488	0,593	1,058
3	24,700	0,571	0,650	0,929
4	26,133	39,369	34,547	1,070

ESI-TOF, ID
Modo positivo



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
548,2151	548,2156	0.9	41.3	C31H31N3NaO5