

i 2 066431X

U N I V E R S I D A D   D E   S E V I L L A

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

+ / 1144

18-x1-78

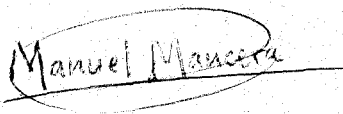
72.

REACCIONES DE ESTERES 3-AMINOCROTONICOS  
Y COMPUESTOS  $\beta$ -DICARBONILICOS CON  
NITROOLEFINAS

Manuel Mancera Clavería

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

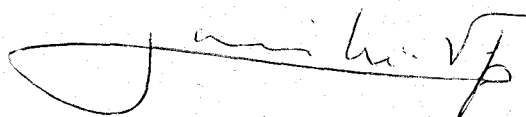
Tesis presentada por el Licenciado  
MANUEL MANCERA CLAVERIA para optar  
al grado de Doctor en Ciencias  
Químicas.



Fdo. Manuel Mancera Clavería

V° B°

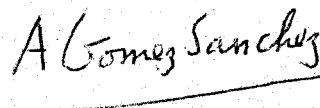
El Catedrático Padrino



Fdo. José M<sup>a</sup> Viguera  
Lobo

V° B°

El Director de la Tesis



Fdo. Antonio Gómez Sánchez

Sevilla, Diciembre de 1.978

Esta Tesis ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Sevilla, bajo la dirección del Profesor Dr. D. Antonio Gómez Sánchez, Profesor de Investigación del C.S.I.C., estando apadrinada por el Profesor Dr. D. José M<sup>a</sup> Viguera Lobo, Catedrático Director del Departamento de Química Orgánica de dicha Facultad.

El autor desea expresar su sincero agradecimiento a los citados Profesores Viguera Lobo, por apadrinar esta Tesis, y Gómez Sánchez por su dirección y ayuda, así como al Profesor García González por su interés y estímulo.

Desea también agradecer a la Sección de Microanálisis del Centro Nacional de Química Orgánica y a los compañeros del Departamento la colaboración prestada.

## INDICE

	<u>Página</u>
1. INTRODUCCION GENERAL.....	1
2. ANTECEDENTES	
2.1. Adiciones de ésteres 3-aminocrotónicos a nitroolefinas.....	11
2.2. Adiciones de compuestos $\beta$ -dicarbonílicos a nitroolefinas.....	15
3. REACCIONES DE ESTERES 3-AMINOCROTONICOS CON NITROOLEFINAS.....	21
3.1. Reacciones con 2'-nitroestireno y con 1-fenil-1-nitropropeno.....	26
3.2. Reacciones con (poliacetoxialquil)-nitroolefinas.....	41
3.2.1. Reacciones de ésteres 3-aminocrotónicos con grupo amino primario con 3,4,5,6,7-pentaacetoxi- <u>D-galacto</u> -1-nitro-1-hepteno y 3,4,5,6-tetraacetoxi- <u>D-xilo</u> -1-nitro-1-hexeno.....	44
3.2.1. Reacciones de 3-(alquilamino)-crotonatos de etilo con 3,4,5,6,7-pentaacetoxi- <u>D-galacto</u> -1-nitro-1-hepteno y con 3,4,5,6-tetraacetoxi- <u>D-xilo</u> -1-nitro-1-hexeno.....	53
4. REACCIONES DE COMPUESTOS $\beta$ -DICARBONILICOS CON NITROOLEFINAS.....	73
4.1. Reacciones con 2'-nitroestireno.....	78
4.2. Reacciones con 3,4,5,6,7-pentaacetoxi- <u>D-galacto</u> -1-nitro-1-hepteno.....	86
4.3. Hidrólisis de los aductos de ésteres 3-aminocro-	

	<u>Pagina</u>
tónicos y nitroolefinas.....	94
5. DISCUSION DE LOS RESULTADOS.....	100
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	115
6.1 Métodos generales.....	116
6.2 Materias primas.....	121
6.3 Nuevas experiencias.....	131
7. CONCLUSIONES.....	189
8. BIBLIOGRAFIA.....	195

## 1. INTRODUCCION GENERAL

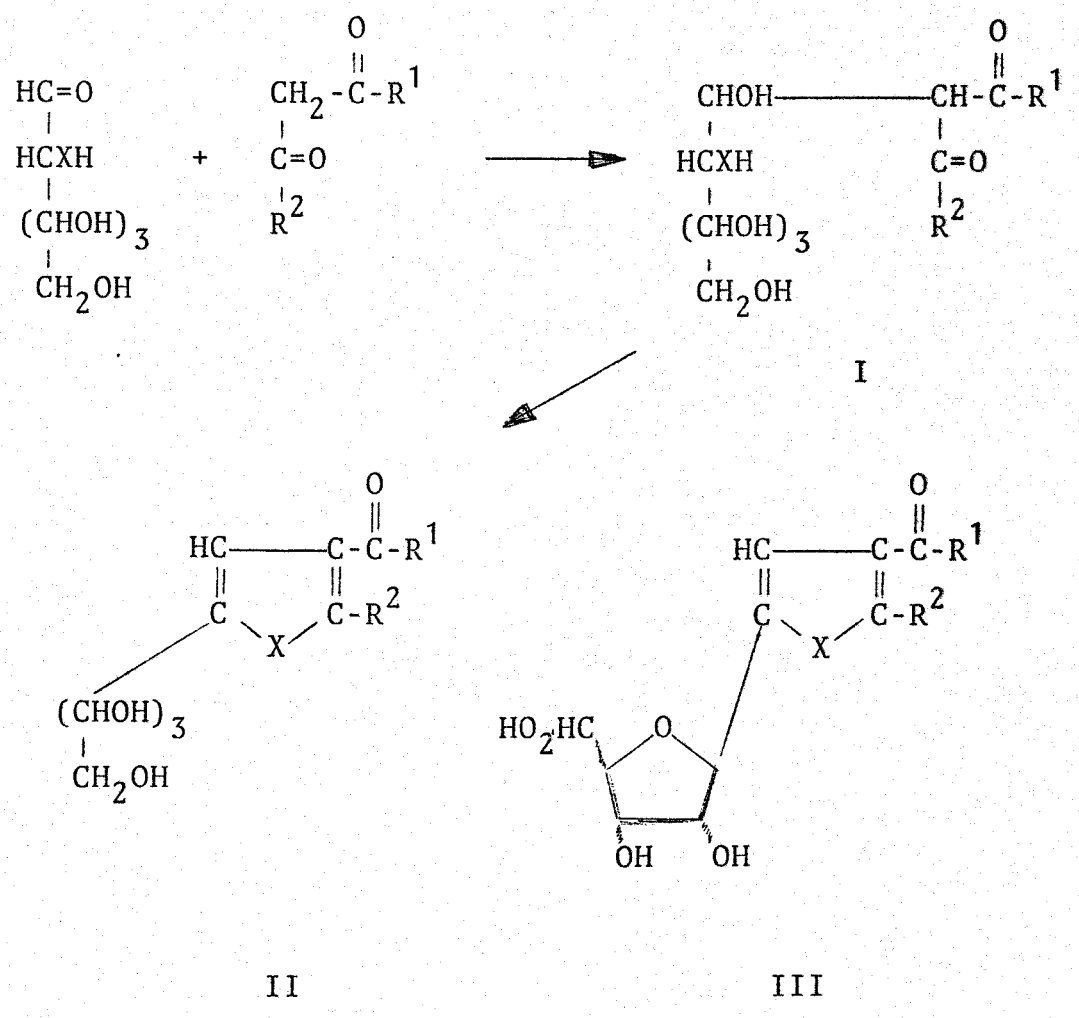
Los azúcares de cadena ramificada son de interes porque cuando en la cadena ramificada existen las funciones químicas apropiadas, es posible su transformación en C-glicósidos de heterociclos de estructura similar o igual a la de los C-nucleosidos naturales. Esto explica la atención preferente de que estos compuestos son objeto en la literatura reciente y los numerosos estudios que se dedican a su preparación y a su posterior transformación en C-(polihidroxiálquil) y C-glicosil derivados de heterociclos y en C-nucleosidos. S. Hanessian y A. G. Pernet han publicado<sup>1</sup> recientemente una monografía sobre la síntesis de C-nucleosidos y sus precursores químicos.

En este mismo contexto se encuadran las investigaciones<sup>2,3,4</sup> que se vienen realizando por F. Garcia Gonzalez y colaboradores en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Sevilla sobre las reacciones de monosacáridos (usualmente aldohexosas y 2-amino-2-desoxi-aldohexosas) con compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos (Esquema 1): se forman azúcares ramificados polifuncionalizados inestables (I), que evolucionan dando lugar a C-(polihidroxiálquil)-furanos ó -pirroles (II). Estos últimos compuestos se pueden transformar a su vez en C-glicósidos del furano y del pirrol (III).

Una limitación importante de la reacción anterior es que al aplicarse a los monosacáridos de seis átomos de carbon que son los asequibles comercialmente o mediante síntesis fácil, se obtienen furanos o pirroles con cadena polihidroxiálicas de

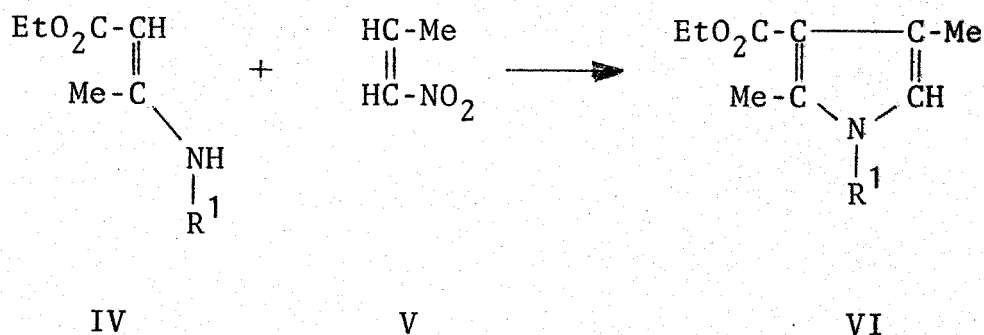
cuatro átomos de carbono. Los compuestos así producido solo pueden dar lugar a C-glicósidos de tetrasas que son relativamente de menor interés que sus congéneres los C-glicósidos de pentosas. Tal limitación se podría superar ciertamente usando heptosas y heptosaminas; sin embargo, estudios recientes<sup>5,6,7,8</sup> han mostrado que, aunque estos azúcares dan lugar respectivamente a (pentahidroxipentil)-furanos y -pirroles, los rendimientos con que se obtienen son muy bajos. A esta circunstancia desfavorable hay que añadir la dificultad y bajo rendimiento global con que se obtienen los monosacáridos con siete átomos de carbono.

Esquema 1



Parece, por tanto, de interés desarrollar métodos de síntesis de (pentahidroalquil)-furanos y -pirroles basándose en principios diferentes que la reacción de monosacáridos y compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos. A este respecto son de interés unos trabajos de C. A. Grob y colaboradores<sup>9</sup> en que se obtienen los derivados del pirrol (VI) por reacción de los esteres 3-(alquilamino)crotónicos (IV) con 1-nitro-1-propeno (V) (Esquema 2).

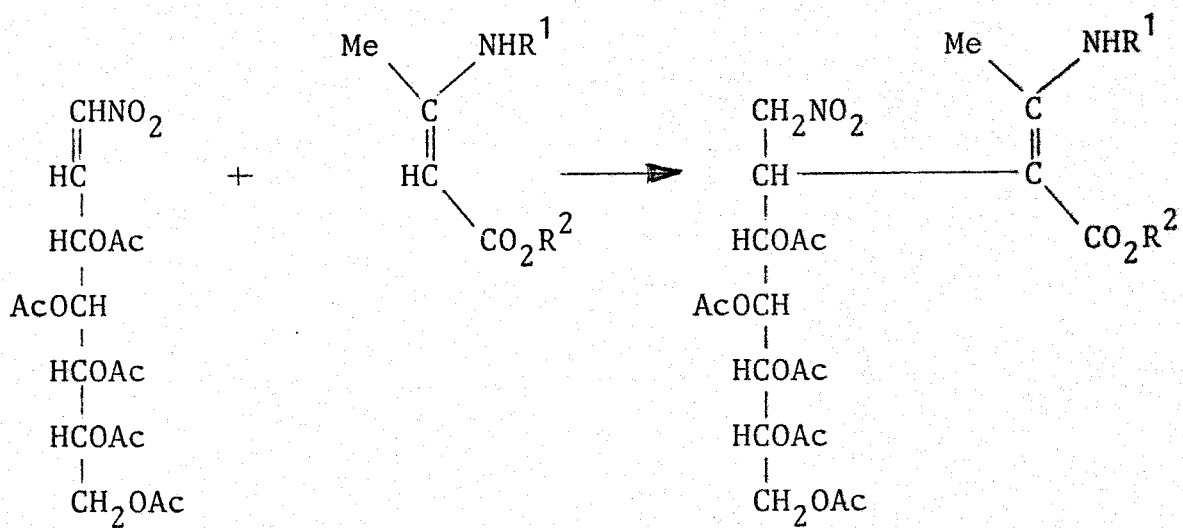
Esquema 2



Con objeto de obtener por este procedimiento 3-(pentahidroxipentil)pirroles, F. Rosado ha realizado<sup>10,11</sup> un estudio de la reacción similar usando como nitroolefina el pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (VII). Encontró que se trata de un proceso complejo, cuya primera etapa consiste en la adición del ester 3-aminocrotónico a la nitroolefina, según un esquema de reacción similar a la reacción de Michael, dando un aducto (VIII) cuya estabilidad depende del sustituyente en el grupo amino del 3-aminocrotonato: cuando este sustituyente es alquílico el aducto experimenta una reacción de ciclación produciéndose 3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)pirroles (IX) (Esquema 3).

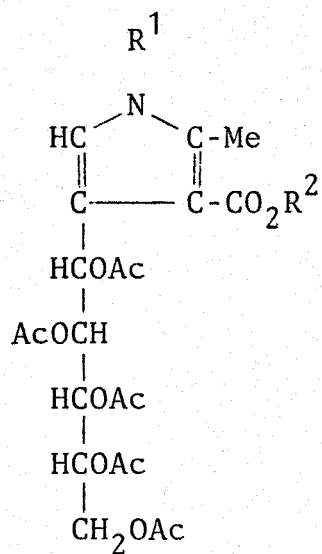


## Esquema 3



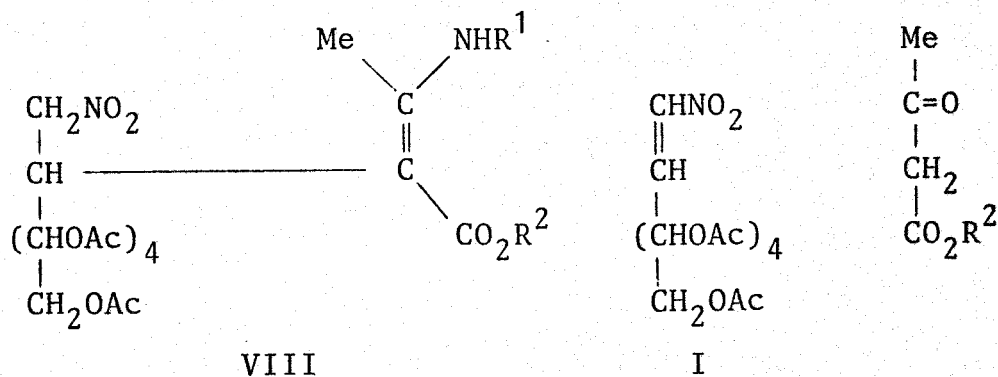
VII

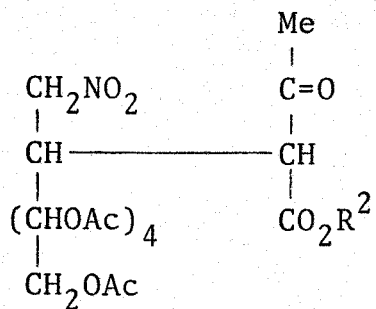
VIII



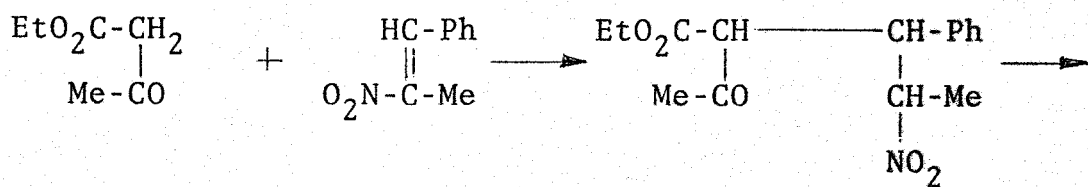
IX

Esta reacción es interesante porque, en el caso de que tuviese carácter general, haría asequible los 3-(pentaacetoxipentil)pirroles a partir de los pentaacetoxi-1-nitro-1-heptenos similares a (VII) que se obtienen con facilidad de las aldohexosas. Por otra parte, los aductos (VIII) representan un nuevo tipo de derivados de azúcares con cadena ramificada conteniendo funciones altamente reactivas sobre las cuales es posible, en principio, construir diversos sistemas heterocíclicos aparte del anillo de pirrol. Los compuestos (VIII) se podrían transformar por hidrólisis en los acetoacetatos sustituidos (X) los cuales serían también asequibles mediante una reacción de Michael de un ester acetoacético a los pentaacetoxi-1-nitro-1-heptenos; los  $\beta$ -cetoesteres (X) son igualmente una nueva clase de derivados de azúcares con cadena ramificada susceptibles de dar lugar a (polihidroxi)alquil)derivados de heterociclos. En relación con esto conviene indicar que F. Boberg y colaboradores<sup>12</sup> han mostrado que las adiciones de Michael de  $\beta$ -cetoesteres a determinadas nitroolefinas dan  $\beta$ -ceto- $\gamma$ -nitroesteres (XI) similares a los compuestos (X) (Esquema 4); los aductos (XI) así producidos sufren la reacción de Nef en condiciones suaves dando lugar a compuestos  $\beta$ -dicetónicos (XII) y a furanos (XIII).

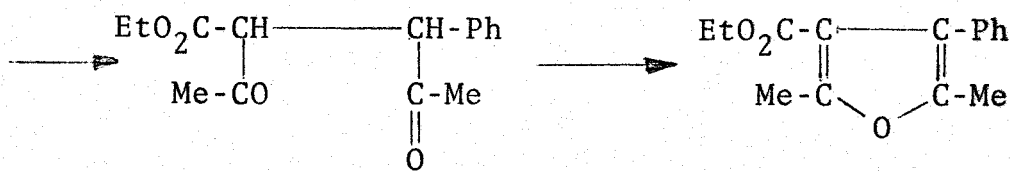




X

Esquema 4

XI

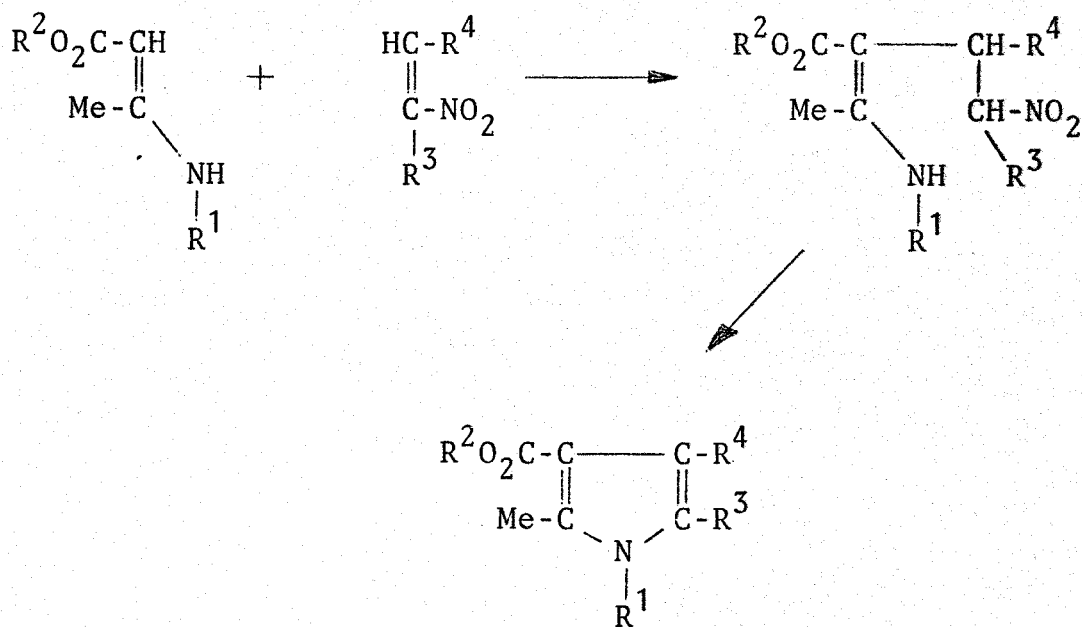


XII

XIII

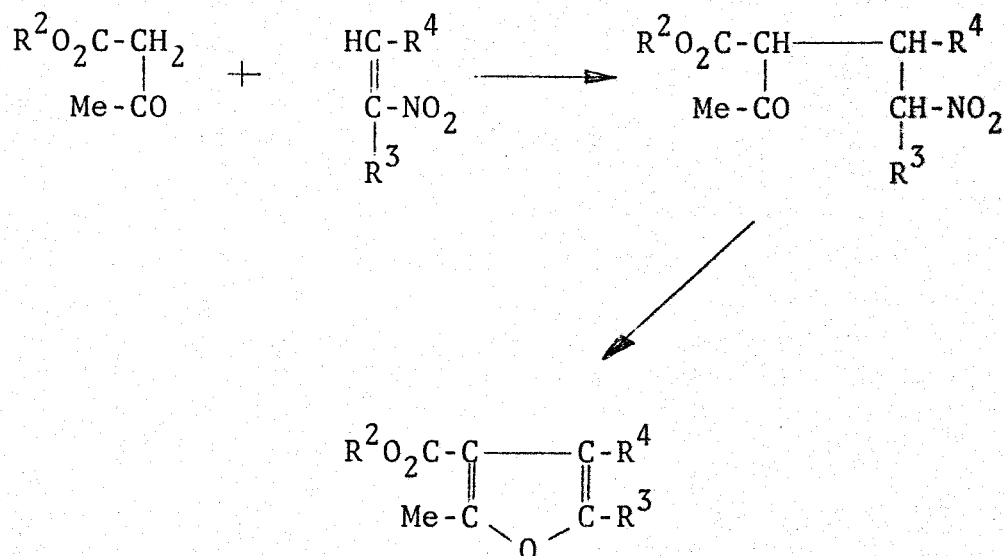
No obstante las posibilidades que estas reacciones presentan en relación con la síntesis de heterociclos en general y, en particular, de (polihidroxialquil)-derivados de heterociclos, los datos que existen sobre ellas son esporádicos y nunca han sido objeto de una investigación sistemática. Con el fin de tener un mejor conocimiento de ellas, en la presente Tesis nos hemos planteado el estudio, en terminos generales, de los dos tipos de procesos siguientes:

A) Reacciones de esteres 3-aminocrotónicos con nitroolefinas:



B) Reacciones de esteres acetoaceticos y otros compuestos  $\beta$ -di-

carbonílicos a nitroolefinas:



Los sustituyentes R de los reactantes se han variado convenientemente y entre los R<sup>4</sup> de la nitroolefina se han usado algunos del tipo poliacetoxialquílico: (CHOAc)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OAc.

Las dos reacciones son formalmente muy análogas y se podría presumir que transcurren por mecanismos iguales o similares. Se ha dedicado especial atención a la influencia de los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> del ester 3-aminocrotónico y los R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> de la nitroolefina sobre la estabilidad del compuesto de adición intermedio. Por otra parte, dado que tanto los enaminoes-  
teres y los β-cetoesteres que se producen en estas reacciones de adición son sustancias susceptibles de presentarse en diversas formas tautómeras (imina-enamina, ceto-enol, nitro-ácido

nitronico) e isómeras (isomería cis-trans), nos hemos planteado el estudio de sus estructuras por métodos espectroscópicos.

La exposición de la Tesis se ha ordenado de la manera siguiente:

En los dos apartados (2.1 y 2.2) de la Sección 2, se presentan los antecedentes existentes en la literatura sobre los dos tipos de reacciones que son objeto de esta investigación: las reacciones de nitroolefinas con ésteres 3-aminocrotónicos y con compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos.

En la Sección 3 se presentan los resultados obtenidos en las reacciones de nitroolefinas con los diferentes ésteres 3-aminocrotónicos que hemos estudiado. Se ha dividido en dos apartados, uno (3.1) dedicado a nitroolefinas con sustituyentes  $R^4$  alifático o aromático, y el segundo (3.2) al caso en que el sustituyente  $R^4$  de la olefina es una cadena polihidroxi-alquílica acetilada.

La Sección 4 está dedicada a la exposición de los resultados obtenidos en las reacciones de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos con las dos clases de nitroolefinas antes indicado.

En la Sección 5 se hace una discusión de los resultados obtenidos tanto en las reacciones de adición de ésteres 3-aminocrotónicos como en la de los compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos a nitroolefinas.

La PARTE EXPERIMENTAL se incluye en la Sección 6.

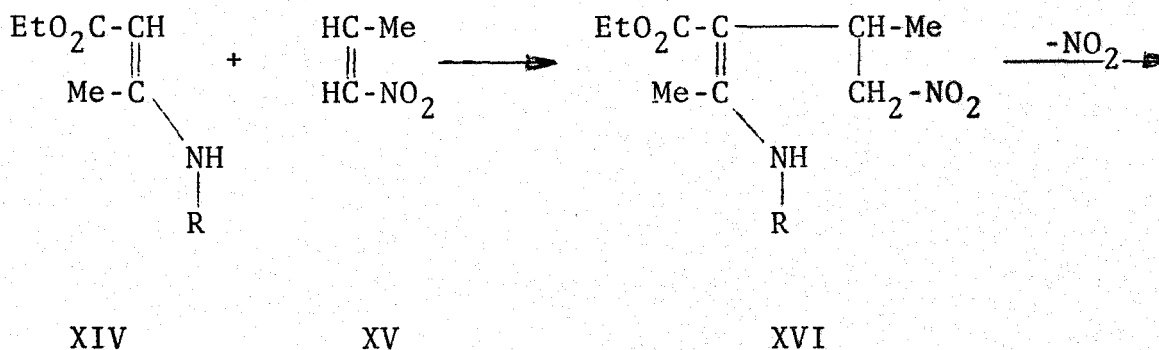
Finalmente se presenta las CONCLUSIONES (Sección 7)

y la BIBLIOGRAFIA (Sección 8).

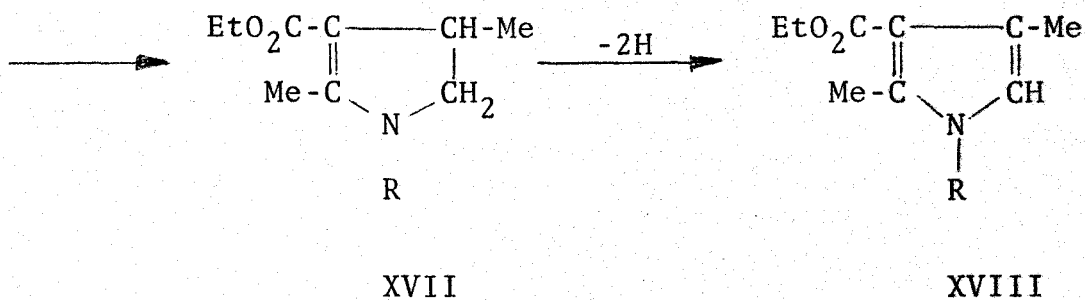
## 2. ANTECEDENTES.

2.1. Adiciones de esteres 3-aminocrotónicos a nitroolefinas.

Los antecedentes bibliográficos que existen de este tipo de adiciones son escasos. C. A. Grob y K. Camenisch<sup>9a</sup>, fueron los que iniciaron estos estudios al demostrar que ciertos 3-(alquilamino)crotonatos (XIV) reaccionan con 1-nitro-1-propeno (XV) con facilidad en condiciones muy suaves (éter a 20°C), para dar 1-alkil-3-carbetoxi-2,4-dimetilpirroles (XVI) (Esquema 5).

Esquema 5

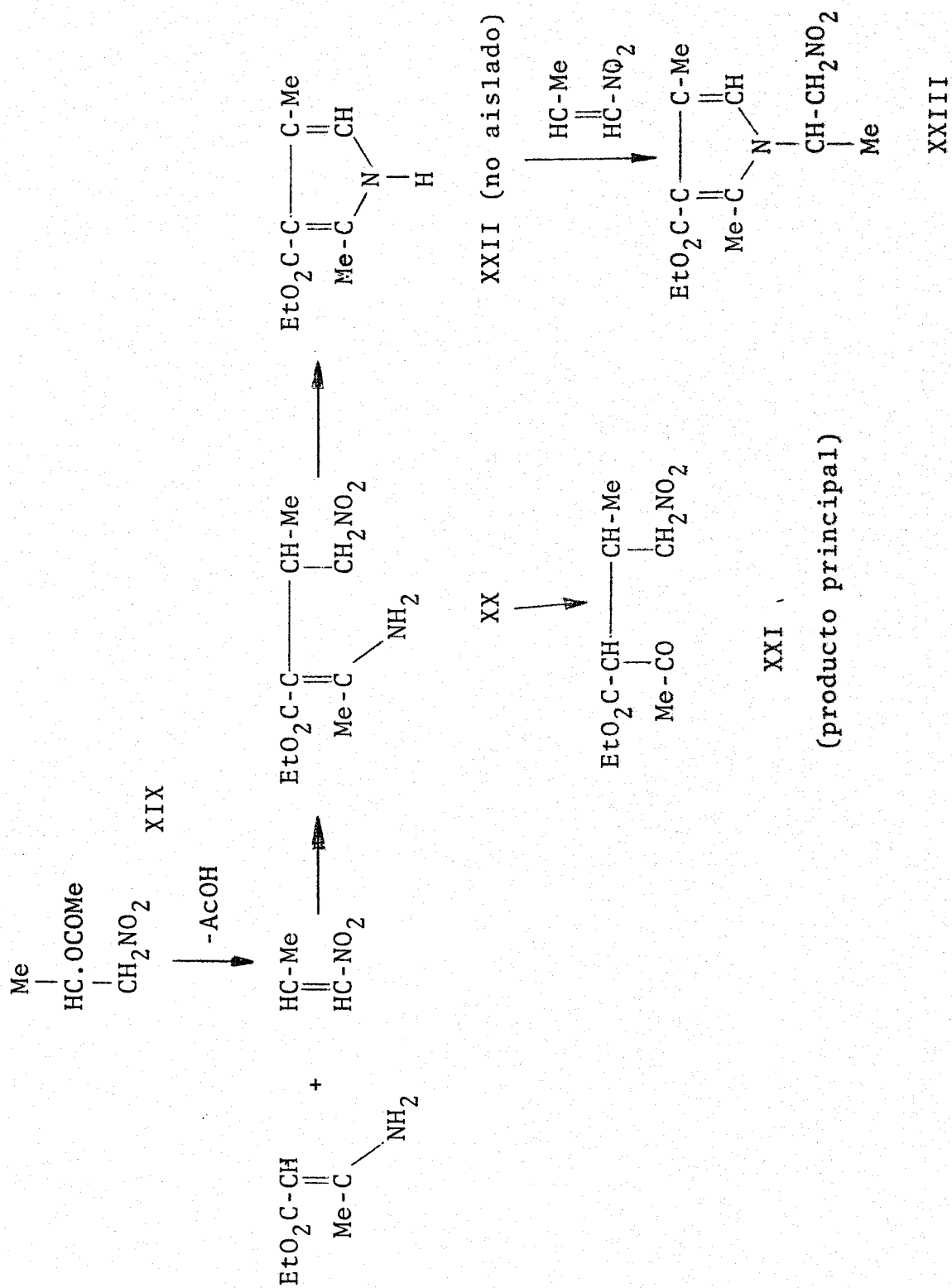
R= Me, Pr.





La reacción fué interpretada como se indica en el Esquema 5: primeramente tiene lugar una adición similar a la de Michael del ester 3-aminocrotónico a la nitroolefina formandose el compuesto XVI el cual se ciclaría mediante una reacción de desplazamiento nucleofílico del grupo nitro por el grupo amino dando la pirrolina XVII, cuya deshidrogenación daría lugar al pirrol final.

Investigaron despues<sup>9a</sup> la adición de 3-aminocrotonatos con grupo amino primario, concretamente el 3-aminocrotonato de etilo, con objeto de obtener pirroles con el nitrógeno sin sustituir. En este caso, la adición transcurría más lentamente por lo que la reacción que ocurre preferentemente es la polimerización de la nitroolefina; ello les indujo a partir del 1-nitro-2-acetoxipropano (XIX) más estable, que genera lentamente el 1-nitro-1-propeno en el medio de reacción. La adición no dió un único producto como en el caso de los 3-aminocrotonatos N-sustituídos, sino una mezcla cuyo componente mayoritario era el 2-acetil-3-metil-4-nitrobutirato de etilo (XXI) el cual estaba acompañado de pequeñas cantidades del aducto (XX) del ester 3-aminocrotónico a la nitroolefina, y del pirrol N-sustituído XXIII, que presumiblemente proviene de la adición al 1-nitro-1-propeno de pequeñas cantidades del 2,4-dimetilpirrol-carboxilato de etilo (XXII) producido en la reacción. El butirato XXI se originó evidentemente por hidrólisis del aducto XX, producto primario de la reacción (Esquema 6). El pirrol XXII con el nitrógeno sin sustituir no se aisló, sin embargo, del medio de reacción.

Esquema 6

Posteriormente C. A. Grob y H. P. Schad hicieron un estudio<sup>9b</sup> de las condiciones que permitieran el aislamiento del aducto intermedio o del pirrol en el caso de la reacción del 3-(bencilamino)crotonato de etilo (XIV, R= CH<sub>2</sub>-Ph) con 1-nitro-1-propeno. Encontraron que el aducto (XVI, R= CH<sub>2</sub>-Ph) se podía aislar con buen rendimiento cuando la reacción se realizaba en acetonitrilo a 20°C; en estas condiciones, la ciclación constituye la etapa más lenta de la reacción. A temperatura más alta se obtiene el pirrol. Se encontró asimismo un efecto salino positivo lo cual está de acuerdo con el mecanismo polar propuesto (Esquema 5).

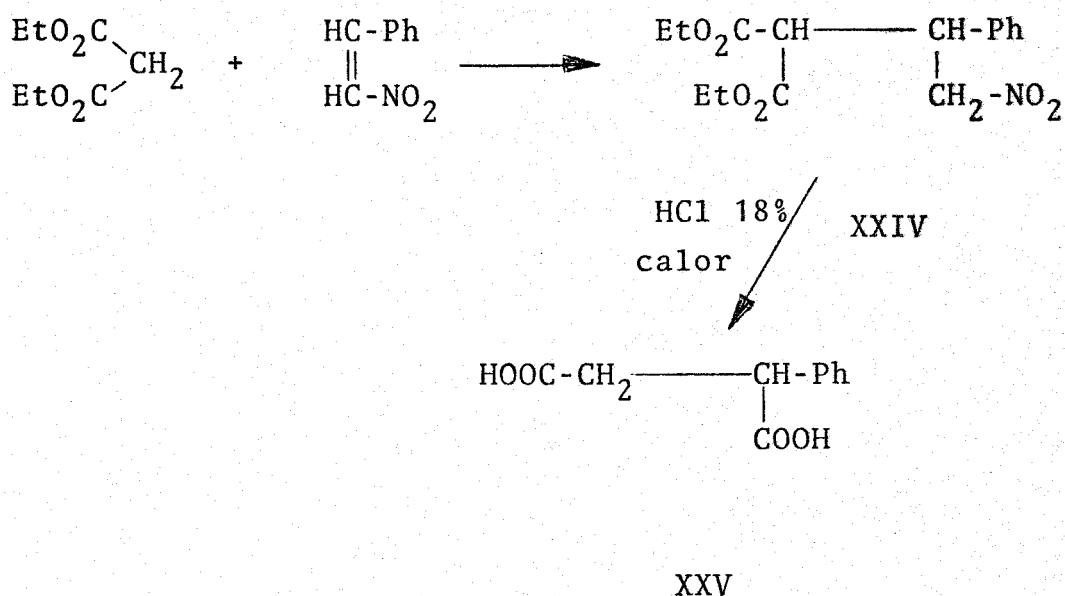
Con posterioridad, F. Rosado<sup>11</sup> ha investigado la posibilidad de obtener, mediante esta reacción, 3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)pirroles usando diversos esteres 3-aminocrotónicos con grupo amino primario y secundario y como nitroolefina el 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (VII). En la reacción (Esquema 3) con los 3-aminocrotonatos con grupo amino primario, los productos fueron los aductos VIII (R<sup>1</sup>=H) que son compuestos estables y no se lograron convertir en pirroles; por el contrario, los aductos VIII (R<sup>1</sup>= n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>-Ph, veratril; R<sup>2</sup>= Me, Et) de los 3-aminocrotonatos con grupo amino secundario son inestables y se ciclan con facilidad en esteres 3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2-metil-3-pirrolcarboxílicos (IX, R<sup>1</sup>= n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>-Ph, veratril; R<sup>2</sup>= Me, Et).

## 2.2. Adiciones de compuestos $\beta$ -dicarbonílicos a nitroolefinas.

Existen una serie de trabajos sobre reacciones de este tipo llevadas a cabo por V. V. Perekalin y A. S. Sopova en los que estudian<sup>13</sup> las reacciones del 2'-nitroestireno con compuestos en los que un grupo metileno está activado por grupos carbonilo o carboxilo (malonato de dietilo y acetoacetato de etilo, acetilacetona y benzoilacetona). Realizan las reacciones en medio metanol o benceno en frío y en caliente en presencia de catalizadores básicos (metóxido sódico o potásico y trietilamina).

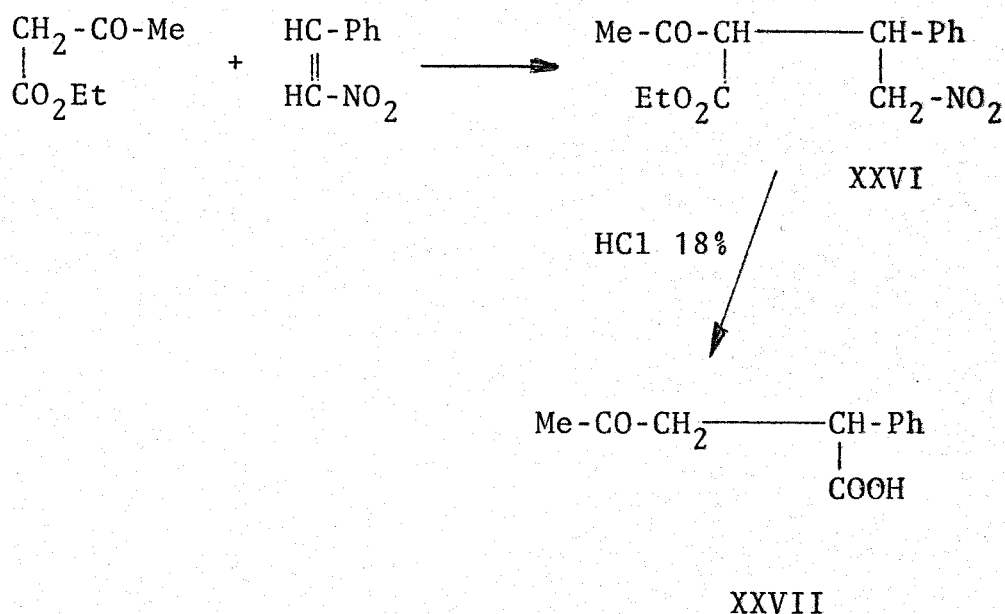
La reacción del 2'-nitroestireno con malonato de dietilo condujo a la formación del producto de la adición de Michael, el ester etílico del ácido 2-carboxi-3-fenil-4-nitrobutírico (XXIV). Su estructura se confirmó por hidrólisis en medio ácido que dió el ácido fenilsuccínico (XXV) (Esquema 7).

Esquema 7



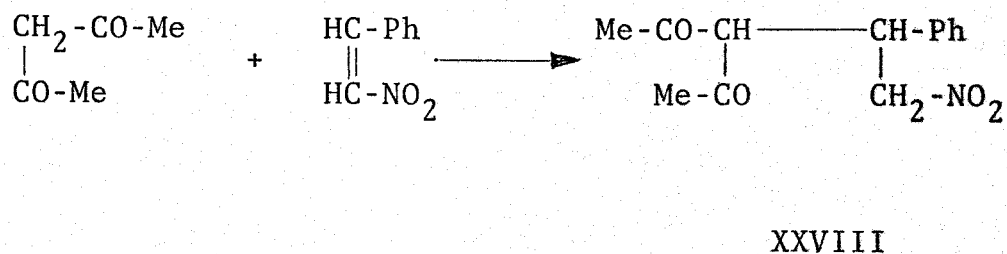
El acetoacetato de etilo reaccionó de un modo similar con 2'-nitroestireno formando el 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutirato de etilo (XXVI), que por hidrólisis ácida proporcionó el ácido 4-ceto-2-fenilvaleriánico (XXVII) (Esquema 8).

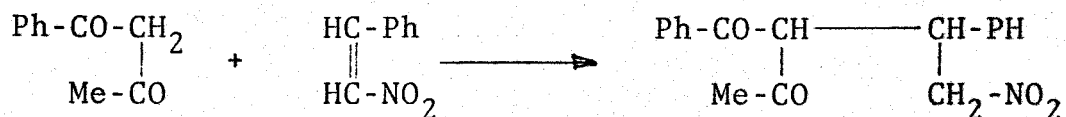
Esquema 8



Las reacciones con acetilacetona y con benzoilacetona dieron respectivamente 3-acetil-4-fenil-5-nitro-2-pentanona (XXVIII) y 3-benzoil-4-fenil-5-nitro-2-pentanona (XXIX) (Esquema 9).

Esquema 9



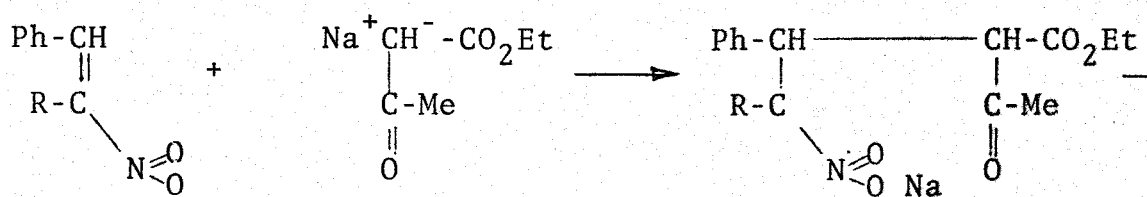


XXIX

En investigaciones posteriores encaminadas a la síntesis de  $\beta$ -aminocetonas<sup>14</sup>, de nuevo efectúan la reacción de 2'-nitroestireno con acetoacetato de etilo catalizada por trietilamina o piridina en benceno formandose así el producto de adición (XXVI) con un rendimiento del 98 y 82% respectivamente. Dedicán especial atención en este trabajo al establecimiento de la estructura de dicho producto.

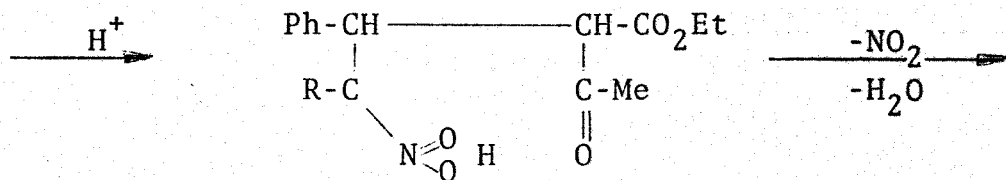
Por otra parte, F. Boberg y G. R. Schultze encontraron<sup>12a</sup> que las 1-nitroolefinas son sustancias de partida apropiadas para la formación de furanos, si después de sufrir una reacción de adición de Michael de la que venimos considerando con el ester acetoacético, los aductos que habitualmente se obtienen experimentan una reacción de Nef. Para ello ponen en suspensión etérea la sal sódica del ester acetoacético y la nitroolefina (XXX), obteniendo así la sal sódica del aducto XXXI, que sufre la ciclación después de acidular con ácido mineral y calentar (Esquema 10). Los ácidos nitrónicos XXXII se pudieron aislar cristalinos al acidular las sales alcalinas de los aductos XXXI. Cuando se calientan después, en alcohol, dioxano o

## Esquema 10

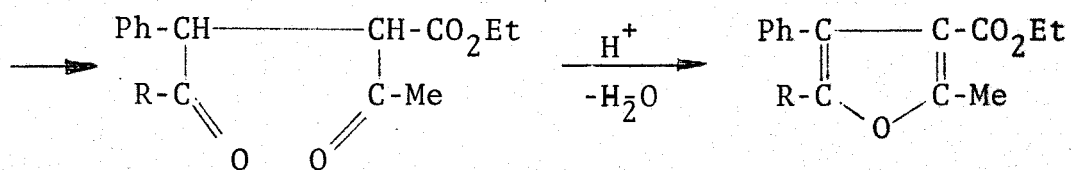


XXX

XXXI



XXXII



XXXIII

XXXIV

R= Me, Et.

ácido acético experimentan una reacción de Nef dando lugar a compuestos  $\beta$ -dicetónicos (XXXIII) y a furanos (XXXIV). La proporción en la que ambos compuestos se forma depende de las condiciones en que se lleva a cabo la reacción. Así, al añadir urea al medio de reacción, la descomposición tiene lugar de un modo suave obteniéndose los mayores rendimientos de furano, mientras que si se efectúa en ausencia de urea en condiciones vigorosas se forma más dicetona. Estos autores consideran que el producto primario de la reacción de Nef es el compuesto  $\beta$ -dicarbonílico a partir del cual se forma el furano por deshidratación.

En un trabajo posterior<sup>12b</sup>, F. Boberg y A. Kieso vuelven a estudiar este tipo de reacciones aplicandolas a 1-nitroolefinas de tipo ciclico (1-nitrociclopenteno, 1-nitrociclohexeno, 1-nitrociclohepteno y 1-nitrocicloocteno) y  $\beta$ -cetoesteres (ester acetoacético, propionilacético y  $\beta$ -cetocaprílico).

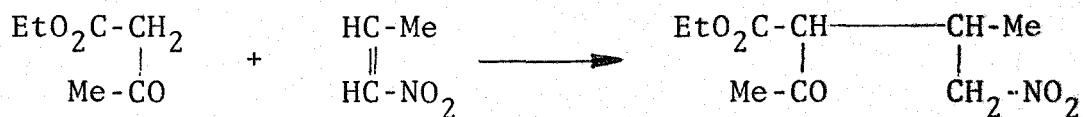
Cabe destacar que en la mayoría de los casos tratados se aislaron los ácidos nitrónicos libres de los aductos en forma cristalina; algunos de ellos se pudieron conservar a temperatura ambiente hasta tres meses, lo que en principio podría parecer sorprendente ya que los ácidos nitrónicos libres de nitrocompuestos sencillos descrito en la literatura se comportan como sustancias inestables que se descomponen tras algunas horas. No obstante, estos autores explican la estabilidad de los ácidos nitrónicos que obtienen atribuyendola a un enlace de hidrógeno entre los grupos nitro y cetónico.

Con independencia de estos trabajos, C. A. Grob y



K. Camenisch estudian<sup>9a</sup> la adición del acetoacetato de etilo a 1-nitro-1-propeno empleando éter como medio de reacción y etóxido sódico al 2% en etanol como catalizador y obtienen el 2-acetil-3-metil-1-nitrobutirato de etilo (XXXV) (Esquema 11). El compuesto XXXV, por tratamiento con  $\text{FeCl}_3$  da coloración azul burdeo pero no da derivados cristalinos con los reactivos usuales de cetonas (fenilhidrazina, p-nitro y 2,4-dinitrofenilhidrazina, hidroxilamina y semicarbacida). Los autores no dan ninguna indicación de que este compuesto se transforme en un ácido nitrónico estable ni experimente fácilmente la reacción de Nef.

Esquema 11

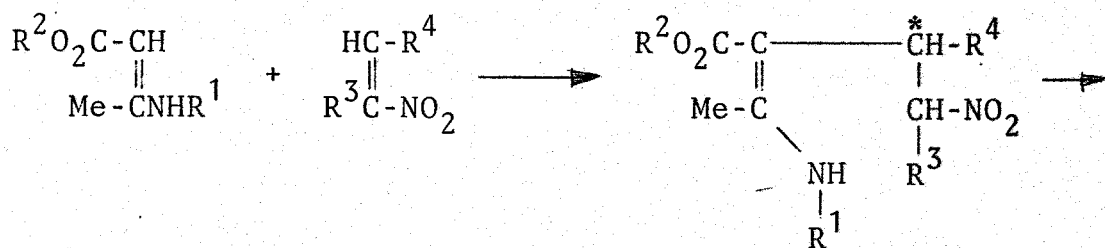


XXXV

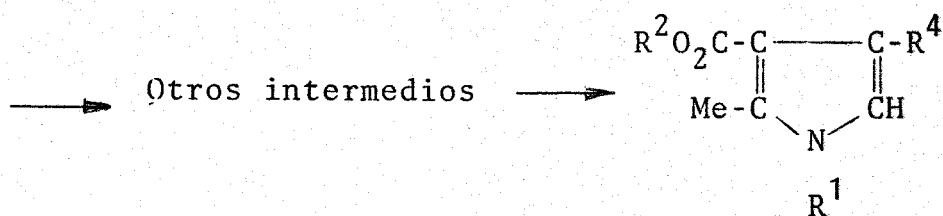
3. REACCIONES DE ESTERES 3-AMINOCROTONICOS  
CON NITROOLEFINAS

## 3. REACCIONES DE ESTERES 3-AMINOCROTONICOS CON NITROOLEFINAS

En esta Sección estudiamos las reacciones de ésteres 3-aminocrotónicos con nitroolefinas conteniendo diversos sustituyentes con objeto de determinar la influencia de éstos en el tipo de producto que se obtiene. De acuerdo con los antecedentes de la literatura, presentados en el Apartado 2.1, las reacciones previsibles son:



XXXVI

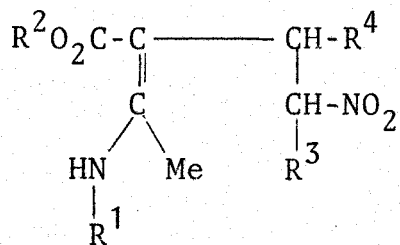


XXXVII

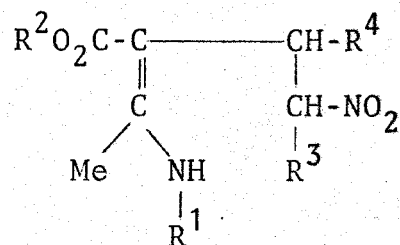
Cabe esperar, en principio, que los sustituyentes R determinen el que la reacción se detenga en la etapa de formación del aducto XXXVI o bien que éste evolucione posteriormente dando otros intermedios o el producto pirrolico (XXXVII) final.

Por otra parte, el éster 3-aminocrotónico 2-susti-

tuido intermedio (XXXVI) puede presentarse en las dos formas geométricas (Z) y (E) alrededor del doble enlace:

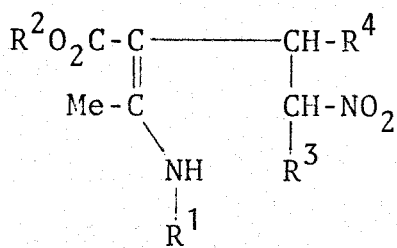


(Z)

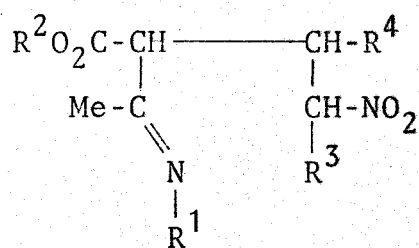


(E)

y además en las formas tautoméricas enamina-imina:

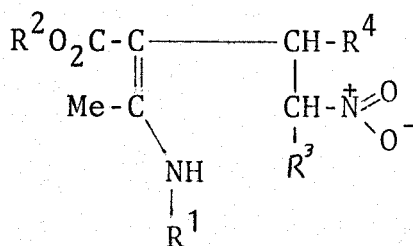


Forma enamina

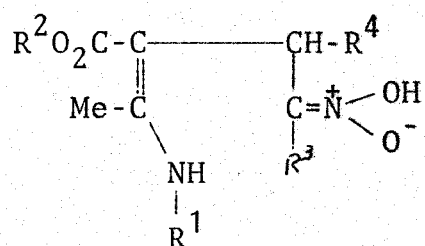


Forma imina

y nitro-ácido nítrico:



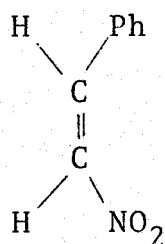
Forma nitro



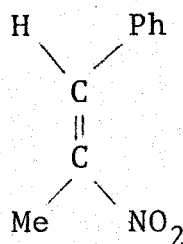
Forma ácido nítrico

El número total de tautómeros posibles es  $2^2 = 4$ . Si además el grupo  $R^4$  es quiral, como ocurre cuando  $R^4 = (\text{CHOAc})_n - \text{CH}_2\text{OAc}$ , la nueva quiralidad que se produce en el átomo de carbono que porta este sustituyente (marcado \* en la fórmula XXXVI) permite la existencia de dos diastereoisómeros en cada una de las formas tautómeras, haciendo posible el que haya un total de  $2^3 = 8$  isómeros. La estabilidad de las diferentes formas tautómeras, que pueden coexistir en equilibrio en disolución, puede depender también de la naturaleza de los sustituyentes R, y es posible que sea una (o algunas) de las formas tautómeras en particular las que se conviertan en los intermedios posteriores que dan finalmente los pirroles. Por esta razón, en todos los casos de reacción del tipo anterior en que hemos aislado el compuesto de adición intermedio (XXXVI) hemos investigado, haciendo uso de técnicas espectroscópicas, la estructura del compuesto en lo referente a su geometría y forma(s) tautómera(s) en que realmente se presenta.

Las nitroolefinas que hemos usado en nuestras experiencias han sido de dos tipos. Por un lado, unas de tipo parcialmente aromático, concretamente el 2'-nitroestireno (XXXVIII) y el 1-fenil-2-nitropropeno (XXXIX):



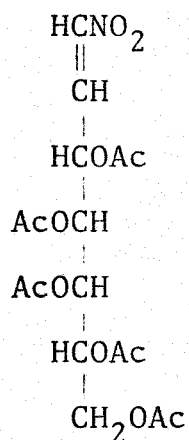
XXXVIII



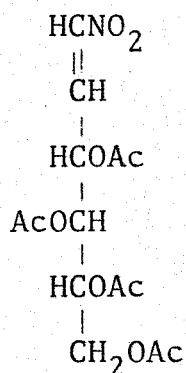
XXXIX

Estas nitroolefinas podrían dar lugar a aductos XXXVI y a otros productos cuyos espectros serán relativamente simples y podrían servir de referencia para los espectros de los compuestos del mismo tipo con grupo R<sup>4</sup> más complejo.

Por otra parte hemos estudiado la reacción a dos nitroolefinas con sustituyente R<sup>4</sup> poliacetoxialquílico, a saber, el 3,4,5,6,7,-pentaactoxi-1-nitro-D-galacto-1-hepteno (XL) y el 3,4,5,6,-tetraacetoxi-1-nitro-D-xilo-1-hexeno (XLI) cuyos productos finales



XL



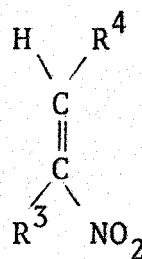
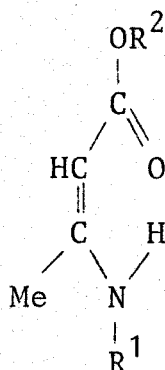
XLI

de reacción con los ésteres 3-aminocrotónicos deben ser (poliacetoxialquil)-pirroles.

Estas reacciones se describen en los dos subapartados siguientes.

3.1. Reacciones con 2'-nitroestireno (XXXVIII) y con 1-fenil-2-nitropropeno (XXXIX).

Hemos estudiado las reacciones de dos ésteres 3-aminocrotónicos con grupo amino primario, los 3-aminocrotonatos de metilo (XLIIa) y etilo (XLIIb), y de ésteres 3-aminocrotónicos con grupo amino secundario, el 3-(bencilamino)- y el 3-(veratrilamino)-crotonato de etilo (XLIIc y XLIIId), con las dos nitroolefinas del título con objeto de establecer la influencia de la naturaleza de los grupos  $R^1$  y  $R^2$  del ester y el grupo  $R^3$  de las nitroolefinas (XXXVIII y XXXIX) en el tipo de producto que se obtiene, manteniendo invariable el grupo  $R^4$  = fenilo de la nitroolefina.



XLIIa,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = Me$

XXXVIII,  $R^3 = H$ ,  $R^4 = Ph$

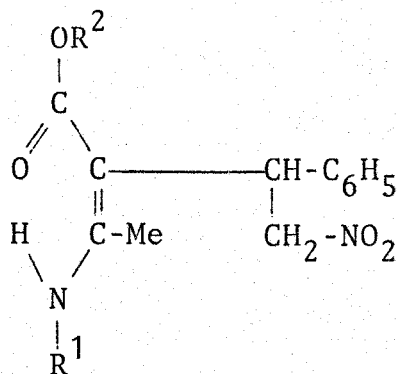
XLIIb,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = Et$

XXXIX,  $R^3 = Me$ ,  $R^4 = Ph$

XLIIc,  $R^1 = CH_2C_6H_5$ ,  $R^2 = Et$

XLIIId,  $R^1 = CH_2-$       OMe,  $R^2 = Et$   
 OMe

En los ensayos usando 2'-nitroestireno, los reactantes, en proporciones equimoleculares, se dejaron estar en solución etérea a temperatura ambiente. En todos los casos se observó una reacción lenta que se pudo seguir fácilmente por cromatografía en capa fina (c.c.f.) la cual terminó consumiendo las sustancias de partida en aproximadamente una semana. Con la excepción de la reacción usando 3-(bencilamino)-crotonato de etilo, se observó siempre la formación de un sólo producto que se separó espontáneamente del medio de reacción o bien evaporando el disolvente. Los productos así obtenidos, poseen las estructuras XLIIIa-c de compuestos de adición del tipo Michael del ester 3-aminocrotónico a la nitroolefina. Las propiedades físicas



XLIIIa,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = Me$

b,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = Et$

c,  $R^1 = CH_2C_6H_5$ ,  $R^2 = Et$

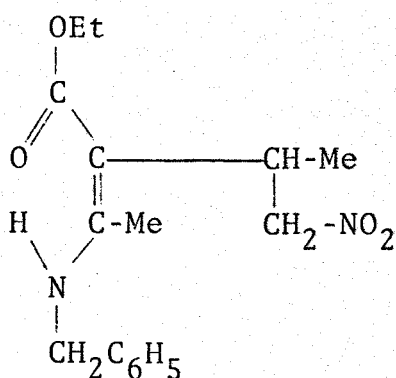
de estas sustancias se han incluido en las Tablas I-III; los rendimientos obtenidos (ver Tabla I) fueron buenos.

Las estructuras XLIII de las sustancias así obtenidas se fundamentan en los datos de los análisis elementales, que



corresponden a los de los productos de adición, y en la consideración de los espectros de absorción ultravioleta, infrarrojo y de  $H^1$ -RMN.

Los espectros UV de los aductos XLIIIa y b con el grupo amino primario presentan un único máximo a longitud de onda (280-282 nm) y con coeficientes de absorción molar ( $\log \epsilon$  4,3-4,4) comparables a las observadas<sup>15</sup> ( $\lambda_{\max}$  274 nm,  $\log \epsilon$  4,3) para el 3-aminocrotonato de etilo (XLIIb). En el aducto XLIIIc con grupo amino secundario, el máximo aparece a 295 nm ( $\log \epsilon$  4,27), a casi la misma posición que el correspondiente al del 4-bencilamino-3-etoxicarbonil-2-metil-1-nitro-3-penteno (XLIV;  $\lambda_{\max}$  297,  $\log \epsilon$  4,28), compuesto de estructura muy similar descrito<sup>9</sup> en la literatura.



Los datos más sobresalientes de los espectros de infrarrojo de los aductos XLIII aparecen en la Tabla II. Los compuestos XLIIIa y b con grupo amino primario muestran dos absorciones  $\nu(N-H)$ : la de frecuencia más alta, a  $3500\text{ cm}^{-1}$  en solución de cloroformo- $d$  y a  $3445\text{ cm}^{-1}$  en pastilla de bromuro potásico, se asigna al grupo NH libre; la segunda, cuya posición

(aproximadamente a  $3300\text{ cm}^{-1}$ ) es prácticamente independiente de la polaridad del medio y de la dilución, se asigna al grupo NH enlazado intramolecularmente al grupo ester. La región del doble enlace presenta dos bandas fuertes: la de frecuencia más alta ( $1663\text{-}1669\text{ cm}^{-1}$ ) se asigna a la vibración  $\nu(\text{C}=\text{O})$  del grupo ester. El fuerte desplazamiento a frecuencia más baja se explica por la conjugación con el doble enlace en posición  $\alpha,\beta$ , y con el grupo amino en  $\beta$ , así como por el enlace de hidrógeno intramolecular fuerte, ya mencionado, con el grupo amino. La segunda banda en esta región, a  $1608\text{-}1615\text{ cm}^{-1}$ , se considera debida a una vibración del esqueleto de enamina,  $\text{C}=\text{C}-\text{NH}_2$ , más bien que a un modo  $\nu(\text{C}=\text{C})$  al cual en principio se podría atribuir por su posición, por analogía con los datos existentes<sup>16</sup> para los ésteres 3-aminocrotónicos XLIIa y b; esta interpretación se apoya además en experimentos de N-deuteración, que provoca la desaparición de esta banda (y las dos debidas a las vibraciones  $\nu\text{ N-H}$ ) (vease la PARTE EXPERIMENTAL). El grupo nitro da lugar a las dos bandas correspondientes a los modos  $\nu_{\text{asimétrico}}$  y  $\nu_{\text{simétrico}}$  a los valores de frecuencia y con las intensidades esperadas.

En el espectro de absorción en el infrarrojo en bromuro potásico del aducto XLIIIc con grupo amino secundario, se observa la única banda  $\nu(\text{N-H})$  a  $3250\text{ cm}^{-1}$  y prácticamente a la misma frecuencia en el espectro en solución de cloroformo-d, lo que indica también este caso la presencia de la estructura de quelato. Las bandas de la región del doble enlace aparecen a aproximadamente los mismos valores de frecuencias que en los compuestos con grupo amino primario, siendo igualmente la de

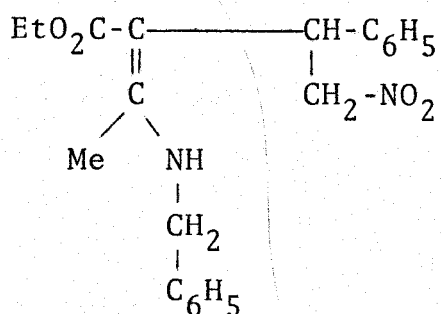
1593  $\text{cm}^{-1}$  sensible a la deuteración.

Los datos de los espectros de  $\text{H}^1$ -RMN de los aductos XLIII se han reunido en la Tabla III (ver también Fig. 1 con el espectro de XLIIIa). Estos espectros son relativamente simples y muy similares entre sí, siendo fácilmente identificables las señales debidas a las agrupaciones  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $=\text{C-Me}$ , y  $\text{CO}_2\text{R}^2$ . Los dos protones amínicos de los compuestos con grupo amino primario, XLIIIa y b, dan lugar a una señal muy ancha, con centro a aproximadamente 6.8 ppm; este comportamiento es típico<sup>17,18</sup> de los ésteres 3-aminocrotónicos XLIIIa y b, con grupo amino primario que muestran esta señal a aproximadamente 6.25-6.70 ppm (a veces tan ancha que su localización no es posible) siendo el ensanchamiento debido al relajamiento inducido por el momento cuadrupolar del  $^{14}\text{N}$  y/o a procesos de intercambio de los protones. El único protón amínico del compuesto con grupo amino secundario, XLIIIc, resuena a campo mucho más bajo, 10.15 ppm, como ocurre en los ésteres 3-(monoalquilamino)-crotónicos con estructura (Z) quelatada<sup>17</sup> (por ejemplo, el 3-(bencilamino)-crotonato de etilo: forma Z (XLIIIc),  $\delta_{\text{NH}}$  8.9 ppm; forma E (XLIIId),  $\delta_{\text{NH}}$  4.47 ppm); la señal es también ancha y el efecto de ensanchamiento oscurece sin duda el desdoblamiento en triplete que se podría esperar por el acoplamiento con los protones bencílicos, pero la constante de acoplamiento correspondiente se pudo medir en la señal de los protones bencílicos que dan el doblete (J 6.4 Hz), sólo ligeramente ensanchada, a 4.50 ppm. Las restantes señales de los espectros son un multiplete que aparece entre 4.7 y 5.2 ppm, de intensidad total tres protones que hay que asignar a los tres

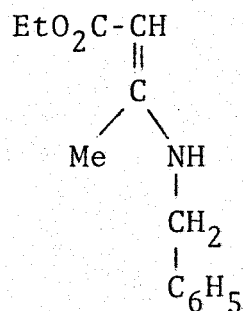
protones restantes de estas moléculas, numerados 4 y 5, los cuales forman un sistema ABC; en este multiplete se pueden distinguir dos partes diferenciadas (ver Fig. 1): una de intensidad de los protones que probablemente proviene de los dos protones del grupo nitrometileno, a 5.10 ppm, y otra, con apariencia de doble doblete e intensidad un protón, atribuible al H-4 de tipo bencílico que resuena a campo algo más alto, aproximadamente 4.75 ppm. Las integrales de los espectros estuvieron de acuerdo con estas interpretaciones.

Los datos espectroscópicos indican, por consiguiente, que los aductos aislados existen en estado sólido y en solución de cloroformo-d en una sola forma isómera a la que corresponde la estructura XLIII de enamina, con configuración (Z) alrededor del doble enlace, estabilizada por un enlace de hidrógeno intramolecular muy fuerte y conteniendo el grupo nitrometileno (con exclusión del tautómero ácido nitrónico). Casi con toda seguridad la misma estructura de quelato posee el aducto XLIV del 3-(bencilamino)-crotonato de etilo al 1-nitro-1-propeno aislado por C.A. Grob y H. P. Schad, que estos autores formularon<sup>9b</sup> de manera imprecisa. Las restantes formas isómeras y/o tautómeras de los tipos XXXVI consideradas en el Apartado 3, no se presentan o lo hacen a concentraciones no detectables. Conviene, no obstante, señalar a este respecto que las soluciones de algunas muestras analíticamente puras del aducto XLIIIc dieron dos manchas cromatográficas, (c.c.f., eluyente a), la principal de  $R_F$  0.82, que aparece siempre, y otra, más polar con  $R_F$  0.73. Estas dos sustancias se intentaron separar por cro-

matografía en capa preparativa resultando que cada uno de los productos, separados en el cromatoplato y extraídos del mismo, dieron soluciones que, reexaminadas cromatográficamente, mostraron nuevamente la presencia de los dos. Es posible que en este caso la forma quelato más estable XLIIIc esté en equilibrio con la forma XLIIIId, de configuración (E) que debe tener mayor polaridad. Esta interpretación está de acuerdo con lo observado<sup>16</sup> en el propio 3-(bencilamino)-crotonato de etilo (XLIIC) que tiene una mayor tendencia que otros 3-(alquilamino)-crotonatos a adoptar la forma geométrica (E) (XLIId) y cristaliza como tal.



XLIIIId



XLIId

Como se ha indicado anteriormente, la reacción del 3-(bencilamino)-crotonato de etilo (XLIIC,d) con 2'-nitroestireno en éter es más compleja y junto al producto principal de  $R_F$  0.82 se observa la formación de otros tres, de los cuales uno de ellos es el de  $R_F$  0.73 (presumiblemente el isómero XLIIIId, antes aludido); los otros, presentaron menores movilidades y  $R_F$  muy próximos, y algunos dieron reacción positiva de pirrol con el

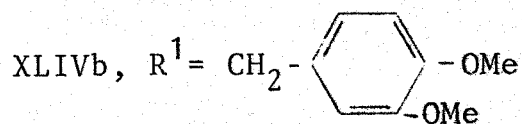
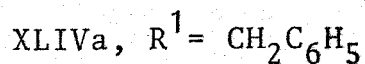
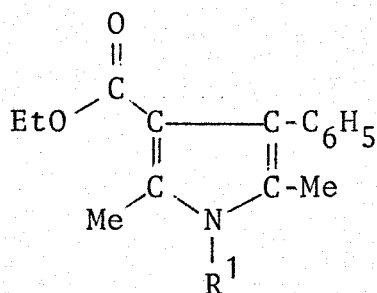
reactivo de Ehrlich. Los intentos de aislar estos productos fueron infructuosos.

Se hicieron ensayos paralelos a los anteriormente descritos usando metanol en lugar de éter para determinar la influencia de un disolvente más polar de tipo prótico en la reacción, pero en estas condiciones el proceso que ocurre es la polimerización del nitroestireno que es más rápida que la reacción con el ester 3-aminocrotónico.

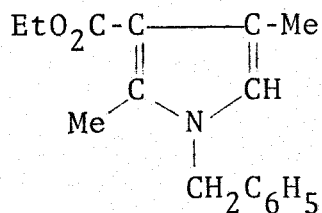
Las reacciones de los mismos 3-aminocrotonatos XLII con el 1-fenil-2-nitropropeno (XXXIX) se realizaron igualmente en éter y metanol. En este caso la nitroolefina no se polimeriza y pudieron compararse los resultados: los productos que se formaron fueron los mismos en ambos casos con la diferencia que la reacción transcurre en el alcohol a mucha mayor velocidad que en éter. En los casos de las reacciones usando los dos esteres 3-aminocrotónicos con grupo amino primario XLIIa y b, se produjeron mezclas complejas de sustancias, algunas positivas al reactivo de Ehrlich, que no se lograron separar. Por el contrario, las reacciones con los 3-aminocrotonatos N-bencil- y N-veratril-sustituidos dieron un sólo producto, con consumo total de los reactantes despues de varios dias en éter y al cabo de algunas horas en metanol, que se obtuvieron cristalinos en ambos casos. Estas nuevas sustancias son los esteres 3-pirrolcarboxílicos N-sustituidos XLIV, cuyas propiedades físicas y rendimientos con que se obtienen aparecen en la Tabla IV.

Las estructuras de estos dos compuestos se dedujeron de los análisis elementales, que corresponden a la adición

de los reactantes y la pérdida de un mol de ácido nitroso y dos átomos de hidrógeno, y la consideración de sus propiedades espectroscópicas.



Los espectros de UV de los compuestos XLIV (Tabla IV), presentan un máximo fuerte a 234 nm ( $\log \epsilon$  4.2) con un hombro a 265 nm, similarmente a como ocurre en otros esteres pirrolcarboxílicos de estructura similar, por ejemplo, el 1-bencil-3-etoxicarbonil-2,4-dimetilpirrol (XLV;  $\lambda_{\text{max}}$  237 nm,  $\log \epsilon$  4.15, con hombro a 265 nm)<sup>9b</sup>.



XLV

Los espectros de infrarrojo (Tabla IV), no presentan las bandas características  $\nu(\text{N-H})$  y  $\nu(\text{NO}_2)_{\text{asim}}$  en las regiones  $3400\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$  y  $1570\text{ cm}^{-1}$  y muestran la banda de carbonilo de ester a aproximadamente  $1685\text{ cm}^{-1}$ , que es a la posición a que se observa<sup>19,20</sup> en los esteres pirrolicos, y dos bandas a  $1563$  y  $1532\text{ cm}^{-1}$  que tambien aparecen en esteres pirrolicos análogos (por ejemplo, 1,2,5-trimetil-3-carbetoxipirrol<sup>10</sup>).

Los datos de los espectros de  $\text{H}^1$ -RMN aparecen en la Tabla V; la interpretación de estos espectros es muy simple y la Tabla no requiere mayores comentarios. De las dos señales de  $=\text{C-Me}$ , la que aparece a campo más bajo se asigna al que está más próximo al grupo etoxicarbonil por analogía con lo observado en otros esteres 2-metil-3-pirrolcarboxílicos y por el efecto paramagnetico más acusado del grupo fenilo que el del etoxicarbonilo. Los protones fenílicos del grupo veratrilo XLVb dan lugar a un sistema AB formado por  $\text{H}_A$  y  $\text{H}_B$  al que se superpone el singlete originado por  $\text{H}_C$ .



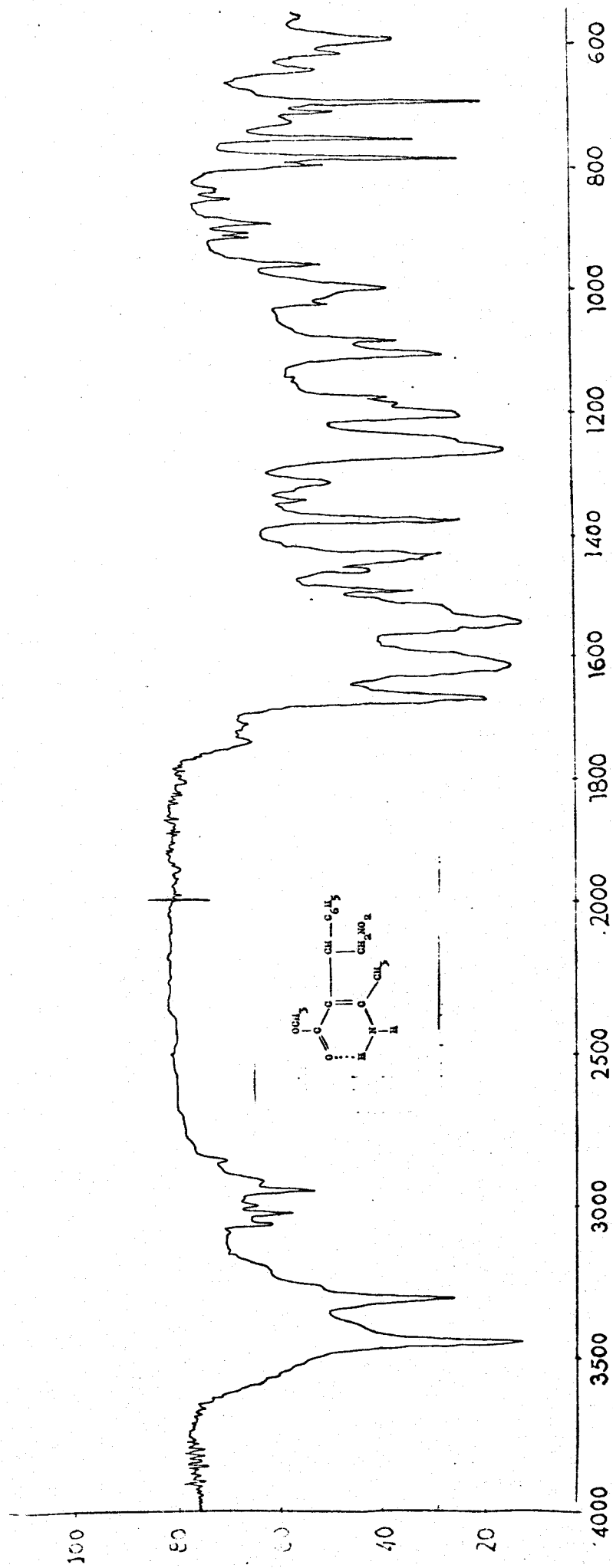


Fig. 1. Espectro IR del 2-(amino)-4-fenil-3-metoxicarbonil-5-nitro-(Z)-2-penteno. (XLIIIa)

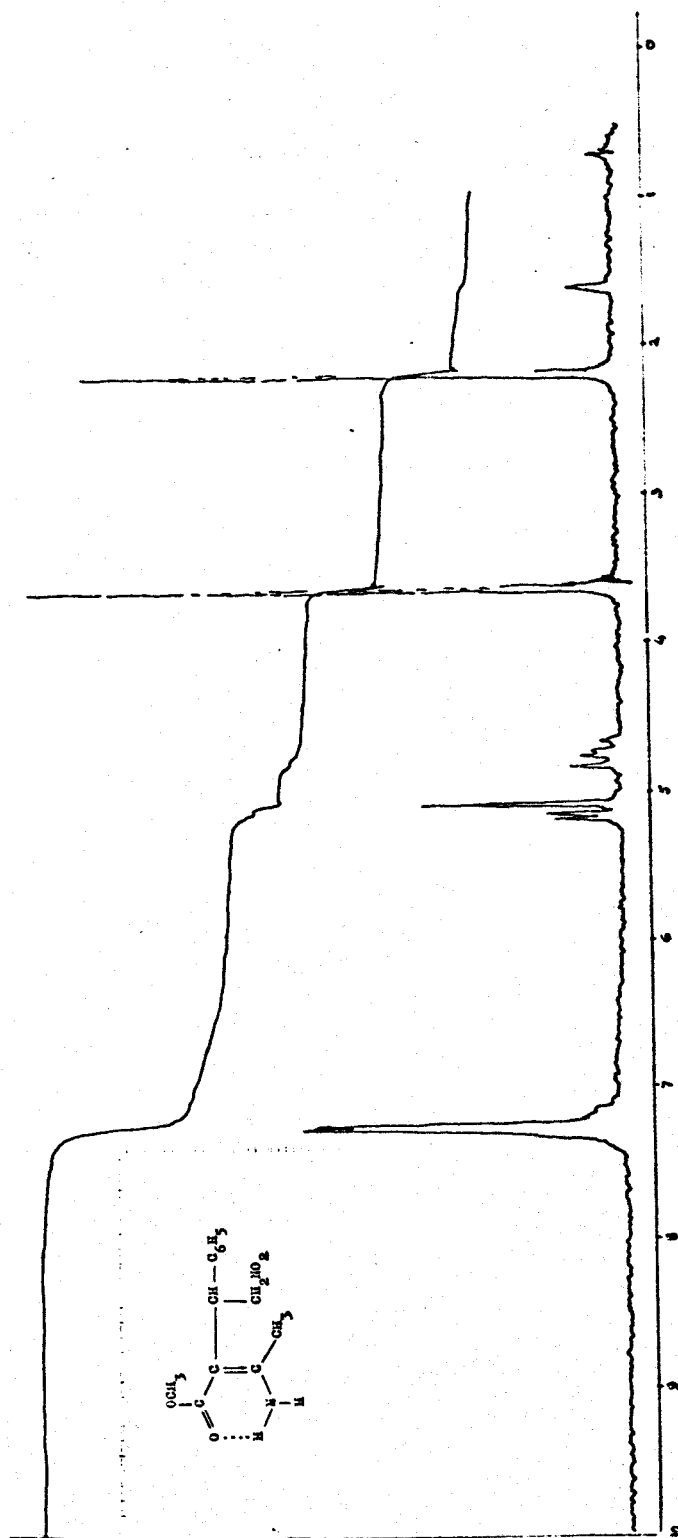


Fig. 2. Espectro  $\text{H}^1$ -RMN del 2-(amino)-4-fenil-3-metoxicarbonil-5-nitro-(Z)-2-penteno. (XLIIIa)

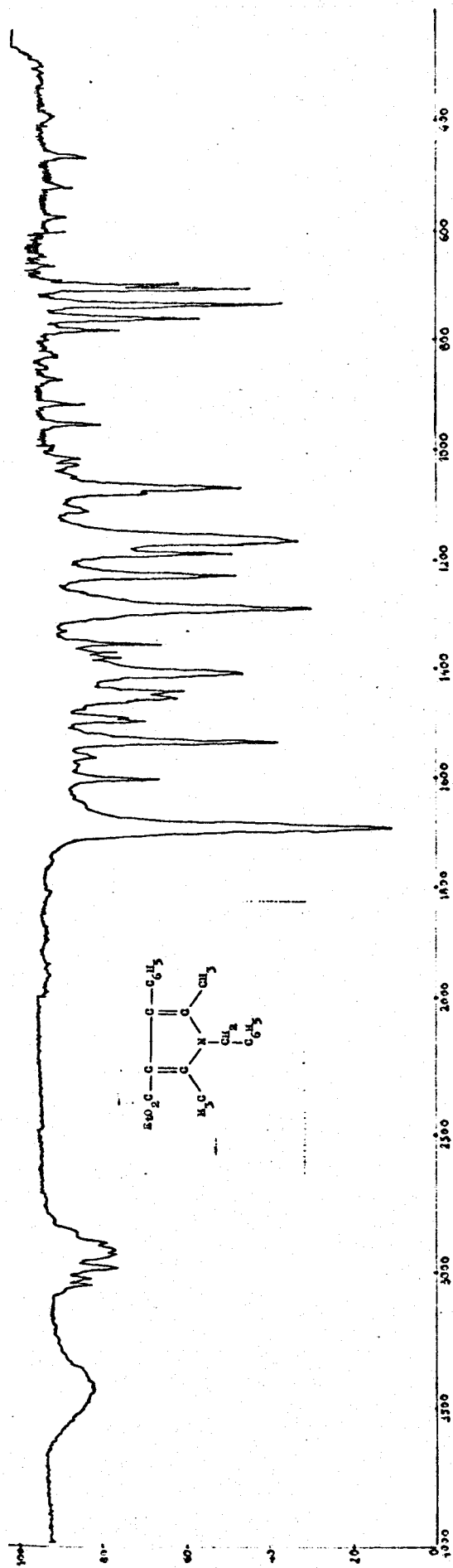
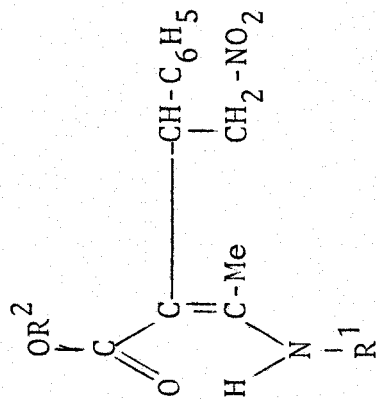


Fig. 3. Espectro IR del 1-bencil-3-carbetoxi-4-fenil-2,5-dimetilpirrol (XLIVA)

TABLA I

Aductos de Michael de esteres 3-aminocrotónicos a 2'-nitroestireno (XLIII)



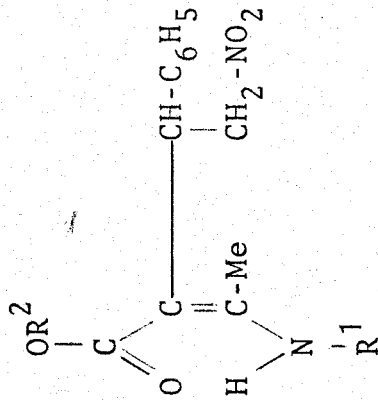
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendimiento	PF(°)	R <sub>F</sub> *	UV λ <sub>max</sub> (nm)	log ε
XLIIIa	H	Me	85	111-113	0.35	280	4.41
XLIIIb	H	Et	60	73-75	0.41	282	4.41
XLIIIc	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Et	78	62-64	0.82	295	4.27

\* En capa fina sobre silica-gel, eluyente, benceno-acetato de etilo 24:1

TABLA II

Máximos de absorción ( $\text{cm}^{-1}$ ) en el IR de los compuestos:

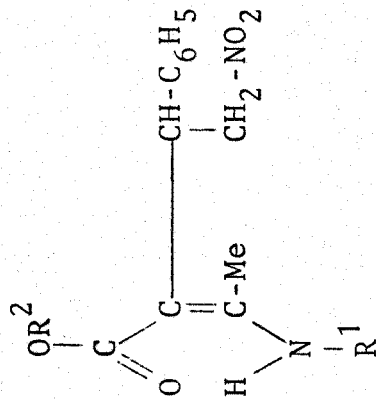
(XLIII)



N°	Compuestos		$\nu(\text{NH})$		$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\text{C}=\text{C}-\text{NH}_2$	$\delta$	$\nu\text{NO}_2$
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	libre	ligado		C=C-NH	as	s
XLIIIa	H	Me	3445f	3300f	1669f	1615af	1547af	1345d
XLIIIb	H	Et	3500f	3310ad	1662f	1605af	1550f	1340d
XLIIIc	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Et	3445f	3295ad	1664f	1608af	1550f	1342d
			3500m	3315ad	1660f	1605af	1550f	1340d
			-	3250ad	1663f	1593af	1548f	1341d
			-	3260ad	1640f	1590af	1550f	1340d

TABLA III

Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) <sup>1</sup> de los protones de los compuestos XLIII.



Compuestos												
N°	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	H-5	H-5'	H-4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R <sup>2</sup>	=C-Me	NH	N-CH <sub>2</sub>		
XLIIIa	Me	H	5.10m		4.75dd	7.25	3.60	2.15	6.86a	-		
XLIIIb	Et	H	5.12m		4.70dd	7.25	1.15t	2.17	6.70a	-		
							4.05c					
							J 7.0					
XLIIIc	Et	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5.10m		4.80	7.15	1.10t	2.15	10.15b	4.50d		
						7.25	4.05c			J 6.4		
							J 7.0					

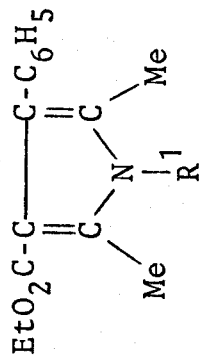
1. A 90 MHz en cloroformo-d

Abreviaturas: a, banda muy ancha de intensidad 2 protones; b, banda ancha de intensidad 1 protón;

c, cuadruplete; d, doblete; m, multiplete; t, triplete.

TABLA IV

Propiedades y rendimientos de obtención de los pirroles

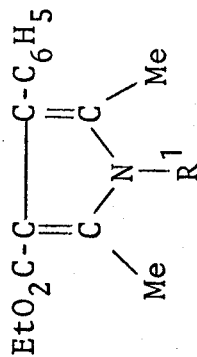


R <sup>1</sup>	Compuesto	N°	Rendimiento (%)	P.F. (°)	R <sub>F</sub> <sup>*</sup>	UV		IR (KBr)	
						λ <sub>max</sub> (nm)	log ε	C=O ester	Anillo Anillo pirrol bencénico
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	XLIVa		75	99-100	0.70	234	4.22	1685f	1563d
						265h			1496m
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OMe) <sub>2</sub>	XLIVb		70	76-77	0.44	236	4.20	1687f	1600d
						265h			1495m
								1528f	1470m

\* c.c.f., en éter-hexano 1:1

TABLA V

Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones de los compuestos XLIV en cloroformo-d<sup>a</sup>



R <sup>1</sup>	Compuesto	N°	=C <sup>2</sup> -Me	=C <sup>5</sup> -Me	CO <sub>2</sub> Et	=C <sup>4</sup> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R		
							CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OMe
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	XLIVa		2.03	2.48	1.00t 4.05c J 7.01	7.24	5.05	7.15	-
							4.94	6.52	3.74 <sup>b</sup>
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OMe) <sub>2</sub>	XLIVb		1.99	2.46	1.10t 4.15c J 7.01	7.25	4.94	6.52	3.74 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> A 60 MHz usando el tetrametilsilano como referencia interna.

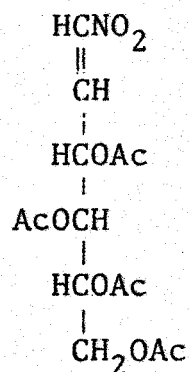
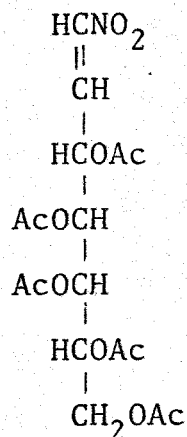
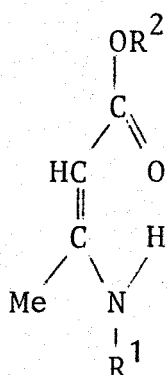
Abreviaturas: c, cuadruplete; t, triplete.

<sup>b</sup> Intensidad seis protones.



### 3.2. Reacciones con (poliacetoxialquil)-nitroolefinas.

Hemos estudiado las reacciones de varios esteres 3-aminocrotónicos con grupo amino primario, los compuestos XLIIa, b, y f, y de los 3-(alquilamino)-crotonatos de etilo XLIIc, d, y e, con el 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno (XL) y con el 3,4,5,6-tetraacetoxi-D-xilo-1-nitro-1-hexeno (XLI). Se ha buscado con ello determinar la influencia que el resto alcohilo  $R^2$  del ester 3-aminocrotónico primario y el N-sustituyente  $R^1$  del 3-(alquilamino)-crotonato de etilo secundario tienen en



XLIIa,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Me}$

XLIIb,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Et}$

XLIIc,  $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^2 = \text{Et}$

XLIIId,  $R^1 = \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$ ,  $R^2 = \text{Et}$

XLIIe,  $R^1 = n\text{-C}_4\text{H}_9$ ,  $R^2 = \text{Et}$

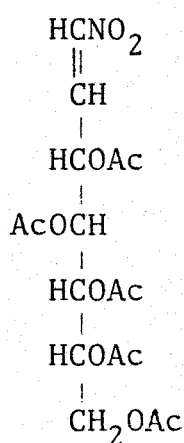
XLIIIf,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{ter-C}_4\text{H}_9$

XL

XLI

el transcurso de su reacción con las (poliacetoxialquil)-nitro-

lefinas XL y XLI, así como la influencia de la longitud y configuración de la cadena poliacetoxialquímica de estas. Estos resultados se compararon, por otra parte, con los obtenidos en una investigación paralela por F. Rosado, usando el 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (VII).



VII

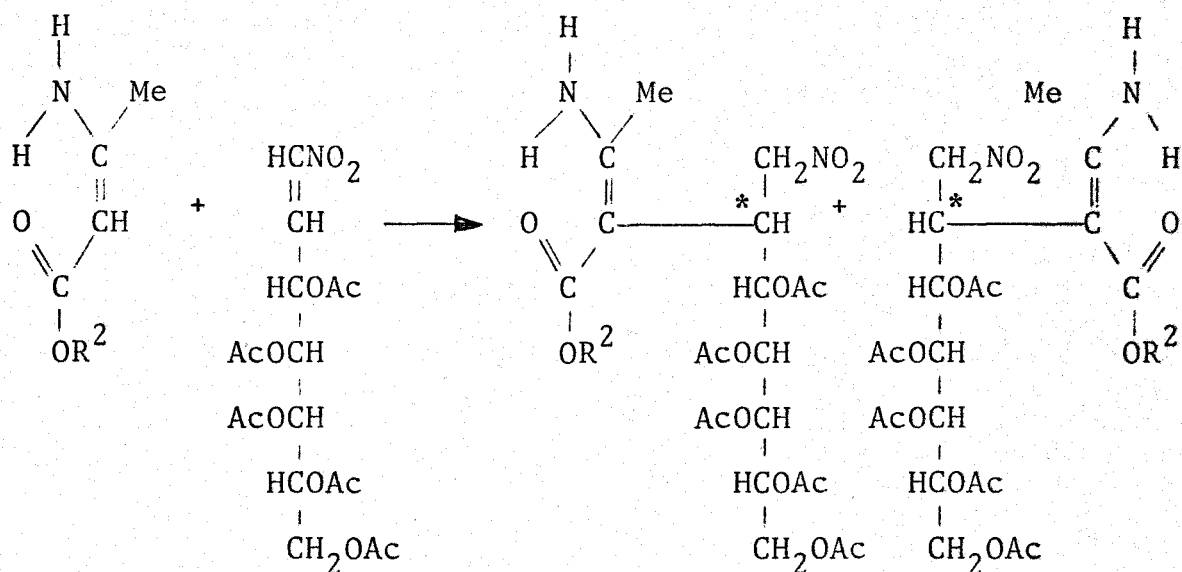
Las reacciones se han llevado a cabo en todos los casos dejando estar los reactivos en metanol a temperatura ambiente. En las reacciones con la nitroolefina XL, que es insoluble en metanol frío y queda suspendida en el medio de reacción, el progreso de su transformación se puede seguir por el paulatino aclaramiento de la suspensión así como por c.c.f.; en los casos en que se usó tetraacetoxi nitro-hexeno XLI, soluble en metanol, las reacciones se controlaron cromatográficamente. Se observó siempre un consumo lento de los reactantes, que requiere varios días para que sea total. Los tipos de productos que se forman difieren según se trate de un ester 3-aminocrotónico con grupo amino primario o secundario y se discuten separadamente con de-

talle a continuación.

3.2.1 Reacciones de esteres 3-aminocrotónicos con grupo amino primario con 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno (XL) y 3,4,5,6-tetraacetoxi-D-xilo-1-nitro-1-hexeno (XLI).

Estas reacciones llevaron a la formación del producto de adición del ester 3-aminocrotónico a la nitroolefina, según se formula para cada una de ellas en los Esquemas 12 y 13.

Esquema 12



XLIIa, R<sup>2</sup> = Me

XLIIb, R<sup>2</sup> = Et

XLII f, R<sup>2</sup> = t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

D-glicero-L-gluco

XLVIa, R<sup>2</sup> = Me

XLVIb, R<sup>2</sup> = Et

XLVI f, R<sup>2</sup> = t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

D-glicero-L-mano

XLVIIa, R<sup>2</sup> = Me

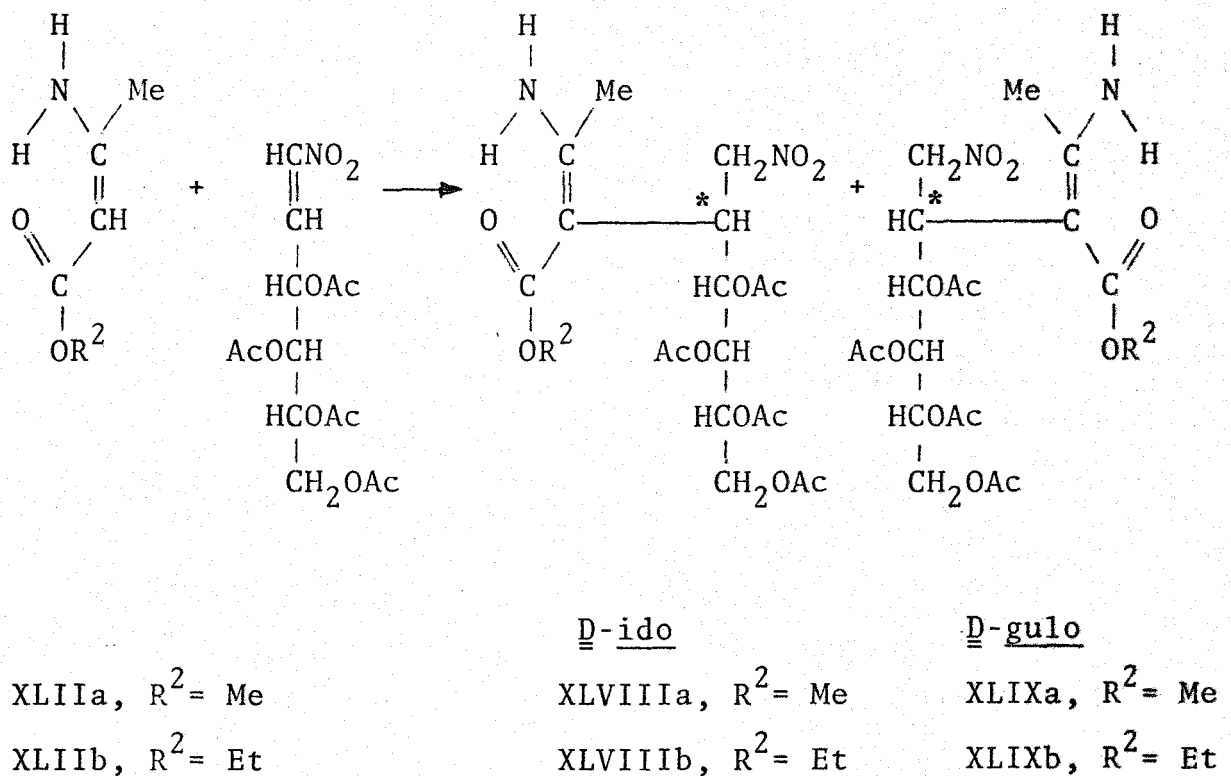
XLVIIb, R<sup>2</sup> = Et

XLVII f, R<sup>2</sup> = t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

Se origina en estas adiciones un nuevo centro quiral (marcado \*) en las fórmulas, por lo que se deben formar pares de diastereoiso-

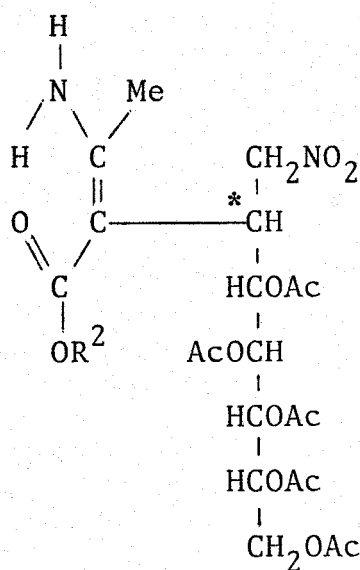
meros que en el caso de la reacción con el nitrohepteno XL poseen las configuraciones D-glicero-L-gluco (XLVI) y D-glicero-L-mano (XLVII), y en el de la reacción con el nitrohexeno XL las configuraciones D-ido (XLVIII) y D-gulo (XLIX).

Esquema 13



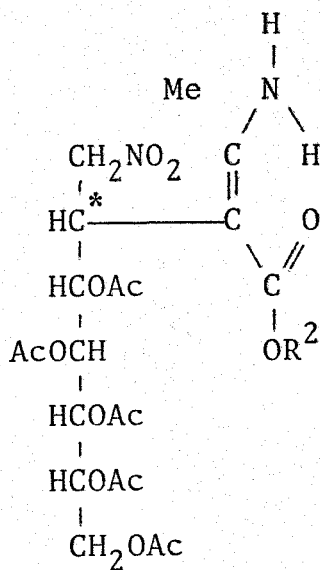
En las reacciones con el 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno (XL), las c.c.f. indicaron la formación de dos productos de movilidades muy similares y trazas de otra sustancia de menor movilidad que dio reacción positiva con el reactivo de Ehrlich. Con el 3,4,5,6-tetraacetoxi-D-xilo-1-nitro-1-hexeno (XLI) sólo se observó la formación de un producto

principal y trazas del compuesto más polar con reacción positiva al Ehrlich. En el primer caso, los dos productos principales se lograron obtener cristalinos mezclados entre si; los repetidos intentos de separarlos por sucesivas recristalizaciones, y por cromatografía en capa preparativa o en columna no dieron resultados. Estos productos se consideran que son las mezclas de las parejas de epímeros (XLVI + XLVII), teniendo en cuenta los datos de los análisis elementales, y de los espectros de UV, IR y  $H^1$ -RMN obtenidos sobre las mezclas. Es posible que los productos cristalinos cromatográficamente puros obtenidos en las reacciones con el 3,4,5,6-tetraacetoxi-D-xilo-1-nitro-1-hexeno sean bien uno de los dos posibles epímeros, XLVIII ó XLIX, ó bien la mezcla de ambos que no difieren apreciablemente en movilidad. Conviene tener presente a este respecto que en la reacción similar del 3-aminocrotonato de metilo con 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno, F. Rosado<sup>11</sup> ha logrado separar los aductos



D-glicero-D-ido

La,  $R^2 = Me$ ; Lb,  $R^2 = Et$



D-glicero-D-gulo

LIa,  $R^2 = Me$ ; LIb,  $R^2 = Et$

epímeros La y Lla, mientras en la reacción similar con 3-amino-crotonato de etilo sólo obtuvo un producto Lb, ó Lib (ó la mezcla no separada de ambos).

Las constantes físicas, de estas nuevas sustancias y los rendimientos con que se obtuvieron aparecen en la Tabla VI; los espectros de IR y de  $H^1$ -RMN se han resumido en las Tablas VII y VIII respectivamente. Se han incluido también en estas Tablas datos correspondientes a los compuestos L y LI preparados por F. Rosado. La comparación de los datos indica con toda claridad que todas estas sustancias poseen el mismo tipo de estructura.

Los espectros UV de todos estos compuestos (Tabla VI), presentan un único máximo de absorción a 279-280 nm de coeficientes de absorción  $\log \epsilon$  4.20-4.52, análogos a los de los aductos XLIII más simples obtenidos a partir de nitroolefinas sencillas (vease el Apartado 3.1).

En la Tabla VII se dan los datos más característicos de los espectros de IR. En la región entre  $3500$  y  $3000\text{ cm}^{-1}$  aparecen dos bandas que se asignan al grupo NH libre (alrededor de  $3500\text{ cm}^{-1}$ ) y al NH ligado intramolecularmente ( $3300\text{ cm}^{-1}$ ); estas bandas no parecen afectarse apreciablemente por la naturaleza del disolvente salvo en el caso del cloroformo-d en que ocurre una disminución de la intensidad. En la región del doble enlace aparece una banda intensa a  $1660-70\text{ cm}^{-1}$  debida a la vibración  $\nu(C=O)$  del grupo ester  $COOR^2$ ; el número de onda más bajo del valor normal se explica, como en casos anteriores, teniendo en cuenta la presencia del enlace de hidrógeno intramolecu-

lar y la conjugación con el doble enlace en posición  $\alpha, \beta$  y con el grupo amino en  $\beta$ . En esta misma región hay otra banda a  $1600-15 \text{ cm}^{-1}$  asignable a la vibración de esqueleto de la agrupación de enamina ( $\text{C}=\text{C}-\text{NH}_2$ ); la intensidad de esta banda disminuye en la N-deuteración. Las vibraciones de los grupos nitro aparecen a las frecuencias previsibles,  $1550 \text{ cm}^{-1}$  para la vibración de tensión asimétrica y  $1360 \text{ cm}^{-1}$  para la simétrica. Estos espectros son igualmente muy similares a los de las sustancias XLIII (Apartado 3.1) y a los compuestos L y LI descritos por F. Rosado<sup>11</sup>.

Los espectros de  $\text{H}^1$ -RMN se han interpretado igualmente teniendo en cuenta los de los compuestos modelos XLIII discutidos con anterioridad (Apartado 3.1). Los datos más representativos se recogen en la Tabla VIII. El singlete de intensidad tres protones a campo más alto,  $\delta$  1.90-1.96 ppm, se asigna al grupo  $=\text{C}-\text{Me}$ ; a valores de  $\delta$  muy próximo aparece un conjunto de cinco, o cuatro, singletes, de intensidad total quince, o doce, protones debidos a los cinco, o cuatro, grupos OAc de las cadenas penta- o tetra-acetoxílica. Las señales debidas al grupo alcohol  $\text{R}^2$  del ester ( $\text{CO}_2\text{R}^2$ ) se identifican fácilmente en las posiciones esperadas. La asignación de la señal debida a los protones diastereotópicos del grupo nitrometileno ( $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{NO}_2$ ), multiplete de intensidad dos protones a  $\delta$  4.30-4.70 ppm, se ha hecho teniendo en cuenta la posición de la misma señal en los compuestos modelos; esta señal forma un sistema ABC con el protón H-4 en el carbono contiguo, el cual da lugar al multiplete a campo más alto ( $\delta$  3.25-4.15 ppm). Las restantes señales de los



espectros forman un conjunto de multipletes, de intensidad total seis protones para los compuestos XLVI, XLVII y cinco protones para los compuestos XLVIII, XLIX; que se extienden entre  $\delta$  4.20 a 5.80 ppm, y que se atribuyen a los seis o cinco protones de la cadena pentaacetoxipentílica o tetraacetoxibutílica. Análogamente a como ocurre<sup>17,18</sup> en algunos esteres 3-aminocrotónicos sencillos del tipo XLII ( $R^1 = H$ ), no se pudo definir la posición de las señales del grupo amino primario, lo que se atribuye a los efectos de relajamiento inducido por el  $^{14}N$  y los posibles efectos de intercambio anteriormente (Apartado 3.1) mencionados.

El conjunto de los datos espectroscópicos y la comparación con las sustancias indican por consiguiente que los nuevos aductos existen exclusivamente en la forma tautomérica de enaminoester conteniendo la agrupación nitrometileno (con exclusión del posible tautómero con estructura de ácido nitrónico) y la configuración geométrica (Z) alrededor del doble enlace que es la única que permite la formación del enlace de hidrógeno intramolecular fuerte entre los grupos  $CO_2R^2$  y amino.

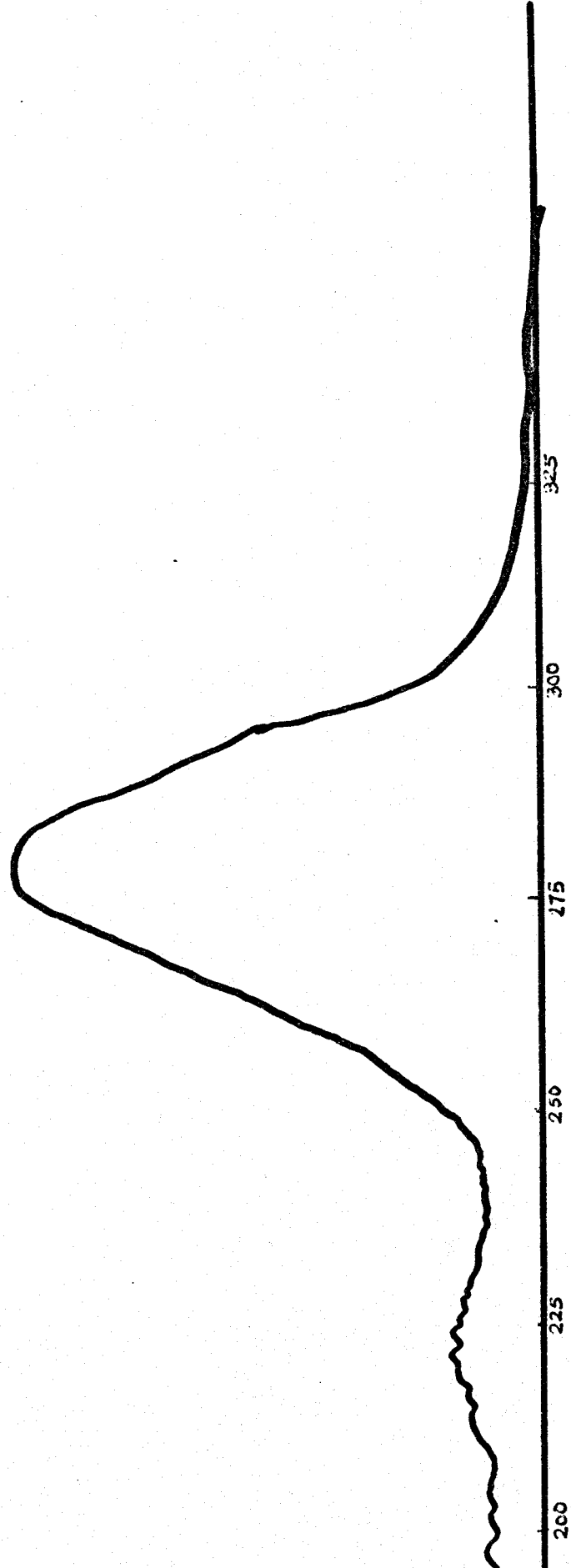


Fig. 4. Espectro UV del 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-  
D-glicero-L-gluco (6 L-mano) -2-noneno. (XLVIb ó XLVIIb)

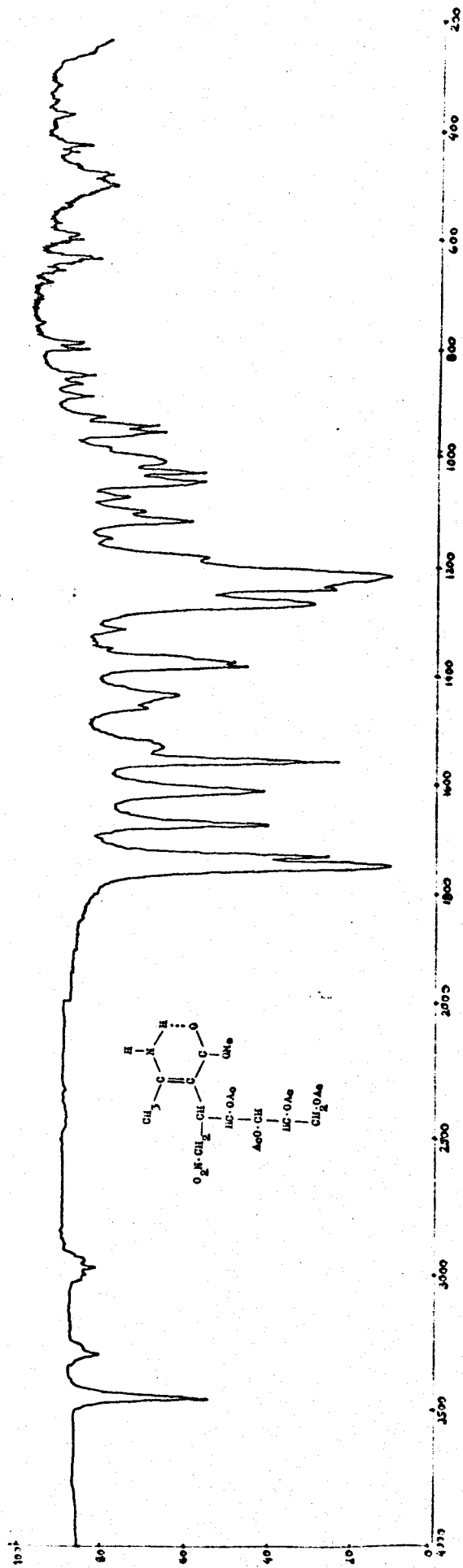


Fig. 5. Espectro IR del 5,6,7,8-tetraacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-guilo (6 D-ido)-2-octeno. (XLVIIIa ó XLIXa)

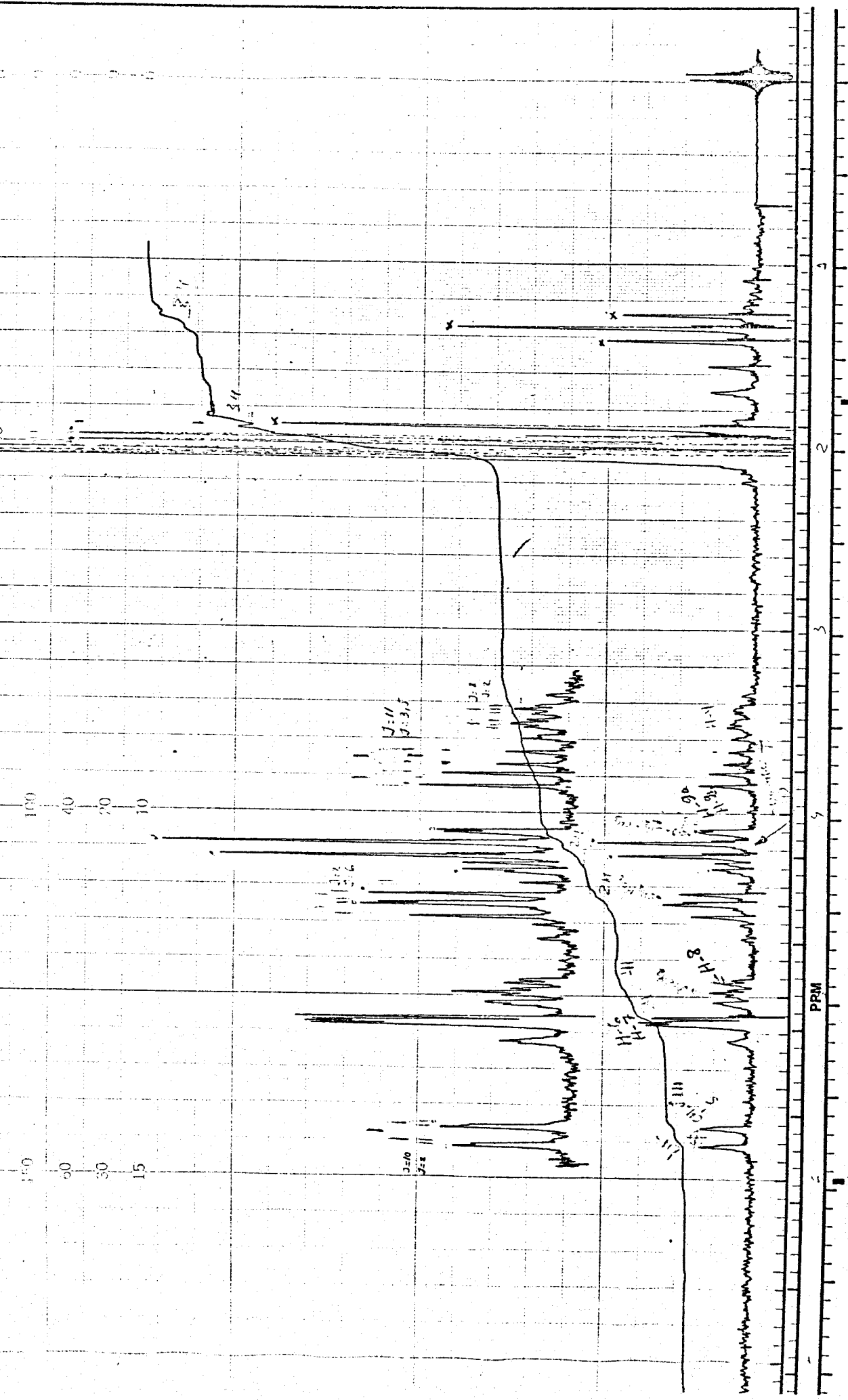
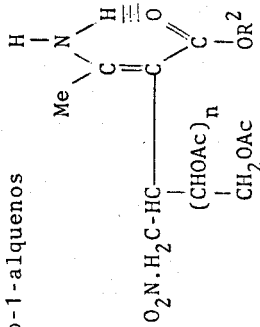


Fig. 6. Espectro  $\text{H}^1$ -RMN del 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil- $\text{D-glicero-L-gluco (6 L-mano)-2-noneno}$ . (XLVIb ó XLVIIb)

TABLA VI

Aductos de ésteres 3-aminocrotónicos primarios a 2-(poliacetoxi)-1-nitro-1-alquenos



R <sup>2</sup>	n	Configuración	Fórmula N°	Rendimien- to (%)	PF(°)	(α) <sub>D</sub> <sup>t</sup>	R <sub>F</sub>	UV	
								λ <sub>max</sub> (nm)	log ε
Me	4	<u>D</u> -glicero- <u>L</u> -gulo + <u>D</u> -glicero- <u>L</u> -ido	XLVIA +	40	107-110	-40 <sup>d</sup>	0.87 <sup>a</sup>	279	4.36
			XLVIIa				0.86 <sup>a</sup>		
Et	4	<u>D</u> -glicero- <u>L</u> -gulo + <u>D</u> -glicero- <u>L</u> -ido	XLVIB +	70	115-119	-70 <sup>d</sup>	0.51 <sup>b</sup>	280	4.43
			XLVIIb				0.49 <sup>b</sup>		
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4	<u>D</u> -glicero- <u>L</u> -gulo + <u>D</u> -glicero- <u>L</u> -ido	XLVIF +	80	139-141	-83 <sup>e</sup>	0.54 <sup>b</sup>	280	4.52
			XLVIIf				0.53 <sup>b</sup>		
Me*	4	<u>D</u> -glicero- <u>D</u> -ido (6 <u>D</u> -gulo)	La 6 LIa	24	101-103	+31 <sup>f</sup>	0.56 <sup>c</sup>	277	4.29
Me*	4	<u>D</u> -glicero- <u>D</u> -gulo(6 <u>D</u> -ido)	LIa 6 La	55	líquido siruposo	+4 <sup>g</sup>	0.56 <sup>c</sup>	279	4.28
Et*	4	<u>D</u> -glicero- <u>D</u> -ido (6 <u>D</u> -gulo)	Lb y/6 LIb	60	123-124	-8 <sup>f</sup>	0.46 <sup>a</sup>	280	4.25
Me	3	<u>D</u> -ido y/6 <u>D</u> -gulo	XLVIIIa y/6 XLIXa	50	118-120	-72 <sup>d</sup>	0.25 <sup>b</sup>	279	4.20
Et	3	<u>D</u> -ido y/6 <u>D</u> -gulo	XLVIIIb y/6 XLIXb	40	122-124	-68 <sup>d</sup>	0.43 <sup>a</sup>	280	4.40

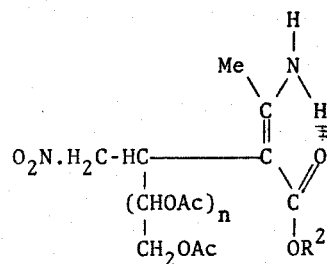
<sup>a</sup> eluyente éter-hexano 7:1; <sup>b</sup> eluyente éter-hexano 3:1; <sup>c</sup> eluyente éter

<sup>d</sup> (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); <sup>e</sup> (c 1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>f</sup> (c 1, py); <sup>g</sup> (c 2, py)

\* datos de referencia 11.

TABLA VII

Máximo de absorción ( $\text{cm}^{-1}$ ) en el IR de los compuestos aductos de ésteres 3-aminocrotónicos primarios a 2-(poliacetoxi)-1-nitro-1-alquenos.

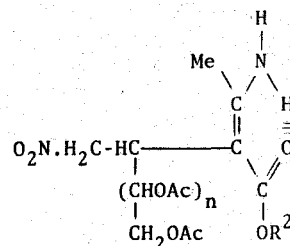


N°	Compuesto n	R <sup>2</sup>	Fase	$\nu(\text{N-H})$		$\nu(\text{C=O})$	C=C-NH <sub>2</sub>	$\nu(\text{NO}_2)$	
				libre	ligado			as	s
XLVIa + XLVIIa	4	Me	KBr CDCl <sub>3</sub>	3445f 3450f	3320d 3330d	1660f 1660f	1610af 1604af	1550f 1550f	1360d 1368d
XLVIb + XLVIIb	4	Et	KBr Cl <sub>4</sub> C	3450f 3510f	3320d 3290d	1660f 1675f	1610af 1604af	1550f 1550f	1368d 1368d
XLVI f + XLVII f	4	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	KBr CHCl <sub>3</sub>	3430f 3500f	3320d 3300d	1660f 1660f	1615af 1600af	1555f 1550f	1360d 1365d
La ó LIa*	4	Me	KBr CDCl <sub>3</sub>		3448af 3500m	1668f 1660f	1615f 1605f	1555f 1555f	
Lb y/ó LIb*	4	Et	KBr CDCl <sub>3</sub>		3440f 3500m	1658f 1660m	1612m 1602m	1553f 1552f	
XLIXa y/ó XLVIIIa	3	Me	KBr Cl <sub>4</sub> C	3455f 3507f	3300d 3310d	1668f -	1611af -	1557f -	1365d -
XLVIIIb y/ó XLIXb	3	Et	KBr CDCl <sub>3</sub>	3450f 3459f	3320d 3320d	1675f 1658f	1610af 1604af	1557f 1553f	1360d 1360d

\* datos de la referencia 11.

TABLA VIII

Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz)<sup>1</sup> de los protones de los aductos de ésteres 3-aminocrotonílicos primarios a 2-(poliacetoxi)-1-nitro-1-alquenos.



Compuesto												
N°	n	R <sup>2</sup>	NH <sub>2</sub>	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	H-9	=C-Me OAc	NO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
XLVIa + XLVIIa	4	Me	-	3.25m		5.80-5.00m			4.20m	1.95-2.10	4.55m	3.70
XLVIb + XLVIIb	4	Et	-	3.48m		5.76-5.00m			4.25m	1.96-2.10	4.50m	1.35t 4.20c J 7
XLVI f + XLVII f	4	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-	3.42m		5.78-5.00m			4.02m	1.88-2.10	4.28m	1.58
La 6 LIa*	4	Me	6.40 7.26a	3.42m		5.60-4.25m			4.22m	1.98-2.12	4.86m	3.69
Lb y/6* LIb	4	Et	-	3.68m		5.64-4.92m			4.16m	1.98-2.10	4.55m	1.32t 4.24c J 7
XLVIIIa y/6 XLIXa	3	Me	6.50a	4.15m		5.65-5.00m	4.33m	-		1.96-2.12	4.68m	3.62

<sup>1</sup> A 90 MHz en cloroformo-d, usando el tetrametilsilano como referencia interna.

Abreviaturas: c, cuadruplete; t, triplete; m, multiplete; a, señal ancha de intensidad 2 protones.

\* datos de la referencia 11.

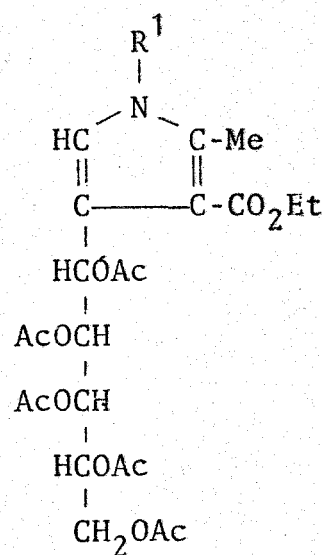
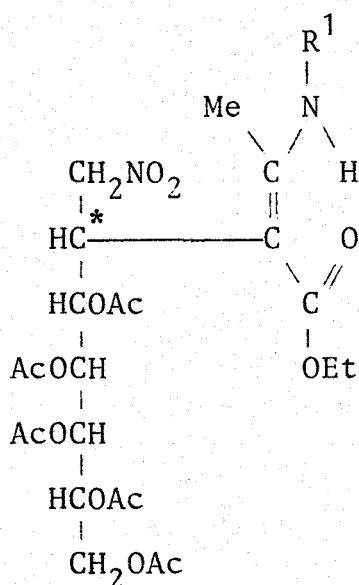
3.2.2. Reacciones de 3-(alquilamino)-crotonatos de etilo con 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno (XL) y con 3,4,5,6-tetraacetoxi-D-xilo-1-nitro-1-hexeno (XLI)

Estas reacciones, en las condiciones anteriormente indicadas (metanol, temperatura ambiente), fueron más complejas que las descritas para los esteres 3-aminocrotónicos sin sustituir en el nitrógeno. Las c.c.f. indicaron que se formó inmediatamente un producto que dio una reacción debil y fugaz con el reactivo de Ehrlich y más lentamente un segundo producto de menor movilidad cromatográfica con reacción de Ehrlich fuerte y persistente. La calefacción de la mezcla no varió cualitativamente el transcurso de la reacción observandose sólo que la concentración del segundo producto aumentó a expensa de la del primero. Los ensayos llevados a cabo paralelamente en éter y acetónitrilo, con objeto de establecer la posible influencia del disolvente, no indicaron cambios apreciables salvo en el caso del acetónitrilo en que la velocidad de reacción fué algo mayor, efecto que puede ser en parte debido a la mayor solubilidad de la nitroolefina de partida que permite trabajar con mayores concentraciones iniciales de ella.

En las reacciones con el 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno (XL) se aislaron y caracterizaron los dos productos; los de mayor movilidad cromatográfica y reacción de Ehrlich fugaz resultaron ser los productos de adición  $LM$  del ester 3-(alquilamino)-crotónico a la nitroolefina, y los de  $R_F$  menor y reacción positiva de Ehrlich persistente los 1-alquil-4-(D-galacto-tetraacetoxipentil)-2-metil-3-pirrolcarboxilato de



etilo (LIII). La proporción relativa en que se formaron ambos tipos de productos, en la reacción a temperatura ambiente, resultó depender del sustituyente  $R^1$  del grupo amino, según se dedujo de las intensidades de las manchas cromatográficas y de los rendimientos con que se aislaron los aductos, variando la proporción de aducto en el orden bencilo > veratrilo > n-butilo y aumentando en el orden inverso la proporción del pirrol. De hecho, el pirrol LIIIa correspondiente a  $R^1 = CH_2C_6H_5$  fué el que se logró aislar con un rendimiento más bajo.



D-glicero-L-gluco ó

D-glicero-L-mano

LIIIa,  $R^1 = CH_2C_6H_5$

LIIIb,  $R^1 = CH_2 - \text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$

LIIIc,  $R^1 = \underline{n}\text{-C}_4\text{H}_9$

LIIIa,  $R^1 = CH_2C_6H_5$

LIIIb,  $R^1 = CH_2 - \text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$

LIIIc,  $R^1 = \underline{n}\text{-C}_4\text{H}_9$

El aislamiento de los aductos LII, que son más insoluble en metanol que los correspondientes pirroles, se consiguió por concentración de las mezclas de reacción de las que finalmente cristalizaron. Las aguas madres de estas cristalizaciones aun contenían en todos los casos cantidades apreciables de los aductos LII junto a los pirroles LIII, y con objeto de aumentar la proporción de estos últimos antes de proceder a su separación, estas aguas madres se calentaron a reflujo (48 horas) hasta que las c.c.f., indicaron la formación de productos secundarios no deseados y las soluciones empezaban a colorearse fuertemente, pero aun al cabo de este tiempo quedaba una cierta proporción de aducto sin transformar. Finalmente los pirroles, que son bastante soluble en metanol, se aislaron y purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice obteniéndose como sólidos cristalinos recristalizables de una mezcla de éter-hexano en uno de los casos y de etanol en los otros.

Como en los compuestos estudiados en el Apartado anterior, en estas reacciones de adición se origina un nuevo centro asimétrico (marcado \* en la fórmula LII) por lo que, en principio, se pueden formar dos compuestos epímeros en este carbono con las configuraciones D-glicero-L-gluco ó D-glicero-L-mano. A diferencia de lo observado en los aductos XLVI y XLVII con grupo amino primario, en las reacciones con los 3-(alquil-amino)-crotonatos de etilo no hubo indicación alguna, cromatográfica o de cualquier otro tipo, de la presencia de estas mezclas de diastereoisómeros; muy probablemente los dos isómeros no difieren en movilidades cromatográficas. A conclusiones aná-

logas ha llegado F. Rosado<sup>11</sup> en las adiciones similares de ésteres 3-(alquilamino)-crotónicos al 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (VII).

Las reacciones con el 3,4,5,6-tetraacetoxi-D-xilo-1-nitro-1-hexeno (XLI) tuvieron un transcurso aun más complejo. Inicialmente se formó un producto con movilidad cromatográfica igual al de la nitroolefina XLI de partida pero de la cual se puede diferenciar por la reacción coloreada, inicialmente violácea que luego vira a pardo, que da con el reactivo de Ehrlich; dejando estar más tiempo aparecen dos nuevos productos de  $R_F$  también similares al anterior y reacciones positivas (violeta fuerte) permanentes al Ehrlich. La calefacción de la mezcla hizo que aumentase las proporciones relativas de los dos últimos productos a expensas del inicialmente formado. La similitud de propiedades cromatográficas, y aparentemente de solubilidades, hizo que los intentos (por cromatografías en columna y en capa preparativa, así como por cristalización fraccionada) de aislar estos productos fueron infructuosos. Otros disolventes ensayados (acetonitrilo, éter) fueron igualmente inútiles a los efectos de simplificar la reacción.

En la Tabla IX se indican los rendimientos con que se obtuvieron los aductos LII, así como sus punto de fusión,  $R_F$  y los máximos de absorción en el UV. Los restantes datos espectroscópicos se dan en las Tablas X y XI. Como puede observarse los aductos LIIa y LIIc obtenidos del 3-(bencilamino)-crotonato de etilo y del 3-(n-butilamino)-crotonato de etilo, se aislaron con rendimientos similares. En el caso del derivado del 3-(ve-

ratrilamino)-crotonato de etilo, LIIb, el rendimiento fué notablemente menor a causa de su más difícil cristalización por fundir a temperatura ambiente; la c.c.f. de la mezcla indicó, sin embargo, una proporción aducto:pirrol análoga a la observada en la reacción con 3-(bencilamino)-crotonato de etilo.

Los espectros UV de estos compuestos son análogos a los de los aductos comentados en el Apartado 3.2.1., presentando un único máximo a 294-296 nm ( $\log \epsilon$  4.18-4.38); estos valores se comparan especialmente con los correspondientes al 2-(bencilamino)-3-etoxicarbonil-4-fenil-5-nitro-(Z)-2-penteno (XLIIIc) que también posee grupo amino secundario.

En los espectros IR (Tabla X), aparecen una sola banda  $\nu(\text{N-H})$  a  $3230\text{-}50\text{ cm}^{-1}$ , valor bajo de frecuencia que indica la existencia del enlace de hidrógeno intramolecular. Lo mismo indican las absorciones en la región del doble enlace que presenta la banda  $\nu(\text{C=O})$  del ester a  $1640\text{ cm}^{-1}$  y la correspondiente a la agrupación  $\text{C=C}_{\text{NHR}}$  a  $1590\text{ cm}^{-1}$ . Pueden observarse así mismo las dos bandas características de vibración del grupo nitro. Estos espectros son muy similares a los del XLIIIc discutido en la Sección 3.1.

Los espectros de  $\text{H}^1\text{-RMN}$  (Tabla XI), presentan como características más salientes la señal del protón amínico a campo bajo,  $\delta$  8.5-9.5 ppm, señal ancha que impide observar los distintos acoplamientos previsibles según el tipo de sustituyente  $\text{R}^1$  en el grupo amino. La posición de la señal indica la presencia del enlace de hidrógeno intramolecular. Cuando  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$  (LIIa) se puede distinguir la señal de los protones meti-

lénicos del grupo bencilo como un doblete a  $\delta$  4.34 ppm, debido al acoplamiento ( $J$  6.3 Hz), con el protón amínico, y la de los protones aromáticos como un singlete complejo de intensidad cinco a  $\delta$  7.2 ppm. Cuando el sustituyente es el grupo veratrilo, la señal de los protones metilénicos a  $\delta$  4.9 ppm, también aparece como un doblete, en tanto que la del fenilo trisustituido obedece a un sistema ABC, a  $\delta$  6.5 ppm; los protones metoxilos sustituyentes en el fenilo absorben a  $\delta$  3.7 ppm y aparecen como una sola señal aguda de intensidad seis protones. En el caso de  $R^1 = n$ -butilo, los protones metilénicos inmediatos al grupo amino ( $N-CH_2$ ), se acoplan con el protón de éste y con los del metileno contiguo con constantes aproximadamente iguales ( $J$  6.5 Hz), dando un cuadruplete a  $\delta$  3.7 ppm; el multiplete a  $\delta$  1.5 ppm se ha asignado a los protones metilénicos centrales, y el triplete deformado a  $\delta$  0.95 ppm asignado a los protones del metilo terminal. Además de estas señales, en los espectros se pueden observar seis singletes de intensidad dieciocho protones a valores de  $\delta$  comprendidos entre 1.9 y 2.1 ppm, que se han asignado a los protones  $=C-Me$  y a los cinco grupos acetato de la cadena pentaacetoxipentílica. Por último hay que indicar la aparición de las señales características de la agrupación etoxicarbonil, triplete a  $\delta$  1.4 ppm y cuadruplete a  $\delta$  4.1 ppm ( $J$  7.01 Hz).

Los valores de las bandas de tensión, en el espectro IR, de los grupo amino y carbonilo, y la aparición de la señal del protón amínico a campo bajo en los espectros de  $H^1$ -RMN, demuestran que estos compuestos poseen, en las condiciones estudiadas, la estructura (Z) quelatada según se ha formulado.

Las constantes físicas y rendimientos con que se han aislado los pirrolderivados aparecen en la Tabla XII. En relación con los rendimientos reseñados, ciertamente bajos, hay que tener presente que los productos pirrólicos fueron obtenidos después de separar el correspondiente aducto; haciendo la evaluación del rendimiento teniendo en cuenta el porcentaje de aducto ya separado, los rendimientos reales en derivados del pirrol fueron del 60 al 65%. Estos valores de rendimiento así corregidos se han indicado entre paréntesis en la Tabla.

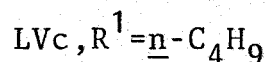
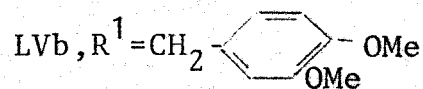
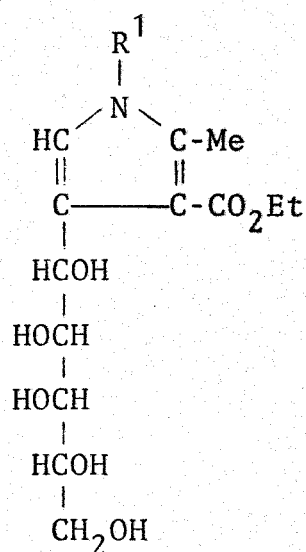
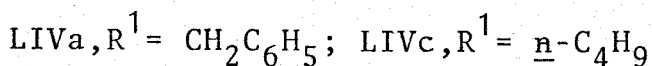
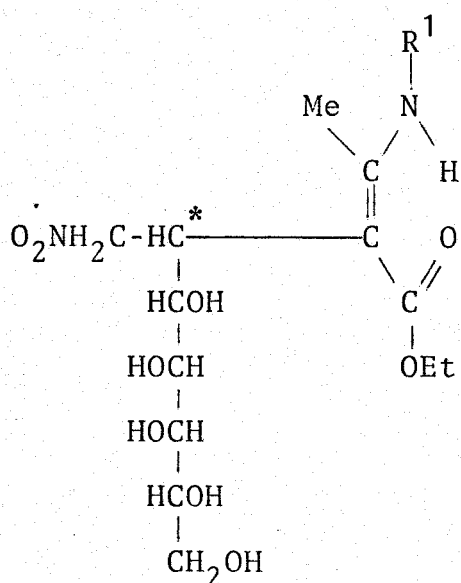
Los espectros UV de estos esteres pirrólicos, presentan un máximo a 238 nm ( $\log \epsilon$  4.04-4.25) y un hombro a 258-265 nm, análogo a los valores observados en los pirroles XLIV derivados del 1-fenil-2-nitropropeno (Sección 3.1).

Las variaciones más notables que se observan en los espectros IR de los pirroles LIII (Tabla XIII), en relación con los de los aductos LII son la desaparición de las vibraciones de tensión del grupo amino, la del esqueleto de enamina ( $C=C-NHR$ ) y las dos bandas características del grupo nitro. En cambio se pueden observar las bandas propias de anillo de pirrol a  $1560-63 \text{ cm}^{-1}$  y  $1530 \text{ cm}^{-1}$ , y las del grupo carbonilo del ester a  $1680-90 \text{ cm}^{-1}$ , valor relativamente bajo que se explica por la conjugación con el núcleo pirrólico.

Las señales de los espectros de  $H^1$ -RMN que se dan en la Tabla XIV se han asignado teniendo en cuenta los valores anteriormente comentados de aductos de cadena pentaacetoxipentílica. Así, los protones de dicha cadena absorben a valores de campo que oscilan entre 6,0 y 4,0 ppm y aparecen como multiple-

tes. Los protones metilos =C-Me y los de los cinco grupos acetato producen un conjunto de seis singletes de intensidad total dieciocho protones a  $\delta$  entre 1.8 y 2.1 ppm. El protón H-5 del anillo de pirrol aparece como un doblete (J 0.8 Hz) debido al acoplamiento alílico con el protón H-1' de la cadena pentaacetoxipentílica. Además de estas, en los espectros aparecen las señales fácilmente asignables del grupo R<sup>1</sup> sustituyente en el nitrógeno.

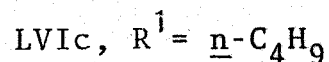
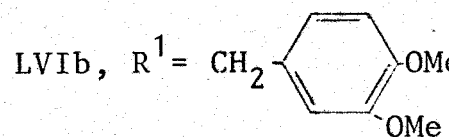
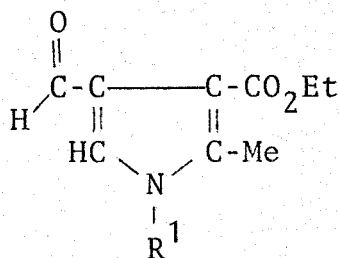
Con objeto de obtener confirmación química de sus estructuras, algunos de los aductos LII y de los pirroles LIII se desacetilaron aislandose con buenos rendimientos los correspondientes compuestos de cadena pentahidroxílicas. Tales reacciones se efectuaron con los compuestos LIIa, LIIc, LIIIb y LIIIc en metanol anhidro usando metóxido sódico como catalizador. Los productos obtenidos fueron LIVa, LIVc, LVb y LVc, respectivamente.



Las propiedades físicas de estos compuestos, recogidas en las Tablas XV y XVI, son muy similares a las de sus análogos acetilados. Los espectros UV (Tabla XV) presentan un único máximo a 297 nm ( $\log \epsilon$  4.10-4.22) y los IR (Tabla XVI) muestran una banda ancha debida a la vibración de tensión de los OH a  $3390-3400\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de  $\text{H}^1$ -RMN, muestran como característica más notable la desaparición de las señales debidas a los protones de los grupos acetoxilo a  $\delta$  2.0-2.1 ppm, quedando sólo en esta zona un singlete de intensidad tres protones del grupo =C-Me. Es de destacar también la aparición de una señal aguda de intensidad cinco protones a  $\delta$  3.3 ppm y que se asigna a los cinco protones hidroxilo. El resto de las señales son similares a las que aparecen en los espectros de los derivados acetilados ya comentados (ver PARTE EXPERIMENTAL).

Por último se llevaron a cabo las oxidaciones de los pirrolderivados LVb y LVc con metaperiodato sódico y con tetraacetato de plomo, respectivamente, obteniéndose los pirrol-carbaldehidos de estructura LVIb,c y cuyas propiedades físicas se dan en las Tablas XVII y XVIII. Ambos compuestos estan des-





critos<sup>11,21</sup>, en la literatura coincidiendo sus propiedades con las observadas por nosotros.

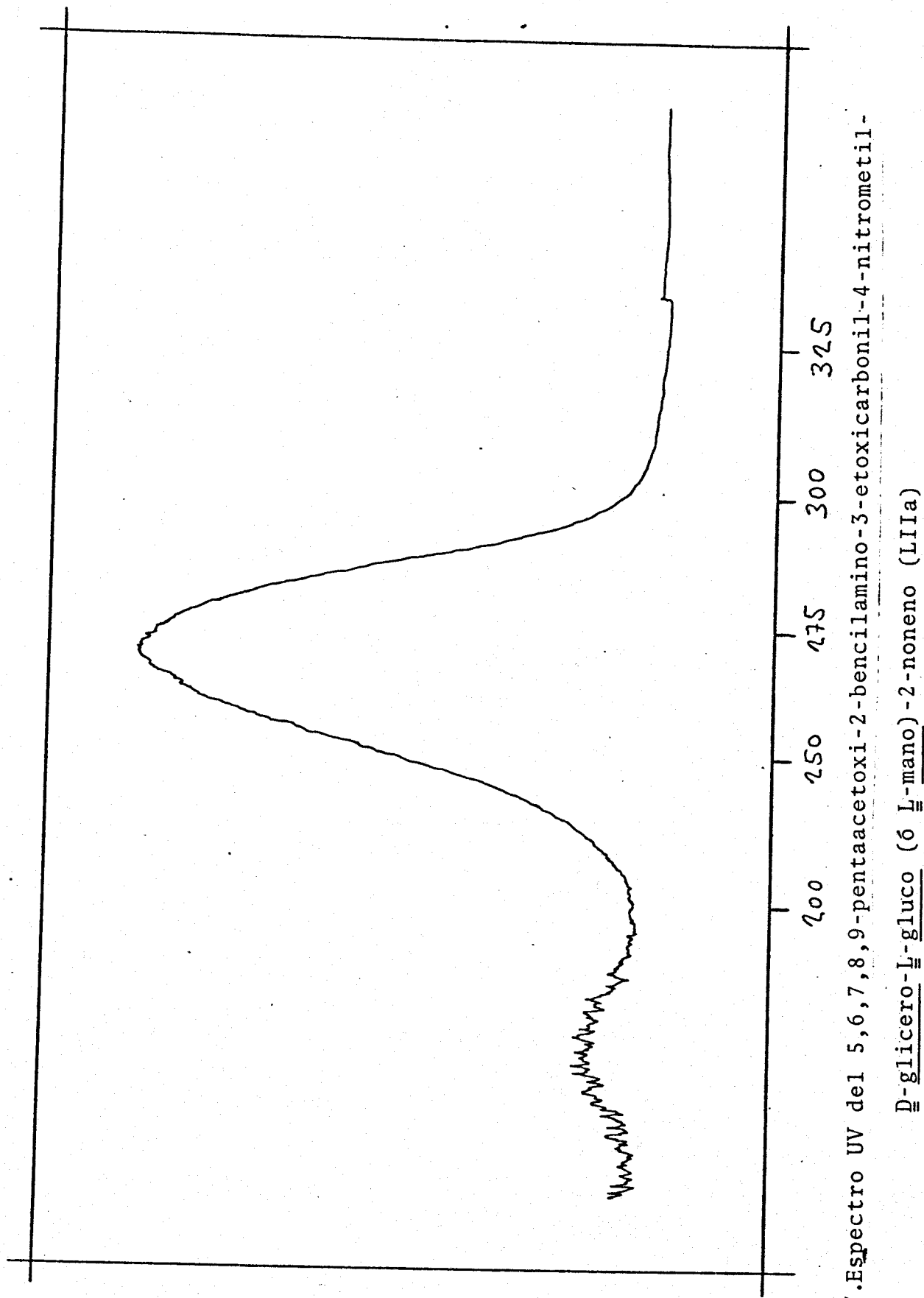


Fig7. Espectro UV del 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-bencilamino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco (ó L-mano)-2-noneno (LIIa)

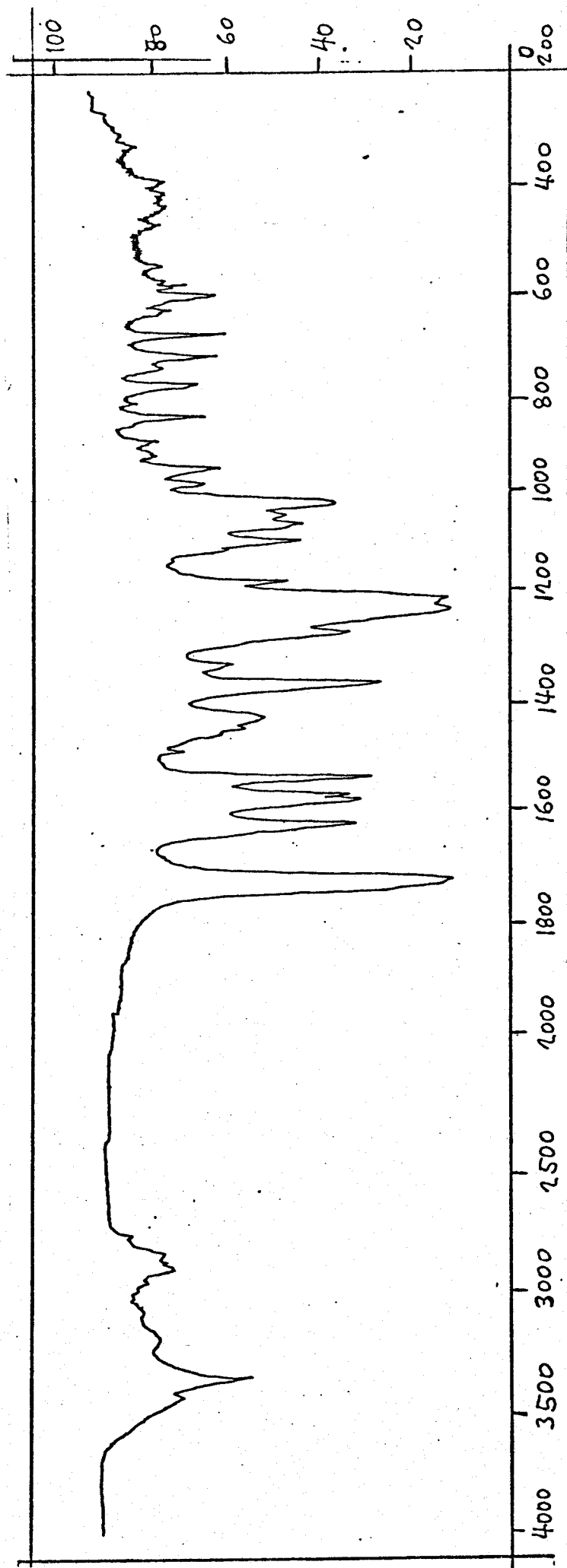


Fig. 8. Espectro IR del 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-bencilamino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco- (ó L-manó) -2-noneno. (LIIa)

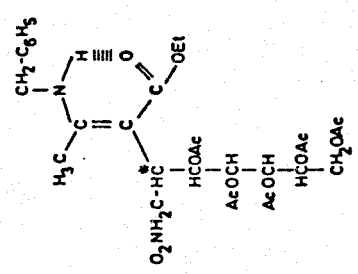
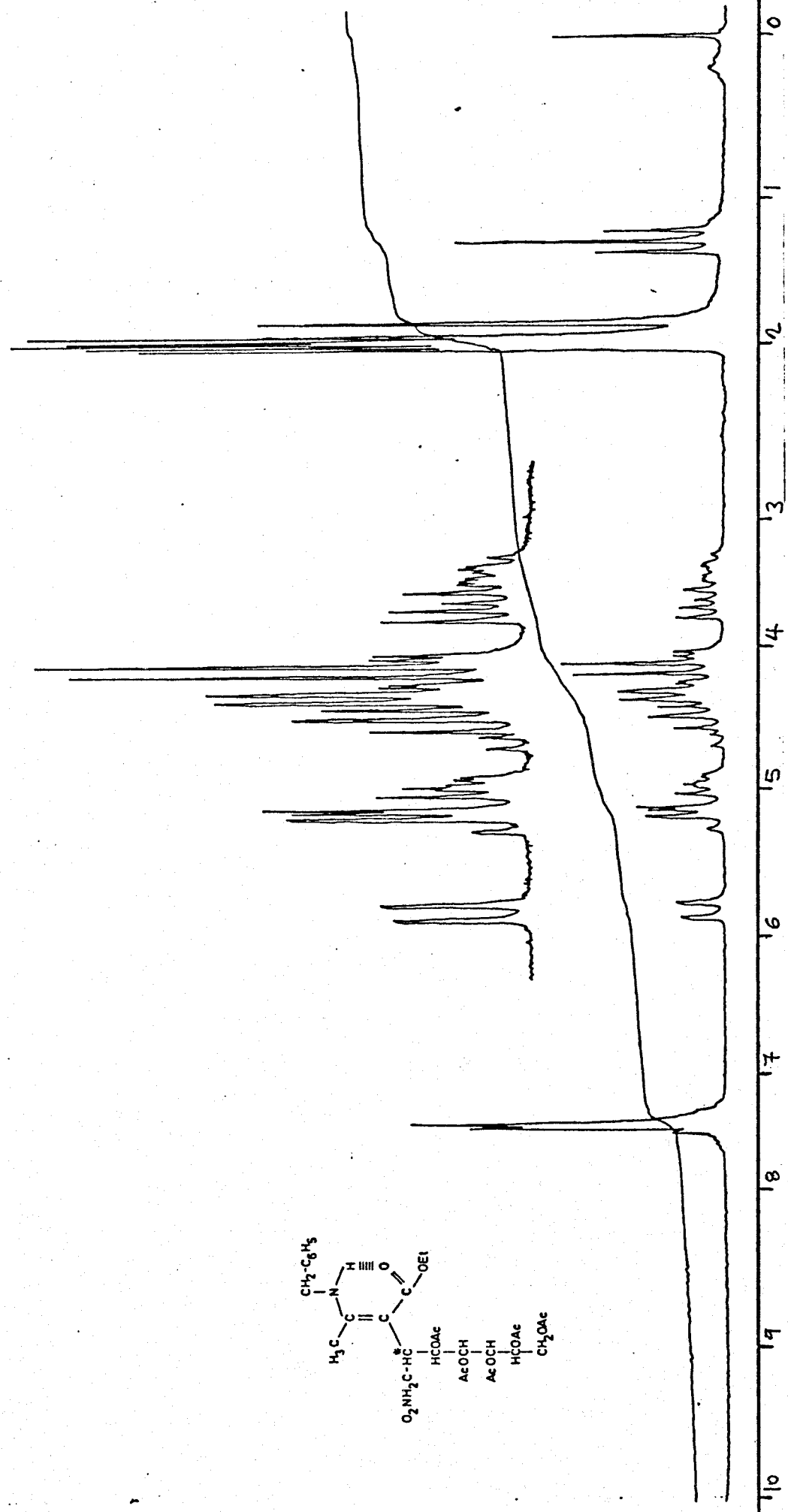


Fig. 9. Espectro H<sup>1</sup>-RMN del 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-bencilamino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco- (6 L-mano)-2-noneno. (LIIa)

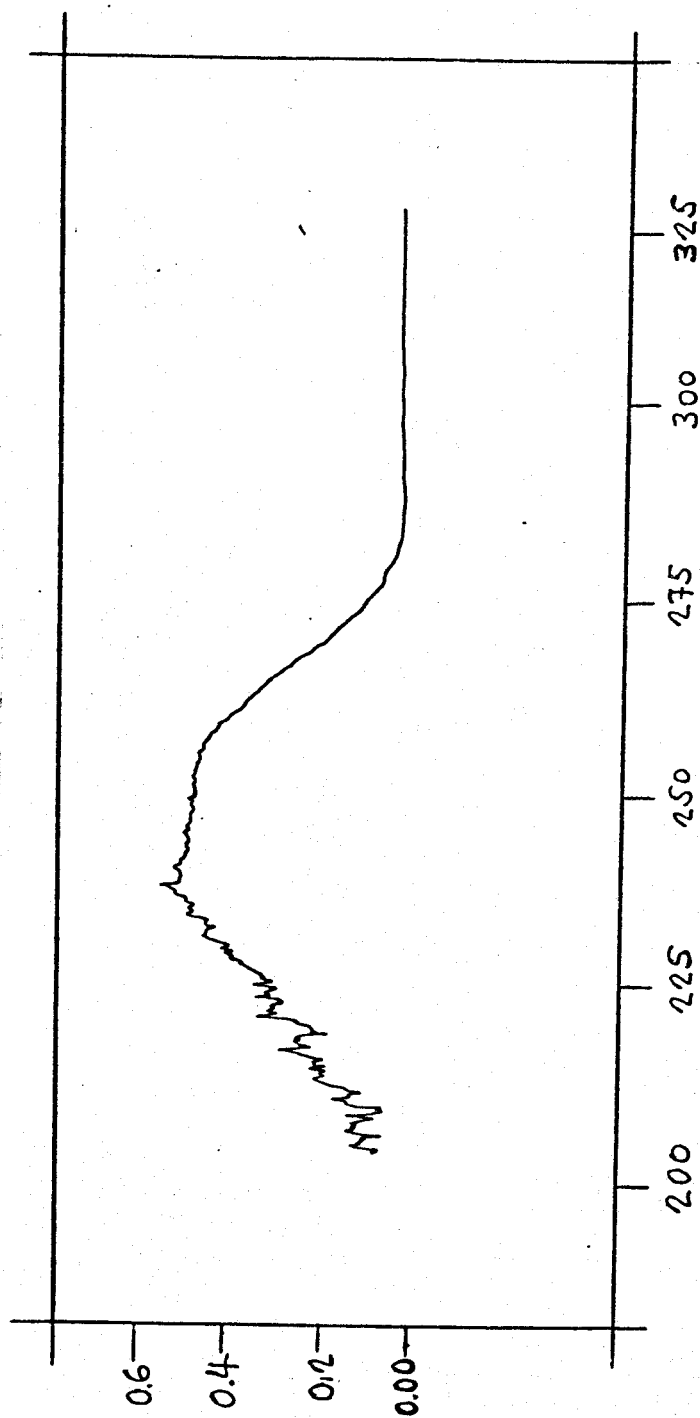


Fig. 10. Espectro UV del 4-(D-galactoxypentil)-1-n-butyl-3-ethoxycarbonyl-2-metilpirrol. (LIIIc)

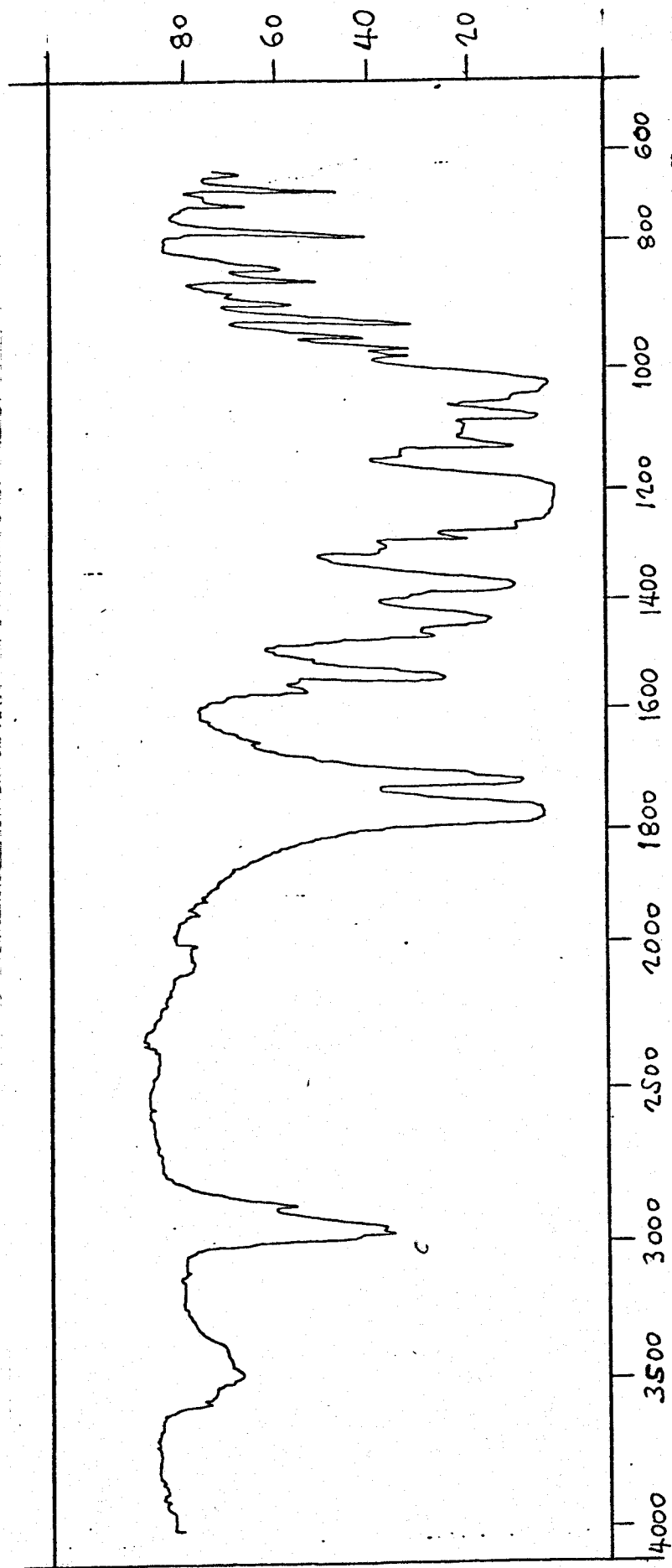


Fig. 11. Espectro IR del 4-(D-galactoxipentil)-1-n-butil-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol. (LIIC).

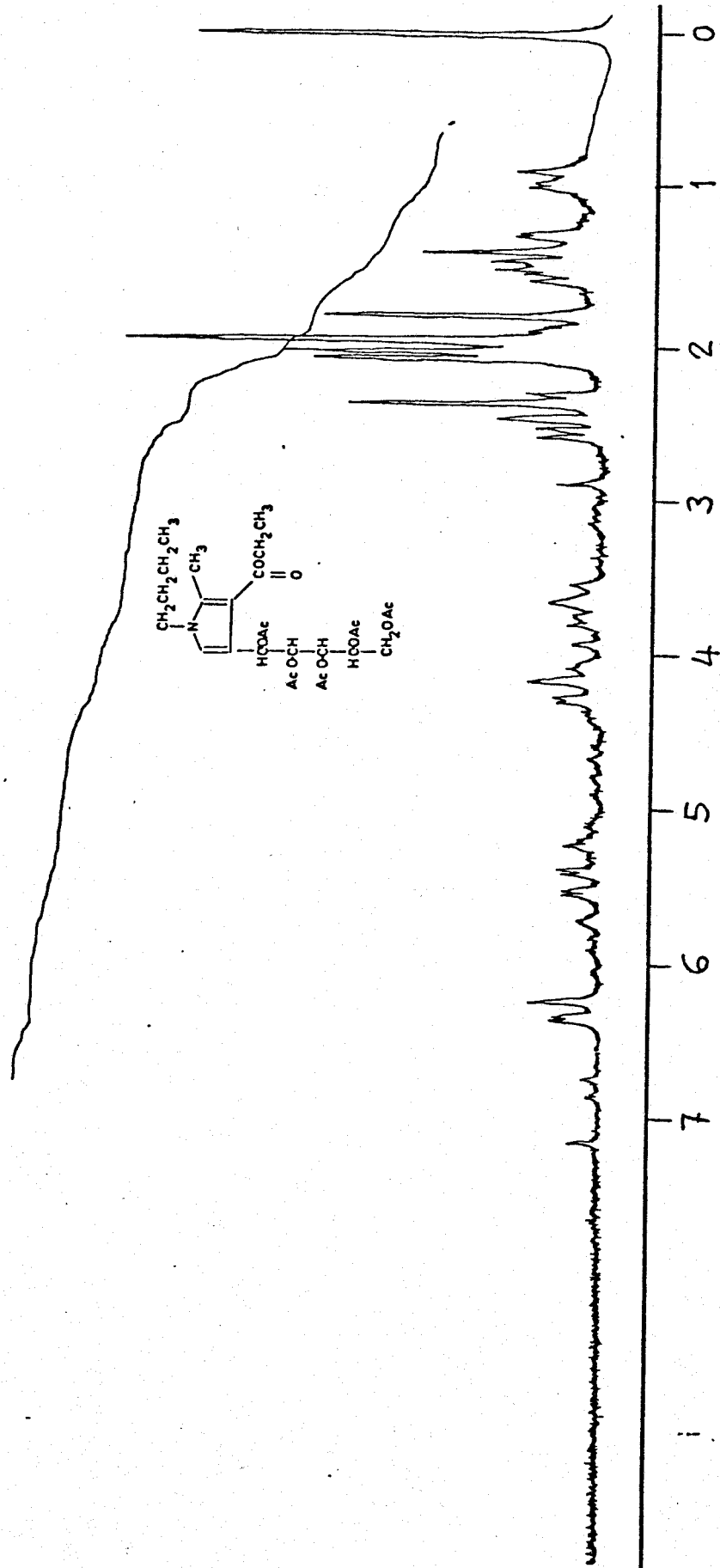


Fig. 12. Espectro  $\text{H}^1$ -RMN del 4-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-1-n-butyl-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol. (LIIIc)

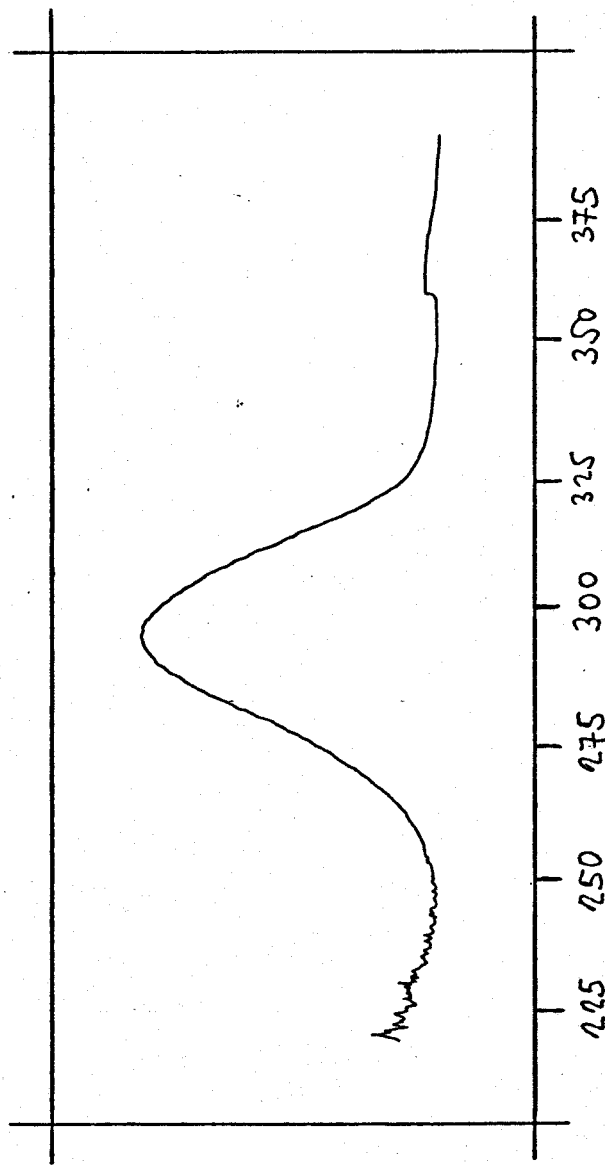


Fig. 13. Espectro UV del 2-n-butilamino-3-etoxicarbonil-  
5,6,7,8,9-pentahidroxi-4-nitrometil-D-glicero-  
L-gluco (ó L-mano)-2-noneno. (LIVc)



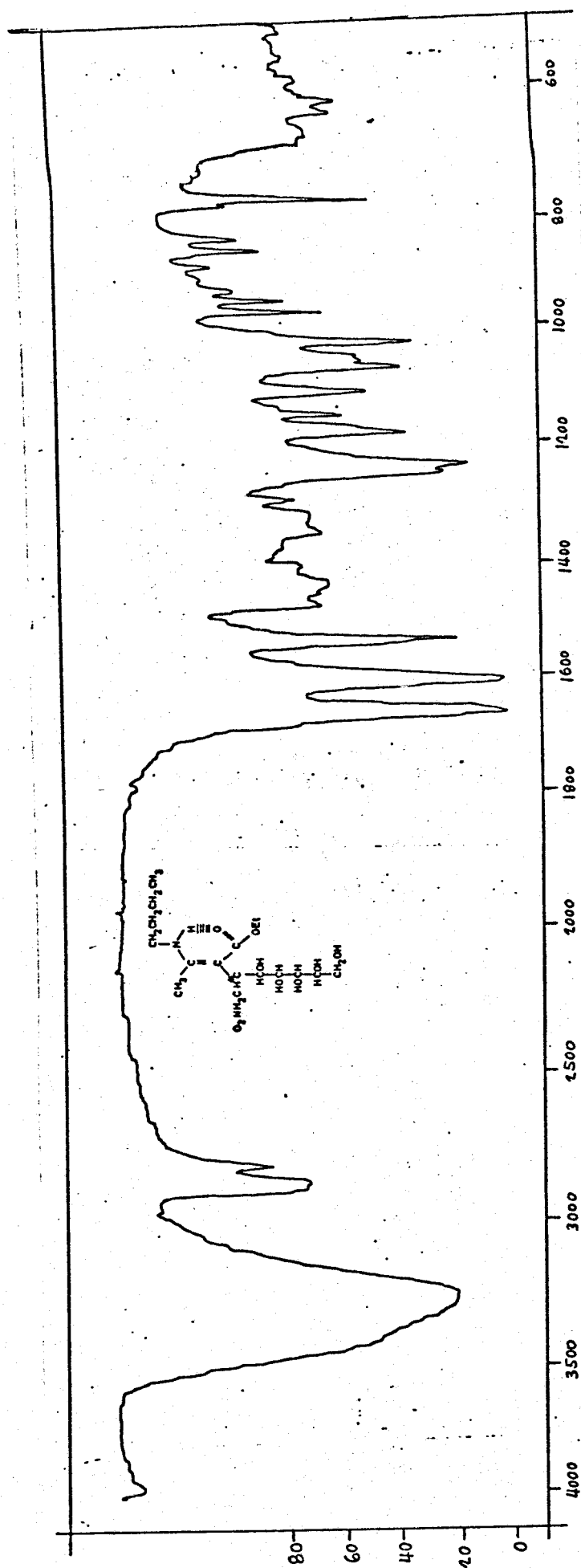


Fig. 14. Espectro IR del 2-n-butilamino-3-etoxicarbonil-5,6,7,8,9-pentahidroxi-4-nitro-metil-D-glicero-L-gluco (6 L-mano)-2-noneno. (LIVC)

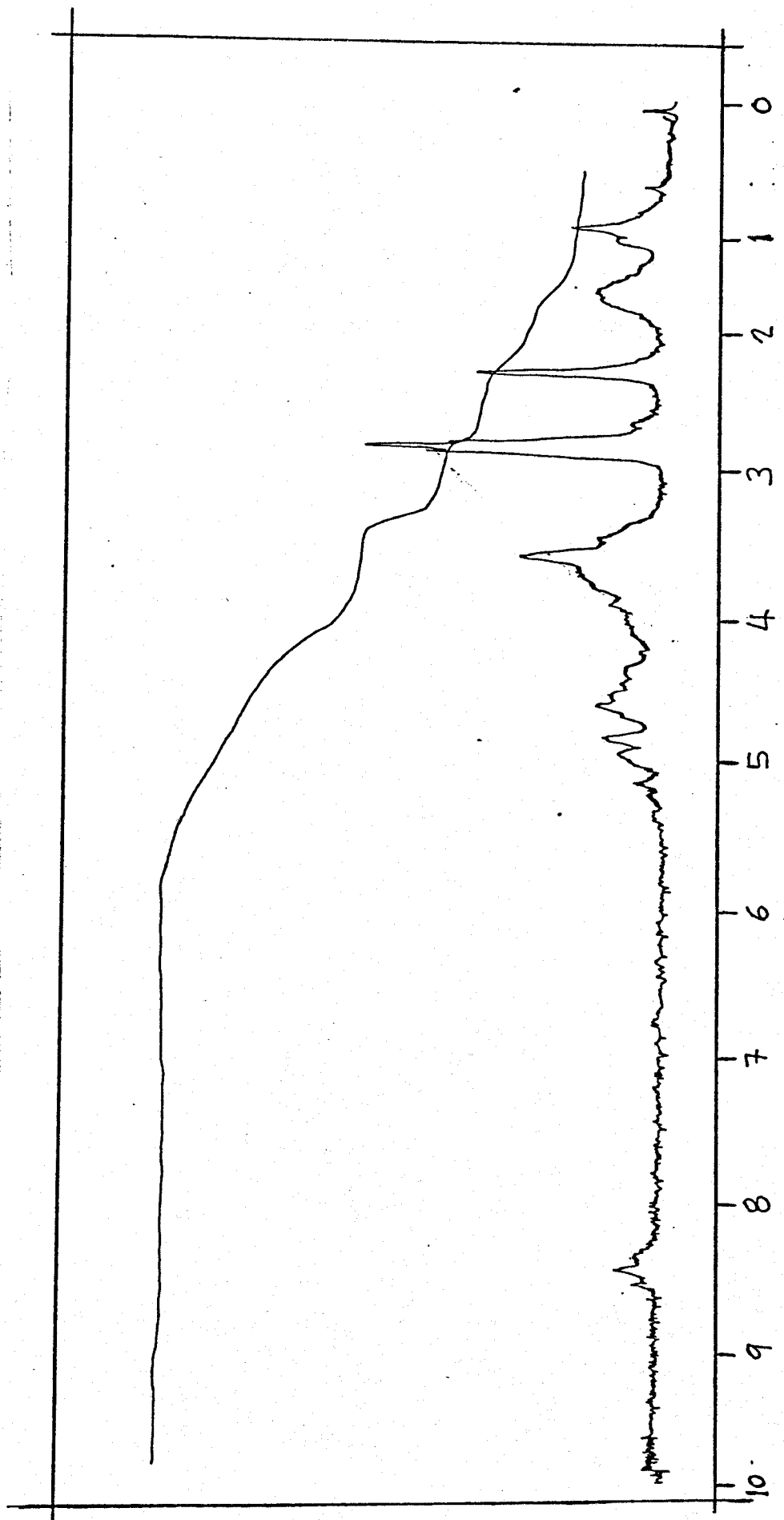


Fig. 15. Espectro  $H^1$ -RMN del 2-n-butilamino-3-etoxicarbonil-5,6,7,8,9-pentahidroxi-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco ( $\delta$  L-mano)-2-noneno. (LIVc)

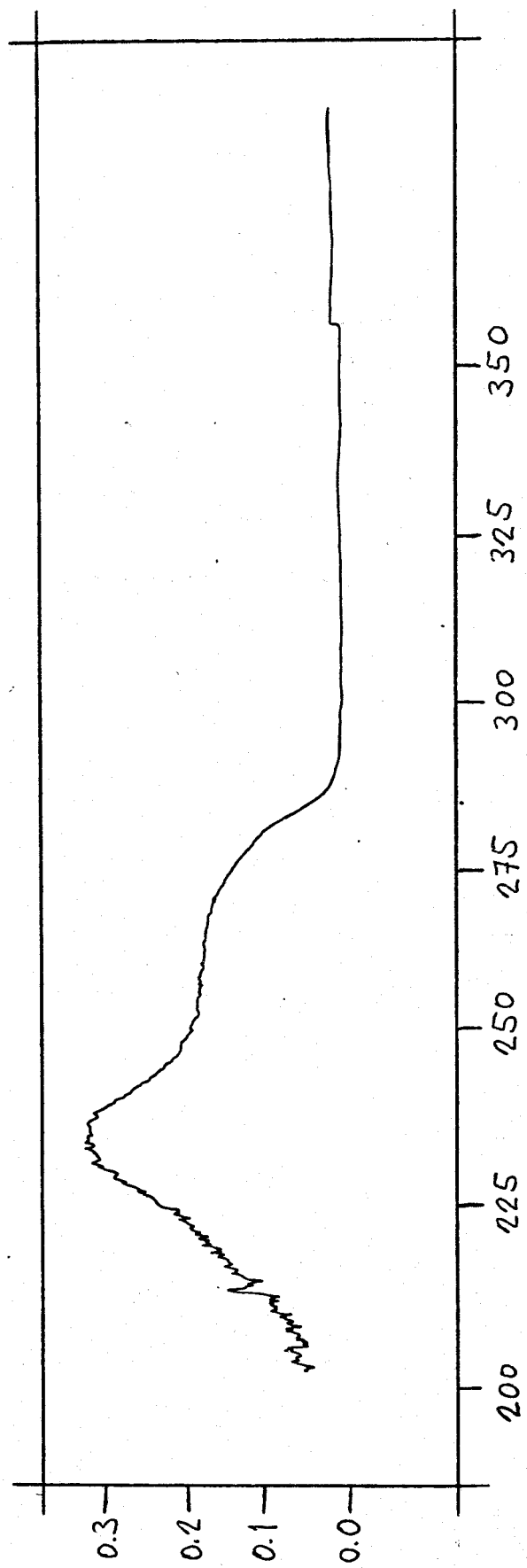


Fig. 16. Espectro UV del 3-etoxicarbonil-4-(D-galacto-pentahidroxipentil)2-metil-1-veratrilpirrol. (LVb)

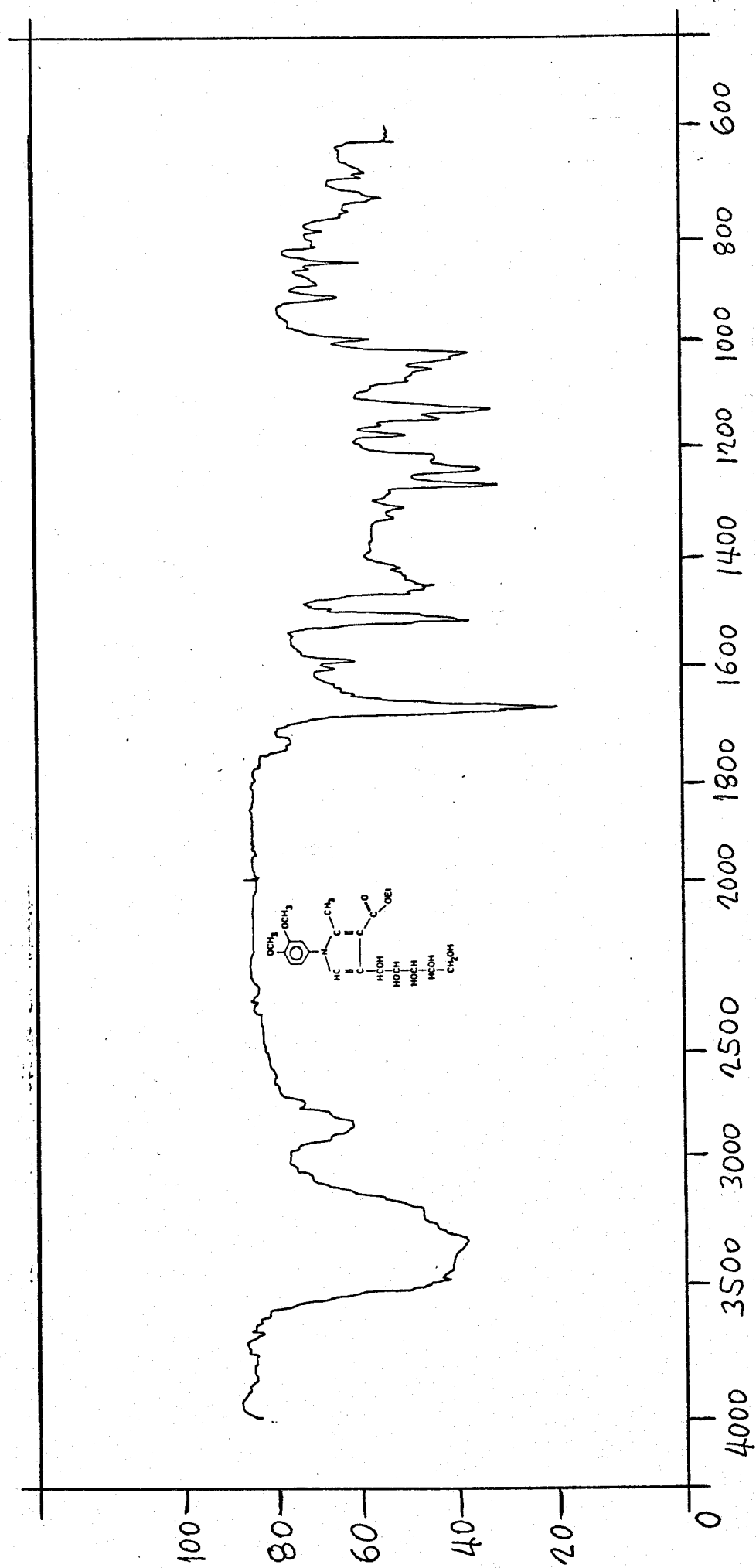
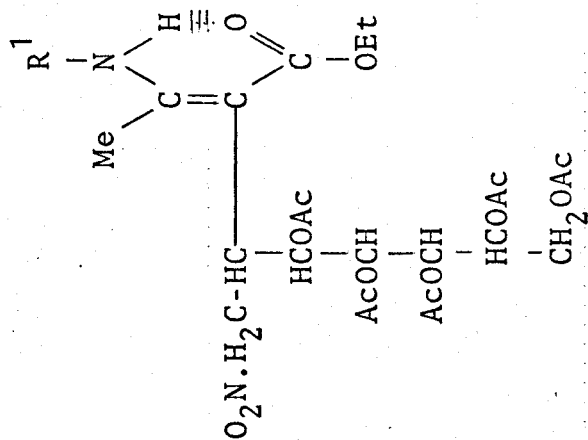


Fig. 17. Espectro IR del 3-etoxicarbonil-4-(D-galacto-pentahidroxi)pentil-2-metil-1-veratrilpirrol. (LVb)

TABLA IX

Propiedades y rendimientos de obtención de los aductos:



Compuesto		Rendimien- to (%)	PF(°)	$(\alpha)_{\lambda}^t$	$R_F$	UV	
N°	R <sup>1</sup>					$\lambda_{\max}$ (nm)	log $\epsilon$
LIa	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60	107-109	-55 <sup>a</sup>	0.87 <sup>c</sup>	296	4.38
LIb	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OMe) <sub>2</sub>	20	-	-64 <sup>a</sup>	0.46 <sup>d</sup>	295	4.46
LIc	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	50	111-113	-100 <sup>b</sup>	0.80 <sup>c</sup>	294	4.18

<sup>a</sup> (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); <sup>b</sup> (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>c</sup> eluyente éter-hexano 7:1; <sup>d</sup> eluyente éter-hexano 3:1.(c.c.f. sobre gel de sílice)

TABLA X

Máximo de absorción ( $\text{cm}^{-1}$ ) en el IR de los aductos LII.

N°	Compuesto	R <sup>1</sup>	Fase	$\nu(\text{NH})$ ligado	$\nu(\text{C=O})$ est. quel.	C=C-NHR	$\bar{\nu}(\text{NO}_2)$	
							as	s
LIIa	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$		KBr	3250am	1640f	1594f	1550f	1370m
			$\text{CHCl}_3$	3260am	1660f	1595f	1550f	1372m
LIIb	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$		KBr	3230am	1640f	1590f	1555f	1365m
			$\text{CHCl}_3$	3250am	1640f	1593f	1555f	1370m
LIIc	$\text{n-C}_4\text{H}_9$		KBr	3240am	1635f	1590f	1550f	1360m
			$\text{CHCl}_3$	3250am	1640f	1594f	1555f	1370m

TABLA XI

Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz)<sup>1</sup> de los protones de los aductos LII.

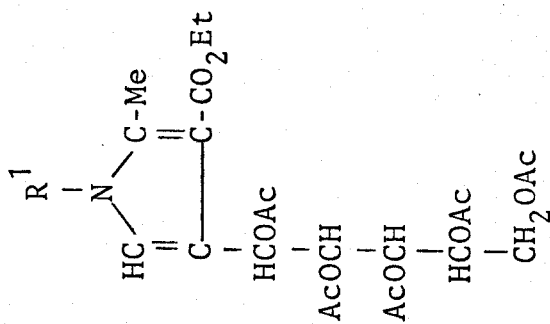
N°	Compuesto	NH	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	H-9	=C-Me				R <sup>1</sup>	
									OAc	OEt	NO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	R <sup>1</sup>		
LIIa	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	3.54m		5.90-5.10m		3.96m	1.88-2.12	1.36t	4.50m	4.34m	4.34m	4.34m	7.20
LIIb	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OMe) <sub>2</sub>	9.50a	3.60m		5.80-5.00m		4.00m	1.90-2.10	1.35t	4.70m	3.74	4.50m	4.50m	6.50m
LIIc	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	8.50a	3.10m		5.60-4.90m		3.95m	1.90-2.12	1.38t	4.40m	0.95m	1.60m	1.60m	3.70c

<sup>1</sup> A 90 MHz en cloroformo-d, usando el tetrametilsilano como referencia interna.

Abreviaturas: a, señal ancha de intensidad 1 protón; c, cuadruplete; m, multiplete; t, triplete.

TABLA XII

Propiedades y rendimientos de los pirroles (LIII):



Nº	Compuesto	R¹	Rendimien-		UV			
			to (%)	PF(°)	(α) <sub>λ</sub> <sup>t</sup>	R <sub>F</sub>	λ <sub>max</sub> (nm)	log ε
LIIIa	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		10(25) <sup>a</sup>	97	-	0.80 <sup>d</sup>	238 y 260	4.25
LIIIb	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OMe) <sub>2</sub>		25(63) <sup>a</sup>	72	+26 <sup>b</sup>	0.39 <sup>c</sup>	238 y 265	4.04
LIIIc	<u>n</u> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		30(60) <sup>a</sup>	95	+6.5 <sup>b</sup>	0.77 <sup>d</sup>	239 y 258	4.20

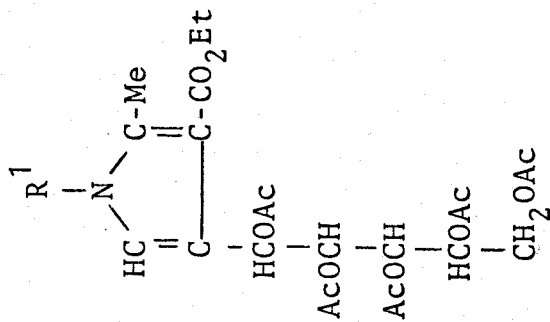
<sup>a</sup> Rendimiento corregido teniendo en cuenta la proporción de aducto previamente separado.

<sup>b</sup> (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); <sup>c</sup> eluyente éter-hexano 3:1; <sup>d</sup> eluyente éter-hexano 7:1 (c.c.f., sobre gel de sílice).



TABLA XIII

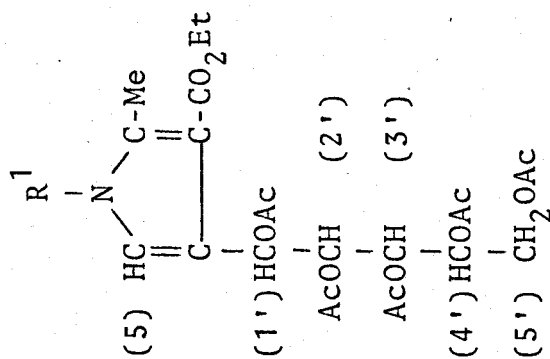
Máximo de absorción ( $\text{cm}^{-1}$ ) en el IR de los pirroles (LIII):



Compuesto		Fase	$\downarrow(\text{C=O})$ acetato	$\nu(\text{C=O})$ ester	anillo	
N°	R <sup>1</sup>				pirrol	pirrol
LIIIa	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	KBr	1745f	1695f	1558d	1520h
LIIIb	6CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OMe) <sub>2</sub>	KBr	1740f	1680f	1563d	1530m
LIIIc	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	KBr	1740f	1690f	1560d	1530m

TABLA XIV

Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (5) (J, Hz) de los protones de los pirroles (LIII):  
 A 90 MHz en cloroformo-d, usando el tetrametilsilano como referencia interna.

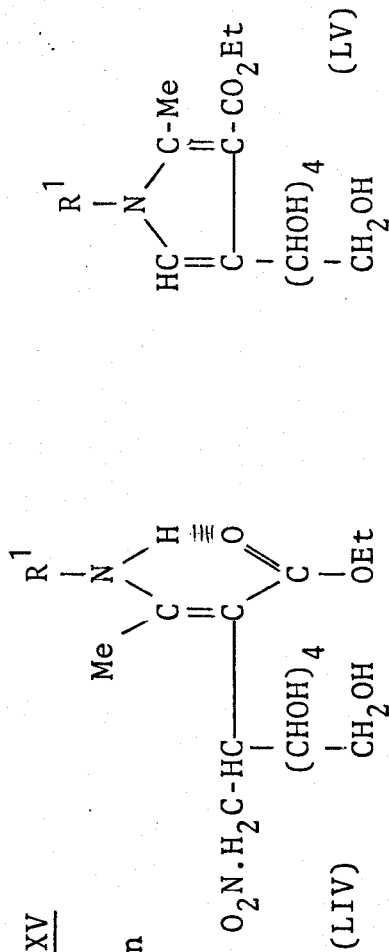


N°	Compuesto	=C-Me					R <sup>1</sup>
		H-5	:OAc	OEt	H-1' H-2' H-3' H-4' H-5'		
LIIIb	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OMe) <sub>2</sub>	6.7d J 0.8	1.95-2.12	1.40t 4.30c J 7	5.80-4.10m	3.74 4.94m 6.50m	
LIIIc	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	6.5d J 0.8	1.90-2.10	1.45t 4.30c J 7	6.00-4.00m	0.96m 1.60m 2.75m	

Abreviaturas: d, doblete; c, cuartete; t, triplete; m, multiplete.

TABLA XV

Propiedades y rendimientos de obtención  
de los compuestos LIV y LV:



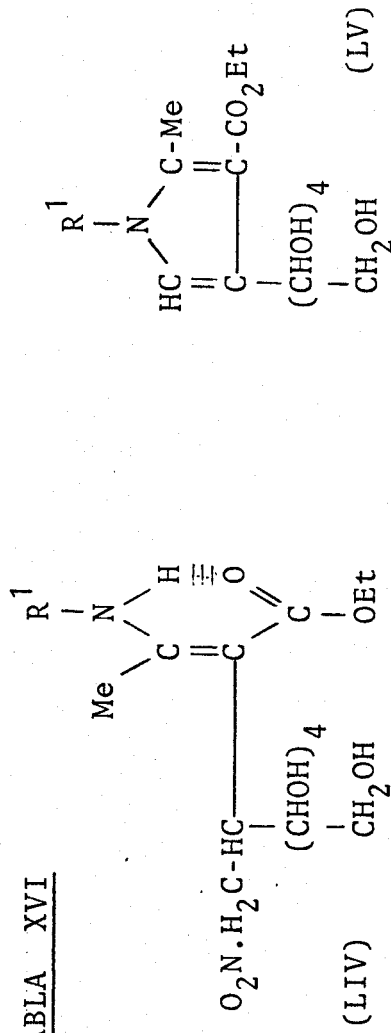
N°	Compuesto	R <sup>1</sup>	Rendimien- to (%)	PF(°)	(α) <sub>λ</sub> <sup>t</sup>	R <sub>F</sub> <sup>*</sup>	UV	
							λ <sub>max</sub> (nm)	log ε
LIVa	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		70	148-150	-15 <sup>a</sup>	0.50	297	4.22
LIVc	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		60	153-155	-	0.54	297	4.10
LIVb	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OMe) <sub>2</sub>		30	158-160	80 <sup>a</sup>	0.49	239 265	4.14
LIVc	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		82	152-154	13 <sup>b</sup>	0.32	240 260	4.11

\* c.c.f., sobre gel de sílice, eluyente cloroformo-metanol 7:1

<sup>a</sup> (c 0.5, EtOH); <sup>b</sup> (c 0.1, EtOH).

TABLA XVI

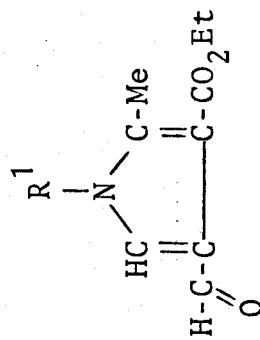
Máximo de absorción ( $\text{cm}^{-1}$ )  
 en el IR de los compuestos:



Compuesto		Fase	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{NH lig})$	$\nu(\text{C=O})$ ester	C=C-NHR	anillo		NO <sub>2</sub>	
N°	R <sup>1</sup>						pirrolo	as	s	
LIVa	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	KBr	3400-3250af	1660f	1600f	-	1550f	1365d		
LIVc	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	KBr	3400-3250af	1665f	1605f	-	1540f	1370m		
LIVb	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OMe) <sub>2</sub>	KBr	3370af	1680f	-	1583d	-	-		
LIVc	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	KBr	3340af	1690f	-	1520f	-	-		
								1570d		
								1510m		

TABLA XVII

Propiedades y rendimientos de obtención de los pirrolcarbaldehidos:

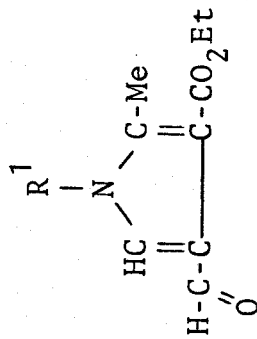


N°	Compuesto	R	Rendimiento (%)	PF(°)	R <sub>F</sub> <sup>*</sup>	UV	
						$\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$ (nm)	log $\epsilon$
LVIb	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OMe) <sub>2</sub>		70	134-135	0.65	270 285	3.91 3.97
LVIc	<u>n</u> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		10	41-42	0.58	267 288	3.96 3.92

\* c.c.f., sobre gel de sílice, eluyente éter-hexano 7:1.

TABLA XVIII

Máximo de absorción ( $\text{cm}^{-1}$ ) en el IR de los pirrolcarbaldehidos:



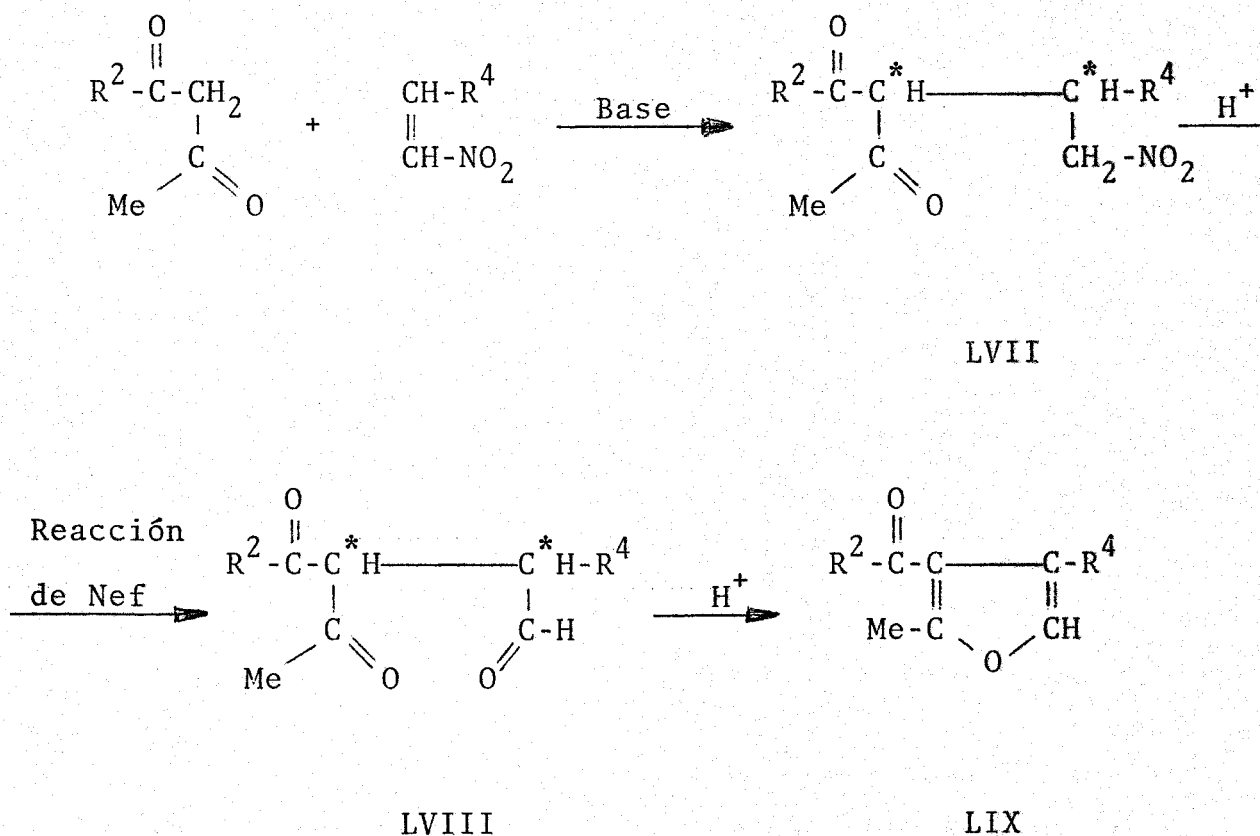
N°	Compuesto	Fase	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=O})$	anillo	$\nu(=\text{CH})$
	R <sup>1</sup>		aldehy.	éster	aldehy.	pirrol	
LV1b	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$	KBr	3125d	1690m	1640f	1515m 1450h	800m
LV1c	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	KBr	3129d	1701f	1688f	1510m 1460m	800m

4. REACCIONES DE COMPUESTOS  $\beta$ -DICARBONILICOS  
CON NITROOLEFINAS

4. REACCIONES DE COMPUESTOS  $\beta$ -DICARBONILICOS CON NITROOLEFINAS

Estas reacciones podrian transcurrir, de acuerdo con los datos de la bibliografía (Apartado 2.2), formandose el aducto de Michael (LVII) o bien los productos de su posterior transformación el  $\gamma$ -cetoaldehido LVIII o el furano LIX, según indica el Esquema 14.

Esquema 14

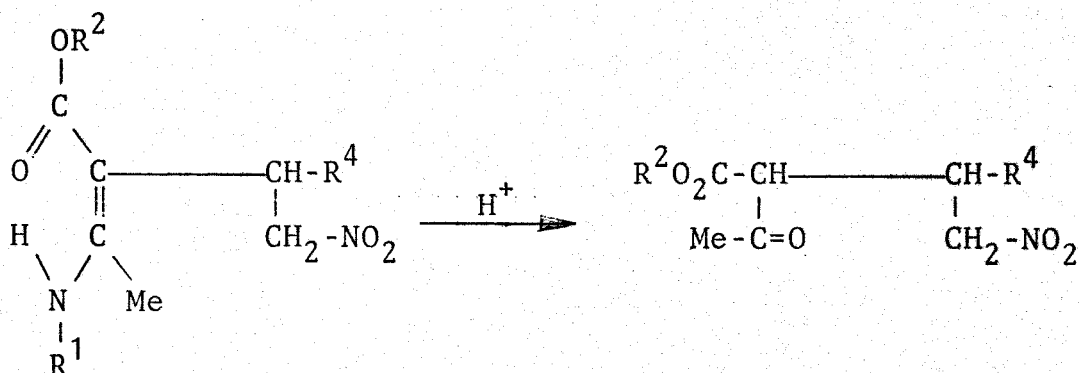


Los compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos  $\alpha$ -sustituídos del tipo LVII también podrian originarse por hidrólisis ácida de los



aductos XLIII producidos en las reacciones de esteres 3-amino-crotónicos a nitroolefinas (Esquema 15).

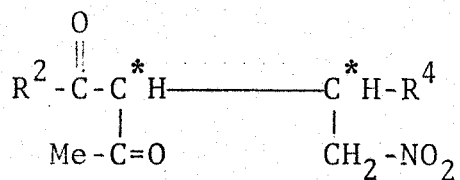
Esquema 15



XLIII

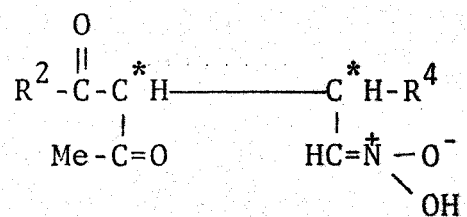
Este segundo proceso proporcionaría un procedimiento alternativo para obtener aductos del tipo LVII y, si los productos obtenidos por ambas vías son idénticos, se tendrá confirmación química de que los aductos XLIII derivados de los esteres 3-aminocrotónicos poseen las estructuras que se les ha asignado.

Los aductos LVII son sustancias potencialmente tautómeras debido al sistema  $\beta$ -dicarbonílico y a la función nitro-metileno que contienen, y pueden en principio existir en las siguientes formas isómeras:



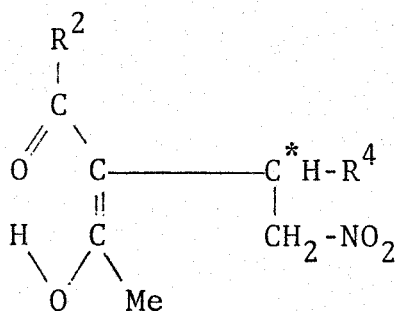
Forma "ceto-nitro"

LVIIa



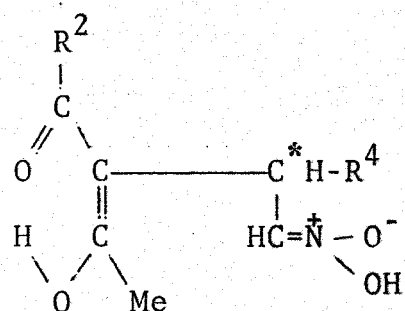
Forma "ceto-ácido nitrónico"

LVIIb



Forma "enol-nitro"

LVIIc

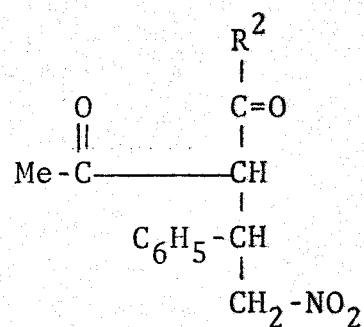
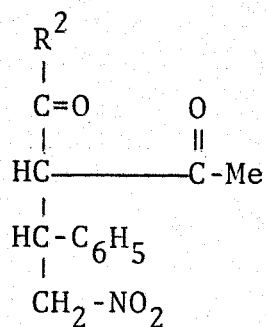


Forma "enol-ácido nitrónico"

LVIIId

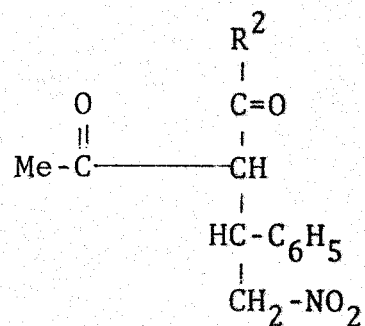
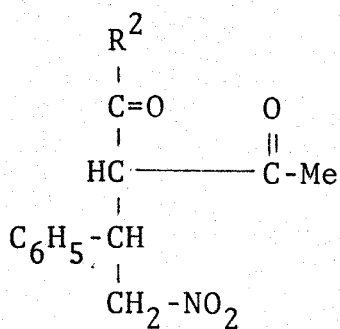
Por otra parte, en la reacción de adición se forman dos nuevos centros asimétricos (marcados \* en la fórmula LVII) no equivalentes y, en consecuencia, las formas LVIIa y LVIIb pueden existir teóricamente como cuatro diastereoisómeros que en, el caso de que  $\text{R}^4$  sea aquiral, deben formar dos pares (d,l) de enantiómeros (dos racematos). Los diastereoisómeros no

enantioméricos pueden diferir en energía por lo que es posible



Par d,l (racemato)

eritro



Par d,l (racemato)

treo

que los dos racematos se formen en diferente proporción (en la reacción llevada a cabo bajo control termodinámico) e incluso que se forme uno solo de ellos si la diferencia de energía es considerable. En el caso de las formas enólicas LVIIc y LVIIId

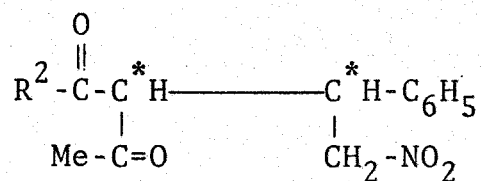
solo queda uno de los centros quirales y, en consecuencia, cada uno de estos isómeros existirá como una mezcla equimolecular de dos enantiómeros formando un racemato. Cuando  $R^2 = \text{Me}$  y  $R^4$  sea aquiral, o sea en aductos derivados de 2,4-pentanodiona, solo se forma un nuevo centro asimétrico originándose dos enantiómeros que deben formar un par d,l; no obstante, en este caso los dos grupos acetilo del aducto no son idénticos entre sí sino que son diastereotópicos. Resulta curioso que en los antecedentes (ver Apartado 2.2) existentes en la bibliografía sobre estas reacciones de adición no se mencione estas posibles isomerías ni se haga, en relación con ellas, un estudio de la estructura de los aductos.

En el caso de que  $R^4$  sea un grupo quiral, en las reacciones con los  $\beta$ -cetoesteres se deben formar cuatro diastereoisómeros todos diferentes entre sí, y en las reacciones con 2,4-pentanodiona dos diastereoisómeros también diferentes entre sí.

Como en casos anteriores, las nitroolefinas que hemos usado han sido de dos tipos, una, el 2'-nitroestireno (XXXVIII) con un sustituyente  $R^4$  aromático (aquiral), y otra con sustituyente  $R^4$  de tipo poliacetoxialquílico, concretamente el 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno (XL) (sustituyente quiral). Las reacciones de estas dos sustancias con diferentes esterres acetoacéticos y con 2,4-pentanodiona se describen separadamente a continuación.

4.1. Reacciones con 2'-nitroestireno (XXXVIII).

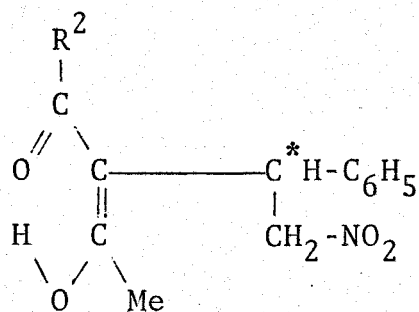
Las reacciones del 2'-nitroestireno con los acetoacetato de metilo y etilo y con 2,4-pentanodiona se llevaron a cabo en solución etérea a temperatura ambiente en presencia de cantidades catalíticas de etóxido sódico. El control de estas reacciones por c.c.f. indicó la formación, en todos los casos, de cuatro productos, uno de los cuales se separó espontáneamente cristalino del medio de reacción. Al cabo de 24 horas se observó el consumo total de los reactantes, interrumpiéndose el proceso por ligera acidulación del medio. Los productos cristalinos separados (rendimientos 70-80%) se recrystalizaron con facilidad de etanol obteniéndose como sólidos cromatográficamente homogéneos con p.f. bien definidos. Los compuestos obtenidos del acetoacetato de etilo y de la acetilacetona tuvieron p.f. similares a los de los compuestos obtenidos por V. V. Perekalin y colaboradores<sup>13,14</sup> (Tabla XIX). Estas sustancias poseen las estructuras LX correspondientes a los aductos de Michael

LXa, R<sup>2</sup> = OMeLXb, R<sup>2</sup> = OEtLXc, R<sup>2</sup> = Me

según se dedujo de sus propiedades espectroscópicas que se describen a continuación. Los datos espectroscópicos indicaron por

otra parte que, no obstante su homogeneidad cromatográfica, el ester metílico LXa estaba realmente constituido por una mezcla de los dos pares de enantiómeros (dos racematos) previstos. En los otros dos casos, compuestos LX<sub>b</sub> y <sub>c</sub>, no hubo indicación alguna de la presencia de más de un isómero (o un par de enantiómeros). Los intentos de separar los otros tres productos que quedaron en las mezclas de reacción fueron infructuosos.

Los espectros de UV de estas sustancias (Tabla XIX) presentan un sólo máximo de absorción, a 255 nm ( $\log \epsilon$  3.2-3.5) en los  $\beta$ -cetoesteres LX a y b, y a 277 nm ( $\log \epsilon$  3.3) en la  $\beta$ -dicetona LX c. Estos valores son comparables a los de los correspondientes compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos de partida (acetoacetato de etilo:  $\lambda_{\max}$  246 nm,  $\log \epsilon$  3.27; 2,4-pentanodiona:  $\lambda_{\max}$  273 nm,  $\log \epsilon$  4.02); el coeficiente de absorción más bajo del compuesto LXc en relación con el de la 2,4-pentanodiona se puede tomar como indicación de que este derivado contiene una proporción menor del correspondiente enol LXIc, que debe ser la



LXIa,  $\text{R}^2 = \text{OMe}$

LXIb,  $\text{R}^2 = \text{OEt}$

LXIc,  $\text{R}^2 = \text{Me}$

forma responsable principal de la absorción en el UV, que la  $\beta$ -dicetona de partida.

Los espectros de IR (Tabla XX) demuestran igualmente las estructuras de estos compuestos e indican la existencia de proporciones muy pequeñas de los enoles LXI. Los espectros en fase sólida (KBr) de los dos esteres LXa y LXb mostraron dos bandas fuertes de  $\nu(\text{C}=\text{O})$  a aproximadamente 1740 y 1720  $\text{cm}^{-1}$  que se asignan, respectivamente a los grupos ester y cetónico de la forma cetónica LXa,b; en la región del doble enlace aparecen también dos bandas muy débiles a 1668 y 1605  $\text{cm}^{-1}$  atribuibles a las vibraciones  $\nu(\text{C}=\text{O})$  de ester quelato y  $\nu(\text{C}=\text{C})$  de las correspondientes formas enolicas LXIa,b que podrían estar en proporción apenas detectable. La banda ancha débil a aproximadamente 3400  $\text{cm}^{-1}$  puede ser en parte debida a la vibración  $\nu(\text{OH})$  del enol y/o a trazas de humedad atmosférica. En la  $\beta$ -dicetona LXc aparecen dos bandas fuerte de carbonilo cetónico a 1728 y 1700  $\text{cm}^{-1}$  y bandas muy débiles a 1670 y 1602  $\text{cm}^{-1}$  que se podrían atribuir a cantidades trazas del enol LXIc correspondiente. En los tres compuestos LX las bandas fuertes debidas al grupo nitro aparecen a las frecuencias esperadas.

El espectro de  $\text{H}^1$ -RMN (Tabla XXI y Figura ) del aducto LXa derivado del acetoacetato de metilo, aunque sencillo, mostró duplicidad en algunas de las señales que se atribuye a la presencia de las dos parejas de enantiómeros previsibles. El singlete, algo ensanchado, de intensidad relativa cinco protones, a  $\delta$  7.3 ppm, se asigna a los protones del anillo de fenilo. A  $\delta$  2.08 y 2.30 ppm, aparecen dos singletes muy agudos, con inten

sidad total tres protones (en relación con la integral total del espectro y la integral del grupo fenilo) que se asignan a la agrupación Me-CO de cada una de las dos parejas d,1; las intensidades de estas señales están en la relación 1:0.8. Análogamente, a  $\delta$  3.35 y 3.80 ppm aparecen otros dos singuletes agudos, de intensidad total tres protones en relación con la integral total y la de la señal del grupo fenilo, que se asignan al grupo CO<sub>2</sub>Me de los dos racematos; la relación de las intensidades de estas señales fué 0.8:1. Las restantes señales de este espectro son dos multipletes: uno, de intensidad relativa dos protones a  $\delta$  4.85 ppm, se atribuye al grupo nitrometileno; el segundo, más complejo a campo más alto, con centro a  $\delta$  4.10 ppm, se asigna a los dos protones (H-2 y H-3) unidos a carbonos que no portan heteroátomo. Los dos racematos se encuentran en la relación de concentraciones 1:0.8, según se deduce de las integraciones de las señales duplicadas antes aludidas. No hubo ninguna señal en el espectro que se pudiera asignar a la forma enol.

El espectro de H<sup>1</sup>-RMN del  $\beta$ -cetoester etílico LXb (Tabla XXI) se puede interpretar, por el contrario, admitiendo la presencia de un solo par d,1 en la forma cetónica. El grupo Me-CO da lugar a una sola señal, un singulete agudo, a  $\delta$  2.26 ppm, de intensidad tres protones en relación a la integral total del espectro y a la integral de la señal del grupo fenilo; el grupo CO<sub>2</sub>Et da un solo cuadruplete, de intensidad dos protones, a  $\delta$  3.95 ppm y un solo triplete, de intensidad tres protones, a  $\delta$  0.92 ppm (J 7.0 Hz). El resto del espectro es muy similar al del ester metílico LXb: un multiplete de intensidad dos protones a



$\delta$  4.75 ppm asignable al grupo nitrometileno, un segundo multiplete, también de intensidad dos protones, con centro a  $\delta$  3.8 ppm que se asigna a los protones H-2 y H-3, y el singulete ensanchado de intensidad cinco protones, a  $\delta$  7.2 ppm, debido al grupo fenilo.

Finalmente el espectro  $H^1$ -RMN de la  $\beta$ -dicetona LXc, mostró igualmente la ausencia de cantidades apreciables de enol. Los dos grupos  $CH_3-C=O$  diasterotópicos dieron singletes, de intensidad relativa tres protones cada uno, a  $\delta$  1.90 y 2.25 ppm; los protones fenílicos, el singulete de intensidad cinco protones a  $\delta$  7.2 ppm; el grupo nitrometileno y los protones H-2 y H-3 dieron lugar, respectivamente, a los multipletes a  $\delta$  4.55 y  $\delta$  4.0 ppm, cada uno de ellos con intensidad dos protones. No hubo señal alguna a campo bajo ( $\delta$  9-12 ppm) que pudiera atribuirse al hidroxilo enólico quelatado ni ninguna otra señal que se pudiera atribuir al enol.

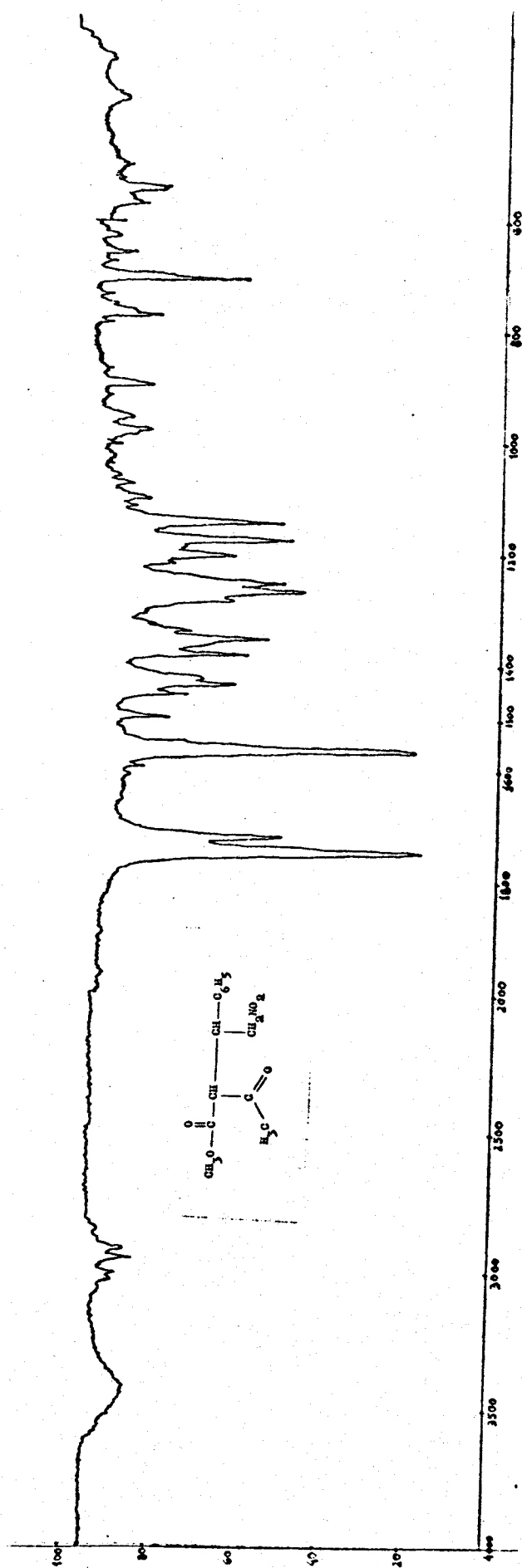


Fig. 18. Espectro IR del 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutirato de metilo. (LXa)

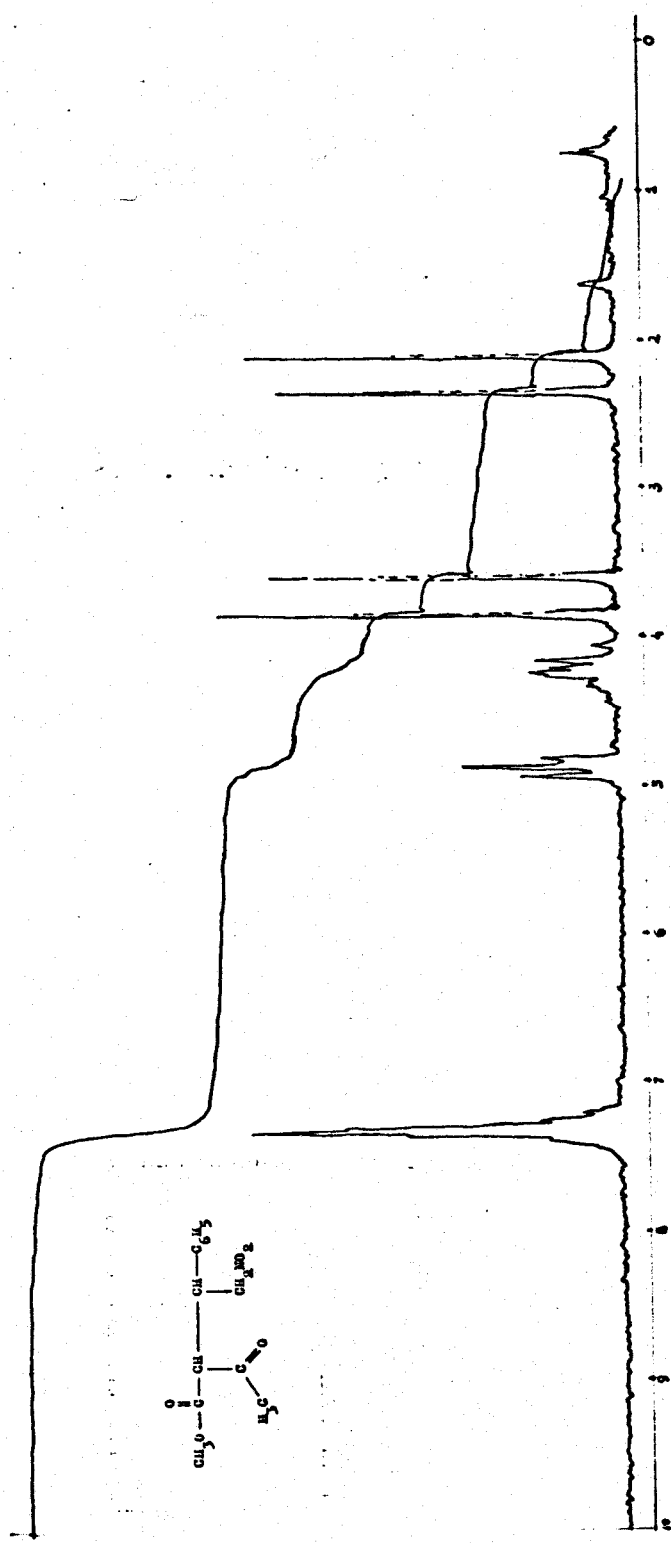


Fig. 19. Espectro  $\text{H}^1$ -RMN del 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutirato de metilo. (LXa)

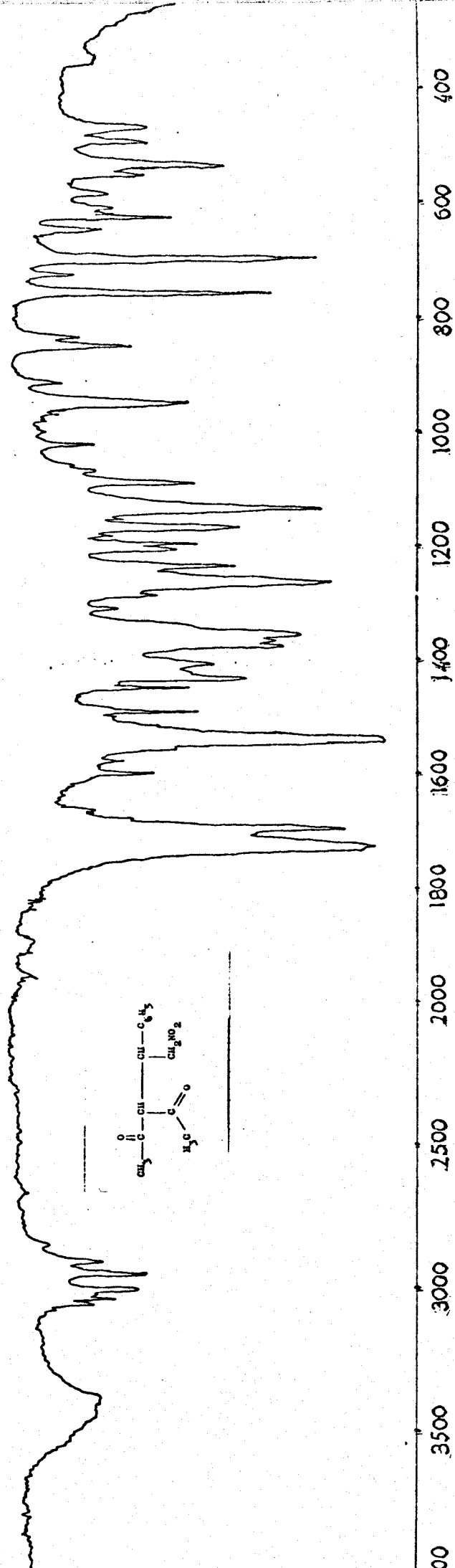


Fig 20. Espectro IR del 3-acetil-4-fenil-5-nitro-2-pentanona. (LXc)

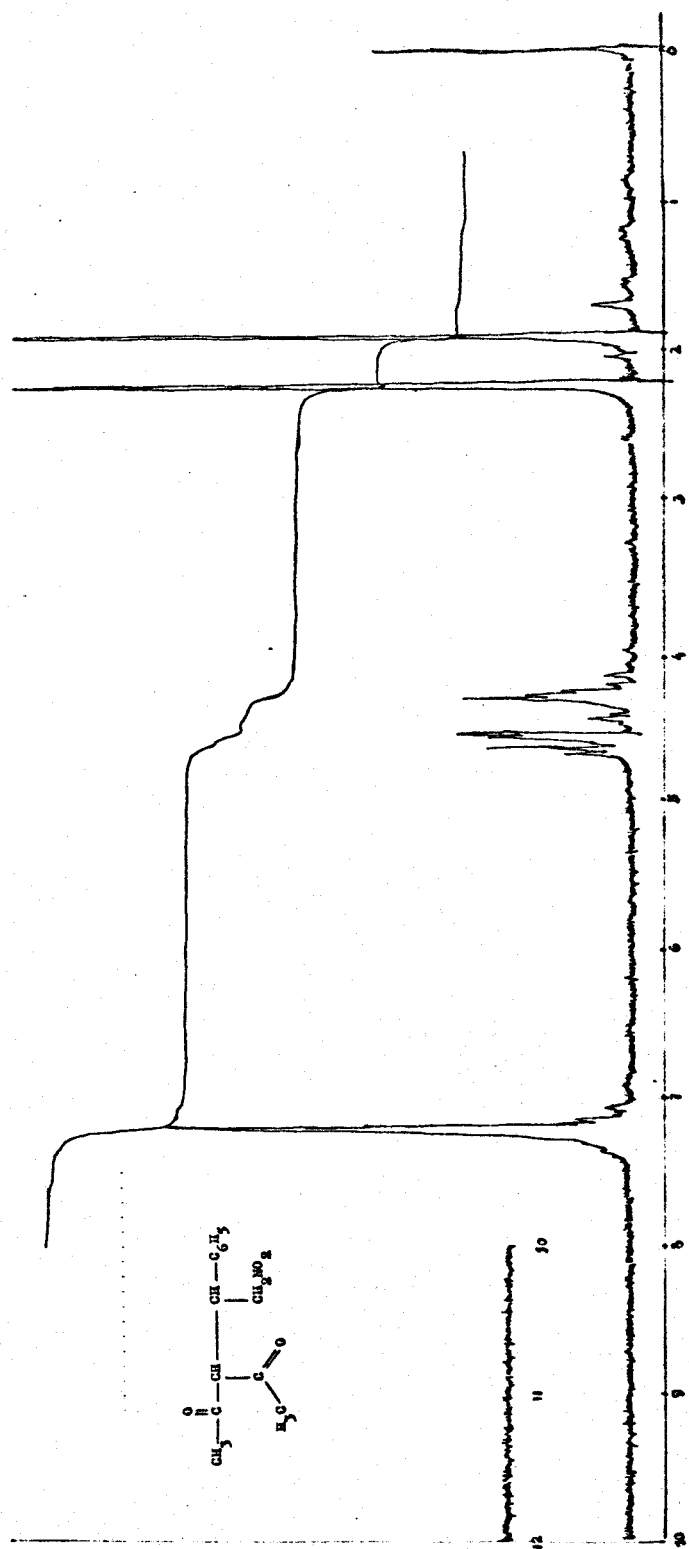
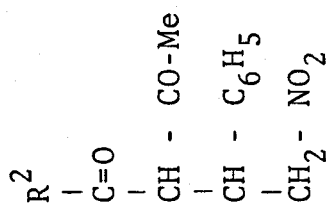


Fig. 21. Espectro H<sup>1</sup>-RMN de 3-acetil-4-fenil-5-nitro-2-pentanona. (LXc)

TABLA XIX

Propiedades y rendimientos de obtención de los aductos de Michael de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos con 2'-nitroestireno.



N°	Compuesto	Rendimien- to (%)	PF(°)	R <sub>F</sub> <sup>a</sup>	UV	
					$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	log $\epsilon$
LXa	MeO	78	73-75	0.65	254	3.55
LXb	EtO	73	74-76 <sup>b</sup>	0.76	255	3.22
LXc	Me	70	110-112 <sup>c</sup>	0.41	277	3.34

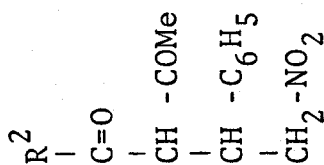
<sup>a</sup> c.c.f., sobre gel de sílice: eluyente éter-hexano 3:1.

<sup>b</sup> Literatura, referencias 13 y 14, p.f. 76°

<sup>c</sup> Literatura, referencias 13 y 14, p.f. 114°

TABLA XX

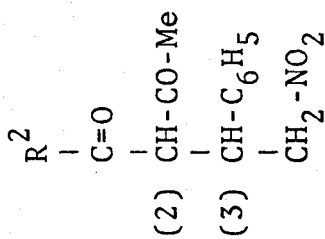
Máximo de absorción ( $\text{cm}^{-1}$ ) en el IR de los aductos de Michael de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos con 2'-nitroestireno:



N°	R <sup>2</sup>	Fase	$\nu(\text{C}=\text{O})$			$\nu(\text{C}=\text{C})$		NO <sub>2</sub>	
			éster	cetona	quelato	enol	as	s	
LXa	MeO	KBr	1745f	1720f	1668d	1605d	1555f	1355m	
		CDCl <sub>3</sub>	1745f	1720f	1670d	1600d	1550f	1350m	
LXb	EtO	KBr	1738f	1719f	1670d	1608d	1562f	1368m	
		CDCl <sub>3</sub>	1740f	1720f	1670d	1605d	1550f	1350m	
LXc	Me	KBr	-	1728f	1670d	1600d	1545f	1358m	
		CDCl <sub>3</sub>	-	1700f	1660d	1558d	1550d	1370m	

TABLA XXI

Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones de los aductos LX en cloroformo- $d^a$ .



Compuesto		O		H-2		H-3		CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		R <sup>2</sup>	
N°	R <sup>2</sup>	C-Me	H-2	H-3	CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R <sup>2</sup>						
LXa	MeO	2.08	4.00-4.20m	4.85m	7.30	3.35							
		2.30				3.80							
LXb	EtO	2.26	3.40-4.00m	4.75m	7.20	0.92t							
						3.95c							
						J 7							
LXc	Me	1.90 ó	3.60-4.30m	4.55m	7.20	2.25 ó							
		2.25				1.90							

<sup>a</sup> A 60 MHz usando el tetrametilsilano como referencia interna.

Abreviatura: c, cuadruplete; m, multiplete; t, triplete.



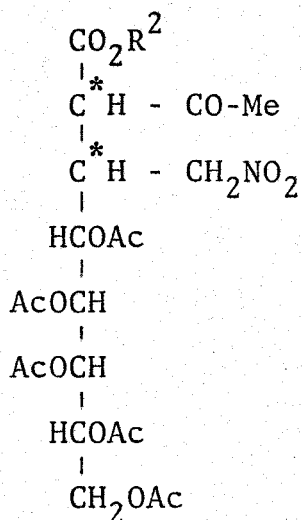
4.2 Reacciones con 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno (XL).

Hemos estudiado las reacciones de esta nitroolefina con los acetoacetato de etilo y ter-butilo.

Las reacciones se llevaron a cabo agitando, a temperatura ambiente, una suspensión de la nitroolefina en etanol que contenía disueltas, una cantidad equimolar del  $\beta$ -cetoester y cantidades catalíticas de etóxido sódico. El progreso de la reacción se siguió por el aclaramiento de la suspensión y por c.c.f. que indicó, en ambos casos, la formación inmediata de dos productos de movilidades cromatográficas muy similares, en aproximadamente igual proporción. Las sustancias de partida terminaron por consumirse al cabo de aproximadamente 48 horas, interrumpiéndose entonces la reacción por acidulación del medio, que es entonces una disolución clara, con Amberlita IR-120 H<sup>+</sup>. En la reacción con acetoacetato de ter-butilo, el producto de menor movilidad cromatográfica cristalizó del medio, después de concentrar, en forma de un sólido blanco muy cristalino. En el caso de la reacción con acetoacetato de etilo, el producto similar de menor movilidad solo se logró aislar puro, con gran pérdida de sustancia, tras una cuidadosa separación cromatográfica en columna de gel de sílice. Los otros dos productos, con mayores movilidades cromatográficas no se lograron obtener puros.

A los nuevos productos así obtenidos se les asigna las estructuras LXIIa y LXIIb de aductos de Michael del  $\beta$ -cetoester a la nitroolefina. En estas reacciones de adición se forman dos nuevos centros asimétricos (marcados\* en las fórmulas

LXII) que, por ser quiral el sustituyente unido al carbono  $\alpha$  del  $\beta$ -cetoester, permiten la formación de cuatro diastereoisómeros diferentes con las configuraciones D-treo-L-galacto, D-treo-L-gulo, D-treo-L-ido y D-treo-L-talo.



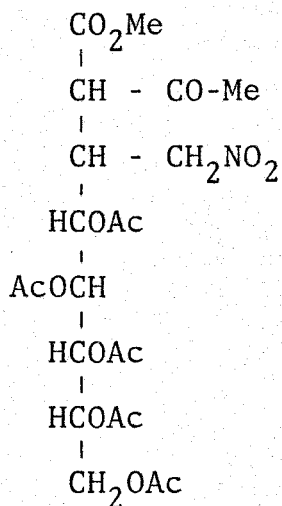
LXIIa,  $\text{R}^2 = \text{Et}$

LXIIb,  $\text{R}^2 = \text{ter-C}_4\text{H}_9$

Las propiedades físicas y rendimientos de los nuevos productos LXII se dan en la Tabla XXII. A efectos comparativos se ha incluido también en esta Tabla las propiedades del compuesto LXIII de estructura similar, obtenido por F. Rosado<sup>11</sup> en la reacción análoga de acetoacetato de metilo con 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (VII).

Las asignaciones de las estructuras LXIIa y LXIIb se fundamentan en los siguientes hechos:

Los análisis elementales que corresponden a los de un producto de adición equimolecular de los dos reactantes.



## LXIII

Los espectros de UV (Tabla XXII), muy similares entre si y a los de los esteres 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutíricos LX, discutidos previamente (Tabla XIX, Apartado 4.1), son compatibles con las estructuras de  $\beta$ -cetoester  $\alpha$ -sustituidos.

Los espectros de IR (Tabla XXIII, que incluye también los datos del compuesto LXIII) son también muy similares entre si y a los de los 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutiratos LX (Tabla XX, Apartado 4.1). En estos espectros, la banda fuerte a aproximadamente  $1745 \text{ cm}^{-1}$  se considera debida al solapamiento de las vibraciones de  $\nu(\text{C=O})$  del grupo  $\text{CO}_2\text{R}^2$  y los grupos acetoxilo, y la segunda banda de carbonilo a  $1700\text{-}1725 \text{ cm}^{-1}$  al grupo cetónico. La banda muy débil a aproximadamente  $1650 \text{ cm}^{-1}$  puede ser debida a pequeñas cantidades del posible enol (similar a LXI) que puede existir en mezcla con la forma cetónica LXII fuertemente predominante. La débil absorción de  $\nu(\text{OH})$  que se

observa a aproximadamente  $3465\text{ cm}^{-1}$  puede incluir además de la absorción debida a trazas de humedad, la absorción del OH quelatado de la forma enólica. El grupo nitro da las dos bandas fuertes a  $1560$  y  $1370\text{ cm}^{-1}$ .

Los espectros de  $\text{H}^1$ -RMN de los compuestos LXII y del compuesto LXIII se han resumido en la Tabla XXIV. También estos espectros son muy parecidos entre si y muestran, en las señales de los grupos Me-C=O (en posición 2), nitrometileno,  $\text{CO}_2\text{R}^2$ , y las de los protones H-2 y H-3, gran similitud con los espectros de los esterés 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutíricos LXa,b (Apartado 4.1, Tabla XXI). El conjunto de seis singuletes, muy próximos entre si (entre  $\delta$  1.98 y 2.25 ppm), de intensidad total dieciocho protones, se debe al metilo del grupo Me-C=O y a los cinco acetoxilo de la cadena pentaacetoxipentílica. El grupo ester  $\text{CO}_2\text{R}^2$  da lugar al triplete a  $\delta$  1.25 ppm (intensidad tres protones) y el cuadruplete a  $\delta$  4.15 ppm (J 7.0 Hz) (intensidad dos protones) en el caso del ester etílico LXIIa, o al singulete muy agudo, de intensidad nueve protones, a  $\delta$  1.60 ppm en el caso del ester ter-butílico LXIIb. La señal multiplete con intensidad dos protones, a  $\delta$  4.65-4.70 ppm se asigna a los protones diasterotópicos del grupo  $\text{CH}_2\text{NO}_2$  que están acoplados entre si y con los protones H-2 y H-3, no unidos a carbonos con heteroátomos, que aparecen a campo más alto  $\delta$  3.10-3.40 ppm como un multiplete complejo. Las restantes señales del espectro, un conjunto de dos multipletes a  $\delta$  3.80-3.95 ppm (intensidad dos protones) y  $\delta$  5.00-5.50 ppm (intensidad cuatro protones) que no aparecen en los compuestos modelos LXa,b, se asignan a los seis protones restan-

tes que forman la cadena poliacetoxipentífica; de estos dos multipletes, el más sencillo que aparece a campo más alto (centrados  $\delta$  3.80 y 3.95 en LXIIa y LXIIb, respectivamente) se asigna, por analogía a lo observado en otros polioles acetilados similares, al grupo  $\text{CH}_2\text{Ac}$  terminal (H-8 y H-8'), y el otro multiplete a los protones metínicos H-4, H-5, H-6 y H-7.

No hubo indicación alguna cromatográfica o espectroscópicas, de que los productos descritos fuesen mezclas de diastereoisómeros; en particular, la agudeza de la única banda debida al grupo  $\text{CO}_2\text{CMe}_3$  del ester ter-butílico LXIIb y su integral permite suponer razonablemente que este compuesto, al menos, estaba isoméricamente puro. Las estereoquímicas de los dos nuevos centros quirales, en C-2 y C-3, no se ha determinado.

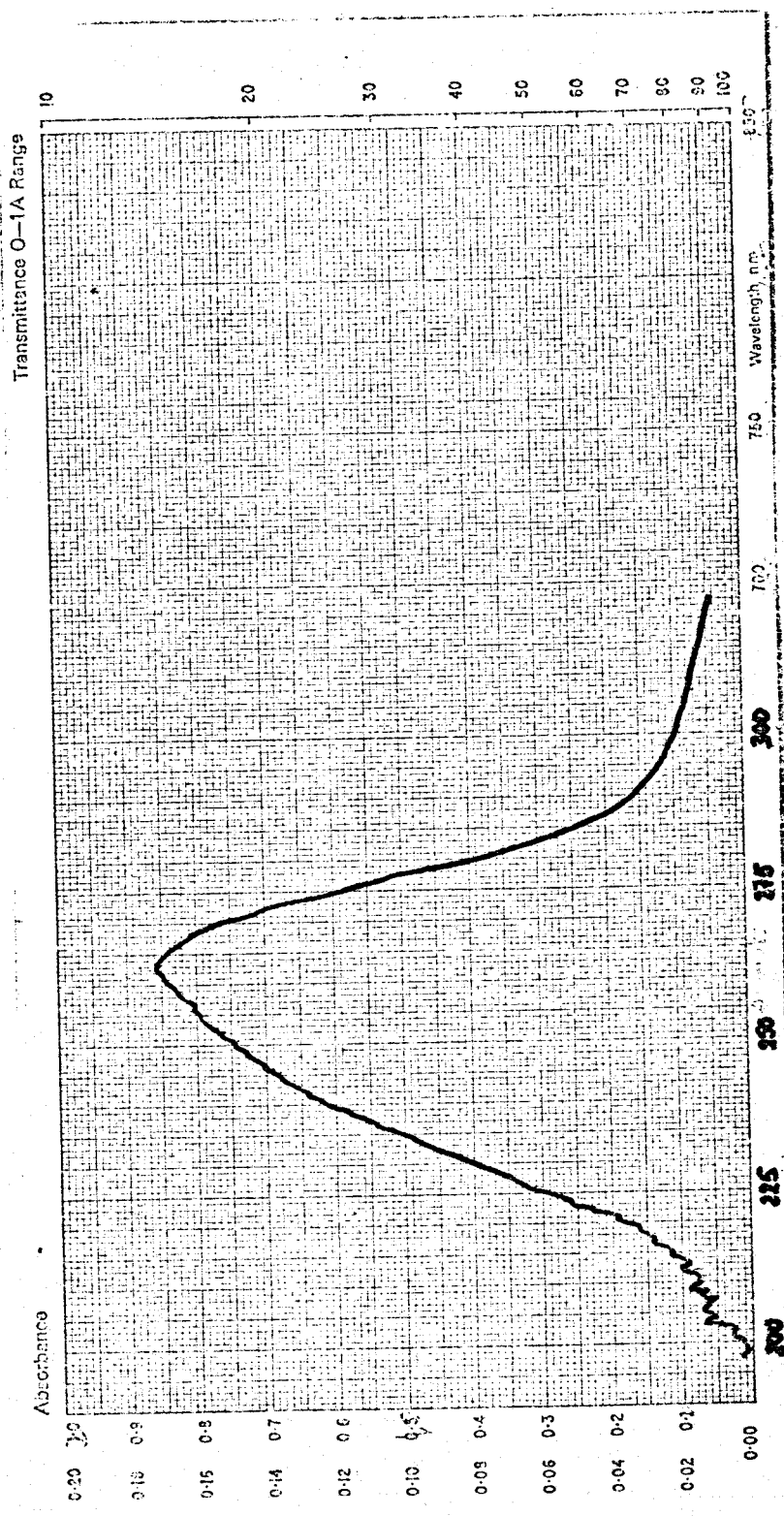


Fig. 22. Espectro UV del 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-3-terbutoxicarbonil-1,3,4-tri-desoxi-4-nitrometil-D-treo (6 L-galacto, L-gulo, L-ido, L-talo)-nulososa. (LXI**ib**)

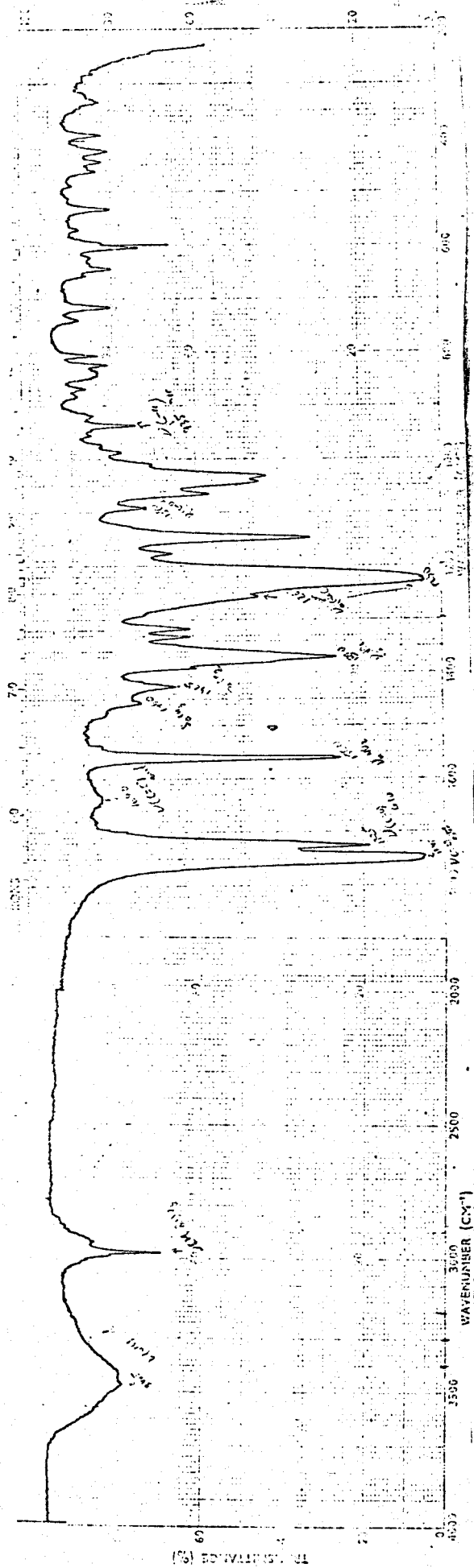


Fig. 23. Espectro IR del 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-3-tertbutoxicarbonil-1,3,4-tridesoxi-4-nitrometil-D-treo (6 L-galactose, L-gulo, L-ido, L-talo)-nonulosa. (LXI**I**b)

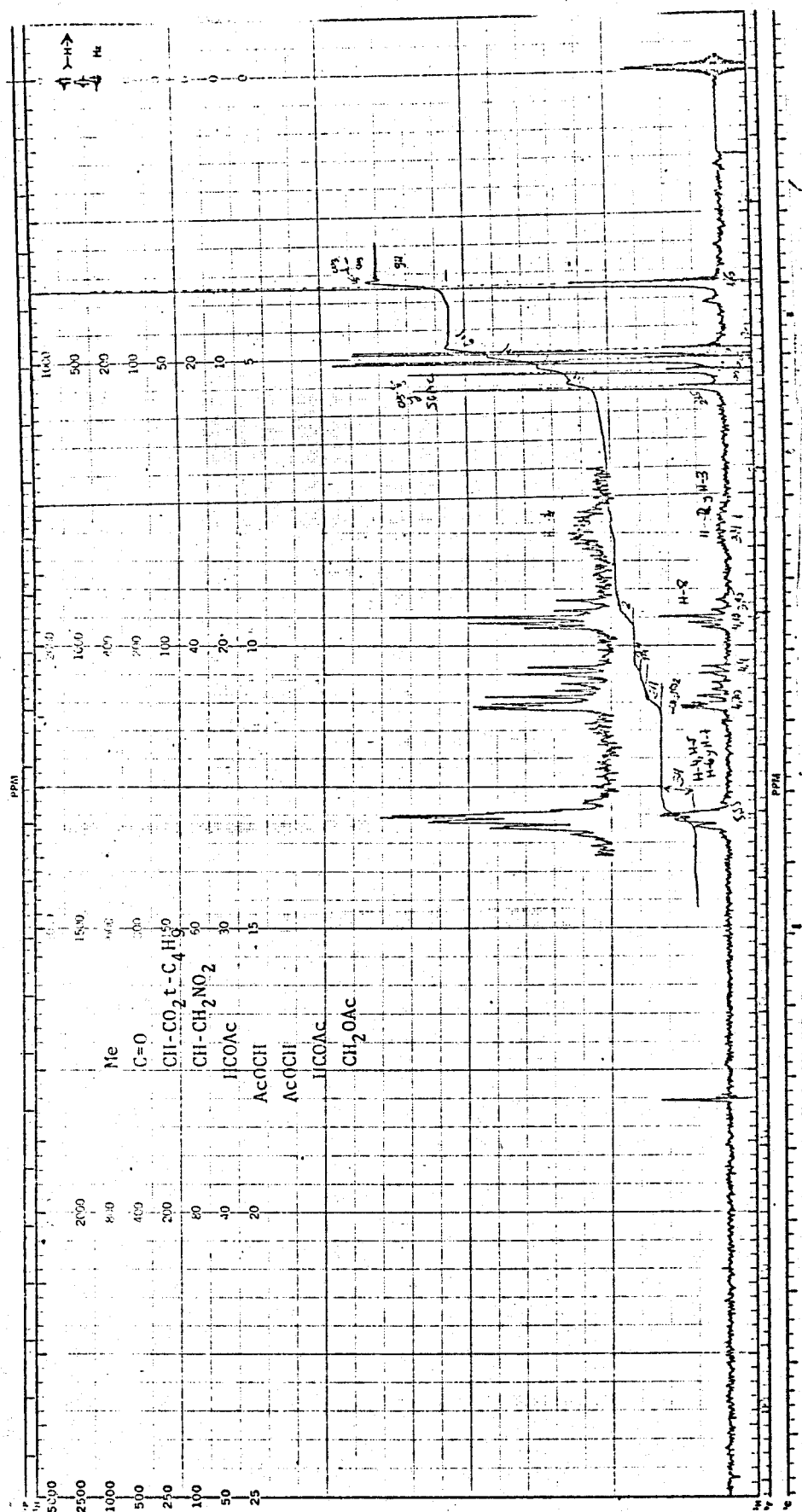
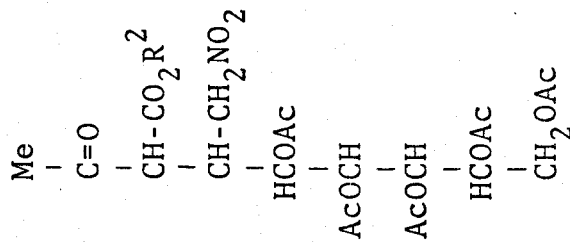


Fig. 24. Espectro  $\text{H}^1$ -RMN del 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-3-tertbutoxicarbonil-1,3,4-tridesoxi-4-nitrometil-D-treo ( $\delta$  L-galacto, L-gulo, L-talo)-nonulosa. (LXIb)



TABLA XXII

Propiedades y rendimientos de obtención de aductos de Michael de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos con 2-(poliacetoxi)-1-nitro-1-alcenos.



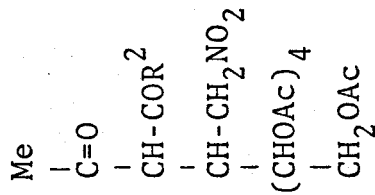
N°	Compuesto	R <sup>2</sup>	Rendimien- to (%)	PF(°)	$(\alpha)_\lambda^t$	R <sub>F</sub> <sup>b</sup>	UV	
							$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	log $\epsilon$
LXIIa	Et		20	88	-	0.53	252	3.35
LXIIb	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		70	153-155	40 <sup>a</sup>	0.69	255	3.24

<sup>a</sup> (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>b</sup> c.c.f., sobre gel de sílice: eluyente éter-hexano 7:1

TABLA XXIII

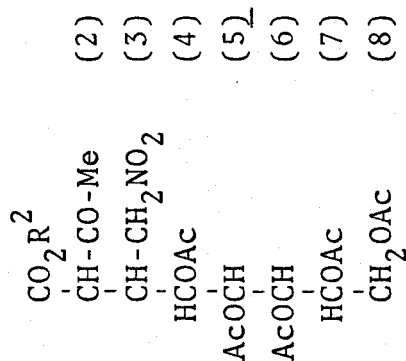
Máximo de absorción ( $\text{cm}^{-1}$ ) en el IR de los aductos de Michael de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos con 2-(poliacetoxi)-1-nitro-1-hepteno:



N°	Compuesto $\text{R}^2$	Fase	$\nu(\text{OH})_{\text{enol}}$ y humedad	$\text{CO}_2\text{R}^2$ y AcO	$\nu(\text{C=O})$ cetónico	$\nu(\text{C=O})$	
						ést. quelato	$\text{NO}_2$ as s
LXIIa	Et	KBr	3465ad	1750f	1700f	1650md	1560f 1370m
LXIIb	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	KBr	3450ad	1745f	1725f	1640md	1560f 1370m
		CDCl <sub>3</sub>	3470ad	1748f	1720f	1640md	1555f 1370m

TABLA XXIV

Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones de los aductos LXII en cloroformo- $d^a$



Compuesto		O=C-Me y									
N°	R <sup>2</sup>	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	OAC	CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
LXIIa	Et	3.15-3.20m		5.20-5.00m	3.80m	1.98-2.10	4.65m	1.25t			4.15c
LXIIb	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	3.10-3.40m		5.50-5.00m	3.95m	1.99-2.10	4.70m	1.60			J 7

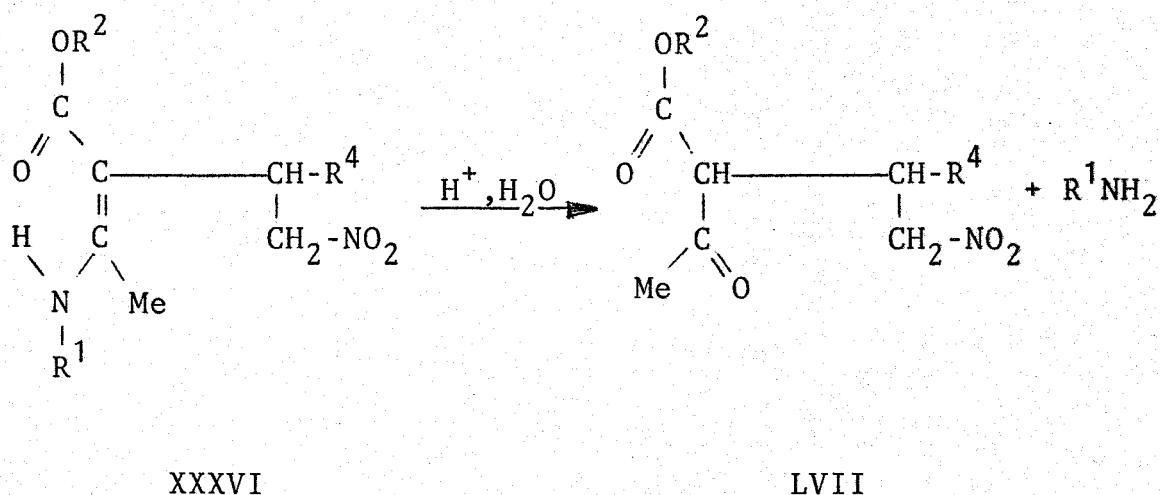
<sup>a</sup> A 60 MHz usando el tetrametilsilano como referencia interna.

Abreviatura: c, cuadruplete; m, multiplete; t, triplete.

4.3. Hidrólisis de los aductos de ésteres 3-aminocrotónicos y nitroolefinas.

La facilidad con que se hidrolizan los ésteres 3-aminocrotónicos, y otros esterres  $\beta$ -amino- $\alpha,\beta$ -insaturados, regenerando el  $\beta$ -cetoéster y la amina (o amoniaco) del que, teóricamente al menos, derivan es una propiedad conocida y estudiada desde hace largo tiempo<sup>22</sup>. Considerámos que la aplicación de esta reacción a los  $\beta$ -aminoésteres  $\alpha$ -sustituídos (XXXVI) que hemos descrito en el Apartado 3, llevaría (Esquema 16) a los ésteres acetoacéticos  $\alpha$ -sustituídos LVII que deben ser idénticos a (o diastereoisómeros de) los que hemos obtenido en las reacciones

Esquema 16

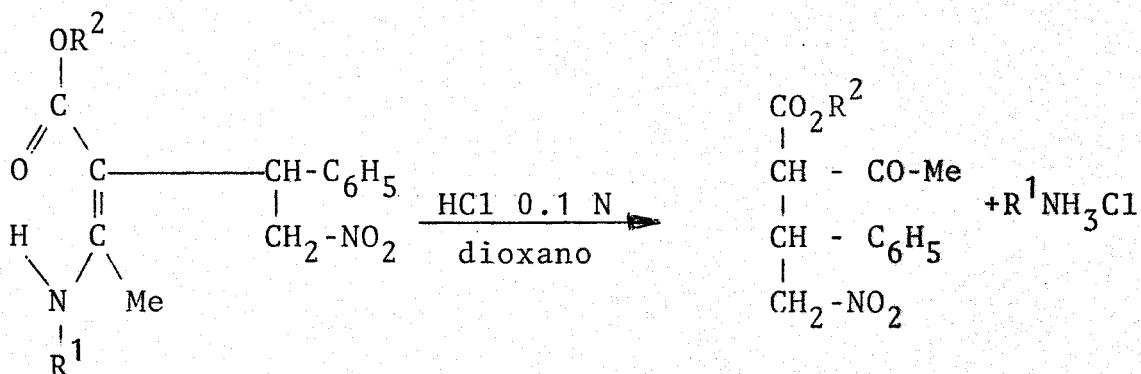


de adición de ésteres acetoacéticos a nitroolefinas descritas en los Apartados anteriores (4.1 y 4.2). Dispondríamos de esta manera de un segundo método para obtener los  $\beta$ -cetoésteres  $\alpha$ -sus-

tituidos LVII,  $\gamma$ , en el caso de que los compuestos resultantes por ambos procedimientos fuesen idénticos, tendríamos confirmación química de que las estructuras asignadas a los aductos XXXVI de ésteres 3-aminocrotónico, son correctas.

Estas reacciones de hidrólisis selectiva de la función enamina las hemos llevado a cabo usando tres aductos derivados del 2'-nitroestireno, los tres ésteres 3-aminocrotónicos 2-sustituídos XLIIIa,b y c (según se indica en el Esquema 17)

Esquema 17



XLIIIa,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$

LXa,  $\text{R}^2 = \text{Me}$

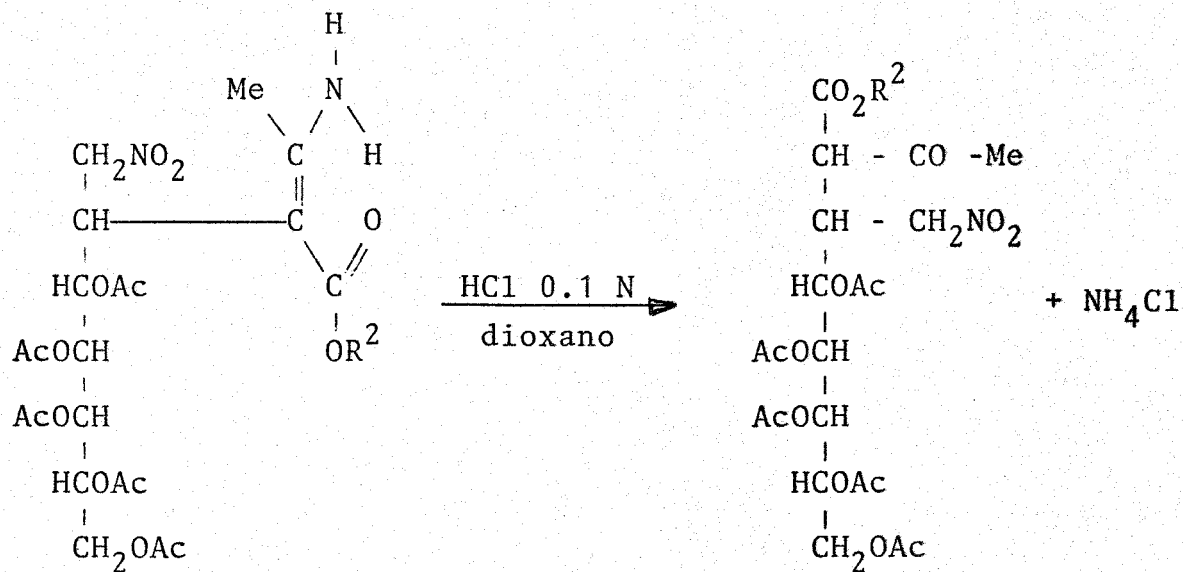
XLIIIb,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Et}$

LXb,  $\text{R}^2 = \text{Et}$

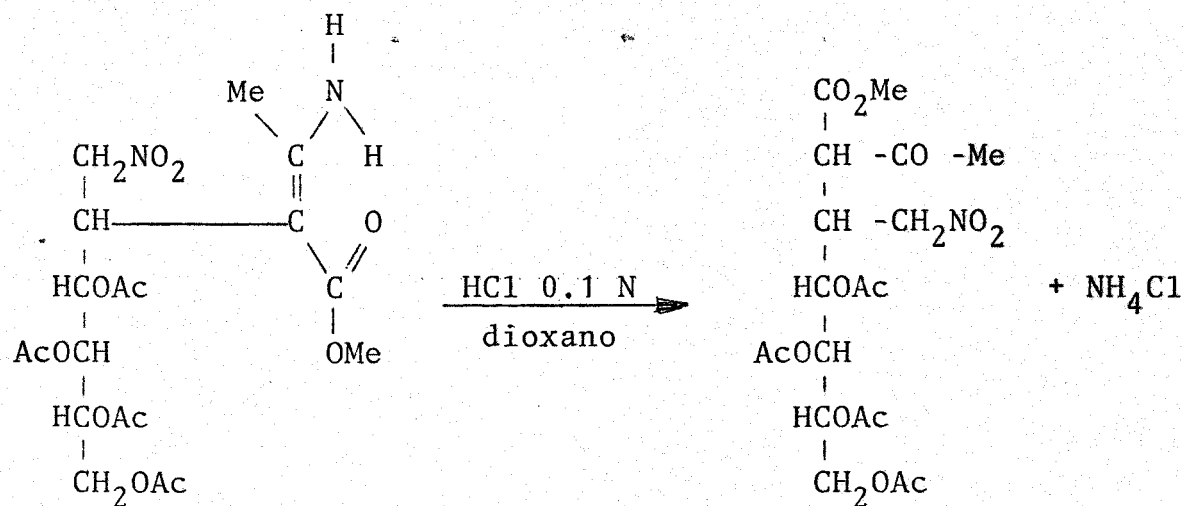
XLIIIc,  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^2 = \text{Et}$

los dos aductos XLVI ó XLVIIb,c obtenidos del 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno (Esquema 18) y el aducto XLVIII ó XLIXa que provienen del 3,4,5,6-tetraacetoxi-D-xilo-1-nitro-1-hexeno (Esquema 19). Teniendo en cuenta que estas sustancias contienen otras funciones éster, susceptibles también de

## Esquema 18

XLVI ó XLVIIb,  $\text{R}^2 = \text{Et}$ XLVI ó XLVIIc,  $\text{R}^2 = \text{ter-C}_4\text{H}_9$ LXIIa,  $\text{R}^2 = \text{Et}$ LXIIb,  $\text{R}^2 = \text{ter-C}_4\text{H}_9$ 

## Esquema 19



XLVIII ó XLIXa

LXIV

hidrolizarse por los ácidos, se usaron condiciones sumamente suaves que asegurasen la selectividad. Las condiciones más idóneas encontradas han sido tratar gradualmente una disolución del enaminoéster XXXVI de partida en dioxano con ácido clorhídrico 0.1N. Se observó en todos los casos el consumo del ácido añadido y la formación de un precipitado del clorhidrato de la amina o del cloruro amónico. Prosiguiendo la adición gradual de ácido hasta que la acidez termine siendo persistente y no se produzca más separación de sal amónica, se consigue la transformación total de la sustancia de partida (lo cual se comprobó cromatográficamente en capa fina en todos los casos) y la formación del (o los ) producto(s). Estos últimos se aislaron de la mezcla de reacción por evaporación y recristalización o por cromatografía.

En las reacciones con los aductos XLIII de 2'-nitroestireno se produjo un sólo producto en cada caso, aislado con rendimiento del 35 al 45% (tras la recristalización), que resultó ser idéntico (p.f. y p.f. mixto, identidad de espectros de IR y movilidades cromatográficas) al producto obtenido en la reacción de adición de Michael del correspondiente acetoacetato al 2'-nitroestireno, los compuestos LXa y b descritos en el Apartado 4.1.

Cuando se partió del 3-amino-2-(1-fenil-2-nitro)-crotonato de etilo (XLIIIb) o de su N-bencil derivado (XLIIIc), los compuestos que se obtuvieron fueron, como era previsible, idénticos entre sí y al 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutirato de etilo (LXb) descrito previamente.

Las hidrólisis de los enaminoésteres XLVI ó XLVIIb

y c y XLVIII ó XLIXa tuvieron un transcurso más complejo. En el caso de los dos primeros compuestos que derivan de la misma nitroolefina, los análisis por c.c.f. de la mezcla de reacción indicaron la formación, en cada caso, de dos productos con  $R_F$  muy próximos; uno de ellos, el mayoritario y de menor  $R_F$ , tuvo igual movilidad que el correspondiente éster acetoacético, LXIIa y b, obtenido en la reacción de Michael, y se aisló cristalino en ambos casos (rendimiento 60-70%). Los productos así obtenidos se identificaron (p.f. y p.f. mixtp,  $R_F$  y espectro de IR) con los correspondientes procedentes de la adición de Michael. La dualidad de productos se puede explicar teniendo en cuenta que el aducto de partida es, como se ha indicado anteriormente (Apartado 3.2.1.), una mezcla de los dos eímeros en el C-4, y, por otra parte, en estas hidrólisis se forma un nuevo centro quiral (en el C-2 del producto), por lo que, en última instancia, se podría producir cuatro diastereoisómeros.

La hidrólisis del aducto XLVIII ó XLIXa procedente del 3,4,5,6-tetraacetoxi-D-xilo-1-nitro-1-hexeno, tuvo lugar con formación de tres productos de movilidades muy próximas según revelaron las cromatografías en capa fina. De ellos sólo se aisló, con rendimiento del 10%, uno que resultó ser un sólido cristalino de p.f. 104-108°,  $(\alpha)_\lambda -69^\circ$  en cloroformo y  $R_F$  0.30 (éter-hexano 3:1). A esta sustancia se le asignó la estructura de 2-C-acetil-4,5,6,7-tetra-O-acetil-2,3-didesoxi-3-C-nitrometilheptonato de metilo (LXIV) en el que las configuraciones de los carbonos C-2 y C-3 quedan sin determinar. Las pruebas a favor de esta estructura son las siguientes.



El análisis elemental correspondiente a la fórmula empírica  $C_{19}H_{27}NO_{13}$  de LXIV.

El espectro de UV que presenta un único máximo a 255 nm ( $\log \epsilon$  3.64) y es muy similar a los espectros de los compuestos LX, LXII y LXIII del mismo tipo, obtenidos en las adiciones de Michael de ésteres acetoacéticos a nitroolefinas (vease los Apartados 4.1 y 4.2, Tablas XIX y XXII).

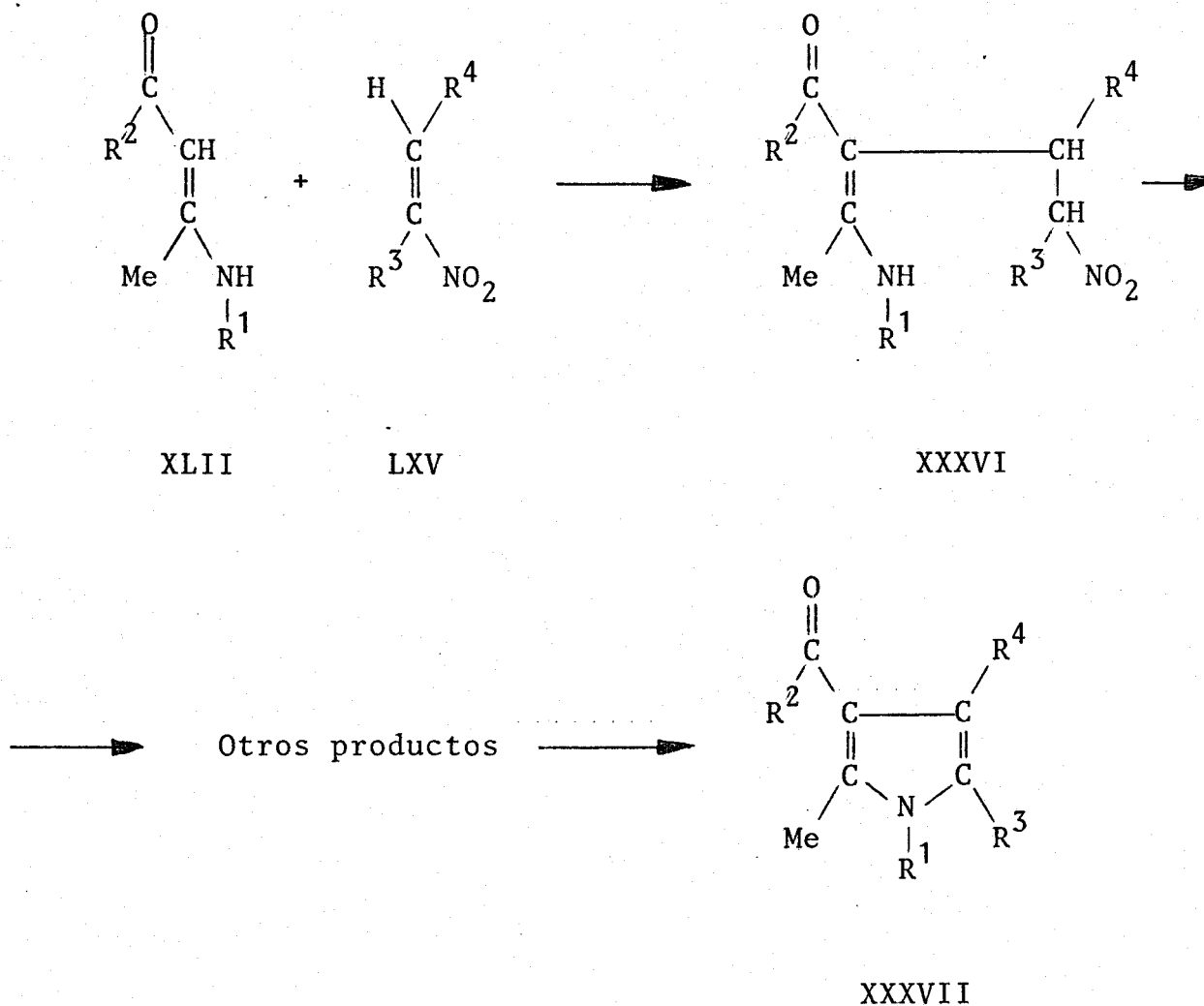
El espectro de IR que es también muy similar a los de esta clase de aductos. En efecto, este espectro (en pastilla de KBr) muestra bandas fuertes a 1752 y 1742  $\text{cm}^{-1}$  que se asignan a las bandas de tensión de las funciones ésteres acetato y  $\text{CO}_2\text{Me}$ , y una tercera banda  $\nu(\text{C}=\text{O})$  a 1710  $\text{cm}^{-1}$  atribuible a la función cetónica. En la región del doble enlace aparecen también bandas debidas a la función enólica, a 1642  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C}=\text{O}$  del éster ligado intramolecularmente) y a 1602  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C}=\text{C}$  de enol). Las bandas de tensión asimétrica y simétrica del grupo nitro aparecieron muy fuertes, a 1552 y 1380  $\text{cm}^{-1}$ ; la última engloba también, presumiblemente, la banda de flexión simétrica del grupo metilo. La región entre 3400-3470  $\text{cm}^{-1}$  muestra también una banda ancha que puede ser debida a la vibración  $\nu(\text{OH})$  del enol, presumiblemente reforzada por la absorción de humedad presente en la muestra.

## 5. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

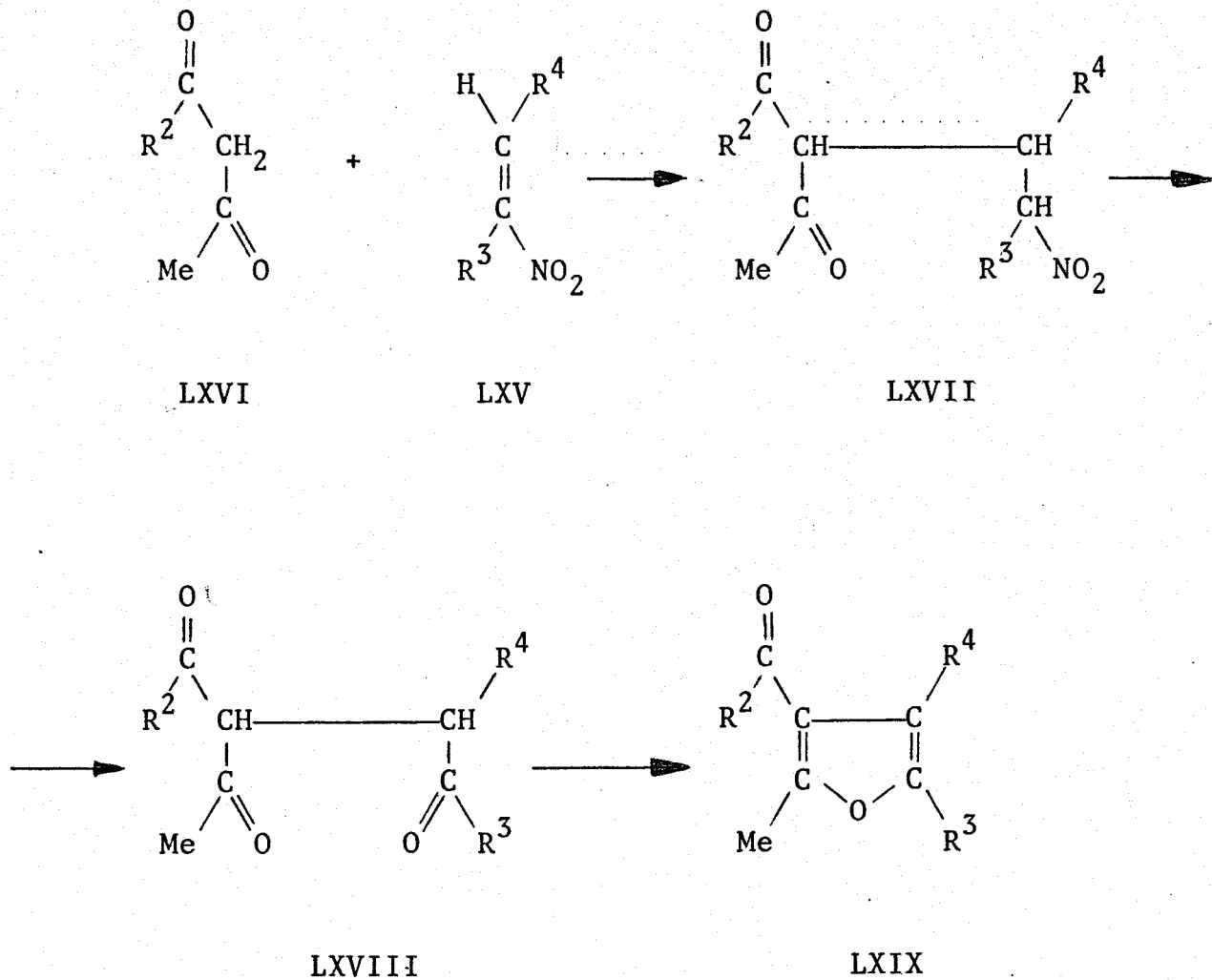
## 5. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

En los Apartados anteriores hemos estudiado dos tipos de procesos muy similares, al menos de una manera formal. Por una parte la interacción de nitroetilenos sustituidos con ésteres 3-aminocrotónicos (Esquema 20) y por otra, la de los mismos compuestos con ésteres acetoacéticos y con  $\beta$ -dicetonas (Esquema 21). Ambas reacciones tienen como primera etapa la formación del

Esquema 20



## Esquema 21



aducto tipo Michael en que se forma un éster 3-aminocrotónico 2-sustituido o un éster acetoacético o  $\beta$ -dicetona  $\alpha$ -sustituido. La estabilidad de este intermedio depende críticamente de los sustituyentes R; para determinados sustituyentes la reacción prosigue, presumiblemente a través de otros intermedios, dando ésteres 3-pirrolcarboxílicos XXXVII o 3-furoicos LXIX como productos finales estables. En el caso de los procesos del segundo tipo, hay pruebas experimentales de que, para determinado sustituyen-

tes  $R^3$ , el aducto de Michael experimenta con facilidad una reacción de Nef autocatalizada, para dar  $\gamma$ -dicetona cuya deshidratación es la que origina el furano.

A la vista de los resultados obtenidos en esta investigación y los datos existentes en la literatura, es posible definir los requerimientos estructurales de los dos tipos de reacciones y con ello determinar sus alcances y los mecanismos a través de los cuales transcurren. Los tipos de productos que se obtienen en cada caso, y sus rendimientos se indican en las Tablas XXV y XXVI, respectivamente.

Primeramente, podemos considerar la influencia del grupo  $R^1$  que solo aparece en las reacciones de la primera clase. Todos los datos existentes muestran que cuando  $R^1$  es hidrógeno la reacción se detiene en la primera etapa, en la que se forman aductos estables, cualquiera que sea el tipo de sustituyente  $R^4$  y, muy probablemente,  $R^3$ . Efectivamente, la reacción del 3-aminoacetonato de etilo con 1-nitropropeno (reacción n°1 de la Tabla XXV), llevada a cabo por Grob y Camenisch<sup>9a</sup> da un 63% del aducto XXXVI ( $R^1=R^3=H$ ,  $R^2=OEt$ ,  $R^4=Me$ ) en parte (15%) aislado como tal y en parte (48%) como su producto de hidrólisis el 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutirato de etilo (LXVII,  $R^2=OEt$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=C_6H_5$ ) (vease Apartado 2.1). Similarmente, los 2-(poliacetoxialquil)-1-nitroetilenos usados en este trabajo (reacciones n°4-7), así como el 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno, empleado en la Tesis de F. Rosado, (reacciones n°2 y 3), dan rendimientos muy altos de los aductos del mismo tipo; en estos casos se ha podido comprobar que la naturaleza del grupo alcoholilo ( $R^2 =$

OMe, OEt, OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (terciario)) del ester 3-aminocrotónico tiene muy poca influencia sobre el transcurso de la reacción. De igual manera, como hemos visto en el Apartado 3.1, el 2'-nitroestireno reacciona con los 3-aminocrotonatos de metilo y etilo (reacciones n° 8 y 9) dando rendimientos elevados del correspondiente 3-amino-2-(1-fenil-2-nitroetil)-crotonato (XXXVI, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = OMe, OEt, R<sup>4</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) que son estables y no se transforman en pirroles. En el único caso estudiado de la reacción de un 3-aminocrotonato primario con un nitroetileno  $\alpha,\beta$ -sustituido, a saber la del 3-aminocrotonato de metilo (XLII, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OMe) con 1-fenil-2-nitropropeno (LXV, R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), (reacción n°10) se produjo una mezcla de productos, no aislados ni identificados, pero algunos de ellos con reacciones coloreadas de pirrol; es posible que los sustituyentes R<sup>3</sup> alquílicos sean capaces de hacer susceptibles a estos intermedios de ciclarse a derivados pirrólicos tetrasustituidos, pero esto es un punto que requiere posterior investigación.

Cuando el sustituyente R<sup>1</sup> es alquílico (metilo, isopropilo, n-butilo) los aductos XXXVI intermedios son inestables y ciclan con mayor o menor facilidad a pirrol según sean los sustituyentes R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> de la nitroolefina LXV. Si el grupo R<sup>4</sup> es también alquílico (metilo) y R<sup>3</sup> es hidrógeno (reacción n°11 y 12), la reacción de ciclación del aducto es tan rápida que éste intermedio no se consigue aislar y el producto que se obtiene directamente del 3-(alquilamino)-crotonato de etilo y la nitroolefina (1-nitropropeno) es el ester pirrólico. Para grupos R<sup>4</sup> alquílicos con sustituyentes electronegativos tales como los

grupos poliacetoxialquílico,  $-(\text{CHOAc})_n-\text{CH}_2\text{OAc}$  (reacciones n°13 y 14), la estabilidad del aducto es algo mayor de tal manera que se pueden detectar cromatográficamente y aislar con facilidad, obteniéndose ordinariamente en mezcla con el correspondiente pirrol en los cuales se transforman en la calefacción prolongada en metanol. Curiosamente, la configuración de la cadena polialcohólica también parece influir en la estabilidad del aducto que, cuando  $n=4$ , es mayor para la configuración D-galacto que para la D-gluco, como se deduce comparando los resultados de F. Rosado<sup>11</sup> (reacción n°13), que solo lograba obtener los aductos (con cadena D-gluco-pentaacetoxipentífica) operando en disolventes apróticos (éter, acetonitrilo), con los nuestros (reacción n°14), usando compuestos de configuración D-galacto, en que los aductos se producen y aislan con notable facilidad tanto en acetonitrilo como en metanol. La ciclación de estos últimos aductos requiere tiempos de reacción más largos y condiciones más drásticas, y los pirroles se aislan con rendimientos menores.

Los sustituyentes  $\text{R}^1$  de tipo bencílico (bencilo, veratrilo), (reacciones n°15 a 20) también hacen los aductos más estables en relación con los grupos alquílicos sencillos. Así, Grob y Schad<sup>9b</sup> lograron aislar este intermedio en la reacción de 3-(bencilamino)-crotonato de etilo con 1-nitropropeno (reacción n°15) no habiéndolo conseguido, como se ha indicado antes, con los grupos  $\text{R}^1$  metilo e isopropilo. También las reacciones con 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-1-nitro-1-heptenos con ésteres 3-(bencilamino)- y 3-(veratrilamino)-crotónicos (reacciones n°16 a 20) dan aductos más estables que el 3-(n-butilamino)-crotonato de etilo, aislandose estos aductos con buenos rendimientos cuan-

do las reacciones se llevan a cabo en disolventes apróticos en el caso de los compuestos de configuración D-gluco e incluso en metanol en el compuesto ensayado con configuración D-galacto. El bajo rendimiento (20%) de aducto conseguido en el caso (reacción n°20) de la reacción del 3-(veratrilamino)-crotonato de etilo con el 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno hay que atribuirlo, en gran parte, a la dificultad con que esta sustancia (siruposa) se purifica, más bien que a su inestabilidad.

La combinación de un sustituyente  $R^1$  bencílico con  $R^4$  aromático y  $R^3 = H$  (reacción 21) permite obtener aductos bastante estables con rendimientos bajos, pero en la reacción se producen otros productos no identificados algunos con reacción de pirrol. Si además,  $R^3 = Me$  (reacción n°22) el único producto detectado cromatográficamente y aislado es el pirrol.

En relación con la posible influencia del sustituyente  $R^2$ , que se presenta en los dos tipos de reacciones, los datos de que disponemos son más escasos. En las reacciones del primer tipo (Esquema 20), solo se han ensayado hasta la fecha ésteres 3-aminocrotónicos (XLII,  $R^2 = OR$ ) que solo variaban en el grupo alcoholo R (Me, Et, ter-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), y de los datos consignados en la Tabla XXV se deduce que la naturaleza de este grupo no influye en el tipo (aducto o pirrol) de producto y no muy apreciablemente en los rendimientos.

Las reacciones del segundo tipo (Esquema 21) han sido ensayadas tanto con  $\beta$ -cetoésteres como con  $\beta$ -dicetonas (Tabla XXVI). En el primer caso ( $R^2 = OMe$  ó  $OEt$ ) se han ensayado tipos de sustituyentes  $R^3$  y  $R^4$  análogos a los usados con los 3-ami-



nocrotonatos. Los resultados indican que, cuando  $R^3$  es hidrógeno (reacciones n°1 a 6) el producto final es el aducto, tanto si  $R^4$  es alquilo (Me, reacción n°1) como si es un grupo pentaacetoxipentilo  $((\text{CHOAc})_4-\text{CH}_2\text{OAc})$  de cualquier configuración (reacciones n°2 a 4) o fenilo (reacciones n°5 y 6). Por el contrario si  $R^3$  es alquilo ( $R^3 = \text{Me}$  o  $\text{Et}$ ) (reacciones n°7 a 10), la reacción es mucho más compleja: los aductos LXVII son inestables, transformándose los correspondientes ácidos nitrónicos, mediante una reacción de Nef autocatalizada, en las  $\gamma$ -dicetonas, aisladas y caracterizadas en algunos casos (reacción n°7), y éstas en los furanos LXIX.

Los dos únicos casos de  $\beta$ -dicetonas acíclicas ensayadas (reacciones n°11 y 12) solo se han hecho reaccionar con el 2'-nitroestireno, dando buenos rendimientos de los productos de adición LXVII aparentemente estables.

Los datos anteriores permiten razonablemente sentar las siguientes reglas:

1) En las dos clases de reacciones, los sustituyentes  $R^4$  y, especialmente  $R^3$ , que actúan cediendo electrones al esqueleto carbonado que formará el ciclo, desestabilizan el aducto facilitando la formación del heterociclo y, en el caso de los aductos de  $\beta$ -cetoésteres, facilitan también la reacción de Nef.

2) En el caso de las reacciones con 3-aminocrotonatos, los sustituyentes  $R^1$  que ceden electrones al sistema crotonoide, desestabilizan el aducto y facilitan la formación del pirrol, y como corolario de estas dos reglas:

3) Una gran afluencia de electrones hacia el sistema de átomos que va a constituir el ciclo facilita la formación de éste.

Las reglas anteriores deberían ser verificadas estudiando el efecto de sustituyentes no usados hasta ahora: por ejemplo,  $R^1$  arilo u otros grupos que retiren electrones del grupo amino; cambio del grupo metilo del éster crotónico por hidrógeno (o sea, uso de 3-aminoacrilatos) o por grupos atractores o donadores de electrones ( $C_6H_5$ , ter-butilo); uso de  $R^2$ = alquilo en ambas reacciones (enaminas, diversas  $\beta$ -dicetonas), e incluso la sustitución del grupo  $R^2-C=O$  por grupos bien donadores o aceptores de protones (alquílico, fenílico); igualmente, uso de sustituyentes  $R^3$  que sean más efectivos suministrando electrones que el metilo (usado hasta ahora) o bien que retiren electrones (fenilo, nitrofenilo).

En las reacciones con compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos (Esquema 21), el efecto aparentemente crítico del sustituyente  $R^3$  alquílico para que la reacción de Nef del aducto ocurra, se puede explicar si se considera que esta reacción tiene lugar<sup>32</sup> sobre el ácido nitrónico C (Esquema 22) del aducto (no sobre la correspondiente forma nitro C'), y esta forma tautómera es más estable<sup>33</sup> en los nitrocompuestos secundarios ( $R^3$ = alquilo) que en los primarios ( $R^3$ = H); en ambos casos, la forma ácido nitrónico quedará estabilizada por el enlace de hidrógeno intramolecular que se forma con el grupo cetónico (fórmula C). La subsiguiente reacción de Nef, sin concurso de ácido añadido, se puede explicar como se indica en el Esquema 22. Una molécula de C

puede actuar como catalizador ácido de una segunda molécula, dando el ácido conjugado D del ácido nitrónico que, siguiendo ya la secuencia mecanística de la reacción de Nef<sup>32</sup>, es atacado, por un mol de agua, en el carbono deficiente de electrones del enlace  $C=\overset{+}{N}$ , originando el aducto E de ácido hiponitroso a la cetona F producto final en la cual se descompone.

La reacción de formación de pirroles ha sido formulada por Grob y colaboradores<sup>9</sup> como un desplazamiento nucleofílico del grupo nitro por el grupo amino en el aducto intermedio y la posterior deshidrogenación de la pirrolina así formada (vease Esquema 5, Apartado 2.1). Los puntos débiles de esta hipótesis han sido señalados por los propios autores: no existen antecedentes de reacciones de sustitución de grupo nitro unido a carbono alifático y, por otra parte, la deshidrogenación del anillo de pirrolina a pirrol (quizás por el ácido nitroso producido) tampoco tiene antecedentes. En el medio de reacción, por otra parte, no se logra detectar la presencia de ácido nitroso.

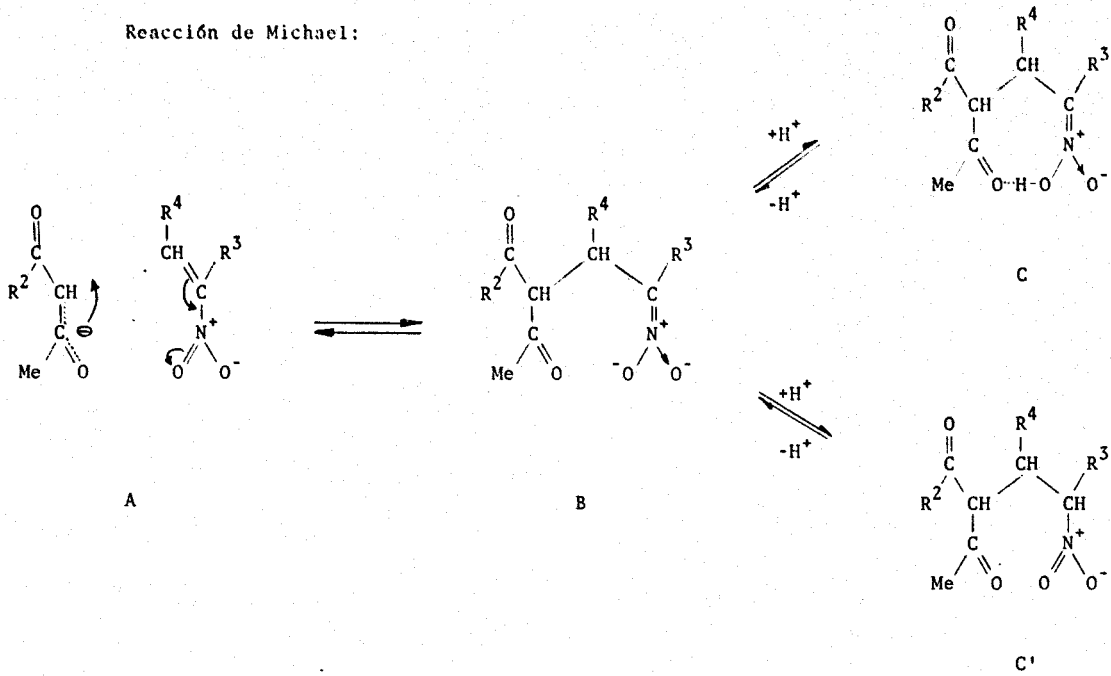
Sobre la base de la similitud de los requerimientos estructurales de los dos tipos de procesos estudiados, se puede considerar otro mecanismo que tendría como etapa fundamental una reacción de amonólisis (en contraposición a la de hidrólisis de la reacción de Nef) del enlace  $C=\overset{+}{N}$  (Esquema 23). El aducto XXXVI tipo Michael del éster 3-aminocrotónico y la nitroolefina podría, en pequeña proporción, cuya cuantía dependería del grupo  $R^1$ , existir en la forma tautómera (A) de ácido nitrónico. Una molécula de este tautómero podría experimentar, por la acción catalítica de una segunda molécula del mismo, una reacción similar a la de

Nef: primeramente se formaría el ácido conjugado (B) del ácido nitrónico en que existe un enlace  $C=\overset{+}{N}$  fuertemente polarizado. El ataque del carbono deficiente de electrones de este enlace por el grupo amino del sistema crotonoide (similar al ataque por el agua en la reacción de Nef) daría lugar al nitroso derivado (C) del pirrol que perdería, similarmente a como ocurre en la reacción de Nef, los elementos del ácido hiponitroso ( $N_2O_2H_2$ ), dando el ácido conjugado (D) del pirrol final XXXVII.

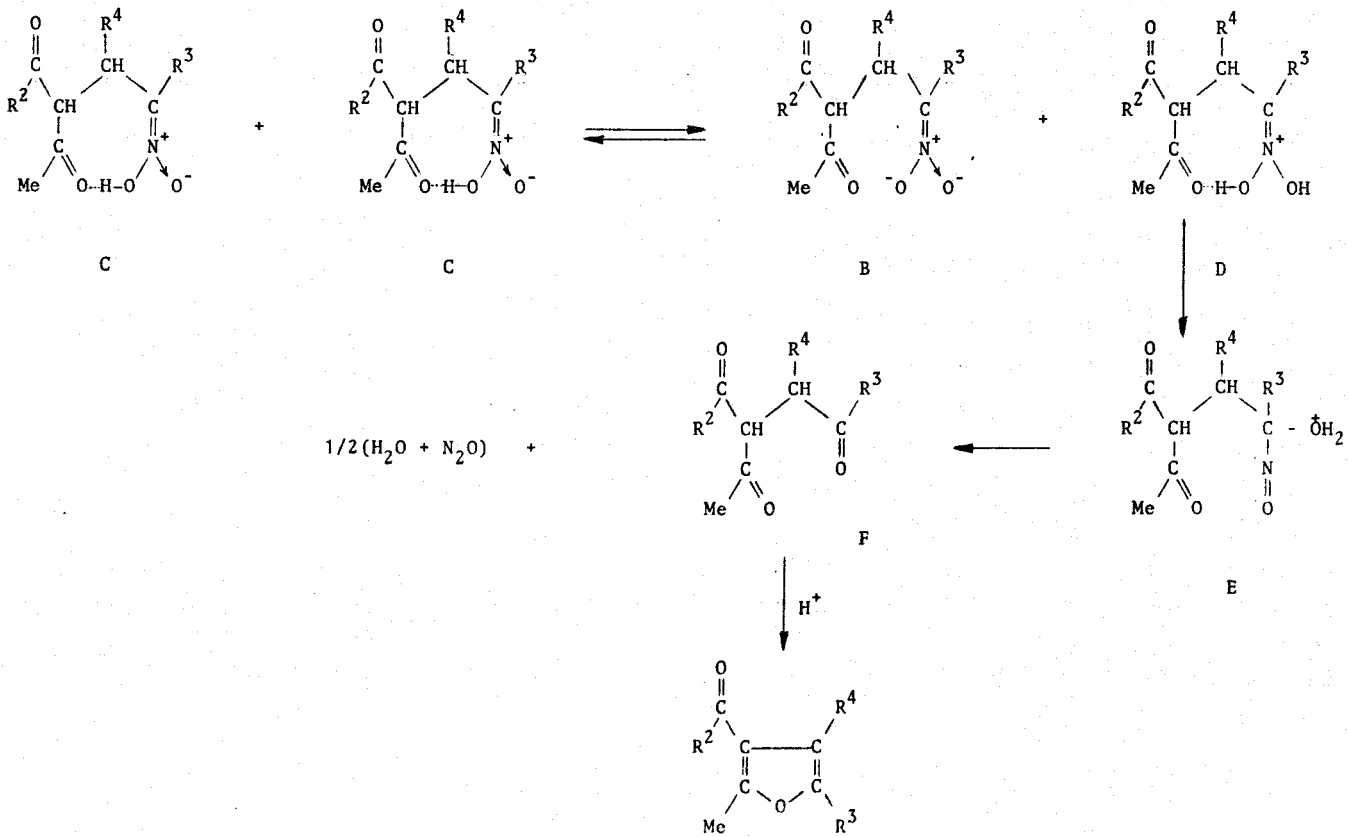
El mecanismo anterior explicaría el efecto del sustituyente  $R^1$  alquílico (o bencílico) facilitando la reacción, dado que los ésteres 3-(alquilamino)-crotónicos existen parcialmente en la forma (E) no quelatada, especialmente en disolventes polares, mientras que los ésteres 3-aminocrotónicos con grupo amino primario existen exclusivamente en la forma (Z), cualquiera que sea la polaridad del medio. Parece plausible que la forma (E) del aducto favorezca la formación del ácido nitrónico (A) al permitir, como en el caso de los compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos análogamente constituidos (C, Esquema 22), la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre la función  $=N \begin{matrix} \swarrow O \\ \searrow OH \end{matrix}$  y el grupo amino o imino de la porción de éster 3-aminocrotónico.

Esquema 22

Reacción de Michael:



Reacción de Nef:



Esquema 23

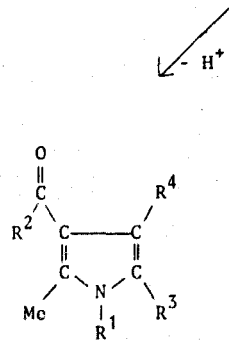
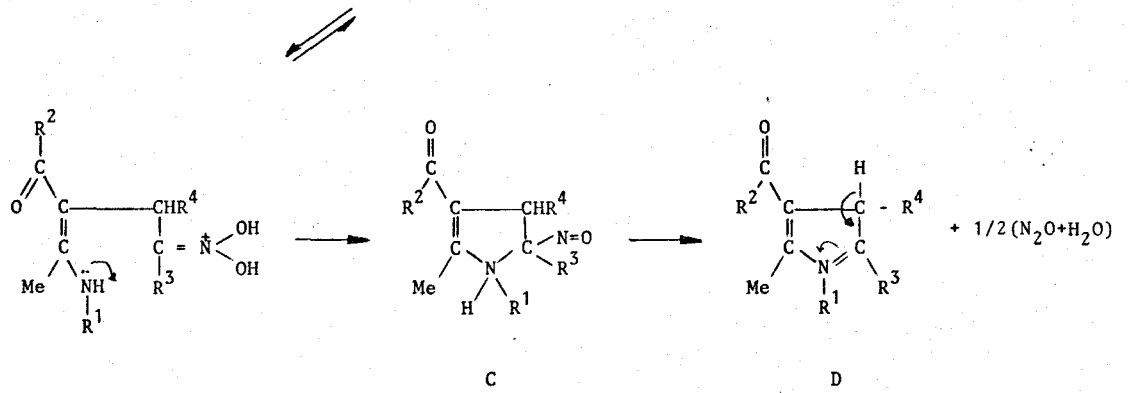
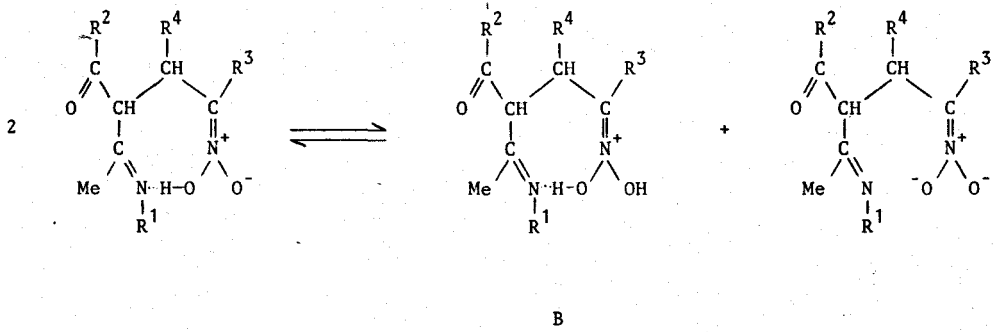
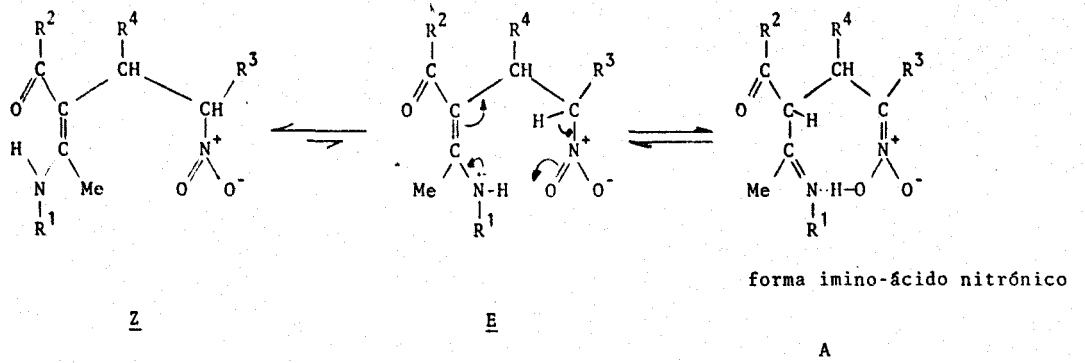


TABLA XXV

Reacción n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Aducto XXXVI (%)	Pirrol XXXVII (%)	Referen- cia
1	H	OEt	H	Me	63 <sup>a</sup>	-	9a
2	H	OMe	H	(CHOAc) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> OAc (D-glucó)	24-55 <sup>b</sup>	-	11
3	H	OEt	H	(CHOAc) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> OAc (D-glucó)	60 <sup>b</sup>	-	11
4	H	OMe	H	(CHOAc) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> OAc (D-galacto)	40 <sup>b</sup>	-	Esta Tesis Aptdo. 3.2
5	H	OEt	H	(CHOAc) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> OAc (D-galacto)	70 <sup>b</sup>	-	Esta Tesis Aptdo. 3.2
6	H	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (ter)	H	(CHOAc) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> OAc (D-galacto)	80 <sup>b</sup>	-	Esta Tesis Aptdo. 3.2
7	H	OMe	H	(CHOAc) <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> OAc (D-xilo)	50 <sup>b</sup>	-	Esta Tesis Aptdo. 3.2
8	H	OMe	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	85 <sup>d</sup>	-	Esta Tesis
9	H	OEt	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60 <sup>d</sup>	-	Aptdo. 3.1
10	H	OMe	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	e	e	Aptdo. 3.1
11	Me	OEt	H	Me	-	70 <sup>d</sup>	9a
12	sec-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	OEt	H	Me	-	54 <sup>d</sup>	9a
13	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	OEt	H	(CHOAc) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> OAc (D-glucó)	87 <sup>d</sup> -73 <sup>g</sup>	27 <sup>c,e</sup>	11
14	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	OEt	H	(CHOAc) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> OAc (D-galacto)	50 <sup>b</sup>	30 <sup>e,f</sup>	Esta Tesis Aptdo. 3.2
15	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OEt	H	Me	74 <sup>g</sup>	70 <sup>b,c</sup>	9b
16	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OMe	H	(CHOAc) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> OAc (D-glucó)	92 <sup>d</sup> -81 <sup>g</sup>	40 <sup>c,f</sup>	11
17	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OEt	H	(CHOAc) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> OAc (D-glucó)	79 <sup>d</sup> -76 <sup>g</sup>	33 <sup>c,f</sup>	11
18	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OEt	H	(CHOAc) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> OAc (D-galacto)	60 <sup>b</sup>	10 <sup>f</sup>	Esta Tesis Aptdo. 3.2
19	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OMe) <sub>2</sub>	OEt	H	(CHOAc) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> OAc (D-glucó)	92 <sup>c</sup>	30 <sup>h</sup>	11
20	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OMe) <sub>2</sub>	OEt	H	(CHOAc) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> OAc (D-galacto)	20 <sup>b</sup>	25 <sup>f,g</sup>	Esta Tesis Aptdo. 3.2
21	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OEt	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	78 <sup>d</sup>	-	Esta Tesis
22	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OEt	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	75 <sup>b</sup>	Aptdo. 3.1

<sup>a</sup> En etanol. <sup>b</sup> En metanol. <sup>c</sup> En etanol 96%. <sup>d</sup> En éter. <sup>e</sup> Se produce una mezcla que contiene sustancias con reacciones coloreadas de pirrol. <sup>f</sup> Purificación por cromatografía en columna. <sup>g</sup> En acetonitrilo. <sup>h</sup> En etanol 96% en caliente.

TABLA XXVI

Rendimientos de productos en las reacciones de  $\beta$ -cetoesteres y  $\beta$ -dicetonas con nitroolefinas

Reacción n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Aducto LXVII(%)	$\gamma$ -Dicetona LXVIII(%)	Furano LXIX(%)	Referencia
1	OEt	H	Me	31 <sup>a</sup>	-	-	9a
2	OMe	H	(CHOAc) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> OAc( <u>D-gluco</u> )	12			11
3	OEt	H	(CHOAc) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> OAc( <u>D-galacto</u> )	20 <sup>f</sup>			Esta Tesis, Apto 4.2
4	OCMe <sub>3</sub>	H	(CHOAc) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> OAc( <u>D-galacto</u> )	70 <sup>f</sup>			Esta Tesis, Apto 4.2
5	OMe	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	78 <sup>a</sup>			Esta Tesis, Apto 4.1
6	OEt	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	73 <sup>a</sup>			Esta Tesis, Apto 4.1
7	OEt	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	76 <sup>a,c</sup>	17 <sup>d</sup>	76 <sup>d</sup> -84 <sup>e</sup>	12a
8	OEt	Et	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	78 <sup>a,c</sup>		82 <sup>d</sup>	12a
9	OEt		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	45 <sup>a,c</sup>	g	86	12b
10	OEt		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	70 <sup>a,c</sup>		59	12b
11	Me	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	77			13-14
12	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	86			

<sup>a</sup> En éter. <sup>b</sup> En benceno. <sup>c</sup> Aislado como ácido nítrico. <sup>d</sup> A partir del aducto LXVII, aislado como mezcla de los dos racematos. <sup>e</sup> A partir de la dicetona LXVIII. <sup>f</sup> En etanol. <sup>g</sup> No aislado.



## 6. PARTE EXPERIMENTAL

## 6.1 Métodos generales.

Las evaporaciones de disolventes se realizaron a temperaturas inferiores a 50 °C, a presiones comprendidas entre 10 y 25 mm de Hg.

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato Electrothermal Engineering Limited, estan sin corregir y se refieren a muestras secadas sobre  $\text{CaCl}_2$  a vacio.

### Rotaciones ópticas

Se midieron en un polarímetro automático 143C Bendix - NPL empleando luz verde de mercurio ( $\lambda$  5461 Å).

Se utiliza como símbolo para el poder rotatorio específico, la expresión:  $(\alpha)_{\lambda}^{t^{\circ}}$

### Espectros de absorción en el U.V.

Se tomaron en espectrofotómetros Unicam SP 8000 y SP 800.

Se usaron disoluciones en agua, etanol absoluto y etanol del 95% para espectroscopia (Merck), de concentraciones de  $10^{-4}$  y  $5 \times 10^{-5}$  moles/litro.

### Espectros de absorción en el I.R.

Se registraron en espectrofotómetros Perkin-Elmer 534 y 621.

Las muestras sólidas se pulverizaron bien y se dispersaron en KBr sólido (pastilla) o, en algunos casos, se suspendieron en Nujol, empleando concentraciones de 5-6 mg de sólido por gota de Nujol.

Para los espectros en disolución se utilizó cloro-

formo, cloroformo-d y tetracloruro de carbono, siendo las concentraciones de 0,5 a 1% y compensándose la absorción del disolvente.

En los espectros en Nujol y en disolución se emplearon celdas de NaCl, siendo en los espectros en disolución el camino óptico 0,1 o 1 mm.

Se dan los valores de los números de onda ( $\nu$ ) en  $\text{cm}^{-1}$ , indicándose la intensidad de las bandas de absorción con las abreviaturas: d (débil), m (media), f (fuerte), h (hombro) y a (ancha).

#### Espectros de R.M.N.

Se hicieron en disoluciones de cloroformo-d ó dimetilsulfóxido (DMSO) en espectrómetros Perkin-Elmer R-12 B (60 MHz) y Perkin-Elmer R-32 (90 MHz).

Se utilizó tetrametilsilano ( $\tau$  10) como referencia interna. Los valores de  $\delta$  se dan en ppm.

#### Cromatografía en capa fina (c.c.f.)

Se empleó este método con carácter analítico cualitativo, siguiendo la técnica de Stahl y col.<sup>24</sup>

Las sustancias que absorben en el U.V. se detectaron con una lámpara Uvatom con máxima a 254 nm. Otras veces se revelaron las placas pulverizándolas con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 50% o con reactivo de Ehrlich, calentando las placas durante unos minutos sobre un calentador eléctrico a 150-200 °C.

Se usaron capas de 0,25 mm de Silica-Gel HF<sub>254</sub> (Merck)

Como eluyentes se emplearon las siguientes mezclas:

benceno - acetato de etilo	24:1 (eluy. <u>a</u> )
éter - hexano	7:1 (eluy. <u>b</u> )
éter - hexano	3:1 (eluy. <u>c</u> )
cloroformo - metanol	7:1 (eluy. <u>d</u> )
éter - hexano	1:1 (eluy. <u>e</u> )

### Cromatografía en columna

Se usó este procedimiento con fines preparativos, siguiendo la técnica usual y empleando como relleno gel de sílice Merck, como fase móvil se utilizaron diferentes mezclas de éter-hexano.

### Valoración oxidativa con metaperiodato sódico de compuestos con cadena polihidroxílica.

Se pesó exactamente una cantidad próxima a 10 mg del producto polihidroxílico, se disolvió en 10 ml de agua destilada, y a ésta disolución se añadieron 10 ml de metaperiodato sódico 0,1 N. Después de dejar estar en la oscuridad durante una hora, se adicionó una pequeña cantidad de bicarbonato sódico para mantener un pH debilmente alcalino, y se agregaron 2 ml de disolución al 10% de ioduro potásico. Se dejó estar la mezcla bien tapada durante cinco minutos y se valoró el iodo liberado con disolución 0,1 N de arsenito sódico. Se realizó un ensayo en blanco en las mismas condiciones. El equivalente se halló por la fórmula siguiente:

$$\text{Eq (encontrado)} = \frac{m}{(V_2 - V_1)N}$$

donde  $m$  es el peso en mg de la sustancia polihidroxílica,  $V_2$  y  $V_1$  los volúmenes de la disolución de arsenito consumidos por el blanco y por el problema, respectivamente, y  $N$  la normalidad exacta del arsenito. El equivalente de reducción calculado para una sustancia con  $n$  hidroxilos contiguos es:

$$\text{Eq (calculado)} = \frac{M}{2 (n - 1)}$$

donde  $M$  es el peso molecular.

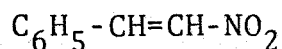
## 6.2 Materias primas

Sustancias comerciales.

Acetilacetona (Schudhardt).  
 Acetoacetato de metilo (Fluka).  
 Acetoacetato de etilo (Merck).  
 Acetoacetato de ter-butilo (Fluka).  
D-Galactosa anhidra (Schuchardt).  
D-Xilosa anhidra (Schuchardt).  
 Nitrometano (Merck).  
 Bencilamina (Merck-Schuchardt).  
 Veratrilamina (Merck).  
N-Butilamina (Merck).  
 Trietilamina (Merck).  
N,N-dimetilformamida (Carlo Erba).  
 Metaperiodato sódico (Merck).  
 Dioxano (Mallinckrodt).

Sustancias preparadas según procedimientos descritos en la literatura.

$\omega$ -Nitroestireno<sup>23</sup>



A un matraz de boca ancha, colocado dentro de una mezcla de hielo y sal, se le adapta un agitador mecánico, un termómetro y un embudo de separación. Dentro de él se colocan 305 g. (5 moles) de nitrometano, 530 g. (5 moles) de benzaldehído y 1000 ml de alcohol metílico. Se vierte al embudo una solución de



hidróxido sódico (que preparamos disolviendo 210 g., 5.25 moles de hidróxido sódico en aproximadamente igual volumen de agua y posterior enfriamiento y dilución hasta 500 ml con hielo y agua) y desde él se añade con agitación a la mezcla de nitrometano y benzaldehído, sin que la temperatura sobrepase los 10-15°C.

Durante la adición del álcali, se forma un precipitado blanco voluminoso y la mezcla llega a ser tan espesa que dificulta la agitación, es conveniente por esto añadir entonces 100 ml de alcohol metílico.

A continuación se deja estar 15 minutos, y entonces se añaden de 3 a 3.5 l. de agua fría y hielo picado, con lo que la masa pastosa se convierte en una solución clara.

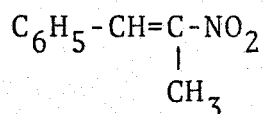
En un recipiente de mezcla de unos 15 l. se coloca una disolución de ácido clorhídrico (preparada disolviendo 1000 ml de ácido clorhídrico concentrado en 1500 ml de agua) y se hace caer sobre ella la mezcla de reacción desde un embudo de separación a una velocidad tal que la corriente rompa en gotas. Tan pronto como la solución alcalina entra en contacto con el ácido se separa una masa cristalina, amarillo pálido, que al detener la agitación se deposita en el fondo. La mayor parte de la capa de líquido turbio que sobrenada se decanta y el resto se filtra con succión. El producto sólido se lava con agua hasta liberarlo de cloruros.

El producto cristalino contiene aún una pequeña cantidad de agua, de la cual se separa sumergiéndolo en un baño de agua caliente de forma que el sólido funda y se formen dos

capas: la inferior de nitroestireno, y la superior de agua.

El producto obtenido se purifica por recristalización en etanol (420 ml) y así resultan 600-620 g. (80-83%) de  $\omega$ -nitroestireno, p.f. 55-56°C (lit. 57-58°C).

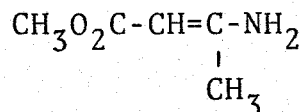
1-fenil-2-nitropropeno<sup>25</sup>



106 g. (1 mol) de benzaldehído, 75 g. (1mol) de nitroetano, 5 ml. de n-butilamina y 100 ml. de etanol absoluto, se mezclaron y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante ocho horas en un matraz de 1000 ml.

Al enfriar el contenido, se formó inmediatamente una masa cristalina amarilla, la cual se recristalizó de etanol absoluto dando 105 g. de 1-fenil-2-nitropropeno p.f. 65°C (conversión 64% del teórico, rendimiento 86,5%).

3-aminocrotonato de metilo<sup>26</sup>

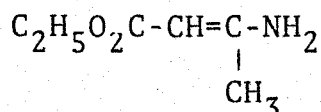


A 100 ml. (0,86 mol) de acetoacetato de metilo se añaden 200 ml. de una solución concentrada de amoníaco en etanol (100 ml, de amoníaco de densidad 0.88 en 100 ml. de etanol) y la mezcla se deja a temperatura ambiente. Unos días más tarde se

forma un precipitado blanco que se filtra y una vez seco tiene un p.f. 76-80°C.

Se recristaliza de etanol-agua (1:1) y entonces su p.f. es 80-82°C. Una nueva recristalización de metanol dió un p.f. 84-85°C, coincidiendo con el de la literatura.

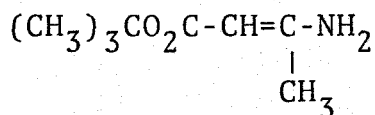
3-aminocrotonato de etilo<sup>27</sup>



Se pasa una corriente de amoniaco a través de 250g. de acetoacetato de etilo durante 5 horas, manteniendo la temperatura a 30-35°C.

La mezcla de reacción forma dos capas: la inferior (agua producida en la reacción) se separa en un embudo de decantación y la superior, capa orgánica, se diluye en éter, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se destila a presión reducida. Tras destilar el éter, así como la fracción intermedia, se recoge la fracción que sale a 110-112°C a 23 mm. de Hg, que corresponde al 3-aminocrotonato de etilo.  $R_F$  0.70 (éter-éter de petróleo 7:1).

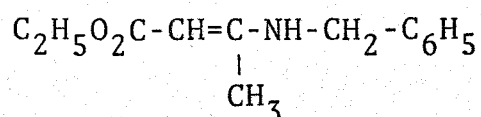
3-aminocrotonato de ter-butilo<sup>28</sup>



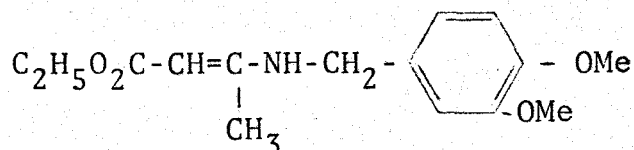
A 136 ml (0.86 moles) de acetoacetato de ter-buti-

lo se añadieron 200 ml. de una solución concentrada de amoniaco en etanol (100 ml. de amoniaco de densidad 0.88 y 100 ml de etanol) y la mezcla se dejó a temperatura ambiente. Unos días más tarde se separaron las dos capas formadas en un embudo de decantación. El etanol y excesos de reactivos se eliminaron de la fracción orgánica a vacío, volviendo a aparecer dos capas, la superior orgánica, se destiló a presión reducida (0.8 mm) recogiendo la fracción de p.e. 64-66°C. Se rectificó a 0.6 mm. recogiendo el aminocrotonato de t-butilo entre 63-64°C. Es un sólido de p.f. 38-40 °C.

3-(bencilamino)-crotonato de etilo<sup>29</sup>

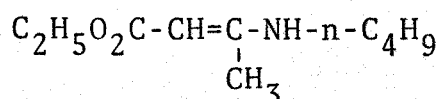


A una solución enfriada a -5°C de 19.5 g. (19 ml, 0.15 moles) de acetoacetato de etilo en 50 g. (70 ml) de éter puro se agregaron gota a gota y con agitación 16 g. (16 ml, 0.15 moles) de bencilamina. El líquido cuaja poco a poco en una masa de agujas finas. Dejándolo estar aproximadamente una hora, se deshacen estas agujas y en su lugar aparecen cristales más compactos, que llenan la mitad del volumen del líquido original, obteniéndose de esta forma 12.3 g. del compuesto de p.f. 72-75°C. Recristalizado de una mezcla de éter-éter de petróleo 2:1, se obtuvieron 10.5 g. de trans-3-(bencilamino)-crotonato de etilo, p.f. 79-80°C.

3-(veratrilamino)-crotonato de etilo<sup>11</sup>

A una solución enfriada de 13.1 g. (0.1 mol) de acetoacetato de etilo en 46 ml. de éter puro (la reacción también transcurrió con aproximadamente la cuarta parte de la cantidad de éter), se agregaron gota a gota y agitando, a  $-5^\circ\text{C}$ , 16.72 g. (0.1 mol) de veratrilamina.

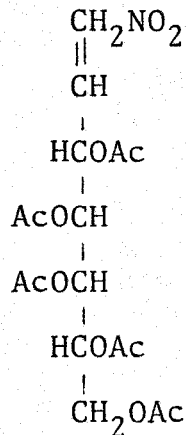
Terminada la adición se dejó estar a la temperatura ambiente durante dos horas y pasadas estas se depositó el matraz en la nevera. A las 24 horas, el líquido mezcla de reacción cuajó en una masa blanca que filtrada y lavada con éter frío dió 6.67 g. del producto. Rendimiento 95.6%, p.f.  $60-66^\circ\text{C}$ . Recristalizado de éter (50 ml) dio un p.f.  $65-66^\circ\text{C}$ . Nueva recristalización de éter-hexano 1:1, dio p.f.  $66-67^\circ\text{C}$ .

3-(n-butilamino)crotonato de etilo<sup>31</sup>

Se mezclaron 73 g. de n-butilamina (1 mol) y 130 g. (1 mol) de acetoacetato de etilo, dejándose a temperatura ambiente durante 30 días. Se separaron las dos capas formadas en la mezcla de reacción en un embudo de decantación y la superior, orgánica, se destiló a presión reducida (0.4 mm.) recogiendo la

fracción de p.e. 67-68°C. Se rectificó a 0.5 mm., recogiendo el 3-(n-butilamino)-crotonato de etilo entre 69-71°C.

3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno.<sup>6</sup>

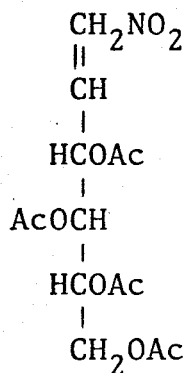


A una suspensión de D-galactosa (25 gr.) en metanol absoluto (50 ml.) y nitrometano (65.5 ml) se añade una solución de metóxido de sodio (6.5 gr de sodio en 150 ml de metanol) y se agita mecánicamente durante 24 h. Al cabo de este tiempo la mezcla se enfría a -20°C, el precipitado formado de las sales sódicas de los nitroheptitoles se sepsra por filtración y se lava con metanol enfriado, éter etílico y éter de petróleo. Estas sales se disuelven en agua a 0 °C ( 250 ml) y la solución se desioniza con Amberlita IR- 120 H<sup>+</sup>. Al concentrar a presión reducida se obtiene el 1-desoxi-1-nitro-D-glicero-L-mano-heptitol monohidratado (8 g). Recristalizado en agua, p.f. 165-166°

Las aguas madres se concentran a sequedad y el residuo se cristaliza en etanol, obteniendose el 1-desoxi-1-nitro-D-glicero-L-gluco-heptitol (4g.). Recristalizado en etanol del 90%, p.f. 152-153°

Los hexaacetatos de estos nitroheptitales se obtienen por acetilación con anhídrido acético enfriado a 0° y unas gotas de ácido sulfúrico, dejando estar la mezcla de reacción 2 horas a temperatura ambiente. Se aíslan por precipitación en agua enfriada a 0° y se cristalizan en etanol. El 2,3,4,5,6,7-hexaacetoxi-1-desoxi-1-nitro-D-glicero-L-mano-heptitol tiene p.f. 144-145°. Una disolución de este compuesto (10 g) en benceno (250 ml) se calienta a reflujo durante 90 minutos con bicarbonato sódico (10 g). Transcurrido este tiempo se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida, obteniéndose el 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno (7.3 g). Cristalizado de etanol, p.f. 191-192°.

3,4,5,6-tetraacetoxi-D-xilo-1-nitro-1-hexeno<sup>30</sup>



Una suspensión de 25 g. de D-xilosa en 50 ml. de metanol seco y 90 ml. de nitrometano, colocada en un matraz de 500 ml. cerrado con un tubo seco, se trata con una solución de 5.3 g. de sódio en 180 ml. de metanol. La mezcla se mantiene en agitación, a 20-25°, durante 20 horas. Al cabo de este tiempo se le añaden 150 ml. de éter al precipitado sódico de los aci-nitro-

hexitales, que se filtra y se lava a continuación con un poco de metanol frío.

El producto recogido se disuelve en 250 ml. de agua fría y se pasa la solución a través de una columna de resina ( $H^+$ ) (230 ml de resina), y se concentra el eluyente bajo presión reducida, a temperatura inferior a  $40^\circ$ . El residuo se disuelve en 100 ml. de etanol absoluto y se concentra de nuevo., dando un sirupo (aprox. 23 g.). Este se trata con 250 ml. de anhídrido acético y 2-3 gotas de ácido sulfúrico conc. (enfriando si es preciso). Cuando se ha disuelto todo se calienta durante 2 horas sobre un baño de agua hirviendo.

La reacción enfriada, se vierte sobre 1.5 l. de hielo-agua y se mantiene una noche a  $2^\circ$ . Se decanta el líquido que sobrenada y al producto precipitado se enjuaga con un poco de agua fría y a continuación se disuelve en 200 ml. de cloroformo. Esta solución se lava con dos porciones de 100 ml. de agua y se seca después sobre sulfato sódico anhidro, y se concentra a sirupo (aprox. 45 g.).

El sirupo se disuelve en 600 ml. de benceno, y la solución se calienta a reflujo con 45 g. de bicarbonato sódico durante 3 horas. La mezcla enfriada se filtra y el filtrado se concentra a sirupo, el cual disolvemos en un mínimo de etanol caliente y tratamos con 5 g. de carbón Darco G-60 para decolorarlo.

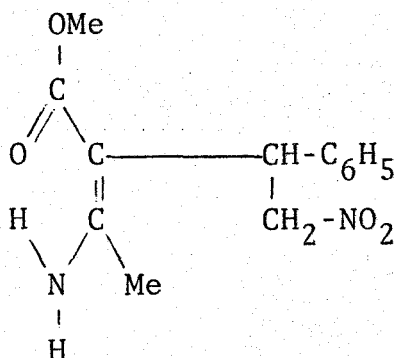
Se enfría y filtra la solución, dando 3,4,5,6-tetraacetoxi-D-xilo-1-nitro-1-hexeno, cristalino incoloro; que una vez seco da 14.5 g. (26%) de producto de p.f.  $115-116^\circ$ .



### 6.3 Nuevas experiencias.

6.3. Reacciones de ésteres 3-aminocrotónicos con nitroolefinas.

6.3.1. Adición de 3-aminocrotonato de metilo a 2'-nitroestireno. Síntesis de 2-(amino)-4-fenil-3-metoxicarbonil-5-nitro-(Z)-2-penteno. (XLIIIa).



XLIIIa

A una disolución de 2'-nitroestireno (1.49 g, 10 mmoles) en éter (20 ml) se le añadió una cantidad equimolecular (1.15 g) de 3-aminocrotonato de metilo y la mezcla se dejó estar a temperatura ambiente una semana. El sólido cristalino que se separó (2.25 g, 85%), p.f. 109-111°, se recrystalizó de etanol 96% dando el producto cromatográficamente puro, p.f. 111-113°.  $R_F$  0.35 (c.c.f., benceno-acetato de etilo 24:1).

Espectro de UV:  $\lambda_{max}$  280 nm (log  $\epsilon$  4.41).

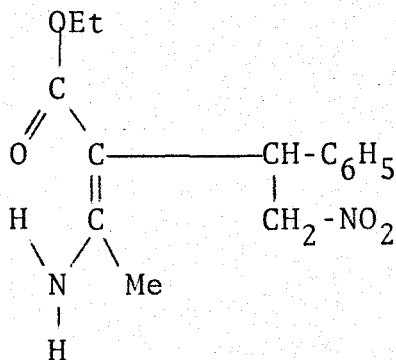
Espectro de IR:  $\nu_{max}$  (KBr): 3445f (N-H libre), 3300mf (N-H ligado), 3055d y 3035d (CH aromático), 2942m, 2910d y 2845d (CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>), 1667-70f (C=O quelato), 1610-20f (C=C-NH<sub>2</sub>), 1547af (NO<sub>2</sub>as),

1490m y 1455m (resp. anillo aromático), 1262af, 1245h y 1205af (C-O-C as), 1345d (NO<sub>2</sub> s), 1105f (C-O-C s), 890md (CN).

Espectro de H<sup>1</sup>-RMN: (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.15 (singlete, intensidad 3 protones, =C-Me), 3.6 (singlete, intensidad 3 protones, CO<sub>2</sub>Me), 4.75 (multiplete, intensidad 1 protón, H-4), 5.1 (multiplete, intensidad 2 protones, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 6.86 (señal ancha, intensidad 2 protones, NH<sub>2</sub>), 7.25 (singlete complejo, intensidad 5 protones, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

Análisis: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C 59.08; H 6.10; N 10.60.  
Encontrado : C 58.80; H 5.94; N 10.40.

6.3.2. Adición de 3-aminocrotonato de etilo a 2'-nitroestireno. Síntesis de 2-(amino)-3-etoxicarbonil-4-fenil-5-nitro-(Z)-2-penteno. (XLIIIb)



XLIIIb

A una disolución de 2'-nitroestireno (1.49 g, 10 mmoles) en éter (20 ml) se añadió una cantidad equimolecular (1.29 g) de 3-aminocrotonato de etilo, dejándose estar a temperatura ambiente hasta que la c.c.f., (benceno-acetato de etilo 24:1) indicó el consumo total del 2'-nitroestireno. La solución de color amarillo formada se mantuvo a 0° durante unas horas, separándose un sólido cristalino que se filtró y recristalizó de etanol 96%. El producto (1.67 g, 60%) dio p.f. 73-75°,  $R_F$  0.41

Espectro de UV:  $\lambda_{\max}$  282 nm ( $\log \epsilon$  4.41).

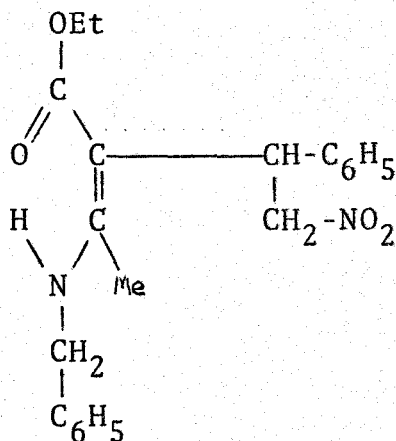
Espectro de IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3445f (N-H libre), 3295ad (N-H ligado), 3058d y 3035d (CH aromático), 1664f (C=O quelato), 1605-10f (C=C-NH<sub>2</sub>), 1550f (NO<sub>2</sub> as), 1490md, 1448m y 1432m (resp. anillo armático), 1342d (NO<sub>2</sub> s), 1260af, 1249f y 1202m (C-O-C as),

1107f (C-O-C s), 855d (CN).

Espectro de  $H^1$ -RMN: ( $CDCl_3$ ). $\delta$  1.15 (triplete, intensidad 3 protones,  $CO_2Et$ ), 2.17 (singulete, intensidad 3 protones, =C-Me), 4.05 (cuadruplete, intensidad 2 protones,  $CO_2Et$ ), 4.70 (doble doblete, intensidad 1 protón, H-4), 5.12 (multiplete, intensidad 2 protones,  $CH_2NO_2$ ), 6.70 (señal ancha, intensidad 2 protones,  $NH_2$ ), 7.25 (singulete complejo, intensidad cinco protones,  $C_6H_5$ ).

Análisis. Calculado para  $C_{14}H_{18}N_2O_4$ : C 60.41; H 6.51; N 10.06.  
 Encontrado : C 60.19; H 6.58; N 9.76.

6.3.3. Adición de 3-(bencilamino)-crotonato de etilo a 2'-nitroestireno. Síntesis de 2-(bencilamino)-3-etoxicarbonil-4-fenil-5-nitro-(Z)-2-penteno. (XLIIIc)



XLIIIc

A una solución de 3-(bencilamino)-crotonato de etilo (2.05 g, 10 mmoles) en éter, se le añadió 2'-nitroestireno (1,49 g, 10 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó estar a temperatura ambiente. La c.c.f., (benceno-acetato de etilo 24:1) mostró la formación de cuatro productos de los que los de  $R_F$  0.82 y 0.73 eran los más intensos. La reacción se dio por finalizada al cabo de una semana al comprobarse cromatográficamente la estabilización de la misma. Por evaporación del disolvente a sequedad se obtuvo un sirupo que cristalizó de metanol. El sólido cristalino resultante (2.875 g, 78%), p.f. 60-62°, se recrystalizó dos veces de metanol dando p.f. 62-64°,  $R_F$  0.82.

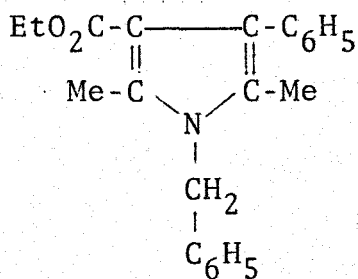
Espectro de UV:  $\lambda_{\max}$  295 nm ( $\log \epsilon$  4.27).

Espectro de IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3250a (N-H ligado), 3030d (CH aromático), 1663f (C=O quelato), 1593af (C=C-NHR), 1548f (NO<sub>2</sub> as), 1490m (resp. anillo aromático), 1341d (NO<sub>2</sub> s), 1265f, 1243f y 1204f (C-O-C as), 1095f (C-O-C s), 855m (CN).

Espectro de H<sup>1</sup>-RMN: (CDCl<sub>3</sub>). $\delta$  1.10 (triplete, intensidad 3 protones, CO<sub>2</sub>Et), 2.15 (singulete, intensidad 3 protones, =C-Me), 4.02 (cuadruplete, intensidad 2 protones), 4.50 (doblete, intensidad 2 protones, N-CH<sub>2</sub>, J 6.4 Hz), 4.80 (multiplete, intensidad 1 protón, H-4), 5.10 (multiplete, intensidad 2 protones CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 7.15 (singulete complejo, intensidad 5 protones, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.25 (singulete complejo, intensidad 5 protones, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C-N), 10.15 (señal ancha, intensidad 1 protón, NH).

Análisis. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C 68.45; H 6.56; N 7.60.  
 Encontrado : C 68.16; H 6.66; N 7.41.

6.3.4. Reacción de 3-(bencilamino)-crotonato de etilo con 1-fenil-2-nitropropeno. Síntesis de 1-bencil-3-carbeto-xi-4-fenil-2,5-dimetilpirrol. (XLIVa)



XLIVa

A una disolución de 1-fenil-2-nitropropeno (1.63 g, 10 mmoles) en metanol (10 ml), se añadió 3-(bencilamino)-crotonato de etilo (2.05 g, 10 mmoles). La mezcla se dejó estar a temperatura ambiente 12 horas, al cabo de las cuales se adicionó una pequeña cantidad de metanol dando un precipitado de color verde, que una vez filtrado y recristalizado de una mezcla de metanol-agua (2:1) dio 2.51 g (75%) del producto pirrólico en forma de un sólido blanco cristalino, cromatográficamente puro, p.f. 99-100°,  $R_F$  0.70 (c.c.f., éter-hexano 1:1).

Espectro de UV:  $\lambda_{\text{max}}$  234 nm (log  $\epsilon$  4.22), hombro a 265 nm.

Espectro de IR:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3055d y 3028d (CH aromático), 1685f (C=O éster), 1563d y 1532f (C=C pirrol), 1496m-1453m (resp. anillo aromático), 1290f y 1230f (C-O-C as), 1166f (C-O-C s).

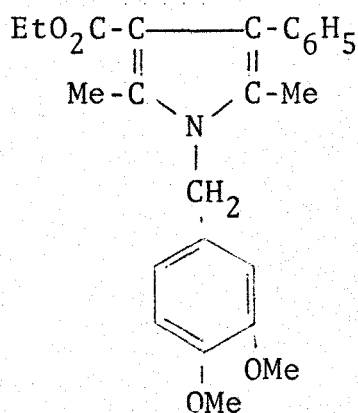
Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN: ( $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta$  1.00 (triplete, intensidad 3 pro-



tones,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 2.03 (singulete, intensidad 3 protones,  $=\text{C}^2\text{-Me}$ ), 2.48 (singulete, intensidad 3 protones,  $=\text{C}^5\text{-Me}$ ), 4.05 (cuadruplete, intensidad 2 protones,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 5.05 (singulete, intensidad 2 protones,  $\text{N-CH}_2$ ), 7.15 (singulete complejo, intensidad 5 protones,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.24 (singulete complejo, intensidad 5 protones,  $=\text{C}^4\text{-C}_6\text{H}_5$ ).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ : C 79.24; H 6.95; N 4.20.  
Encontrado : C 78.72; H 6.98; N 4.10.

6.3.5. Reacción de 3-(veratrilamino)-crotonato de etilo con 1-fenil-2-nitropropeno. Síntesis de 3-carbetoxi-4-fenil-2,5-dimetil-1-veratrilpirrol. (XLIVb)



A una disolución de 1-fenil-2-nitropropeno (1.63 g, 10 mmoles) en metanol (10 ml), se añadió una cantidad equimolecular (2.79 g) de 3-(veratrilamino)-crotonato de etilo, y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. Al comprobar cromatográficamente la estabilidad de la mezcla, se dejó estar a 0° el matraz de reacción durante 12 horas y el sólido formado, filtrado y secado, dió 1.14 g (70%) de p.f. 76-77°; después de varias recristalizaciones de una mezcla de etanol-agua (2:1).

Espectro de IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 1687f (C=O), 1600d y 1528f (C=C pirrol), 1495-70m (CH aromático), 1280f y 1230f (C-O-C as), 1170m (C-O-C s).

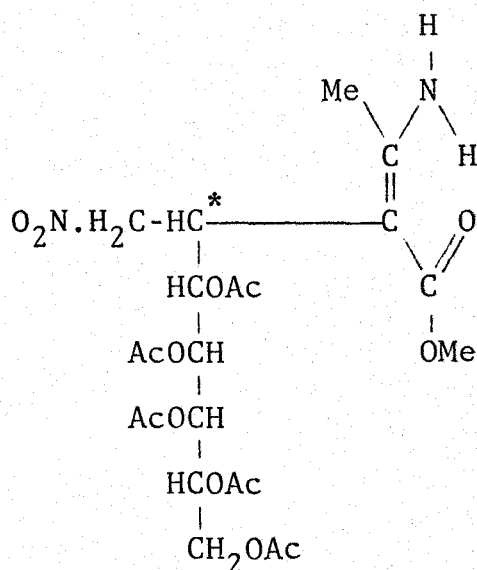
Espectro de  $H^1$ -RMN: (CDCl<sub>3</sub>).  $\delta$  1.10 (triplete, intensidad 3 protones, CO<sub>2</sub>Et), 1.99 (singulete, intensidad 3 protones, =C<sup>2</sup>-Me),

2.46 (singulete, intensidad 3 protones, =C<sup>5</sup>-Me), 3.74 (multiplete, intensidad 3 protones, CH<sub>3</sub>O), 4.15 (cuadruplete, intensidad 2 protones, CO<sub>2</sub>Et), 4.94 (singulete, intensidad 2 protones, NCH<sub>2</sub>), 6.52 (doble doblete, intensidad 3 protones, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.25 (singulete, intensidad 5 protones, =C<sup>4</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

Análisis. Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>: C 73.25; H 6.91; N 3.56.

Encontrado : C 72.97; H 7.02; N 3.42.

6.3.6 Adición del 3-aminocrotonato de metilo al 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno. Síntesis del 5,6,7,8,9-Pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco(o L-mano)-2-noneno. (XLVIa ó XLVIIa)



XLVIa ó XLVIIa

A una suspensión de 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno (1,287 g, 3 mmoles) en metanol (20 ml) se añadió 3-aminocrotonato de metilo (0,345 g, 3 mmoles) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente diez días. La c.c.f. (éter-hexano 7:1) indicó entonces que las sustancias de partida se habían consumido y mostró tres manchas, de Rf 0,87, 0,86 y 0,83; la de menor Rf de intensidad muy débil dio una ligera coloración violeta, en caliente, al reactivo de Ehrlich. Se evaporó el disolvente a sequedad y dio un sirupo que se disolvió en la mínima cantidad de etanol 96% caliente. La solución, de-

iada estar en el frigorífico, dio una cosecha del producto de adición (0.659 g, 40%), p.f. 103-105°.  $R_F$  0.87 (intensa) y 0.86 (c.c.f., éter-hexano 7:1). Recristalizado del mismo disolvente dio p.f. 107-110°.  $(\alpha)_{5461}^{24} -40^\circ$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

Espectro de UV:  $\lambda_{\text{max}}$  279 nm ( $\log \epsilon$  4.36).

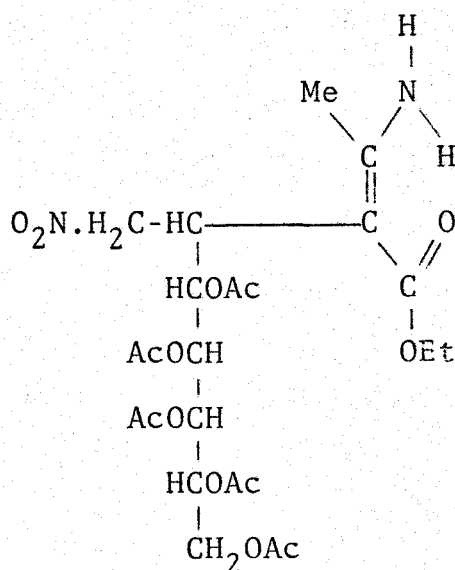
Espectro de IR:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3442-50f (N-H libre), 3320-10d (N-H ligado), 1660f (C=O quelato), 1610-19af y 1520am (C=C-NH<sub>2</sub>), 1550f (NO<sub>2</sub> as), 1340-60d (NO<sub>2</sub> s), 1290f, 1230h y 1205f (C-O-C as), 1160m (C-O-C s), 860d (CN).

Espectro de H<sup>1</sup>-RMN: ( $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta$  1.95-2.10 (varios singuletes, intensidad total 18 protones, =C-Me y 5 OAc), 3.25 (multiplete, intensidad 1 protón, H-4), 3.7 (singulete, intensidad 3 protones, OMe), 4.20 (multiplete, intensidad 2 protones, H-9), 4.55 (multiplete, intensidad 2 protones, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 5.80-5.00 (multipletes, intensidad total 4 protones, H-5, H-6, H-7 y H-8).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_{14}\text{N}_2$ : C 48.17; H 5.88; N 5.10.

Encontrado : C 47.82; H 5.89; N 4.90.

6.3.7. Adición de 3-aminocrotonato de etilo a 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno. Síntesis de 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-glucó (ó L-mano)-2-noneno. (XLVIb ó XLVIIb)



XLVIb ó XLVIIb

A una suspensión de 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno (4.33g, 0.01 mol) en metanol (25 ml), se le añadió 3-aminocrotonato de etilo en cantidad equimolecular (1.29 g) y se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que los reactantes se consumieron, esto ocurrió aproximadamente al cabo de una semana. La c.c.f (éter-hexano 3:1) reveló la presencia de tres manchas de  $R_F$  0.51, 0.49 y 0.46, de las que sólo la de menor movilidad dió una muy debil coloración violeta con el reactivo de Ehrlich. La solución formada se concentró a sequedad

apareciendo un sirupo que se disolvió en la menor cantidad de etanol 96% caliente. La solución resultante se dejó en el congelador varios días, cristalizando 3.93 g (70%) de un producto blanco de p.f. 106-108°, cuya c.c.f (mismo eluyente) indicó que era una mezcla de  $R_F$  0.51 y 0.49. Tras varias recristalizaciones dio p.f. 115-119°, no variando la c.c.f.,  $(\alpha)_{5461}^{26} -70^\circ$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

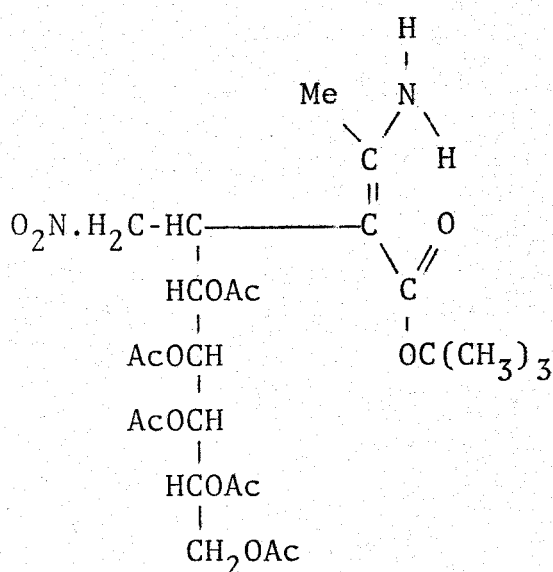
Espectro de UV:  $\lambda_{\text{max}}$  280 nm ( $\log \epsilon$  4.43).

Espectro de IR:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3440-60f (N-H libre), 3320-30d (N-H ligado), 1660f (C=O quelato), 1610-15af y 1525-30am (C=C-NH<sub>2</sub>), 1550-55f (NO<sub>2</sub> as), 1368-70d (NO<sub>2</sub> s), 1270af, 1230h y 1210f (C-O-C as), 1160m (C-O-C s), 860d (CN).

Espectro de H<sup>1</sup>-RMN: ( $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta$  1.35 (triplete, intensidad 3 protones, CO<sub>2</sub>Et), 1.96-2.10 (varios singuletes, intensidad total 18 protones, =C-Me y 5 OAc), 3.48 (multiplete, intensidad 1 protón, H-4), 4.10 (cuartete, intensidad 2 protones, CO<sub>2</sub>Et), 4.30-4.50 (multiplete, intensidad total 4 protones, H-9 y CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 5.76 - 5.00 (señales complejas, intensidad total 4 protones, H-5, H-6, H-7 y H-8).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_{14}\text{N}_2$ : C 49.11; H 6.09; N 4.98.  
 Encontrado : C 48.85; H 5.85; N 5.12.

6.3.8 Adición de 3-aminocrotonato de ter-butilo a 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno. Síntesis de 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-ter-butoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco (ó L-mano)-2-noneo. (XLVI f ó XLVII f)



XLVI f ó XLVII f

Una suspensión de 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno (2 g, 4.6 mmoles) y 3-aminocrotonato de ter-butilo (0.786 g, 4.6 mmoles) en metanol absoluto, se agitó una semana, aproximadamente, a temperatura ambiente. La c.c.f. (éter-hexano 3:1) de la disolución formada mostró el consumo de los reactivos y la formación de un producto mayoritario de  $R_F$  0.53 acompañado de otros dos de  $R_F$  0.54 y 0.50, este último daba una coloración muy débil al reactivo de Ehrlich en caliente. Se concentró la disolución a sequedad dando un residuo siruposo que se disolvió en la mínima cantidad de etanol 96% en caliente. La



solución resultante se dejó estar en el frigorífico, cristalizando 2.17 g (80%) del producto de  $R_F$  0.54 y 0.53, p.f. 137-140°, el cual tras varias recristalizaciones de etanol 96% dio p.f. 139-141°.  $(\alpha)_{5461}^{25} -83^\circ (c 1, CHCl_3)$ .

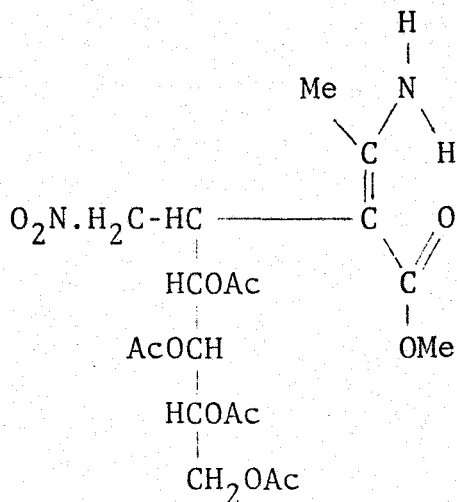
Espectro de UV:  $\lambda_{max}$  280 nm ( $\log \epsilon$  4.52).

Espectro de IR:  $\nu_{max}$  (KBr): 3430-40f (N-H libre), 3320-30d(N-H ligado), 1660f (C=O quelato), 1615-25af y 1520-25am (C=C-NH<sub>2</sub>), 1555f (NO<sub>2</sub> as), 1360d (NO<sub>2</sub> s), 1280f, 1230h y 1210f (C-O-C as), 1160m (C-O-C s), 860d (CN).

Espectro de H<sup>1</sup>-RMN: (CDCl<sub>3</sub>).  $\delta$  1.58 (singulete, intensidad 9 protones, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.88-2.10 (varios singuletes, intensidad total 18 protones, =C-Me y 5 OAc), 3.42 (multiplete, intensidad 1 protón, H-4), 4.02 (multiplete, intensidad 2 protones, H-9), 4.88 (multiplete, intensidad 2 protones, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 5.78-5.00 (señales complejas asignables a los H-5, H-6, H-7 y H-8).

Análisis. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>14</sub>N<sub>2</sub>: C 50.84; H 6.48; N 4.74.  
 Encontrado : C 50.65; H 6.63; N 4.63.

6.3.9. Adición de 3-aminocrotonato de metilo a 3,4,5,6-tetraacetoxi-D-xilo-1-nitro-1-hexeno. Síntesis de 5,6,7,8-tetraacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-gulo (ó D-ido)-2-octeno. (XLVIIIa ó XLIXa)



XLVIIIa ó XLIXa

Una mezcla de 3,4,5,6-tetraacetoxi-D-xilo-1-nitro-1-hexeno (0.362 g, 1 mmol) y 3-aminocrotonato de metilo (0.115 g, 1 mmol), en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente una semana. La c.c.f., (éter-hexano 3:1) mostró el consumo de los reactantes y la formación de un producto de  $R_F$  0.25 y trazas de un compuesto más polar que daba una debil coloración violeta con el reactivo de Ehrlich en caliente. La solución resultante se concentré a mitad de su volumen, y se dejó en el frigorífico, cristalizando 0.215 g. (50%), despues de varias recristalizaciones, con un p.f. 118-120°;  $R_F$  0.25,  $(\alpha)_{5461}^{26}$  -72,4° (c 0.5,  $CHCl_3$ ).

Espectro de UV:  $\lambda_{\text{max}}$  279 nm ( $\log \epsilon$  4.20).

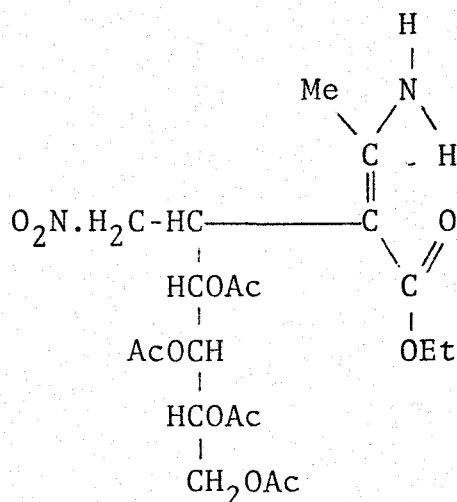
Espectro de IR:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3455-70f (N-H libre), 3300-10d (N-H ligado), 1668f (C=O quelato), 1611-19f y 1530-34am (C=C-NH<sub>2</sub>), 1557f (NO<sub>2</sub> as), 1365d (NO<sub>2</sub> s), 1265af y 1240f (C-O-C as), 1160m (C-O-C s), 866d (CN).

Espectro de H<sup>1</sup>-RMN: (CDCl<sub>3</sub>).  $\delta$  1.96-2.12 (varios singuletes, intensidad total 15 protones, =C-Me y 4 OAc), 3.62 (singulete, intensidad 3 protones, OMe), 4.15 (multiplete, intensidad 1 protón, H-4), 4.33-4.68 (multiplete, intensidad total 4 protones, H-8 y CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 5.65-5.00 (señales complejas asignables a los protones H-5, H-6 y H-7), 6.5 (señal ancha, intensidad 2 protones, NH<sub>2</sub>).

Análisis. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>12</sub>N<sub>2</sub>: C 47.90; H 5.92; N 5.88.

Encontrado : C 48.14; H 6.00; N 5.69.

6.3.10. Adición de 3-aminocrotonato de etilo a 3,4,5,6-tetraacetoxi-D-xilo-1-nitro-1-hexeno. Síntesis de 5,6,7,8-tetraacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-gulo (ó D-ido)-2-octeno. (XLVIIIb ó XLIXb)



XLVIIIb ó XLIXb

A una disolución de 3,4,5,6-tetraacetoxi-D-xilo-1-nitro-1-hexeno (1.448 g, 4 mmoles) en metanol, se le añadió 3-aminocrotonato de etilo (0.516 g, 4 mmoles) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente. La c.c.f. (éter-hexano 7:1) mostró el consumo de los reactantes, al cabo de una semana aproximadamente, y la formación de dos manchas a  $R_F$  0.43 (fuerte) y a 0.40 (debil), esta última dió una debil coloración con el reactivo de Ehrlich en caliente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, y residuo sirupo obtenido se pasó a través de una columna cromatográfica de Sílica Gel, usando como eluyente una mezcla de éter-hexano 3:1. Las fracciones de  $R_F$  0.43 se

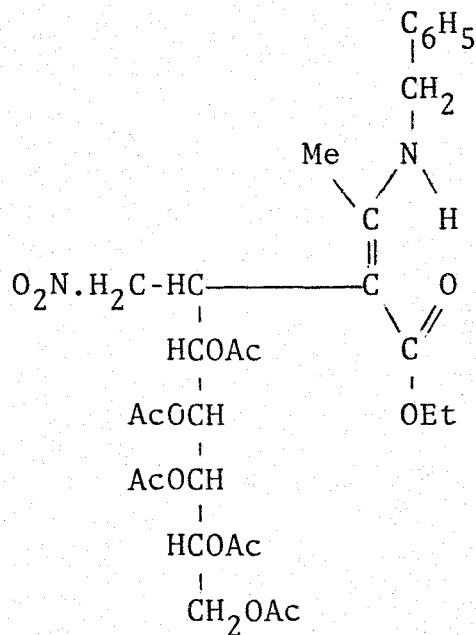
reunieron y concentraron a sequedad dando un sólido cristalino que tras dos recristalizaciones de etanol 96% dió 0.803 g (40%), p.f. 122-124°; ( $\alpha$ )<sub>5461</sub><sup>24</sup>-80° (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>F</sub> 0.43 (c.c.f., éter-hexano 7:1).

Espectro de UV:  $\lambda_{\max}$  280 nm (log  $\epsilon$  4.40).

Espectro de IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3450f (N-H libre), 3320d (N-H ligado), 1675f (C=O quelato), 1610f y 1520am (C=C-NH<sub>2</sub>), 1557f (NO<sub>2</sub> as) 1360d (NO<sub>2</sub> s), 1280f, 1230h y 1210f (C-O-C as), 1150m (C-O-C s), 860d (CN).

Análisis. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>12</sub>N<sub>2</sub>: C 50.19; H 6.00; N 5.57.  
 Encontrado ; C 50.53; H 6.10; N 5.40.

- 6.3.11. Adición de 3-(bencilamino)-crotonato de etilo a 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno. Síntesis de 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-bencilamino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco (ó L-mano)-2-none-no. (LIIa)



LIIa

Una suspensión de 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno (0.866 g, 2 mmoles) en metanol (20 ml), que contenía 3-(bencilamino)-crotonato de etilo (0.410 g, 2 mmoles), se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La c.c.f. (éter-hexano 7:1), mostró la formación de dos productos de  $R_F$  0.87 (intenso) y 0.80. La mancha de menor  $R_F$  dio coloración violeta al reactivo de Ehrlich en caliente. La mezcla de reacción se concentró a la mitad de su volumen cristalizando (0.783 g, 60%) el pro-

ducto LIIIa de  $R_F$  0.87, p.f. 104-106°, el cual se recristalizó de etanol dando p.f. 107-108°,  $(\alpha)_{5461}^{24} -55^\circ$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

Espectro UV:  $\lambda_{\text{max}}$  296 nm ( $\log \epsilon$  4.38).

Espectro IR:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3250cm (N-H ligado), 1640f (C=O ester quelato), 1560-90f y 1495-1500d (C=C-NHR), 1550f ( $\text{NO}_2$  as), 1370m ( $\text{NO}_2$  s), 1270 y 1230af (C-O-C as), 1170m (C-O-C s), 890d (CN).

Espectro  $\text{H}^1$ -RMN: ( $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta$  1.36 (triplete, intensidad 3 protones,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 1,88-2.16 (varios singuletes, intensidad total 18 protones, =C-Me y 5 OAc), 3.54 (multiplete, intensidad 1 protón, H-4), 3.9 (multiplete, intensidad 2 protones, H-9), 4.16 (cuadruplete, intensidad 2 protones,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 4.34-4.50 (multipletes, intensidad total 4 protones,  $\text{CH}_2\text{Ph}$  y  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 5.90-5.10 (señales complejas, intensidad total 4 protones, H-5, H-6, H-7 y H-8). 7.2 (singulete complejo, intensidad cinco protones, Ph).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_{14}\text{N}_2$ : C 55.20; H 6.17; N 4.29.

Encontrado : C 55.16; H 6.18; N 4.56.





espuma que se disolvió en la mínima cantidad de etanol caliente. La solución se dejó estar en el frigorífico, cristalizando un producto que a temperatura ambiente licuaba. Realizada la filtración en frío se consiguió aislar (0.280 g, 20%) LIIb como un sólido amorfo de  $R_F$  0.46,  $(\alpha)_{5461}^{23} -64^\circ$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

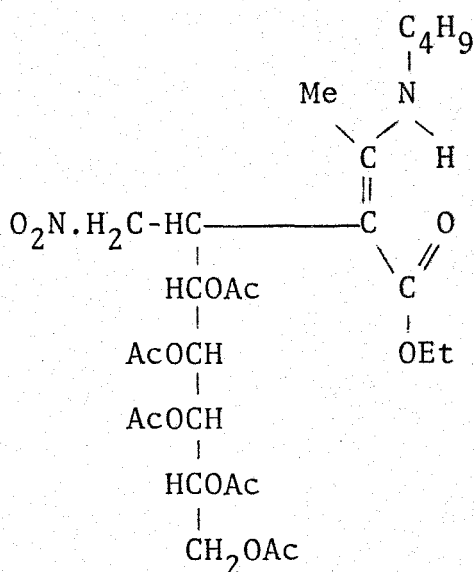
Espectro de UV:  $\lambda_{\text{max}}$  295 nm ( $\log \epsilon$  4.46).

Espectro de IR:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3220m (N-H ligado), 2830d ( $\text{OCH}_3$ ), 1640f (C=O ester quelato), 1590f y 1515m (C=C-NHR), 1555f ( $\text{NO}_2$  as), 1365m ( $\text{NO}_2$  s), 1250 y 1230af (C-O-C as), 1160d (C-O-C s), 860d (CN).

Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN: ( $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta$  1.35 (triplete, intensidad 3 protones,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 1.90-2.10 (varios singuletes, intensidad total 18 protones, =C-Me y 5 OAc), 3.6 (multiplete, intensidad 1 protón, H-4), 3.74 (singulete, intensidad 6 protones,  $\text{OCH}_3$ ), 4.00 (multiplete, intensidad 2 protones, H-9), 4.3 (cuartete, intensidad 2 protones,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 4.5-4.7 (multipletes, intensidad total 4 protones,  $\text{CH}_2\text{Ph}$  y  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 5.80-5.00 (multipletes complejos, intensidad total 4 protones, H-5, H-6, H-7 y H-8), 6.50 (multiplete, intensidad 3 protones,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 9.50 (señal ancha, intensidad 1 protón NH).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{O}_{16}\text{N}_2$ : C 53.92; H 6.22; N 3.93.  
 Encontrado : C 53.58; H 6.44; N 3.84.

6.3.13 Adición de 3-(n-butilamino)-crotonato de etilo a 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno. Síntesis de 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-n-butilamino-3-etoxycarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco (ó L-mano)-2-noneno. (LIIC).



LIIC

A una suspensión de 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno (2.16 g, 5 mmoles) en metanol (20 ml), se añadió 3-(n-butilamino)-crotonato de etilo (0.925 g, 5 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente una semana. La c.c.f. (éter-hexano 7:1) de la disolución reveló la formación de dos productos de  $R_F$  0.80 (intenso) y 0.77, dando este último reacción positiva al reactivo de Ehrlich en caliente. La mezcla se concentró a mitad de su volumen apareciendo un precipitado cristalino después de dejarla en el frigorífico; una vez filtrado y secado

se obtuvo 1.546 g (50%) del producto de  $R_F$  0.80, de p.f. 104-106°. La muestra análitica, recristalizada de etanol 96% tuvo 111-113° ( $\alpha$ )<sub>5461</sub><sup>24</sup>-100° (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

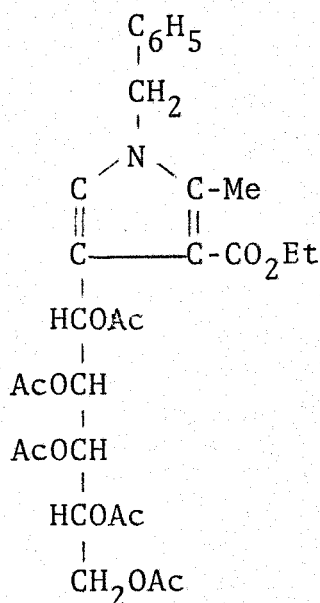
Espectro de UV:  $\lambda_{\max}$  294 nm (log  $\epsilon$  4.18).

Espectro de IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3220-40d (N-H ligado), 1635f (C=O ester quelato), 1590f y 1480d (C=C-NHR), 1550f (NO<sub>2</sub> as), 1360m (NO<sub>2</sub> s), 1290 y 1260as (C-O-C as), 1140m (C-O-C s), 860m (CN).

Espectro de H<sup>1</sup>-RMN:(CDCl<sub>3</sub>).  $\delta$  0.95-1.00 (varias señales, intensidad total 3 protones, Me terminal de n-but), 1.35 (triplete, intensidad 3 protones, CO<sub>2</sub>Et), 1.50-1.80 (multiplete, intensidad 4 protones, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.90-2.10 (varios singuletes, intensidad total 18 protones, =C-Me y 5 OAc), 2.5 (multiplete, intensidad 2 protones, N-CH<sub>2</sub>-), 3.10 (multiplete, intensidad 1 protón, H-4), 3.95 (multiplete, intensidad 2 protones, H-9), 4.10 (cuadruplete, intensidad 2 protones, CO<sub>2</sub>Et), 4.40 (multiplete, intensidad 2 protones, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 5.60-5.00 (multipletes complejos, intensidad total 4 protones, H-5, H-6, H-7 y H-8) 8.5 (señal ancha, intensidad 1 protón, NH).

Análisis: Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>14</sub>N<sub>2</sub>: C 52.42; H 6.84; N 4.53.  
 Encontrado : C 52.18; H 6.70; N 4.72.

6.3.14. Adición de 3-(bencilamino)-crotonato de etilo a 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno. Síntesis de 4-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-1-bencil-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol. (LIIIIa)



LIIIIa

Las aguas madres filtradas del producto LIIa que contenían los productos de  $R_F$  0.87 y 0.80 (c.c.f. éter-hexano 7:1), en proporción mayoritaria el primero de ellos, se calentaron a reflujo durante 48 horas. La c.c.f. mostró entonces que la mancha de  $R_F$  0.80 era mucho más intensa que la de  $R_F$  0.87. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo siruposo se disolvió en éter y se pasó a través de una columna cromatográfica de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de éter hexano 7:1. Las fracciones que contenían el producto de menor movilidad cromatográfica se concentraron a sequedad, el

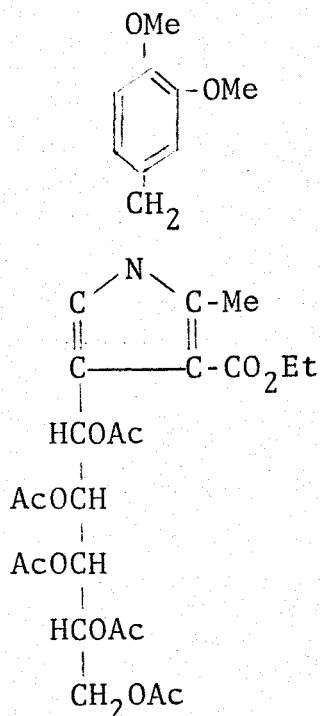
residuo siruposo resultante se disolvió en la mínima cantidad de etanol y la solución se dejó estar en el frigorífico cristalizando el producto LIIIa (0.120g, 10%) de p.f. 95-97°,  $R_F$  0.80

Espectro UV:  $\lambda_{\max}$  238 nm ( $\log \epsilon$  4.20), hombro 260 nm.

Espectro IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3030d (CH aromático), 1745f (C=O ester), 1568d, 1528m (C=C pirrol), 1.495d, 1451d y 1440d (resp. anillo aromático), 1292d y 1250f (C-O-C as) 1140m (C-O-C s).

Análisis. Calculado para  $C_{30}H_{37}O_{12}N$ : C 59.89; H 5.86; N 2.33.  
Encontrado : C 59.46; H 6.18; N 2.41.

- 6.3.15. Adición de 3-(veratrilamino)-crotonato de etilo a 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno. Síntesis de 4-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-3-etoxicarbonil-2-metil-1-veratrilpirrol. (LIIIB)



Las aguas madres filtradas del producto LIIb; conteniendo los productos de  $R_F$  0.46 y 0.39 (c.c.f., éter-hexano 3:1) se calentaron a reflujo durante 20 horas. Al cabo de las mismas, el análisis cromatográfico de la mezcla mostró que la mancha de  $R_F$  0.39 se había hecho más intensa que la de  $R_F$  0.46. Al concentrar hasta sequedad el disolvente, se obtuvo un residuo siruposo que tras disolverlo en éter lo hicimos pasar a través de una columna de cromatografía de gel de sílice, usando

como eluyente una mezcla de éter-hexano 7:1. Las fracciones que contenían el producto de  $R_F$  0.39 se evaporaron a sequedad, y el residuo siruposo resultante se disolvió en la mínima cantidad de una mezcla de éter-hexano, dejándose la solución en el frigorífico. De este modo se consiguió obtener cristalino el producto de  $R_F$  0.39, (0.333 g, 25%) de p.f. 65-67°, que tras varias recristalizaciones del mismo disolvente dio p.f. 70-72°. ( $\alpha$ )<sup>24</sup><sub>5461</sub> 26° (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

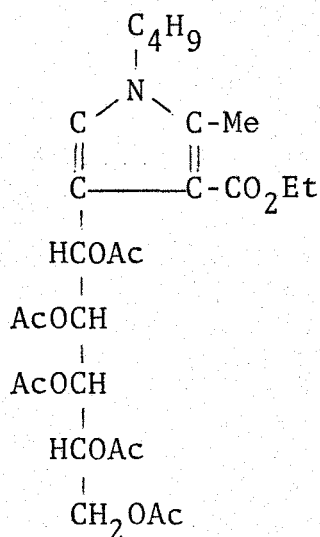
Espectro de UV:  $\lambda_{\max}$  238 nm (log  $\epsilon$  4.25), hombro 265 nm.

Espectro de IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3050d (CH aromático), 2840d(OCH<sub>3</sub>), 1680f (C=O ester), 1563d y 1530f (C=C pirrol), 1250 y 1230af (C-O-C as), 1170d (C-O-C s).

Espectro de H<sup>1</sup>-RMN: (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.40 (triplete, intensidad 3 protones, CO<sub>2</sub>Et), 1.95-2.10 (varios singuletes, intensidad total 18 protones. =C-Me y 5 OAc), 3.74 (singulete, intensidad 6 protones, 2 OMe), 4.30 (cuadruplete, intensidad 2 protones, CO<sub>2</sub>Et), 4.94 (doblete, intensidad 2 protones, CH<sub>2</sub>-N), 5.80-4.10 (señales complejas, intensidad total 5 protones, H-1', H-2', H-3', H-4', H-5'), 6.7-6.5 (multipletes, intensidad total 4 protones, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> y H-5).

Análisis. Calculado para C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>O<sub>14</sub>N: C 57.91; H 6.22; N 2.11.  
Encontrado : C 57.69; H 6.40; N 2.04.

6.3.16. Adición de 3-(n-butilamino)-crotonato de etilo a 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno. Síntesis de 4-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-1-n-butil-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol. (LIIIC)



LIIIC

Las aguas madres del producto LIIc se calentaron a reflujo durante 72 horas. La c.c.f. (éter-hexano 7:1) mostró que la concentración del producto de  $R_F$  0.77 había aumentado considerablemente de intensidad a expensas del producto LIIc de  $R_F$  0.80 aunque algo de este sin transformar. La mezcla se concentró a sequedad, y el sirupo resultante se disolvió en éter y se cromatografió en una columna de silica gel, usando como eluyente una mezcla de éter-hexano 7:1. Las fracciones recogidas conteniendo la sustancia de  $R_F$  0.77 se concentraron a sequedad dando este producto (0.846 g, 30%), de p.f. 93-95°, el cual se recrystalizó de etanol dando p.f. 96-98°.  $(\alpha)_{5461}^{28} 6.5^\circ (c 0.5, \text{CHCl}_3)$



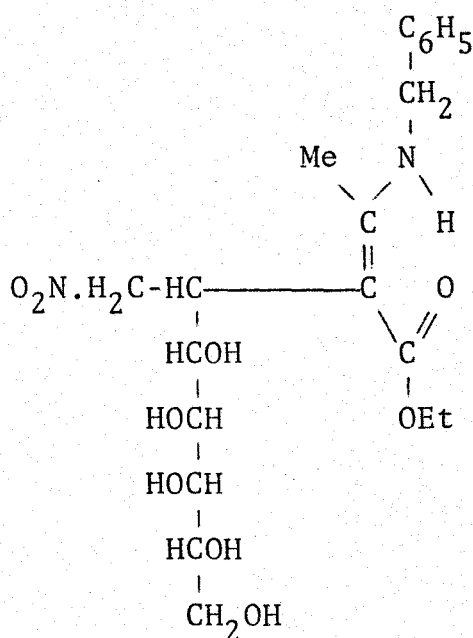
Espectro de UV:  $\lambda_{\max}$  239 nm ( $\log \epsilon$  4.04), hombro a 258 nm.

Espectro de IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3050d (CH aromático), 1740f (C=O acetato), 1690f (C=O ester), 1560d y 1530f (C=C pirrol), 1290 y 1270af (C-O-C as), 1130m (C-O-C s).

Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN: ( $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta$  0.96 (grupo de bandas, intensidad total 3 protones, Me de n-butilo), 1.45 (triplete, intensidad 3 protones,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 1.55 (multiplete, intensidad 4 protones,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 1.90-2.10 (varios singuletes, intensidad total 18 protones, =C-Me y 5 OAc), 2.75 (multiplete, intensidad 2 protones, N- $\text{CH}_2$ ), 4.30 (cuadruplete, intensidad 2 protones,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 6.00-4.00 (señales complejas, intensidad total 5 protones, H-1', H-2', H-3', H-4', H-5'), 6.5 (doblete, intensidad 1 protón H-5).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_{12}\text{N}$ : C 56.93; H 6.90; N 2.46.  
 Encontrado : C 56.88; H 6.68; N 2.48.

- 6.3.17. Desacetilación de 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-bencilamino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco (ó L-mano)-2-noneno. Síntesis de 2-bencilamino-3-etoxicarbonil-5,6,7,8,9-pentahidroxi-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco (ó L-mano)-2-noneno. (LIVa)



LIVa

A una suspensión del compuesto de adición LIIa (1 g. 1.5 mmoles) en metanol absoluto (10 ml), se añadió una solución (3 ml) de metóxido sódico recién preparada (0.5 g de sodio en 100 ml metanol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la c.c.f. (cloroformo-metanol 7:1) mostró el total consumo del producto de partida. Casi desde el comienzo se detectó cromatográficamente la formación de un único producto. Una vez concluida, la reacción se neutralizó con Amberlita IR-120 H<sup>+</sup>

y el disolvente se concentro a sequedad apareciendo un sólido blanco cristalino (0.396 g, 70%) de p.f. 148-150° y  $R_F$  0.50 (c.c.f. cloroformo-metanol 7:1).  $(\alpha)_{5461}^{24} -15^\circ$  (c 0.5, etanol). Recristalizado de metanol dio p.f. 150-152°

Espectro de UV:  $\lambda_{\max}$  297 nm ( $\log \epsilon$  4.22).

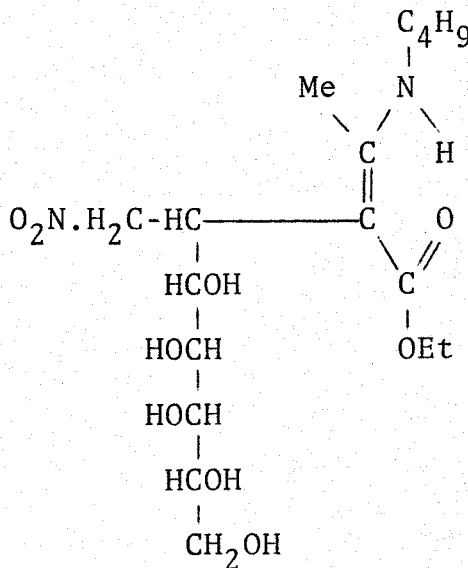
Espectro de IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3400 y 3250af (OH y NH ligado), 1660f (C=O ester quelato), 1595-1600f y 1495-1500d (C=C-NHR), 1550f (NO<sub>2</sub> as), 1365-70 (NO<sub>2</sub> s), 1240f (C-O-C as), 1180m (C-O-C s). 845d (CN).

Espectro de H<sup>1</sup>-RMN: (CDCl<sub>3</sub>).  $\delta$  1.35 (triplete, intensidad 3 protones, CO<sub>2</sub>Et), 1.92 (singulete, intensidad 3 protones, =C-Me), 3.3 (singulete, intensidad 5 protones, 5 OH), 3.60 (multiplete, intensidad 1 protón, H-4), 3.80 (multiplete, intensidad 2 protones, H-9), 4.35 (cuadruplete, intensidad 2 protones, CO<sub>2</sub>Et), 4.6-4.8 (multipletes, intensidad total 4 protones, CH<sub>2</sub>Ph y CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 5.90-5.10 (señales complejas, intensidad total 4 protones, H-5, H-6, H-7 y H-8), 7.2 (singulete complejo, intensidad 5 protones, Ph), 8.8 (señal ancha, intensidad 1 protón, NH).

Análisis. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>9</sub>N<sub>2</sub>: C 54.29; H 6.83; N 6.33.

Encontrado : C 54.41; H 6.96; N 6.01.

6.3.18. Desacetilación de 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-n-butilamino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco (ó L-mano)-2-noneno. Síntesis de 2-n-butilamino-3-etoxicarbonil-5,6,7,8,9-pentahidroxi-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco (ó L-mano)-2-noneno. ( LIVc)



LIVc

Se usó en suspensión 1 g (1.62 mmoles) del compuesto de adición LIIC en metanol anhidro que contenía 3ml de una solución recién preparada de metóxido sódico aproximadamente 0.2M. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta la total desacetilación. La c.c.f. (cloroformo metanol 7:1) de la solución mostró un único producto de  $R_F$  0.54. Al evaporar a sequedad el disolvente apareció un precipitado blanco (0.397 g, 60%) de p.f. 149-150° y  $R_F$  0.54, el cual se recristalizó de metanol mostrando entonces p.f. 153-155°.

Espectro de UV:  $\lambda_{\max}$  297 nm ( $\log \epsilon$  4.10).

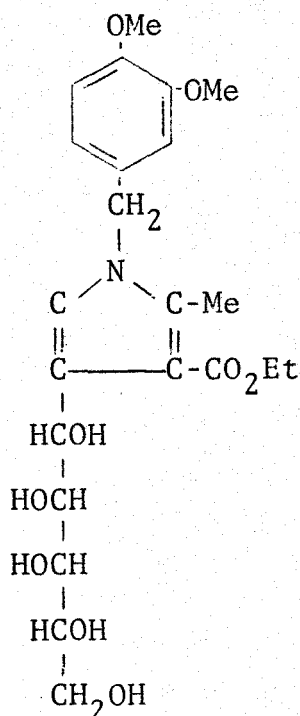
Espectro de IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3400-3250af (OH y NH ligado), 1665f (C=O ester quelato), 1605-1440f(C=C-NHR), 1540f (NO<sub>2</sub> as), 1370m (NO<sub>2</sub> s), 1240f y 1150 (C-O-C as y s), 850d (CN).

Espectro de H<sup>1</sup>-RMN: (DMSO).  $\delta$  0.90-1.00 (varias señales, intensidad total 3 protones, Me terminal de n-but.), 1.30 (triplete, intensidad 3 protones, CO<sub>2</sub>Et), 1.5-1.7 (multiplete, intensidad total 4 protones, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.98 (singulete, intensidad 3 protones, =C-Me), 2.8 (singulete, intensidad 5 protones, 5 OH), 3.0-3.25 (multipletes, intensidad total 3 protones, N-CH<sub>2</sub> y H-4), 4.00 (multiplete, intensidad 2 protones, H-9), 4.30 (cuartete, intensidad 2 protones, CO<sub>2</sub>Et), 4.8 (multiplete, intensidad 2 protones, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 5.50-5.00( señales complejas, intensidad total 4 protones. H-5, H-6, H-7 y H-8), 8.50 (señal ancha, intensidad 1 protón, NH).

Análisis. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>9</sub>N<sub>2</sub>: C 49.98;H 7.89;N 6.83.

Encontrado : C 49.78;H 7.60;N 7.16.

6.3.19. Desacetilación de 4-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-3-etoxicarbonil-2-metil-1-veratrilpirrol. Síntesis de 3-etoxicarbonil-4-(D-galacto-pentahidroxipentil)-2-metil-1-veratrilpirrol. (LVb)



LVb

A una disolución del pirrolderivado LIIIb (0.200 g, 0.3 mmoles) en la mínima cantidad de metanol anhidro, se añadieron 5 gotas de una disolución recién preparada de metóxido sódico 0.5M. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que la c.c.f. (éter-hexano 3:1) mostró la desaparición de la sustancia de partida de  $R_F$  0.39. La solución resultante se dejó estar en el frigorífico, cristalizando el producto (0.041 g, 30%), p.f. 155-157°, el cual se recrystalizó de metanol dando p.f. 158-160°.

( $\alpha$ )<sub>5461</sub><sup>28</sup> 80° (c 0.5, EtOH),  $R_F$  0.49 (c.c.f., cloroformo-metanol 7:1).

Espectro de UV:  $\lambda_{\max}$  239 nm (log  $\epsilon$  4.14), hombro a 265 nm.

Espectro de IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3370af (OH), 1680f (C=O ester), 1583d y 1520f (C=C pirrol), 1260f (C-O-C as ester), 1170m (C-O-C s ester).

Análisis. Calculado para  $C_{22}H_{31}O_9N$ : C 58.26; H 6.89; N 3.08.

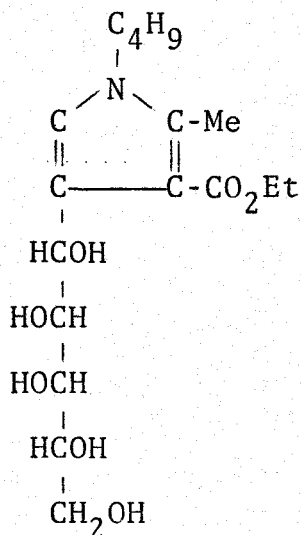
Encontrado : C 57.98; H 6.87; N 2.96.

Valoración de la cadena polihidroxílica con ácido periodico.

Equivalente calculado para cinco OH: 56.68

Equivalente encontrado : 55.90

6.3.20. Desacetilación de 4-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-1-n-butyl-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol. Síntesis de 1-n-butyl-3-etoxicarbonil-4-(D-galacto-pentahidroxipentil)-2-metilpirrol. (LVc)



LVc

Una disolución del pirrol LIIIc (0.200 g, 0.35 mmoles), en metanol anhidro, se trató con unas gotas de una disolución recién preparada de metóxido sódico aproximadamente 0.5 M y se dejó en agitación a temperatura ambiente. La c.c.f. (cloroforno-metanol 7:1) mostró la formación de un solo producto de  $R_F$  0.32. La mezcla de reacción se neutralizó con Amberlita IR-120  $\text{H}^+$  y luego se concentró a sequedad dando un sólido, que se disolvió en la mínima cantidad de metanol caliente. La solución se dejó estar en el frigorífico, cristalizando el producto LVc (0.104 g, 82%), p.f. 152-154°.  $R_F$  0.32,  $(\alpha)_{5461}^{28} 13^\circ$  (c 0.1. EtOH).



Espectro de UV:  $\lambda_{\max}$  240 nm ( $\log \epsilon$  4.11) hombro a 260 nm.

Espectro de IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3340af (OH), 1690f (C=O ester), 1570d y 1510m (C=C pirrol), 1240m (C-O-C as ester), 1160f (C-O-C s ester).

Análisis. Calculado para  $C_{17}H_{29}O_7N$ : C 56.80; H 8.13; N 3.89.

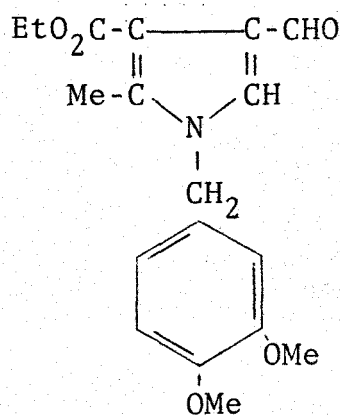
Encontrado : C ; H ; N .

Valoración de la cadena polihidroxílica con ácido periodico.

Equivalente calculado para cinco OH: 49.17.

Equivalente encontrado : 48.72.

6.3.21. Síntesis de 3-etoxicarbonil-2-metil-1-veratril-4-pirrolcarbaldehido. (LVib)



LVib

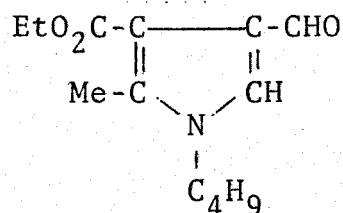
A una solución del compuesto LVb (0.05 g, 0.11 mmoles) en etanol absoluto se le añadió metaperiodato sódico 0.25M (20 mmoles), y se dejó ester 24 horas en el frigorífico. La masa cristalina resultante se filtró y lavó con una mezcla de etanol-agua, obteniéndose 0.025 g (70%) del producto LVib, p.f.134-135°,  $R_F$  0.65 (é.c.f., éter-hexano 7:1). (Lit<sup>11</sup> p.f.134-135' ).

Espectro de UV:  $\lambda_{max}$  270 nm (log  $\epsilon$  3.91), 285 (log  $\epsilon$  3.97).

Espectro de IR:  $\nu_{max}$  (KBr): 3125d (=CH), 2840d (OCH<sub>3</sub>), 1690f (C=O), 1640f(C=O aldehido), 1515m (C=C pirrol), 1070d (C-O-C).

Análisis. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>N: C 65.24;H 6.38;N 4.22.  
Encontrado : C 64.98;H 6.30;N 3.98.

6.3.22. Síntesis de 1-n-butil-3-etoxicarbonil-2-metil-4-pirrol-carbaldehído. (LVic)



LVic

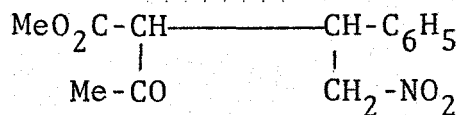
A una solución del compuesto LVc (0.200 g. 0.55 mmoles) en 6 ml de acético glacial y 6 ml de benceno, enfriada exteriormente con hielo, se añadió poco a poco tetraacetato de plomo hasta reacción positiva del papel de ioduro de almidón. Al cabo de 1 hora se decantó la solución bencénica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el disolvente quedando el compuesto aldehídico en forma de agujas. p.f. 41-42° (13 mg, 10%). (Lit.<sup>31</sup> p.f. 41-42°).

Espectro de UV:  $\lambda_{\text{max}}$  267 nm (log  $\epsilon$  3.96), hombro 288 nm (log  $\epsilon$  3.92).

Espectro de IR:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3129d (CH aldehídico), 1701f (C=O ester), 1688f (C=O aldehído), 1510m (C=C pirrol), 1073d (C-O-C).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ : C 65.79; H 8.07; N 5.90.  
 Encontrado : C 65.71; H 8.04; N 6.05.

6.3.23. Reacción de acetoacetato de metilo con 2'-nitroestireno. Síntesis de 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutirato de metilo. (LXa)



LXa

A una solución de acetoacetato de metilo (2.154 g, 20 mmoles) en éter se añadió metóxido sódico 2% y 2'-nitroestireno (2.88 g, 20 mmoles). La suspensión se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, obteniéndose finalmente una solución; la c.c.f. (éter-hexano 3:1) de la misma indicó la formación de cuatro productos de los que sólo precipitó en el medio el de  $R_F$  0.65, que una vez filtrado y secado dio 1.959 g (78%) de p.f. 70-72°. Tras varias recristalizaciones de etanol 96% dio p.f. 73-75°.

Espectro de UV:  $\lambda_{\max}$  254 nm ( $\log \epsilon$  3.55).

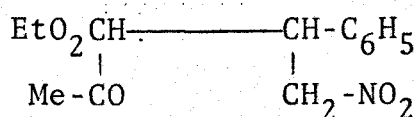
Espectro de IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3425a (OH y humedad), 3030d (CH aromático), 1745f (C=O ester), 1720f (C=O cetona), 1668d (C=O ester quelato), 1605d (C=C enol), 1555f (NO<sub>2</sub> as), 1355m (NO<sub>2</sub> s), 1270f y 1255f (C-O-C ester as), 1100m (C-O-C s), 985m (CN).

Espectro de H<sup>1</sup>-RMN: (CDCl<sub>3</sub>).  $\delta$  2.08 y 2.30 (singuletes, intensidad total 3 protones, Me-C=O), 3.35 y 3.80 (singuletes, intensi-

dad total 3 protones,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 4.00-4.20 (multiplete, intensidad total 2 protones, H-2 y H-3), 4.85 (multiplete, intensidad 2 protones,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 7.3 (singulete complejo, intensidad 5 protones, Ph).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}$ : C 58.86; H 5.69; N 5.28.  
Encontrado : C 58.56; H 5.77; N 5.08.

6.3.24. Reacción de acetoacetato de etilo con 2'-nitroestireno. Síntesis de 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutirato de etilo. (LXb)



LXb

A una solución de acetoacetato de etilo (1.27 ml, 10 mmoles) en éter, se añadió etóxido sódico 2% y 2'-nitroestireno (1.49 g, 10 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 24 horas disolviéndose finalmente el sólido. La c.c.f. (éter-hexano 3:1), indicó el consumo total de los reactivos y la formación de cuatro productos, del que solo precipitó en el medio el de  $R_F$  0.76. La precipitación se completó en el frigorífico, durante unas horas. El precipitado cristalino se filtró y secó dando 2.038g (73%) de p.f. 70-72°, que tras varias recristalizaciones de etanol 96% dio p.f. 74-76°.  $R_F$  0.76.

Espectro de UV:  $\lambda_{\text{max}}$  255 nm (log  $\epsilon$  3.22).

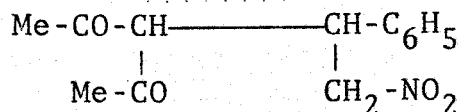
Espectro de IR:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3425a (OH enol y humedad), 3030d (CH aromático), 1738f (C=O ester), 1719f (C=O cetona), 1670d (C=O ester quelato), 1608d (C=C enol), 1562f (NO<sub>2</sub> as), 1368m (NO<sub>2</sub> s), 1270af y 1255f (C-O-C as), 1100m (C-O-C s), 855m (CN).

Espectro de H<sup>1</sup>-RMN: (CDCl<sub>3</sub>).  $\delta$  0.92 (triplete, intensidad 3 pro-

tones, Me-C=O), 3.95 (cuadruplete, intensidad 2 protones, CO<sub>2</sub>Et), 3.40-4.00 (multiplete, intensidad 2 protones. H-2 y H-3). 4,75 (multiplete, intensidad 2 protones. CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 7.2 (singulete, intensidad 5 protones, Ph).

Análisis. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N: C 60.20:H 6.13:N 5.01.  
Encontrado : C 60.32:H 5.87;N 5.13.

6.3.25. Reacción de acetilacetona con 2'-nitroestireno. Síntesis de 3-acetil-4-fenil-5-nitro-2-pentanona. (LXc)



LXc

A una solución de acetilacetona (1.49 ml, 18.8 mmoles) en éter. se le añadió etóxido sódico 2%, formandose un precipitado blanco que se redisolvió al agregar una cantidad equimolecular de 2'-nitroestireno (2.80 g). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La c.c.f. (éter-hexano 3:1) de la solución resultante indicó la formación de cuatro productos de los que sólo precipito del medio el de  $R_F$  0.41. Una vez filtrado y secado dio 1.739 g (70%) de p.f. 106-108°. Tras dos recristalizaciones se obtuvo la sustancia pura en forma de aguja de p.f. 110-112°.

Espectro de UV:  $\lambda_{\max}$  277 nm (log  $\epsilon$  3.34).

Espectro de IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3400-3500d (OH enol y humedad), 3030d (CH aromático). 1728 y 1700f (C=O cetona), 1670d (C=O ester quelato), 1602d (C=C enol), 1543f (NO<sub>2</sub> as), 1358m (NO<sub>2</sub> s), 852m (C<sup>N</sup>).

Espectro de H<sup>1</sup>-RMN: (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.90 ó 2.25 (singulete, intensidad

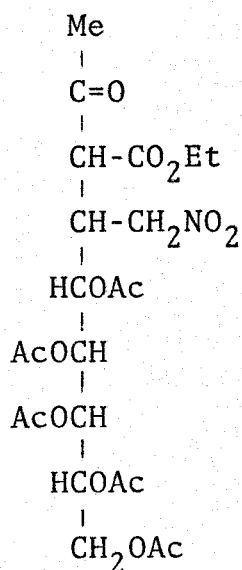


3 protones, Me-C=O), 2.25 ó 1.90 (singulete, intensidad 3 protones, Me-C=O), 4.3-3.60 (multiplete, intensidad 2 protones, H-3 y H-4), 4.55 (multiplete, intensidad 2 protones, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 7.20 (singulete complejo, intensidad 5 protones, Ph).

Análisis. Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N: C 62.63; H 6.06; N 5.61.

Encontrado : C 62.62; H 5.91; N 5.29.

- 6.3.26. Reacción de acetoacetato de etilo con 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno. Síntesis de 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-3-etoxicarbonil-1,3,4-tridesoxi-4-nitrometil-D-treo-(ó L-galacto, L-gulo, L-ido, L-talo)-nonulosa. (LXIIa)



LXIIa

A una suspensión de 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno (0.433 g, 1 mmol), en etanol (5 ml) se le añadió una cantidad equimolecular de acetoacetato de etilo (0.156 g) y etóxido sódico 2% (5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta la disolución de todo el sólido. La c.c.f. (éter-hexano 7:1) mostró la total desaparición de los reactivos y la formación de dos productos de  $R_F$  0.69 y 0.53. La solución se concentró a sequedad, y el residuo siruposo se pasó por una columna de sílica gel, usando como eluyente una

mezcla de éter-hexano (7:1). Se aisló puro el producto de  $R_F$  0.53. (0.112 g, 20%) en forma de un sólido amorfo que se cristalizó de una mezcla de éter-hexano, dando p.f. 81-83°. Después de varias recristalizaciones dio p.f. 86-88°,  $R_F$  0.53.

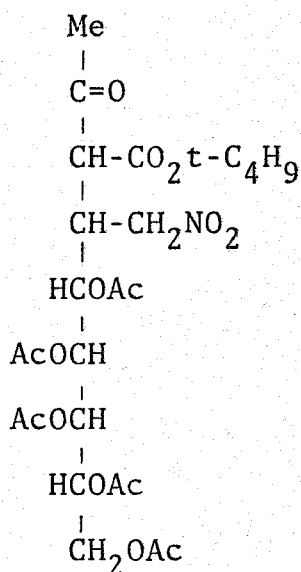
Espectro UV:  $\lambda_{\max}$  252 nm ( $\log \epsilon$  3.35).

Espectro IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3450af (OH enol y humedad), 1750f (C=O ester), 1700f (C=O cetona), 1650md (C=C enol), 1560f (NO<sub>2</sub> as), 1370m (NO<sub>2</sub> s), 1260f y 1210af (C-O-C as), 1070m (C-O-C s), 960d (CN).

Espectro de H<sup>1</sup>-RMN: (CDCl<sub>3</sub>).  $\delta$  1.25 (triplete, intensidad 3 protones, CO<sub>2</sub>Et), 1.98-2.15 (varios singuletes, intensidad total 18 protones, Me-C=O y 5 OAc), 3.15-3.20 (multiplete, intensidad total 2 protones, H-2 y H-3), 3.80 (multiplete, intensidad 2 protones, H-8), 4.15 (cuadruplete, intensidad 2 protones, CO<sub>2</sub>Et), 4.65 (multiplete, intensidad 2 protones, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 5.20-5.00 (multiplete, intensidad total 4 protones, H-4, H-5, H-6 y H-7).

Análisis. Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>O<sub>15</sub>N: C 49.02; H 5.90; N 2.49.  
Encontrado : C 49.08; H 5.75; N 2.20.

- 6.3.27. Reacción de acetoacetato de ter-butilo con 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno. Síntesis de 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-3-terbutoxicarbonil-1,3,4-tri-desoxi-4-nitrometil-D-treo-(ó L-galacto, L-gulo, L-ido, L-talo)-nonulosa. (LXIIb)



LXIIb

A una suspensión de 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno (1.082 g, 1.8 mmoles). en etanol y acetoacetato de ter-butilo (0.28 g, 1.8 mmoles), se añadió etóxido sódico 2% hasta pH 8. Se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente disolviéndose el sólido. La solución formada se dejó estar 24 horas a temperatura ambiente. La c.c.f. (eter-hexano 7:1) mostró que todos los reactivos se habían consumido y se habían formado dos productos de  $R_F$  0.71 y 0.69, esta última mancha de mayor intensidad. El color verde de la disolución se

tornó amarillo, cristalizando el producto (0.745 g, 70%) de  $R_F$  0.69, p.f. 148-150°C. Sucesivas recristalizaciones de etanol dieron p.f. 153-155°.  $(\alpha)_{5461}^{24} 40^\circ (c 0.5, CHCl_3)$ .

Espectro de UV:  $\lambda_{max}$  255 nm ( $\log \epsilon$  3.24).

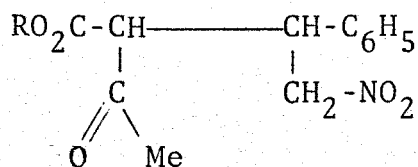
Espectro de IR:  $\nu_{max}$  (KBr): 3465af (OH enol y humedad), 1745f (C=O ester), 1725f (C=O cetona), 1640md (C=C enol), 1560f (NO<sub>2</sub>as), 1370m (NO<sub>2</sub> s), 1260af y 1230f (C-O-C as ester), 1090d (C-O-C s ester), 935m (CN).

Espectro de H<sup>1</sup>-RMN: (CDCl<sub>3</sub>).  $\delta$  1.60 (singulete, intensidad 9 protones, t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 1.98-2.10 (varios singuletes, intensidad total 18 protones, Me-C=O y 5OAc), 3.10-3.40 (multipletes, intensidad total 2 protones, H-2 y H-3), 3.95 (multiplete, intensidad 2 protones, H-8), 4.70 (multiplete, intensidad 2 protones, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 5.00-5.50 (multipletes complejos, intensidad total 4 protones, H-4, H-5, H-6 y H-7).

Análisis. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>O<sub>15</sub>N: C 50.75; H 6.30; N 2.36.  
Encontrado : C 50.66; H 6.35; N 2.00.

6.3.28. Hidrólisis ácida de los ésteres 3-alcoxicarbonil-2-amino-4-fenil-5-nitro-(Z)-2-penteno.

Se usó el siguiente procedimiento general: a una solución del éster 3-alcoxicarbonil-2-amino-4-fenil-5-nitro-(Z)-2-penteno en la mínima cantidad de dioxano, se añadieron unas gotas de HCl N hasta pH ácido y la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. Después de unas horas se separó un producto cristalino que se identificó como cloruro amónico. Una vez que se comprobó que todo el producto de partida había reaccionado, la mezcla de reacción se neutralizó con Amberlita IR-120 H<sup>+</sup>, y luego se concentró a sequedad obteniéndose un residuo semicristalino que se recristalizó de etanol 96%. Así se obtuvieron:



A) Partiendo de 2-(amino)-4-fenil-3-metoxicarbonil-5-nitro-(Z)-2-penteno (XLIIIa) se obtuvo un producto en rendimiento del 41%, que se identificó por su p.f. 73-75°, R<sub>F</sub> 0.65 (c.c.f., éter-hexano 3:1) y espectro UV e IR como el producto de adición, 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutirato de metilo (LXa, descrito en el Apartado 6.3.23).

Análisis. Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>N: C 58.86; H 5.69; N 5.28.  
 Encontrado : C 59.10; H 5.64; N 4.96.

B) Por hidrólisis del 2-(amino)-3-etoxicarbonil-4-fenil-5-nitro-(Z)-2-penteno (XLIIIb) y del 2-(bencilamino)-3-etoxicarbonil-4-fenil-5-nitro-(Z)-2-penteno (XLIVa) se obtuvo un producto (en el primer caso con rendimiento del 36% y en el segundo con el 33%), de p.f. 70-72°,  $R_F$  0.76 (c.c.f. éter-hexano 3:1) y cuyos espectros eran similares a los del 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutirato de etilo (LXb) (descrito en el Apartado 6.3.24).

6.3.29. Hidrólisis ácida de 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco (ó L-mano)-2-noneno. (XLVIb ó XLVIIb).

Una solución del aducto cristalino (0.562 g, 1 mmol), en dioxano (5 ml) se trató con HCl N y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. Después de varias horas la c.c.f. (éter-hexano 7:1) reveló la presencia de dos manchas de  $R_F$  0.69 y 0.53, y la total desaparición del producto de partida. La mezcla de reacción se concentró a sequedad dando el producto (0.383 g, 68%), p.f. 85-88°, que recristalizado de etanol 96% dio una muestra analítica de p.f. 89-91° que se identificó con el 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-3-etoxicarbonil-1,3,4-tridesoxi-4-nitrometil-D-treo-(ó L-galacto, L-gulo, L-ido, L-talo)-nonulosa (LXIIa) (descrita en el Apartado 6.3.26).

Análisis. Calculado para  $C_{23}H_{33}O_{15}N$ : C 49.02; H 5.90; N 2.49.  
 Encontrado : C 48.68; H 6.11; N 2.83.



6.3.30. Hidrólisis ácida de 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-terbutoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco (6 L-mano)-2-noneno. (XLVI f ó XLVII f)

Una disolución del aducto (0.590 g, 1 mmol), en dioxano (5 ml) se trató con HCl N hasta pH ácido y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante varias horas. La c.c.f. (éter-hexano 7:1) de la mezcla de reacción mostró dos productos de  $R_F$  0.71 y 0.69. Se evaporó a sequedad obteniéndose un sólido blanco (0.355 g, 60%) de p.f. 148-150°, el cual se recrystalizó de etanol dando p.f. 152-154°,  $R_F$  0.69. ( $\alpha$ )<sub>5461</sub><sup>25</sup> 40° (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>), compuesto que se identificó como el 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-terbutoxicarbonil-1,3,4-tridesoxi-4-nitrometil-D-treo- (ó L-galacto, L-gulo, L-ido, L-talo)-nonulosa, LXII b (descrito apartado 6.3.27)

Análisis. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>O<sub>15</sub>N: C 50.75; H 6.30; N 2.36.  
 Encontrado : C 50.82; H 6.20; N 2.13.

6.3.31. Hidrólisis ácida de 5,6,7,8,-tetraacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-gulo (ó D-ido)-2-octeno. Síntesis de 5,6,7,8-tetraacetoxi-1-desoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-xilo-octulosa. (LXIV)

A una solución del compuesto XLVIII ó XLIXa (2.142 g, 5 mmoles) en dioxano (14 ml) se añadieron unas gotas de HCl N hasta pH ácido, y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f., (eluyente c), observándose la formación de tres productos.

Al cabo de una o dos horas se separó un precipitado blanco que se filtró, comprobándose que se trataba de una sal inorgánica. La c.c.f. del filtrado mostró que aún quedaba sustancia de partida, por lo que se volvió a repetir la operación de agregar HCl. La solución, después de separar de nuevo el precipitado inorgánico, se concentró a sequedad quedando un resto semicristalino blanco, el cual recristalizado de etanol dio (0.214 g, 10%), p.f. 104-108°,  $R_F$  0.30 (eluy. c) ( $\alpha$ )<sub>5461</sub><sup>26</sup> -69°(c 0.2; CHCl<sub>3</sub>).

Espectro UV:  $\lambda_{m\acute{a}x}$  256 nm (log  $\epsilon$  3.64).

Espectro IR:  $\nu_{m\acute{a}x}$  KBr: 3460-70a (OH enol y humedad), 1752f (C=O ester), 1642d (C=O enol), 1602d (C=C-enol), 1552f (NO<sub>2</sub> as), 1354m (NO<sub>2</sub> s), 1257af (C-O-C as ester), 1100m (C-O-C s ester), 870d (CN).

Análisis. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>13</sub>: C 47.79; H 5.70; N 2.93.

Encontrado : C 47.45; H 5.83; N 2.95.

## 7. CONCLUSIONES

1) Las reacciones de ésteres 3-aminocrotónicos de grupo amino primario con 2'-nitroestireno dan lugar a la formación de los compuestos de adición tipo Michael. Los datos espectroscópicos de estos compuestos indican que en estado sólido y en disolución de cloroformo-d existen en una sóla forma isómera a la que corresponde la estructura de enamina, con configuración (Z) alrededor del doble enlace, estabilizada por un enlace de hidrógeno intramolecular muy fuerte y conteniendo el grupo nitrometileno.

2) La reacción de 3-(bencilamino)-crotonato de etilo con 2'-nitroestireno es más compleja, y además del aducto tipo Michael se detecta la formación de otras sustancias que dan reacción positiva de pirrol con el reactivo de Ehrlich. La cromatografía de algunas disoluciones del 2-(bencilamino)-3-etoxicarbonil-4-fenil-5-nitro-(Z)-2-penteno que se aísla de esta reacción, apunta la posibilidad de que exista en equilibrio con la forma (E) correspondiente.

3) Por el contrario, de las reacciones de ésteres 3-aminocrotónicos a 1-fenil-2-nitropropeno, se aíslan los ésteres 3-pirrolcarboxílicos que corresponden a la adición de los reactantes y la pérdida de un mol de ácido nitroso y dos átomos de hidrógeno. La estructura de estos compuestos se demuestra por comparación de sus propiedades espectroscópicas con las de otros compuestos de estructura similar.

4) Cuando la nitroolefina posee cadena poliacetoxialquí-

lica, como es el caso del 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno y 3,4,5,6-tetraacetoxi-D-xilo-1-nitro-1-hexeno, la reacción con ésteres 3-aminocrotónicos de grupo amino primario transcurre con formación del producto de adición tipo Michael, <sup>Originándose</sup> así un nuevo centro quiral, por lo que se deben formar pares de diasterómeros que se detectaron por cromatografía en capa fina en el caso de las reacciones con 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno. Los datos espectroscópicos y la comparación con sustancias similares indican que estos aductos existen exclusivamente en la forma tautomérica de enaminoéster conteniendo la agrupación nitrometileno, y la configuración geométrica (Z) alrededor del doble enlace que es la única que permite la formación del enlace de hidrógeno intramolecular fuerte entre los grupos alcoxycarbonil y amino. Ninguna modificación apreciable en los resultados de estas reacciones se observó al variar los sustituyentes R<sup>2</sup> (metilo, etilo, ter-butilo) del éster 3-aminocrotónico.

5) Las reacciones de 3-(alquilamino)-crotonatos de etilo con 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno y con 3,4,5,6-D-xilo-1-nitro-1-hexeno transcurren con formación de los aductos tipo Michael y de los derivados pirrólicos en proporciones que dependen esencialmente de la naturaleza del sustituyente R<sup>1</sup> del grupo amino. Los rendimientos con que se aislan los aductos varían en el orden de los sustituyentes bencilo > veratrilo > n-butilo, y en sentido inverso los pirrolderivados. Un aumento de la temperatura favorece

la formación de estos últimos. De ambos tipos de compuestos se han realizado estudios espectroscópicos que han permitido, en comparación con los correspondientes de los compuestos mencionados en las conclusiones anteriores, asignar a los aductos en las condiciones estudiadas, la estructura (Z) quelatada, y comprobar la estructura de pirrol de los segundos.

6) La confirmación química de las estructuras de los aductos y pirroles mencionados en las conclusiones anteriores, se obtuvo al desacetilar catalíticamente algunos de ellos y obtener así en buenos rendimientos los correspondientes compuestos de cadena pentahidroxílicas de los que se estudiaron sus propiedades espectroscópicas y demás propiedades físicas. Las oxidaciones con metaperiodato sódico y con tetraacetato de plomo de algunos pirrolderivados, confirman así mismo la estructura de éstos, al obtenerse en buenos rendimientos los pirrolcarbaldehidos correspondientes, ~~identificados~~ con los descritos por la bibliografía.

7) Las reacciones de 2,4-pentanodiona, acetoacetato de metilo y de etilo con 2'-nitroestireno transcurren con formación de los aductos que caben esperar de adiciones tipo Michael, los cuales se logran aislar con buenos rendimientos. La presencia de los dos pares de enantiómeros previstos en esta síntesis sólo se pudo detectar en el 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutirato de metilo por  $H^1$ -RMN al observarse duplicidad en algunas de las señales, en los otros casos, no hubo

indicación alguna de la presencia de más de un isómero.

8) Los espectros UV e IR de los compuestos obtenidos en las reacciones mencionadas en la conclusión anterior indicaron que éstos se encuentran exclusivamente en la forma "nitro" en todas las condiciones estudiadas, y como mezclas de las formas cetónica y enólica en proporciones que dependen del medio, pero generalmente con predominio de la forma ceto.

9) En las reacciones de 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-D-galacto-1-nitro-1-hepteno con los acetoacetato de etilo y de t-butilo se aislaron también los compuestos de adición de Michael y a pesar de ser quiral el sustituyente unido al carbono  $\alpha$  del  $\beta$ -cetoester, lo que permitiría las configuraciones D-treo-L-galacto, D-treo-L-gulo, D-treo-L-ido y D-treo-L-talo no se tuvo evidencia, cromatográfica y espectroscópica, alguna de que los productos aislados fueran mezclas de diastereómeros. Los espectros UV o IR son muy parecidos a los de los compuestos mencionados en la conclusión 7 y a otros análogos descritos en la bibliografía, por lo que un estudio comparativo nos permite suponer razonablemente que en las condiciones estudiadas estos compuestos existen predominantemente en las formas cetónica y nitro.

10) Algunos aductos obtenidos en adiciones de ésteres 3-aminocrotónicos a nitroolefinas se hidrolizaron en condiciones suaves y se aislaron los correspondientes ésteres acetoacéticos que también se habían obtenido por las reacciones

mencionadas en las conclusiones 7,8 y 9, comprobándose así la estructura de estos.

11) Como corolario de todas las demás conclusiones se puede establecer que los dos tipos de reacciones estudiadas, la adición de ésteres 3-aminocrotonícos y de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos a nitroolefinas transcurren con formación del aducto tipo Michael, cuya estabilidad depende de los sustituyentes R de su molécula, de tal manera que para determinados sustituyentes la reacción prosigue dando ésteres 3-pirrolcarboxílicos ó 3-furóicos como productos finales estables. Cuando los sustituyentes  $R^4$  (del éster 3-aminocrotoníco) y  $R^3$  (de la nitroolefina) actúan cediendo electrones al esqueleto carbonado que formará el ciclo, desestabilizan el aducto facilitando la formación del heterociclo. En el caso de las reacciones con 3-aminocrotonatos, los sustituyentes  $R^1$  de éstos, que ceden electrones al sistema crotonóide, desestabilizan también el aducto y facilitan la formación del pirrol, por lo que, en general, se puede decir que la afluencia de electrones hacia el sistema de átomos que va a constituir el ciclo facilita la formación de éste.

Con base a estas conclusiones se establecen mecanismos de las reacciones estudiadas que pueden usarse como hipótesis para trabajos posteriores.



## 8. BIBLIOGRAFIA

1. S. Hanessian y A. G. Pernet, Advan. Carbohyd. Chem. Biochem. 33, 111 (1976).
2. F. García González, Advan. Carbohyd. Chem., 11, 97, (1956).
3. F. García González y A. Gómez Sánchez, Advan. Carbohyd. Chem., 20, 303, (1965).
4. F. García González, J. M. Fernández-Bolaños y F. J. López Aparício, en "Synthetic Methods for Carbohydrates", H. S. Elkhaden Editor, A. C. S. Symposium Series 39, Washington 1977, página 207.
5. A. Rodríguez Galán, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 1977.
6. F. García González, J. M. Fernández-Bolaños y J. Galvis Pérez, An. Quim., 70, 1082, (1974).
7. F. García González, J. M. Fernández-Bolaños y J. Galvis Pérez, An. Quim., 72, 855, (1976).
8. E. Román Galán, Tesis Doctoral, Universidad de Extremadura, (Badajoz), 1978.
9. (a) C. A. Grob y K. Camenisch, Helv. Chim. Acta., 36, 49, (1953).  
(b) C. A. Grob y H. P. Schad. ibid, 38, 1121, (1955).
10. F. Rosado Martín, Tesis de Licenciatura, Universidad de Sevilla, 1975.
11. F. Rosado Martín, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 1978.
12. (a) F. Boberg y G. R. Schultze, Chem. Ber., 90, 1215, (1957).  
(b) F. Boberg y A. Kieso, Liebigs Annalen., 626, 71, (1959)
13. V. V. Perekalin y A. S. Sopova, J. Gen. Chem., USSR, 24,

- 523, (1954).
14. V. V. Perekalin y A. S. Sopova, J. Gen. Chem. USSR, 28, 656, (1958).
  15. J. Velasco del Pino. Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 1965.
  16. A. Gómez Sánchez, A. M. Valle y J. Bellanato, J. Chem. Soc., (B), 2330, (1971).
  17. A. Gómez Sánchez, M. Tena Aldave y U. Scheidegger, J. Chem. Soc., (C), 2570, (1968).
  18. A. Gómez Sánchez, A. M. Valle y J. Bellanato, J.C.S. Perkin, 11, 15 (1973).
  19. A. Gómez Sánchez, L. Rey Romero y F. García González, An. Quim., 60B, 505, (1964).
  20. U. Eisner and R. L. Erskine, J. Chem. Soc., 971 (1958).
  21. F. García González, A. Gómez Sánchez y M. Goñi de Rey, An Quim, 60B, 579, (1964).
  22. E. J. Stamhuis, en "Enamines. Synthesis, structure and reactions", A. G. Cook Editor, Marcel Decker, New York, 1969, paginas 101 y s.s.
  23. Organic Syntheses, Collective Vol I. pagina 405, Ed. H. Gilman.
  24. J. M. Bobbit, "Thin-Layer Chromatography", Reinhold Publishing Co., New York and London, 1963.
  25. H. B. Hass, A. G. Susie and R. L. Heider, J.Org. Chem., 15, 8, (1950).
  26. G. O. Dudek, J. Org. Chem., 30, 548, (1965).
  27. A. D. Josey, E. L. Jenner., J. Org. Chem., 27, 2466, (1962).

28. A. M. Valle Cabrera, Tesis de Licenciatura, Universidad de Sevilla, 1969.
29. R. Mohlan, Ber., 27, 3376, (1894).
30. J. C. Sowden y H. O. L. Fischer, J. Am. Chem. Soc., 69, 1049, (1947).
31. F. García González, A. Gómez Sánchez y J. Gasch Gómez, An. Quim., 54B, 513, (1958).

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Excmo. Sr. Decano de la Facultad de Ciencias Químicas,  
Sevilla, para juzgar la Tesis doctoral de

Manuel Maura Claveria

sobre "Reacciones de estos 3-substituidos y  
compuestos  $\beta$ -dicarboxilicos con nitrosolefinas"

Se le otorga la calificación de  
Sobresaliente "Cum laude"

Sevilla, 11 de Diciembre de 1978

El Vocal,  
[Signature]

El Vocal,  
[Signature]

El Vocal,  
[Signature]

[Signature]

El Presidente,  
[Signature]

El Secretario,  
[Signature]

ABomfari

[Signature]

