

R. 10.632

1182218

+
719

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
145
233

24 MAR 1999

Alvaro Kuff



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

APLICACIONES SINTÉTICAS DE DERIVADOS DE
D-GLUCOSA.

I. ADUCTOS DE MALONDIALDEHÍDO Y DERIVADOS
DE D-GLUCOSAMINA.

II. C-NUCLEÓSIDOS DEL PIRAZOL INSATURADOS.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Departamento de Química Orgánica
de la Facultad de Ciencias
de Sevilla. Se deposita el día 5 de abril
de 1999.
27 de abril de 1999
5 de abril de 1999.
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

M^a del Rocío Paredes León
Sevilla, Marzo 1999

Huenda



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

APLICACIONES SINTÉTICAS DE DERIVADOS DE
D-GLUCOSA.

I. ADUCTOS DE MALONDIALDEHÍDO Y DERIVADOS
DE D-GLUCOSAMINA.

II. C-NUCLEÓSIDOS DEL PIRAZOL INSATURADOS.

A handwritten signature in black ink that reads 'Rocío Paredes León'.

Memoria presentada por la Licenciada
M^a del Rocío Paredes León para
optar al grado de Doctor en Química
Sevilla, Marzo 1999



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

V° B° La Directora de la Tesis

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P. Borrachero'.

Fdo. Dra. Pastora Borrachero Moya,
Profesora Titular del Departamento
de Química Orgánica de la Universidad
de Sevilla.

V° B° El Director de la Tesis

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Manuel Gómez'.

Fdo. Dr. Manuel Gómez Guillén,
Catedrático del Departamento de
Química Orgánica de la
Universidad de Sevilla.



DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA
FACULTAD DE QUIMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Director

Postal address:
Apartado de Correos 553
E-41071-SEVILLE
SPAIN
Tel:34.95.4557150
34.95.4557151
Fax:34.95.4624960

José Fuentes Mota, Catedrático y Director del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Sevilla

INFORMA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada "Aplicaciones sintéticas de derivados de D-glucosa. I. Aductos de malondialdehído y derivados de la D-glucosamina. II. C-Nucleósidos del pirazol insaturados", ha sido realizada por Doña María del Rocío Paredes León en los laboratorios de este Departamento. Inicialmente fueron sus directores los profesores Dr. Antonio Gómez Sánchez, Profesor de Investigación del C.S.I.C., y Dr. Manuel Gómez Guillén, Catedrático de este Departamento. A la jubilación del primero, y por renuncia expresa del mismo, los directores pasaron a ser el citado Dr. Manuel Gómez Guillén y la Dra. Pastora Borrachero Moya, Profesora Titular de este Departamento. Este Director asegura que se han seguido todos los trámites legales para la presentación de la tesis, incluido el cambio en los directores. Al mismo tiempo, actuando en nombre del Departamento, en el mío propio y especialmente en el de los actuales directores, agradezco al Prof. Antonio Gómez Sánchez su importante participación en este trabajo.

Sevilla, 17 de marzo de 1999

Deseo expresar mi agradecimiento:

Al Dr. Antonio Gómez Sánchez, Profesor de Investigación del C.S.I.C., que fue uno de los directores iniciales de esta Tesis, por su adecuada y valiosa orientación.

A mis directores, Dra. Pastora Borrachero Moya y Dr. Manuel Gómez Guillén, por su dirección y por su constante ayuda y estímulo durante todo el desarrollo de esta Tesis.

Al Prof. Dr. José Fuentes Mota, Catedrático y Director del Departamento, por las facilidades dadas para la realización de la Tesis.

A los Servicios de Resonancia Magnética Nuclear y Espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla.

A la Junta de Andalucía, por la concesión de una Beca de Formación del Personal Investigador, en colaboración con el Monte de Piedad y Caja de Ahorros de Huelva y Sevilla.

Al Dr. Juan Cámpora por la ayuda prestada en la realización de los cálculos teóricos.

A la Dirección General de Investigaciones Científica y Técnica (DGICYT) y a la Junta de Andalucía, por la financiación del grupo en el cual se ha realizado esta Tesis.

A la Dra. Francisca Cabrera Escribano, por su colaboración y ayuda en la realización de este Trabajo, a la Dra. Eloísa Martín Zamora por su amistad y apoyo durante todos estos años y a todos los compañeros del Departamento de Química Orgánica.

Y a Juanma, por estar siempre a mi lado.

A mis padres, a Juanma y a mi hijo.

ÍNDICE GENERAL

1.- INTRODUCCIÓN.	1
2.- PARTE TEÓRICA.	7
2.1.- Aductos de malondialdehído (MDA) y derivados de D-glucosamina.	7
2.1.1.- Antecedentes.	7
2.1.2.- Resultados y discusión.	19
2.1.2.1.- Introducción y objetivos.	19
2.1.2.2.- Preparación y análisis estructural de 3-aminoacroleínas modelos.	20
2.1.2.3.- Reacciones del malondialdehído (MDA) con los metil 2-amino-2-desoxi- α -D- y β -D-glucopiranosidos (25 y 26).	39
2.1.2.4.- Reacciones del malondialdehído (MDA) con 1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-2-amino-2-desoxi- α -D- y β -D-glucopiranosas.	48
2.1.3.-Conclusiones.	58
2.2.- C-Nucleósidos del pirazol insaturados.	61
2.2.1.- Antecedentes y objetivos.	61
2.2.2.- Resultados y discusión.	67
2.2.2.1.- Reacción directa de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal con compuestos 1,3-dicarbonílicos o equivalentes sintéticos.	67
2.2.2.2.- Reacción de fenil 4,6-di- <i>O</i> -bencil-2,3-didesoxi- α -D- y β -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosidos con compuestos 1,3-dicarbonílicos.	78

2.2.2.3.- Síntesis de 4-(4',6'-di- <i>O</i> -bencil-2',3'-didesoxi-β- <i>D</i> - <i>eritro</i> -hex-2'-enopiranosil)pirazoles.	88
2.2.2.4.- Desprotección en 4',6' de los (2'-enoglicosil)pirazoles descritos en el apartado anterior.	95
2.2.2.5.- Hidrogenación catalítica de los (2'-enoglicosil)pirazoles 67, 71 y 73 .	101
2.2.3.- Conclusiones.	108
3.- PARTE EXPERIMENTAL.	111
3.1.- Métodos generales.	111
3.2.- Productos comerciales.	114
3.3.- Materias primas.	115
3.4.- Sustancias usadas como referencia.	116
3.5.- Nuevas Experiencias.	117
3.5.1.- Reacción de la sal sódica del malondialdehído con el clorhidrato de metil-2-amino-2-desoxi-α- <i>D</i> -glucopiranosido.	117
3.5.1.1.- <i>Metil 2-desoxi-2-[(2-formilvinil)amino]-α-<i>D</i>-glucopiranosido (31)</i> .	118
3.5.1.2.- <i>1,5-Diaza-1,5-di-(2'-desoxi-1'-<i>O</i>-metil-α-<i>D</i>-glucopiranos-2'-il)-1<i>H</i>-1,3-pentadieno (33)</i> .	119
3.5.2.- Reacción de la sal sódica del malondialdehído con el clorhidrato de metil-2-amino-2-desoxi-β- <i>D</i> -glucopiranosido.	120

3.5.2.1.- Metil 2-desoxi-2-[(2-formilvinil)amino]- β -D-glucopiranosido (32).	120
3.5.2.2.- 1,5-Diaza-1,5-di-(2'-desoxi-1'-O-metil- β -D-glucopiranos-2'-il)-1H-1,3-pentadieno (34).	121
3.5.3.- Reacción de la sal sódica del malondialdehído con el clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranososa.	122
3.5.3.1.- 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[(2-formilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa (35).	122
3.5.4.- Reacción de la sal sódica del malondialdehído con el clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- β -D-glucopiranososa.	123
3.5.4.1.- 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[(2-formilvinil)amino]- β -D-glucopiranososa (36).	124
3.5.5.- Procedimiento general para la síntesis de C-(2',3'-didesoxi-D-eritro-hex-2'-enopiranosil) derivados por reacción de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal con compuestos 1,3-dicarbonílicos.	125
3.5.5.1.- 3-(4',6'-Di-O-acetil-2',3'-didesoxi- α -D- y β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-2,4-pentanodiona (54a).	125
3.5.5.2.- 2(R,S)-2-(4',6'-Di-O-acetil-2',3'-didesoxi- α -D- y β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-acetoacetato de metilo (54b).	127
3.5.5.3.- 2(R,S)-2-(4',6'-Di-O-acetil-2',3'-didesoxi- α -D- y β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-1-fenil-1,3-butanodiona (54d).	127
3.5.5.4.- 2(R,S)-2-(4',6'-Di-O-acetil-2',3'-didesoxi- α -D- y β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-2-metilacetoacetato de etilo (54f).	128

3.5.6.- Procedimiento general para la síntesis de 2-(4',6'-di- <i>O</i> -bencil-2',3'-didesoxi- β - <i>D</i> -eritro-hex-2'-enopiranosil) derivados de compuestos 1,3-dicarbonílicos.	130
3.5.6.1.- 3-(4',6'- <i>Di-O</i> -bencil-2',3'-didesoxi- β - <i>D</i> -eritro-hex-2'-enopiranosil)-2,4-pentanodiona (62a).	130
3.5.6.2.- 2(R,S)-2-(4',6'- <i>Di-O</i> -bencil-2',3'-didesoxi- β - <i>D</i> -eritro-hex-2'-enopiranosil)-acetoacetato de metilo (62b).	131
3.5.6.3.- 2-(4',6'- <i>Di-O</i> -bencil-2',3'-didesoxi- β - <i>D</i> -eritro-hex-2'-enopiranosil) malonato de dimetilo (62c).	132
3.5.6.4.- 2(R,S)-2-(4',6'- <i>Di-O</i> -bencil-2',3'-didesoxi- β - <i>D</i> -eritro-hex-2'-enopiranosil)-1-fenil-1,3-butanodiona (62d).	133
3.5.6.5.- 2-(4',6'- <i>Di-O</i> -bencil-2',3'-didesoxi- α - <i>D</i> y β - <i>D</i> -eritro-hex-2'-enopiranosil)-2-metilciclopentano-1,3-diona (62e).	135
3.5.6.6.- 2(R,S)-2-(4',6'- <i>Di-O</i> -bencil-2',3'-didesoxi- β - <i>D</i> -eritro-hex-2'-enopiranosil)-2-metilacetoacetato de etilo (62f).	136
3.5.7.- Procedimiento general para la síntesis de los 4-(4',6'-di- <i>O</i> -bencil-2',3'-didesoxi- β - <i>D</i> -eritro-hex-2'-enopiranosil)pirazoles.	137
3.5.7.1.- 4-(4',6'- <i>Di-O</i> -bencil-2',3'-didesoxi- β - <i>D</i> -eritro-hex-2'-enopiranosil)-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol (64).	138
3.5.7.2.- 4-(4',6'- <i>Di-O</i> -bencil-2',3'-didesoxi- β - <i>D</i> -eritro-hex-2'-enopiranosil)-5(3)-fenil-3(5)-metil-1 <i>H</i> -pirazol (65).	139
3.5.7.3.- 4-(4',6'- <i>Di-O</i> -bencil-2',3'-didesoxi- β - <i>D</i> -eritro-hex-2'-enopiranosil)-1,3,5-trimetilpirazol (66).	140

- 3.5.7.4.- 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-
enopiranosil)-5-fenil-1,3-dimetilpirazol (67). 141
- 3.5.7.5.- 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-
enopiranosil)-1-fenil-3,5-dimetilpirazol (68). 142
- 3.4.7.6.- 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-
enopiranosil)-1,5-difenil-3-metilpirazol (69). 143
- 3.5.7.7.- 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-
enopiranosil)-3,5-dimetil-1-(p-tolil)pirazol (70). 144
- 3.5.7.8.- 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-
enopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(p-tolil)pirazol (71). 145
- 3.5.7.9.- 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-
enopiranosil)-3,5-dimetil-1-(p-metoxifenil)pirazol (72). 146
- 3.5.7.10.- 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-
enopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(p-metoxifenil)pirazol (73). 148
- 3.5.8.- Reacción de desbencilación de 4-(4',6'-di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-
eritro-hex-2'-enopiranosil)-1,3,5-trimetilpirazol. 149
- 3.5.8.1.- 4-(2',3'-Didesoxi- β -D-eritro-hexapiranosil)-1,3,5-trimetilpirazol
(74). 149
- 3.5.9.- Acetólisis de 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-
enopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(p-tolil)pirazol. 150
- 3.5.9.1.- 4R- y 4S-{E-2-[5-fenil-1-(p-tolil)pirazol-4-il]vinil}-3S-(D-
glicero-1,2-diacetoxietil)-3,4-dihidro-1H-benzo[c]pirano (75). 151

3.5.9.2.- 4-(4',6'-di-O-acetil-2',3'-didesoxi-β-D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(p-tolil)pirazol (76).	152
3.5.10.- Metanólisis de 4-(4',6'-di-O-acetil-2',3'-didesoxi-β-D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(p-tolil)pirazol.	153
3.5.10.1.- 4-(2',3'-didesoxi-β-D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(p-tolil)pirazol (77).	153
3.5.11.- Preparación de 4-(4',6'-di-O-acetil-2',3'-didesoxi-α-D- y β-D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-1,3,5-trimetilpirazoles.	154
3.5.11.1.- 4-(4',6'-di-O-acetil-2',3'-didesoxi-α-D- y β-D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-1,3,5-trimetilpirazoles (78).	155
3.5.12.- Obtención de 4-(2',3'-didesoxi-α-D- y β-D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-1,3,5-trimetilpirazoles.	156
3.5.12.1.- 4-(2',3'-didesoxi-α-D- y β-D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-1,3,5-trimetilpirazoles (74α).	156
3.5.13.- Hidrogenación catalítica de 4-(4',6'-di-O-bencil-2',3'-didesoxi-β-D-eritro-hex-2'-enopiranosil)pirazoles.	157
3.5.13.1.- 4-(2',3'-Didesoxi-β-D-eritro-hexopiranosil)-5-fenil-1,3-dimetilpirazol (79).	158
3.5.13.2.- 4-(2',3'-Didesoxi-β-D-eritro-hexopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(p-tolil)pirazol (80).	159

3.5.13.3.- 4-(2',3'-Didesoxi- β -D-eritro-hexopiranosil)-5-fenil-3-	
<i>metil-1-(p-metoxifenil)pirazol (81).</i>	160
4.- ESPECTROS DE RMN SELECCIONADOS.	161
5.- BIBLIOGRAFÍA.	214

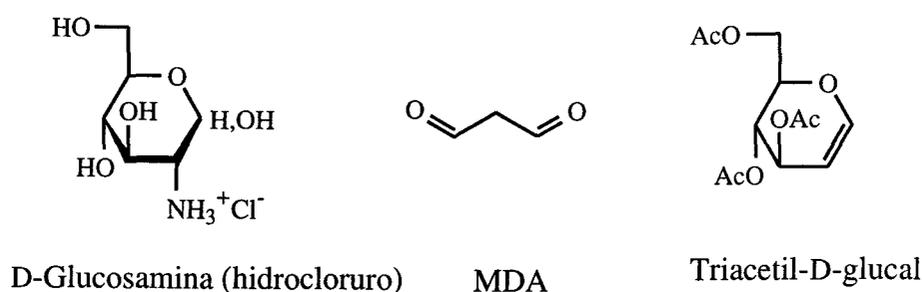
1. INTRODUCCIÓN.

1. INTRODUCCIÓN.

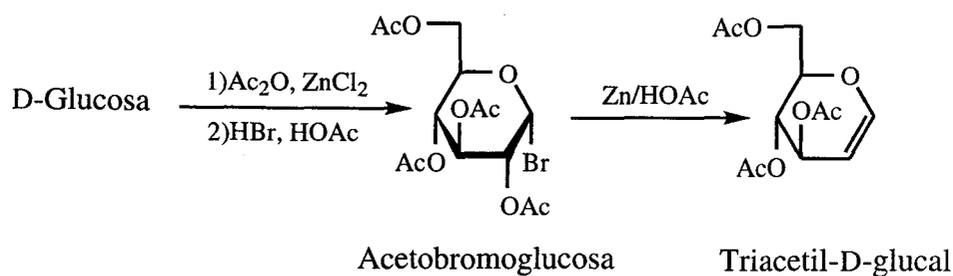
La Síntesis Orgánica constituye una de las columnas fundamentales, si no la más importante, de la Química Orgánica. Sus objetivos primarios, según Serratosa [75MI16], van desde la demostración inequívoca de la estructura de un producto natural mediante lo que se conoce como "síntesis total" — aunque hoy en día los métodos de determinación estructural la hacen innecesaria en muchos casos —, pasando por la disponibilidad de sustratos adecuados como modelos para estudios mecanísticos o espectroscópicos, hasta la preparación de nuevos productos que, por su estructura, podrían poseer propiedades de interés variado, por ejemplo, con actividad farmacológica (búsqueda de compuestos "cabezas de serie").

Muchos hidratos de carbono naturales, tanto monosacáridos como oligo- y polisacáridos, pueden competir en muchos casos frente al carbón y el petróleo como fuentes primarias para la síntesis de una amplia gama de compuestos orgánicos. Se trata de materias primas fácilmente asequibles y, por ello, baratas, que son, además, recursos renovables en la Naturaleza [91MI1, 98MI1]. Desde el punto de vista de la Síntesis Orgánica, en especial para la llamada "Química Fina", los hidratos de carbono aportan no sólo su funcionalidad, sino también su quiralidad, de manera que la configuración de todos o algunos de sus centros estereogénicos puede transferirse, intacta o modificada, a los productos que se quiere sintetizar. Mediante transformaciones químicas de carbohidratos tan asequibles como la glucosa, la sacarosa o la celulosa se consiguen derivados útiles como aditivos en la industria alimentaria, por ejemplo, edulcorantes con bajo aporte de calorías en la dieta, emulsificantes, ésteres sucedáneos de grasas y aceites no absorbibles, etc., u otros con propiedades muy diversas, que son aplicables en industrias no alimentarias: polimetacrilatos con propiedades de geles hidrófilos o de resinas, catalizadores de transferencia de fase inmovilizados, fármacos antiulcerosos, tensioactivos, agentes quelatantes, etc.

En esta Tesis Doctoral se han planteado las síntesis de dos tipos de compuestos derivados de azúcares partiendo de dos materias primas de carácter monosacárido derivadas estructuralmente de la D-glucosa, ambas fácilmente asequibles. Por una parte, se ha utilizado la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (D-glucosamina), que se ha transformado en derivados sustituidos en posición anomérica, con el fin de estudiar su reacción con malondialdehído (MDA) y obtener así compuestos que puedan servir como modelos para el estudio del entrecruzamiento de cadenas de la quitosana (o quitosano), polímero natural de la D-glucosamina, por acción del MDA [91TH]. De otro lado, se ha



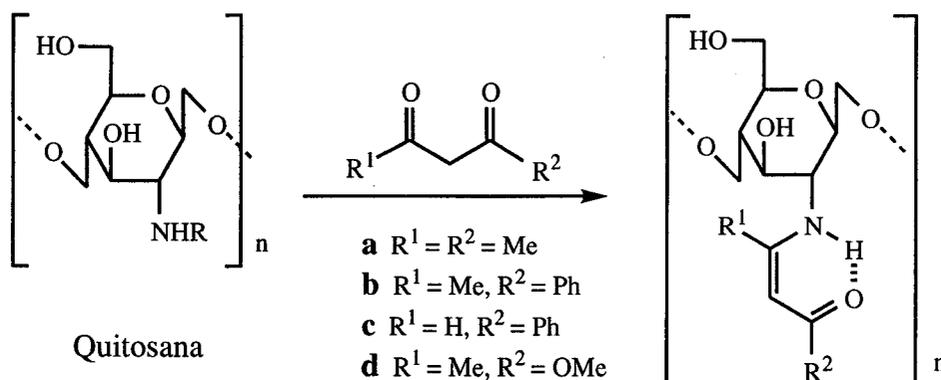
planteado la síntesis de una serie de C-nucleósidos del pirazol, insaturados en la porción de azúcar, que podrían tener actividad antiviral, partiendo del 1,5-anhidro-2-desoxi-D-arabino-hex-1-enitol (3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal), sustancia comercial que, como es bien sabido [95MI317], se prepara fácilmente a partir de la glucosa según el procedimiento utilizado por primera vez en el laboratorio de Fischer (Esquema A).



Esquema A

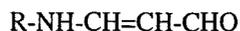
En un estudio previo [91TH, 92CHR255, 94CHR313], se había demostrado que la quitosana reacciona con compuestos 1,3-dicarbonílicos, como los indicados en el

Esquema B, para dar los correspondientes *N*-acilvinil derivados, en forma de geles, con rendimientos altos (85-96%). Sin embargo, en la reacción de la quitosana con MDA se forma un polímero insoluble, cuya estructura quedó sin dilucidar en ese estudio [91TH].

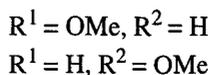
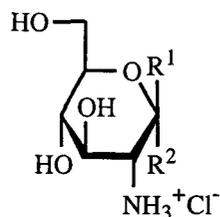


Esquema B

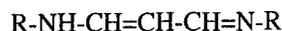
Su análisis elemental no coincidió exactamente con el esperado para un compuesto análogo a los productos del Esquema B (ahora R^1 y R^2 serían H) y su hidrólisis ácida sólo liberó la mitad del MDA esperado, dejando como residuo un nuevo polímero que debe retener la otra mitad del MDA, posiblemente entrecruzando distintas posiciones en el polímero. Con el fin de aclarar si es posible que el MDA esté formando con la quitosana, como con otras aminas primarias sencillas, no sólo "aductos 1:1" (aminoacroleínas), sino también "aductos 1:2" (vinamidinas), es decir, productos entrecruzados, se ha considerado de interés estudiar ahora las reacciones del MDA con derivados de la D-glucosamina que, como las unidades monómeras de la quitosana, tuvieran sustituida la posición anomérica; concretamente, se han utilizado los metil 2-amino-2-desoxi- α -D- y β -D-glucopiranosidos y las 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- α -D- y β -D-glucopiranosas y se ha realizado un análisis conformacional detallado de los aductos 1:1 y 1:2 obtenidos, para lo que ha sido necesario estudiar previamente los productos de la reacción análoga del MDA con aminas más sencillas.



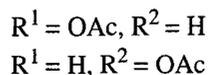
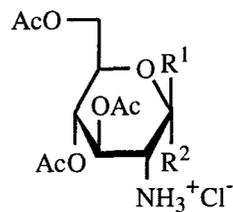
Aminoacroleínas



Metil 2-amino-2-desoxi- α -D-
y β -D-glucopiranosidos (hidro-
cloruros)



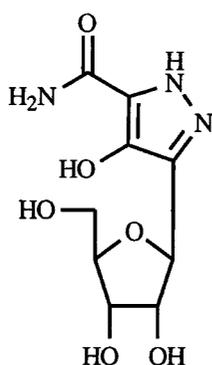
Vinamidinas



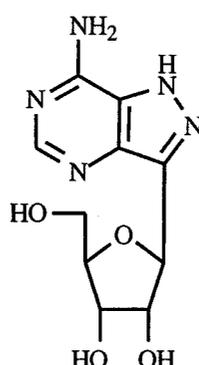
1,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-2-amino-
2-desoxi- α -D- y β -D-gluco-
piranosas (hidrocloruros)

La idea de sintetizar *C*-nucleósidos insaturados del pirazol ha surgido de diversos antecedentes, de los que destacan, en cuanto a la posible utilidad de esos compuestos, los que se refieren al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) [92CRV1745, 92S1] y, en el aspecto sintético, los relacionados con la posibilidad de llegar a esas estructuras aplicando metodologías sintéticas conocidas que ofrecen, en compuestos más simples, buenos resultados de rendimientos y, en especial, alto control regio- y estereoquímico. Entre los compuestos que se vienen utilizando, con más o menos eficacia, contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del SIDA, están algunos 2',3'-didesoxi-nucleósidos saturados, como la 3'-azidotimidina (AZT); otros, que poseen un doble enlace entre 2' y 3', como es el caso de la 2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina (d4T), muestran también actividad impidiendo la replicación del VIH. Existen, además, diversos antibióticos de naturaleza nucleosídica [84MI471], muchos de ellos naturales, entre los que se encuentran varios *C*-nucleósidos. Estos últimos presentan, en comparación con los nucleósidos corrientes, la ventaja de ser resistentes a la hidrólisis, tanto ácida como enzimática, propiedad de indudable interés terapéutico. Algunos de ellos son *C*-nucleósidos del pirazol, por ejemplo la pirazofurina (o pirazomicina) y la formicina; el

primero presenta un amplio espectro de actividad antiviral y propiedades antitumorales, mientras que el segundo se clasifica como antibiótico inhibidor de la síntesis de ácidos nucleicos. Todo ello nos ha llevado a plantearnos llegar a estructuras que reunieran las características anteriores conjuntamente: 1) en la parte del azúcar, ausencia de hidroxilos en 2' y 3' y doble enlace entre esas mismas posiciones; 2) unión entre el carbono anomérico y un átomo de carbono del heterociclo, manteniendo la configuración β natural; 3) la presencia de un derivado del pirazol en lugar de los derivados de purina y pirimidina presentes en los nucleósidos naturales. Además, se ha introducido un nuevo cambio estructural, diseñando derivados de hexosas, más asequibles que los de pentosas en el esquema de síntesis que se propone.



Pirazomicina ó pirazofurina



Formicina

En esta Memoria, tras esta Introducción General (1.), se presenta la Parte Teórica (2.), dividida en un capítulo titulado "Aductos de malondialdehído y derivados de D-glucosamina" (2.1.) y otro con el título "C-Nucleósidos del pirazol insaturados" (2.2.), cada uno subdividido en un primer apartado con los Antecedentes respectivos seguido de otro en el que se presentan los nuevos Resultados con su discusión, finalizando con el respectivo bloque de Conclusiones. La Parte Experimental (3.) incluye detalladamente, después de los Métodos Generales (3.1.), Productos Comerciales (3.2.), Materias Primas (3.3.), Sustancias de referencia (3.4.) y Nuevas Experiencias (3.5.) con los ensayos realizados, debidamente numerados, expuestos siguiendo el mismo orden de la Parte

Teórica. En un Anexo de Espectros (4.), se incluyen reproducciones de los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN), tanto de ^1H como de ^{13}C , más representativos. Al final se da la Bibliografía (5.), para la que se ha seguido el sistema de A. R. Katritzky, que se explica al comienzo de ese apartado.

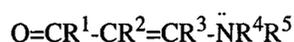
2. PARTE TEÓRICA.

2. PARTE TEÓRICA.

2.1. Aductos de malondialdehído (MDA) y derivados de D-glucosamina.

2.1.1. Antecedentes.

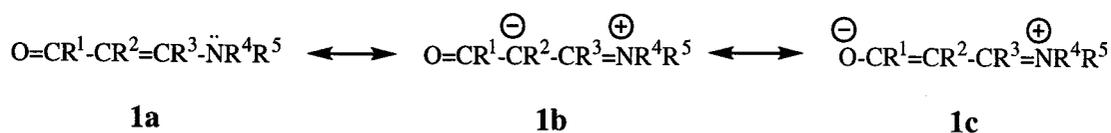
El término “enaminona” es utilizado para designar enaminas con una función carbonilo en el C(2) conjugada con el doble enlace carbono-carbono (1).



1

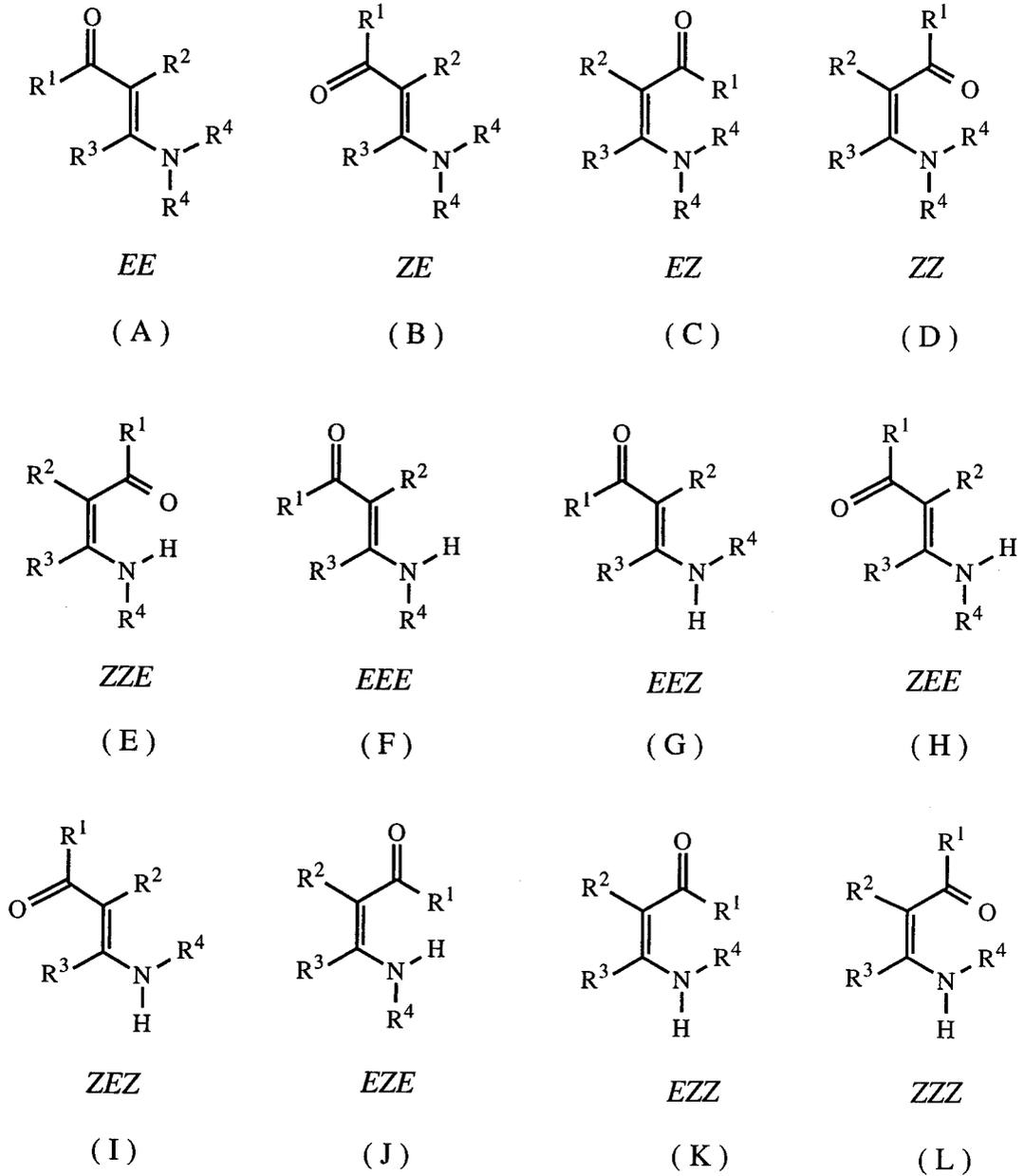
Las enaminonas presentan una reactividad y funcionalidad de gran interés en relación con su posible uso como intermedios en síntesis orgánica. Los dos grupos principales de este tipo de compuesto son las 2-acilenaminas (enaminocetonas) y las 2-alcoxicarbonilenaminas (enaminoésteres). Estudiaremos con preferencia los antecedentes de las enaminocetonas por estar relacionadas con las sustancias descritas en la Sección 2.1.2. de esta Tesis Doctoral.

En las 2-acilenaminas, debido a la posibilidad de deslocalización de electrones (Esquema 1) a lo largo del sistema, se observa que hay un aumento en el orden del enlace C-N, una disminución en el orden del doble enlace formal C=C y una tendencia a lograr la planaridad del esqueleto de enamina. Como resultado de todo ello, se incrementan las barreras de energía para el giro en torno a los enlaces simples C-N y O=C-C=, y disminuyen las barreras de energía alrededor del enlace doble C=C; esto permite la existencia de varios isómeros conformacionales y configuracionales.



Esquema 1

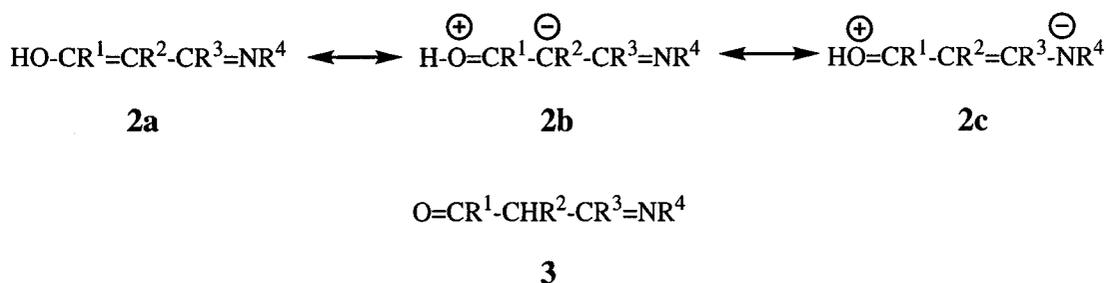
Las enaminoacetonas pueden existir en cuatro formas isoméricas (A-D, Esquema 2) cuando $R^4 = R^5$ (ejemplo: 3-aminoacroleína, 3-dialquilaminoacroleínas) o en ocho formas (E-L) cuando $R^4 \neq R^5$ (ejemplo: 3-alkilaminoacroleínas). En los compuestos con R^4 y/o $R^5 = H$, el isómero Z está estabilizado en la conformación *s-cis* (E) por la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular, mientras que en los compuestos con un grupo amino



Esquema 2

secundario ($R^4 \neq H$, $R^5 = H$), cada uno de los isómeros configuracionales *E* puede existir en dos formas rotaméricas debido a la rotación restringida alrededor del enlace C-NHR⁴ (F-I). Los isómeros J-L estéricamente impedidos no se han observado nunca.

Las 2-acilenaminas con un grupo amino primario o secundario pueden existir también en la forma tautomérica de iminoenol (2) y en la forma de oxoimina (3) no conjugada (Esquema 3).

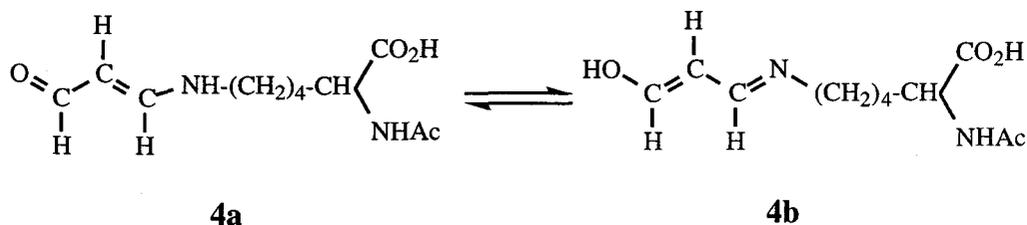


Esquema 3

Dos de las estructuras mesómeras de la forma de iminoenol (2) presentan una carga positiva sobre el átomo de oxígeno y por esta razón es menos estable que 1. La forma de oxoimina (3) al no presentar conjugación es la más desfavorable.

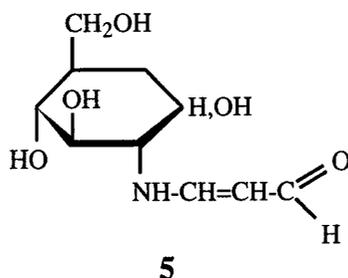
El estudio de los espectros de UV, IR y principalmente de RMN ha sido de gran importancia en la investigación de la reactividad y estructura de las enamionas, permitiendo un reconocimiento rápido de los rasgos estructurales del sistema de enamina y ofreciendo un procedimiento amplio para el estudio de las diferentes formas isoméricas y en algunos casos tautoméricas que pueden adoptar. En los espectros de UV de la 3-etilaminoacroleína se observa que el valor del máximo de absorción depende del disolvente utilizado [69CC861]. Dicha dependencia ha sido atribuida a la existencia de un equilibrio de los isómeros que tienen configuración *E* alrededor del enlace doble C=C y conformación *Z* o *E* alrededor del enlace simple O=C-C=. Los datos de los espectros de

IR [69JST227, 69JST285] de la 3-aminoacroleína y algunos de sus *N*-monoalquil derivados indican que, en estado sólido, adoptan la geometría *E* en el enlace C=C y probablemente también en el enlace simple O=C-C=. En disolución, dependiendo del disolvente existe un equilibrio entre esta forma y la enlazada intramolecularmente *ZZ* o *ZZE*. Los espectros de RMN de dichos compuestos registrados a campo bajo (60 ó 100 MHz para ^1H) han sido ampliamente investigados [69JST227, 69JST285, 71CB665, 77CB2872, 81CPB1423, 81JA3030, 81JCS(P2)1283] con resultados que están de acuerdo con los obtenidos a partir de los estudios de sus IR excluyendo la presencia de las formas tautoméricas **2** y **3**. Por otra parte, McGirr y colaboradores [85JBC15427] encontraron que el espectro de ^1H RMN a 400 MHz del derivado de la lisina **4**, en disolución acuosa, presenta dos grupos de señales, en la proporción 2:1, que fueron asignadas a una forma *EE* (**4a**) en equilibrio con su tautómero, el iminoenol (**4b**) con la configuración *E* alrededor de los enlaces C(1)=C(2) y C(3)=N.

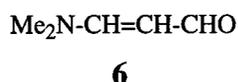


Las señales atribuidas a la forma de iminoenol no se pudieron observar a campos magnéticos bajos (60 MHz). Se han descrito [90CHR167, 92CHR307] algunas aminoacroleínas de azúcar semejantes a **5** y sus estructuras y estereoquímica se han investigado por espectroscopía de ^1H y ^{13}C RMN en disolución acuosa. La unidad de aminoacroleína de estos compuestos se encuentra como una mezcla en equilibrio de dos isómeros conformacionales *EEZ* (G, $\text{R}^4 =$ grupo de azúcar) y *EEE* (F). En todos los casos los dos isómeros se pudieron distinguir fácilmente por sus espectros de RMN. La asignación conformacional se pudo hacer a partir de los diferentes desplazamientos químicos

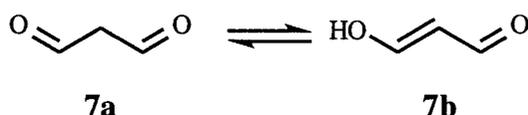
observados para las señales de C(2) y H(2), teniendo en cuenta que la unidad de azúcar en el caso del isómero *EEZ* produce un efecto γ -apantallante sobre el C(2) [$\delta_{C(2)EEZ} < \delta_{C(2)EEE}$] y γ -desapantallante sobre H(2) [$\delta_{H(2)EEZ} > \delta_{H(2)EEE}$]. Los espectros de ^1H RMN de la parte de aminoacroleína de estos derivados de azúcar son muy similares al espectro de ^1H RMN a 400 MHz publicado para el derivado de la lisina **4**.



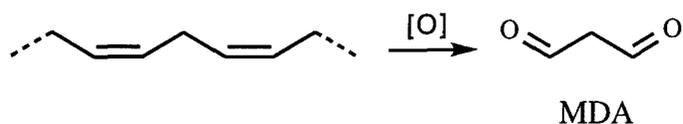
Los datos de RMN [66SA211, 70JST399, 72OMR137, 73JPR1121] para la 3-dimetilaminoacroleína (**6**) son consistentes con la existencia en disolución de una mezcla en equilibrio de la forma predominante *EE* (A) (95%) y la forma *ZE* (B).



El malondialdehído (MDA, **7**) fue elegido como reactivo en esta Tesis para la preparación de derivados de aminas simples primarias y secundarias y de aminoazúcares, por ser el compuesto 1,3-dicarbonílico más sencillo y por el considerable interés que ha atraído en los últimos años, tanto desde el punto de vista bioquímico como en el campo de la química y tecnología de alimentos.

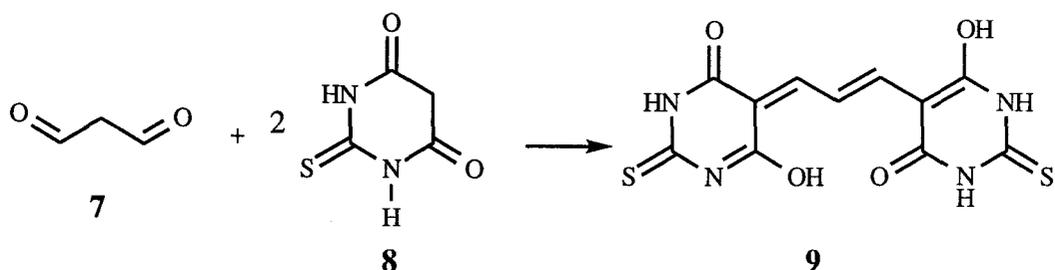


El MDA es una sustancia natural presente en tejidos de mamíferos y en alimentos, donde se acumula como producto de la descomposición oxidativa de los ácidos grasos poli-insaturados.



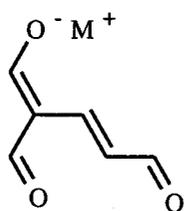
Es tóxico, cancerígeno y mutagénico [86L6], está implicado en el entrecruzamiento de biomoléculas [76MI], parece ser también el responsable del envejecimiento de las células [69B2821, 80MI] e interviene en la reacción de oscurecimiento no enzimático de los alimentos conocida como reacción de Maillard [81MI, 83MI, 86MI, 90MI]. Esta reacción tiene su origen en la interacción de un aminoácido con un azúcar formándose el glicosilaminoácido, que se transforma en un aminoazúcar *N*-monosustituido mediante la conocida transposición de Amadori; posteriormente, el MDA y sus oligómeros presentes en los alimentos ricos en grasas poli-insaturadas reaccionan con el aminoazúcar formando diversos heterociclos que, por su capacidad para absorber la luz, darían lugar al oscurecimiento observado.

El MDA reacciona con el ácido tiobarbitúrico (TBA, **8**) [58FR626, 84L804] originando un pigmento de coloración roja intensa, que presenta un máximo de absorción a 532 nm y al que se asigna la estructura de aducto 1:2 **9**.

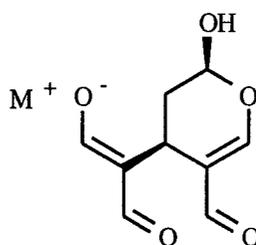


El ensayo del ácido tiobarbitúrico se utiliza a menudo para la estimación de MDA en los alimentos y como índice de rancidez en los mismos, a pesar de que ese ensayo no es específico del MDA libre, ya que algunos de sus precursores y/o derivados dan positivo dicho ensayo [84L804]. La reacción positiva con TBA se considera habitualmente prueba de la presencia del MDA y esta reacción ha permitido detectarlo en diferentes medios y tejidos.

El MDA es el más reactivo de los compuestos 1,3-dicarbonílicos sencillos, con una acidez anormalmente alta ($pK_a = 4.46$) [72HCA239], próxima a la del ácido acético. La química del MDA es bastante compleja y se ha desarrollado muy lentamente debido a su gran reactividad y a la facilidad que tiene para dar reacciones de dimerización y trimerización relativamente rápidas; por ejemplo, a 20°C en disolución acuosa a pH 4.2 da lugar a compuestos con estructuras **10** y **11**, que pueden condensar posteriormente con nucleósidos y oligonucleótidos [89JCS(P1)668].

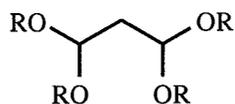


10 $M^+ = \text{Na}^+, \text{K}^+$



11 $M^+ = \text{Na}^+, \text{K}^+$

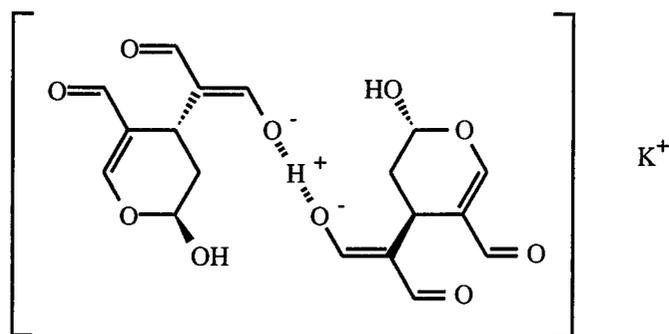
Por esta razón, el MDA no es un producto comercial en forma pura, ya que ni siquiera es estable en disolución acuosa. Existen productos comerciales como el 1,1,3,3-tetrametoxipropano (TMP) **12** y el 1,1,3,3-tetraetoxipropano (TEP) **13**, ambos acetales del MDA, que se usan como precursores del mismo.



12 R = Me

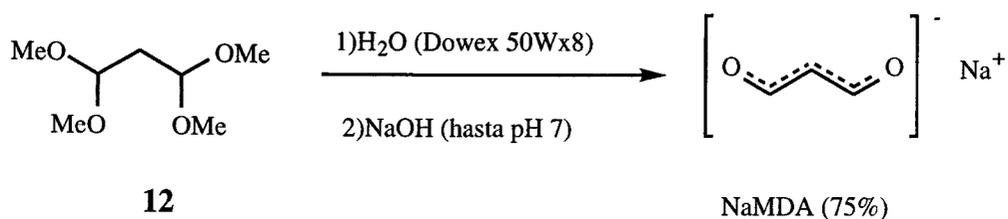
13 R = Et

A. Gómez-Sánchez y col. [92TL1361] intentaron preparar sin éxito la sal potásica **11** ($M^+ = K^+$) y obtuvieron una sal cristalina derivada de una forma hexamérica del malondialdehído (**14**). La característica principal de esta estructura es la presencia de un enlace de hidrógeno corto y simétrico que une los dos aniones enantioméricos.

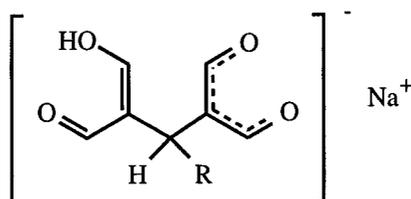


14

También se han estudiado [90TL4077] las reacciones de escisión y de oligomerización del MDA en condiciones fisiológicas demostrándose que en la preparación usual de la sal sódica del MDA (Esquema 4) se forman también otros compuestos minoritarios **15** y **16** además del dímero **10** anteriormente citado.



Esquema 4

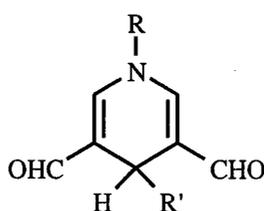


15 R = CH₂CH(OMe)₂

16 R = Me

Como modelo de la reacción de Maillard, Gómez-Sánchez y col. [90CHR167, 92CHR307] estudiaron las reacciones del MDA con la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, con la β-D-glucopiranosilamina y con la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa y su *N*-butil derivado. A temperatura ambiente, el producto principal de estas reacciones tiene estructura de aminoacroleína (**17**), semejante a la de aminoenona de los productos de reacción de aminoazúcares con otros compuestos 1,3-dicarbonílicos [65CHR261, 67CHR486, 68AFQ579, 71AFQ389, 71AFQ545, 71CHR275, 71CHR173, 83S902, 84CHR101, 86CHR329, 87CHR181, 90CHR139]. Junto con **17** se forman además otros compuestos fluorescentes procedentes de los oligómeros **15** y **16** del MDA, que son derivados de los 1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbaldéhdos *N*-sustituidos con estructura **18**, estudiados en trabajos anteriores por Kikugawa y col. [84JAOCs1574, 84L600, 87JAOCs1156] y que se aislaron con rendimientos inferiores al 10%.

R-NH-CH=CH-CHO
17 R = alquilo, resto de azúcar



R = resto de azúcar, H, Bu
 R' = Me, CH₂CH(OMe)₂

18

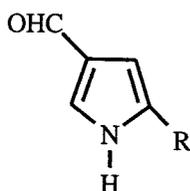
Sólo en el caso de la D-fructosamina aislaron un producto para el que postularon una estructura de 1-amino-3-iminopropeno [90TH] (**19**), semejante a las obtenidas por

Tappel y col. [69B2821, 80MI] a partir del MDA y aminas primarias sencillas en medio fuertemente ácido.

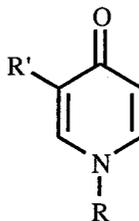


19 R = alquilo, resto de azúcar

Por otra parte, las aminoacroleínas **17** ciclaron al calentar en medio acuoso, formándose derivados del pirrol-3-carbaldehído (**20**). En el caso de las aminoacroleínas procedentes de la D-fructosamina y su *N*-butil derivado, se observó la formación de 4-piridonas-3-sustituidas (**21**).



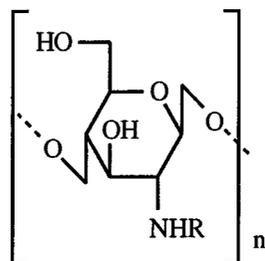
20 R = H, *D-arabino*-tetritol-1-il,
α- y β-*D*-eritrofuranosil



21 R = H, Bu
R' = CH₂OH, *D-arabino*-tetritol-1-il

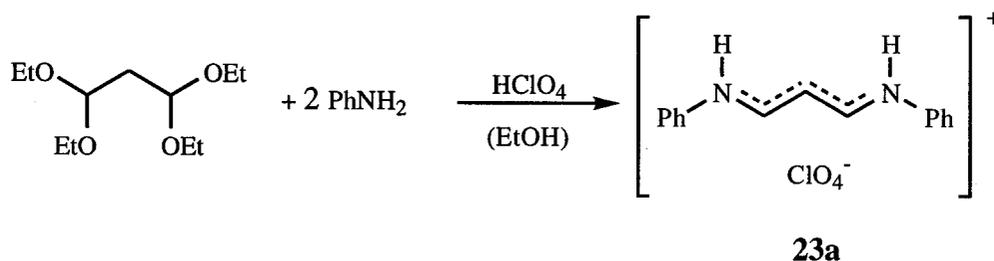
Los datos obtenidos a partir de los espectros de RMN de los compuestos **17** y **19** revelaron la existencia de un equilibrio de varias formas isoméricas, como consecuencia de la posibilidad de isomería geométrica de los grupos funcionales presentes.

Otros trabajos recientes realizados bajo la dirección de A. Gómez-Sánchez son los que hacen referencia al estudio de las reacciones del MDA y MeMDA con el polímero natural β(1→4) de la *D*-glucosamina, conocido como quitosana (**22**) [91TH].



22 R = H

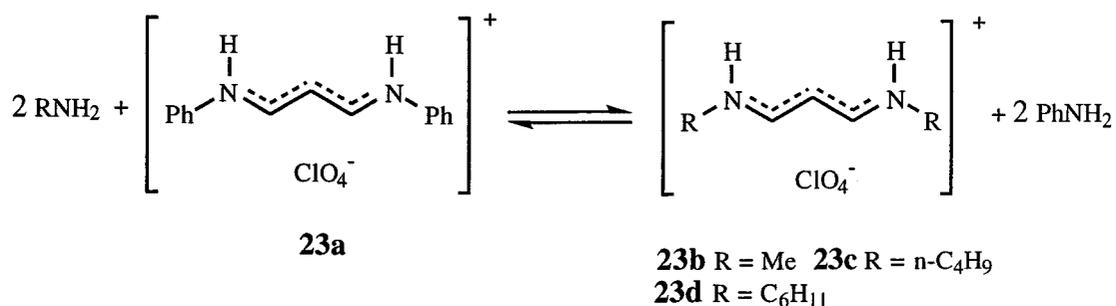
Dada la complejidad de la química del MDA, consideraron necesario estudiar previamente las reacciones con compuestos modelos (MDA con clorhidrato de ciclohexilamina y MeMDA con los clorhidratos de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- α -D- y β -D-glucopiranos) para una posterior comparación con los datos obtenidos a partir de la reacción con la quitosana. En todos los casos se formaron exclusivamente las aminoacroleínas **17** correspondientes, pero ninguno proporcionó el 1-amino-3-iminopropeno derivado **19**. Se conocen algunas sales de vinamidinio derivadas de aminas sencillas usualmente aromáticas. Así, el perclorato de vinamidinio derivado de la anilina (**23a**) se prepara muy fácilmente [73S791] (Esquema 5) a partir de 1,1,3,3-tetrametoxipropano con anilina y ácido perclórico en etanol.



Esquema 5

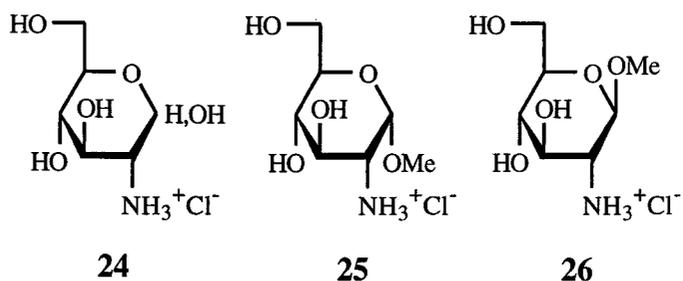
Las sales de vinamidinio pueden experimentar reacciones de “transaminación”, de manera que el equilibrio se desplaza según la nucleofilia relativa de las aminas primarias alifáticas, más nucleófilas que la anilina, para dar nuevos cationes vinamidinio. Esto constituye un procedimiento sencillo de síntesis de sales de vinamidinio, especialmente útil cuando no son asequibles por reacción directa de las aminas con MDA. Con objeto de

obtener las sales de vinamidinio derivadas de la quitosana, estudiaron como modelo sencillo la reacción de “transaminación” del perclorato de 1,5-diaza-1,5-difenilpentadieno (**23a**) [76AG(E)459] con aminas sencillas como la metil, la *N*-butil y la ciclohexilamina (Esquema 6).



Esquema 6

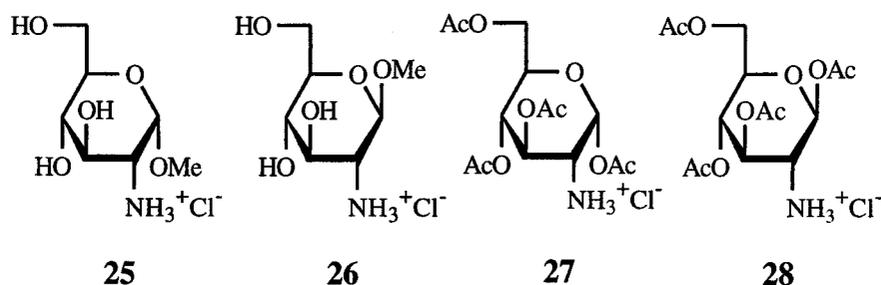
En todos los casos los productos obtenidos resultaron ser las correspondientes sales de vinamidinio (**23b-23d**) con propiedades espectroscópicas (UV, IR, EM y RMN) [91TH] semejantes a las presentadas por las sales de vinamidinio derivadas de aminoácidos descritas en la bibliografía [86L6]. También se emplearon como modelos aminoazúcares monoméricos como la D-glucosamina (**24**) y los metil 2-amino-2-desoxi- α -D- y β -D-glucopiranosidos (**25**, **26**), que llevaron a sales de vinamidinio análogas a **23b-23d**, donde R es el respectivo grupo de azúcar unido por su posición 2.



2.1.2. Resultados y discusión.

2.1.2.1. Introducción y objetivos.

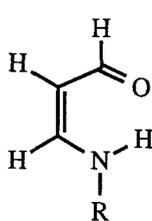
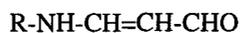
Teniendo en cuenta estos antecedentes y con el fin de preparar sustancias que puedan servir como modelos del entrecruzamiento observado de biopolímeros que contienen unidades de un aminoazúcar, se consideró interesante estudiar las reacciones directas del MDA con aminoazúcares protegidos en la posición anomérica, para así simular la misma situación que en los biopolímeros y además evitar la formación de heterociclos. Para este estudio hemos elegido como modelos los metil 2-amino-2-desoxi- α -D- y β -D-glucopiranosidos (**25**, **26**) y las 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- α -D- y β -D-glucopiranosas en forma de clorhidratos (**27** y **28**).



En efecto, en todos los casos ensayados se comprobó la formación de las aminoacroleínas de tipo **17** y de los 1-amino-3-iminopropenos de tipo **19**. Con el fin de interpretar correctamente los complejos espectros de ^1H RMN que presentaron los aductos 1:1 de MDA con los aminoazúcares citados (**25-28**), se decidió preparar la 3-aminoacroleína (**17a**) y *N*-alquil derivados sencillos (**17b-17f**), cuyos espectros de RMN pusieron de manifiesto que, en disolución, se encuentran como mezclas de conformeros en equilibrio lo suficientemente lento como para permitir la aparición de señales a cada uno de ellos. El análisis conformacional de los compuestos **17a-17f** se expone con detalle en el apartado siguiente, antes del que se dedica a los derivados de los aminoazúcares **25-28**.

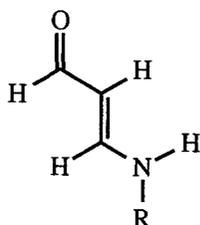
2.1.2.2. Preparación y análisis estructural de 3-aminoacroleínas modelos.

Las 3-aminoacroleínas modelos (**17**, R = H, Me, Et, i-Pr, *c*-C₆H₁₁, Bu^t) se sintetizaron por reacción de MDA con un exceso de amoníaco o de la amina apropiada. La evaporación del disolvente y posterior purificación por cromatografía en columna rindió los productos puros, cuyos espectros de masas de alta resolución están en concordancia con sus estructuras. Teóricamente pueden existir hasta en ocho formas isoméricas (Esquema 7), aunque en la práctica solamente se observan tres (E, F, G).



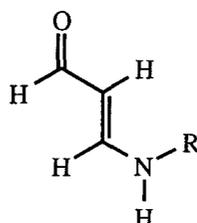
ZZE

(E)



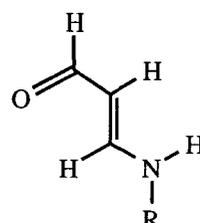
EEE

(F)



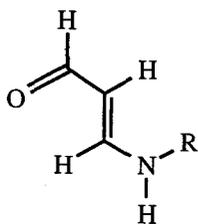
EEZ

(G)



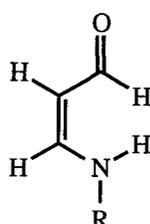
ZEE

(H)



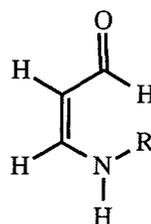
ZEZ

(I)



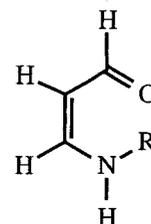
EZE

(J)



EZZ

(K)



ZZZ

(L)

Esquema 7

Los espectros de ultravioleta de los nuevos productos tienen máximos de absorción en el intervalo λ 273-287 nm, como otros enaminales descritos en la literatura [81AB245, 81JA3030]. En la Tabla 1 se recogen los datos de UV, los puntos de fusión, las movilidades cromatográficas en capa fina de gel de sílice y los pesos moleculares encontrados por espectrometría de masas de alta resolución.

Tabla 1. 3-Aminoacroleínas, O=CH-CH=CH-NHR **17**.

Producto	R	UV (nm) (ϵ) ^a	P.F. (°C)	R _F	Peso molecular ^b		Fórmula
					Calculado	Encontrado	
17a	H	272.8 (18521)	103	0.40 ^d	71.0371	71.0368	C ₃ H ₅ NO
17b	Me	276.8 (27875)	c	0.37 ^e	85.0528	85.0526	C ₄ H ₇ NO
17c	Et	278.4 (27868)	c	0.37 ^e	99.0684	99.0685	C ₅ H ₉ NO
17d	i-Pr	279.2 (31057)	c	0.22 ^e	113.0841	113.0848	C ₆ H ₁₁ NO
17e	c-C ₆ H ₁₁	280.0 (20912)	c	0.38 ^e	153.1154	153.1152	C ₉ H ₁₅ NO
17f	Bu ^t	287.2 (32049)	80	0.39 ^e	127.0997	127.0999	C ₇ H ₁₃ NO

^aEn MeOH. ^bPor EMAR. ^cAceites. ^dEn acetona-tolueno (4:1). ^eEn acetona-CH₂Cl₂ (1:4).

Los espectros de ¹H RMN de estas 3-aminoacroleínas **17a-17f** se resumen en la Tabla 2. Los espectros de la 3-metilaminoacroleína **17b** son característicos y serán comentados con detalle. Los espectros publicados anteriormente [81CPB1423], registrados a 100 Hz en DMSO-d₆, revelan un sistema de señales AMX de un protón aldehídico H(1) y dos protones olefínicos H(2), H(3) con constantes de acoplamiento

$^3J_{H(1),H(2)} = 9$ Hz y $^3J_{H(2),H(3)} = 14$ Hz, además de un doblete correspondiente a tres protones, $^3J_{NH,Me} = 5$ Hz debido al grupo NMe. No se dan los valores para $^3J_{H(3),NH}$ en la citada publicación [81CPB1423], presumiblemente porque las señales observadas para H(3) y NH fueron anchas. Estos resultados sugieren la presencia de la forma enamina con la geometría *E* respecto al enlace simple O=C-C= y al enlace doble C=C, excluyendo así la presencia de la forma *ZZE*. Cuando en nuestro trabajo se registró el espectro a 500 MHz en el mismo disolvente, apareció dividido en dos subespectros muy similares; la intensidad de ambos depende de la temperatura y de la concentración, siendo aproximadamente 89:11 a 298 K y 2.5 M de concentración. Los dos subespectros difieren en las constantes de acoplamiento entre los protones H(3) y NH que son de 7.0 Hz para la forma mayoritaria y de 13.1 Hz para la minoritaria. Como los valores de las constantes $^3J_{H(1),H(2)}$ y $^3J_{H(2),H(3)}$ son altos (8.6, 8.8 y 12.8, 12.3 Hz) y respectivamente casi iguales, es razonable suponer que existe un equilibrio entre el isómero mayoritario que tiene la conformación *Z* alrededor del enlace C-N (*EEZ*, G) y un isómero minoritario con la conformación *EEE* (F). Los espectros también muestran multipletes de menor intensidad a δ 4.85 ppm con $^3J_{H(1),H(2)} = 2.5$ Hz y $^3J_{H(2),H(3)} = 7.0$ Hz y a δ 6.94 ppm con $^4J_{H(1),H(3)} = 2.8$ Hz y $^3J_{H(2),H(3)} = ^3J_{H(3),NH} = 13.1$ Hz, asignados a H(2) y H(3) respectivamente, del isómero *ZZE* (E) también presente en pequeñas cantidades en estas condiciones.

Al incrementar la temperatura, las señales de las formas *EEE* (F) y *ZZE* (E) aumentaron de intensidad a expensas de las señales de la forma *EEZ* (G) hasta que, a 323 K, las señales debidas a las formas *EEZ* (G) y *EEE* (F) colapsaron a una sola señal. Por encima de esta temperatura, el espectro observado fue similar al publicado a 100 MHz a temperatura ambiente (no se consideran las señales muy débiles atribuidas a la forma *ZZE*).

Igualmente, los espectros de ^{13}C RMN, registrados a 125.7 MHz con la misma concentración y disolvente, dependen también de la temperatura. A 298 K, se observaron dos grupos de señales muy similares en una proporción aproximada 85:15 que, teniendo

en cuenta los desplazamientos químicos, las constantes de acoplamiento (Tabla 3) y los espectros de ^1H RMN discutidos anteriormente, se asignan a una forma predominante con geometría *EEZ* (G) en equilibrio con la correspondiente forma *EEE* (F). La geometría de los dos rotámeros se confirmó midiendo los acoplamientos $^3J_{\text{C,H}}$ entre H(3) y el carbono del grupo NCH_3 . El valor encontrado para la forma *EEZ* (G) es mayor (7.6 Hz) que el encontrado para la forma *EEE* (F) (4.2 Hz), debido a que en el primero de los isómeros existe una disposición *anti* entre el C y el H que no se da en el segundo. Los dos subespectros colapsaron a un único espectro a 328 K. Resultados similares se obtuvieron usando D_2O como disolvente, siendo la proporción entre los dos conformeros de 87:13 a 298 K y 2.5 M de concentración.

La complejidad del equilibrio isomérico de **17b** es más visible usando como disolvente CDCl_3 . El espectro de ^1H RMN publicado [81CPB1423], registrado a 100 MHz en este disolvente, señalaba la presencia de dos isómeros de la forma enaminal, en la proporción 1:2, que según los autores eran la forma *ZZE* (E) y una forma con geometría *EE* respecto al enlace simple $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{}$ y al doble $\text{C}=\text{C}$ (F o G) en equilibrio. El espectro, registrado a 500 MHz en nuestra investigación, a 298 K y concentración 2.5 M, en CDCl_3 , mostró un sistema AMX de señales muy intensas que, considerando los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento (Tabla 2), se asignaron a la forma quelatada *ZZE* (E) y a los conformeros *EEZ* (G) y *EEE* (F) en una situación de intercambio lento y en unas proporciones aproximadas de 28:64:8. En estas condiciones, los espectros de estos isómeros difieren únicamente en la señal del protón H(3), que es muy ancha y aparece a valores de δ de 7.26 y 7.01 ppm, respectivamente, pero bajando la temperatura a 248 K se observaron señales perfectamente resueltas para los tres isómeros en proporciones de 13:81:6. El espectro de ^{13}C RMN a 125.7 MHz de la misma disolución, registrado a 298 K, mostró la presencia de las tres formas isómeras en la proporción 30:62:8 de acuerdo con los resultados obtenidos en el espectro de ^1H RMN.

La presencia de las tres formas isoméricas de **17b** en CDCl_3 también se pudo observar claramente cuando los espectros de ^1H RMN se registraron a 300 MHz y temperaturas inferiores a 280 K (Tabla 2). La temperatura de coalescencia para el protón H(3) de las formas *EEZ* (G) y *EEE* (F) fue de 303 K. Un análisis de la forma de las bandas de los espectros registrados entre 246 y 328 K, dio los valores de la energía de activación para la conversión:



$$\Delta H^\ddagger = 63.5 \pm 6.7 \text{ kJmol}^{-1}$$

$$\Delta S^\ddagger = 8.4 \pm 8.4 \text{ Jmol}^{-1}\text{K}^{-1}$$

$$\Delta G^\ddagger (\text{a } 303 \text{ K}) = 66.0 \pm 2.1 \text{ kJmol}^{-1}$$

Los espectros de RMN de los restantes compuestos ($\text{R} = \text{Et}$, $i\text{-Pr}$, $c\text{-C}_6\text{H}_{11}$, Bu^t) se registraron únicamente a 295 K. Los espectros de ^{13}C RMN para los compuestos **17c**-**17f** en CDCl_3 como disolvente indican la presencia de los tres isómeros. Se puede concluir que la proporción de la forma quelatada *ZZE* (E) aumenta cuando crecen tanto el tamaño como el carácter dador de enlace de hidrógeno del grupo RNH en el orden siguiente $\text{R}: \text{Me} < \text{Et} < i\text{-Pr} = c\text{-C}_6\text{H}_{11} < \text{Bu}^t$; siendo el isómero *ZZE* (E) el menos abundante ($\Delta G^\circ \sim 2.7 \text{ kJmol}^{-1}$) cuando $\text{R} = \text{Me}$ y el mayoritario ($\Delta G^\circ \sim 4.2 \text{ kJmol}^{-1}$) en comparación con los isómeros *EEZ* (G) y *EEE* (F) cuando $\text{R} = \text{Bu}^t$.

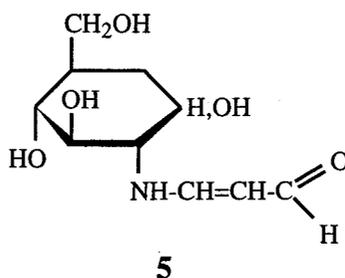
En la Tabla 3 se puede comprobar que las proporciones de *EEZ* (G) y *EEE* (F) disminuyen cuando aumenta el volumen de R, siendo *EEZ* (G) el más favorecido cuando $\text{R} = \text{Me}$ hasta que desaparece cuando $\text{R} = \text{Bu}^t$. La misma tendencia se puede observar en disolventes más polares como DMSO-d_6 y D_2O ; en el primero, la forma *ZZE* (E) se observó únicamente en los compuestos **17e** y **17f** con los sustituyentes R más voluminosos, y en D_2O no se observó esta forma en ninguno de los dos compuestos. Además, la conformación *EEE* (F) está estabilizada en comparación con la *EEZ* (G) en

D₂O, aumentando su proporción a medida que aumenta el tamaño de R, siendo la única forma que se observa cuando R = Bu^t. Estos resultados sugieren que el equilibrio isomérico de estos compuestos está principalmente gobernado por tres factores: (1) la mayor tendencia a la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular en disolventes no polares y cuando el mayor tamaño de R refuerza el enlace de hidrógeno; (2) la tendencia a situarse el grupo N-R, cuando R es pequeño, en posición *sin* periplanar con respecto al enlace de enamina C=C (G), y (3) la tendencia de los compuestos a adoptar la geometría *EEE* (F) menos tensionada, más polar y más extendida, en la que se equilibran los otros factores. Estos factores también funcionan en enaminas similares (por ejemplo, nitroenaminas RNHCH=CHNO₂ [92JCS(P2)787, 95MRC745]).

Las diferentes formas isoméricas de las 3-alkilaminoacroleínas (R = Me, Et, *i*-Pr, *c*-C₆H₁₁, Bu^t) tienen espectros de RMN característicos. El isómero *ZZE* (E) se puede distinguir fácilmente, ya que al tener un enlace de hidrógeno intramolecular presenta una constante ⁴J_{H(1),H(3)} (acoplamiento a larga distancia observable para esta disposición en W) mayor que la constante ³J_{H(1),H(2)}, y valores de desplazamiento químico para el NH y de ³J_{H(3),NH} indicativos de dicho enlace. Los isómeros que difieren en la conformación alrededor del enlace C(1)-C(2) se pueden distinguir al tener diferentes sus constantes ³J_{H(1),H(2)}, siendo 2.1-2.3 Hz cuando adopta la conformación *Z* y 8.5-9.6 Hz para la conformación *E*. Por comparación de los valores de dicha constante para los isómeros *EEZ* (G) y *EEE* (F) con los valores encontrados (8.1 Hz) [66SA211, 70JST399, 72OMR137, 73JPR1121] en el caso de la 3-dimetilaminoacroleína (**6**, que existe en disolución como una mezcla en equilibrio con más del 95% de la forma *EE* (A), Esquema 9) se llega a la conclusión de que las formas *ZEZ* (I) y *ZEE* (H) no contribuyen significativamente al equilibrio isomérico de los compuestos **17a-17f**.

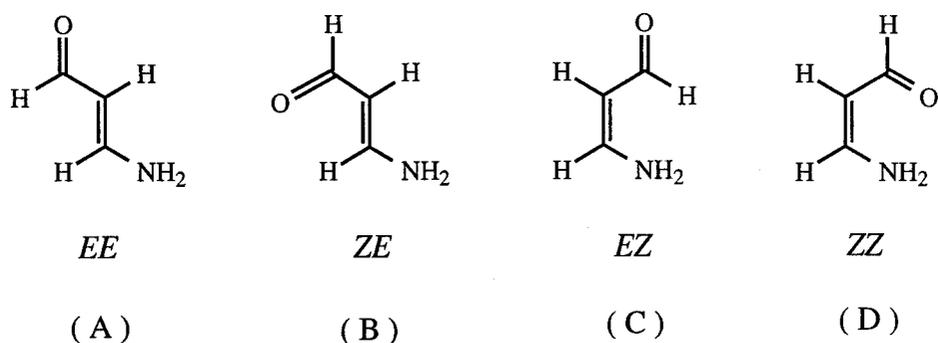
Los isómeros que tienen diferente configuración alrededor del enlace doble C(2)=C(3), se diferencian en las constantes ³J_{H(2),H(3)} y ³J_{C(1),H(3)}: el isómero *ZZE* (E) con C(1) y H(3) en disposición *trans*, tiene una ³J_{C(1),H(3)} mayor (≈ 9 Hz) que las formas *EEE*

(F) y *EEZ* (G) (5.8-0 Hz), con C(1) y H(3) en disposición *cis*. Los isómeros *EEE* (F) y *EEZ* (G) difieren en los valores de la constante $^3J_{H(3),NH}$, así como en los desplazamientos químicos de C(1), C(2), C(3) y C(1') [$\delta_{C(1)EEE} < \delta_{C(1)EEZ}$; $\delta_{C(2)EEE} > \delta_{C(2)EEZ}$; $\delta_{C(3)EEE} > \delta_{C(3)EEZ}$; $\delta_{C(1')EEE} > \delta_{C(1')EEZ}$] y los desplazamientos químicos de H(1) y H(1') [$\delta_{H(1)EEE} < \delta_{H(1)EEZ}$; $\delta_{H(1')EEE} > \delta_{H(1')EEZ}$]. A semejanza de lo que sucede en el derivado de azúcar **5** [92CHR307], en las 3-alkilaminoacroleínas (**17**) estudiadas, el menor valor de δ C(2) del isómero *EEZ* (G) en relación con el valor encontrado para la forma *EEE* (F) se atribuye a la mayor compresión estérica (similar a un efecto γ) existente en el primero de los isómeros entre R y el grupo C(2)H(2); probablemente por la misma razón, la señal del C(1') del isómero *EEZ* (G) aparece a campo más alto que la señal del isómero *EEE* (F).



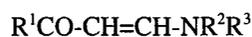
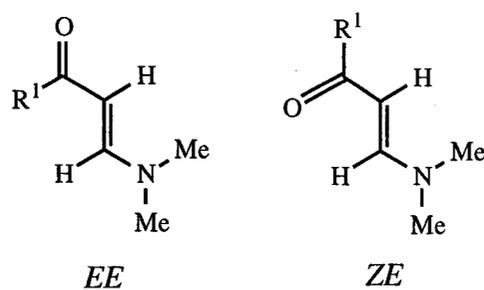
Al igual que se ha observado en enaminas análogas [94MI279], las señales para C(1), C(2), C(3), H(2) y H(3) del isómero *ZZE* (E) están más apantalladas en relación a las señales de los mismos núcleos de las formas *EEZ* (G) y *EEE* (F).

Los espectros de la 3-aminoacroleína **17a** en disolventes polares a 298 K muestran que el compuesto existe únicamente en la forma *EE* (A), como se deduce de los acoplamientos $^3J_{H(1),H(2)}$ y $^3J_{H(2),H(3)}$ (Tabla 2), mientras que en disolventes no polares existe un equilibrio entre esta forma y la enlazada intramolecularmente *ZZ* (D) (Esquema 8).



Esquema 8

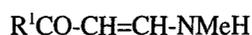
Es interesante comparar las propiedades dinámicas de las 3-alkilaminoacroleínas (**17**) con las de enaminonas relacionadas (**29**). Mientras que la dimetilaminoacroleína (**6**) existe en 1,1-dicloroetileno como disolvente casi íntegramente en la forma *EE* (A) (Esquema 9), y la energía libre de rotación alrededor del enlace C-N asciende a 60.7 kJmol^{-1} (a 292 K) [72OMR137], las enaminocetonas análogas **29**, ($R^1 = \text{alquilo}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$) existen en disolución como una mezcla en equilibrio de dos isómeros conformacionales *EE* (A) y *ZE* (B).

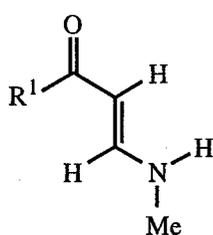
**29**

6 $R^1 = \text{H}$
29 $R^1 = \text{alquilo}$

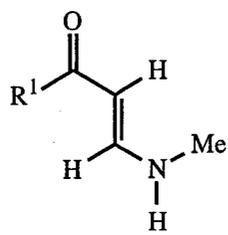
Esquema 9

Se observa que al aumentar el volumen de R^1 disminuye la proporción del isómero *EE* (A) en la mezcla y el valor de la barrera de energía de rotación alrededor del enlace C-N ($<60.7 \text{ kJmol}^{-1}$). Esto es debido, por una parte, a que la capacidad para retirar electrones por parte de un grupo acilo $R^1\text{CO}$ es menor cuando R^1 es alquilo que cuando R^1 es H [85 MI76], y, por otra parte, al aumento del impedimento estérico en la forma *EE* en las cetonas, que reduce la planaridad del sistema deslocalizado. Ambos factores hacen que disminuya tanto la capacidad de donar electrones del grupo NMe_2 como la barrera de energía de la rotación alrededor del enlace C-N. Entre los isómeros configuracionales *E* de las 3-alquilaminoacroleínas (F, G, H, I) existe una fuerte preferencia por la conformación *E* alrededor del enlace simple $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{}$, probablemente porque esta geometría, al ser más plana y extendida, permite una deslocalización de electrones más eficiente, que se traduce en un incremento de la barrera de energía de rotación de este enlace y del enlace C-N, así como en una fácil detección de los rotámeros *E*, *Z* alrededor de este último. Por otra parte, los isómeros configuracionales *E* (F, G, H, I) de las enaminoacetona correspondientes (30) (Esquema 10) existen en disolución como una mezcla de la forma plana que tiene conformación *Z* alrededor del enlace simple $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{}$ *ZEE* (H) y/o *ZEZ* (I) en equilibrio con formas estéricamente comprimidas *EEE* (F) y/o *EEZ* (G) que tienen el plano del grupo $R^1\text{CO}$ rotado [72OMR137, 74OMR499, 79OMR365, 81OMR306, 94MI338] fuera del plano del sistema de enamina. No se han detectado los isómeros rotacionales alrededor del enlace C-N en este caso, probablemente porque la débil capacidad de retirar electrones del grupo $R^1\text{CO}$ hace que el grupo amino tenga menos capacidad para donar su par de electrones y, como consecuencia, disminuye la barrera de energía de rotación alrededor del enlace C-N.

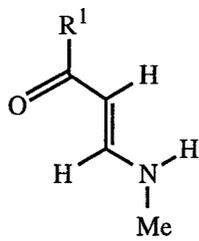


*EEE*

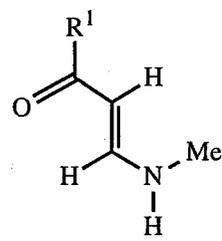
(F)

*EEZ*

(G)

*ZEE*

(H)

*ZEZ*

(I)

17a R¹ = H**30** R¹ = alquilo

Esquema 10

Tabla 2. Datos de desplazamientos químicos ^1H RMN (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de las 3-alkilaminoacroleínas^a.

Compuesto	Disolvente	Isómero (%)	Desplazamientos químicos					Constantes de acoplamiento				
			H-1	H-2	H-3	NH	H-1' ^b	$J(\text{H-1,H-2})$	$J(\text{H-2,H-3})$	$J(\text{H-3,NH})$	$J(\text{NH,H-1}')$	$J(\text{H-1,H-3})$
17a	DMSO-d ₆	EE (100)	8.91	5.11	7.22	7.07 ^c 7.35 ^c		8.8	12.5			
		D ₂ O	EE (100)	8.69	5.43	7.54			9.6	12.3		
	CDCl ₃	EE (41)	9.16	5.45	7.16	5.08 ^c		8.4	13.0			
		ZZ (59)	9.25	5.09	6.87	9.23 ^c		2.0	7.3	14.7		3.2
17b	DMSO-d ₆	EEE (11)	8.85	5.04	7.20	7.63 ^c	2.87	8.8	12.3	13.1	4.6	
		EEZ (89)	8.96	5.00	7.34	7.54 ^c	2.65	8.6	12.8	7.0	4.9	
		ZZE		4.85	6.94			2.5	7.0	13.1		2.8
	D ₂ O	EEE (18)	8.58	5.34	7.45		3.02	9.3	11.8			
		EEZ (82)	8.69	5.34	7.56		2.84	8.7	13.8			

Tabla 2 (continuación)

Compuesto	Disolvente	Isómero (%)	Desplazamientos químicos					Constantes de acoplamiento					
			H-1	H-2	H-3	NH	H-1' ^b	<i>J</i> (H-1,H-2)	<i>J</i> (H-2,H-3)	<i>J</i> (H-3,NH)	<i>J</i> (NH,H-1')	<i>J</i> (H-1,H-3)	
17b	CDCl ₃	<i>EEE</i>			7.01 ^c								
		(8)	9.07 ^d	5.25 ^d		6.07 ^{c,d}	2.82 ^d	9.2	12.8		4.6		
		<i>EEZ</i>			7.26 ^c								
		(64)											
		<i>ZZE</i>	9.04	4.97	6.75	9.85 ^c	3.03	2.3	7.0	13.0	5.1	3.1	
		(28)											
17b^e	CDCl ₃	<i>EEE</i>	9.15	5.29	7.12	6.68 ^c	3.15	8.8	12.8	14.0	4.9		
		(6)											
		<i>EEZ</i>	9.07	5.29	7.36	6.68 ^c	2.90	8.9	12.8	7.2	5.1		
		(81)											
		<i>ZZE</i>	8.98	5.06	6.90	10.0 ^c	3.13	2.3	6.9	13.2	5.3	3.1	
		(13)											
17c	DMSO-d ₆	<i>EEE</i>	8.87	5.04	7.26	7.82 ^c	3.19	8.9	12.9	12.8			
		(21)											
		<i>EEZ</i>	8.96	5.04	7.26	7.58 ^c	3.03	8.5	13.0	7.41			
		(79)											

Tabla 2 (continuación)

Compuesto	Disolvente	Isómero (%)	Desplazamientos químicos					Constantes de acoplamiento				
			H-1	H-2	H-3	NH	H-1' ^b	<i>J</i> (H-1,H-2)	<i>J</i> (H-2,H-3)	<i>J</i> (H-3,NH)	<i>J</i> (NH,H-1')	<i>J</i> (H-1,H-3)
17c	D ₂ O	EEE (27)	8.54	5.34 ^d	7.50		3.30	9.8	12.7			
		EEZ (73)	8.64	5.34 ^d	7.49		3.18	9.4	12.7			
	CDCl ₃	EEE (17)			≈7.15 ^{c,d}							
			9.11 ^d	5.31 ^d		5.61 ^{c,d}	3.31 ^d	9.15	13.0			
		EEZ (61)			7.22 ^c							
		ZZE (22)	9.12	4.98	6.83	9.97 ^c	3.20	2.3	7.0	13.1		3.1
17d	DMSO-d ₆	EEE (33)	8.86	5.03	7.29	7.82 ^c	3.44	8.8	13.2	12.9		
		EEZ (67)	8.92	5.03	7.15	7.54 ^c	3.44	8.5	12.9	6.6		
	D ₂ O	EEE (45)	8.53	5.31	7.53		3.64	9.7	12.0			

Tabla 2 (continuación)

Compuesto	Disolvente	Isómero (%)	Desplazamientos químicos					Constantes de acoplamiento				
			H-1	H-2	H-3	NH	H-1' ^b	<i>J</i> (H-1,H-2)	<i>J</i> (H-2,H-3)	<i>J</i> (H-3,NH)	<i>J</i> (NH,H-1')	<i>J</i> (H-1,H-3)
17d	D ₂ O	EEZ	8.61	5.34	7.40		3.64	9.4	12.6			
		(55)										
	CDCl ₃	EEE f	8.94 ^d	5.21 ^{c,d}	7.08 ^{c,d}	6.52 ^{c,d}	3.49 ^{c,d}	8.2				
EEZ f												
		ZZE (31)	9.0	4.91	6.81	9.83 ^c	3.43	2.3	7.1	13.2	3.1	
17e	DMSO-d ₆	EEE (38)	8.85	5.08	7.29	7.84 ^c	3.08	8.9	12.6	12.9		
		EEZ (62)	8.92	5.07	7.14	7.56 ^c	3.15	8.6	13.1	6.4		
	CDCl ₃	EEE g	9.06 ^d	5.31 ^d	7.09 ^{c,d}	5.46 ^c	3.21 ^d	8.4	13.0			

Tabla 2 (continuación)

Compuesto	Disolvente	Isómero (%)	Desplazamientos químicos				H-1' ^b	Constantes de acoplamiento				
			H-1	H-2	H-3	NH		<i>J</i> (H-1,H-2)	<i>J</i> (H-2,H-3)	<i>J</i> (H-3,NH)	<i>J</i> (NH,H-1')	<i>J</i> (H-1,H-3)
17e	CDCl ₃	EEZ ^g				5.23 ^c						
		ZZE (42)	9.08	4.95	6.85	10.04 ^c	3.1	2.3	7.0	13.2		3.1
17f	DMSO-d ₆	EEE (94)	8.90	5.09	7.40	7.94		8.9	12.2	13.1	13.6	
		ZZE (6)		4.93	7.23				6.6	13.5		3.1
	D ₂ O	EEE (100)	8.57	5.34	7.64			9.3	11.3			
	CDCl ₃	EEE (26)	9.09	5.33	7.12 ^c	5.45 ^c		8.5	12.5			
		ZZE (74)	9.08	4.98	6.94	10.30 ^c		2.3	7.1	13.4		3.1

^a Medido a 500 MHz y 298 K. ^b H-1' referido al protón de R¹ en posición α respecto al N. ^c Señal ancha. ^d Señales promedio para los isómeros *EEE* y *EEZ*.

^e Medido a 300 MHz y 248 K. ^f 69% de los isómeros *EEE* y *EEZ*. ^g 58% de los isómeros *EEE* y *EEZ*.

Tabla 3. Datos de desplazamientos químicos de ^{13}C RMN (δ , ppm) y constantes de acoplamiento de las 3-alquilaminoacroleínas^a.

Compuesto	Disolvente	Isómero (%)	Desplazamientos químicos [$^1\text{J}_{\text{C}(i)\text{H}(i)}$]				Otros acoplamientos				
			C-1	C-2	C-3	C-1 ^b	$^2J(\text{C-1,H-2})$	$^2J(\text{C-2,H-1})$	$^2J(\text{C-2,H-3})$	$^3J(\text{C-1,H-3})$	
17a	DMSO-d ₆	<i>EE</i>	188.82	103.21	159.95			22.6			
		(100)	(161.0)	(156.0)	(161.0)						
	D ₂ O	<i>EE</i>	191.68	102.21	163.67			20.1	2.5		
		(100)	(166.0)	(158.4)	(164.7)						
17b	DMSO-d ₆	<i>EEE</i>	187.89	101.46	163.01	34.33		20.1		5.22	
		(15)	(162.2)	(152.1)	(162.2)	(137.4)					
		D ₂ O	<i>EEZ</i>	188.84	100.00	158.88	29.52		22.6		3.15
	(85)		(159.7)	(157.2)	(164.7)	(137.7)					
		D ₂ O	<i>EEE</i>	189.36	100.44	165.95	34.28	5.0	17.6	1.7	
	(13)		(164.7)	(158.4)	(164.7)	(139.1)					
		CDCl ₃	<i>EEZ</i>	190.90	98.68	162.17	29.11	6.3	19.5	2.14	
	(87)		(164.7)	(158.4)	(167.2)	(139.0)					
			<i>EEE</i>	188.80	101.75	162.70	34.79		16.7		
	(8)		(165.9)	(157.8)	(162.2)	(137.9)					
	CDCl ₃	<i>EEZ</i>	189.61	99.83	159.10	29.68		20.7			
(62)		(162.2)	(158.4)	(163.4)	(137.6)						
	CDCl ₃	<i>ZZE</i>	187.18	94.09	155.09	35.01	5.0	20.1		8.8	
(30)		(165.9)	(164.7)	(162.1)	(137.3)						

Tabla 3 (continuación)

Compuesto	Disolvente	Isómero (%)	Desplazamientos químicos [$^1J_{C(i)H(i)}$]				Otros acoplamientos			
			C-1	C-2	C-3	C-1 ^b	$^2J_{(C-1,H-2)}$	$^2J_{(C-2,H-1)}$	$^2J_{(C-2,H-3)}$	$^3J_{(C-1,H-3)}$
17c	DMSO-d ₆	EEE	187.48	101.38	161.14	42.52	4.4	22.6		
		(26)	(159.1)	(153.4)	(161.0)	(138.5)				
		EEZ	188.53	99.89	157.45	37.57	4.4	25.1		
		(74)	(160.3)	(157.2)	(162.2)	(137.6)				
	D ₂ O	EEE	189.27	100.34	164.34	43.14	5.6	18.9		
		(25)	(165.4)	(158.4)	(163.7)	(139.5)				
		EEZ	190.85	98.69	160.95	37.81	6.3	19.6	1.8	
			(75)	(166.0)	(158.6)	(166.0)	(139.1)			
	CDCl ₃	EEE	188.88	102.02	160.83	43.33		18.9		
		(14)	(159.7)	(157.2)	(163.5)	(139.1)				
EEZ		189.75	100.28	157.80	38.06		19.5			
(59)		(161.0)	(161.6)	(163.5)	(139.1)					
		ZZE	187.34	94.04	153.29	43.51	5.03	19.7		8.8
		(27)	(166.6)	(164.0)	(163.2)	(138.0)				
17d	DMSO-d ₆	EEE	187.54	101.45	159.63	49.27	5.03	23.9		
		(33)	(158.4)	(154.7)	(161.0)	(138.3)				
		EEZ	188.65	100.00	156.51	44.36	6.3	23.3		
		(67)	(161.0)	(155.3)	(162.2)	(137.7)				

Tabla 3 (continuación)

Compuesto	Disolvente	Isómero (%)	Desplazamientos químicos [$^1J_{C(i)H(i)}$]				Otros acoplamientos			
			C-1	C-2	C-3	C-1 ^b	$^2J_{(C-1,H-2)}$	$^2J_{(C-2,H-1)}$	$^2J_{(C-2,H-3)}$	$^3J_{(C-1,H-3)}$
17d	D ₂ O	EEE	189.26	100.17	163.12	50.31	5.6	18.9		
		(42)	(164.7)	(158.4)	(164.7)	(140.3)				
	EEZ	190.97	98.75	160.31	45.01	5.6	20.1			
	(58)	(165.9)	(159.7)	(165.9)	(142.7)					
	CDCl ₃	EEE	189.09	102.43	158.96	45.13				
		(7)	(160.3)		(155.9)	(135.7)				
		EEZ	189.99	100.92	156.71	45.13		21.0		
		(19)	(159.7)	(160.9)	(162.2)	(135.7)				
ZZE	187.46	94.06	151.61	50.26	5.03	22.1		8.8		
(74)	(165.9)	(163.9)	(162.2)	(137.9)						
17e	DMSO-d ₆	EEE	187.42	101.46	159.58	56.25	5.03	22.6		
		(35)	(159.7)	(155.9)	(170.0)	(137.7)				
		EEZ	188.48	99.81	156.30	51.29	5.7	23.3		
		(61)	(160.3)	(156.6)	(162.2)	(136.4)				
	ZZE	186.31	93.83	152.33						
	(4)									
	CDCl ₃	EEE	188.76	102.17	159.06	57.12		20.7		
(8)	(166.0)	(157.8)	(158.4)	(135.9)						

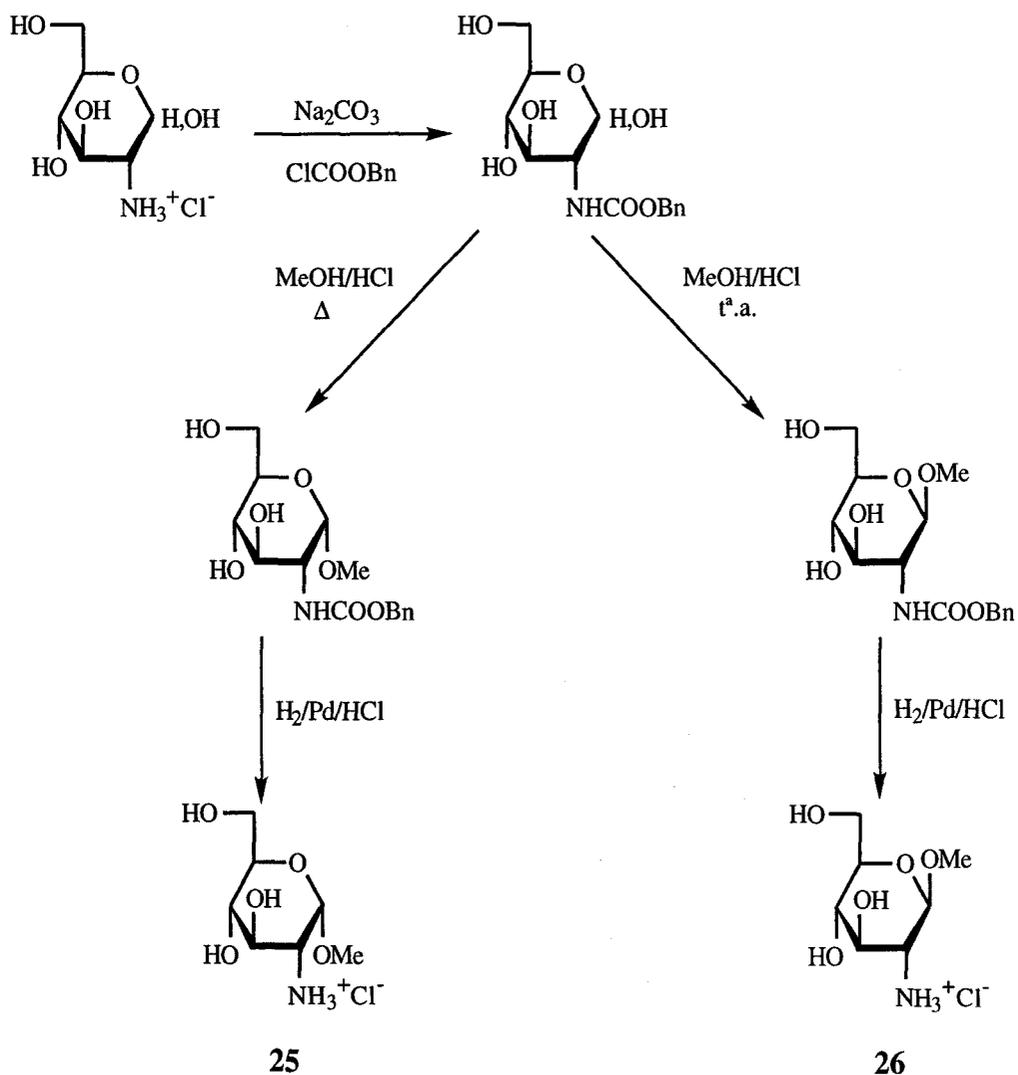
Tabla 3 (continuación)

Compuesto	Disolvente	Isómero (%)	Desplazamientos químicos [$^1\text{J}(\text{C}(i)\text{H}(i))$]				Otros acoplamientos			
			C-1	C-2	C-3	C-1' ^b	$^2J(\text{C-1,H-2})$	$^2J(\text{C-2,H-1})$	$^2J(\text{C-2,H-3})$	$^3J(\text{C-1,H-3})$
17e		<i>EEZ</i>	189.64	100.45	156.62	52.15			22.0	
		(23)	(162.0)	(157.8)	(162.2)	(135.9)				
		<i>ZZE</i>	187.12	93.93	151.58	57.12	5.03	19.8	2.4	8.8
		(69)	(166.0)	(163.9)	(162.2)	(135.9)				
17f	DMSO-d ₆	<i>EEE</i>	187.70	102.16	157.04	51.89				
		(86)	(161.0)	(155.9)	(159.7)					
		<i>ZZE</i>	186.27	94.01	150.31	52.05		23.9		
		(14)								
	D ₂ O	<i>EEE</i>	189.09	100.68	160.5	52.90				
		(100)	(164.7)	(157.8)	(163.5)					
	CDCl ₃	<i>EEE</i>	188.96	102.81	156.03	52.31				
		(14)	(167.2)	(157.2)	(157.2)					
<i>ZZE</i>		187.02	94.01	149.07	52.08	5.03	19.3	4.2	8.8	
(86)		(166.0)	(163.9)	(161.8)						

^a Medido a 125.7 MHz y 298 K. ^b C-1' referido al carbono de R en posición α respecto al N.

2.1.2.3. Reacciones del malondialdehído (MDA) con los metil 2-amino-2-desoxi- α -D- y β -D-glucopiranósidos (25 y 26).

Como primer tipo de modelos de aminoazúcares protegidos en la posición anomérica, se eligieron los metil glucopiranósidos de configuraciones α y β derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, que se prepararon en forma de hidroccloruros (25 y 26) según el procedimiento de Foster, Horton y Stacey [57CC81] (Esquema 11).

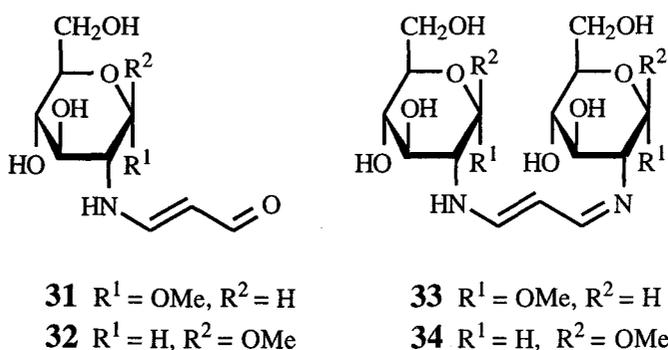


Esquema 11

El clorhidrato de D-glucosamina se protegió primero en su grupo amino con el grupo benciloxicarbonilo, para proceder luego a su glicosidación con metanol absoluto

saturado de cloruro de hidrógeno. A temperatura ambiente se forma preferentemente el isómero β , mientras que para obtener el isómero α es necesario calentar a reflujo durante cuatro horas. La desprotección del grupo amino mediante hidrogenólisis en presencia de paladio como catalizador, permite llegar a los productos deseados, que se aislaron como hidroccloruros (**25** y **26**).

Los primeros ensayos de reacción entre estos hidroccloruros y la sal sódica del malondialdehído (NaMDA) se llevaron a cabo en metanol a temperatura ambiente, usando cantidades equimoleculares de ambos reactivos. El control de la reacción mediante c.c.f., utilizando como revelador reactivo de ácido tiobarbitúrico [84L804], indicó que se formaban dos productos principales en cada caso, que se separaron por c.c.f. preparativa (eluyente, AcOEt-MeOH-AcOH-H₂O 6:2:1:1) y se aislaron como espumas higroscópicas. El de mayor R_F resultó ser el derivado de aminoacroleína esperado en cada caso (**31** y **32**, respectivamente para α y β), y el de menor movilidad cromatográfica presentó propiedades que demostraban claramente su estructura de vinamidina conteniendo dos restos de azúcar (**33** y **34** para los derivados α y β , respectivamente).



Los rendimientos en esas condiciones, fueron los indicados en las Tablas 4 y 5. Con el fin de favorecer la formación de los aductos de tipo vinamidina (aductos 1:2), se realizaron ensayos partiendo de los mismos reactivos pero en proporción MDA:aminoazúcar 1:2. En efecto, en esas condiciones se consiguió aumentar el rendi-

miento de los aductos 1:2 frente a los derivados de aminoacroleína (aductos 1:1), como se indica en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4. Propiedades y rendimientos de las aminoacroleínas **31** y **32**.

Aminoazúcar	Producto	Rendimiento (%)		UV ^a (ϵ_{mM})	R _F ^b
25	31	69 ^c	62 ^d	282.0 (11.12)	0.70
26	32	41 ^c	43 ^d	282.0 (9.54)	0.60

^aDisolvente H₂O. ^bEluyente:AcOEt:MeOH:AcOH:H₂O 6:2:1:1. ^cMDA:aminoazúcar 1:1. ^dMDA:aminoazúcar 1:2.

Tabla 5. Propiedades y rendimientos de las vinamidinas **33** y **34**.

Aminoazúcar	Producto	Rendimiento (%)		UV ^a (ϵ_{mM})	R _F ^b
25	33	10 ^c	31 ^d	304.8 (44.45)	0.46
26	34	4 ^c	26 ^d	304.0 (14.55)	0.32

^aDisolvente H₂O. ^bEluyente:AcOEt:MeOH:AcOH:H₂O 6:2:1:1. ^cMDA:aminoazúcar 1:1. ^dMDA:aminoazúcar 1:2.

Es de destacar que la formación de aductos 1:2 representa una novedad característica del MDA en comparación con otros compuestos 1,3-dicarbonílicos como ya se ha comentado en los Antecedentes. En principio esto puede deberse a la mayor reactividad del grupo aldehídico comparado con un grupo cetónico. De hecho, el grupo aldehídico de las aminoacroleínas **31** y **32** es capaz de seguir reaccionando, y así, esos compuestos reaccionan con una cantidad equimolecular del aminoazúcar respectivo para dar las correspondientes vinamidinas **33** y **34**.

Las propiedades de las aminoacroleínas **31** y **32** son muy similares a las de sus análogas derivadas de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, de la β -D-glucopiranosilamina, y de la D-fructosamina y su *N*-butil derivado [90TH] y son características de 3-

(alquilamino)-2-propenales, derivados tanto de aminas alifáticas primarias como de aminoácidos [66JAF182, 69JST285, 76JA2826, 81JA3030, 98MRC154]. Sus estructuras se establecieron a partir de los datos analíticos y espectroscópicos obtenidos. Sus análisis elementales son acordes con las fórmulas moleculares correspondientes a los compuestos **31** y **32**; las absorciones IR para estos compuestos son concordantes con la presencia de los grupos funcionales característicos de la agrupación NH-CH=CH-CH=O.

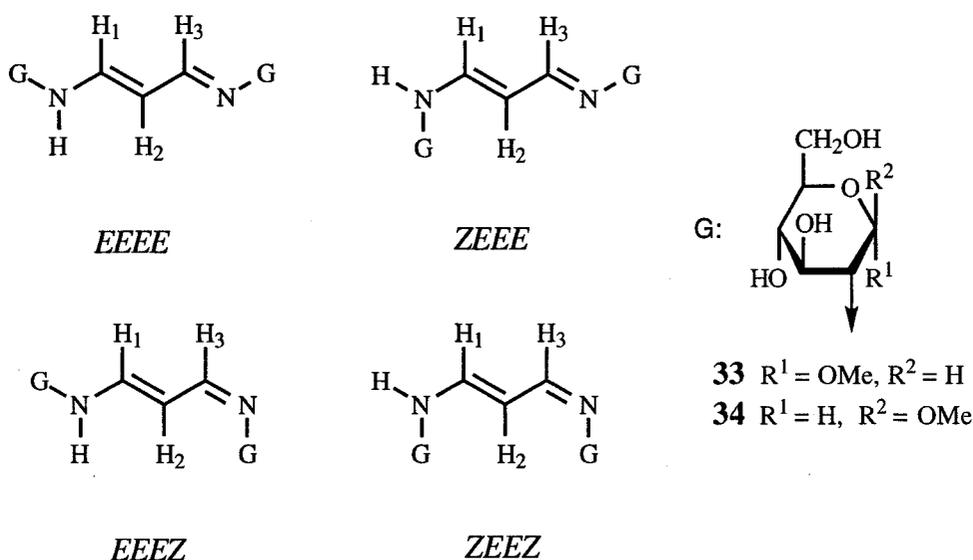
En los aductos 1:1 hay que tener en cuenta que debido a las restricciones al giro alrededor de los enlaces N-C(3), C(1)-C(2) y C(2)=C(3), pueden existir teóricamente hasta ocho formas estereoisómeras. Este hecho hace que sus espectros de RMN de ^1H (usando DMSO- d_6 como disolvente) no puedan ser resueltos ni siquiera parcialmente, ya que se obtienen señales muy anchas tanto para la porción de aminoacroleína como para la porción de azúcar. En las Tablas 6 y 7 se recogen los datos obtenidos para ambos compuestos de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN, respectivamente.

Por otra parte, todos los intentos para obtener unos análisis elementales satisfactorios de las vinamidinas **33** y **34** fueron infructuosos debido a que son muy higroscópicos. Estos compuestos presentaron en el IR absorciones similares a las de sus percloratos [91TH] y a otros 1-amino-3-iminopropenos descritos con anterioridad [69B2821, 90TH]. Cuando se registraron los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de **33** y **34**, en óxido de deuterio, el equilibrio conformacional fue lo suficientemente lento como para permitir que se pudieran observar las señales de cada uno de los isómeros.

Comentaremos sólo el espectro de ^1H RMN del derivado del metil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido **33**, ya que el de su anómero β (**34**) es muy semejante (Tabla 8). La asignación se ha realizado considerando los datos obtenidos para los derivados de aminoácidos [86L6], D-fructosamina [90TH], perclorato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y percloratos de metil 2-amino-2-desoxi- α -D- y β -D-glucopiranosidos [91TH].

La geometría adoptada por el esqueleto carbonado de la porción 1-amino-3-iminopropeno, se puede deducir del valor de las constantes $J_{\text{H}(1),\text{H}(2)}$ y $J_{\text{H}(2),\text{H}(3)}$. El espectro

de protones muestra dos multipletes centrados a δ 5.63 y 7.57 ppm que integran para 1H y 2H respectivamente, asignándose la señal a campo más alto al H(2) y la otra señal a los protones H(1) y H(3). Teniendo en cuenta que los valores de $J_{H(1),H(2)}$ y $J_{H(2),H(3)}$ de los derivados de 1-amino-3-iminopropenos descritos en la bibliografía son del orden de 11.0 a 11.9 Hz y que dichos derivados presentan geometría *EE* alrededor de los enlaces C(1)-C(2) y C(2)=C(3), las constantes de acoplamiento $J_{H(1),H(2)}$ y $J_{H(2),H(3)}$ del metil α -D-glucopiranosido **33**, confirman el mismo tipo de geometría extendida (*EE*) para este compuesto. Al quedar demostrada la geometría (*EE*) para los enlaces centrales, sólo restan cuatro formas isómeras de las dieciséis posibles: las formas *EEEE*, *EEEZ*, *ZEEE*, *ZEEZ* (Esquema 12).



Esquema 12

Teniendo en cuenta el efecto γ -desapantallante [78MRC628] que ejerce el resto de azúcar sobre el protón H(2) en el conformero *Z*, dicho protón se puede encontrar en tres entornos magnéticos diferentes, lo que da lugar a tres tripletes superpuestos a 5.53, 5.62 y 5.74 ppm con un valor de $J = 12.0$ Hz que corresponde a los tres isómeros *EEEE*, *EEEZ* y *ZEEZ* respectivamente.

Los protones H(1) y H(3) son magnéticamente equivalentes en las conformaciones simétricas *EEEE* y *ZEEZ*, por lo que darán lugar, conjuntamente, a dos dobletes uno de cada conformero. Sin embargo, en los isómeros *EEEZ* y *ZEEE*, estos protones no se encuentran en entornos magnéticos equivalentes, por lo que cada uno dará lugar a su propia señal doblete. Por tanto, los protones H(1) y H(3) aparecen como cuatro dobletes superpuestos a δ 7.52, 7.55, 7.59 y 7.62 ppm, con valores de $J = 12.5-11.8$ Hz, que se asignan respectivamente a los isómeros *EEEE*, *EEEZ*, *ZEEE* y *ZEEZ*. Las intensidades relativas de ambos multipletes indican que, en disolución acuosa, los tres isómeros se encuentran, aproximadamente, en la misma proporción.

El resto del espectro de protones consiste en un multiplete muy ancho, que integra para 20H, entre 3.0 y 4.0 ppm que se asigna a los protones de azúcar, dentro del cual destaca un singulete a δ 3.25 ppm, que corresponde al -OMe. El -OMe del anómero β resuena a δ 3.36 ppm.

El espectro de ^{13}C RMN (Tabla 9), muestra dos conjuntos de señales correspondientes a los tres carbonos del sistema de vinamidina. El primer conjunto está constituido por tres señales a δ 96.88, 97.98 y 98.80 ppm, que, teniendo en cuenta el efecto γ -apantallante [76MI134, 79T1422, 81CHR141, 83OMR94, 85CHR21] que ahora ejerce el resto de azúcar en el isómero Z, se asignan al C(2) de los isómeros *ZEEZ*, *EEEZ* y *EEEE*, respectivamente. En el otro conjunto hay cuatro señales a δ 163.19, 164.89, 166.18 y 167.53 ppm, que corresponden a los cuatro tipos de carbonos C(1) y C(3) de los tres isómeros presentes en disolución. Esta asignación se hace por analogía con los valores encontrados para otros 1-amino-3-iminopropenos [δ 94.5-99.0 ppm C(2) y 164.1-168.0 ppm C(1) y C(3)], descritos en la bibliografía [91TH]. Los desplazamientos químicos de los carbonos de azúcar son análogos a los de otros derivados de D-glucosamina y metil α -D- y β -D-glucosamínidos siendo $\delta_{\text{C}(1)\alpha} < \delta_{\text{C}(1)\beta}$ y $\delta_{\text{OMe}\alpha} < \delta_{\text{OMe}\beta}$ como en otros análogos [94CHR313]. La presencia de más de una señal para algunos de los carbonos de azúcar es compatible con la existencia de los tres isómeros en disolución.

Los espectros de masas de estas sustancias, obtenidos usando la técnica de FAB, se recogen en la Parte Experimental.

Tabla 6. Datos de ^1H RMN de los compuestos **31** y **32** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$.

Compuesto	H(1)	H(2)	H(3)	NH	H(1')	H(2')-H(6')	OMe
31 ^a	8.91 ma	5.17 ma	7.24 ma	8.0-7.6 da	4.66 d	4.0-3.0 m	3.30 s
32 ^b	8.89 ma	5.17 ma	7.19 ma	8.0-7.6 da	4.17 d	4.5-3.0 m	3.38 s

^aRegistrado a 200 MHz. ^bRegistrado a 300 MHz.

Tabla 7. Datos de ^{13}C RMN de los compuestos **31** y **32** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$.

Compuesto	C(1')	C(2')	C(3')	C(4')	C(5')	C(6')	C(1)	C(2)	C(3)	OMe
31 ^a	98.92	65.16	74.34	71.88	77.07	61.17	175.30	102.74	163.01	56.67
	96.95	63.28	73.05	70.66	74.89	61.01		102.09		54.88
				70.55		58.02				
32 ^b	102.48	60.85	72.74	70.40	76.79	64.71	188.30	99.46	162.05	55.93
	101.83							98.55		
								96.50		

^aRegistrado a 50.3 MHz. ^bRegistrado a 75.4 MHz.

Tabla 8. Datos de ^1H RMN de los compuestos **33** y **34** en D_2O .

Compuesto	H(1) y H(3)	$J_{\text{H-1(3),H-2}}$	H(2)	$J_{\text{H-2,H-1(3)}}$	H(1')-H(6')	OMe
33 ^a	7.52 d	11.9	5.53 t (EEEE)	11.6-12.0		
	7.55 d	12.4	5.62 t (EEEZ)	11.6-12.0	3.0-4.0 m	3.25 s
	7.59 d	12.4				
	7.62 d	12.5	5.74 t (ZEEZ)	11.7-12.0		
34 ^b	7.54 d	11.8	5.54 t (EEEE)	11.7		
	7.58 d	13.1	5.63 t (EEEZ)	11.9	3.0-4.0 m	3.36 s
	7.63 d	12.6				
	7.67 d	11.3	5.73 t (ZEEZ)	12.1		

^aRegistrado a 200 MHz. ^bRegistrado a 300 MHz.

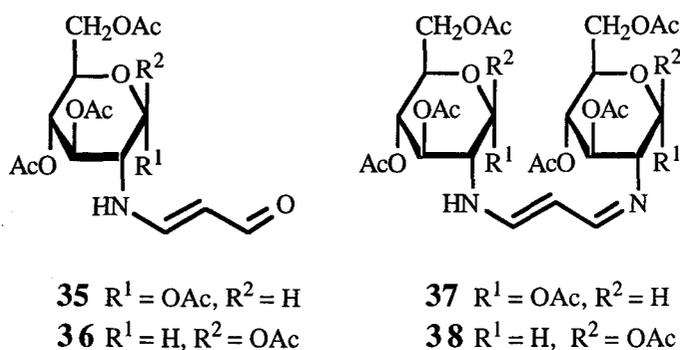
Tabla 9. Datos de ^{13}C RMN de los compuestos **33** y **34** en D_2O .

Compuesto	C(1')	C(2')	C(3')	C(4')	C(5')	C(6')	C(1) y C(3)	C(2)	OMe
33 ^a	92.73	61.18	72.47	70.20	72.59	64.72	163.19	96.88	55.94
							166.18	97.98	
							166.28		
							167.53	98.80	
34 ^b	100.06	60.82	74.19	69.87	76.08	65.17	163.53	92.83	57.54
							165.90	94.40	
							166.36		
							167.73	96.32	

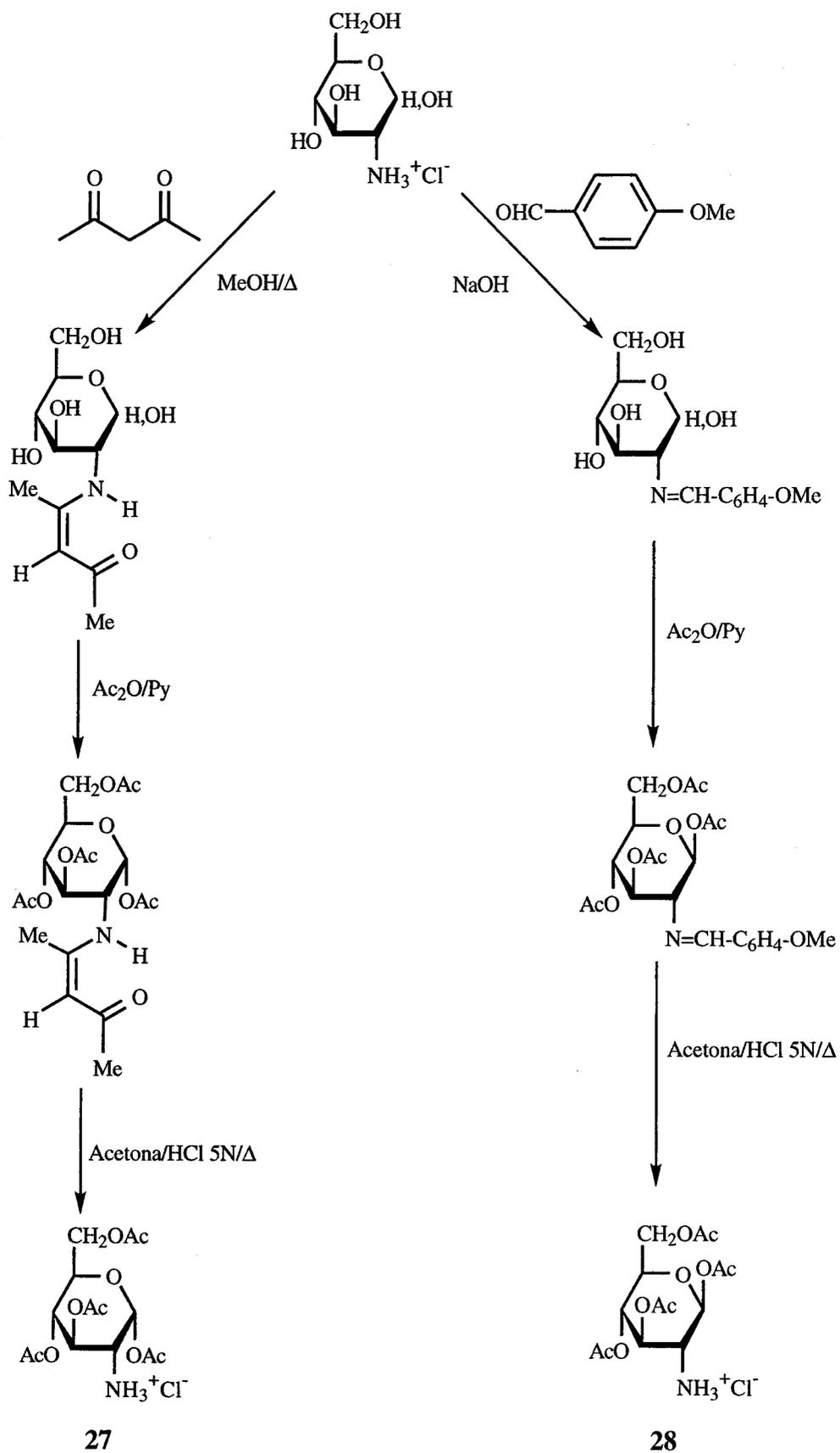
^aRegistrado a 50.3 MHz. ^bRegistrado a 75.4 MHz.

2.1.2.4. Reacciones del malondialdehído (MDA) con 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- α -D- y β -D-glucopiranosas.

Un segundo tipo de monosacáridos protegidos en la posición anomérica que pueden servir como modelos para las reacciones de la quitosana con MDA es el constituido por las 1,3,4,6-tetraacetil-glucosaminas de configuraciones α -D- y β -D-. Su preparación como clorhidratos se hizo por procedimientos descritos [31CB975, 69TH88, respectivamente] (Esquema 13). Cada uno de estos clorhidratos se hizo reaccionar con la sal sódica monohidratada del MDA ($\text{NaMDA}\cdot\text{H}_2\text{O}$) en cantidades casi equimoleculares, usando como disolvente metanol-agua 1:1 a temperatura ambiente. Se observó que, junto a la aminoacroleína esperada (**35**, **36**), también se había formado un compuesto de menor movilidad cromatográfica, formulado en principio como vinamidina (**37**, **38**). En cada caso, se separaron ambos compuestos por cromatografía sobre capa preparativa de gel de sílice (eluyente, acetato de etilo-diclorometano 7:1).



Los rendimientos en esas condiciones, fueron los indicados en las Tablas 10 y 11. Con el fin de favorecer la formación de los aductos de tipo vinamidina (aductos 1:2), se realizaron ensayos partiendo de los mismos reactivos pero en proporción MDA:aminoazúcar 1:2, observándose en efecto un notable incremento en el rendimiento de los aductos 1:2 con respecto a los aductos 1:1 respectivos.



Esquema 13

Es de destacar que el 2-metilmalondialdehído (MeMDA), en sus reacciones con estos mismos aminoazúcares acetilados, sólo da lugar a aductos 1:1 [91TH182]; la ausencia de aductos 1:2 sería consecuencia del efecto estérico del metilo en 2.

Tabla 10. Propiedades y rendimientos de las aminoacroleínas **35** y **36**.

Aminoazúcar	Producto	Rendimiento (mg)		UV ^a (ϵ_{mM})	R _F ^b
27	35	122 ^c	26 ^d	280.8 (10.70)	0.50
28	36	113 ^c	30 ^d	280.0 (28.71)	0.45

^aDisolvente H₂O. ^bEluyente:AcOEt:CH₂Cl₂ 7:1. ^cMDA:aminoazúcar 1:1.

^dMDA:aminoazúcar 1:2.

Tabla 11. Propiedades y rendimientos de las vinamidinas **37** y **38**.

Aminoazúcar	Producto	Rendimiento (mg)		UV ^a	R _F ^b
27	37	73 ^c	168 ^d	303.0	0.0
28	38	47 ^c	138 ^d	304.0	0.0

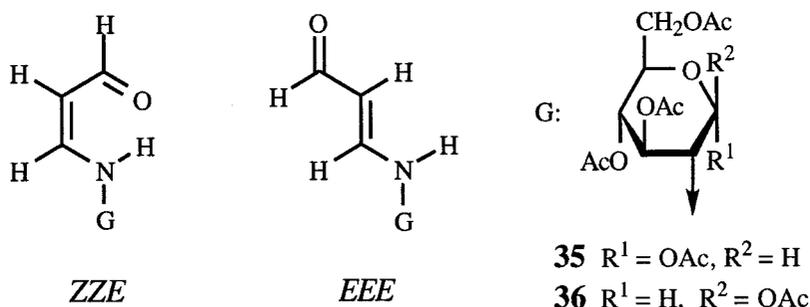
^aDisolvente H₂O. ^bEluyente:AcOEt:CH₂Cl₂ 7:1. ^cMDA:aminoazúcar 1:1.

^dMDA:aminoazúcar 1:2.

La caracterización de las aminoacroleínas (**35**, **36**) se llevó a cabo mediante sus datos analíticos y espectroscópicos. Ambos compuestos presentan espectros de ultravioleta con máximos de absorción que se localizan a longitudes de ondas similares a los presentados por otros enaminales anteriormente estudiados [90TH, 91TH, 98MRC154]. Los espectros de IR presentan bandas intensas, características de los grupos funcionales presentes y del sistema deslocalizado de aminoacroleína.

Los espectros de RMN (Tablas 12 y 13) confirman las estructuras propuestas para las aminoacroleínas **35** y **36**. En principio, ambos compuestos pueden existir en varias formas isómeras por las mismas razones citadas para enaminales descritos en la sección 2.1.2.2. El número teórico de isómeros (ocho) se reduce a dos cuando se registran los

espectros de RMN en CDCl_3 (Esquema 14). La comparación de esos espectros con los de los modelos, sobre todo los valores de δ para H(3) y para el protón amínico (entre 9.83 y 10.30 ppm para los isómeros *ZZE*; entre 5.23 y 6.52 para los *EEE*), permite asegurar que, en efecto, los datos corresponden a una forma estabilizada por un puente de hidrógeno intramolecular *ZZE* y a otra forma con geometría *EEE*, que se encuentran en la proporción 1:2 para el compuesto **35** y 1:1 para **36**. Resulta razonable admitir que **35** y **36** adoptan estas geometrías, si se comparan sus espectros con los obtenidos para la tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosilaminoacroleína [UP].



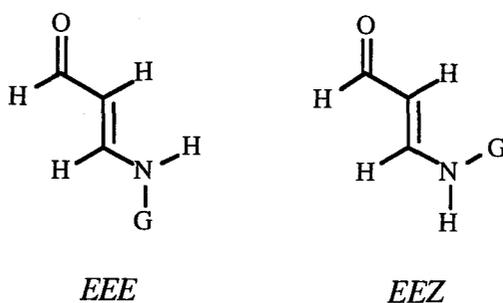
Esquema 14

En los espectros registrados en CDCl_3 , los protones de azúcar dan lugar a señales resueltas (Tabla 12a y 12b), que se asignan por sus valores de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento. Como es habitual para cualquier par de anómeros, el protón H-1' de azúcar aparece a campo más bajo para el anómero α (**35**) [δ 6.22 (*ZZE*) y 6.24 (*EEE*) ppm] que para el correspondiente β (**36**) [δ 5.74 (*ZZE*) y 5.73 (*EEE*) ppm]. Las constantes de acoplamiento $J_{1,2}$ para ambos anómeros cumplen también que $J_{1,2}^{(\alpha)} < J_{1,2}^{(\beta)}$. En este caso, los valores encontrados son 3.8, 8.6 para el isómero *ZZE* (α , β) y 3.6, 8.8 para el isómero *EEE* (α , β), respectivamente. En cuanto a las señales del sistema de enaminal para la forma *ZZE*, los protones H-1 y H-2 aparecen como dobletes, y H-3 como doblete de doblete. Sin embargo para el isómero *EEE*, el protón H-1 aparece como doblete, H-2 como doblete de doblete y H-3 es una señal ancha. La constante de acoplamiento entre H-3 y el protón amínico ($J_{3,\text{NH}} = 11.0\text{-}12.5$ Hz), para las dos formas

isoméricas de ambos compuestos, está en concordancia con una disposición *E* de estos protones.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en CDCl_3 para ambos compuestos (Tabla 13), indican la existencia de un único isómero. En cuanto a la asignación de las señales de azúcar, se ha hecho por comparación con otros derivados de la tetaacetilglucosamina [83ACCB27, 91TH]. El carbono anomérico del anómero β resuena a campo más bajo que el del anómero α (δ 92.31 y 90.45, respectivamente), como es habitual para los pares anoméricos derivados de la glucosamina. Los carbonos del sistema de aminoacroleína aparecen a valores de desplazamiento químico esperados para este tipo de compuestos: el carbono aldehídico C-1 a 189.33-189.45 ppm, el C-2 a 96.56-96.40 ppm y el C-3 a 151.16-151.68 ppm.

Cuando se pasa a un disolvente polar, es de esperar un cambio sustancial en las poblaciones conformacionales. Así, según los datos de la literatura [90TH], cuando se registran los espectros de RMN en D_2O de enaminales derivados de azúcar, se observan señales que corresponden a dos isómeros distintos *EEE* y *EEZ*, este último ausente en CDCl_3 (Esquema 15).

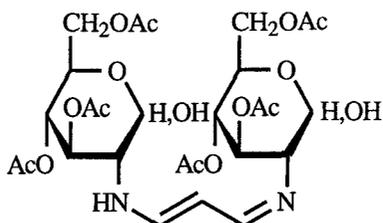


Esquema 15

Al ser poco solubles estos tetraacetatos en D_2O , se estudiaron sus espectros de RMN en un disolvente también dipolar, pero aprótico, como el DMSO-d_6 . Los datos de RMN en DMSO-d_6 de **35** y **36** ponen de manifiesto la existencia de una mezcla en

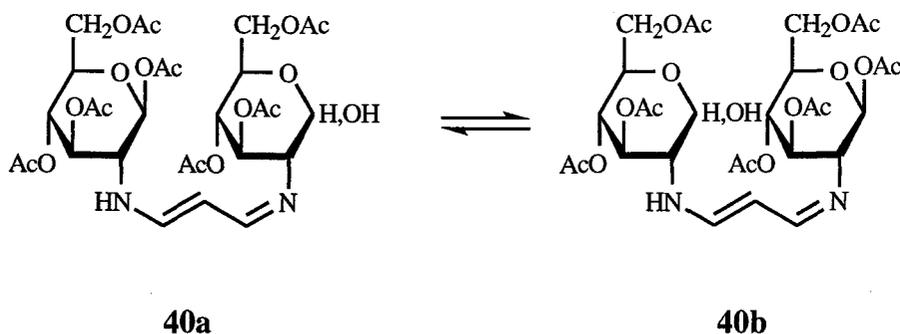
equilibrio de esos dos conformeros. En el espectro de protones del compuesto **35** las señales correspondientes a los protones olefinicos (H-2, H-3) y aldehídico (H-1) aparecen desdobladas. Así, H-1 aparece como dos dobletes a δ 8.87 y 8.94 ppm, H-3 como dos dobles dobletes a δ 7.21 y 7.12 ppm y H-2 como dos dobles dobletes a δ 5.21 y 5.32 ppm. Las constantes de acoplamiento que se miden en cada una de estas señales, $J_{1,2}$ (8.9-8.4 Hz) y $J_{2,3}$ (12.8-13.4 Hz) indican que la agrupación $-C=C-CH=O$ adopta la geometría *EE* alrededor de los enlaces C(1)-C(2) y C(2)=C(3), en cada uno de sus isómeros presentes. Los isómeros deben diferir, por tanto, en la conformación alrededor del enlace N-C(3). En efecto, tanto las dos señales de NH como las de H-3 presentan, en cada caso, formas distintas debido a los acoplamientos y así, el doble doblete de la conformación *E* del protón amínico aparece a δ 7.70 ppm con unos acoplamientos $J_{NH,2'} = 9.7$ y $J_{NH,3} = 12.5$ Hz, mientras que en el conformero *Z* la señal del NH a δ 7.39 ppm presenta unos acoplamientos del orden de 8.5 Hz.

En cuanto a las vinamidinas **37** y **38**, aisladas como amorfos higroscópicos, no se pudieron obtener puras, según indicaron sus análisis elementales, porque se desacetilaron parcialmente, de acuerdo con sus espectros de masas, realizados usando la técnica de bombardeo con átomos rápidos ("fast atom bombardment": FAB), que es mejor que la de impacto electrónico (EI) si no se quiere provocar fragmentación del ion molecular. Así, en el espectro FAB de la vinamidina **37**, realizado en ausencia de NaI, el pico de mayor intensidad fue el de m/z 647, que corresponde a la molécula esperada con dos grupos Ac menos, probablemente desacetilada en ambas posiciones anoméricas, que son las posiciones más vulnerables; es decir, el compuesto obtenido según esto, podría tener la estructura **39**.



39

En el caso de la vinamidina **38**, su espectro FAB (sin NaI) muestra tres picos importantes, el más intenso ($I = 100\%$) a m/z 647, el siguiente ($I = 60\%$) a m/z 689 y el menos intenso ($I = 5\%$) a m/z 731, correspondiendo este último valor a $[M + 1]^+$ del compuesto esperado (**38**); los otros dos, en orden decreciente de m/z , son los picos $[M' + 1]^+$ y $[M'' + 1]^+$, donde M' y M'' serían, respectivamente las masas de las moléculas monodesacetilada **40a** (o su tautómero **40b**) y la didesacetilada (esta última debe ser idéntica a la procedente del enantiómero α , es decir, **39**).



40a

40b

En presencia de NaI, el espectro de la vinamidina **38** muestra también tres picos de diferentes intensidades, el más intenso ($I = 100\%$) a m/z 689, el siguiente ($I = 45\%$) a m/z 647 y el menos intenso ($I = 35\%$) a m/z 731. Los tres picos corresponden a las moléculas monodesacetilada, didesacetilada y al pico molecular respectivamente, además se observan los picos $[M + 23]^+$, $[M' + 23]^+$ y $[M'' + 23]^+$.

Tabla 12a. Datos de desplazamientos químicos de ^1H RMN (δ , ppm) de los compuestos **35** y **36**.

Compuesto	Isómero (%)	H(1')	H(2')	H(3')	H(4')	H(5')	H(6'a)	H(6'b)	CH ₃ acetato	H(1)	H(2)	H(3)	NH
35 ^a	<i>ZZE</i> (37)	6.22 d	3.50 td	5.33 t	5.11 t		4.03-4.50 m		2.02 s, 2.04 s 2.08 s, 2.28 s	9.17 dd	5.07 dd	6.66 ddd	9.73 t
	<i>EEE</i> (63)	6.24 d	3.50 td	5.34 t	5.11 t		4.03-4.50 m		2.04 s, 2.05 s 2.10 s, 2.21 s	9.12 d	5.43 dd	7.00 a	5.19 t
36 ^b	<i>ZZE</i> (48)	5.74 d	3.32 ddd	5.31 t	5.10 t	3.87 ddd	4.34 dd	4.10 dd	2.03 s, 2.04 s 2.09 s, 2.12 s	9.15 dd	5.08 dd	6.66 ddd	9.66 ta
	<i>EEE</i> (52)	5.73 d	3.32 ddd	5.25 t	5.13 t	3.87 ddd	4.31 dd	4.12 dd	2.03 s, 2.05 s 2.06 s, 2.10 s	9.10 dd	5.45 dd	7.03 a	5.34 ta

^aEn CDCl₃, 500 MHz. ^bEn CDCl₃, 300 MHz.

Tabla 12b. Datos de constantes de acoplamientos (J, Hz) de los compuestos **35** y **36**.

Compuesto	Isómero	$J_{H-1',H-2'}$	$J_{H-2',N-H}$	$J_{H-3',H-4'}$	$J_{H-4',H-5'}$	$J_{H-1,H-2}$	$J_{H-1,H-3}$	$J_{H-2,H-3}$	$J_{H-3,N-H}$
35	<i>ZZE</i>	3.8	10.1	9.9	9.9	1.95	3.1	7.4	12.1
	<i>EEE</i>	3.6	10.1	10.0	9.9	7.9	-	13.7	12.5
36	<i>ZZE</i>	8.6	10.3	9.4	10.1	1.98	3.0	7.5	11.0
	<i>EEE</i>	8.8	9.8	10.0	10.1	8.2	-	13.5	-

Tabla 13. Datos de desplazamientos químicos de ^{13}C RMN (δ , ppm) de los compuestos **35** y **36**.

Compuesto	C(1')	C(2')	C(3')	C(4')	C(5')	C(6')	CH ₃ acetato	CO éster	C(1)	C(2)	C(3)
35 ^a	90.45	60.35	69.66	67.64	71.11	61.35	20.29	168.28	189.33	96.56	151.16
							20.33	168.59			
							20.42	169.05			
							20.51	169.35			
							20.61	169.58			
								170.30			
36 ^b	92.31	61.38	72.04	67.66	72.60	62.48	20.80	168.51	189.45	96.40	151.68
								169.26			
								169.48			
								169.79			
								170.50			
							170.55				

^aEn CDCl₃, 125.7 MHz. ^bEn CDCl₃, 75.4 MHz.

2.1.3. Conclusiones.

1.- El malondialdehído (MDA), en su reacción con un exceso de amoníaco o de una amina primaria R-NH₂, (R = H, Me, Et, iPr, *c*-C₆H₁₁, Bu¹), da lugar a las respectivas 3-(alquil)aminoacroleínas, que se han preparado como modelos.

2.- El estudio estructural de las 3-(alquil)aminoacroleínas, realizado a partir de los espectros de ¹H y ¹³C RMN de muestras en disolventes de distinta polaridad y a distintas temperaturas, indica que esas sustancias existen en disolución como una mezcla de la forma *ZZE* enlazada intramolecularmente, en equilibrio con los dos isómeros *EE* en torno a los enlaces C=C y O=C-C= y diferente conformación alrededor del enlace C-N [*EEE* y *EEZ*].

3.- Las proporciones relativas de las tres formas dependen de la naturaleza del sustituyente que porta el nitrógeno, de la temperatura y de la polaridad del disolvente. Así, en disolventes polares (DMSO-d₆, D₂O) la forma más favorecida es la *EEZ*, mientras que la concentración de la forma quelatada *ZZE* aumenta al hacerlo el tamaño del sustituyente del nitrógeno y/o en disolventes no polares (CDCl₃). La forma más extendida *EEE* está favorecida en disolventes polares cuando el sustituyente del nitrógeno es muy voluminoso. Las tres formas isoméricas se pueden distinguir y cuantificar fácilmente por sus espectros de ¹H RMN a bajas temperaturas.

4.- En las reacciones de MDA con los metil 2-amino-2-desoxi- α -D- y β -D-glucopiranosidos se han obtenido los enaminales de azúcar (“aductos 1:1”) esperados, acompañados de “aductos 1:2” (1-amino-3-iminopropenos). Es de destacar que la capacidad de formación de estos “aductos 1:2” parece ser exclusiva del MDA, por cuanto se sabe que otros compuestos 1,3-dicarbonílicos, incluido el 2-metil-malondialdehído (MeMDA), no forman con aminas, incluidos los aminoazúcares citados, “aductos 1:2”, sino sólo “aductos 1:1”.

5.- Se confirman las estructuras propuestas tanto para los enaminales (**31** y **32**) como para los 1-amino-3-iminopropenos (**33** y **34**) mediante el estudio de sus propiedades físicas (espectros de UV, IR, RMN y EM) observándose la existencia de dos isómeros (*EEZ* y *EEE*) cuando dicho estudio se llevó a cabo en disolventes polares. Esto se debe a que en estos compuestos el esqueleto carbonado adopta la geometría más extendida (*EE*) y a que existe rotación restringida en torno a los enlaces que unen los átomos de nitrógeno con la porción de MDA. Cuando se emplearon disolventes apolares aparece un tercer isómero, el *ZZE*, debido a la posibilidad de estabilización por puente de hidrógeno intramolecular. La gran semejanza entre los espectros de ^1H RMN de estos compuestos (**33**, **34**) y los de los percloratos de vinamidinio derivados de los mismos aminoazúcares, respectivamente, que habían sido estudiados por Martín Zamora [91TH] en este Departamento, lleva a concluir que, probablemente, en las disoluciones utilizadas para registrar esos espectros la parte de vinamidina se ha protonado.

6.- En las reacciones del malondialdehído (MDA) con los clorhidratos de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- α -D- y β -D-glucopiranosas se han aislado compuestos con estructura de enaminal (**35** y **36**), y otros con estructura de vinamidina, que probablemente son productos de didesacetilación en las posiciones anoméricas (**39**) y de monodesacetilación (**40**) de los 1-amino-3-iminopropenos respectivos (**37** y **38**) formados inicialmente, según se deduce de los espectros de masas.

7.- El estudio de las propiedades físicas (espectros de UV, IR, RMN y EM) de los enaminales **35** y **36** confirman las estructuras propuestas. En ambos compuestos el esqueleto carbonado de la porción de MDA adopta la geometría más extendida (*EE*) en disolventes polares (DMSO- d_6) existiendo rotación restringida (isómeros *Z* y *E*) en torno a los enlaces que unen a los átomos de N con la porción de MDA. Sin embargo, en disolventes apolares (CDCl_3) estas muestras existen en disolución como una mezcla de la forma *ZZE* en equilibrio con la forma *EEE*.

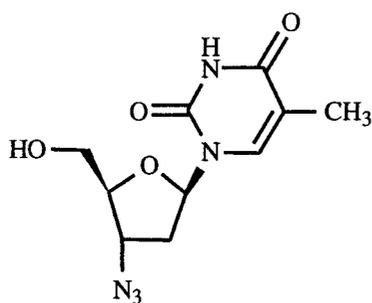
8.- Estos resultados apoyan la hipótesis de que el MDA reacciona con la quitosana uniéndose en unos casos sólo a un grupo amino, formándose un grupo de aminoacroleína

y, en otros casos, enlazándose a dos grupos amino de unidades monómeras distintas, con lo que se produce entrecruzamiento del polímero.

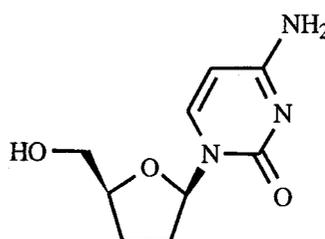
2.2. C-Nucleósidos del pirazol insaturados.

2.2.1. Antecedentes y objetivos.

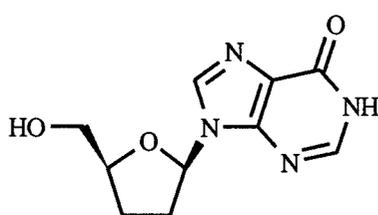
En 1983 y 1984 dos grupos de investigadores, el de L. Montagnier [83SCI868] y el de R. C. Gallo [84SCI500], comunicaron independientemente que el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) estaba causado por un virus que, desde entonces, se denominó virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Muy poco después, en 1985, el grupo de Gallo encontró [85MI7096] que la 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT) impide la replicación del VIH, comprobándose posteriormente que ese compuesto y otros 2',3'-didesoxinucleósidos, como la 2',3'-didesoxicitidina (ddC) y la 2',3'-didesoxi-inosina (ddI), deben su actividad a que inhiben la enzima transcriptasa reversa, y que la ausencia del grupo hidroxilo en 3' es crítica para esa actividad inhibitoria.



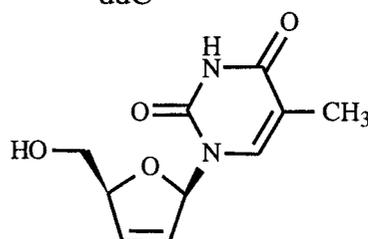
AZT



ddC



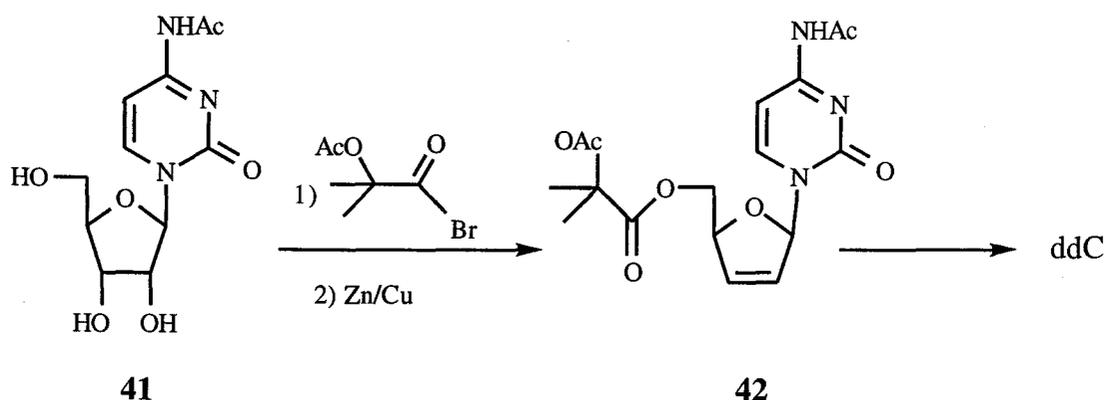
ddI



d4T

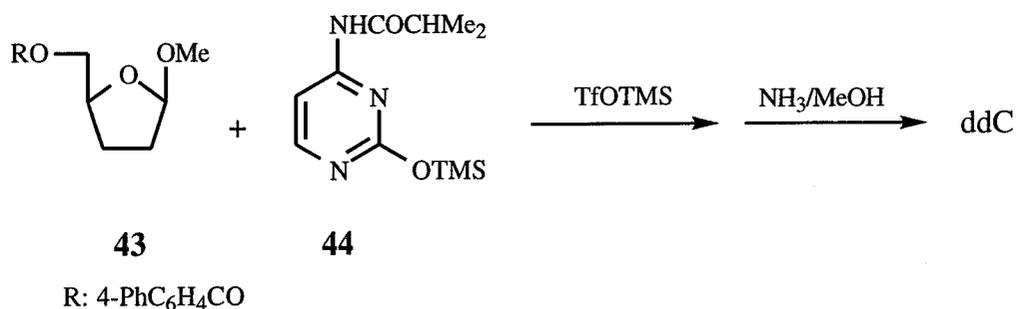
Desde entonces, numerosos grupos de investigadores han dedicado su atención a la síntesis de compuestos análogos a los anteriores, que pudieran presentar, junto a una actividad semejante, menos efectos secundarios indeseables para los pacientes. Dos revisiones bibliográficas aparecidas en 1992 [92CRV1745, 92S1] recogen datos, casi

exhaustivos hasta la fecha, sobre síntesis de 2',3'-didesoxinucleósidos (incluyendo los 2',3'-insaturados, como la 2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina o d4T), tanto a partir de nucleósidos naturales como mediante síntesis convergentes. Un ejemplo de aplicación del primer tipo de estrategia es la transformación del derivado *N*-acetilado de la citidina (**41**), mediante el procedimiento general de Mattocks [64CC1918], en la 2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxicitidina *N*-acetilada y 5'-*O*-protegida (**42**), que se puede hidrogenar y desproteger después para dar la 2',3'-didesoxicitidina (ddC) [92JOC3473] (Esquema 16).



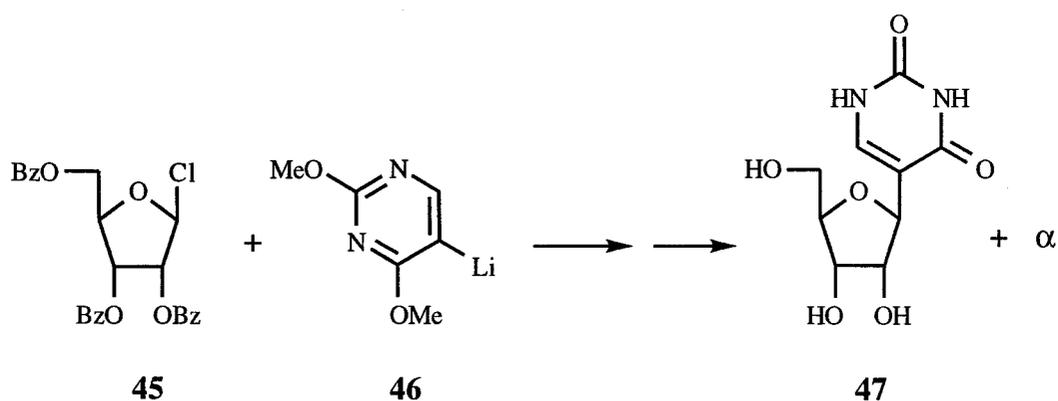
Esquema 16

Por otra parte, las síntesis convergentes presentan la ventaja de poder introducir variaciones estructurales, tanto en la nucleobase (base purínica o pirimidínica) como en la porción de azúcar. En las síntesis convergentes, un derivado asequible de la parte de azúcar se hace reaccionar con una nucleobase activada. Por ejemplo, el metil 2',3'-didesoxi-β-D-*eritro*-pentafuranósido 5'-*O*-protegido **43** reacciona con el derivado de la citosina **44** en presencia de triflato de trimetilsililo para dar, tras la desprotección, la ddC [90LA599] (Esquema 17).



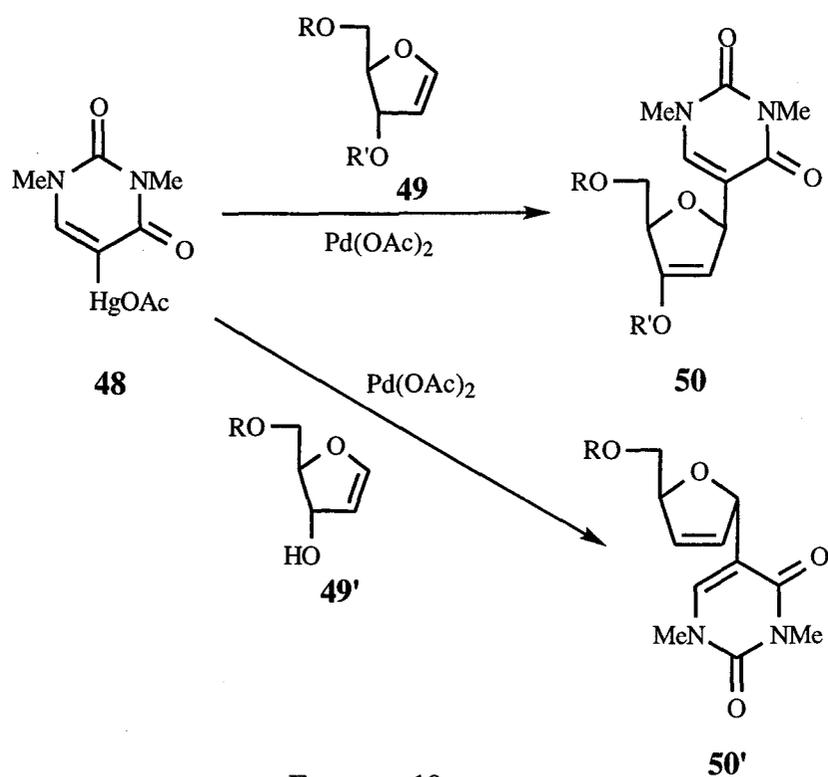
Esquema 17

Por otra parte, se conoce bien el hecho de la gran resistencia a la hidrólisis ácida y enzimática que presentan los *C*-nucleósidos naturales, como la pseudouridina, en comparación con los nucleósidos corrientes, en los que el azúcar se une por su carbono anomérico a uno de los átomos de nitrógeno de la base purínica o pirimidínica. Esa misma propiedad aparece, lógicamente, en análogos sintéticos de los *C*-nucleósidos. Dado el interés terapéutico que supone esa resistencia a la hidrólisis, se desarrollaron diversos procedimientos de síntesis de ese tipo de compuestos. En una revisión bibliográfica, Hanessian y Pernet [76MI111] recogieron los procedimientos descritos hasta 1975. Se han sintetizado *C*-nucleósidos usando una estrategia análoga a la que se ha citado arriba, copulando la parte de azúcar con el heterociclo activado en un átomo de carbono como compuesto organometálico; así, la reacción del cloruro de 2,3,5-tri-*O*-benzoil- β -D-ribofuranosilo **45** con 2,4-dimetoxipirimidin-5-il-litio **46** permitió llegar sintéticamente por primera vez [61JA3920] a la pseudouridina **47** junto a su anómero α (Esquema 18).



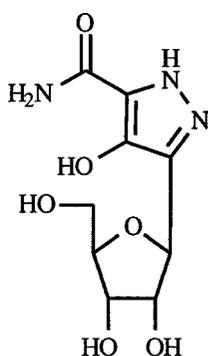
Esquema 18

Esa misma estrategia se ha aplicado posteriormente a la síntesis de *C*-nucleósidos con una insaturación en la parte de azúcar; así, el acetato de (1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,3-dihidropirimidin-5-il)mercurio (II) (**48**, Esquema 19) reacciona con glicales furanoides di-*O*-protegidos (**49**) en presencia de acetato de paladio para dar análogos de la pseudouridina de configuración β 2',3'-insaturados con un grupo hidroxilo protegido en 3' (**50**), pero si el hidroxilo en 3 del glical no está protegido (**49'**), el 2',3'-eno-*C*-nucleósidos que se obtiene posee la configuración α y carece de hidroxilo en 3' (**50'**) [86JOC3094].

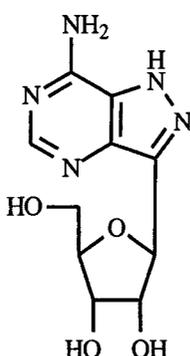


A la vista de estos y otros antecedentes que comentaremos después, nos pareció de interés no sólo teórico y académico, sino también práctico por sus posibles aplicaciones farmacológicas, plantearnos la síntesis de nuevas sustancias análogas a *C*-nucleósidos conteniendo una insaturación entre los carbonos 2 y 3 de la parte de azúcar, que además deberán carecer de grupos hidroxilos en esas mismas posiciones. Es conocida la actividad biológica de ciertos *C*-nucleósidos naturales del pirazol, como la pirazomicina o pirazofurina y la formicina [84MI471], que poseen propiedades antibióticas. Además, la

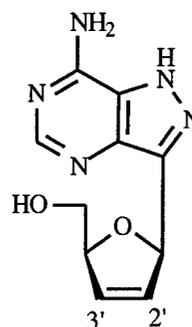
segunda sustituye a la adenosina en muchas reacciones enzimáticas [71PAC489, 76PMC303] y produce inhibición del metabolismo de las purinas y de la biosíntesis de ribosilfosfato [71PAC489], mientras que la pirazofurina presenta propiedades antivirales y antitumorales [71PAC489, 76PMC303]. Otros *C*-nucleósidos del pirazol no naturales también presentan propiedades biológicas interesantes. Por todo ello, escogimos algunos derivados del pirazol para ocupar el lugar de “base” en las moléculas *C*-nucleosídicas a sintetizar.



Pirazomicina ó pirazofurina



Formicina



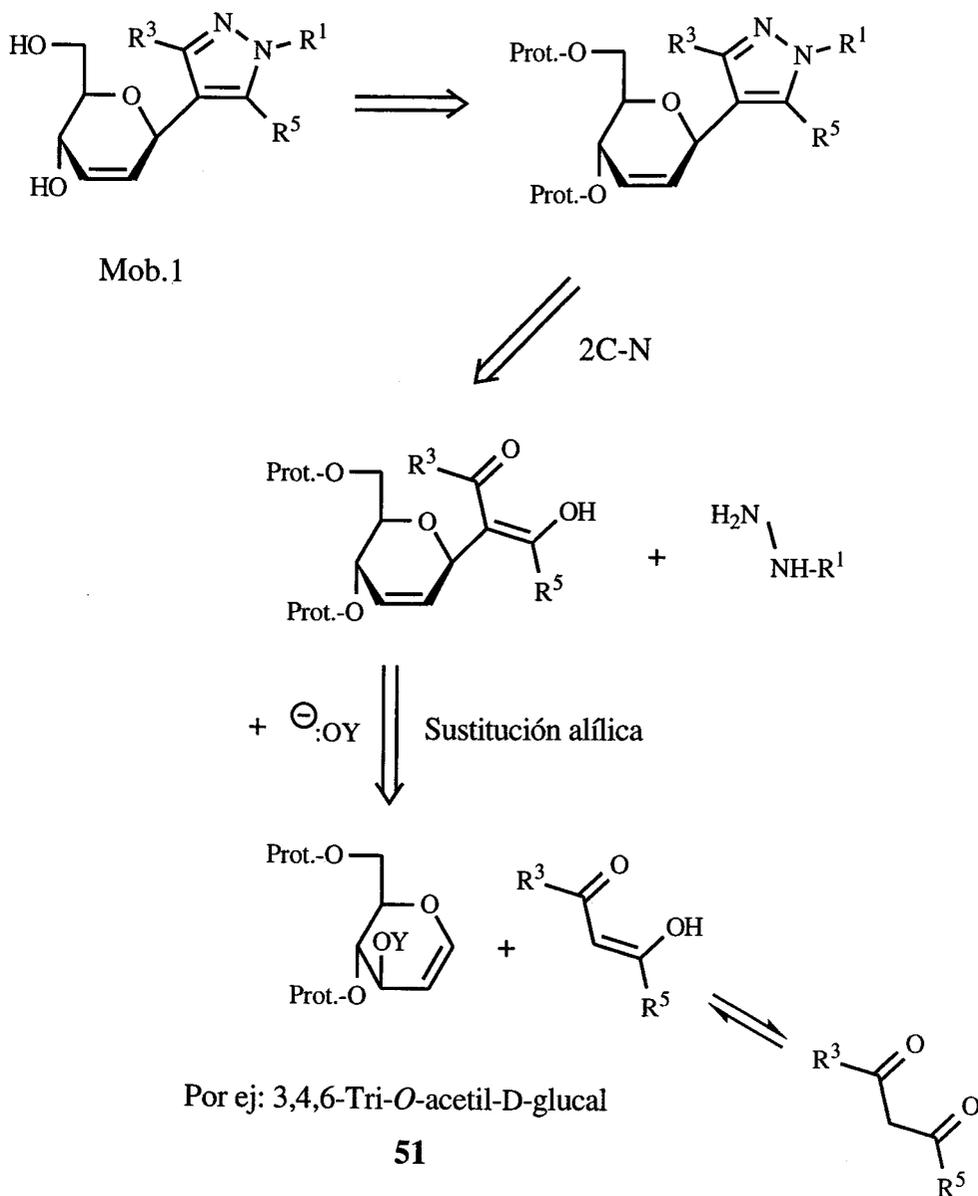
2',3'-Dideshidro-2',3'-didesoxi-formicina

Sólo conocemos un antecedente [74JOC30] de síntesis de un *C*-nucleósido 2',3'-insaturado derivado del pirazol; se trata de la síntesis parcial de la 2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxi-formicina, a la que se llega en dos pasos partiendo de la formicina natural.

Un camino retrosintético para llegar a la molécula-objetivo de tipo general Mob.1 podría ser el que se desarrolla en el Esquema 20.

El primer paso de la ruta sintética correspondiente consistiría, pues, en hacer reaccionar un glicol 4,6-*O*-protegido y con un buen grupo saliente en C-3 (por ejemplo, el -OAc, como en el compuesto **51**: triacetil-D-glucal, fácilmente asequible), con un compuesto 1,3-dicarbonílico. La reacción sería una sustitución nucleófila alílica con ataque regioespecífico del nucleófilo sobre el C-1' del glicol y salida del grupo acetato del

C-3' con migración alílica del doble enlace 1'-2', formándose el C-glicósido correspondiente, que puede tener en principio cualquiera de las dos configuraciones anómericas α o β . La segunda etapa de la ruta supondría el uso de la conocida reacción de síntesis de pirazoles a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos e hidrazinas. Por último, en una tercera etapa habría que desproteger los grupos hidroxilo de la porción de azúcar para llegar a la molécula-objetivo general Mob.1.

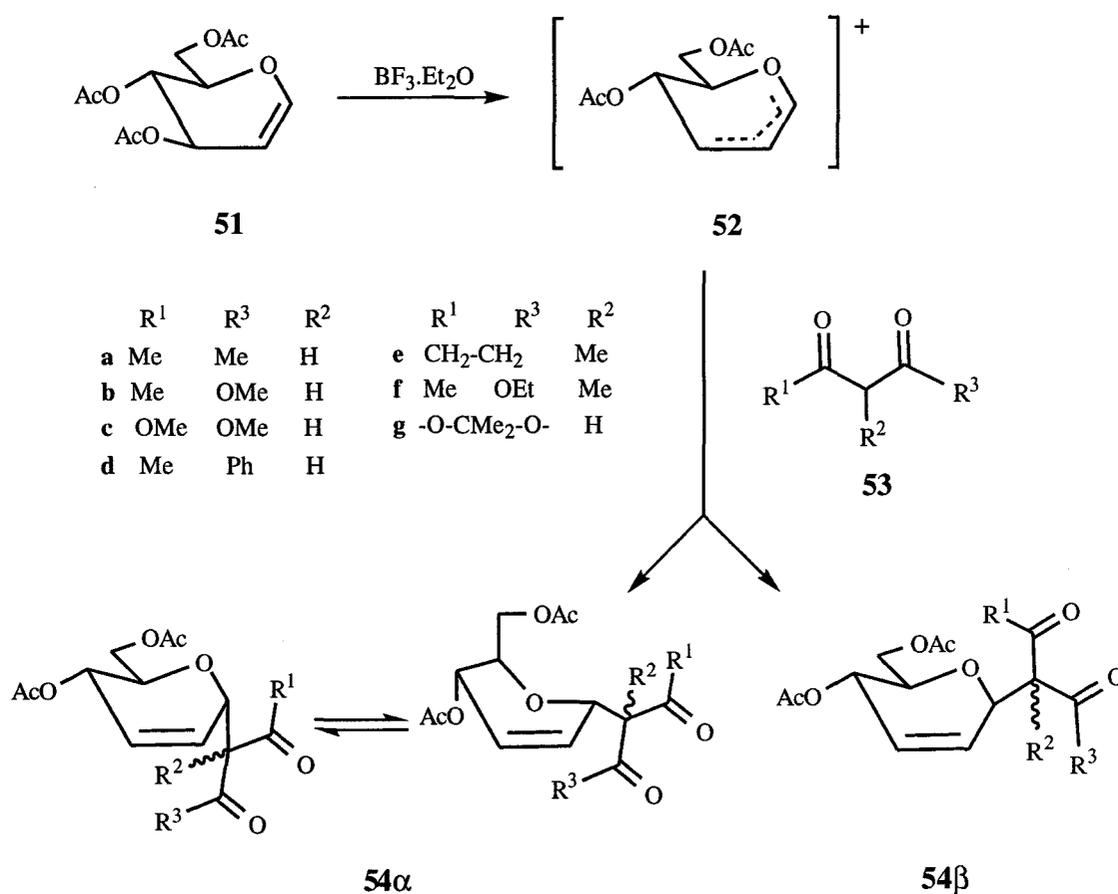


Esquema 20

2.2.2. Resultados y discusión.

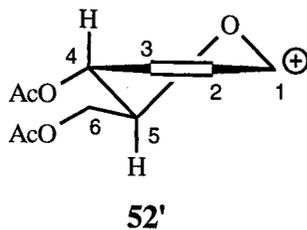
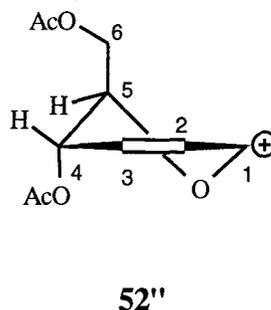
2.2.2.1. Reacción directa de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal con compuestos 1,3-dicarbonílicos o con equivalentes sintéticos.

La primera etapa de la síntesis proyectada se formula en el Esquema 21. En un trabajo publicado como comunicación preliminar, [83CC68] Miwa y col. ensayaron la reacción de glicales acetilados con compuestos 1,3-dicarbonílicos sencillos en presencia de un catalizador $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ o $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (ácidos de Lewis).



Esquema 21

De manera análoga a la interpretación que da Ferrier [64JCS5443] para la reacción de nucleófilos de oxígeno con tri-*O*-acetil-D-glucal, Fraser-Reid [84JOC522] y Miwa [83CC68] admiten que el intermedio en el caso de nucleófilos de carbono también es un ion oxo-carbenio **52** que adoptaría preferentemente la conformación **52'**.

Conformación 0H_5 Conformación 5H_0

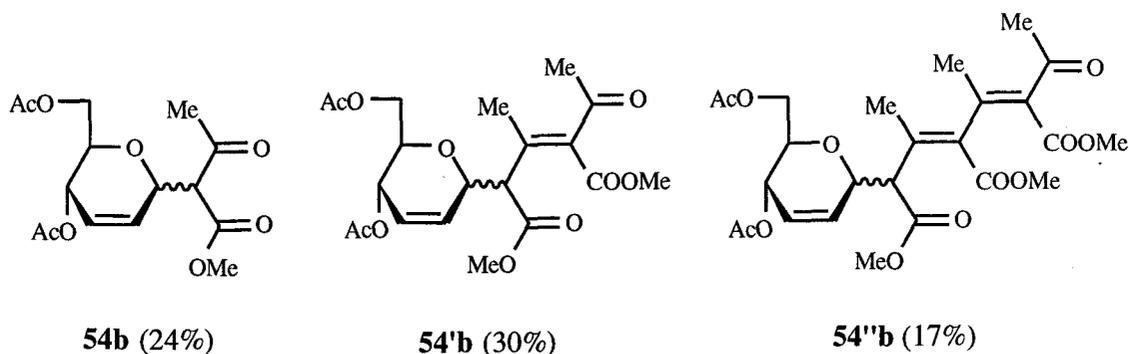
En la mayoría de los casos Miwa y col. obtuvieron mezclas de los isómeros α y β del C-glicósido **54**, en las que predominaba el isómero α . Esta estereoselectividad se explicó teniendo en cuenta que los nucleófilos atacan a los carbocationes cíclicos alílicos preferentemente en dirección quasi-axial, es decir, por la cara α de **52** en su conformación más estable 0H_5 (**52'**) que, en este caso, pasará por un estado de transición también más estable que el procedente de la conformación 5H_0 (**52''**) (ataque axial por la cara β , más impedida).

Teniendo en cuenta que esa publicación de Miwa [83CC68] es una comunicación breve y que los resultados no se han publicado con posterioridad más extensamente, pareció obligada una reinvestigación con el fin de caracterizar mejor algunos productos ya descritos y de extender la reacción a otros casos. Así, se hizo reaccionar el 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal **51** con una serie de compuestos 1,3-dicarbonílicos **53**, concretamente con 2,4-pentanodiona (**53a**), acetoacetato de metilo (**53b**), malonato de dimetilo (**53c**), todos ellos ya ensayados por Miwa, y con 1-fenil-1,3-butanodiona (**53d**), 2-metil-1,3-ciclopentanodiona (**53e**), 2-metil-acetoacetato de etilo (**53f**) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) (**53g**). Todas las reacciones se llevaron a cabo en medio rigurosamente anhidro y bajo atmósfera de argón, añadiendo a la mezcla de los reactivos $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalizador. Se investigaron distintas condiciones de reacción, variando la temperatura, el disolvente, el tiempo de reacción y las proporciones molares de los reactivos y del catalizador, para determinar las condiciones óptimas (Tabla 14). Los

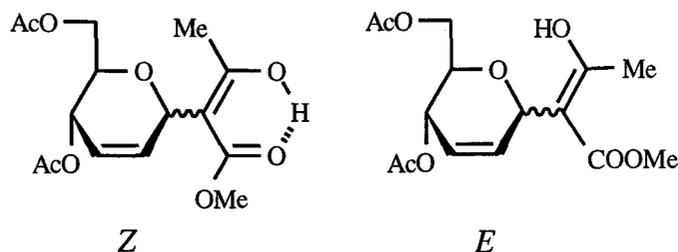
compuestos 1,3-dicarbonílicos **53c**, **53e** y **53g** no dieron reacción con el glicol de partida; en los demás casos sí se llegó a los C-glicosil derivados esperados **54**.

La determinación estructural de los productos aislados se realizó a partir de los datos de infrarrojo, análisis elementales, resonancia magnética nuclear tanto de ^1H como de ^{13}C y espectrometría de masas.

Los espectros de RMN pusieron de manifiesto que los productos purificados consistían en mezclas de los dos isómeros α y β cuando se empleó la 2,4-pentanodiona (**53a**) como compuesto 1,3-dicarbonílico. Cuando se utilizó la 1-fenil-1,3-butanodiona (**53d**) o el 2-metil-acetoacetato de etilo (**53f**) como nucleófilo, se detectó por RMN la formación de cuatro isómeros, dos anómeros de configuración α y dos de configuración β , ya que al ser $R^1 \neq R^3$, el carbono central del sistema 1,3-dicarbonílico **53** puede adoptar la configuración *R* o la configuración *S*. En el caso del acetoacetato de metilo (**53b**), cuando se llevó a cabo la reacción utilizando CH_2Cl_2 como disolvente a -15°C se observó la formación de tres productos; después de separarlos cromatográficamente fueron identificados como el producto esperado **54b** y los condensados de Knoevenagel **54'b** y **54''b**, procedentes de la reacción de **54b** con una o con dos moléculas de acetoacetato de metilo, respectivamente. Los productos **54'b** y **54''b** presentaron en sus espectros de masas (usando la técnica FAB, con NaI como sal) los picos correspondientes a $[\text{M} + \text{Na}]^+$ a m/z 449 y 547, mientras que el de **54b** apareció a m/z 351. En el espectro de masas de alta resolución (usando la técnica CI) para el compuesto **54b** aparece un pico a m/z 329.122477 que concuerda con el calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ (m/z 329.123643); análogamente, en el espectro del compuesto **54'b** el pico a m/z 427.159385 debe corresponder al ion $[\text{M} + \text{H}]^+$ (m/z calculado 427.160422).

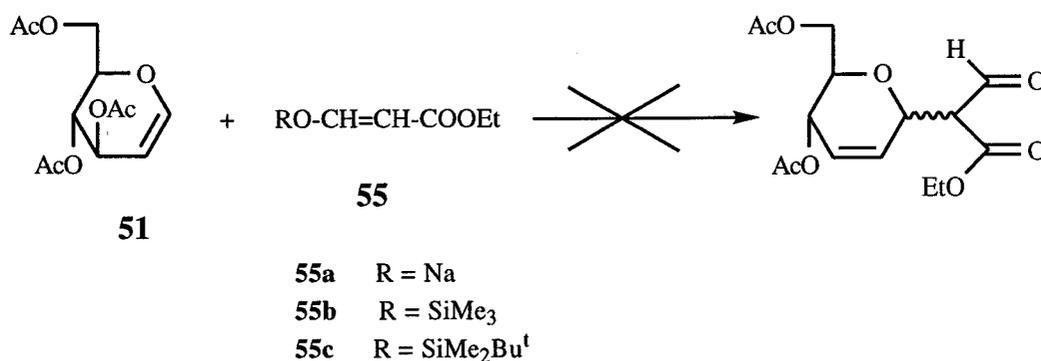


En el espectro de ^{13}C RMN en CDCl_3 de **54b**, se observaron ocho señales para cada carbono, de las que probablemente corresponden dos a los posibles anómeros de configuración α y dos a los de configuración β y las otras cuatro a las formas enólicas *E* y *Z*.



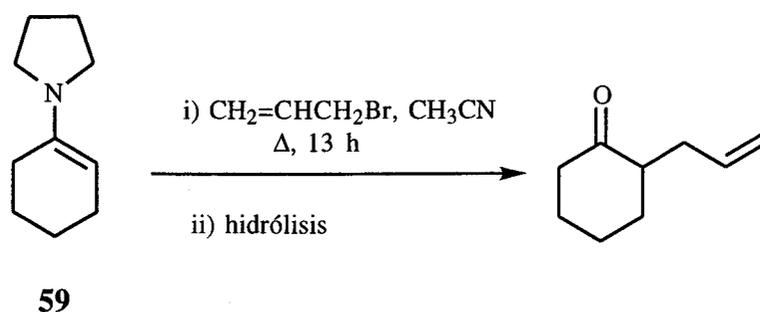
Es de destacar que, en el caso de la 1-fenil-1,3-butanodiona (**53d**), los dos isómeros mayoritarios son ambos de configuración β , lo que se confirma tanto por el valor de la constante de acoplamiento $J_{4',5'} = 9.1$ Hz como por las posiciones relativas, en el espectro de ^{13}C RMN de las señales debidas a C-5'. En efecto, por analogía con los espectros publicados [87JCC307, 89JOC1890, 92JCC609, 93JOC2992] para los anómeros de los correspondientes derivados bencilados, cabe esperar que las señales de C-5' de los anómeros β aparezcan a campo más bajo que las correspondiente señales de los anómeros α . Así, para el compuesto (**54d**) las señales de C-5' de los dos isómeros mayoritarios se encuentran a δ 74.19 y 74.43 ppm, respectivamente (anómeros β), mientras que los C-5' de los dos isómeros minoritarios dan una única señal a δ 70.18 ppm (campo más alto, anómeros α).

Con el fin de conseguir una mayor estereoselectividad en el ataque al glicial de partida (**51**) se hicieron diversos ensayos empleando como nucleófilos de carbono enolatos de compuestos 1,3-dicarbonílicos y silil éteres enólicos de los mismos. Concretamente se ensayaron la sal sódica del formilacetato de etilo (**55a**) [66TH] y los trimetilsilil- (**55b**) [80SC231] y *terc*-butildimetilsilil-enoléteres (**55c**) [80SC231] derivados de la misma (Esquema 22). Aplicando el procedimiento que Fraser-Reid [84JOC522] había puesto a punto para la reacción de glicales acetilados con trialquilsilil-enoléteres de compuestos monocarbonílicos, se hicieron varios ensayos con los compuestos **55b** y **55c**, empleando distintas condiciones de reacción que se recogen en la Tabla 15. En ninguno de los ensayos se aisló el producto deseado, recuperándose en algunos casos el producto de partida **51** sin reaccionar.



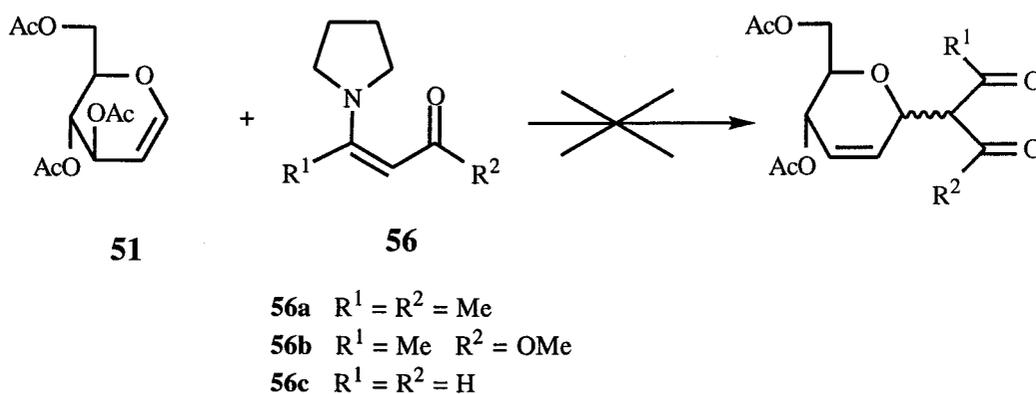
Esquema 22

A la vista de los resultados infructuosos obtenidos utilizando silil-enoléteres, se pensó aplicar como equivalentes sintéticos de los compuestos 1,3-dicarbonílicos, enaminas derivadas de los mismos. Aunque estas enaminas no son suficientemente nucleófilas para sustituciones sobre haluros alquílicos ordinarios, se han descrito [94MI735] reacciones de enaminas derivadas de cetonas cíclicas con bromuros de alilo que sí llevan a los compuestos C-alquilados (Esquema 23). Consecuentemente, se ensayó la reacción del glicial **51** con enaminas derivadas de la pirrolidina y compuestos mono y 1,3-dicarbonílicos.

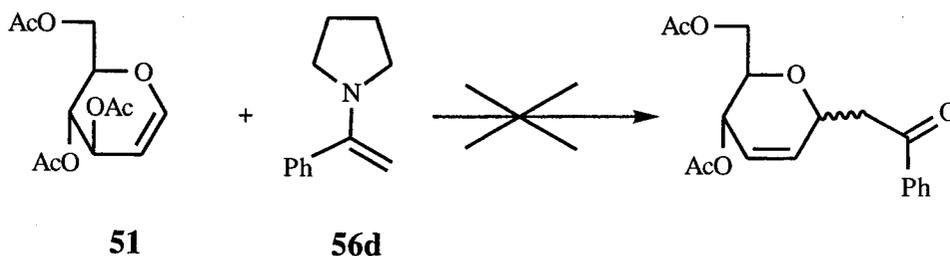


Esquema 23

Se prepararon los compuestos que proceden de la 2,4-pentanonodiona (**56a**) [59JA595], del acetoacetato de metilo (**56b**) [69MI] del malondialdehído (**56c**) [98MRC154] y de la acetofenona (**56d**) [84ACS49] (Esquemas 24 y 25).



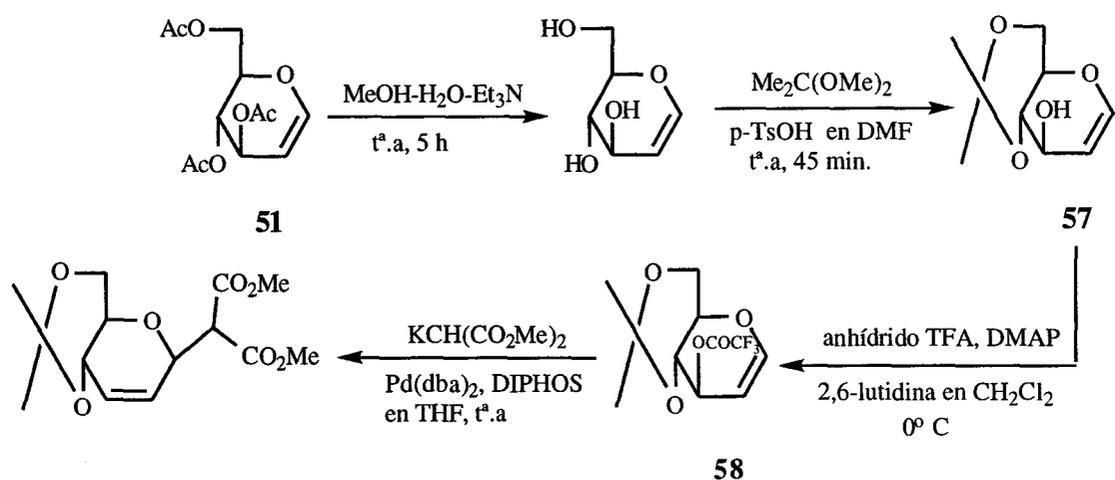
Esquema 24



Esquema 25

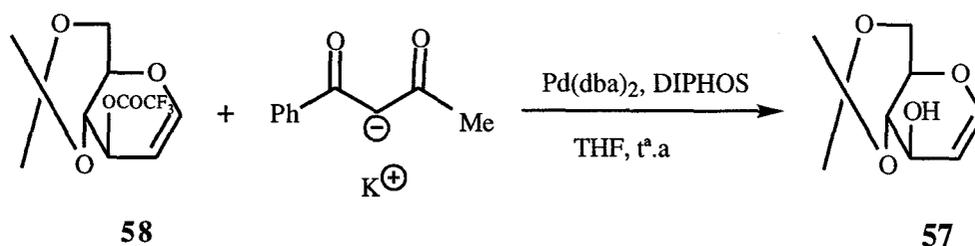
Se utilizaron diferentes condiciones de reacción recogidas en la Tabla 16. En ningún caso se observó la formación del producto deseado.

Ante la falta de reactividad observada por parte del glicial **51** y la sorprendente inactivación del mismo cuando se utilizaron ácidos de Lewis a diferentes temperaturas, se decidió emplear como alternativa la metodología de RajanBabu [85JOC3642]. En dicho método se describen C-glicosidaciones en β exclusivamente con diferentes nucleófilos de carbono sobre un derivado del D-glucal con un grupo trifluoroacetato sobre C-3, que es mejor grupo saliente que el grupo -OAc presente en el compuesto **51**. Dichas glicosidaciones son promovidas por un catalizador de Pd(0), concretamente bis (dibencilidenacetona)-Pd(0) [Pd(dba)₂] en presencia de 1,2-bis(difenilfosfino)etano [DIPHOS], y transcurren según el Esquema 26.



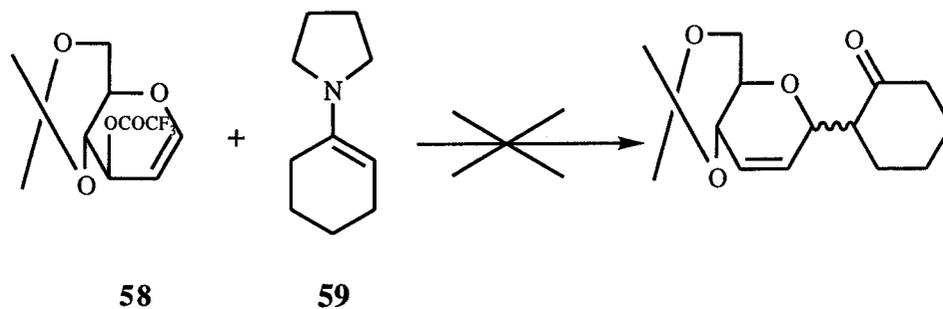
Esquema 26

Bajo estas condiciones intentamos llevar a cabo la reacción con la sal potásica de la 1-fenil-1,3-butanodiona (Esquema 27), pero se comprobó por ¹H RMN la formación del compuesto **57**, probablemente debido a la presencia de trazas de humedad en el medio de reacción.



Esquema 27

En otros ensayos realizados, empleando como nucleófilo la enamina derivada de la pirrolidina y la ciclohexanona (**59**) [63JA207] con el trifluoroacetil-D-glucal (**58**) según las condiciones descritas en la bibliografía [61LA47], se obtuvo descomposición de este último como consecuencia de su gran reactividad (Esquema 28).



Esquema 28

Tabla 14. Condiciones de reacción del glicol **51** con los compuestos 1,3-dicarbonílicos **53a-53g**.

1,3-dicarbonílicos	BF ₃ .Et ₂ O (mmol)	51 (mmol)	53 (mmol)	Temperatura (°C)	Disolvente	Tiempo	Nº de isómeros	Rto. global
53a	0.5	1	4	20°	Benceno	15 min	2	26
	0.5	1	4	5°	"	"	"	37
	0	1	4	20°	CH ₂ Cl ₂	15 días	"	^a
	1*	2	8	-15°	"	"	"	72
53b	0.5	1	4	20°	Benceno	"	2	^b
	0.5*	1	4	-15°	CH ₂ Cl ₂	"	8	24
53c	No se observó reacción en ninguna de las condiciones ensayadas							
53d	0.5	1	4	-15° - 0°	CH ₂ Cl ₂	30 h	4	58
	0.5	1	1	0°	"	"	"	17
	1*	2	8	20°	"	"	"	71
53e	No se observó reacción en ninguna de las condiciones ensayadas							
53f	0.5	1	2	20°	-	15 min	4	64
53g	No se observó reacción en ninguna de las condiciones ensayadas							

*Condiciones óptimas. ^aNo se observó reacción. ^bSe aislan dos productos identificados como condensados de Knoevenagel.

Tabla 15. Condiciones de reacción del glicol **51** con los compuestos sililenoéteres **55**.

Sililenoéter	BF ₃ ·Et ₂ O (mmol)	51 (mmol)	55 (mmol)	Temperatura (°C)	Disolvente	Tiempo
55a	0 ^a	1	1	t ^a .a	DMF	12 d
	0.5 ^b	1	1	“	Eter etílico	20 h
	1.6	1	1	“	“	15 h
	4.8	1	3	“	“	20 h
55b	2.2	1.5	2.2	-45° - 0°	CH ₂ Cl ₂	24 h
55c	1.6 ^c	1	11.5	“	“	“
	1.1 ^d	0.75	1.1	“	“	“
	3.58 ^e	2.25	3.36	“	“	“

^a[(**51** + **55**) + catalizador]. ^b[(**55** + catalizador) + **51**]. ^c[(**51** + catalizador) a -45°C] + **55** a -45°C.

^d[(**51** + **55**) a -45°C] + catalizador a -45°C. ^eCondiciones extremas de ausencia de humedad.

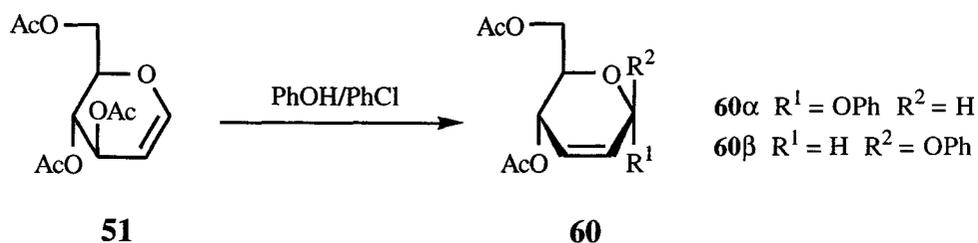
Tabla 16. Condiciones de reacción del glicial **51** con los compuestos **56**.

Enaminona	BF ₃ .Et ₂ O (mmol)	51 (mmol)	56 (mmol)	Temperatura (°C)	Disolvente	Tiempo
56a	2	1.5	2.2	-15°	CH ₂ Cl ₂	3 h
	0.6	2	1	Reflujo/t ^a .a	"	5 días/1 día
	1	0.75	4.4	"	CH ₃ CN	2 días/2 días
	0.9	1	1	-15°→0°→25°	CH ₂ Cl ₂	4 h
	0.5	1	4	t ^a .a	"	15 días
56b	0 ^a	0.1	0.1	Enfriando con H ₂ O	CH ₃ CN	24 h
	0 ^a	1	1	Reflujo	DMF	72 h
	0.5 ^a	1	1	t ^a .a	CH ₃ CN	24 h
	1.5 ^b	1	1	"	"	"
	1 ^b	1	1	"	"	2 h
	3 ^b	3	3	"	"	24 h
	4 ^b	1	4	"	"	"
	15 ^b	15	15	"	"	"
	4 ^c	2	2	"	"	"
	1.5 ^a	1	1.5	-40°→0°	CH ₂ Cl ₂	"
	2.5 ^a	2	2.9	-40°	"	"
	0.42 ^d	0.25	0.5	t ^a .a	Eter etílico	21 h
	- ^e	0.24	0.48	"	"	"
2	1	2	"	"	24 h	
-	1	2	"	"	"	
56 c	1	1	1	0°	CH ₂ Cl ₂	1 h

^a[(**51** + **56**) + catalizador]. ^b[(**56** + catalizador) + **51**]. ^c[(**56** + catalizador) + (**51** + catalizador)]. ^dDespués de 21 h se añaden 0.5 mmoles de **56** y se calienta a reflujo 24 h (el catalizador es TfOAg). ^eDespués de 21 h se añaden 0.48 mmoles de NIS y 0.48 mmoles de TfOAg.

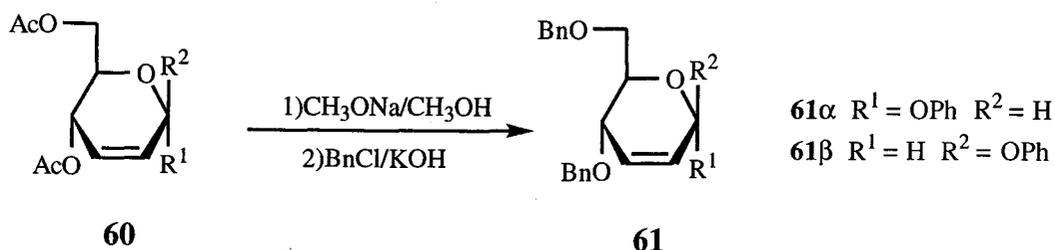
2.2.2.2. Reacción de fenil 4,6-di-*O*-bencil-2,3-didesoxi- α -D- y β -D-*eritro*-hex-2-enopiranosidos con compuestos 1,3-dicarbonílicos.

La pobre estereoselectividad β/α del procedimiento de Miwa citado en el apartado anterior, llevó a la utilización de un camino indirecto en el que se obtienen muy predominantemente los anómeros β , aunque el rendimiento global, por el contrario, es menor. Este procedimiento, descrito por Sinou [87JCC307, 89JOC1890, 92JCC609], consiste en hacer reaccionar los compuestos 1,3-dicarbonílicos con el fenil 4,6-di-*O*-bencil-2,3-didesoxi- β -D-*eritro*-hex-2-enopiranosido **61** β . Para llegar a este último, se parte en primer lugar de **51**, que se transforma en una mezcla de los fenil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D- y β -D-*eritro*-hex-2-enopiranosidos (**60**) usando el procedimiento de Ferrier [62JCS3667] (Esquema 29).



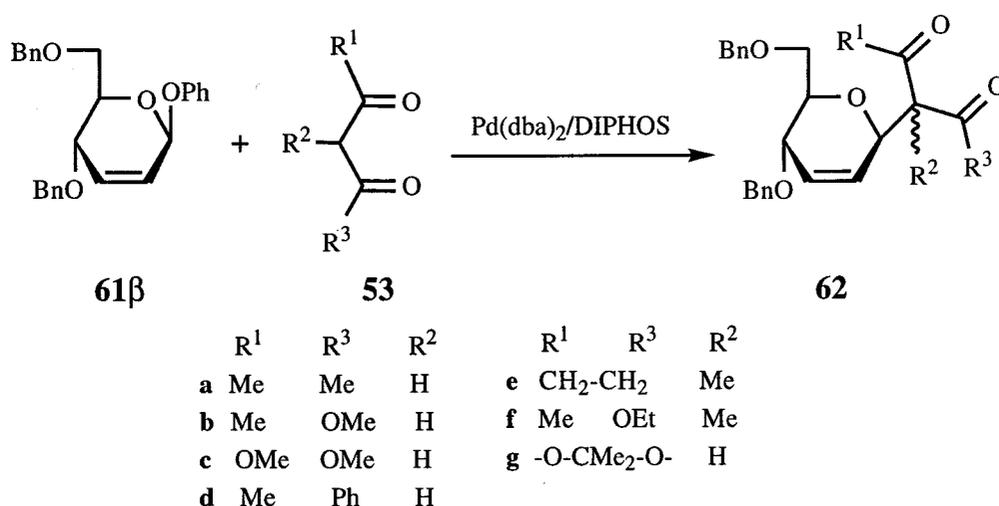
Esquema 29

Después de una separación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, los isómeros **60** α y **60** β se sometieron separadamente a desacetilación y bencilación (Esquema 30) para dar los 4,6-di-*O*-bencil derivados **61** α y **61** β , respectivamente.



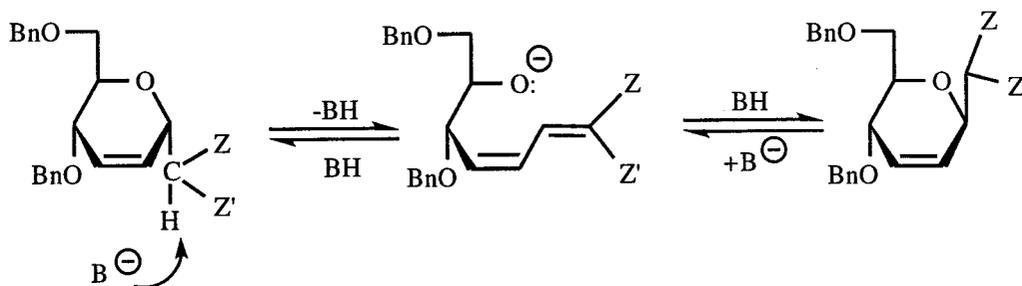
Esquema 30

En uno de sus primeros trabajos [89JOC1890], Sinou y colaboradores habían descrito que la reacción de los compuestos **61 α** y **61 β** con compuestos 1,3-dicarbonílicos o con 2-nitroésteres, en acetonitrilo a 70°C o en THF a 60°C, usando bis (dibencilideno)acetona)-Pd(0) [Pd(dba)₂] como catalizador en presencia de 1,2-bis(difenilfosfino)etano [DIPHOS] o de otros derivados de la difenilfosfina, llevaba a C-glicósidos regioespecíficamente en posición anomérica (y no en 3 con transposición alílica), y estereoespecíficamente al producto de configuración retenida; de manera que cuando se partía de **61 β** se obtenía exclusivamente el β -C-glicósido. En efecto, cuando en esta Tesis se hizo reaccionar **61 β** puro con los compuestos 1,3-dicarbonílicos **53a** y **53b**, ya ensayados por Sinou [89JOC1890], y con **53c-53g**, se obtuvieron (salvo en el caso de **53g**, que no reaccionó) los β -C-glicósidos deseados (**62a-62f**) (Esquema 31).



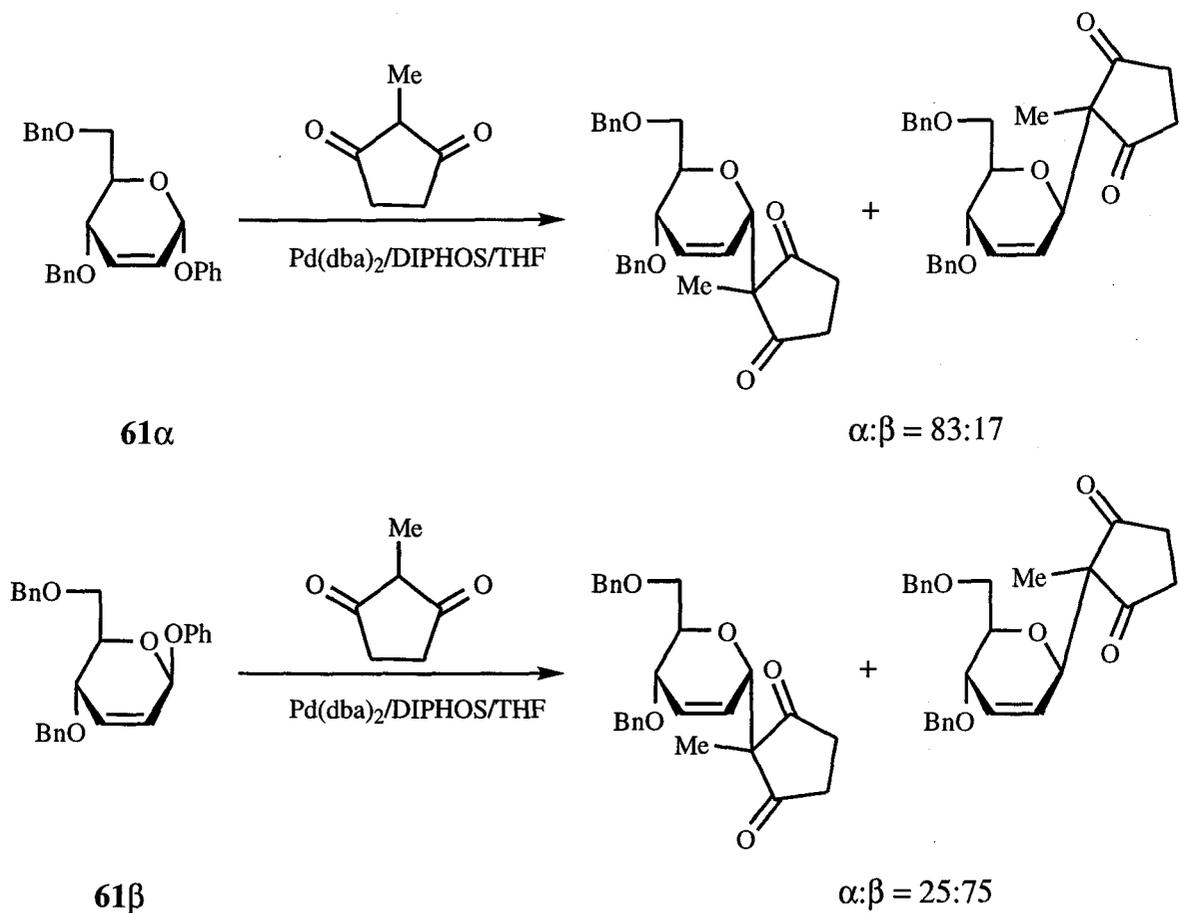
Esquema 31

Esos mismos autores, en una publicación posterior [92JCC609] admitieron, como explicación de la estereoespecificidad de la reacción de **61 β** , la posibilidad de que estuviera actuando un mecanismo de doble sustitución S_N2' con doble inversión. En primer lugar el catalizador de Pd(0) se aproximaría al sustrato *preferentemente* por la cara opuesta a aquella donde está el grupo saliente (fenóxido) formándose un complejo con el



Esquema 33

La reversión de la adición de Michael, formulada en el Esquema 33, no es posible cuando el compuesto 1,3-dicarbonílico es 2-alkilsustituido, como en el caso de la 2-metilciclopentano-1,3-diona (**53e**). Tanto partiendo de **61 α** como de **61 β** y **53e** hemos observado la formación predominante del isómero de configuración retenida (es decir, el fenil α -glicósido lleva preferentemente al α -C-glicósido, mientras el fenil β -glicósido lleva preferentemente al β -C-glicósido): **61 β** rindió una mezcla de C-glicósidos en una proporción $\beta:\alpha = 75:25$, mientras que cuando se hizo la misma reacción con el isómero **61 α** se obtuvo una mezcla en la proporción $\alpha:\beta = 83:17$ (Esquema 34). Todo esto indica que no se da isomerización entre ellos, en concordancia con lo dicho anteriormente. Por lo tanto, la aparición de ambos isómeros sólo podría explicarse admitiendo que la reacción transcurre principalmente por el mecanismo ya comentado (Esquema 32), con retención, pero debe estar actuando otro mecanismo que lleva minoritariamente al producto de configuración invertida.



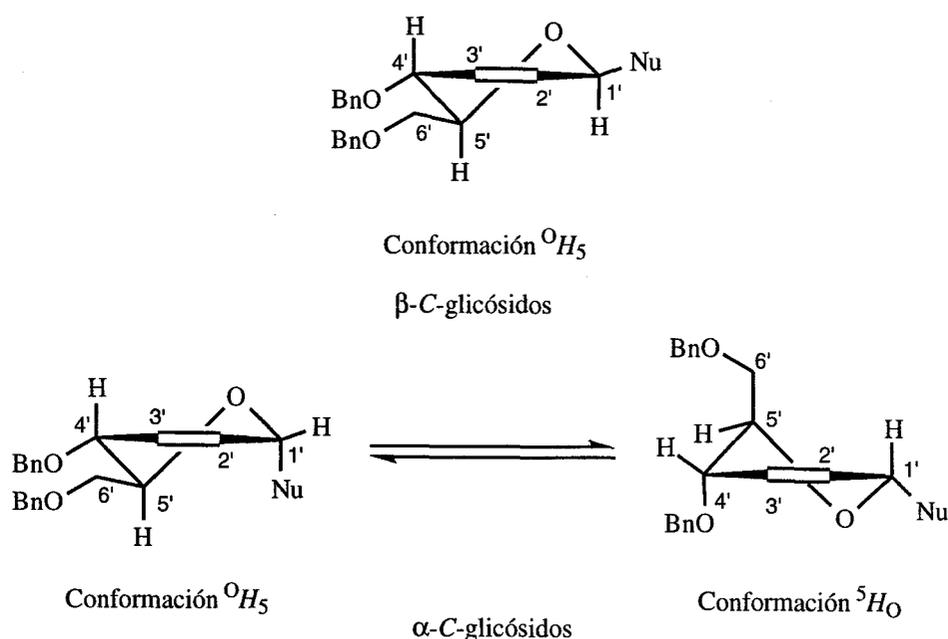
Esquema 34

En la Tabla 17 se resumen las condiciones ensayadas y los rendimientos que se obtienen de los nuevos productos. Aspectos destacables de este procedimiento son:

- Los rendimientos conseguidos, de moderados a muy buenos, cuando se usa THF como disolvente (43-87%).
- En todos los casos la reacción es regioespecífica, no observándose el ataque del nucleófilo al carbono C-3.
- La retención total de la configuración observada en el centro anomérico cuando se parte del isómero 61β , lo que es muy conveniente por ser la configuración habitual de los nucleósidos naturales.

Este último punto hace que este procedimiento sea particularmente válido en comparación con el de la reacción directa del tri-*O*-acetil-D-glucal (**51**) con compuestos 1,3-dicarbonílicos (**53**). Se puede comparar, por ejemplo, el caso del producto **54b** procedente de **51**, que está constituido por una mezcla de ocho isómeros con el de su análogo **62b**, formado por una mezcla 62:38 de dos epímeros en el C-2 del sistema de β -cetoéster.

Las estructuras de los *C*-glicósidos obtenidos **62** fueron determinadas a partir de los datos de ^1H y ^{13}C RMN principalmente (Tablas 18 y 19, respectivamente). El análisis de las constantes de acoplamiento entre los protones 4' y 5' ha sido utilizado en la asignación de la configuración anomérica de los 2'-eno-*C*-glicopiranosídeos [85JOC3642, 89JOC1890]. Así, los isómeros β adoptan una conformación de semi-silla 0H_5 , en la que todos los sustituyentes del anillo se encuentran con orientación pseudoecuatorial, lo que se confirma por los altos valores de $J_{4',5'}$ encontrados (8-10 Hz). Los anómeros α presentarían constantes de acoplamiento $J_{4',5'}$ en el intervalo de 4.4-7.5 Hz ya que pueden encontrarse en dos conformaciones en equilibrio 0H_5 y 5H_0 (Esquema 35).



Esquema 35

La asignación de la configuración del centro anomérico se podría también hacer a partir de los datos de ^{13}C RMN, fundamentalmente de los desplazamientos químicos de los carbonos C-1' y C-5'. Teniendo en cuenta el efecto γ -gauche [88MI], los anómeros α de 2'-eno-C-glicopiranosidos descritos en la bibliografía [85JOC3642, 87JCC307, 89JOC1890, 92JCC609, 93JOC2992] muestran señales para C-1' y C-5' a campo más alto (entre 2 y 7 ppm) que los correspondientes anómeros β . Por comparación de los valores obtenidos para los desplazamientos químicos de C-1' y C-5' de los compuestos obtenidos **62** con los ya publicados, se deduce que la configuración del centro anomérico es β (Tabla 19).

Tabla 17. Reacción de **61β** con varios nucleófilos^a.

Compuesto 1,3-dicarbonílico	Tiempo (h)	Producto (Rdto,%)	β/α ^b
2,4-Pentanodiona (53a)	1.5	62a (60)	100/0
Acetoacetato de metilo (53b)	24	62b (43)	100 (62:38) ^c /0
Malonato de dimetilo (53c)	24	62c (74)	100/0
1-Fenil-1,3-butanodiona (53d)	3	62d (87)	100 (67:33) ^c /0
2-Metilciclopentano-1,3-diona (53e)	3	62e (77)	75/25
2-Metilciclopentano-1,3-diona (53e) ^d	3	62e (55)	17/83
2-Metil-acetoacetato de etilo (53f)	36	62f (82)	100 (50:50) ^c /0
Ácido de Meldrum (53g)	48	^e	-

^aEn THF a 70° C. ^bDeterminado por ¹H RMN. ^cEpímeros en 2 del sistema 1,3-dicarbonílico. ^dReacción a partir de **61α**.

^eNo se observó reacción.

Tabla 18. Datos de desplazamientos químicos de ^1H RMN (δ , ppm) de los compuestos **62a-62f** en CDCl_3 .

Comp.	Anómero	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'a	H-6'b	CO-CH-CO	$J_{\text{H-4',H-5'}}$
62a ^a	β	4.85 ddd	5.73 dt	5.97 dt	4.02 ddd	3.60-3.65 m	3.70 dt	3.60-3.65 m	3.81 d	8.4
62b ^b	β^c	4.82 ddd	5.83 dt	5.99 dt	4.07 dddd		3.59-3.81 m		3.60 d	8.4
	β^c	4.79 ddd	5.83 dt	5.91 dt	4.05 ddd		3.59-3.81 m		3.811 d	8.1
62c ^b	β	4.86 ddd	5.98 dt	6.08 dt	4.11 m		3.64-3.82 m		3.66 d	-
62d ^a	β^c	5.13 m	5.72 dt	5.91 dt	3.99 ddd	3.67 ddd	3.71 dt	3.61 dt	4.64 d	8.7
	β^c	5.03 m	5.95 dt	6.01 dt	4.09 m		3.60-3.73 m		4.755 d	-
62e ^b	β	4.32-4.35 m	5.88 dt	6.06 dt	4.02 ddd	3.42 dt	3.61 dt	3.58 dt	-	8.8
	α	4.31 m	6.01 dt	6.09 dt	3.87-3.92 m	3.71-3.75 m	3.52 dt	3.48 dt	-	-
62f ^b	β^c	4.86 dt	5.84 dt	6.02 dt	3.99 ddd		3.58-3.74 m		-	8.6
	β^c	4.95 dt	5.86 dt	6.01 dt	3.99 ddd		3.58-3.74 m		-	8.6

^aRegistrado a 500 MHz. ^bRegistrado a 300 MHz. ^cEpímeros en 2 del sistema 1,3-dicarbonílico.

Tabla 19. Datos de desplazamientos químicos de ^{13}C RMN (δ , ppm) de los compuestos **62a-62f** en CDCl_3 .

Comp.	Anómero	C-1'	C-2'y C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	CO-C-CO
62a ^a	β	73.42	127.36-138.11	72.15	77.14	69.28	69.77
62b ^b	β^c	73.08	127.40-138.21	69.74	77.37	69.11	52.27
	β^c	73.03		69.78	77.13	69.30	52.27
62c ^b	β	72.96	127.26-138.21	69.77	77.47	69.07	56.35
62d ^a	β^c	74.63	127.31-138.25	69.91	77.30	69.33	67.86
	β^c	74.35		69.78	77.49	69.15	66.03
62e ^b	β	80.22	124.88 129.34	69.32	76.52	68.90	58.37
	α	73.90	126.64 126.78	68.68	76.34	68.55	58.58
62f ^b	β^c	76.45	127.27-138.52	70.05	76.55	69.48	63.54
	β^c	76.48		69.96	76.37	69.41	62.90

^aRegistrado a 125.7 Mhz. ^bRegistrado a 75.4 MHz. ^cEpímeros en 2 del sistema 1,3-dicarbonílico.

2.2.2.3. Síntesis de 4-(4',6'-di-*O*-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-*eritro*-hex-2'-enopiranosil)pirazoles.

Los compuestos **62** poseen en su estructura una porción de compuesto 1,3-dicarbonílico muy adecuada para la construcción de sistemas heterocíclicos que quedarán como sustituyentes en el C-1' de la porción de azúcar insaturado.

Según el esquema retrosintético planteado en el apartado 2.2.1. (Esquema 20), la segunda etapa de la ruta sintética consiste en la transformación de los 2'-eno-*C*-glicósidos **62** en derivados 4',6'-di-*O*-protegidos del pirazol. Entre los 2-(2'-enoglicosil)derivados de compuestos 1,3-dicarbonílicos de tipo **62** obtenidos según el procedimiento descrito en la sección 2.2.2.2., se han elegido las 2-(2'-enoglicosil)-1,3-dicetonas **62a** y **62d** que son las que pueden llevar en sus reacciones con hidrazinas, como es sabido, a derivados pirazólicos sin funciones OH (u oxo en las pirazolonas tautómeras), dejando aparte en este trabajo un estudio sobre los compuestos **62b**, **62c** y **62f**, conteniendo el sistema de β -cetoéster o de 1,3-diéster, que llevarían en sus reacciones con hidrazinas a derivados oxigenados del pirazol (pirazolonas); tampoco se ha estudiado **62e**, derivado de la 2-metilciclopentano-1,3-diona, incapaz de llevar hasta un derivado del pirazol debido a su naturaleza de 1,3-dicetona cíclica de tamaño de anillo insuficiente.

En esta síntesis se plantean los siguientes problemas, uno de tipo regioquímico y otros dos de naturaleza estereoquímica:

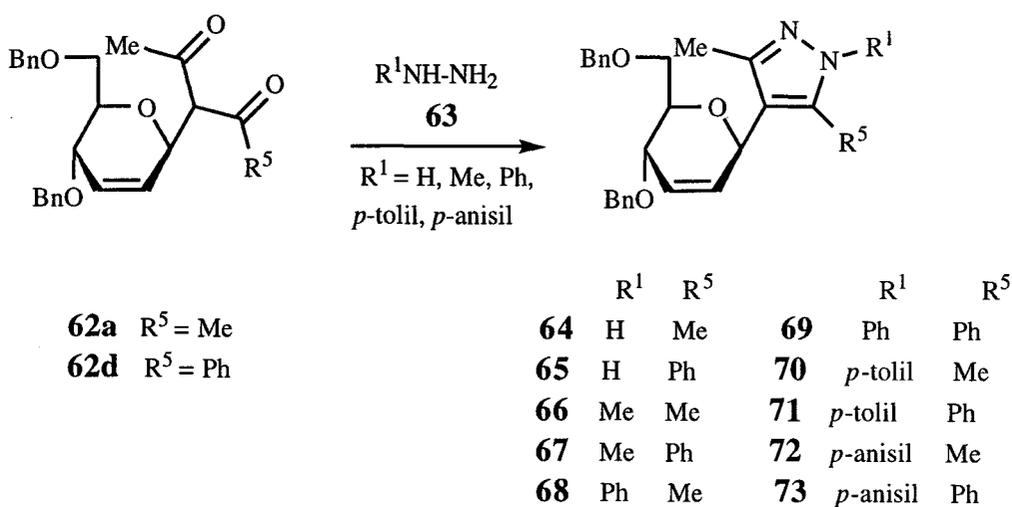
a) En el caso del sustrato **62d**, se podría llegar a dos regioisómeros con los grupos metilo y fenilo intercambiados, excepto en su reacción con la hidrazina misma.

b) El mismo sustrato **62d** posee un centro estereogénico en C-2, por lo que está constituido por una mezcla de epímeros en la proporción 67:33. Sin embargo, esto no constituye realmente un problema puesto que los derivados pirazólicos que procedan de él

habrán perdido ese centro estereogénico al ser el nuevo anillo aromático y, por tanto, serán estereoquímicamente puros.

c) Ambos sustratos, **62a** y **62d**, podrían sufrir durante la síntesis un proceso de anomerización mediante un mecanismo de tipo retro-Michael (Esquema 33), lo que nos llevaría a mezclas de anómeros α y β .

Este último problema no se presentó. En la bibliografía [84JOC522] se encuentran descritos *C*-hexopiranosidos 2',3'-insaturados relacionados con nuestros sustratos, que son anoméricamente estables frente a bases débiles. Por tanto, era de esperar que, si se empleaban para la síntesis hidrazinas, que tienen baja basicidad, y condiciones suaves de reacción (temperatura ambiente y tiempos de reacción cortos) no se produjera la anomerización. En efecto, cuando se hicieron reaccionar los compuestos **62a** y **62d** con hidrato de hidrazina (**63a**), metilhidrazina (**63b**), fenilhidrazina (**63c**), *p*-tolilhidrazina (**63d**) y *p*-metoxifenilhidrazina (**63e**), en etanol a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos, se obtuvieron con buenos rendimientos (71-96%) los *C*-nucleósidos insaturados de pirazol **64-73** todos ellos de configuración anomérica β , como productos siruposos coloreados (Esquema 36).

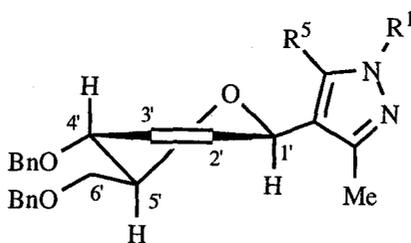


Esquema 36

Los productos obtenidos se caracterizaron a partir de sus análisis elementales y propiedades espectroscópicas, en particular los espectros de ^1H y ^{13}C RMN (Tablas 20 y 21, respectivamente). El hecho de que se obtengan en todos los casos anómeros β puros supone una gran ventaja desde el punto de vista sintético, ya que esa es la configuración deseada.

Los compuestos **64-73**, al igual que sus precursores **62a** y **62d** y otros β -D-*eritro*-C-hex-2'-enopiranosidos, podrían adoptar la conformación 0H_5 , para la que se esperaría [69ACCB265, 93JOC2992] una constante de acoplamiento $J_{4',5'}$, con valores en el intervalo de 8-10 Hz (Tabla 20); de hecho es así en todos los casos con la única excepción del compuesto **67** ($J_{4',5'} = 7.5$ Hz).

Las señales de los protones olefínicos aparecen a valores de desplazamiento químico en los intervalos de 5.70-5.84 ppm y 5.89-6.08 ppm para H-2' y H-3', respectivamente; estas asignaciones fueron confirmadas a partir de los experimentos COSY realizados. Los desplazamientos químicos para los otros protones de la unidad de azúcar y las constantes de acoplamiento entre ellos tienen valores dentro de los intervalos esperados (Tabla 20).



Conformación 0H_5

Las resonancias de ^{13}C RMN fueron asignadas a partir de los datos publicados para compuestos relacionados y fueron confirmadas por experimentos de correlación heteronuclear 2D (HETCOR). De acuerdo con la configuración β de estos anómeros, el carbono C-5' resuena a valores de desplazamiento químico entre 77.43 y 77.84 ppm

(Tabla 21), dentro del intervalo observado (77.3-78.4 ppm) en compuestos relacionados con **62a** de configuración β [89JOC1890, 92JCC609, 93JOC2992], y no dentro del intervalo correspondiente a los anómeros α (71.9-74.5 ppm).

La configuración β fue confirmada para el compuesto **69** por un experimento 1D NOESY. Así, al irradiar el protón H-1' se produce una inversión en la señal de H-5', como era de esperar para un anómero β .

La reacción de **62d** con las hidrazinas sustituidas ensayadas (**63**, $R^1 \neq H$) transcurre regioselectivamente, obteniéndose los 1-alkil(aril)-5-fenil-3-metilpirazoles **67**, **69**, **71** y **73** y no los respectivos regioisómeros 3-fenil-5-metil sustituidos. En su reacción con la hidrazina no sustituida (**63**, $R^1 = H$), **62d** lleva a la mezcla de tautómeros esperada de 5(3)-fenil-3(5)-metil-pirazoles (sólo se formula uno de ellos, **65**, en el Esquema 36). Los espectros de ^{13}C RMN de derivados del pirazol relacionados estructuralmente con los compuestos **66-73**, recogidos en la literatura [74JOC357], indican que al cambiar un sustituyente Me en C-5 por el Ph se origina un desplazamiento de la señal de C-4 a campo bajo del orden de 1.0 ppm; sin embargo, si ese mismo cambio de sustituyente se lleva a cabo en C-3, se produce un aumento de desplazamiento a campo alto de 2.2 ppm en la señal de C-4. En efecto, para cada uno de los pares de pirazoles **66-67**, **68-69**, **70-71** y **72-73**, se observa un desplazamiento para la señal de C-4 a campo más bajo (0.89, 1.19, 1.37 y 1.00, respectivamente; Tabla 21), congruente con las estructuras **67**, **69**, **71** y **73** asignadas.

Otro hecho estructural que se puede deducir de los espectros de RMN se refiere a la coplanaridad del anillo de fenilo y del anillo de pirazol cuando están directamente enlazados uno al otro. Es bien conocido [68JCS211] que en los 1,5-difenil-pirazoles, ambos anillos de fenilo están girados fuera del plano del anillo de pirazol. Esta parece ser también la causa de que en el 5-fenil-1-metilpirazol **67**, así como en sus análogos **69**, **71** y **73**, que poseen un grupo fenilo en C-5 flanqueado por dos grupos voluminosos, la señal de C-1' experimente un desplazamiento a campo alto de 0.14-0.33 ppm del primero

al segundo componente de cada uno de los pares de compuestos **66-67**, **68-69**, **70-71** y **72-73**. Este hecho se puede atribuir al efecto anisotrópico del fenilo en C-5 no coplanar con el anillo pirazólico en los compuestos correspondientes. En concordancia con este hecho, se observó un desplazamiento similar a campo alto de 0.12-0.15 ppm para la señal de H-1' en el espectro de ^1H RMN de los 5-fenilpirazoles **67**, **69**, **71** y **73** con respecto a los correspondientes 5-metilpirazoles (**66**, **68**, **70** y **72**). La influencia del efecto anisotrópico del grupo fenilo en C-5 parece que también afecta a los núcleos C-2', C-5' y H-2', ya que todos ellos están ligeramente apantallados en los 5-fenil derivados en comparación con los correspondientes núcleos de sus análogos 5-metilpirazoles, como se muestra en las Tablas 20 y 21.

Tabla 20. Datos de desplazamiento químico de ^1H RMN (δ , ppm) de los compuestos^a 64-73.

Compuesto	H-3'	H-2'	(Δ) ^b	H-1'	(Δ) ^b	H-4'	$J_{4',5'}$ (en Hz)
64	6.00 ddd	5.74 ddd		5.16 m		4.15 ddd	8.6
65	5.94 ddd	5.76 ddd		5.24 m		4.16 ddd	8.6
66	6.08 ddd	5.73 ddd		5.13 m		4.17 ddd	8.6
67	5.89 ddd	5.70 ddd	(-0.03)	4.99 m	(-0.14)	4.07 ddd	7.5
68	6.05 ddd	5.81 ddd		5.23 m		4.19 ddd	8.6
69	5.97 ddd	5.80 ddd	(-0.01)	5.11 m	(-0.12)	4.15 ddd	8.4
70	6.07 ddd	5.84 ddd		5.25 m		4.23 ddd	8.3
71	5.96 ddd	5.79 ddd	(-0.05)	5.10 m	(-0.15)	4.13 ddd	8.6
72	6.06 ddd	5.83 ddd		5.24 m		4.21 ddd	8.4
73	5.96 ddd	5.80 ddd	(-0.03)	5.10 m	(-0.14)	4.13 ddd	8.4

^aEn CDCl_3 , 500 MHz. ^bIncremento con respecto al compuesto anterior.

Tabla 21. Datos de desplazamiento químico de ^{13}C RMN (δ , ppm) de los compuestos^a **64-73**.

Compuesto	C-2'	(Δ) ^b	C-4	(Δ) ^b	C-5'	C-1'	(Δ) ^b
64	130.88		114.18		77.59	69.38	
65	130.87		114.09		77.66	69.41	
66	131.13		114.98		77.84	69.86	
67	130.78	(-0.35)	115.87	(+0.89)	77.43	69.53	(-0.33)
68	130.39		116.50		77.68	69.68	
69	130.14 ^c	(-0.25)	117.69	(+1.19)	77.46	69.54	(-0.14)
70	130.75		116.08		77.70	69.84	
71	130.64	(-0.11)	117.45	(+1.37)	77.54	69.61	(-0.23)
72	130.89		116.12		77.78	69.96	
73	130.71	(-0.18)	117.12	(+1.00)	77.52	69.66	(-0.30)

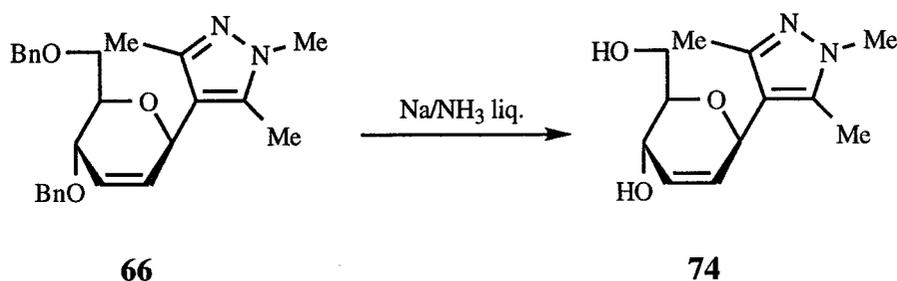
^aEn CDCl_3 , 125.7 MHz. ^bIncremento con respecto al compuesto anterior. ^cSolapada con una de las señales de carbono aromático (doble intensidad).

2.2.2.4. Desprotección en 4',6' de los (2'-enoglicosil)pirazoles descritos en el apartado anterior.

El último paso de la síntesis de los *C*-nucleósidos insaturados del pirazol, representados como Mob.1 en el Esquema 20, supone la desbencilación en 4' y 6' de los compuestos **64-73** descritos en 2.2.2.3., de manera que no se afecte el doble enlace C=C entre 2' y 3'.

Con este fin fueron ensayados procedimientos que, según la bibliografía, han sido utilizados para desbencilar sin que se afecten los dobles enlaces C=C, como son: Na/NH₃ líquido [81MI297], BF₃.Et₂O/EtSH [79JOC1661] y ciclohexeno en presencia de C/Pd [97CHR185].

El método de desbencilación utilizando Na/NH₃ líquido fue efectivo cuando se aplicó al derivado de pirazol **66**. Se obtuvo de esta manera el *C*-nucleósido 4',6'-di-*O*-desbencilado-2',3'-insaturado **74** con un rendimiento alto (80%) (Esquema 37).



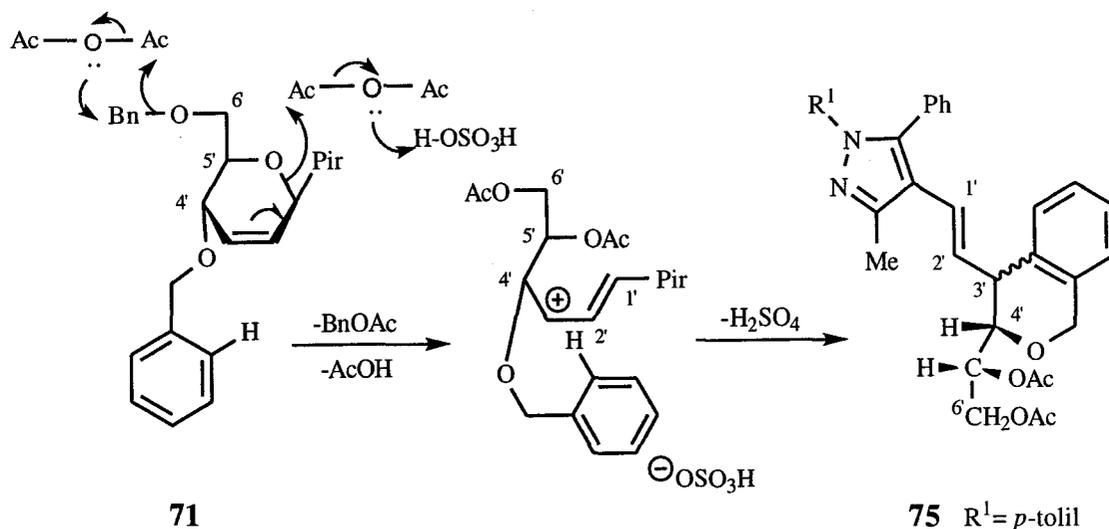
Esquema 37

La estructura de **74** se confirmó a partir de los datos obtenidos de sus espectros de RMN (¹H y ¹³C) y EMAR. En los espectros de ¹H RMN se comprobó la presencia de protones olefínicos (H-2' a δ 5.68 ppm y H-3' a δ 5.87 ppm) y la desaparición de las señales correspondientes a los protones de fenilo y CH₂Ph, prueba de que la desbencilación tuvo lugar. En las Tablas 22 y 23 se recogen los datos obtenidos a partir de los espectros de ¹H y ¹³C RMN del compuesto **74**.

Cuando ese mismo procedimiento se aplicó a los compuestos **67** y **68**, no resultó efectivo. Tampoco se obtuvieron resultados positivos en los ensayos llevados a cabo con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/\text{EtSH}$ sobre los productos **64** y **71**, ni el ensayo con ciclohexeno en presencia de C/Pd sobre **71**. En todos los casos se obtuvieron mezclas de reacción complejas, cuyos ^1H RMN indicaron la falta de protones olefínicos o la presencia de cadena abierta como productos principales (J aproximadamente 16 Hz para los protones etilénicos con disposición *trans*, incompatible con un doble enlace dentro de un anillo de seis miembros), así como de productos parcialmente desbencilados.

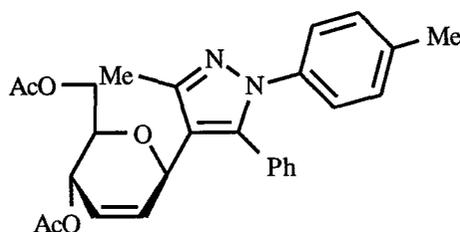
La formación del producto deseado di-*O*-desbencilado-2',3'-insaturado, con rendimiento bajo pero apreciable, se observó cuando se aplicó sobre **71** el procedimiento de acetólisis/metanólisis [54JA1757]. El producto principal de la acetólisis fue, después de purificación cromatográfica, una mezcla 2.5:1 de dos epímeros, formulados tentativamente a partir de los datos de ^1H y ^{13}C RMN (Tablas 24 y 25, respectivamente) y EMAR-FAB como **75** (29%). Así, el valor de m/z de un pico de intensidad 54% que aparece en el espectro de masas de alta resolución (usando la técnica FAB, con NaI como sal) a m/z 573.2326 concuerda con el calculado para $[\text{M} + \text{Na}]^+$ de **75** (m/z 573.2365); análogamente, el pico base, a m/z 551.2587 debe corresponder al ion $[\text{M} + \text{H}]^+$ (m/z calculado 551.2546). En el espectro de ^1H RMN (Tabla 24) es de destacar el doblete a δ 6.17 ppm, asignable a H-1', cuya constante de acoplamiento $J_{1,2}$ (16.1 Hz) indica que la configuración del doble enlace debe ser *trans*, tal como en la estructura **75**.

La formación de dicho compuesto puede ser explicada si se supone la formación de un catión alílico de cadena abierta como intermedio a partir de **71** (Esquema 38), que realiza después un ataque electrófilo en *orto* al anillo aromático del grupo 4'-*O*-bencilo. En ese Esquema, los movimientos de pares de electrones indicados no tendrían necesariamente que ocurrir todos de forma concertada. La reacción estaría facilitada por formarse un nuevo ciclo de seis eslabones.



Esquema 38

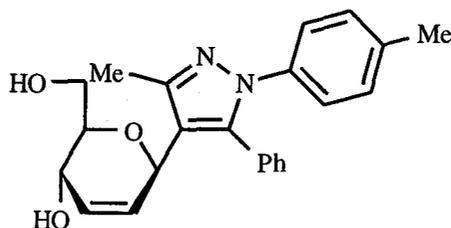
Otra fracción (18%) de la mezcla de la acetólisis contenía como componente principal un producto, formulado tentativamente como el esperado 4-(4',6'-di-*O*-acetil-2',3'-didesoxi- β -*D*-eritro-hex-2'-enopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(*p*-tolil)pirazol **76** (10% de rendimiento a partir de **71** por ¹H RMN).

**76**

Los datos de RMN y EMAR-FAB son consistentes con esta estructura; particularmente el valor de $J_{2,3}$, (10.3 Hz) demuestra la configuración *Z* del doble enlace, mientras que el alto valor de $J_{4,5}$, (8.9 Hz) y δ C-5' (74.71 ppm) está de acuerdo con la esperada configuración β (un compuesto relacionado derivado de la acetofenona [84JOC522] mostró valores de 8.7 Hz para $J_{4,5}$, y 74.53 ppm para δ de C-5', mientras que para su isómero α los respectivos valores son 3.5 Hz y 68.29 ppm). En el espectro de masas de alta resolución aparecen dos picos, uno de intensidad 100% a m/z

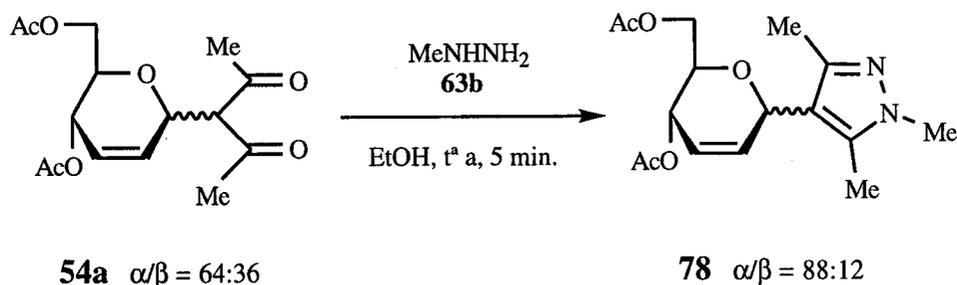
461.207074 que concuerda con el calculado para $[M + H]^+$ de **76** (m/z 461.207647) y otro pico de intensidad 15% a m/z 483.188904 que corresponde a $[M + Na]^+$ (m/z calculado 483.189592).

El tratamiento del producto **76** con MeONa en metanol condujo, después de cromatografía en capa preparativa de gel de sílice, a una mezcla cuyo componente principal se caracterizó tentativamente como el compuesto 4-(2',3'-didesoxi- β -D-eritrohex-2'-enopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(*p*-tolil)pirazol **77**; esta asignación se basa en los espectros de RMN ($J_{2',3'} = 10.5$ Hz, $J_{4',5'} = 8.7$ Hz, δ para C-5' 76.01 ppm) y de masas de alta resolución por ionización química con desorción (EMAR-IQD), en el que el pico base aparece a m/z 377.1845, valor concordante con el calculado para $[M + H]^+$ (377.1865), y otro pico (53.9%) que tiene m/z 376.1805, por lo que se corresponde con el ion molecular (m/z calculado: 376.1787). En las Tablas 26 y 27 se recogen los datos obtenidos de los espectros de 1H y ^{13}C RMN para los compuestos **76** y **77**.



77

Con el fin de poder disponer del isómero α del compuesto **74** descrito más arriba, de manera que fuera posible una comparación entre sus propiedades, especialmente los espectros de RMN, y también entre los correspondientes procedimientos de preparación, se abordó en primer lugar la síntesis de su 4',6'-di-*O*-acetil derivado (**78 α**) partiendo de la mezcla α/β (64:36) de **54a**, obtenida según el método de Miwa (apartado 2.2.2.1. de esta Memoria), y metilhidrazina (**63b**). La reacción lleva, como era de esperar, predominantemente a **78 α** acompañado de un 12% de su isómero β (Esquema 39).



Esquema 39

Los valores observados para la constante de acoplamiento $J_{4',5'}$ (7.1 Hz) del isómero mayoritario y el desplazamiento químico de C-5' (70.92 ppm) son congruentes con la configuración α asignada a ese isómero. Los datos de desplazamiento químico del C-5' (74.7 ppm) y de $J_{4',5'} = 9.1$ Hz medidos en el isómero minoritario demuestran la configuración β del mismo, que fue confirmada también por comparación con los valores obtenidos para el compuesto **76** procedente de la acetólisis. El resto de los datos de ^1H y ^{13}C RMN se recogen en las Tablas 28 y 29. El espectro de masas de alta resolución y el análisis elemental están en concordancia con la estructura propuesta.

La posterior desacetilación de **78** con MeONa en MeOH a temperatura ambiente rindió el producto 4-(2',3'-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2'-enopiranosil)-1,3,5-trimetilpirazol (**74 α**), acompañado de isómeros minoritarios. El análisis elemental y el espectro de masas de alta resolución confirman que se ha producido la desacetilación y los espectros de ^1H y ^{13}C RMN (Tablas 28 y 29) ponen de manifiesto que **74 α** constituye el 59% de la mezcla. El resto está constituido por varios isómeros, entre los que se encuentra un 11% del anómero de configuración β (identificado por comparación con los espectros de **74**) y otros dos isómeros no identificados, ambos presentes en la mezcla en una proporción del 15% cada uno.

La comparación de los procedimientos de síntesis de C-glicósidos insaturados, como precursores de C-nucleósidos insaturados del pirazol, lleva a la conclusión de que es mejor el procedimiento que transcurre a través de los fenil 2-enopiranosidos α y β

separables (o que, incluso sin separarlos, pueden dar el *C*-glicósido β exclusivamente cuando se usa un exceso de trifenilfosfina), puesto que así se llega a (4',6'-di-*O*-bencil-2'-enopiranosil)pirazoles como isómeros β puros, que pueden desprotegerse sin afectar al doble enlace 2',3' con sodio en amoníaco líquido (como se ha visto en el caso de la obtención de **74**, de configuración β) con buen rendimiento. El procedimiento de Miwa tiene como inconveniente principal la falta de una estereoselectividad suficientemente alta. Además, la desacetilación mediante metanólisis catalizada por metóxido, aunque transcurre dando el producto 4',6'-*O*-desprotegido, provoca la aparición de isómeros minoritarios en cantidad apreciable.

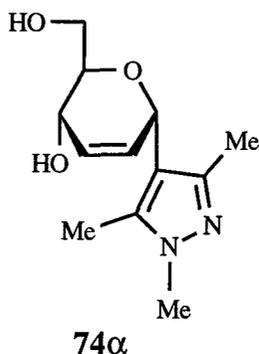


Tabla 22. Datos de desplazamiento químico de ^1H RMN (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) del compuesto^a **74**.

Compuesto	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'a	H-6'b
74	5.10 m	5.68 ddd	5.87 ddd	4.27 ddd	3.51 ddd	3.87 dd	3.80 dd
	$J_{\text{H-1}',\text{H-2}'} 1.6$	$J_{\text{H-2}',\text{H-3}'} 10.2$	$J_{\text{H-3}',\text{H-4}'} 2.0$	$J_{\text{H-4}',\text{H-5}'} 8.6$	$J_{\text{H-5}',\text{H-6}'a} 4.5$	$J_{\text{H-6}'a,\text{H-6}'b} 11.6$	$J_{\text{H-6}'b,\text{H-5}'} 5.5$

^aEn CDCl_3 , 500 MHz.

Tabla 23. Datos de desplazamiento químico de ^{13}C RMN (δ , ppm) del compuesto^a **74**.

Compuesto	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-3	C-4	C-5
74	69.60	130.4	129.0	64.43	79.42	63.26	146.0	114.7	137.7

^aEn CDCl_3 , 125.7 MHz.

Tabla 24. Datos de desplazamiento químico de ^1H RMN (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) del compuesto^a **75**.

Compuesto	Epímeros	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'a	H-6'b	AcO-5'	AcO-6'
75	2.5	6.17 d $J_{\text{H-1}',\text{H-2}'} 16.1$	5.91 dd $J_{\text{H-2}',\text{H-3}'} 9.5$	3.42 dd $J_{\text{H-3}',\text{H-4}'} 2.7$	3.94 dd $J_{\text{H-4}',\text{H-5}'} 9.7$	5.04 ddd $J_{\text{H-5}',\text{H-6}'a} 2.3$	4.59 dd $J_{\text{H-6}'a,\text{H-6}'b} 12.3$	4.30 dd $J_{\text{H-6}'b,\text{H-5}'} 4.3$	2.05 s	1.92 s
	1	6.47 d $J_{\text{H-1}',\text{H-2}'} 16.1$	5.68 dd $J_{\text{H-2}',\text{H-3}'} 8.6$	3.65 dd $J_{\text{H-3}',\text{H-4}'} 10.0$	3.94 dd $J_{\text{H-4}',\text{H-5}'} 3.0$	5.45 ddd $J_{\text{H-5}',\text{H-6}'a} 3.0$	4.55 dd $J_{\text{H-6}'a,\text{H-6}'b} 12.3$	4.26-4.31 m $J_{\text{H-6}'b,\text{H-5}'} 12.6$	2.09 s	1.98 s

^aEn CDCl_3 , 500 MHz.Tabla 25. Datos de desplazamiento químico de ^{13}C RMN (δ , ppm) del compuesto^a **75**.

Compuesto	Epímeros	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-3	C-4	C-5	CH_3 acetato
75	2.5	122.3	128.3	44.2	74.7	71.1	62.5	147.2	116.8	140.6	20.7
	1	122.5	127.9	44.9	78.8	72.2	62.2	147.3	116.7	140.8	

^aEn CDCl_3 , 125.7 MHz.

Tabla 26. Datos de desplazamiento químico de ^1H RMN (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los compuestos^a **76** y **77**.

Compuesto	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'a	H-6'b	AcO-4'	AcO-6'
76	5.13 ddd $J_{\text{H-1',H-2'}} 2.7$	5.80 ddd $J_{\text{H-2',H-3'}} 10.3$	5.88 ddd $J_{\text{H-3',H-4'}} 1.7$	5.40 ddd $J_{\text{H-4',H-5'}} 8.9$	3.86 ddd $J_{\text{H-5',H-6'a}} 2.4$	4.27 dd $J_{\text{H-6'a,H-6'b}} 12.1$	4.20 dd $J_{\text{H-6'b,H-5'}} 5.6$	2.12 s	2.09 s
77^b	5.11 ddd $J_{\text{H-1',H-2'}} 2.7$	5.71 ddd $J_{\text{H-2',H-3'}} 10.5$	5.96 ddd $J_{\text{H-3',H-4'}} 2.0$	4.46 ddd $J_{\text{H-4',H-5'}} 8.7$	4.26-4.30 m $J_{\text{H-5',H-6'a}} 5.3$	4.17 dd $J_{\text{H-6'a,H-6'b}} 10.1$	3.78 dd $J_{\text{H-6'b,H-5'}} 3.2$	-	-

^aEn CDCl_3 , 500 MHz. ^bEn $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$, 500 MHz.

Tabla 27. Datos de desplazamiento químico de ^{13}C RMN (δ , ppm) de los compuestos^a **76** y **77**.

Compuesto	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-3	C-4	C-5	CH_3 acetato
76	69.92	125.11	131.94	65.32	74.71	63.63	148.41	116.72	142.09	20.81 21.00
77^b	69.61	127.91	131.27	66.63	76.01	72.93	149.84	117.23	142.51	-

^aEn CDCl_3 , 125.7 MHz. ^bEn $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$, 125.7 MHz.

Tabla 28. Datos de desplazamiento químico de ^1H RMN (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los compuestos^a **78** y **74 α** .

Compuesto	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'a	H-6'b	AcO-4'	AcO-6'
78α	5.17 m $J_{\text{H-1',H-2'}} 2.3$	5.91 ddd $J_{\text{H-2',H-3'}} 10.3$	6.01 ddd $J_{\text{H-3',H-4'}} 1.1$	5.11 ddd $J_{\text{H-4',H-5'}} 7.1$	3.95 ddd $J_{\text{H-5',H-6'a}} 6.9$	4.35 dd $J_{\text{H-6'a,H-6'b}} 11.9$	4.01 dd $J_{\text{H-6'b,H-5'}} 3.9$	2.04 s	2.02 s
78β				$J_{\text{H-4',H-5'}} 9.1$	3.85 ddd $J_{\text{H-5',H-6'a}} 5.5$	4.12 dd $J_{\text{H-6'a,H-6'b}} 12.1$	4.19 dd $J_{\text{H-6'b,H-5'}} 2.5$		
74α	5.13 m $J_{\text{H-1',H-2'}} 2.0$	5.94 ddd $J_{\text{H-2',H-3'}} 10.3$	5.89 ddd $J_{\text{H-3',H-4'}} 1.5$	4.18 m $J_{\text{H-4',H-5'}} 7.6$	3.46 ddd $J_{\text{H-5',H-6'a}} 5.0$	3.62-3.69 m		-	-

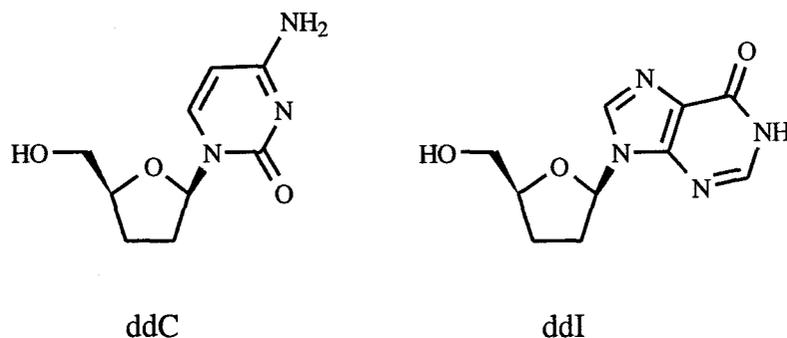
^aEn CDCl_3 , 500 MHz.Tabla 29. Datos de desplazamiento químico de ^{13}C RMN (δ , ppm) de los compuestos^a **78** y **74 α** .

Compuesto	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-3	C-4	C-5	CH ₃ acetato
78	65.79	122.9	133.2	64.62	70.92	62.06	146.5	112.9	138.2	20.72 20.92
74α	66.93	128.6	129.5	63.72	72.85	62.34	146.5	113.30	138.3	-

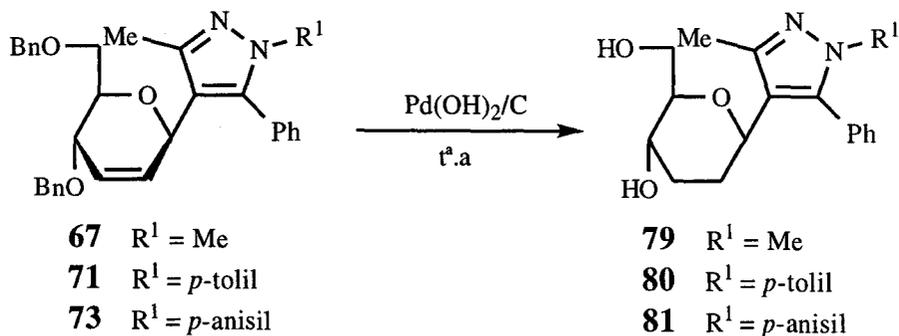
^aEn CDCl_3 , 125.7 MHz.

2.2.2.5. Hidrogenación catalítica de los (2'-enoglicosil)pirazoles 67, 71 y 73.

Dado que se han descrito nucleósidos purínicos o pirimidínicos con la porción de D-ribose 2',3'-didesoxigenada, pero saturada en 2',3', que poseen actividad contra el VIH, como son la 2',3'-didesoxicitidina (ddC) y la 2',3'-didesoxi-inosina (ddI), nos pareció interesante intentar la preparación de análogos de esos compuestos, pero conteniendo una 2',3'-didesoxi-hexopiranosasaturada como resto de azúcar unida a un carbono de un derivado de pirazol, a partir de algunos de los nuevos productos descritos en el apartado 2.2.2.3.

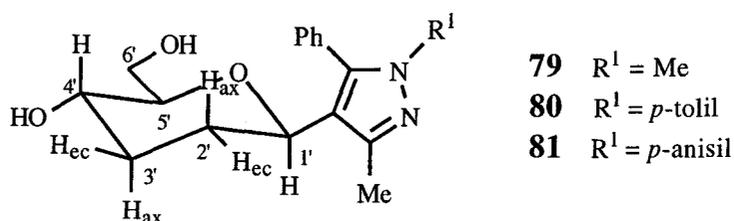


Así, la hidrogenación de los compuestos **67**, **71** y **73** a presión atmosférica, en presencia de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ como catalizador, condujo a los C-nucleósidos 4',6'-di-*O*-desbencilados-2',3'-saturados (**79-81**, respectivamente), con rendimientos del 51 al 67% (Esquema 40).



Esquema 40

A partir de los valores observados para la constante de acoplamiento $J_{1',2'ax}$ (11.6, 11.7 y 11.7 Hz, respectivamente; véase Tabla 30) quedó demostrada la configuración β de estos compuestos, que fue confirmada en el caso de **81** por experimentos de 1D NOESY. Así, irradiando el protón H-1' se invirtieron las señales de los protones H-2'ec, H-3'ax, H-5'ax y del Me-3. La irradiación de la señal del protón H-4' afectó de forma similar a las señales de H-2'ax y H-3'ec.



Estos resultados demuestran indirectamente que los compuestos 2',3'-insaturados de partida deben tener también la configuración β . Los nuevos compuestos **79-81** poseen una unidad de azúcar saturada pero didesoxigenada en 2',3' y, en este aspecto, son similares a ddC y ddI; este hecho permite esperar de ellos que sean biológicamente activos.

Los datos de ^1H y ^{13}C RMN (Tablas 30, 31), así como los espectros de masas de alta resolución, están en concordancia con las estructuras propuestas para estos compuestos.

Tabla 30. Datos de desplazamiento químico de ¹H RMN (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los compuestos^a **79-81**.

Compuesto	H-1'	H-2'ax	H-2'ec	H-3'ax	H-3'ec	H-4'	H-5'	H-6'a	H-6'b
79	4.23 dd	1.83 dddd J _{H-1',H-2'ax} 11.6	1.68 dddd J _{H-1',H-2'ec} 2.3	1.47 dddd	2.06 dddd	3.52 ddd J _{H-4',H-5'} 9.2	3.19 ddd	3.77 dd	3.73 dd
80	4.33 dd	1.96 dddd J _{H-1',H-2'ax} 11.7	1.77 dddd J _{H-1',H-2'ec} 2.3	1.51 dddd	2.11 dddd	3.60 ddd J _{H-4',H-5'} 9.2	3.23 ddd	3.81 dd	3.77 dd
81	4.23 dd	1.95 dddd J _{H-1',H-2'ax} 11.7	1.76 dddd J _{H-1',H-2'ec} 2.3	1.50 dddd	2.10 dddd	3.56 ddd J _{H-4',H-5'} 9.2	3.22 ddd	3.80 dd	3.75 dd

^aEn CDCl₃, 500 MHz.

Tabla 31. Datos de desplazamiento químico de ¹³C RMN (δ, ppm) de los compuestos^a **79-81**.

Compuesto	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-3	C-4	C-5
79	72.69	30.97	32.84	67.25	81.43	63.41	145.60	117.45	141.90
80	72.70	30.96	32.93	67.42	81.52	63.55	147.28	118.88	141.09
81	72.73	30.95	32.91	67.38	81.56	63.53	147.12	118.65	141.24

^aEn CDCl₃, 125.7 MHz.

2.2.3. Conclusiones.

1.- Se confirma que las reacciones del 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal con compuestos 1,3-dicarbonílicos sencillos en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (condiciones de Miwa) como catalizador dan lugar, regioespecíficamente en posición anomérica (con transposición alílica) con pocas excepciones, a 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi-D-*eritro*-hex-2-enopiranosil derivados en 2 de los respectivos compuestos 1,3-dicarbonílicos, observándose una estereoselectividad β/α pobre con rendimientos globales entre 24 y 72%. En todos los casos en los que hubo reacción, se obtienen mezclas de ambos isómeros (**54a**, **54b**, **54d** y **54f**).

2.- En los casos de compuestos 1,3-dicarbonílicos no simétricamente sustituidos (**53b**, **53d**, **53f**) se genera un nuevo centro estereogénico en el C central del sistema 1,3-dicarbonílico, lo que duplica el número de estereoisómeros. En el caso particular de **53b**, usado frente al triacetil-D-glucal en la proporción 4:1 molar, aparecen, además de los dos pares de anómeros esperados (**54b**), compuestos de tipo Knoevenagel (**54'b** y **54''b**) y tautómeros enólicos.

3.- Los ensayos realizados utilizando equivalentes sintéticos de los compuestos 1,3-dicarbonílicos (trimetilsilil enoléteres, enaminas) no dieron los resultados esperados.

4.- Se confirma que la reacción de fenil 4,6-di-*O*-bencil-2,3-didesoxi- α -D- y β -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeos, fácilmente asequibles a partir del triacetil-D-glucal, con compuestos 1,3-dicarbonílicos catalizada por $\text{Pd}(\text{dba})_2$ en presencia de DIPHOS (condiciones de Sinou) lleva regioespecíficamente a C-glicósidos en posición anomérica. Se observa, además, que el producto, predominante o exclusivo, es el de configuración retenida y, por tanto, debe formarse mediante un mecanismo estereoespecífico.

5.- Los rendimientos obtenidos en las reacciones anteriores cuando se usa THF como disolvente, son de moderados a muy buenos (43 a 87%).

6.- La retención total de la configuración observada en el centro anomérico cuando se parte del compuesto **61** β es muy conveniente por ser la configuración habitual de los C-nucleósidos naturales.

7.- La asignación de la configuración anomérica de los 2'-eno-C-glicopiranosidos se establece a partir de los desplazamientos químicos de C-1' y C-5' y del análisis de la constante de acoplamiento entre los protones 4' y 5'. Así, los isómeros de configuración β adoptan la conformación oH_5 , en la que todos los sustituyentes se encuentran en orientación pseudoequatorial, lo que se confirma por los altos valores de la $J_{4',5'}$ encontrados (8-10 Hz). Por comparación de los valores obtenidos para los desplazamientos químicos de C-1' y C-5' de los compuestos sintetizados **62a-62f** con los ya publicados para compuestos análogos se deduce que la configuración del centro anomérico es β .

8.- La reacción de formación de pirazoles a partir de **62a** y **62d** con las hidrazinas R-NH-NH₂ **63** (R = H, metil, fenil, *p*-tolil, *p*-anisil), a temperatura ambiente, usando como disolvente etanol, rindió los C-nucleósidos 2',3'-insaturados de pirazol **64-73** con rendimientos buenos o muy buenos (71-96%).

9.- Los compuestos **64-73**, al igual que sus precursores **62a** y **62d**, tienen configuración β y adoptan la conformación oH_5 , como indican los valores de $J_{4',5'}$, todos ellos en el intervalo de 8-10 Hz.

10.- El método de desbencilación mediante Na/NH₃ líquido, aplicado al derivado de pirazol **66**, permitió obtener el C-nucleósido 4',6'-di-*O*-desbencilado-2',3'-didesoxi-2',3'-insaturado **74** de configuración β con un rendimiento del 80%. Este compuesto tiene la parte de azúcar con características análogas a las existentes en las estructuras de agentes anti-VIH como d4T.

11.- Con objeto de evitar la posible reducción del anillo aromático presente en el pirazol del derivado **71**, se ensayó sobre dicho compuesto el procedimiento de desbencilación mediante acetólisis/metanólisis para la obtención del producto **77**, que se

aisló con rendimiento muy bajo, debido a que en esas condiciones enérgicas se forman otros compuestos, como **75**, para cuya formación se propone un posible mecanismo de reacción.

12.- La hidrogenación catalítica $[Pd(OH)_2/C]$ de los 4-(4',6'-di-*O*-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-*eritro*-hex-2-enopiranosil)-5-fenil-3-metilpirazoles 1-alkuil(aril) sustituidos (**67**, **71** y **73**) citados arriba permitió obtener los respectivos C-nucleósidos del pirazol 4',6'-di-*O*-desbencilados-2',3'-didesoxi-2',3'-saturados (**79**, **80** y **81**) con rendimientos aceptables (51-77%), que presentan cierta analogía, en cuanto a la porción de azúcar, con agentes anti-VIH como ddC y ddI.

3. PARTE EXPERIMENTAL.

3. PARTE EXPERIMENTAL.

3.1. Métodos generales.

Técnicas generales de laboratorio.

Las evaporaciones de los disolventes se han realizado a presión reducida y a temperaturas inferiores a 40°C.

Para las reacciones llevadas a cabo en atmósfera inerte se ha utilizado N₂ comercial calidad "U" y Ar comercial calidad "N-48".

Los análisis elementales se han realizado en el Instituto Químico de Sarriá de Barcelona, en la sección de Microanálisis del Instituto de Química Orgánica General del C.S.I.C. de Madrid y en el Instituto de Investigaciones Químicas (C.S.I.C.-USE) de Sevilla.

Cromatografía analítica.

Con fines analíticos cualitativos se ha usado la cromatografía en capa fina (c.c.f.) sobre gel de sílice, con objeto de controlar las reacciones y la pureza de los productos obtenidos. Se han usado láminas de aluminio prefabricadas para cromatografía de capa fina Alugram®Sil. G/V₂₅₄ Merck de 0.25 mm de espesor. Como eluyentes se han empleado los que en cada caso se indican. Los reveladores usados han sido luz UV de 254 nm de longitud de onda, ácido tiobarbitúrico-AcOH al 10% y ácido sulfúrico-etanol al 10% en caliente.

Cromatografía preparativa.

Con fines preparativos se han utilizado: cromatoplacas de gel de sílice 60 F₂₅₄S Merck de 1 mm de espesor y cromatografía en columna, empleando en este caso como soporte gel de sílice 60 Merck (tamaño de poro 0.040-0.063 nm y 0.063-0.200 nm). Como eluyentes se usaron los que se indican en cada caso.

Rotación óptica.

Los poderes rotatorios ($[\alpha]_D$) se han medido a temperatura ambiente y en un espectropolarímetro Perkin-Elmer 241 MC, empleando luz amarilla de sodio (λ 589 nm) y celda de 1 dm.

Espectros de absorción en el UV.

Se han registrado en un espectrofotómetro Philips PU 8710, siendo el camino óptico de 1 cm. Como disolvente se emplearon diclorometano, metanol y agua, usando concentraciones comprendidas entre 10^{-4} y 10^{-5} M.

Espectros de absorción en el IR.

Se han realizado en un espectrofotómetro FT-IR Bomem Michelson MB-120. Las muestras se prepararon en pastilla de KBr o en película sobre pastilla de KBr.

Espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN.

Se han registrado en espectrómetros de transformada de Fourier Varian XL-200 a 200 MHz (^1H) y 50.3 MHz (^{13}C), Bruker 300 AMX a 300 MHz (^1H) y 75.4 MHz (^{13}C) y Bruker 500 AMX a 500 MHz (^1H) y 125.7 MHz (^{13}C). Se han empleado disoluciones en CDCl_3 , DMSO-d_6 y D_2O y como referencia interna TMS. La asignación de las señales se ha completado mediante la realización de experimentos de correlación homonuclear 2D COSY y heteronuclear carbono-protón HETCOR. En algún caso se usaron técnicas 1D NOESY. Los espectros a temperatura variable fueron realizados utilizando el programa Batman de Bruker. El control de temperatura se llevó a cabo usando una unidad BVT 1000 de Bruker y calibrando la temperatura interna con un "termómetro" de metanol. Los espectros fueron registrados entre 213 - 328 K variando la temperatura en intervalos de 5° . Los valores de desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz y se leyeron directamente sobre el espectro ampliado o de los listados

del ordenador. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), d (doblete), t (tripleto), m (multiplete) y a (señal ancha).

Espectrometría de masas.

Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos calentada de 30 a 280°C. La temperatura de la fuente de ionización fue de 150 a 250°C, según las experiencias realizadas, que fueron las siguientes:

-Ionización por impacto electrónico (IE) a 70 e.V.; realizados en un espectrómetro Kratos MS-80RFA, corriente de ionización de 100 mA; voltaje acelerador de 4 kV; resolución de 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10s/dec.

-FAB (bombardeo de átomos acelerados). Se ha empleado gas argon y/o xenon. Velocidad de barrido de 3 s/dec. y voltaje acelerador de 4kV en la fuente. Voltaje acelerador de 7 kV en el cañon de argon y/o xenon; 1 mA, 2×10^{-4} mbar. Resolución 1000 ó 10000 (ARFAB, el espectrómetro usado es AutoSpec.). Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobencílico. Como agente de cationización se usó NaI.

Los datos se presentan, en los espectros de baja resolución, indicando los valores de la relación m/z de los picos más representativos, junto con su intensidad relativa referida al pico más intenso; en los espectros de alta resolución se compara el valor de m/z encontrado hasta la cuarta cifra decimal para el pico molecular (o un pseudomolecular) con el calculado a partir de los isótopos más abundantes.

3.2. Productos comerciales.

Se han empleado los siguientes:

- 1,1,3,3-Tetraetoxipropano (Fluka).
- 1,1,3,3-Tetrametoxipropano (Fluka).
- DOWEX 50Wx8 (Fluka).
- Ácido 2-tiobarbitúrico (Merck).
- Amoníaco (30%) (Merck).
- Metilamina (Merck).
- Etilamina (Merck).
- Ciclohexilamina (Merck).
- Isopropilamina (Merck).
- *terc*-Butilamina (Merck).
- Hidrocloruro de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (Merck).
- 3,4,6-Tri-*O*-acetil-D-glucal (Sigma o Aldrich).
- 2,4-Pentanodiona (Aldrich).
- Acetoacetato de metilo (Aldrich).
- 1-Fenil-1,3-butanodiona (Merck).
- 2,2-Dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona [Ácido de Meldrum] (Aldrich).
- Malonato de dimetilo (Merck).
- 2-Metilciclopentano-1,3-diona (Aldrich).
- 2-Metilacetoacetato de etilo (Aldrich).
- $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Merck).

- PdCl₂ (Aldrich).
- 1,2-Bis(difenilfosfino)etano [DIPHOS] (Aldrich).
- *trans,trans*-Dibencilidenacetona [dba] (Aldrich).
- Hidrato de hidrazina (Merck).
- Metilhidrazina (Merck).
- Fenilhidrazina (Merck).
- Hidrocloruro de *p*-metoxifenilhidrazina (Aldrich).
- Hidrocloruro de *p*-tolilhidrazina (Aldrich).
- Hidróxido de paladio sobre carbono (Aldrich).

3.3. Materias primas.

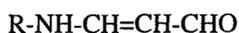
Se han preparado según procedimientos descritos en la literatura:

- Clorhidratos de metil 2-amino-2-desoxi- α -D- y β -D-glucopiranosidos [57CC81].
- Sal sódica del malondialdehído (NaMDA) [90TH].
- Clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranososa [69TH88].
- Clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- β -D-glucopiranososa [31CB975].
- Sal sódica del formilacetato de etilo [66TH].
- 3-Trimetilsililoxipropenoato de etilo [80SC231].
- 3-*terc*-Butil-dimetilsililoxipropenoato de etilo [80SC231].
- 4-*N*-Pirrolidil-3-penten-2-ona [59JA595].
- Enamina derivada de la ciclohexanona y la pirrolidina [63JA207].

- Enamina derivada de la acetofenona y la pirrolidina [84ACS49].
- Enamina derivada del acetoacetato de metilo y la pirrolidina [69MI].
- Enamina derivada del malondialdehído y la pirrolidina [98MRC154].
- 3-(Trifluoroacetil)-1,2-didesoxi-4,6-*O*-isopropiliden-*D*-arabino-hex-1-enopiranososa [85JOC3642].
- Fenil 4,6-di-*O*-bencil-2,3-didesoxi- α -*D*- y β -*D*-eritro-hex-2-enopiranósidos [89JOC1890].
- Bis(dibencilidenacetona)-Pd(0) [90MI112].

3.4. Sustancias usadas como referencia.

Las 3-(alquil)aminoacroleínas **17a** - **17f** se prepararon según el procedimiento general descrito a continuación, con objeto de estudiar sus propiedades espectroscópicas.



17a R = H **17d** R = *i*-Pr

17b R = Me **17e** R = *c*-C₆H₁₁

17c R = Et **17f** R = Bu^t

Procedimiento general.

A una disolución de 1,1,3,3-tetraetoxipropano (0.1 mol, 24mL) en agua (200 mL) se añadió resina Dowex 50Wx8 (H⁺) (80 g) y se dejó a temperatura ambiente durante 1 h. La resina se filtró y a la disolución resultante se le añadió un exceso de amoníaco (disolución 30 %) o la amina apropiada (0.19 mol) y se dejó a temperatura ambiente durante 24 h. La eliminación del disolvente a presión reducida y posterior purificación en columna cromatográfica (eluyente: acetona-CH₂Cl₂, 1:3 - 1:6) rindió las 3-(alquil)amino-

acroleínas puras (**17a** - **17f**), las cuales presentaron espectros de masas de alta resolución en concordancia con las estructuras propuestas.

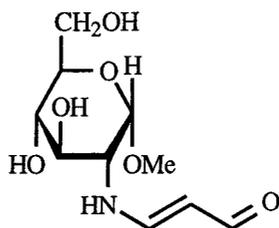
En la Tabla 1 se recogen los datos de UV y EMAR de las 3-alquilaminoacroleínas y en las Tablas 2 y 3 los datos obtenidos de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN.

3.5. Nuevas Experiencias.

3.5.1. Reacción de la sal sódica del malondialdehído con el clorhidrato de metil-2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido.

A una disolución del clorhidrato **25** (0.458 g, 2 mmol) en MeOH anhidro (5 mL), se añadió malondialdehído como sal sódica monohidratada (0.094 g, 0.84 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, la solución se concentró hasta sequedad a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa, usando como eluyente AcOEt-MeOH-AcOH-H₂O (6:2:1:1). Se observó la separación de dos productos que se extrajeron con MeOH. El disolvente se evaporó a vacío y las trazas de AcOH se eliminaron coevaporando con EtOH.

3.5.1.1.- Metil 2-desoxi-2-[(2-formilvinil)amino]- α -D-glucopiranosido (31).



Rend.: 0.130 g, 62%; espuma higroscópica amarillenta; $[\alpha]_D^{34} +24.0^\circ$ (c 0.5, MeOH); R_F (AcOEt-MeOH-AcOH-H₂O 6:2:1:1) 0.70.

UV (H₂O): $\lambda_{\max} 282.0$ nm ($\epsilon_{\text{mM}} 11.12$).

IR: $\nu_{\max} 3420$ (OH, NH), 1682, 1607, 1578 cm⁻¹ (sistema deslocalizado O=C-C=C-NH).

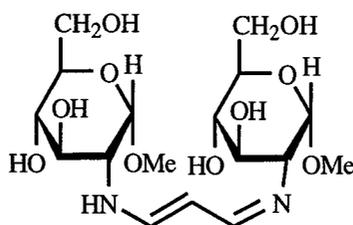
¹H RMN [200 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 8.91 (ma, H-1), 8.0-7.6 (da, NH), 7.24 (ma, H-3), 5.17 (ma, H-2), 4.66 (d, H-1'), 4.0-3.0 (m, protones de azúcar) y 3.30 (s, OMe).

¹³C RMN [75.4 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 175.30 (C-1), 163.01 (C-3), 102.74, 102.09 (2 C-2), 98.92, 96.95 (2 C-1'), 77.07, 74.89 (2 C-5'), 74.34, 73.05 (2 C-3'), 71.88, 70.66, 70.55 (3 C-4'), 65.16, 63.28 (2 C-2'), 61.17, 61.01, 58.02 (3 C-6') y 56.48, 54.88 (2 OMe).

EM(FAB): m/z 270 (20%, [M + Na]⁺), 248 (16%, [M + H]⁺), 215 (14%, [M - MeOH]⁺), 193 (95%, [M - CH=CH-CHO + 1]⁺).

Análisis: Calculado para C₁₀H₁₇NO₆: C, 48.58; H, 6.93; N, 5.67. Encontrado: C, 48.15; H, 6.75; N, 5.38.

3.5.1.2.- 1,5-Diaza-1,5-di-(2'-desoxi-1'-O-metil- α -D-glucopiranos-2'-il)-1H-1,3-pentadieno (33).



Rend.: 0.140 g, 31%; espuma higroscópica amarillenta; $[\alpha]_D^{22} +38.0^\circ$ (c 1.0, MeOH); R_F (AcOEt-MeOH-AcOH-H₂O 6:2:1:1) 0.46.

UV (H₂O): λ_{\max} 304.8 nm (ϵ_{mM} 44.45).

IR: ν_{\max} 3375-3215 (OH, NH), 1620, 1615, 1572, 1408 cm⁻¹ (sistema deslocalizado HN⁺=CH-CH=CH-NH).

¹H RMN (200 MHz, D₂O): δ 7.62, 7.59, 7.55, 7.52 (4d, H-1 y H-3), 5.74, 5.62, 5.53 (3t, H-2) 4.0-3.0 (m, protones de azúcar) y 3.25 (s, OMe).

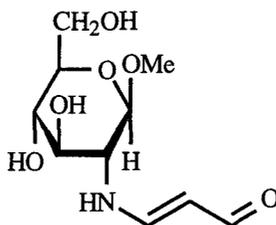
¹³C RMN (50.3 MHz, D₂O): δ 167.53, 166.28, 166.18, 163.19 (4 C-1 y C-3), 98.80, 97.98, 96.88 (3 C-2), 92.73 (C-1'), 72.59 (C-5'), 72.47 (C-3'), 70.20 (C-4'), 64.72 (C-6'), 61.18 (C-2') y 55.94 (OMe).

EM(FAB): m/z 445 (40%, [M + Na]⁺), 423 (60%, [M + H]⁺), 281 (100%, [M - 141]).

3.5.2. Reacción de la sal sódica del malondialdehído con el clorhidrato de metil-2-amino-2-desoxi- β -D-glucopiranosido.

A una disolución del clorhidrato **26** (0.229 g, 1 mmol) en MeOH anhidro (3 mL), se añadió malondialdehído como sal sódica monohidratada (0.056 g, 0.5 mmol) y tamiz molecular de 3 Å. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se llevó a sequedad; el residuo siruposo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa, usando como eluyente AcOEt-MeOH-AcOH-H₂O (6:2:1:1). Se observó la separación de dos productos que se extrajeron con MeOH. El disolvente se evaporó a vacío y las trazas de AcOH se eliminaron coevaporando con EtOH.

3.5.2.1.- Metil 2-desoxi-2-[(2-formilvinil)amino]- β -D-glucopiranosido (32).



Rend.: 0.055 g, 43%; espuma higroscópica amarillenta; $[\alpha]_D^{22}$ +19.7° (*c* 0.5, MeOH); R_F (AcOEt-MeOH-AcOH-H₂O 6:2:1:1) 0.60.

UV (H₂O): λ_{\max} 282.0 nm (ϵ_{mM} 9.54).

IR: ν_{\max} 3441 (OH, NH), 1647, 1605, 1559 cm⁻¹ (sistema deslocalizado O=C-C=C-NH).

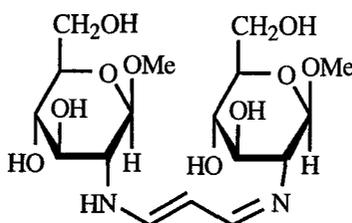
¹H RMN [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 8.89 (ma, H-1), 8.0-7.6 (da, NH), 7.19 (ma, H-3), 5.17 (ma, H-2), 4.5-3.0 (m, protones de azúcar), 4.17 (d, $J_{1',2'}$ = 6.8 Hz, H-1') y 3.38 (s, OMe).

¹³C RMN [125.7 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 188.30 (C-1), 162.05 (C-3), 101.83, 102.48 (2 C-1'), 99.46, 98.55, 96.50 (3 C-2), 76.79 (C-5'), 72.74 (C-3'), 70.40 (C-

4'), 64.71 (C-6'), 60.85 (C-2') y 55.93 (OMe).

EM(FAB): m/z 270 (20%, [M + Na]⁺), 248 (16%, [M + H]⁺), 176 (100%, [M - 71]).

3.5.2.2.- 1,5-Diaza-1,5-di-(2'-desoxi-1'-O-metil-β-D-glucopiranos-2'-il)-1H-1,3-pentadieno (34).



Rend.: 0.053 g, 26%; espuma higroscópica amarillenta; $[\alpha]_D^{22} +9.7^\circ$ (c 1.0, MeOH); R_F (AcOEt-MeOH-AcOH-H₂O 6:2:1:1) 0.32.

UV (H₂O): λ_{\max} 304.0 nm (ϵ_{mM} 14.55).

IR: ν_{\max} 3375-3221 (OH, NH), 1618, 1562, 1414 cm⁻¹ (sistema deslocalizado HN⁺=CH-CH=CH-NH).

¹H RMN (300 MHz, D₂O): δ 7.67, 7.63, 7.58, 7.54 (4d, H-1 y H-3), 5.73, 5.63, 5.54 (3t, H-2) 4.0-3.0 (m, protones de azúcar) y 3.36 (s, OMe).

¹³C RMN (75.4 MHz, D₂O): δ 167.73, 166.36, 165.90, 163.53 (4 C-1 y C-3), 96.32, 94.40, 92.83 (3 C-2), 100.06 (C-1'), 76.08 (C-5'), 74.19 (C-3'), 69.87 (C-4'), 65.17 (C-6'), 60.82 (C-2') y 57.54 (OMe).

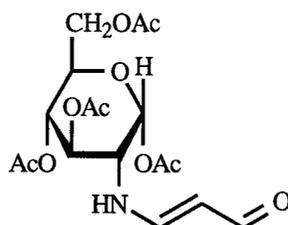
EM(FAB): m/z 445 (10%, [M + Na]⁺), 423 (65%, [M + H]⁺), 191 (100%, [M - 231]).

3.5.3. Reacción de la sal sódica del malondialdehído con el clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranososa.

A una disolución del clorhidrato **27** (0.405 g, 1.06 mmol) en H₂O (2 mL) se añadió malondialdehído como sal sódica monohidratada (0.100 g, 0.89 mmol) y se mantuvo a temperatura ambiente con agitación. Después de 72 horas se llevó a sequedad y el residuo resultante se purificó en placas preparativas sobre gel de sílice (AcOEt-CH₂Cl₂ 7:1) para dar 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-[(2-formilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa.

Se observó también la formación de otro compuesto mediante iluminación de las placas cromatográficas con luz uv (λ 360 nm) que probablemente era 1,5-diaza-1,5-bis-(3',4',6'-tri-*O*-acetil- α -D-glucopiranos-2'-il)-1,3-pentadieno.

3.5.3.1.- 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(2-formilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa (**35**).



Rend.: 0.120 g, 33%; espuma coloreada; $[\alpha]_D^{22} +60^\circ$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); mezcla de isómeros *ZZE:EEE* (37:63) por ¹H RMN; *R_F* (AcOEt-CH₂Cl₂ 7:1) 0.50.

UV (H₂O): λ_{\max} 280.8 nm (ϵ_{mM} 10.70).

IR: ν_{\max} 3320 (NH), 1742 (C=O de éster), 1647, 1613 cm⁻¹ (sistema deslocalizado O=C-C=C-NH).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): Isómero *ZZE* : δ 9.73 (t, *J*_{3,NH} = 12.1 Hz, NH), 9.17 (dd, *J*_{1,2} = 1.95 Hz, H-1), 6.66 (ddd, *J*_{1,3} = 3.1 Hz, H-3), 6.22 (d, *J*_{1,2'} = 3.8 Hz,

H-1'), 5.33 (t, $J_{3',4'} = 9.9$ Hz, H-3'), 5.11 (t, $J_{4',5'} = 9.9$ Hz, H-4'), 5.07 (dd, $J_{2,3} = 7.4$ Hz, H-2), 4.50-4.03 (m, H-5', H-6'a y H-6'b), 3.50 (td, $J_{2',NH} = 10.1$ Hz, H-2') y 2.28, 2.08, 2.04, 2.02 (4s, CH_3 de acetato). Isómero *EEE*: δ 9.12 (d, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, H-1), 7.0 (a, H-3), 6.24 (d, $J_{1',2'} = 3.6$ Hz, H-1'), 5.43 (dd, $J_{2,3} = 13.7$ Hz, H-2), 5.34 (t, $J_{3',4'} = 10.0$ Hz, H-3'), 5.19 (t, $J_{3,NH} = 12.5$ Hz, NH), 5.11 (t, $J_{4',5'} = 9.9$ Hz, H-4'), 4.50-4.03 (m, H-5', H-6'a y H-6'b), 3.50 (td, $J_{2',NH} = 10.1$ Hz, H-2') y 2.21, 2.10, 2.05, 2.04 (4s, CH_3 de acetato).

^{13}C RMN (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ 189.33 (C-1), 170.30, 169.58, 169.35, 169.05, 168.59, 168.28 (C=O de éster), 151.16 (C-3), 96.56 (C-2), 90.45 (C-1'), 71.11 (C-5'), 69.66 (C-3'), 67.64 (C-4'), 61.35 (C-6'), 60.35 (C-2') y 20.61, 20.51, 20.42, 20.33, 20.29 (CH_3 de acetato).

EM(AR): m/z 401.1305. Calculado para $C_{17}H_{23}NO_{10}$: 401.1322.

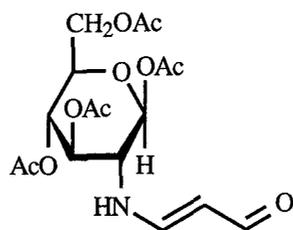
Análisis: Calculado para $C_{17}H_{23}NO_{10} \cdot H_2O$: C, 48.69; H, 6.00; N, 3.34.

Encontrado: C, 48.62; H, 5.71; N, 3.49.

3.5.4. Reacción de la sal sódica del malondialdehído con el clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- β -D-glucopiranos.

A una disolución del clorhidrato **28** (0.405 g, 1.06 mmol) en H_2O (2 mL) se añadió malondialdehído como sal sódica monohidratada (0.1 g, 0.89 mmol) y se mantuvo a temperatura ambiente con agitación. Después de 72 horas se llevó a sequedad y el residuo resultante se purificó en placas preparativas sobre gel de sílice ($AcOEt-CH_2Cl_2$ 7:1) para dar 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-[(2-formilvinil)amino]- β -D-glucopiranos. Se observó también la formación de otro compuesto mediante iluminación de las placas cromatográficas con luz uv (λ 360 nm) que probablemente era 1,5-diaza-1,5-bis-(3',4',6'-tri-*O*-acetil- β -D-glucopiranos-2'-il)-1,3-pentadieno.

3.5.4.1.- 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[(2-formilvinil)amino]- β -D-glucopiranososa (36).



Rend.: 0.110 g, 32%; espuma coloreada; $[\alpha]_D^{30} +36.5^\circ$ (*c* 0.5, CH_2Cl_2); mezcla de isómeros *ZZE:EEE* (48:52) por ^1H RMN; R_F ($\text{AcOEt}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 7:1) 0.45.

UV (H_2O): λ_{max} 280.0 nm (ϵ_{mM} 28.71).

IR: ν_{max} 3318 (NH), 1744 (C=O de éster), 1651, 1611 cm^{-1} (sistema deslocalizado O=C-C=C-NH).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): Isómero *ZZE* : δ 9.66 (ta, $J_{3,\text{NH}} = 11.0$ Hz, NH), 9.15 (dd, $J_{1,2} = 1.98$ Hz, H-1), 6.66 (ddd, $J_{1,3} = 3.0$ Hz, H-3), 5.74 (d, $J_{1',2'} = 8.6$ Hz, H-1'), 5.31 (t, $J_{2',3'} = 9.8$ Hz, H-3'), 5.10 (t, $J_{3',4'} = 9.4$ Hz, H-4'), 5.08 (dd, $J_{2,3} = 7.5$ Hz, H-2), 4.34 (dd, $J_{5',6'a} = 4.7$, $J_{6'a,6'b} = 12.5$ Hz, H-6'a), 4.10 (dd, $J_{5',6'b} = 2.2$ Hz, H-6'b), 3.87 (ddd, $J_{4',5'} = 10.1$ Hz, H-5'), 3.32 (ddd, $J_{2',\text{NH}} = 10.3$ Hz, H-2') y 2.12, 2.09, 2.04, 2.03 (4s, CH_3 de acetato). Isómero *EEE* : δ 9.10 (d, $J_{1,2} = 8.2$ Hz, H-1), 7.03 (a, H-3), 5.73 (d, $J_{1',2'} = 8.8$ Hz, H-1'), 5.45 (dd, $J_{2,3} = 13.5$ Hz, H-2), 5.34 (ta, NH), 5.25 (t, $J_{2',3'} = 9.9$ Hz, H-3'), 5.13 (t, $J_{3',4'} = 10.0$ Hz, H-4'), 4.31 (dd, $J_{5',6'a} = 5.2$, $J_{6'a,6'b} = 12.6$ Hz, H-6'a), 4.12 (dd, $J_{5',6'b} = 2.02$ Hz, H-6'b), 3.87 (ddd, $J_{4',5'} = 10.1$ Hz, H-5'), 3.32 (ddd, $J_{2',\text{NH}} = 9.8$ Hz, H-2') y 2.10, 2.06, 2.05, 2.03 (4s, CH_3 de acetato).

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ 189.45 (C-1), 170.55, 170.50, 169.79, 169.48, 169.26, 168.51 (C=O de éster), 151.68 (C-3), 96.40 (C-2), 92.31 (C-1'), 72.60 (C-5'),

72.04 (C-3'), 67.66 (C-4'), 62.48 (C-6'), 61.38 (C-2') y 20.80 (CH₃ de acetato).

EM(AR): m/z 401.1338. Calculado para C₁₇H₂₃NO₁₀: 401.1322.

Análisis: Calculado para C₁₇H₂₃NO₁₀·H₂O: C, 48.69; H, 6.00; N, 3.34.

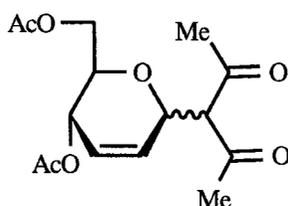
Encontrado: C, 48.20; H, 5.91; N, 3.29.

3.5.5. Procedimiento general para la síntesis de C-(2',3'-didesoxi-D-eritro-hex-2'-enopiranosil) derivados por reacción de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal con compuestos 1,3-dicarbonílicos.

A una disolución de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal (0.272 g, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) a -15°C y en atmósfera de Ar se añade el compuesto 1,3-dicarbonílico correspondiente (4 mL) y BF₃·Et₂O (0.126 mL, 0.5 mmol). La mezcla de reacción se agita a -15°C durante 15 min, seguidamente se diluye con diclorometano y se lava sucesivamente con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora a vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyente el que se indica en cada caso.

Los siguientes compuestos se han preparado siguiendo este procedimiento.

3.5.5.1.- 3-(4',6'-Di-O-acetil-2',3'-didesoxi-α-D- y β-D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-2,4-pentanodiona (54a).



Eluyente: éter etílico-éter de petróleo 1:1-2:1.

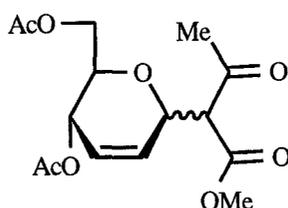
Mezcla de isómeros α : β (64:36) por ^1H RMN. Rend.: 1.24 g, 72%; sirupo [a partir de **51** (1.5 g) y 2,4-pentanodiona (2.28 mL)]; R_F (éter etílico-éter de petróleo 3:1) 0.54.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): Isómero α : δ 5.84 (ddd, $J_{1',3'} = 2.2$, $J_{2',3'} = 10.4$, $J_{3',4'} = 1.1$ Hz, H-3'), 5.78 (ddd, $J_{1',2'} = 1.6$, $J_{2',4'} = 2.5$ Hz, H-2'), 5.03 (dddd, $J_{1',4'} = 3.5$, $J_{2',4'} = 2.1$, $J_{3',4'} = 0.9$, $J_{4',5'} = 6.6$ Hz, H-4'), 4.89 (dddd, $J_{1',2'} = J_{1',3'} = 1.8$, $J_{1',4'} = 3.8$, $J_{1',2'} = 10.2$ Hz, H-1'), 4.12 (dd, $J_{5',6'a} = 5.9$, $J_{6'a,6'b} = 12.1$ Hz, H-6'a), 4.05 (dd, $J_{5',6'b} = 3.9$, $J_{6'a,6'b} = 12.0$ Hz, H-6'b), 3.97 (d, $J_{1',2'} = 10.2$ Hz, H-2), 3.82 (ddd, $J_{4',5'} = J_{5',6'a} = 6.6$, $J_{5',6'b} = 3.8$ Hz, H-5'), 2.19, 2.18, 2.15 (3s, $\text{CH}_3\text{-C=O}$ de cetona) y 2.01, 1.99 (2s, CH_3 de acetato). Isómero β : δ 5.76 (ddd, $J_{1',3'} = 1.0$, $J_{2',3'} = 10.4$, $J_{3',4'} = 1.4$ Hz, H-3'), 5.71 (ddd, $J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.6$, $J_{2',3'} = 10.5$ Hz, H-2'), 5.18 (dddd, $J_{1',4'} = 2.9$, $J_{2',4'} = J_{3',4'} = 1.4$, $J_{4',5'} = 9.1$ Hz, H-4'), 4.80 (dddd, $J_{1',2'} = 1.9$, $J_{1',3'} = 1.0$, $J_{1',4'} = 2.9$, $J_{1',2'} = 8.5$ Hz, H-1'), 4.11 (dd, $J_{5',6'a} = 3.0$, $J_{6'a,6'b} = 12.0$ Hz, H-6'a), 4.06 (dd, $J_{5',6'b} = 5.7$, $J_{6'a,6'b} = 12.0$ Hz, H-6'b), 3.78 (d, $J_{1',2'} = 8.6$ Hz, H-2), 3.66 (ddd, $J_{4',5'} = 9.0$, $J_{5',6'a} = 3.0$, $J_{5',6'b} = 5.6$ Hz, H-5'), 2.19, 2.18, 2.15 (3s, $\text{CH}_3\text{-C=O}$ de cetona) y 2.01, 1.99 (2s, CH_3 de acetato).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): Isómero α : δ 201.05, 200.68 (C=O cetónico), 170.38, 169.97 (C=O de éster), 129.42 (C-3'), 125.21 (C-2'), 71.53 (C-2), 70.35 (C-5'), 70.03 (C-1'), 64.19 (C-4'), 62.20 (C-6'), 30.44, 27.83 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$ de cetona) y 20.68, 20.41 (CH_3 de acetato). Isómero β : δ 201.77, 201.48 (C=O cetónico), 170.38, 169.37 (C=O de éster), 129.71 (C-3'), 126.52 (C-2'), 74.19 (C-5'), 73.34 (C-1'), 71.29 (C-2), 64.63 (C-4'), 62.83 (C-6'), 29.76, 26.05 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$ de cetona) y 23.84, 23.66 (CH_3 de acetato).

EM(FAB): m/z 335 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 213 (60%, $[\text{M} - \text{CH}_3\text{COCHCOCH}_3]$), 153 (55%, $[\text{M} - 159]$).

3.5.5.2.- 2(R,S)-2-(4',6'-Di-O-acetil-2',3'-didesoxi- α -D- y β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-acetoacetato de metilo (54b).



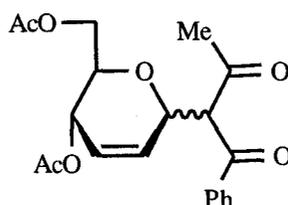
Eluyente: éter etílico-éter de petróleo 1:2-4:1.

Rend.: 0.391 g, 24%; sirupo [a partir de **51** (1.36 g) y acetoacetato de metilo (2.15 mL)]; R_F (éter etílico-éter de petróleo 3:1) 0.45.

EM(FAB): m/z 351 (100%, $[M + Na]^+$).

EMAR: m/z 329.122477. Calculado para $C_{15}H_{21}O_8$: 329.1233643.

3.5.5.3.- 2(R,S)-2-(4',6'-Di-O-acetil-2',3'-didesoxi- α -D- y β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-1-fenil-1,3-butanodiona (54d).



Eluyente: éter etílico-éter de petróleo 1:3-1:1.

Rend.: 0.266 g, 71%; sirupo [a partir de **51** (0.272 g) y 1-fenil-1,3-butanodiona (0.649 g)]; $[\alpha]_D^{24} +54.0^\circ$ (c 1.05, $CHCl_3$); R_F (éter etílico-éter de petróleo 2:1) 0.60.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 252.8, 329.6 nm (ϵ_{mM} 13.0, 10.26).

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.16 (ddd, 1H, $J_{1,2} = 9.3$ Hz, H-1', a), 5.02 (ddd, 1H, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, H-1', b), 5.30 (m, H-1', c), 5.16 (m, H-1', d), 4.68 (d, 1H,

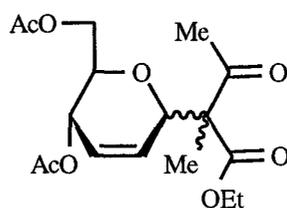
$J_{1',2} = 9.3$ Hz, H-2, **a**), 4.75 (d, 1H, $J_{1',2} = 7.9$ Hz, H-2, **b**), 4.86 (d, 1H, $J_{1',2} = 10.6$ Hz, H-2, **c**), 4.93 (d, 1H, $J_{1',2} = 9.34$ Hz, H-2, **d**), 4.21 (dd, 1H, $J_{5',6'a} = 2.5$, $J_{6'a,6'b} = 12.0$ Hz, H-6'a, **a**), 4.10 (dd, 1H, $J_{5',6'a} = 2.9$, $J_{6'a,6'b} = 12.2$ Hz, H-6'a, **b**), 4.15 (dd, 1H, $J_{5',6'b} = 6.1$, $J_{6'a,6'b} = 12.0$ Hz, H-6'b, **a**), 4.06 (dd, 1H, $J_{5',6'b} = 5.0$, $J_{6'a,6'b} = 12.2$ Hz, H-6'b, **b**), 3.79 (ddd, 1H, $J_{4',5'} = 9.1$, $J_{5',6'a} = 2.7$, $J_{5',6'b} = 6.1$ Hz, H-5', **a**), 3.73 (ddd, 1H, $J_{4',5'} = 9.1$, $J_{5',6'a} = 3.1$, $J_{5',6'b} = 5.1$ Hz, H-5', **b**).

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ 201.25, 201.14, 200.64 (C=O de metil cetona), 194.37, 193.19, 192.84 (Ph-C=O), 170.61, 170.48, 170.16, 170.10 (C=O de éster), 136.86-125.31 (Ph, C-2' y C-3'), 74.53 (C-1', **a**), 74.43 (C-5', **a**), 74.12 (C-1', **b**), 74.19 (C-5', **b**), 66.97 (C-2, **a**), 65.62 (C-2, **b**), 64.88 (C-4', **a**), 64.79 (C-4', **b**), 63.01 (C-6', **a**), 62.84 (C-6', **b**), 30.43, 29.51, 28.59 (CH_3 -C=O de cetona) y 20.82, 20.58, 20.47 (CH_3 de acetato).

EM (FAB): m/z 397 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_7$: C, 64.16; H, 5.92. Encontrado: C, 63.94; H, 5.79.

3.5.5.4.- 2(R,S)-2-(4',6'-Di-O-acetil-2',3'-didesoxi- α -D- y β -D-eritrohex-2'-enopiranosil)-2-metilacetoacetato de etilo (54f).



Eluyente: AcOEt-éter de petróleo 1:6.

Rend.: 0.227 g, 64%; sirupo [a partir de **51** (0.272 g) y 2-metilacetoacetato de etilo (0.576 g, 0.620 mL)]; $[\alpha]_D^{23} +55.0^\circ$ (c 1.0, CHCl₃) R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:6) 0.28.

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} 275.2 nm (ϵ_{mM} 0.85).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6.08-5.76 (m, H-2' y H-3'), 5.20 (m, H-4', **a**), 4.96 (m, H-4', **b**), 4.94 (m, H-1', **b**), 4.88 (m, H-1', **a**), 4.30-4.01 (m, H-6'a, H-6'b y CH₃CH₂O), 3.72 (m, H-5', **a**), 2.069, 2.065, 2.061, 2.053, 2.050, 2.038, 2.029 (7s, CH₃ de acetato), 2.23, 2.22, 2.13, 2.12 (4s, CH₃-C=O de cetona), 1.35, 1.34, 1.31 (3s, CH₃-2) y 1.26, 1.25, 1.24 (3t, CH₃CH₂O).

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ 203.73, 203.28, 202.41 (C=O cetónico), 170.51, 170.41, 170.30, 170.10, 169.80 (C=O de éster), 131.24-123.34 (C-2' y C-3'), 76.54, 76.34 (C-1'), 74.15 (C-5'), 72.52, 70.92, 69.89, 68.52 (C-2), 65.05, 64.92, 63.54, 63.42 (C-4'), 63.19, 62.99, 62.63 (C-6'), 61.48, 61.41, 61.29 (CH₃CH₂O), 29.50, 26.74, 26.36, 26.20 (CH₃-C=O de cetona), 20.82, 20.63, 20.57, 20.52 (CH₃ de acetato) y 14.98, 14.64, 14.40, 14.24, 14.19, 14.00, 13.88, 13.80 (CH₃CH₂O y CH₃-2).

EM(FAB): m/z 379 (50%, [M + Na]⁺), 297 (60%, [M - 59]), 153 (98%, [M - 203]) y 213 (100%, [M - MeCOC(Me)COOEt]).

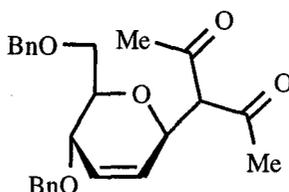
Análisis: Calculado para C₁₇H₂₄O₈: C, 57.29; H, 6.79. Encontrado: C, 57.18; H, 6.57.

3.5.6. Procedimiento general para la síntesis de 2-(4',6'-di-*O*-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-*eritro*-hex-2'-enopiranosil) derivados de compuestos 1,3-dicarbonílicos.

A una disolución de bis(dibencilidenacetona)-Pd(0) [Pd(dba)₂, 29 mg, 0.05 mmol] y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DIPHOS, 24 mg, 0.056 mmol) en THF seco (2 mL), se le transfiere a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ una disolución de fenil 4',6'-di-*O*-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-*eritro*-hex-2'-enopiranosido (0.402 g, 1 mmol) en THF seco (3 mL). Seguidamente se adiciona el compuesto 1,3-dicarbonílico (2 mmol) y se calienta entonces la mezcla de reacción a reflujo con agitación. Un análisis por c.c.f. (AcOEt-éter de petróleo 1:4) indica un consumo total del producto de partida. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad a vacío y se obtiene un residuo que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el eluyente que se indica en cada caso, para obtener los C-glicósidos puros.

Los siguientes compuestos se preparan de esta manera.

3.5.6.1.- 3-(4',6'-Di-*O*-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-*eritro*-hex-2'-enopiranosil)-2,4-pentanodiona (62a).



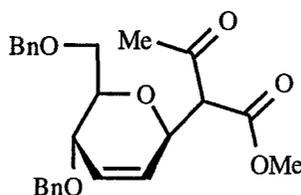
$$[\alpha]_{\text{D}}^{29} +38.0^{\circ} (c 1.0, \text{CH}_2\text{Cl}_2), \text{ lit. ref. } [\alpha]_{\text{D}}^{20} +33.1^{\circ}.$$

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.20 (m, 10 H, 2 Ph), 5.97 (ddd, 1 H, J_{2',3'} = 10.4, J_{1',3'} = J_{3',4'} = 1.9 Hz, H-3'), 5.73 (ddd, 1 H, J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.6 Hz, H-2'), 4.85 (dddd, 1 H, J_{1',3} = 8.4, J_{1',4'} = 1.3 Hz, H-1'), 4.61, 4.47 (2d, 2x1 H, J_{gem} = 11.5 Hz, CH₂Ph), 4.55, 4.51 (2d, 2x1 H, J_{gem} = 12.3 Hz, CH₂Ph), 4.02 (dddd, 1 H, J_{4',5'} = 8.4

Hz, H-4'), 3.81 (d, 1 H, H-3), 3.70 (dd, 1 H, $J_{5',6'a} = 3.9$, $J_{6'a,6'b} = 9.2$ Hz, H-6'a), 3.65-3.60 (m, 2 H, H-5' y H-6'b) y 2.24 y 2.21 (2s, 2x3 H, CH_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ 202.37, 202.22 (2 C=O), 138.26, 137.86 (C-2' y C-3'), 128.37-127.49 (2 Ph), 77.30 (C-5'), 73.55 (C-1'), 73.21, 71.20 (2 OCH_2Ph), 72.29 (C-4'), 69.92 (C-3), 69.43 (C-6') y 30.74, 29.67 (CH_3).

3.5.6.2.- 2(R,S)-2-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-acetoacetato de metilo (62b).



Eluyente: AcOEt-éter de petróleo 1:6-1:3.

Rend.: 0.182 g, 43%; sirupo [a partir de **61** β (0.402 g) y acetoacetato de metilo (0.232 g, 0.215 mL)]; mezcla de epímeros 62:38 por 1H RMN; $[\alpha]_D^{23} +82.0^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$); R_F (AcOEt-éter de petróleo 1:4) 0.30.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 225.6, 258.4, 264.0 nm (ϵ_{mM} 0.63, 0.73, 0.72).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): Isómero mayoritario: δ 7.36-7.25 (m, 10 H, 2 Ph), 5.99 (ddd, 1H, $J_{2',3'} = 10.4$, $J_{1',3'} = J_{3',4'} = 1.5$ Hz, H-3'), 5.83 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.5$ Hz, H-2'), 4.82 (dddd, 1 H, $J_{1',2} = 9.3$ Hz, H-1'), 4.61, 4.56 (2d, 2x1 H, $J_{gem} = 11.4$ Hz, CH_2Ph), 4.48, 4.46 (2d, 2x1 H, $J_{gem} = 11.5$ Hz, CH_2Ph), 4.07 (dddd, $J_{1',4'} = 2.9$, $J_{2',4'} = J_{3',4'} = 1.5$, $J_{4',5'} = 8.4$ Hz, H-4'), 3.81-3.59 (m, 3 H, H-5', H-6'a y H-6'b), 3.71 (s, 3 H, CH_3O), 3.60 (d, 1 H, $J_{1',2} = 9.3$ Hz, H-2) y 2.31 (s, 3 H, CH_3). Isómero minoritario: δ 7.36-7.25 (m, 10 H, 2 Ph), 5.91 (ddd, 1H, $J_{2',3'} = 10.4$, $J_{1',3'} = J_{3',4'} = 1.5$ Hz, H-3'), 5.83 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.5$ Hz, H-2'), 4.79 (dddd, 1 H, $J_{1',2} = 7.0$ Hz,

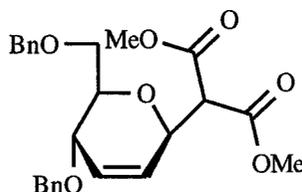
H-1'), 4.61, 4.56 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 11.4$ Hz, CH_2Ph), 4.48, 4.46 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz, CH_2Ph), 4.05 (dddd, $J_{1',4'} = 2.9$, $J_{2',4'} = J_{3',4'} = 1.5$, $J_{4',5'} = 8.1$ Hz, H-4'), 3.81 (d, 1 H, $J_{1,2} = 7.0$ Hz, H-2) 3.81-3.59 (m, 3 H, H-5', H-6'a y H-6'b), 3.71 (s, 3 H, CH_3O) y 2.25 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): Isómero mayoritario: δ 201.45 (C=O cetónico), 167.26 (C=O de éster), 138.20-127.36 (C-2', C-3' y 2 Ph), 77.37 (C-5'), 73.08 (C-1'), 73.53, 71.12 (2 OCH_2Ph), 69.74 (C-4'), 69.11 (C-6'), 63.30 (C-2), 52.27 (CH_3O) y 30.38 (CH_3). Isómero minoritario: δ 201.32 (C=O cetónico), 167.73 (C=O de éster), 138.20-127.36 (C-2', C-3' y 2 Ph), 77.13 (C-5'), 73.03 (C-1'), 73.53, 71.12 (2 OCH_2Ph), 69.78 (C-4'), 69.30 (C-6'), 63.32 (C-2), 52.27 (CH_3O) y 30.77 (CH_3).

EM(FAB): m/z 447 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_6$: C, 70.74; H, 6.65. Encontrado: C, 70.61; H, 6.70.

3.5.6.3.- 2-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil) malonato de dimetilo (62c).



Eluyente: AcOEt-éter de petróleo 1:6-1:5.

Rend.: 0.328 g, 74%; sirupo [a partir de **61 β** (0.402 g) y malonato de dimetilo (0.264 g, 0.230 mL)]; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +82.8^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); R_{F} (AcOEt-éter de petróleo 1:4) 0.36.

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} 227.2, 252.8, 258.4 nm (ϵ_{mM} 0.94, 0.59, 0.66).

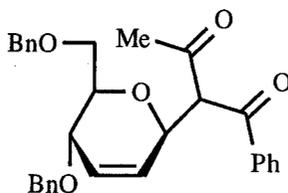
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.43 (m, 10 H, 2 Ph), 6.08 (ddd, 1H, $J_{2',3'} = 10.5$, $J_{1',3'} = J_{3',4'} = 1.9$ Hz, H-3'), 5.98 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.6$ Hz, H-2'), 4.86 (dddd, 1 H, $J_{1',2'} = 8.7$ Hz, H-1'), 4.69, 4.56 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz, CH₂Ph), 4.66, 4.61 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 12.2$ Hz, CH₂Ph), 4.11 (m, 1 H, H-4'), 3.82-3.64 (m, 3 H, H-5', H-6'a y H-6'b), 3.81, 3.80 (2s, 2x3 H, CH₃O) y 3.66 (d, 1 H, $J_{1',2'} = 8.6$ Hz, H-2).

¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ 167.13, 166.78 (2 C=O de éster), 138.21-127.26 (C-2', C-3' y 2 Ph), 77.47 (C-5'), 73.03, 71.01 (2 OCH₂Ph), 72.96 (C-1'), 69.77 (C-4'), 69.07 (C-6'), 56.35 (C-2) y 52.41, 52.34 (2 CH₃O).

EM(FAB): m/z 463 (100%, [M + Na]⁺).

Análisis: Calculado para C₂₅H₂₈O₇: C, 68.17; H, 6.41. Encontrado: C, 68.44; H, 6.50.

3.5.6.4.- 2(R,S)-2-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-1-fenil-1,3-butanodiona (62d).



Eluyente: AcOEt-éter de petróleo 1:6.

Rend.: 0.409 g, 87%; sirupo [a partir de **61** β (0.402 g) y 1-fenil-1,3-butanodiona (0.324 g)]; mezcla de epímeros 67:33 por ¹H RMN; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +68.6^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); R_{F} (AcOEt-éter de petróleo 1:4) 0.36.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 251.2 nm (ϵ_{mM} 10.29).

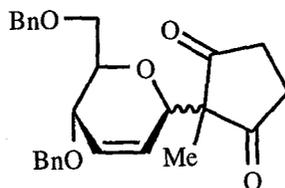
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): Isómero mayoritario: δ 8.02-7.14 (m, 15 H, 3 Ph), 5.91 (ddd, 1H, $J_{2',3'} = 10.5$, $J_{1',3'} = J_{3',4'} = 1.9$ Hz, H-3'), 5.72 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.7$ Hz, H-2'), 5.13 (m, 1 H, $J_{1',4'} = 3.1$ Hz, H-1'), 4.64 (d, 1 H, $J_{1',2} = 9.6$ Hz, H-2), 4.60, 4.47 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 11.8$ Hz, CH_2Ph), 4.55, 4.52 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 12.2$ Hz, CH_2Ph), 3.99 (dddd, 1 H, $J_{1',4'} = 3.1$, $J_{2',4'} = J_{3',4'} = 1.9$, $J_{4',5'} = 8.7$ Hz, H-4'), 3.71 (dd, 1 H, $J_{5',6'a} = 1.8$, $J_{6'a,6'b} = 10.6$ Hz, H-6'a), 3.67 (ddd, 1 H, $J_{5',6'a} = 1.7$, $J_{5',6'b} = 5.3$, $J_{4',5'} = 8.7$ Hz, H-5'), 3.61 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 5.2$, $J_{6'a,6'b} = 10.5$ Hz, H-6'b) y 2.27 (s, 3 H, CH_3). Isómero minoritario: δ 8.02-7.14 (m, 15 H, 3 Ph), 6.01 (ddd, 1H, $J_{2',3'} = 10.5$, $J_{1',3'} = J_{3',4'} = 1.9$ Hz, H-3'), 5.95 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.6$ Hz, H-2'), 5.03 (m, 1 H, H-1'), 4.75 (d, 1 H, $J_{1',2} = 7.8$ Hz, H-2), 4.60, 4.47 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 11.8$ Hz, CH_2Ph), 4.55, 4.52 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 12.2$ Hz, CH_2Ph), 4.09 (m, 1 H, H-4'), 3.73-3.60 (m, 3 H, H-5', H-6'a y H-6'b) y 2.21 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): Isómero mayoritario: δ 201.73 (Me-C=O), 193.60 (PhC=O), 138.25-127.31 (C-2', C-3' y 3 Ph), 77.30 (C-5'), 74.63 (C-1'), 73.16, 71.11 (2 OCH_2Ph), 69.91 (C-4'), 69.33 (C-6'), 67.86 (C-2) y 28.33 (CH_3). Isómero minoritario: δ 201.73 (Me-C=O), 194.68 (PhC=O), 138.25-127.31 (C-2', C-3' y 3 Ph), 77.49 (C-5'), 74.33 (C-1'), 73.03, 71.11 (2 OCH_2Ph), 69.78 (C-4'), 69.15 (C-6'), 66.03 (C-2) y 30.55 (CH_3).

EM(FAB): m/z 493 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_5$: C, 76.57; H, 6.43. Encontrado: C, 76.72; H, 6.32.

3.5.6.5.- 2-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- α -D y β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-2-metilciclopentano-1,3-diona (62e).



Eluyente: AcOEt-éter de petróleo 1:4-1:2.

Rend.: 0.324 g, 77%; sirupo [a partir de **61** β (0.402 g) y 2-metilciclopentano-1,3-diona (0.224 g)]; mezcla de isómeros 75:25 por ^1H RMN; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +36.0^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); R_{F} (AcOEt-éter de petróleo 1:4) 0.22.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 231.2 nm (ϵ_{mM} 5.29).

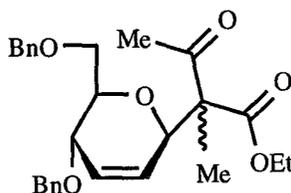
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): Isómero β : δ 7.38-7.24 (m, 10 H, 2 Ph), 6.06 (ddd, 1 H, $J_{2',3'} = 10.6$, $J_{1',3'} = J_{3',4'} = 1.9$ Hz, H-3'), 5.88 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.7$ Hz, H-2'), 4.60, 4.44 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 11.6$ Hz, CH_2Ph), 4.55, 4.45 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 11.8$ Hz, CH_2Ph), 4.35-4.32 (m, 1 H, H-1'), 4.02 (m, 1 H, $J_{1',4'} = 3.1$, $J_{2',4'} = J_{3',4'} = 1.8$, $J_{4',5'} = 8.8$ Hz, H-4'), 3.61 (dd, 1 H, $J_{5',6'a} = 2.3$, $J_{6'a,6'b} = 10.8$ Hz, H-6'a), 3.58 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 3.9$, $J_{6'a,6'b} = 11.3$ Hz, H-6'b), 3.42 (ddd, $J_{4',5'} = 8.7$, $J_{5',6'a} = 2.5$, $J_{5',6'b} = 3.6$ Hz, H-5'), 2.93-2.50 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$) y 1.06 (s, 3 H, CH_3). Isómero α : δ 7.38-7.24 (m, 10 H, 2 Ph), 6.09 (ddd, 1 H, $J_{2',3'} = 10.6$, $J_{1',3'} = J_{3',4'} = 2.1$ Hz, H-3'), 6.01 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.6$ Hz, H-2'), 4.47, 4.42 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 12.1$ Hz, CH_2Ph), 4.46, 4.44 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz, CH_2Ph), 4.31-4.30 (m, 1 H, H-1'), 3.92-3.87 (m, 1 H, H-4'), 3.75-3.71 (m, 1 H, H-5'), 3.52 (dd, 1 H, $J_{5',6'a} = 4.7$, $J_{6'a,6'b} = 10.1$ Hz, H-6'a), 3.48 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 6.6$, $J_{6'a,6'b} = 10.1$ Hz, H-6'b), 2.93-2.50 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$) y 1.09 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): Isómero β : δ 216.53, 214.87 (C=O), 138.11-127.41 (2 Ph), 129.34 (C-3'), 124.88 (C-2'), 80.22 (C-1'), 76.52 (C-5'), 73.05, 71.28 (2 OCH_2Ph), 69.32 (C-4'), 68.90 (C-6'), 58.37 (C-2), 36.66, 36.42 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$) y 14.01 (CH_3). Isómero α : δ 216.13, 215.22 (C=O), 138.11-127.41 (2 Ph), 126.78 (C-3'), 126.64 (C-2'), 76.34 (C-5'), 73.90 (C-1'), 73.16, 69.84 (2 OCH_2Ph), 68.68 (C-4'), 68.55 (C-6'), 58.58 (C-2), 36.66, 36.28 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$) y 15.03 (CH_3).

EM(FAB): m/z 242 (100%, $[\text{M} - 178]$), 443 (55%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_5$: C, 74.26; H, 6.71. Encontrado: C, 74.16; H, 6.61.

3.5.6.6.- 2(R,S)-2-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-2-metilacetoacetato de etilo (62f).



Eluyente: AcOEt-éter de petróleo 1:6.

Rend.: 0.371 g, 82%; sirupo [a partir de **61 β** (0.402 g) y 2-metilacetoacetato de etilo (0.288 g, 0.310 mL)]; mezcla de epímeros 50:50 por ^1H RMN; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +37.0^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); R_{F} (AcOEt-éter de petróleo 1:4) 0.28.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 222.0 nm (ϵ_{mM} 1.39).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6.94-6.79 (m, 10 H, 2 Ph), 6.02, 6.01 (2ddd, 1H, $J_{2',3'} = 10.5$, $J_{1',3'} = J_{3',4'} = 1.9$ Hz, H-3'), 5.83, 5.84 (2ddd, 1 H, $J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.7$ Hz, H-2'), 4.95, 4.86 (2ddd, 1 H, $J_{1',4'} = 2.6$ Hz, H-1'), 4.63, 4.50 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} =$

11.6 Hz, CH_2Ph), 4.57, 4.51 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 12.2$ Hz, CH_2Ph), 4.18, 4.17 (2q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.99 (m, 1 H, $J_{1',4'} = 2.9$, $J_{2',4'} = J_{3',4'} = 1.7$, $J_{4',5'} = 8.6$ Hz, H-4'), 3.79-3.58 (m, 3 H, H-5', H-6'a y H-6'b), 2.26, 2.13 (2s, 3 H, CH_3), 1.37, 1.31 (2s, 3 H, CH_3 -2) y 1.24, 1.20 (2t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ 204.07, 203.57 (C=O cetónico), 170.52, 170.31 (C=O de éster), 138.52-127.27 (C-2', C-3' y 2 Ph), 77.65, 77.46 (C-5'), 76.48, 76.45 (C-1'), 73.14, 71.13, 71.03 (4 OCH_2Ph), 70.14, 70.04 (C-4'), 69.58, 69.51 (C-6'), 63.62, 62.99 (C-2), 61.47, 61.35 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 26.73, 26.49 (CH_3), 14.53, 14.12 (CH_3 -2) y 13.78, 13.77 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

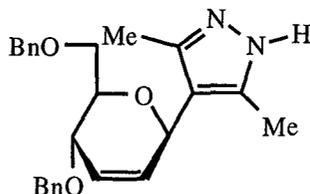
EM(FAB): m/z 475 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_6$: C, 71.66; H, 7.13. Encontrado: C, 72.12; H, 7.13.

3.5.7. Procedimiento general para la síntesis de los 4-(4',6'-di-*O*-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-*eritro*-hex-2'-enopiranosil)pirazoles.

A una disolución del correspondiente compuesto 2-(4',6'-di-*O*-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-*eritro*-hex-2'-enopiranosil)-1,3-dicarbonílico (1 mmol) en etanol (10 mL), se añade gradualmente la hidrazina adecuada (8.2 mmol). La solución resultante se mantiene a temperatura ambiente con agitación, hasta que se observa por c.c.f. (AcOEt-éter de petróleo 1:4) la desaparición total del producto de partida (aproximadamente 5 min.). Seguidamente se concentra hasta sequedad a vacío y el residuo así obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt-éter de petróleo 3:1) para dar los pirazoles. Las hidrazinas se prepararon a partir del correspondiente clorhidrato por tratamiento del mismo con NaHCO_3 (20.5 mmol).

3.5.7.1.- 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi-β-D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-3,5-dimetil-1H-pirazol (64).



Rend.: 0.388 g, 96%; sirupo [a partir de **62a** (0.408 g) e hidrato de hidrazina (0.410 g, 0.50 mL)]; $[\alpha]_D^{22} +92^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); *R*_F (AcOEt-éter de petróleo 3:1) 0.40.

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} 229.6, 252.0 nm (ϵ_{mM} 7.90, 9.25).

IR: ν_{\max} 3202 (NH), 1721, 1657 (C=C), 1497 (Ph), 1587 cm⁻¹ (C=N pirazol).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.26 (m, 10 H, 2 Ph), 6.00 (ddd, 1 H, *J*_{2',3'} = 10.3, *J*_{1',3'} = *J*_{3',4'} = 2.1 Hz, H-3'), 5.74 (ddd, 1 H, *J*_{1',2'} = *J*_{2',4'} = 1.7 Hz, H-2'), 5.55 (sa, 1 H, H-1), 5.16 (m, 1 H, H-1'), 4.66, 4.51 (2d, 2x1 H, *J*_{gem} = 11.4 Hz, CH₂Ph), 4.60, 4.53 (2d, 2x1 H, *J*_{gem} = 12.3 Hz, CH₂Ph), 4.15 (dddd, 1 H, *J*_{1',4'} = 3.1, *J*_{4',5'} = 8.6 Hz, H-4'), 3.73 (dd, 1 H, *J*_{5',6'a} = 5.4, *J*_{6'a,6'b} = 10.7 Hz, H-6'a), 3.81-3.70 (m, 2 H, H-5' y H-6'b) y 2.21 (s, 6 H, 2 CH₃).

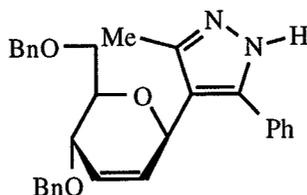
¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃): δ 142.80 (C-3 y C-5), 130.88 (C-2'), 138.21, 137.97, 128.21, 128.08, 127.66, 127.56 y 127.28 (2 Ph), 125.60 (C-3'), 114.18 (C-4), 77.59 (C-5'), 73.15, 71.07 (2 OCH₂Ph), 70.50 (C-4'), 69.73 (C-6'), 69.38 (C-1') y 10.99 (2 CH₃).

EM(FAB): *m/z* 427 (100%, [M + Na]⁺), 405 (50%, [M + H]⁺).

EM(AR): *m/z* 404.2089. Calculado para C₂₅H₂₈N₂O₃: 404.2099.

Análisis: Calculado para $C_{25}H_{28}N_2O_3$: C, 74.23; H, 6.98; N, 6.92. Encontrado: C, 74.28; H, 6.61; N, 6.77.

3.5.7.2.- 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-5(3)-fenil-3(5)-metil-1H-pirazol (65).



Rend.: 0.441 g, 95%; sirupo [a partir de **62d** (0.470 g) e hidrato de hidrazina (0.410 g, 0.50 mL)]; $[\alpha]_D^{22} + 67.0^\circ$ (*c* 1.0, $CHCl_3$); R_F (AcOEt-éter de petróleo 2:1) 0.49.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 243.2 nm (ϵ_{mM} 9.32).

IR: ν_{max} 3194 (NH), 1721, 1655 (C=C), 1605, 1495 (Ph), 1585 cm^{-1} (C=N pirazol).

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55-7.24 (m, 15 H, 3 Ph), 5.94 (ddd, 1 H, $J_{2',3'} = 10.3$, $J_{1',3'} = J_{3',4'} = 1.7$ Hz, H-3'), 5.76 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.6$ Hz, H-2'), 5.24 (m, 1 H, H-1'), 4.63, 4.49 (2d, 2x1 H, $J_{gem} = 11.6$ Hz, CH_2Ph), 4.61, 4.53 (2d, 2x1 H, $J_{gem} = 12.3$ Hz, CH_2Ph), 4.16 (dddd, 1 H, $J_{1',4'} = 3.0$, $J_{4',5'} = 8.6$ Hz, H-4'), 3.87 (sa, 1 H, H-1), 3.74 (dd, 1 H, $J_{5',6'a} = 5.4$, $J_{6'a,6'b} = 10.2$ Hz, H-6'a), 3.84-3.78 (m, 2 H, H-5' y H-6'b) y 2.14 (s, 3 H, CH_3).

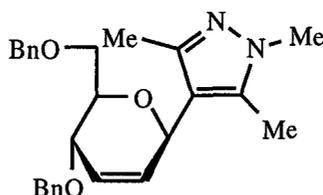
^{13}C RMN (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ 148.09 (C-3), 143.29 (C-5), 130.87 (C-2'), 138.36, 138.04, 131.79, 128.60, 128.29, 128.23, 128.16, 127.98, 127.73, 127.64, 127.59 y 127.35 (3 Ph), 126.00 (C-3'), 114.09 (C-4), 77.66 (C-5'), 73.37, 71.04 (2 OCH_2Ph), 70.53 (C-4'), 69.90 (C-6'), 69.41 (C-1') y 11.30 (CH_3).

EM(FAB): m/z 489 (60%, $[M + Na]^+$), 467 (100%, $[M + H]^+$).

EM(AR): m/z 466.2265. Calculado para $C_{30}H_{30}N_2O_3$: 466.2256.

Análisis: Calculado para $C_{30}H_{30}N_2O_3$: C, 77.23; H, 6.48; N, 6.00. Encontrado: C, 77.36; H, 6.60; N, 5.94.

3.5.7.3.- 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-1,3,5-trimetilpirazol (66).



Rend.: 0.377 g, 90%; sirupo [a partir de **62a** (0.41 g) y metilhidrazina (0.377 g, 0.43 mL)]; $[\alpha]_D^{24} +150^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$); R_F (AcOEt-éter de petróleo 3:1) 0.48.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 259 nm (ϵ_{mM} 3.79).

IR: ν_{max} 1724, 1661 (C=C), 1597, 1495 (Ph), 1572 cm^{-1} (C=N pirazol).

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34-7.24 (m, 10 H, 2 Ph), 6.08 (ddd, 1 H, $J_{2',3'} = 10.3$, $J_{1',3'} = J_{3',4'} = 1.8$ Hz, H-3'), 5.73 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.7$ Hz, H-2'), 5.13 (m, 1 H, H-1'), 4.65, 4.50 (2d, 2x1 H, $J_{gem} = 11.5$ Hz, CH_2Ph), 4.59, 4.52 (2d, 2x1 H, $J_{gem} = 12.2$ Hz, CH_2Ph), 4.17 (dddd, 1 H, $J_{1',4'} = 3.1$, $J_{4',5'} = 8.6$ Hz, H-4'), 3.73 (dd, 1 H, $J_{5',6'a} = 5.4$, $J_{6'a,6'b} = 10.8$ Hz, H-6'a), 3.80-3.76 (m, 2 H, H-5' y H-6'b), 3.65 (s, 3 H, CH_3 -1) y 2.19 (s, 6 H, CH_3 -3 y CH_3 -5).

^{13}C RMN (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ 145.81 (C-3), 138.43 (C-5), 131.13 (C-2'), 138.11, 137.46, 128.32, 128.19, 127.77, 127.66, 127.59 y 127.36 (2 Ph), 125.71 (C-

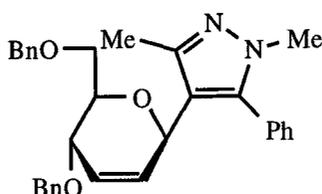
3'), 114.98 (C-4), 77.84 (C-5'), 73.26, 71.20 (2 OCH₂Ph), 70.60 (C-4'), 69.92 (C-6'), 69.86 (C-1'), 35.55 (CH₃-1), 12.18 (CH₃-3) y 9.84 (CH₃-5).

EM(AR): m/z 418.2241. Calculado para C₂₆H₃₀N₂O₃: 418.2256.

Análisis: Calculado para C₂₆H₃₀N₂O₃·0.75 H₂O: C, 72.28; H, 7.35; N, 6.48.

Encontrado: C, 72.49; H, 7.08; N, 6.50.

3.5.7.4.- 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi-β-D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-5-fenil-1,3-dimetilpirazol (67).



Rend.: 0.370 g, 77%; sirupo [a partir de **62d** (0.470 g) y metilhidrazina (0.377 g, 0.43 mL)]; $[\alpha]_D^{22} + 87.0^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); R_F (AcOEt-éter de petróleo 3:1) 0.64.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} 243 nm (ε_{mM} 9.33).

IR: ν_{max} 1605 (C=C), 1578 (Ph), 1554 cm⁻¹ (C=N pirazol).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.23 (m, 15 H, 3 Ph), 5.89 (ddd, 1 H, J_{2',3'} = 10.3, J_{1',3'} = 2.5, J_{3',4'} = 1.7 Hz, H-3'), 5.70 (ddd, 1 H, J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.7 Hz, H-2'), 4.99 (m, 1 H, H-1'), 4.61, 4.47 (2d, 2x1 H, J_{gem} = 11.5 Hz, CH₂Ph), 4.60, 4.52 (2d, 2x1 H, J_{gem} = 12.1 Hz, CH₂Ph), 4.07 (dddd, 1 H, J_{1',4'} = 2.8, J_{4',5'} = 7.5 Hz, H-4'), 3.82-3.69 (m, 3 H, H-5', H-6'a y H-6'b), 3.67 (s, 3 H, CH₃-1) y 2.29 (s, 3 H, CH₃-3).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃): δ 146.63 (C-3), 142.73 (C-5), 130.78 (C-2'), 138.35, 137.96, 129.93, 128.55, 128.48, 128.18, 128.07, 127.63, 127.52, 127.48 y

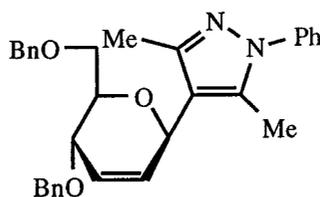
127.25 (3 Ph), 125.72 (C-3'), 115.87 (C-4), 77.43 (C-5'), 73.14, 70.91 (2 OCH₂Ph), 70.41 (C-4'), 69.89 (C-6'), 69.53 (C-1'), 36.49 (CH₃-1) y 12.53 (CH₃-3).

EM(FAB): m/z 503 (60%, [M + Na]⁺), 481 (100%, [M + H]⁺).

EM(AR): m/z 480.2409. Calculado para C₃₁H₃₂N₂O₃: 480.2413.

Análisis: Calculado para C₃₁H₃₂N₂O₃: C, 77.47; H, 6.71; N, 5.83. Encontrado: C, 77.40; H, 6.93; N, 5.82.

3.5.7.5.- 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi-β-D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-1-fenil-3,5-dimetilpirazol (68).



Rend.: 0.451 g, 94%; sirupo [a partir de **62a** (0.408 g) y fenilhidrazina (0.886 g, 0.81 mL)]; $[\alpha]_D^{23} + 88^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); R_F (AcOEt-éter de petróleo 1:4) 0.15.

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} 252 nm (ϵ_{mM} 16.11).

IR: ν_{\max} 1719, 1653 (C=C), 1597, 1505 (Ph), 1570 cm⁻¹ (C=N pirazol).

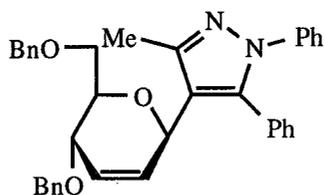
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.60-6.57 (m, 15 H, 3 Ph), 6.05 (ddd, 1 H, $J_{2',3'} = 10.3$, $J_{1',3'} = 2.4$, $J_{3',4'} = 1.9$ Hz, H-3'), 5.81 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.7$ Hz, H-2'), 5.23 (m, 1 H, H-1'), 4.67, 4.51 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 11.4$ Hz, CH₂Ph), 4.61, 4.54 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 12.3$ Hz, CH₂Ph), 4.19 (dddd, 1 H, $J_{1',4'} = 3.3$, $J_{4',5'} = 8.6$ Hz, H-4'), 3.83-3.81 (m, 1 H, H-5'), 3.82 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 2.0$, $J_{6'a,6'b} = 11.0$ Hz, H-6'b), 3.75 (dd, 1 H, $J_{5',6'a} = 5.6$ Hz, H-6'a), 2.32 (s, 3 H, CH₃-3) y 2.26 (s, 3 H, CH₃-5).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 147.63 (C-3), 138.78 (C-5), 130.39 (C-2'), 138.23, 138.16, 137.89, 129.19, 128.90, 128.23, 128.10, 127.68, 127.61, 127.64, 127.52, 127.32 y 125.17 (3 Ph), 126.09 (C-3'), 116.50 (C-4), 77.68 (C-5'), 73.18, 71.15 (2 OCH_2Ph), 70.37 (C-4'), 69.68 (C-1'), 69.65 (C-6'), 12.02 (CH_3 -3) y 10.83 (CH_3 -5).

EM(FAB): m/z 503 (90%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 481 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

EM(AR): m/z 480.2384. Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$: 480.2413.

3.5.7.6.- 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-1,5-difenil-3-metilpirazol (69).



Rend.: 0.412 g, 76%; sirupo [a partir de **62d** (0.470 g) y fenilhidrazina (0.886 g, 0.81 mL)]; $[\alpha]_D^{21} + 84^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); R_F (AcOEt-éter de petróleo 1:2) 0.10.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 256 nm (ϵ_{mM} 14.42).

IR: ν_{max} 1724 (C=C), 1599, 1505 (Ph), 1562 cm^{-1} (C=N pirazol).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.14 (m, 20 H, 4 Ph), 5.97 (ddd, 1 H, $J_{2',3'} = 10.3$, $J_{1',3'} = 2.5$, $J_{3',4'} = 1.7$ Hz, H-3'), 5.80 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.6$ Hz, H-2'), 5.11 (m, 1 H, H-1'), 4.64, 4.49 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz, CH_2Ph), 4.63, 4.55 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 12.1$ Hz, CH_2Ph), 4.15 (dddd, 1 H, $J_{1',4'} = 3.0$, $J_{4',5'} = 8.4$ Hz, H-4'), 3.86-3.72 (m, 3 H, H-5', H-6'a y H-6'b) y 2.38 (s, 3 H, CH_3); NOE (1D NOESY) contactos entre: H-1', H-2', H-5' y CH_3 -3.

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 148.60 (C-3), 141.88 (C-5), 130.14 (C-2'), 139.68, 138.32, 137.94, 130.56, 130.14, 129.64, 128.48, 128.25, 128.20, 127.64, 127.55, 127.49, 127.27, 126.02 y 124.68 (4 Ph), 126.60 (C-3'), 117.69 (C-4), 77.46 (C-5'), 73.15, 70.97 (2 OCH_2Ph), 70.38 (C-4'), 69.83 (C-6'), 69.54 (C-1') y 12.82 (CH_3 -3).

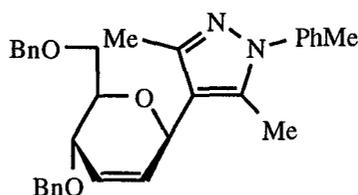
EM(FAB): m/z 565 (45%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 543 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

EM(AR): m/z 542.2547. Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$: 542.2569.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.6 \text{H}_2\text{O}$: C, 78.12; H, 6.41; N, 5.06.

Encontrado: C, 78.39; H, 6.58; N, 4.74.

3.5.7.7.- 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-3,5-dimetil-1-(p-tolil)pirazol (70).



Rend.: 0.385 g, 78%; sirupo [a partir de **62a** (0.408 g) y clorhidrato de *p*-tolilhidrazina (1.30 g)]; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 152.5^\circ$ (c 0.8, CHCl_3); R_{F} (AcOEt-éter de petróleo 1:3) 0.28.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 252 nm (ϵ_{mM} 11.0).

IR: ν_{max} 1723, 1661 (C=C), 1586, 1497 (Ph), 1568 cm^{-1} (C=N pirazol).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.30 (m, 14 H, 2 Ph y $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Me}$), 6.07 (ddd, 1 H, $J_{2',3'} = 10.3$, $J_{1',3'} = 1.6$, $J_{3',4'} = 1.5$ Hz, H-3'), 5.84 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = 1.6$, $J_{2',4'} = 1.5$ Hz, H-2'), 5.25 (m, 1 H, H-1'), 4.70, 4.54 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz, CH_2Ph),

4.64, 4.57 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 12.3$ Hz, CH_2Ph), 4.23 (dddd, 1 H, $J_{1',4'} = 2.8$, $J_{4',5'} = 8.3$ Hz, H-4'), 3.86-3.84 (m, 2 H, H-5' y H-6'b), 3.79 (dd, 1 H, $J_{5',6'a} = 5.6$, $J_{6'a,6'b} = 11.1$ Hz, H-6'a), 2.41 (s, 3 H, *p*-Me-C₆H₄), 2.31 (s, 3 H, CH₃-3) y 2.26 (s, 3 H, CH₃-5).

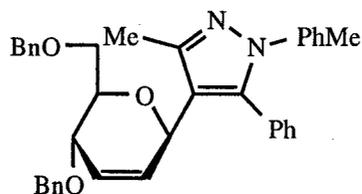
¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃): δ 147.49 (C-3), 138.27 (C-5), 130.75 (C-2'), 137.96, 137.65, 137.18, 137.04, 129.36, 128.23, 128.09, 127.67, 127.58, 127.51, 127.28 y 124.92 (2 Ph y *p*-C₆H₄-Me), 125.81 (C-3'), 116.08 (C-4), 77.70 (C-5'), 73.16, 71.12 (2 OCH₂Ph), 70.45 (C-4'), 69.84 (C-1'), 69.74 (C-6'), 20.89 (*p*-Me-C₆H₄), 12.27 (CH₃-3) y 10.78 (CH₃-5).

EM(FAB): m/z 517 (60%, [M + Na]⁺), 495 (20%, [M + H]⁺), 413 (100%, [M - 81]).

EM(AR): m/z 494.2566. Calculado para C₃₂H₃₄N₂O₃: 494.2569.

Análisis: Calculado para C₃₂H₃₄N₂O₃: C, 77.70; H, 6.93; N, 5.66. Encontrado: C, 7.62; H, 6.96; N, 5.43.

3.5.7.8.- 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(*p*-tolil)pirazol (71).



Rend.: 0.417 g, 75%; sirupo [a partir de **62d** (0.470 g) y clorhidrato de *p*-tolilhidrazina (1.30 g)]; $[\alpha]_D^{21} + 89^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); R_F (AcOEt-éter de petróleo 1:4) 0.18.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} 239, 254 nm (ϵ_{mM} 18.67, 18.05).

IR: ν_{\max} 1723 (C=C), 1609, 1497 (Ph), 1587 cm^{-1} (C=N pirazol).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.03 (m, 19 H, 3 Ph y $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Me}$), 5.96 (ddd, 1 H, $J_{2',3'} = 10.3$, $J_{1',3'} = 2.6$, $J_{3',4'} = 1.7$ Hz, H-3'), 5.79 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = 1.6$, $J_{2',4'} = 1.7$ Hz, H-2'), 5.10 (m, 1 H, H-1'), 4.63, 4.49 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz, CH_2Ph), 4.62, 4.55 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 12.1$ Hz, CH_2Ph), 4.13 (dddd, 1 H, $J_{1',4'} = 3.0$, $J_{4',5'} = 8.6$ Hz, H-4'), 3.83-3.71 (m, 3 H, H-5', H-6'a y H-6'b), 2.37 (s, 3 H, $p\text{-Me-C}_6\text{H}_4$) y 2.29 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-3}$).

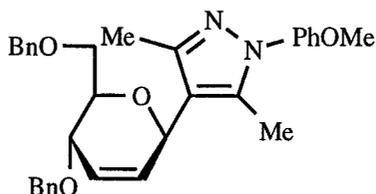
^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 148.36 (C-3), 141.98 (C-5), 130.64 (C-2'), 138.41, 138.03, 137.16, 136.61, 130.23, 129.70, 129.16, 128.28, 128.16, 128.13, 127.72, 127.63, 127.57, 127.35 y 124.64 (3 Ph y $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Me}$), 126.10 (C-3'), 117.45 (C-4), 77.54 (C-5'), 73.23, 71.05 (2 OCH_2Ph), 70.47 (C-4'), 69.92 (C-6'), 69.61 (C-1'), 20.87 ($p\text{-Me-C}_6\text{H}_4$) y 12.83 ($\text{CH}_3\text{-3}$).

EM(FAB): m/z 579 (70%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 557 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

EM(AR): m/z 556.2724. Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$: 556.2726.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 79.83; H, 6.52; N, 5.03. Encontrado: C, 79.62; H, 6.57; N, 4.83.

3.5.7.9.- 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-3,5-dimetil-1-(p-metoxifenil)pirazol (72).



Rend.: 0.367 g, 72%; sirupo [a partir de **62a** (0.408 g) y clorhidrato de *p*-metoxifenilhidrazina (1.43 g)]; $[\alpha]_D^{22} + 111^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); R_F (AcOEt-éter de petróleo 1:4)

0.15.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 251 nm (ϵ_{mM} 18.19).

IR: ν_{max} 1721 (C=C), 1607, 1589 y 1518 (Ph), 1570 cm^{-1} (C=N pirazol).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.37-6.95 (m, 14 H, 2 Ph y *p*- C_6H_4 -OMe), 6.06 (ddd, 1 H, $J_{2',3'} = 10.3$, $J_{1',3'} = 1.9$, $J_{3',4'} = 1.5$ Hz, H-3'), 5.83 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.7$ Hz, H-2'), 5.24 (m, 1 H, H-1'), 4.69, 4.53 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz, CH_2Ph), 4.64, 4.56 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 12.3$ Hz, CH_2Ph), 4.21 (dddd, 1 H, $J_{1',4'} = 3.0$, $J_{4',5'} = 8.4$ Hz, H-4'), 3.86-3.81 (m, 2 H, H-5' y H-6'b), 3.78 (dd, 1 H, $J_{5',6'a} = 5.7$, $J_{6'a,6'b} = 11.1$ Hz, H-6'a), 3.85 (s, 3 H, *p*-MeO- C_6H_4), 2.30 (s, 3 H, CH_3 -3) y 2.23 (s, 3 H, CH_3 -5).

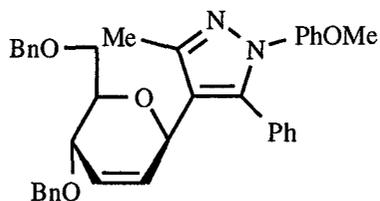
^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 147.42 (C-3), 138.37 (C-5), 130.89 (C-2'), 158.83, 138.05, 137.89, 132.77, 128.35, 128.21, 127.79, 127.70, 127.62, 127.41, 126.64 y 113.38 (2 Ph y *p*- C_6H_4 -OMe), 125.87 (C-3'), 116.12 (C-4), 77.78 (C-5'), 73.26, 71.24 (2 OCH_2Ph), 70.55 (C-4'), 69.96 (C-1'), 69.83 (C-6'), 55.44 (OMe), 12.38 (CH_3 -3) y 10.89 (CH_3 -5).

EM(FAB): m/z 533 (80%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 511 (85%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

EM(AR): m/z 510.2524. Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$: 510.2518.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 75.27; H, 6.71; N, 5.45. Encontrado: C, 75.43; H, 6.79; N, 5.45.

3.5.7.10.- 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(p-metoxifenil)pirazol (73).



Rend.: 0.406 g, 71%; sirupo [a partir de **62d** (0.470 g) y clorhidrato de *p*-metoxifenilhidrazina (1.43 g); $[\alpha]_D^{23} + 80^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); R_F (AcOEt-éter de petróleo 1:4)

0.14.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 240 nm (ϵ_{mM} 26.28).

IR: ν_{max} 1719 (C=C), 1516 (Ph), 1578 cm^{-1} (C=N pirazol).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.36-6.75 (m, 19 H, 3 Ph y *p*- C_6H_4 -OMe), 5.96 (ddd, 1 H, $J_{2',3'} = 10.3$, $J_{1',3'} = J_{3',4'} = 1.7$ Hz, H-3'), 5.80 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.7$ Hz, H-2'), 5.10 (m, 1 H, H-1'), 4.63, 4.49 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz, CH_2Ph), 4.62, 4.55 (2d, 2x1 H, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, CH_2Ph), 4.13 (dddd, 1 H, $J_{1',4'} = 2.9$, $J_{4',5'} = 8.4$ Hz, H-4'), 3.84-3.73 (m, 3 H, H-5', H-6'a y H-6'b), 3.76 (s, 3 H, OMe) y 2.36 (s, 3 H, CH_3 -3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 148.23 (C-3), 141.97 (C-5), 130.71 (C-2'), 158.20, 138.40, 138.01, 133.04, 130.23, 129.72, 128.28, 128.20, 128.16, 128.10, 127.72, 127.62, 127.57, 127.34, 126.19 y 113.74 (3 Ph y *p*- C_6H_4 -OMe), 126.02 (C-3'), 117.12 (C-4), 77.52 (C-5'), 73.21, 71.03 (2 OCH_2Ph), 70.47 (C-4'), 69.91 (C-6'), 69.66 (C-1'), 55.27 (OMe) y 12.87 (CH_3 -3).

EM(FAB): m/z 595 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 573 (80%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

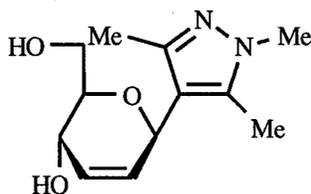
EM(AR): m/z 572.2676. Calculado para $C_{37}H_{36}N_2O_4$: 572.2675.

Análisis: Calculado para $C_{37}H_{36}N_2O_4$: C, 77.60; H, 6.34; N, 4.89. Encontrado: C, 77.59; H, 6.56; N, 4.76.

3.5.8. Reacción de desbencilación de 4-(4',6'-di-*O*-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-1,3,5-trimetilpirazol.

A través de una disolución de 4-(4',6'-di-*O*-acetil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-1,3,5-trimetilpirazol (0.230 g, 0.55 mmol) en éter etílico (10 mL) a -50°C se burbujea amoníaco anhidro (que a esa temperatura, va licuando) durante 10 min. (aproximadamente 10 mL) y se adicionan finas porciones de Na hasta aparición del color azul. Se añade a continuación etanol absoluto (10 mL) y se deja evaporar el amoníaco a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutraliza con resina IRA-120 (H^+). El disolvente se evapora a sequedad y la resina se lava con H_2O y también se evapora. Las dos fracciones se c.c.f. (acetona- CH_2Cl_2 2:1) y se reúnen para una posterior purificación por cromatografía en columna usando el eluyente anterior. Se obtiene así el producto esperado con un rendimiento del 80%.

3.5.8.1.- 4-(2',3'-Didesoxi- β -D-eritro-hexapiranosil)-1,3,5-trimetilpirazol (74).



Rend. : 0.105 g, 80%, sólido blanquecino.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 221.0 nm (ϵ_{mM} 11.19).

IR: ν_{max} 3240 (OH), 1611 (C=C), 1551 cm^{-1} (C=N pirazol).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 5.87 (ddd, 1 H, $J_{2,3'} = 10.2$, $J_{1',3'} = J_{3',4'} = 2.0$ Hz, H-3'), 5.68 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = J_{2',4'} = 1.6$ Hz, H-2'), 5.10 (m, 1 H, H-1'), 4.27 (ddd, 1 H, $J_{4',5'} = 8.6$ Hz, $J_{1',4'} = 3.0$ Hz, H-4'), 3.87 (dd, 1 H, $J_{5',6'a} = 4.2$ Hz, $J_{6'a,6'b} = 11.6$ Hz, H-6'a), 3.80 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 5.5$ Hz, $J_{6'b,6'a} = 11.6$ Hz, H-6'b), 3.66 (s, 3 H, CH_3 -1), 3.51 (dt, 1 H, $J_{4',5'} = 8.8$ Hz, $J_{5',6'a} = J_{5',6'b} = 4.5$ Hz, H-5') y 2.16, 2.18 (2s, 6 H, CH_3 -3 y CH_3 -5).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 146.0 (C-3), 137.7 (C-5), 130.4 (C-2'), 129.0 (C-3'), 114.7 (C-4), 79.42 (C-5'), 69.60 (C-1'), 64.43 (C-4'), 63.26 (C-6'), 35.59 (CH_3 -1), 12.09 (CH_3 -3) y 9.78 (CH_3 -5).

EM(IQ): m/z 239 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

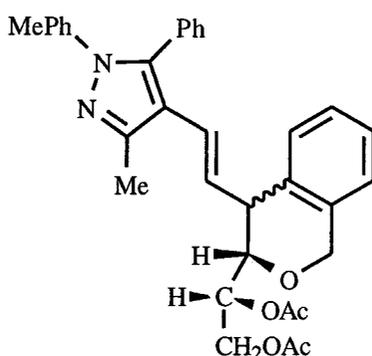
EM(AR): m/z 239.138814. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$: 239.139568.

3.5.9. Acetólisis de 4-(4',6'-Di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(p-tolil)pirazol.

Una disolución fría de H_2SO_4 concentrado (0.27 mL), HOAc glacial (2.0 mL) y Ac_2O (4.75 mL) se añadió sobre una disolución en baño de hielo y con agitación de 4-(4',6'-di-O-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(p-tolil)pirazol (0.200 g, 0.36 mmol) y una mezcla de HOAc glacial (2.0 mL) y Ac_2O (4.75 mL). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación y en baño de hielo durante 2 h y se dejó en el frigorífico una noche. Al día siguiente (transcurridas 18 h desde el inicio de la reacción) se comprobó que había finalizado por c.c.f. (AcOEt-éter de petróleo 1:4 y 1:3). La mezcla de reacción se volcó sobre hielo y se agitó durante 3.5 h, y se extrajo con AcOEt (4 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con NaHCO_3 hasta pH = 7 (2x50 mL) y con H_2O (2 x 50 mL), después se secaron con MgSO_4 y la evaporación del disolvente orgánico dió un sirupo que se purificó por cromatografía en capa fina

preparativa (AcOEt-éter de petróleo 1:3). Las dos fracciones principales se estudiaron en orden decreciente de movilidad cromatográfica: **A** (58.3 mg) y **B** (30.0 mg).

Fracción **A** consiste en una mezcla de dos epímeros en la proporción 2.5:1 formulados tentativamente como **4R-** y **4S-**{**E-2-[5-fenil-1-(p-tolil)pirazol-4-il]vinil**}-**3S-(D-glicero-1,2-diacetoxietil)-3,4-dihidro-1H-benzo[*c*]pirano** (**75**).



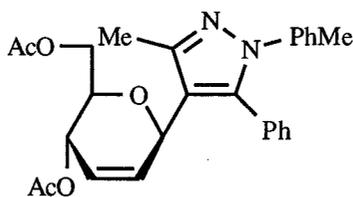
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): Isómero mayoritario: δ 7.40-6.98 (m, Ph, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Me}$, y $\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$ de benzo[*c*]pirano), 6.17 (d, 1 H, $J_{1,2'} = 16.1$ Hz, H-1'), 5.91 (dd, 1 H, $J_{2,3'} = 9.5$ Hz, H-2'), 5.04 (ddd, 1 H, $J_{4',5'} = 9.7$, $J_{5',6'a} = 2.3$, $J_{5',6'b} = 4.3$ Hz, H-5'), 4.90, 4.81 (2d, 2 x 1 H, $J_{\text{gem}} = 15.0$ Hz, CH_2Ph), 4.59 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 12.3$ Hz, H-6'a), 4.30 (dd, 1 H, H-6'b), 3.94 (dd, 1 H, $J_{3',4'} = 2.7$, $J_{4',5'} = 9.7$ Hz, H-4'), 3.42 (dd, 1 H, H-3'), 2.38 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-3}$), 2.28 (s, 3 H, $p\text{-Me-C}_6\text{H}_4$), 2.05 (s, 3 H, AcO-5') y 1.92 (s, 3 H, AcO-6'). Isómero minoritario: δ 7.40-6.98 (m, Ph, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Me}$ y $\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$ de benzo[*c*]pirano), 6.47 (d, 1 H, $J_{1,2'} = 16.1$ Hz, H-1'), 5.68 (dd, 1 H, $J_{2,3'} = 8.6$ Hz, H-2'), 5.45 (ddd, 1 H, $J_{4',5'} = J_{5',6'a} = 3.0$, $J_{5',6'b} = 12.6$ Hz, H-5'), 4.55 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 12.3$ Hz, H-6'a), 4.31-4.26 (m, 1 H, H-6'b), 3.77 (dd, 1 H, $J_{3',4'} = 10.2$, $J_{4',5'} = 2.8$ Hz, H-4'), 3.65 (dd, 1 H, H-3'), 2.41 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-3}$), 2.30 (s, 3 H, $p\text{-Me-C}_6\text{H}_4$), 2.09 (s, 3 H, AcO-5') y 1.98 (s, 3 H, AcO-6').

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): Isómero mayoritario: δ 170.7 y 169.4 (2 C=O de éster), 147.2 (C-3), 140.6 (C-5), 128.3 (C-2'), 138-124 (Ph y 2 C_6H_4), 122.3 (C-1'), 116.8 (C-4), 74.7 (C-4'), 71.1 (C-5'), 68.7 (OCH_2Ph), 62.5 (C-6'), 44.2 (C-3'), 20.9 (*p*-Me- C_6H_4), 20.7 (2 MeCOO) y 14.1 (CH_3 -3). Isómero minoritario: δ 170.6 y 170.2 (2 C=O de éster), 147.3 (C-3), 140.8 (C-5), 127.9 (asignado tentativamente para C-2'), 138-124 (Ph y 2 C_6H_4), 122.5 (asignado tentativamente para C-1'), 116.7 (C-4), 78.8 (C-4'), 72.2 (C-5'), 68.4 (OCH_2Ph), 62.2 (C-6'), 44.9 (C-3') y 21.0 (*p*-Me- C_6H_4).

EM(FAB): m/z 573 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 551 (84%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

EMAR(FAB): m/z 573.2326 (54%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$). Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{Na}$: 573.2365; y 551.2587 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$). Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}$: 551.2546.

Fracción **B** el componente mayoritario se formuló tentativamente como **4-(4',6'-di-O-acetil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(*p*-tolil)pirazol (76)** (Rend.:10% a partir de **71**, por ^1H RMN).



^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.38-6.99 (m, 9 H, Ph y *p*- C_6H_4 -Me), 5.88 (ddd, 1 H, $J_{2',3'} = 10.3$, $J_{1',3'} = J_{3',4'} = 1.7$ Hz, H-3'), 5.80 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = 2.7$, $J_{2',4'} = 1.9$ Hz, H-2'), 5.40 (dddd, 1 H, $J_{1',4'} = 3.3$, $J_{4',5'} = 8.9$ Hz, H-4'), 5.13 (ddd, 1 H, H-1'), 4.27 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 12.1$ Hz, H-6'a), 4.20 (dd, 1 H, H-6'b), 3.86 (ddd, 1 H, $J_{5',6'a} = 2.4$, $J_{5',6'b} = 5.6$ Hz, H-5'), 2.38 (s, 3 H, CH_3 -3), 2.29 (s, 3 H, *p*-Me- C_6H_4), 2.12 (s, 3 H, AcO-4') y 2.09 (s, 3 H, AcO-6').

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 170.86 y 170.29 (2 $\text{C}=\text{O}$ de éster), 148.41 (C-3), 142.09 (C-5), 131.94 (C-3'), 137.33, 136.77, 130.26, 129.27, 128.54, 128.45, 128.32, 128.25 y 124.70 (Ph y $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Me}$), 125.11 (C-2'), 116.72 (C-4), 74.71 (C-5'), 69.92 (C-1'), 65.32 (C-4'), 63.63 (C-6'), 21.00 (CH_3 de acetato), 20.95 ($p\text{-Me-C}_6\text{H}_4$), 20.81 (CH_3 de acetato) y 12.93 ($\text{CH}_3\text{-3}$).

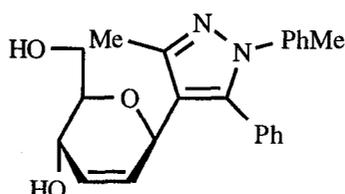
EM(FAB): m/z 461 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 483 (62%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

EMAR(FAB): m/z 483.1889 (13%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$). Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{Na}$: 483.1895; y 461.2071 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$). Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}$: 461.2076.

3.5.10. Metanólisis de 4-(4',6'-di-*O*-acetil-2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(*p*-tolil)pirazol.

A una solución de la Fracción **B** (26 mg) en MeOH superseco (2.1 mL) se le añadió NaOMe 1M (0.1 mL), y la mezcla se dejó a temperatura ambiente con agitación durante 1.5 horas hasta total desaparición del producto de partida por c.c.f. (1:3 AcOEt-éter de petróleo). Después se neutralizó con resina Amberlita IRA-120 (H^+) y el disolvente se evaporó a sequedad dando un sirupo de peso 17 mg cuyo componente principal se formuló de forma tentativa como 4-(2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(*p*-tolil)pirazol (aproximadamente constituye el 25% de la mezcla, por ^1H RMN).

3.5.10.1.- 4-(2',3'-didesoxi- β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(*p*-tolil)pirazol (77).



^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$): δ 7.41-7.01 (m, 9 H, Ph y $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Me}$), 5.96 (ddd, 1 H, $J_{2',3'} = 10.5$, $J_{1',3'} = 2.2$, $J_{3',4'} = 2.0$ Hz, H-3'), 5.71 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = 1.8$, $J_{2',4'} = 1.9$ Hz, H-2'), 5.11 (ddd, 1 H, $J_{1',4'} = 3.0$ Hz, H-1'), 4.46 (dddd, 1 H, $J_{4',5'} = 8.7$ Hz, H-4'), 4.30-4.26 (m, 1 H, H-5'), 4.17 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 10.1$, $J_{5',6'a} = 5.3$ Hz, H-6'a), 3.78 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 3.2$ Hz, H-6'b), 2.46 (s, 3 H, $p\text{-Me-C}_6\text{H}_4$) y 2.27 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-3}$).

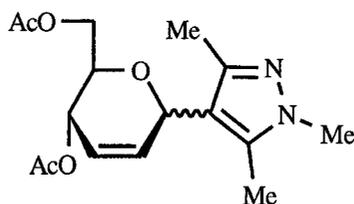
^{13}C RMN (125.7 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$): δ 149.84 (C-3), 142.51 (C-5), 131.27 (C-3'), 130.5-124.5 (Ph y $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Me}$), 127.91 (C-2'), 117.23 (C-4), 76.01 (C-5'), 72.93 (C-6'), 69.61 (C-1'), 66.63 (C-4'), 20.97 ($p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Me}$) y 12.82 ($\text{CH}_3\text{-3}$).

EMAR(ICD): m/z 377.1845 (100%, $[\text{M} + 1]^+$). Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}$: 377.1865; y 376.1805 (53.9%, $[\text{M}]^+$). Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: 376.1787.

3.5.11. Preparación de 4-(4',6'-di-*O*-acetil-2',3'-didesoxi- α -D- y β -D-*eritro*-hex-2'-enopiranosil)-1,3,5-trimetilpirazoles.

A una disolución de 3-(4',6'-di-*O*-acetil-2',3'-didesoxi- α -D- y β -D-*eritro*-hex-2'-enopiranosil)-2,4-pentanodiona (0.95 g, 3.04 mmol) en etanol (10 mL), se añade gradualmente metilhidrazina (24.9 mmol). La solución resultante se mantiene a temperatura ambiente con agitación aproximadamente 5 min. Por c.c.f. (éter etílico-éter de petróleo 6:1) se observa la total conversión del producto de partida en un solo producto. La evaporación del disolvente y posterior purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter etílico-éter de petróleo 8:1) proporciona los 4-(4',6'-di-*O*-acetil-2',3'-didesoxi- α -D- y β -D-*eritro*-hex-2'-enopiranosil)-1,3,5-trimetilpirazoles.

3.5.11.1.- 4-(4',6'-di-O-acetil-2',3'-didesoxi- α -D- y β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-1,3,5-trimetilpirazoles (78).



Rend.: 0.452 g, 46%; sirupo; R_F (éter etílico-éter de petróleo 6:1) 0.20.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 225.0 nm (ϵ_{mM} 12.81).

IR: ν_{max} 1723, 1661 (C=C), 1586, 1497 (Ph), 1568 cm^{-1} (C=N pirazol).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6.01 (ddd, 1 H, $J_{2',3'} = 10.3$, $J_{1',3'} = 2.6$, $J_{3',4'} = 1.1$ Hz, H-3'), 5.91 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = 2.3$, $J_{2',4'} = 3.8$ Hz, H-2'), 5.17 (m, 1 H, H-1'), 5.11 (m, 1 H, $J_{1',4'} = 4.8$, $J_{4',5'} = 7.1$ Hz, H-4'), 4.35 (dd, 1 H, $J_{5',6'a} = 6.9$, $J_{6'a,6'b} = 11.9$ Hz, H-6'a), 4.01 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 3.9$ Hz, H-6'b), 3.95 (ddd, 1 H, $J_{4',5'} = J_{5',6'a} = 6.9$, $J_{5',6'b} = 4.4$ Hz, H-5'), 3.65 (s, 3 H, CH_3 -1), 2.18, 2.21 (2s, 6 H, CH_3 -3 y CH_3 -5) y 2.04, 2.02 (2s, 6 H, CH_3 de acetato).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 170.7, 170.4 (C=O de éster), 146.5 (C-3), 138.2 (C-5), 133.2 (C-3'), 122.9 (C-2'), 112.9 (C-4), 70.92 (C-5'), 65.79 (C-1'), 64.62 (C-4'), 62.06 (C-6'), 35.69 (CH_3 -1), 20.92, 20.72 (CH_3 de acetato), 12.55 (CH_3 -3) y 9.96 (CH_3 -5).

EM(Cl): m/z 323 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 61 (90%, $[\text{M} - 261]$), 203 (55%, $[\text{M} - 2\text{CH}_3\text{COO} + \text{H}]$), 263 (45%, $[\text{M} - \text{CH}_3\text{COO}]$).

EM(AR): m/z 323.159493. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$: 323.160697.

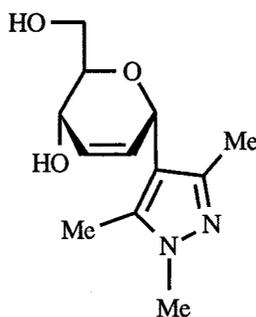
Análisis: Calculado para $C_{16}H_{22}N_2O_5 \cdot 0.9 H_2O$: C, 56.76; H, 7.08; N, 8.27.

Encontrado: C, 56.44; H, 6.49; N, 7.95.

3.5.12. Obtención de 4-(2',3'-didesoxi- α -D- y β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-1,3,5-trimetilpirazoles.

A una disolución de 4-(4',6'-di-O-acetil-2',3'-didesoxi- α -D- y β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-1,3,5-trimetilpirazol (0.345 g, 1.07 mmol) en Metanol (2 mL) se añade gota a gota NaOMe (1 M, 0.2 mL) hasta pH básico según papel indicador. La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, se neutraliza con Amberlita IRA-120 (H^+) y se evapora a vacío hasta sequedad dando un residuo que se caracteriza sin purificar. Se obtiene así el producto desacetilado de configuración α en una proporción del 59%.

3.5.12.1.- 4-(2',3'-didesoxi- α -D- y β -D-eritro-hex-2'-enopiranosil)-1,3,5-trimetilpirazoles (74 α).



Rend.: 0.248 g, 97%; sirupo; R_F (acetona- CH_2Cl_2 1:2) 0.15.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 228.0 nm (ϵ_{mM} 13.71).

IR: ν_{max} 3499, 3194 (OH), 1726, 1663 (C=C), 1586 cm^{-1} (C=N pirazol).

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.89 (ddd, 1 H, $J_{2',3'} = 10.3$, $J_{1',3'} = 2.9$, $J_{3',4'} = 1.5$ Hz, H-3'), 5.94 (ddd, 1 H, $J_{1',2'} = J_{2',4'} = 2.0$ Hz, H-2'), 5.13 (m, 1 H, H-1'), 4.18

(m, 1 H, H-4'), 3.62-3.69 (m, H-6'a y H-6'b), 3.46 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 7.6$ Hz, H-5'), 3.63 (s, 3 H, CH_3 -1) y 2.18, 2.22 (2s, 6 H, CH_3 -3 y CH_3 -5).

^{13}C RMN (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ 146.5 (C-3), 138.3 (C-5), 129.5 (C-3'), 128.6 (C-2'), 113.30 (C-4), 72.85 (C-5'), 66.93 (C-1'), 63.72 (C-4'), 62.34 (C-6'), 35.25 (CH_3 -1), 12.44 (CH_3 -3) y 10.03 (CH_3 -5).

EM(IQ): m/z 239 (100%, $[M + H]^+$), 179 (65%, $[M - 59]$), 111 (60%, $[M - 127]$), 221 (45%, $[M - OH]$).

EM(AR): m/z 239.138027. Calculado para $C_{12}H_{19}N_2O_3$: 239.139568.

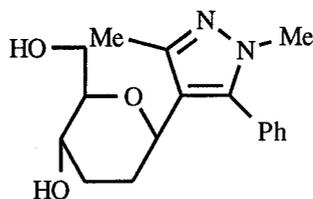
Análisis: Calculado para $C_{12}H_{18}N_2O_3 \cdot 0.5 H_2O$: C, 58.28; H, 7.74; N, 11.33.

Encontrado: C, 58.40; H, 7.40; N, 11.15.

3.5.13. Hidrogenación catalítica de 4-(4',6'-di-*O*-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-*eritro*-hex-2'-enopiranosil)pirazoles.

A través de una suspensión del correspondiente 4-(4',6'-di-*O*-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-*eritro*-hex-2'-enopiranosil)pirazol (1 mmol) y $Pd(OH)_2 \cdot C$ (20%, 0.76 g) a temperatura ambiente, se burbujea H_2 a presión atmosférica durante 5 min. La mezcla de reacción se mantiene con agitación, bajo atmósfera de H_2 y a temperatura ambiente durante 24 horas controlando por c.c.f. (AcOEt-éter de petróleo 1:2). Seguidamente el catalizador se filtra sobre celita, se lava con MeOH y se concentra a sequedad. De esta manera se obtienen los compuestos que a continuación se detallan, los cuales se caracterizan sin purificar. Sólo el residuo resultante para el derivado de 4-(4',6'-di-*O*-bencil-2',3'-didesoxi- β -D-*eritro*-hex-2'-enopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(*p*-metoxifenil)pirazol, se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt-éter de petróleo 1:4-1:2).

3.5.13.1.- 4-(2',3'-Didesoxi-β-D-eritro-hexopiranosil)-5-fenil-1,3-dimetilpirazol (79).



Rend.: 0.175 g, 58%, sirupo; $[\alpha]_D^{23} + 29.0^\circ$ (*c* 1.0, CHCl_3); R_F (AcOEt-éter de petróleo 1:4) 0.0.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 246 nm (ϵ_{mM} 4.55).

IR: ν_{max} 3336 (OH), 1503 (Ph), 1553 cm^{-1} (C=N pirazol).

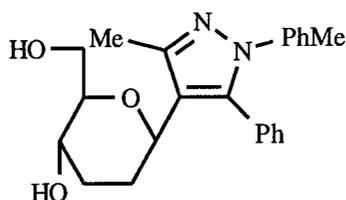
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.48-7.25 (m, 5 H, Ph), 4.23 (dd, 1 H, $J_{1',2'\text{ax}} = 11.6$, $J_{1',2'\text{eq}} = 2.3$ Hz, H-1'), 3.77 (dd, 1 H, $J_{5',6'\text{a}} = 4.5$, $J_{6'\text{a},6'\text{b}} = 11.5$ Hz, H-6'a), 3.73 (dd, 1 H, $J_{5',6'\text{b}} = 4.7$ Hz, H-6'b), 3.61 (s, 3 H, CH_3 -1), 3.52 (ddd, 1 H, $J_{3'\text{ax},4'} = J_{4',5'} = 9.2$, $J_{3'\text{eq},4'} = 4.7$ Hz, H-4'), 3.19 (ddd, 1 H, H-5'), 2.34 (s, 3 H, CH_3 -3), 2.06 (dddd, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.7$, $J_{2'\text{ax},3'\text{eq}} = 3.8$, $J_{2'\text{eq},3'\text{eq}} = 6.5$ Hz, H-3'eq), 1.83 (dddd, 1 H, $J_{\text{gem}} = 13.7$, $J_{2'\text{ax},3'\text{ax}} = 11.7$ Hz, H-2'ax), 1.68 (dddd, 1 H, $J_{2'\text{eq},3'\text{ax}} = 4.0$ Hz, H-2'eq) y 1.47 (dddd, 1 H, H-3'ax).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 145.60 (C-3), 141.90 (C-5), 130.32, 129.91, 128.78, 128.72, 128.47 y 128.21 (Ph), 117.45 (C-4), 81.43 (C-5'), 72.69 (C-1'), 67.25 (C-4'), 63.41 (C-6'), 36.45 (CH_3 -1), 32.84 (C-3'), 30.97 (C-2') y 13.02 (CH_3 -3).

EM(FAB): *m/z* 325 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 303 (19%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

EM(AR): *m/z* 302.1633. Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: 302.1630.

3.5.13.2.- 4-(2',3'-Didesoxi- β -D-eritro-hexopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(*p*-tolil)pirazol (80).



Rend.: 0.192 g, 51%, sirupo; $[\alpha]_D^{23} + 24.0^\circ$ (*c* 1.0, CHCl_3); R_F (AcOEt-éter de petróleo 1:4) 0.0.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 242, 254 nm (ϵ_{mM} 10.79, 11.10).

IR: ν_{max} 3420, 3178 (OH), 1611, 1518, 1493 (Ph), 1588 cm^{-1} (C=N pirazol).

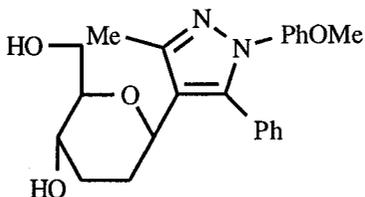
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.37-6.97 (m, 9 H, Ph y *p*- C_6H_4 -Me), 4.33 (dd, 1 H, $J_{1',2'\text{ax}} = 11.7$, $J_{1',2'\text{eq}} = 2.3$ Hz, H-1'), 3.81 (dd, 1 H, $J_{5',6'\text{a}} = 4.3$, $J_{6'\text{a},6'\text{b}} = 11.5$ Hz, H-6'a), 3.77 (dd, 1 H, $J_{5',6'\text{b}} = 4.8$ Hz, H-6'b), 3.60 (ddd, 1 H, $J_{3'\text{ax},4'} = 11.1$, $J_{3'\text{eq},4'} = 4.4$, $J_{4',5'} = 9.2$ Hz, H-4'), 3.23 (ddd, 1 H, H-5'), 2.44 (s, 3 H, CH_3 -3), 2.28 (s, 3 H, *p*-Me- C_6H_4), 2.11 (dddd, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.5$, $J_{2'\text{ax},3'\text{eq}} = 4.1$, $J_{2'\text{eq},3'\text{eq}} = 3.7$ Hz, H-3'eq), 1.96 (dddd, 1 H, $J_{\text{gem}} = 13.7$, $J_{2'\text{ax},3'\text{ax}} = 11.5$ Hz, H-2'ax), 1.77 (dddd, 1 H, $J_{2'\text{eq},3'\text{ax}} = 4.1$ Hz, H-2'eq) y 1.51 (dddd, 1 H, H-3'ax).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 147.28 (C-3), 141.09 (C-5), 137.27, 136.66, 130.46, 130.21, 129.21, 128.42, 128.29 y 124.67 (Ph y *p*- C_6H_4 -Me), 118.88 (C-4), 81.52 (C-5'), 72.70 (C-1'), 64.42 (C-4'), 63.55 (C-6'), 32.93 (C-3'), 30.96 (C-2'), 20.93 (*p*-Me- C_6H_4) y 13.39 (CH_3 -3).

EM(FAB): *m/z* 401 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 379 (25%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

EM(AR): *m/z* 378.1948. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: 378.1943.

3.5.13.3.- 4-(2',3'-Didesoxi-β-D-eritro-hexopiranosil)-5-fenil-3-metil-1-(p-metoxifenil)pirazol (81).



Rend.: 0.264 g, 67%, sirupo; $[\alpha]_D^{23} + 24.3^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); R_F (AcOEt-éter de petróleo 1:4) 0.0.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 242, 254 nm (ϵ_{mM} 13.52, 12.87).

IR: ν_{max} 3404 (OH), 1609, 1516 (Ph), 1588 cm^{-1} (C=N pirazol).

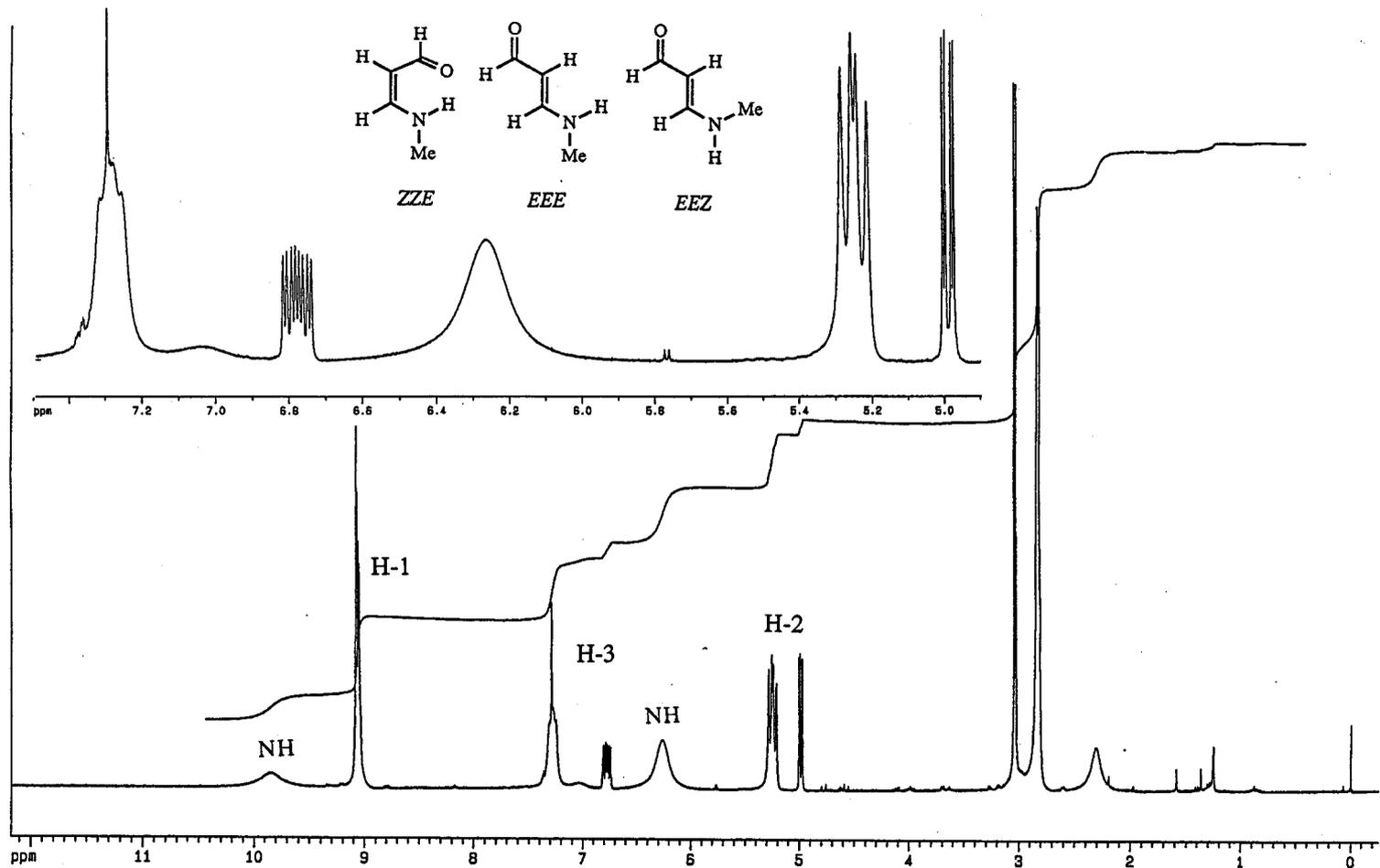
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.36-6.70 (m, 9 H, Ph y $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$), 4.33 (dd, 1 H, $J_{1',2'\text{ax}} = 11.7$, $J_{1',2'\text{eq}} = 2.3$ Hz, H-1'), 3.80 (dd, 1 H, $J_{5',6'\text{a}} = 4.4$, $J_{6'\text{a},6'\text{b}} = 11.4$ Hz, H-6'a), 3.75 (dd, 1 H, $J_{5',6'\text{b}} = 4.8$ Hz, H-6'b), 3.74 (s, 3 H, OMe), 3.56 (ddd, 1 H, $J_{3'\text{ax},4'} = 11.0$, $J_{3'\text{eq},4'} = 4.6$, $J_{4',5'} = 9.2$ Hz, H-4'), 3.22 (ddd, 1 H, H-5'), 2.43 (s, 3 H, CH_3 -3), 2.10 (dddd, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.5$, $J_{2'\text{ax},3'\text{eq}} = 3.7$, $J_{2'\text{eq},3'\text{eq}} = 4.0$ Hz, H-3'eq), 1.95 (dddd, 1 H, $J_{\text{gem}} = 13.5$, $J_{2'\text{ax},3'\text{ax}} = 11.5$ Hz, H-2'ax), 1.76 (dddd, 1 H, $J_{2'\text{eq},3'\text{ax}} = 2.7$ Hz, H-2'eq) y 1.50 (dddd, 1 H, H-3'ax).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 147.12 (C-3), 141.24 (C-5), 158.28, 132.96, 130.39, 130.22, 128.40, 128.27, 126.30, 113.83 (Ph y $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$), 118.65 (C-4), 81.56 (C-5'), 72.73 (C-1'), 67.38 (C-4'), 63.53 (C-6'), 55.34 (OMe), 32.91 (C-3'), 30.95 (C-2') y 13.27 (CH_3 -3).

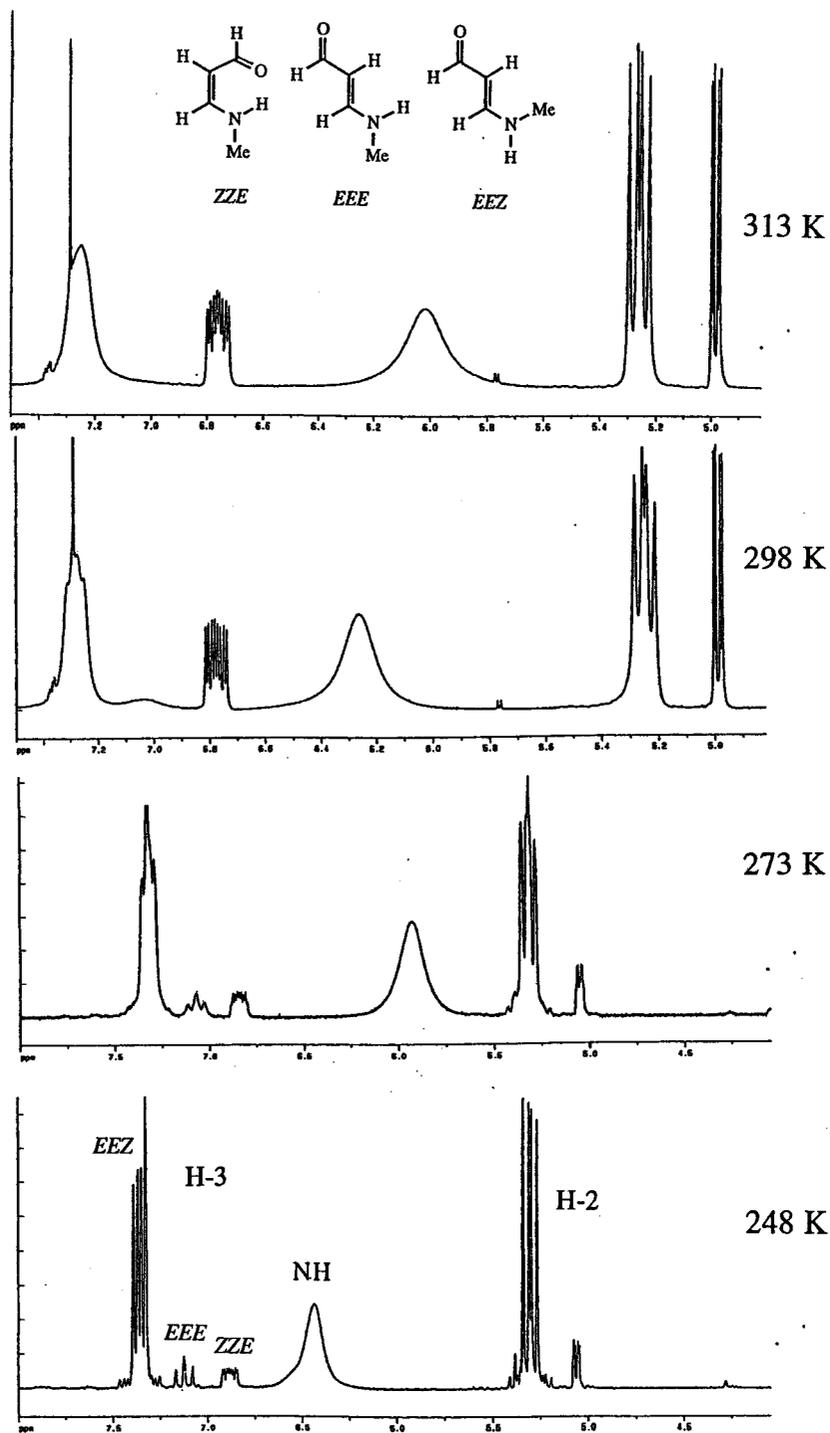
EM(FAB): m/z 417 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 395 (57%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

EM(AR): m/z 394.1897. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: 394.1893.

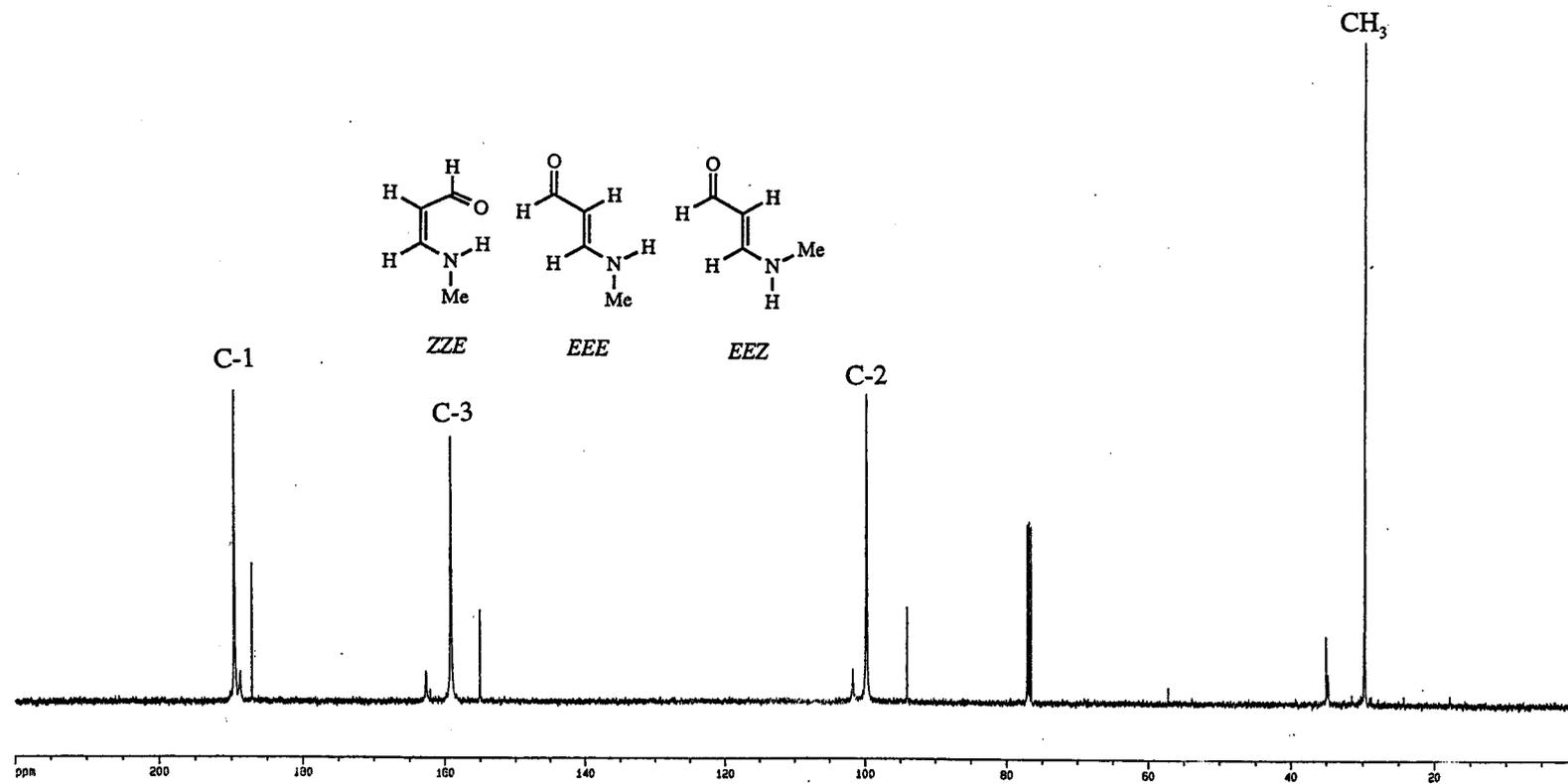
**4. ESPECTROS DE RMN
SELECCIONADOS.**



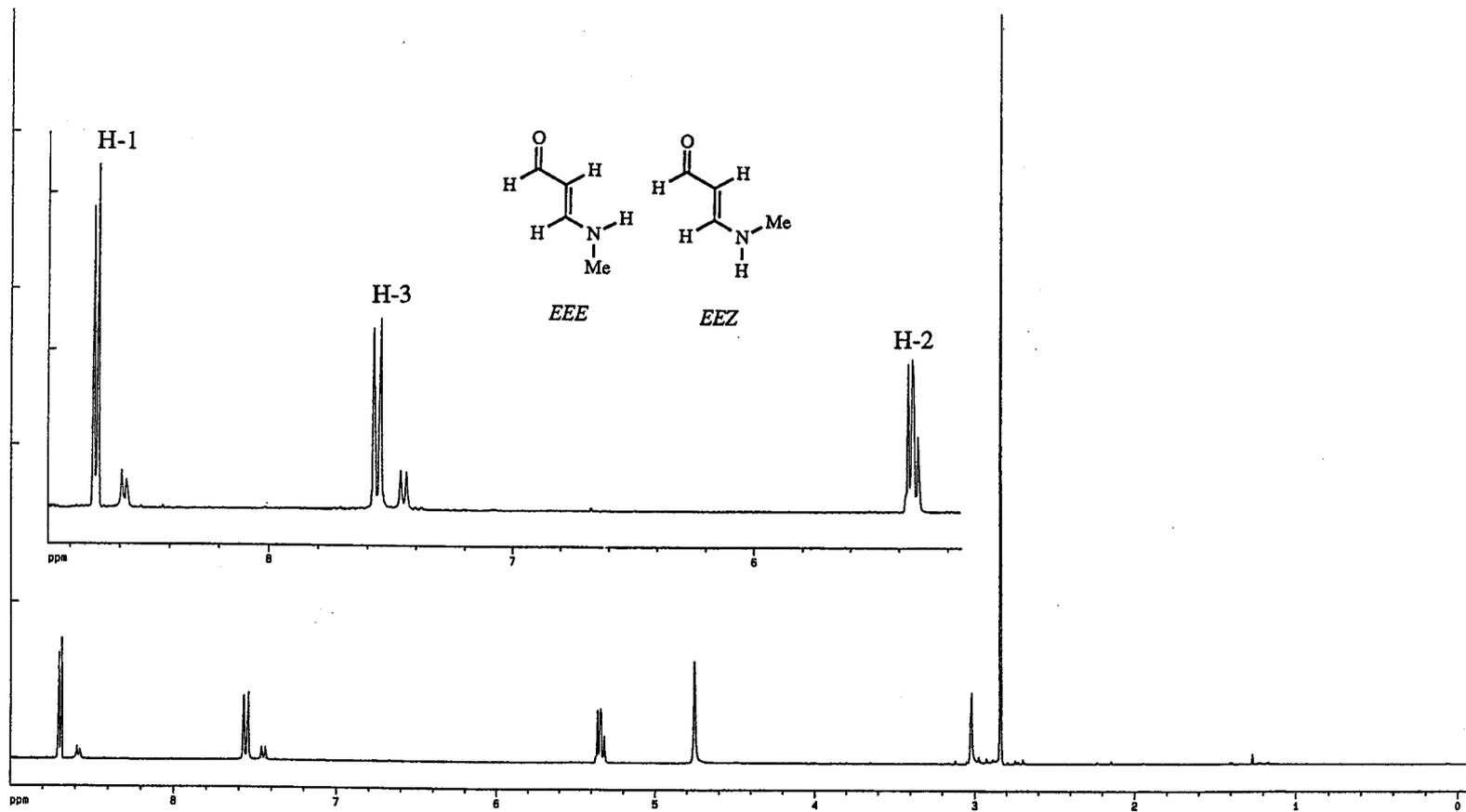
Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **17b** a 25°C .



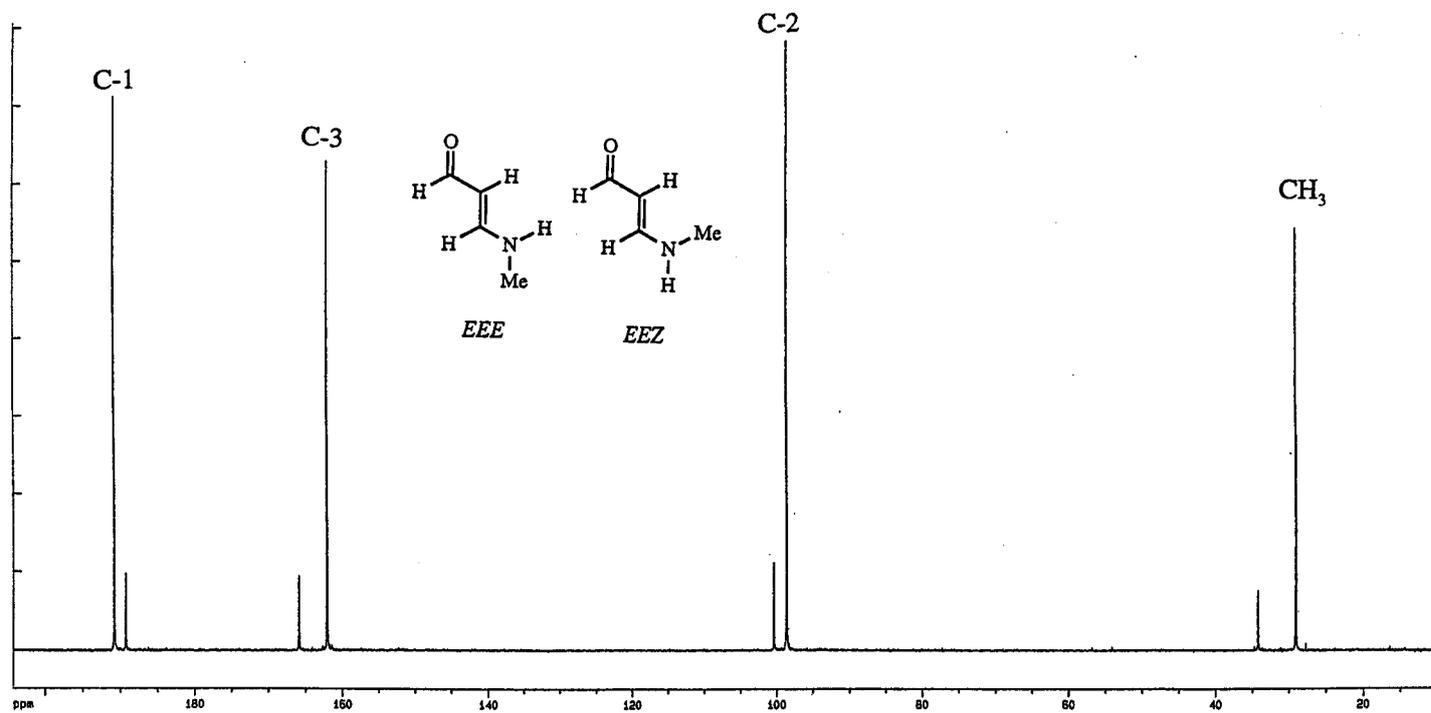
Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **17b** a diferentes temperaturas.



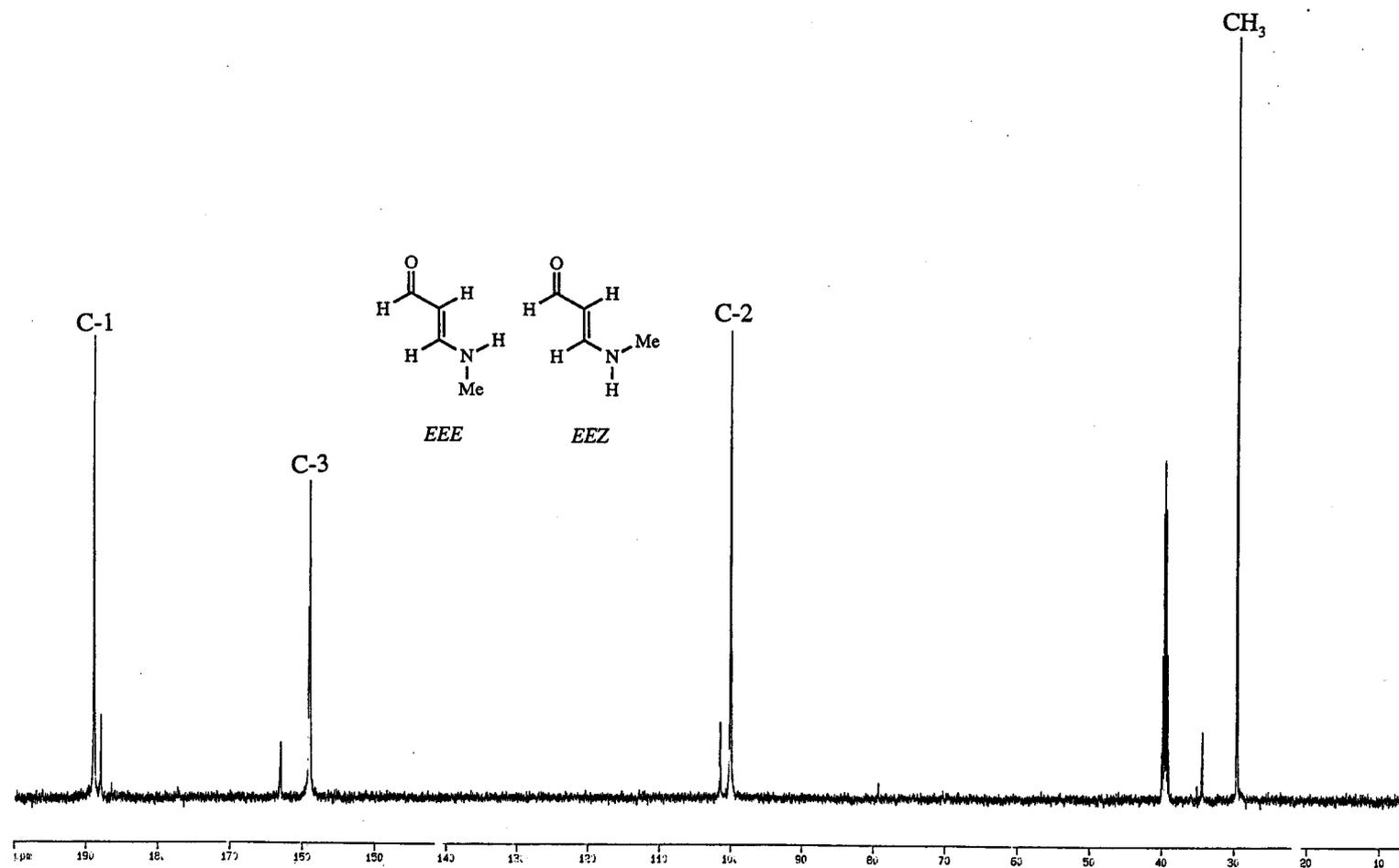
Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto 17b.



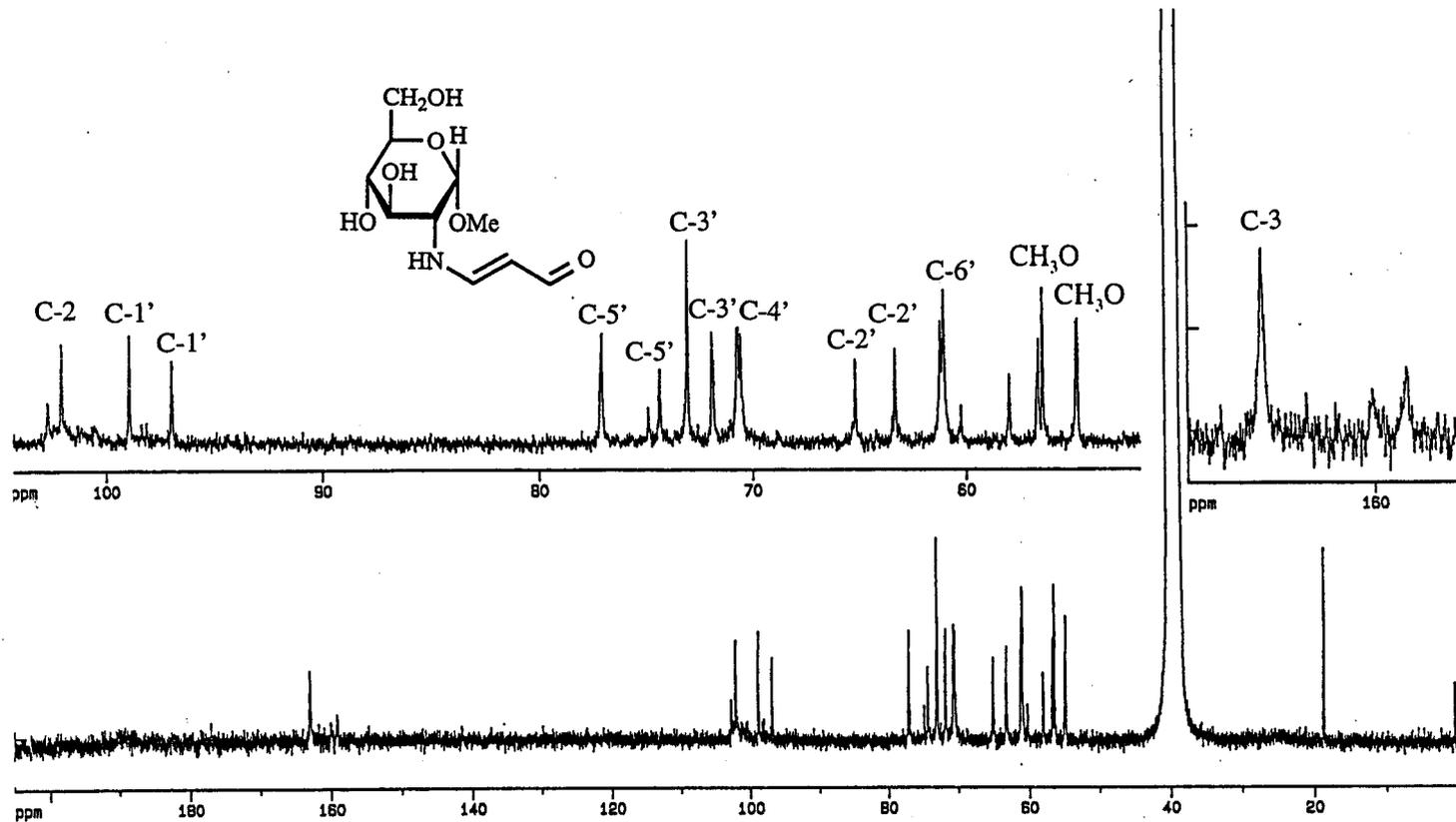
Espectro de ^1H RMN (500 MHz, D_2O) del compuesto 17b.



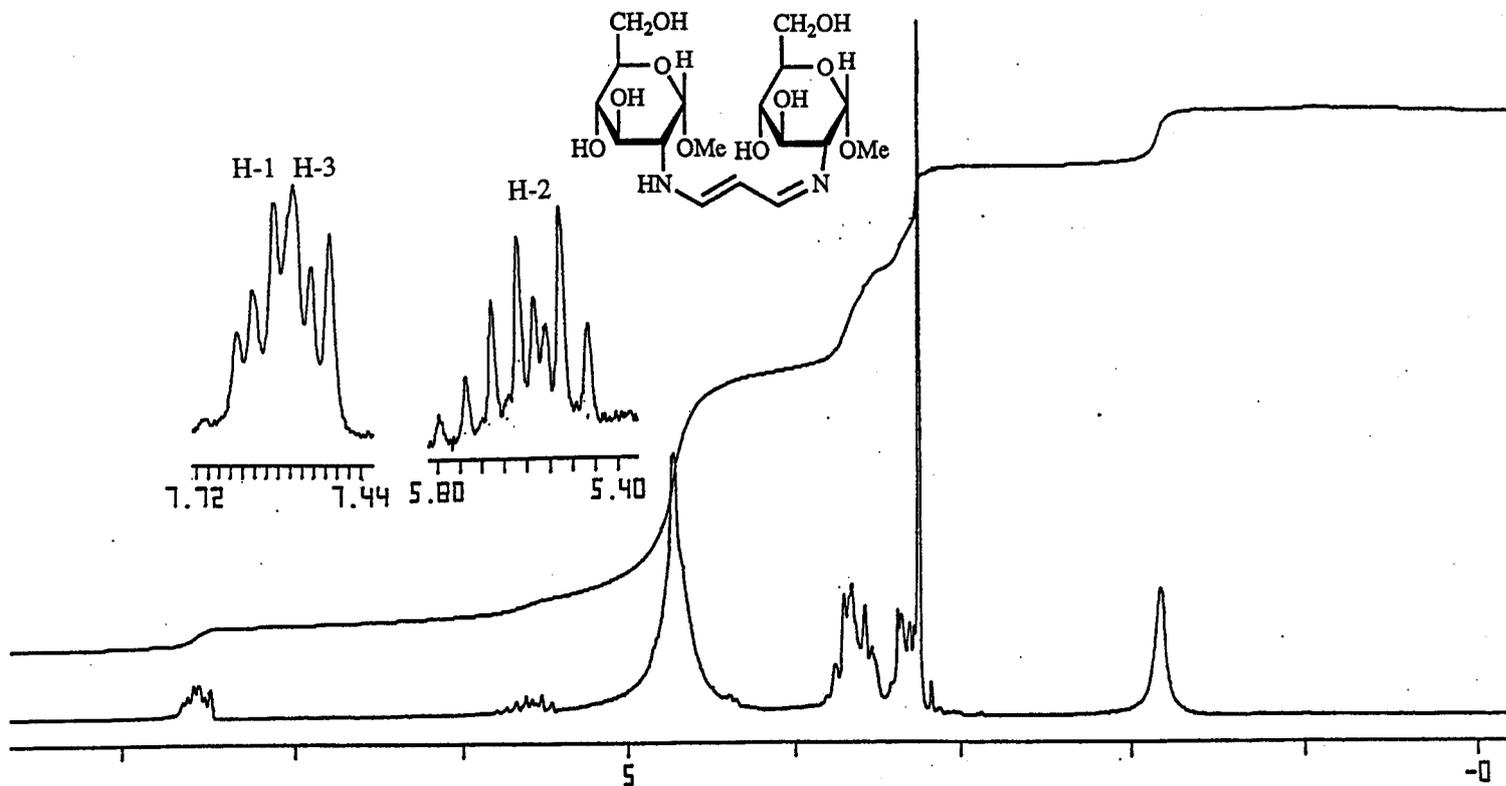
Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, D_2O) del compuesto 17b.



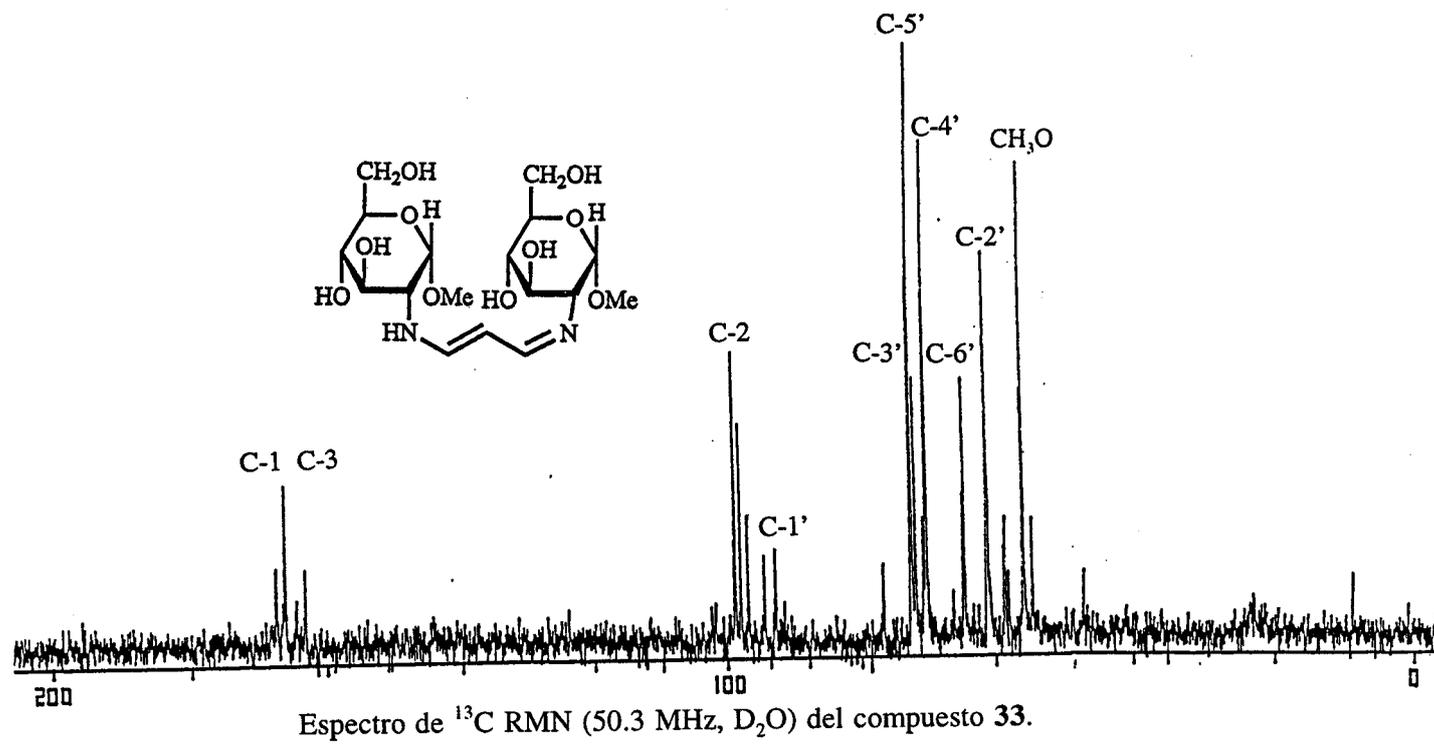
Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) del compuesto 17b.

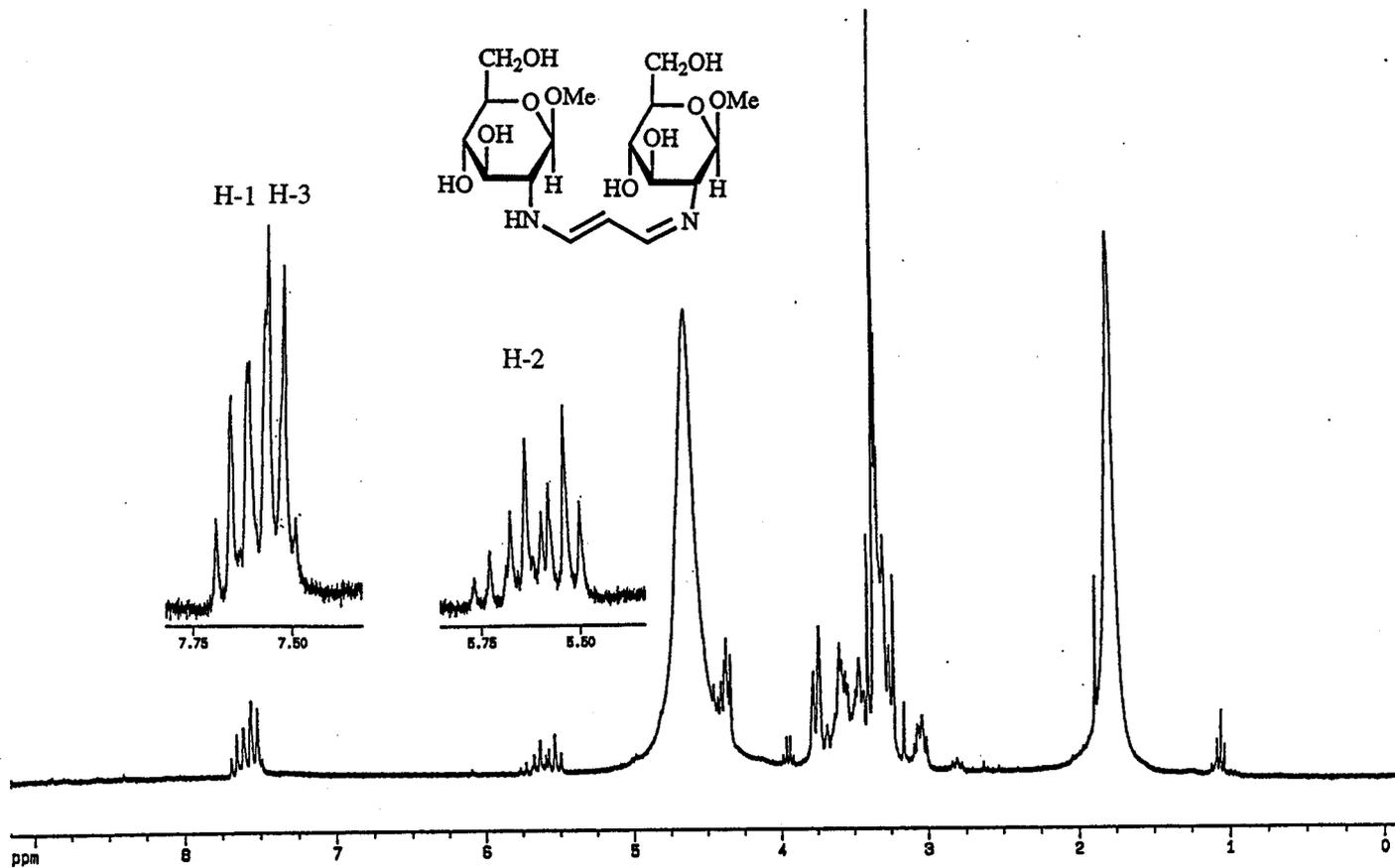


Espectro de ^{13}C RMN (75.4 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) del compuesto 31.

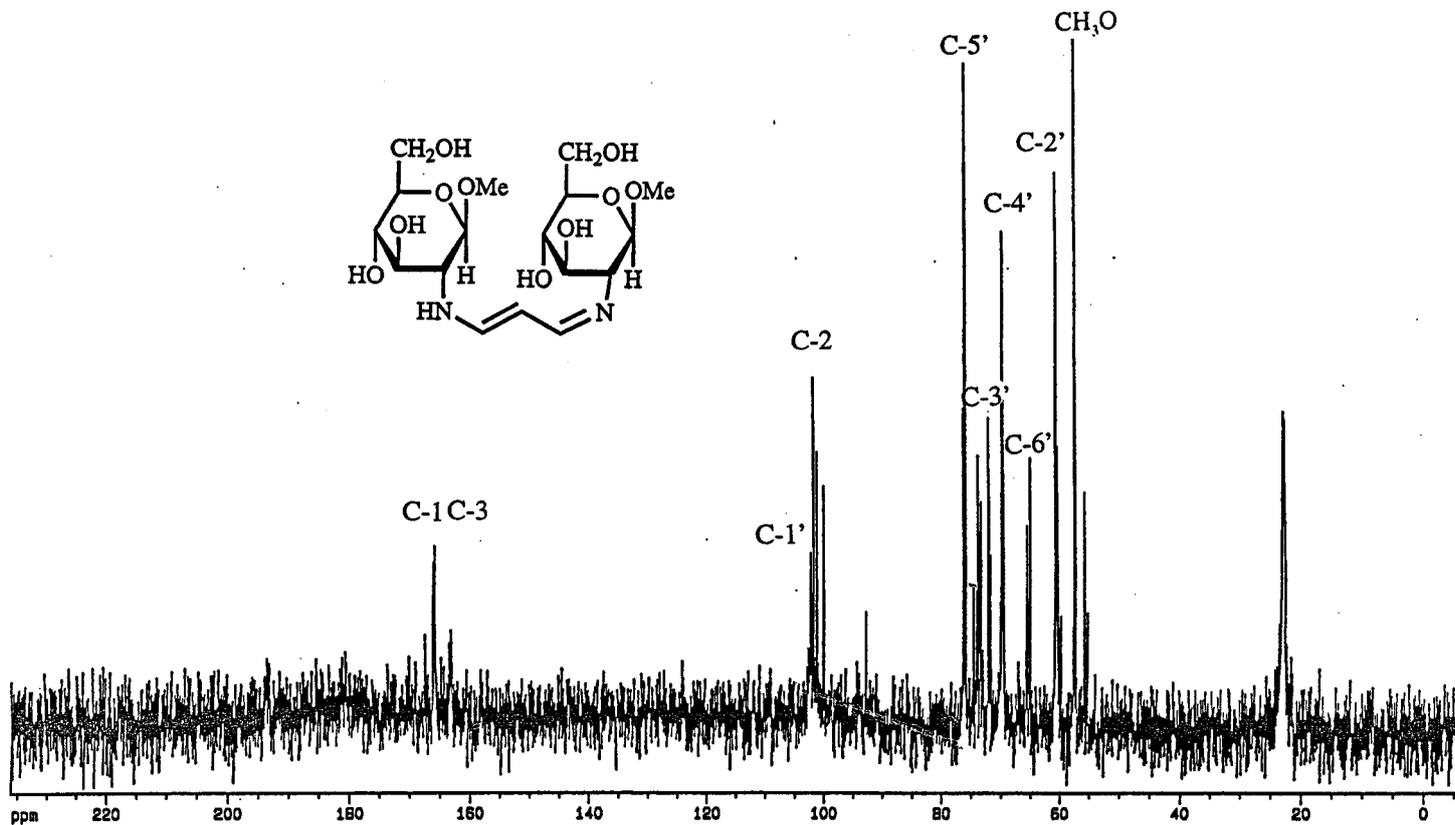


Espectro de ¹H RMN (200 MHz, D₂O) del compuesto 33.

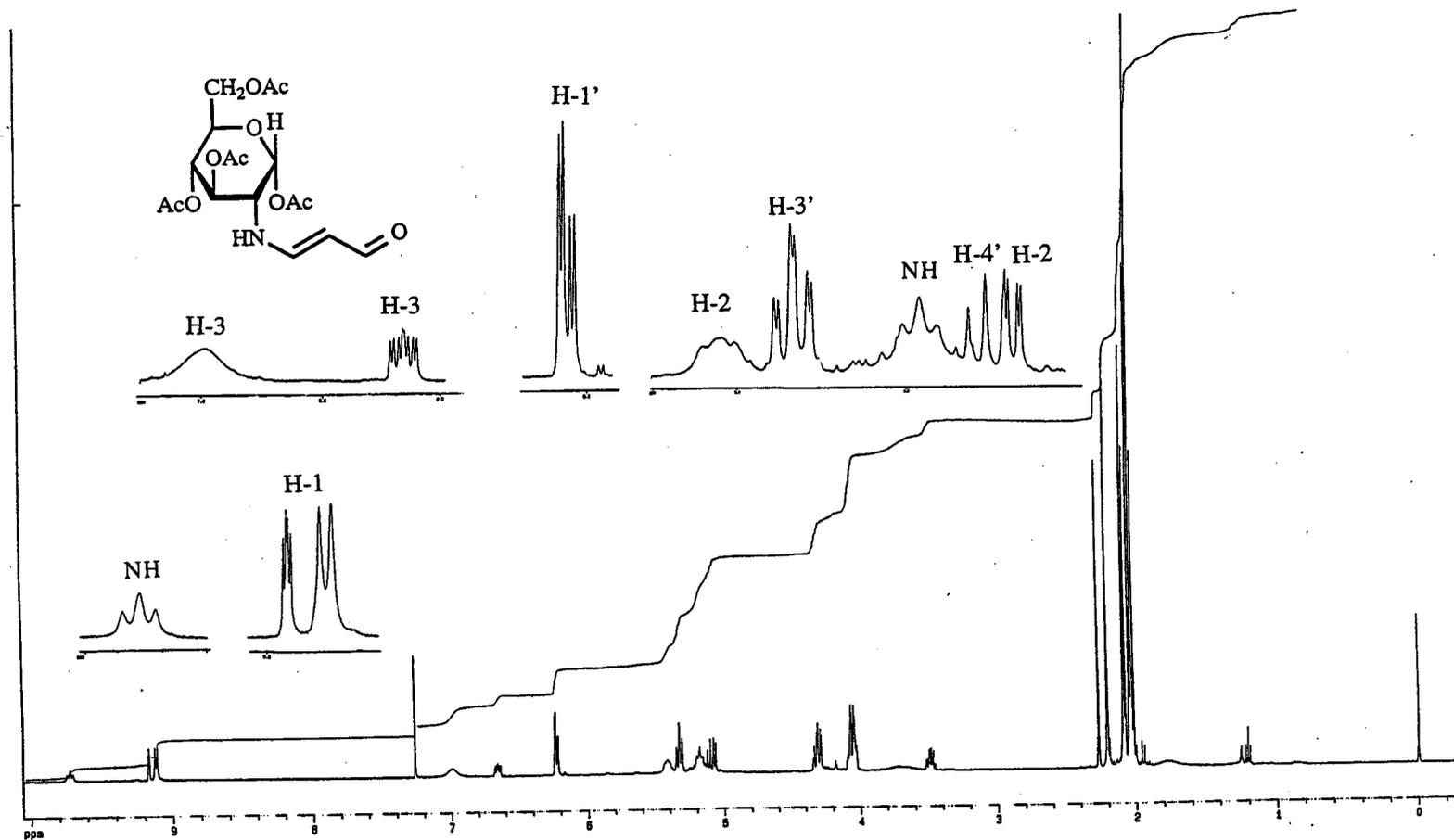




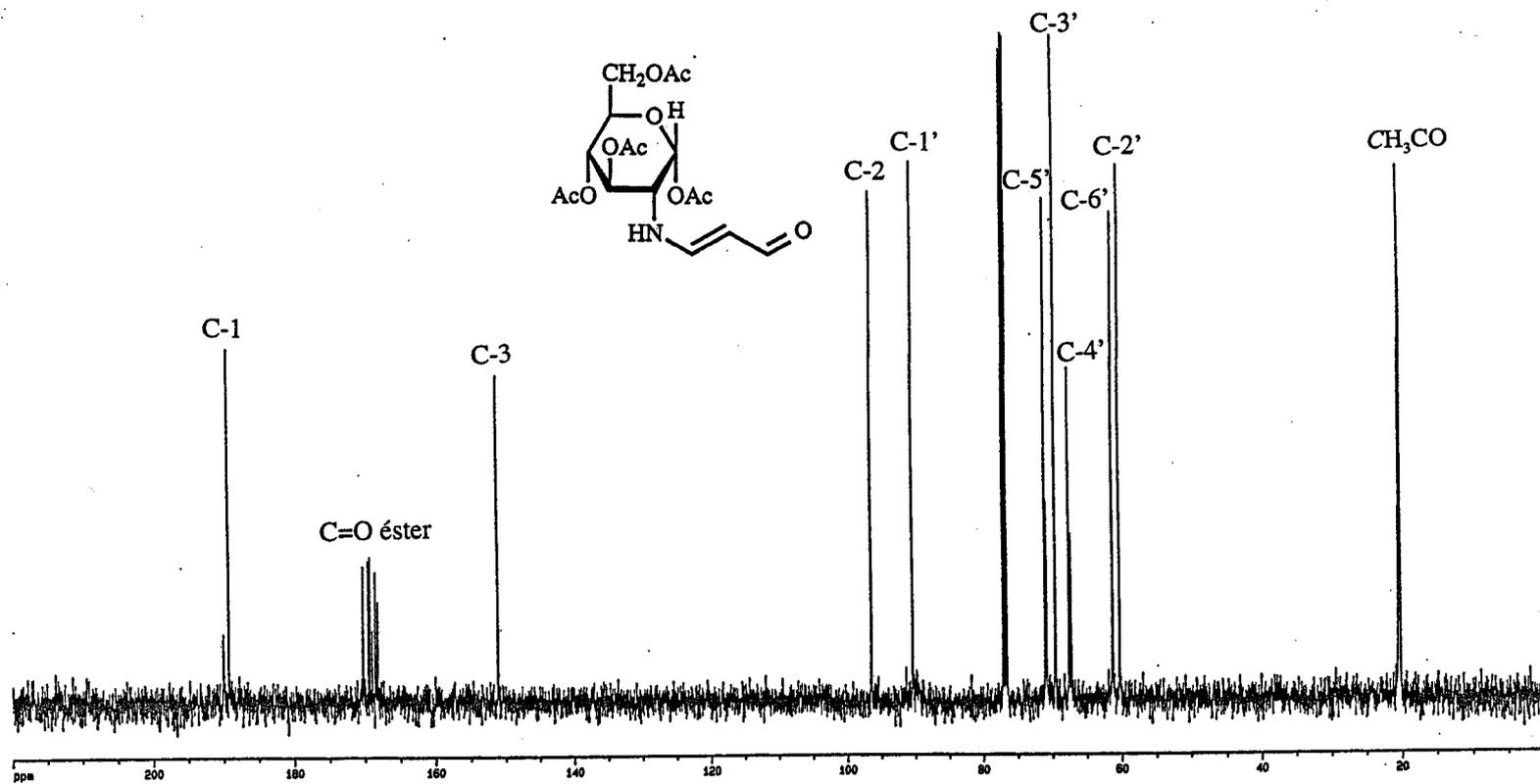
Espectro de ¹H RMN (300 MHz, D₂O) del compuesto 34.



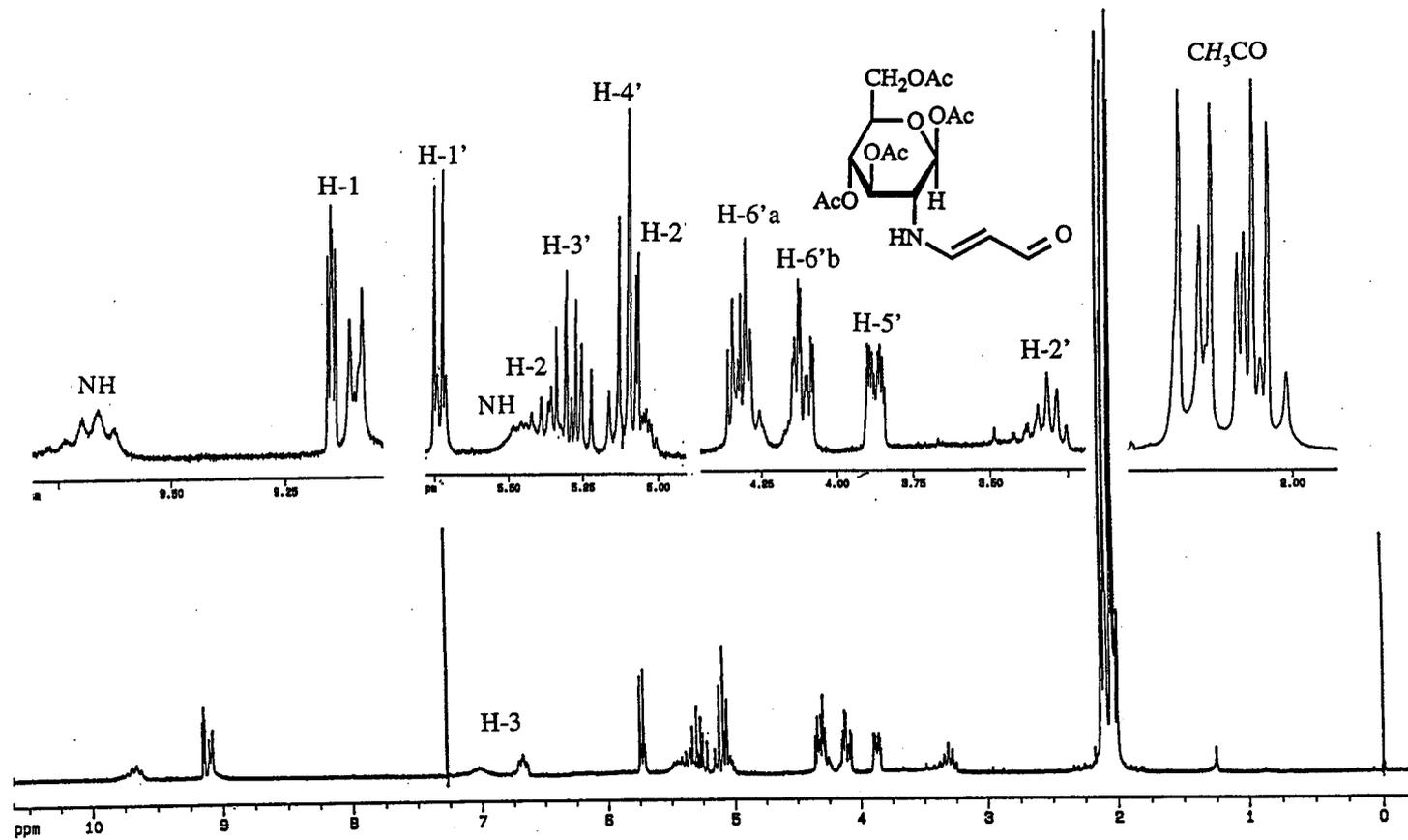
Espectro de ^{13}C RMN (75.4 MHz, D_2O) del compuesto 34.



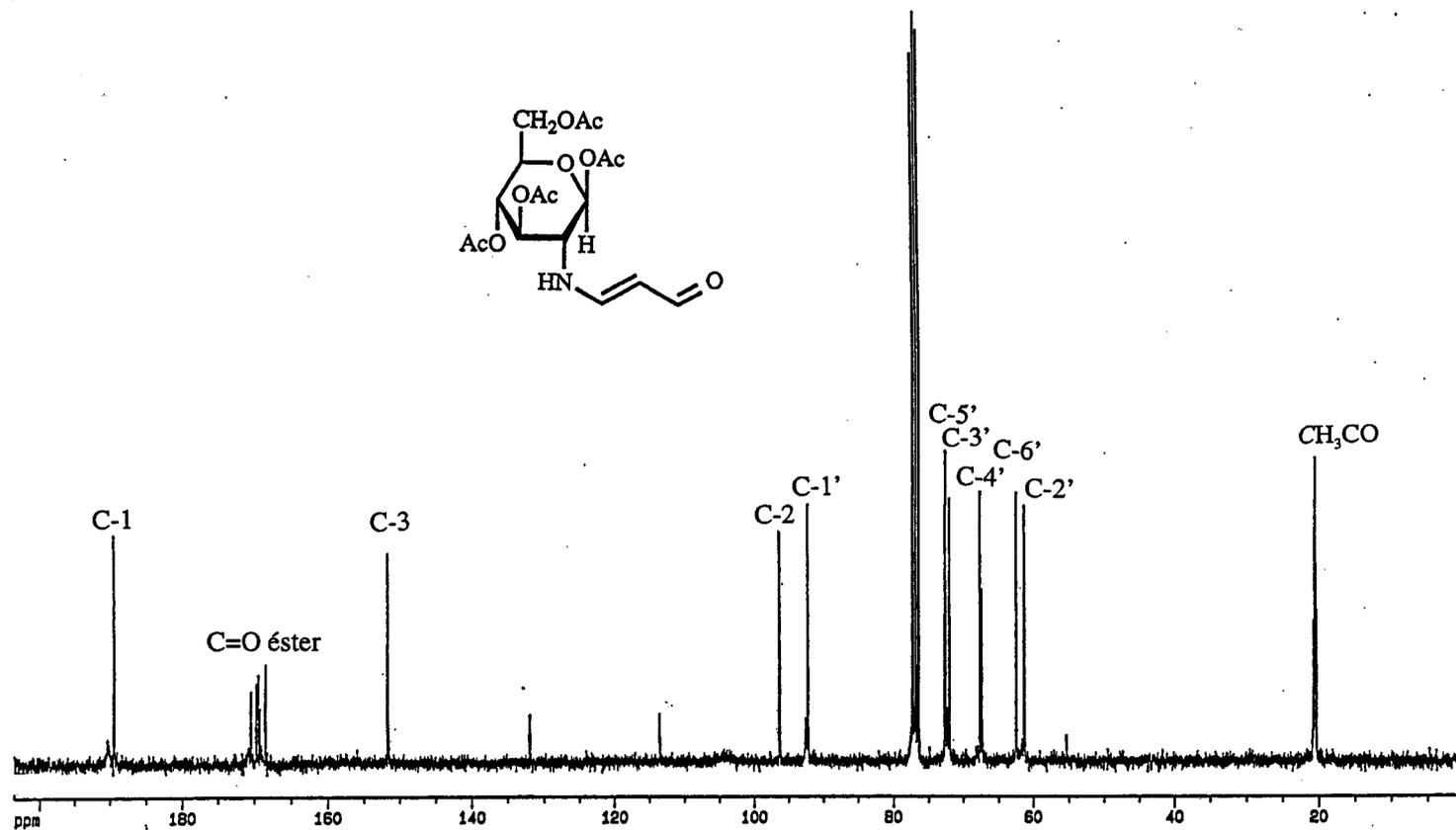
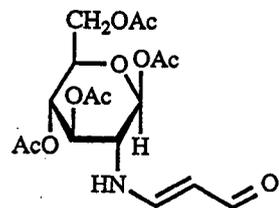
Espectro de ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) del compuesto 35.



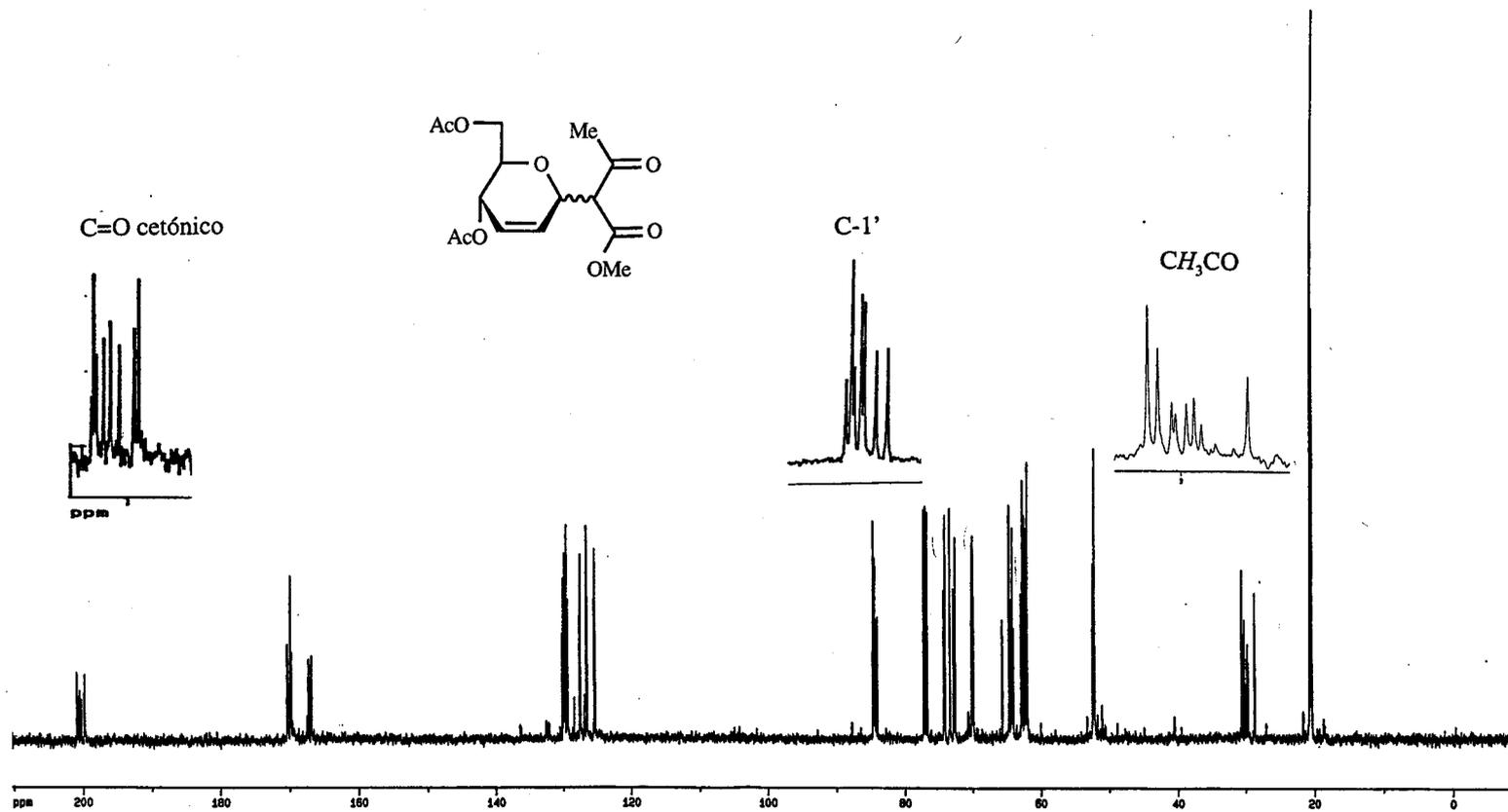
Espectro de ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃) del compuesto 35.



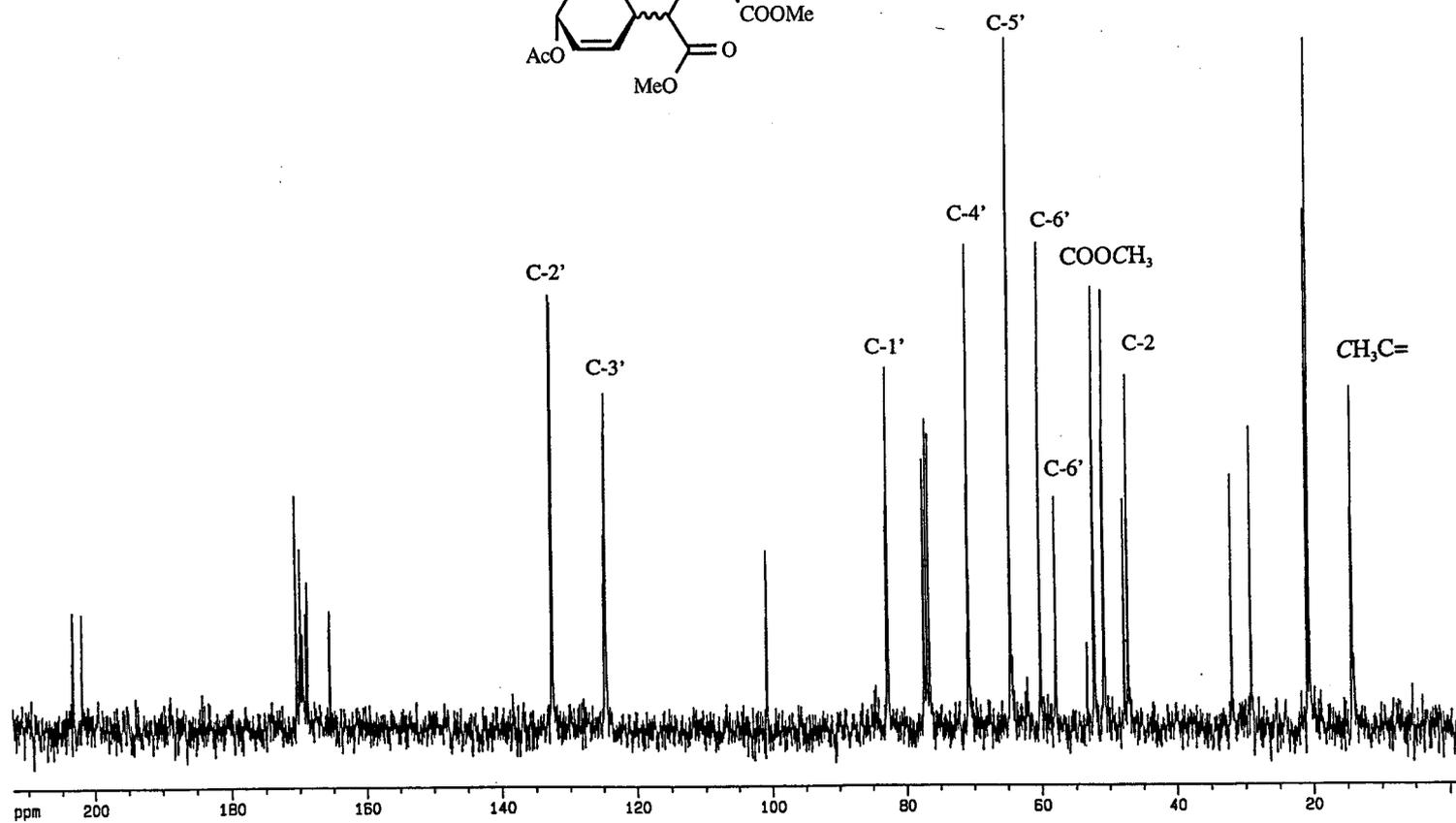
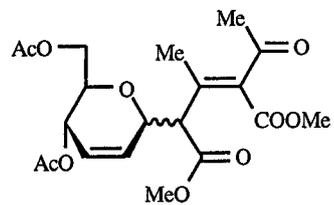
Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto 36.



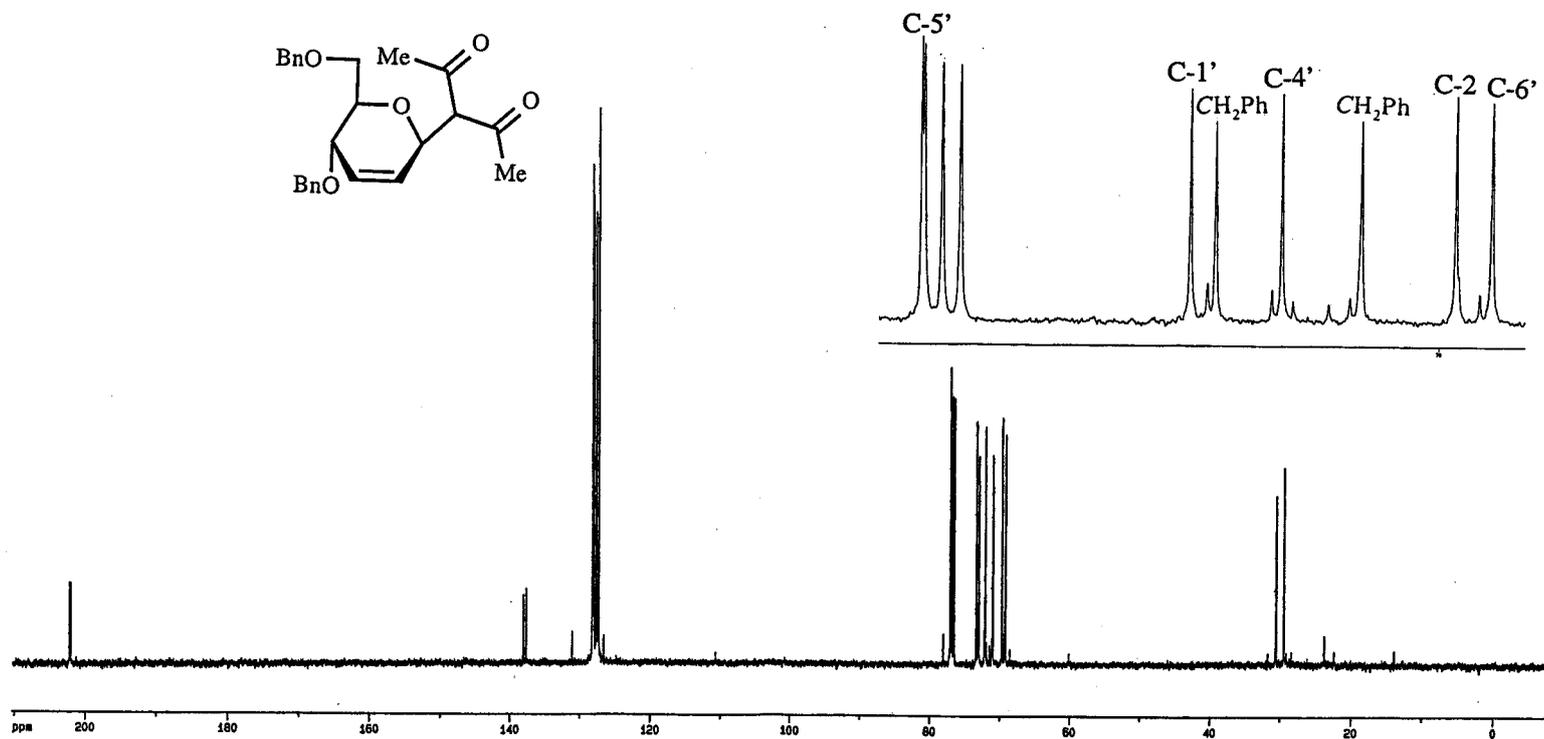
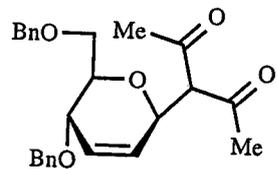
Espectro de ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃) del compuesto 36.



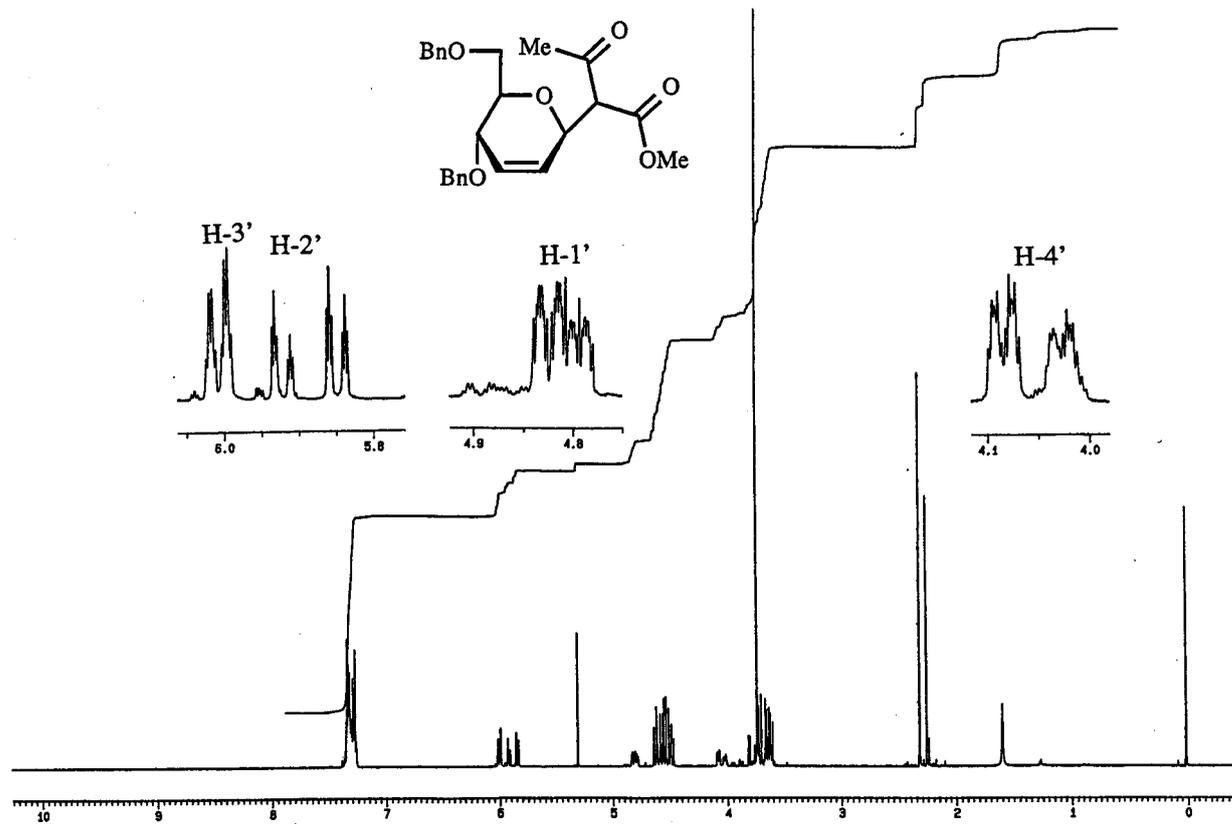
Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto 54b.



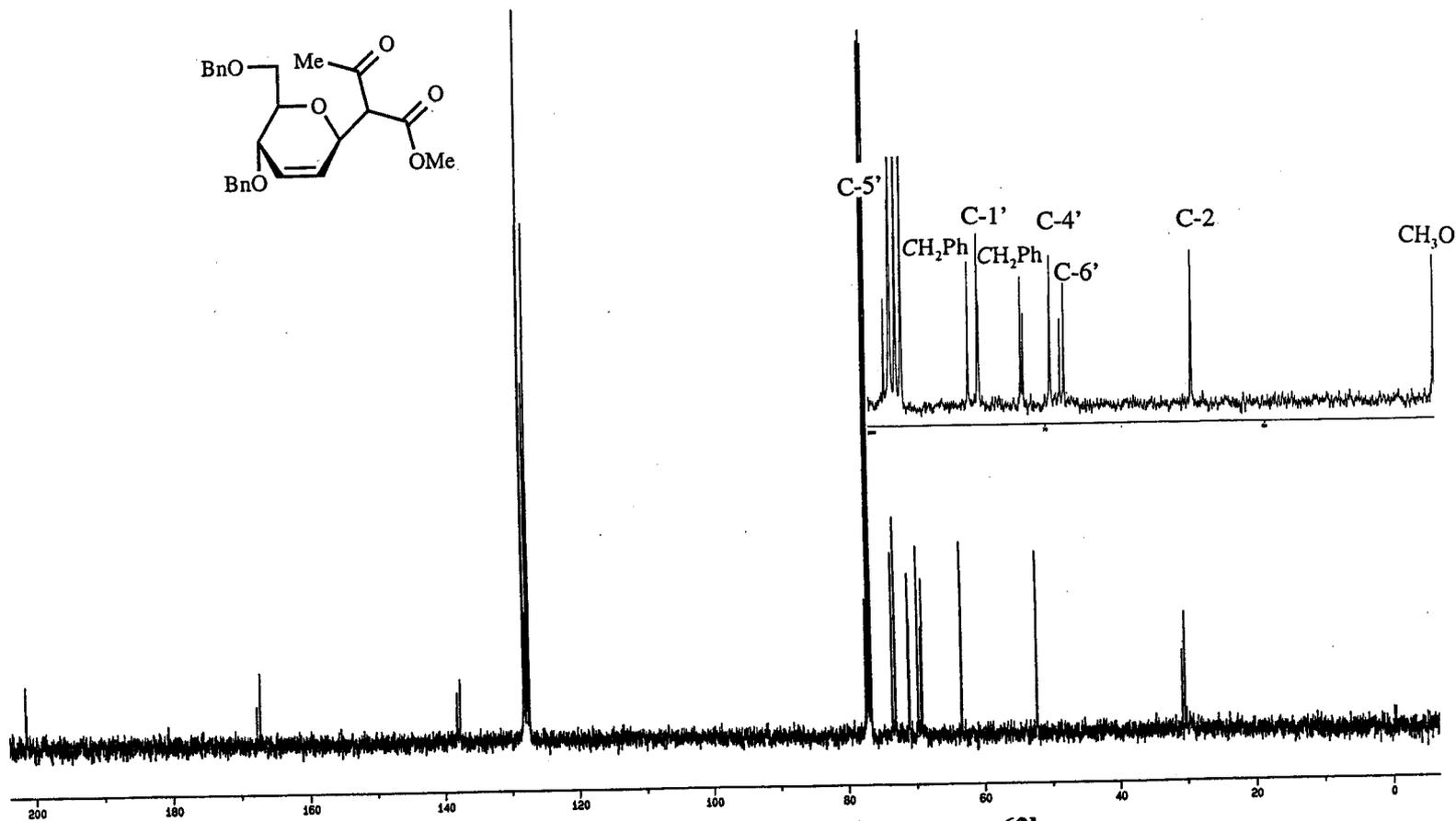
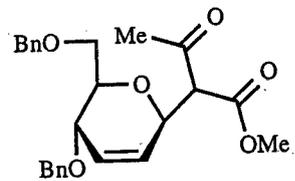
Espectro de ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) del compuesto **54'b**.



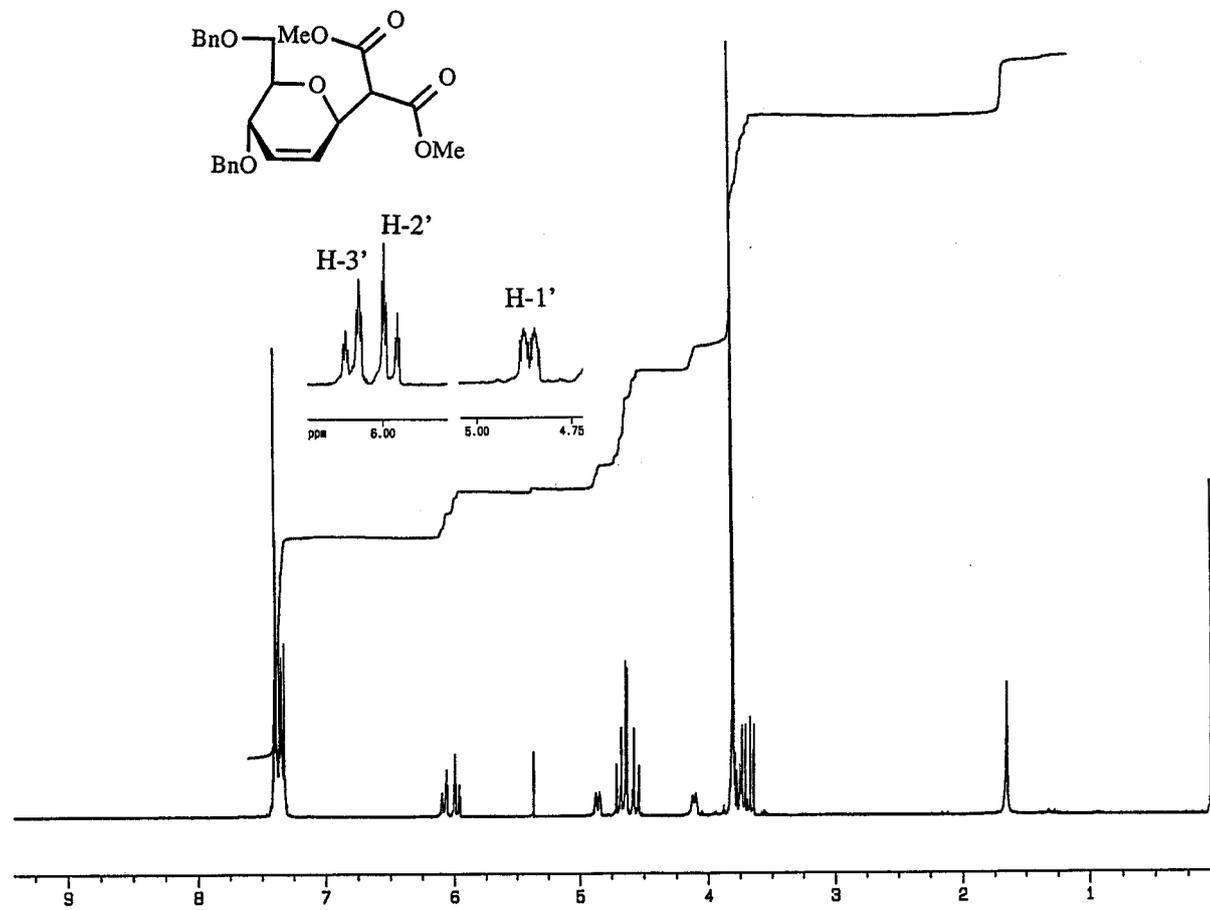
Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto 62a.



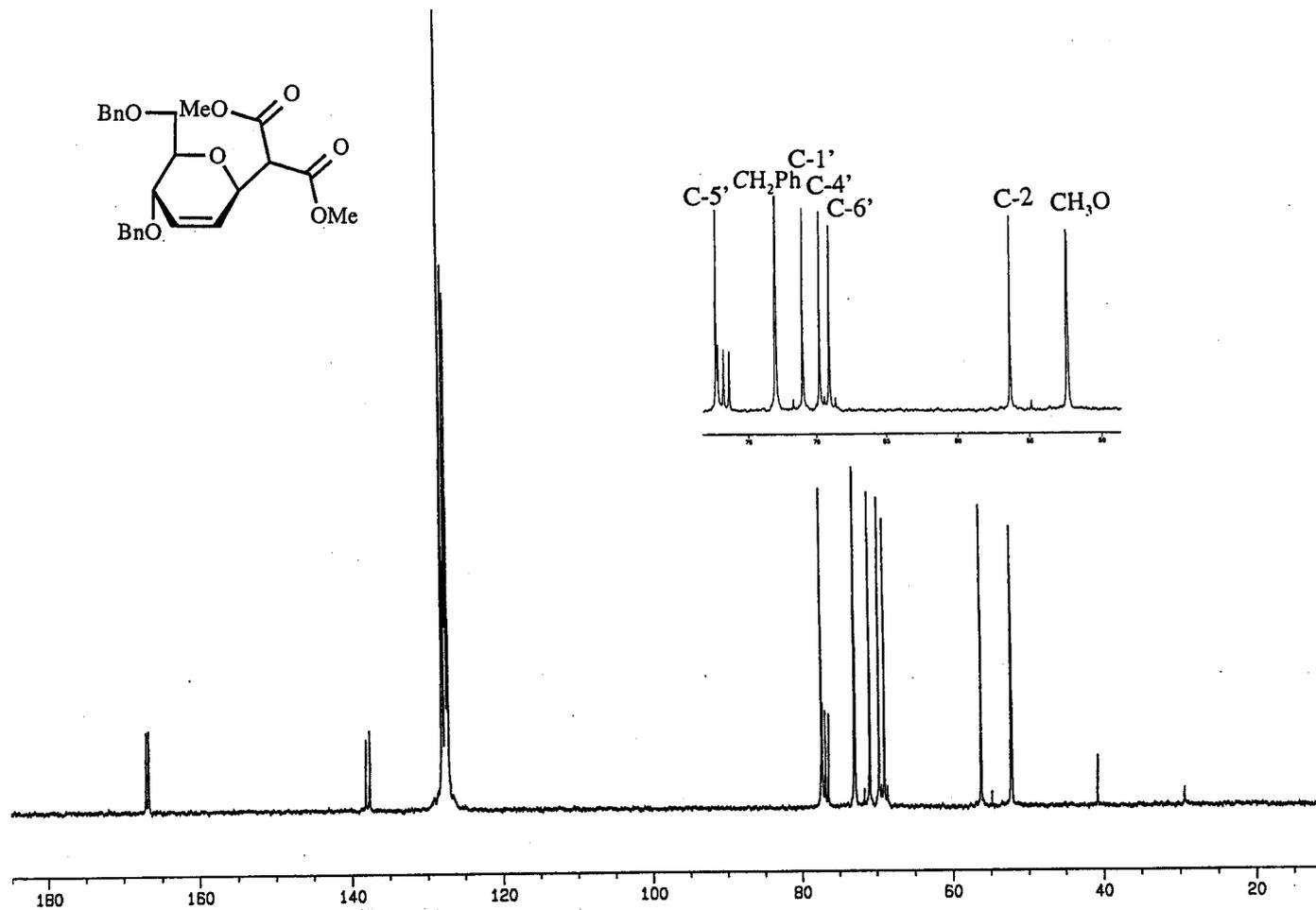
Espectro de ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **62b**.



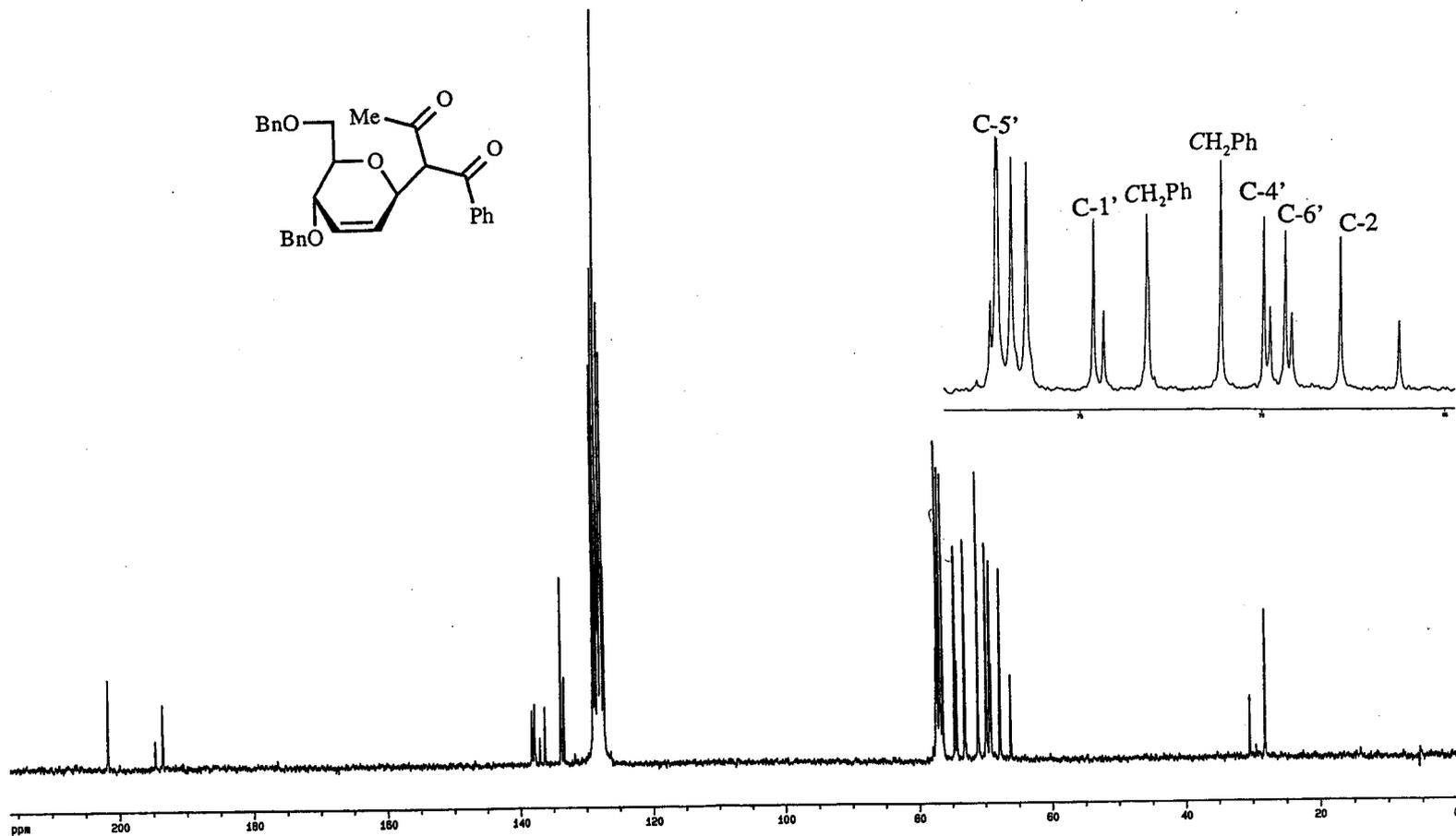
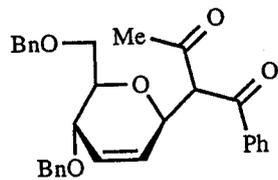
Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto 62b.



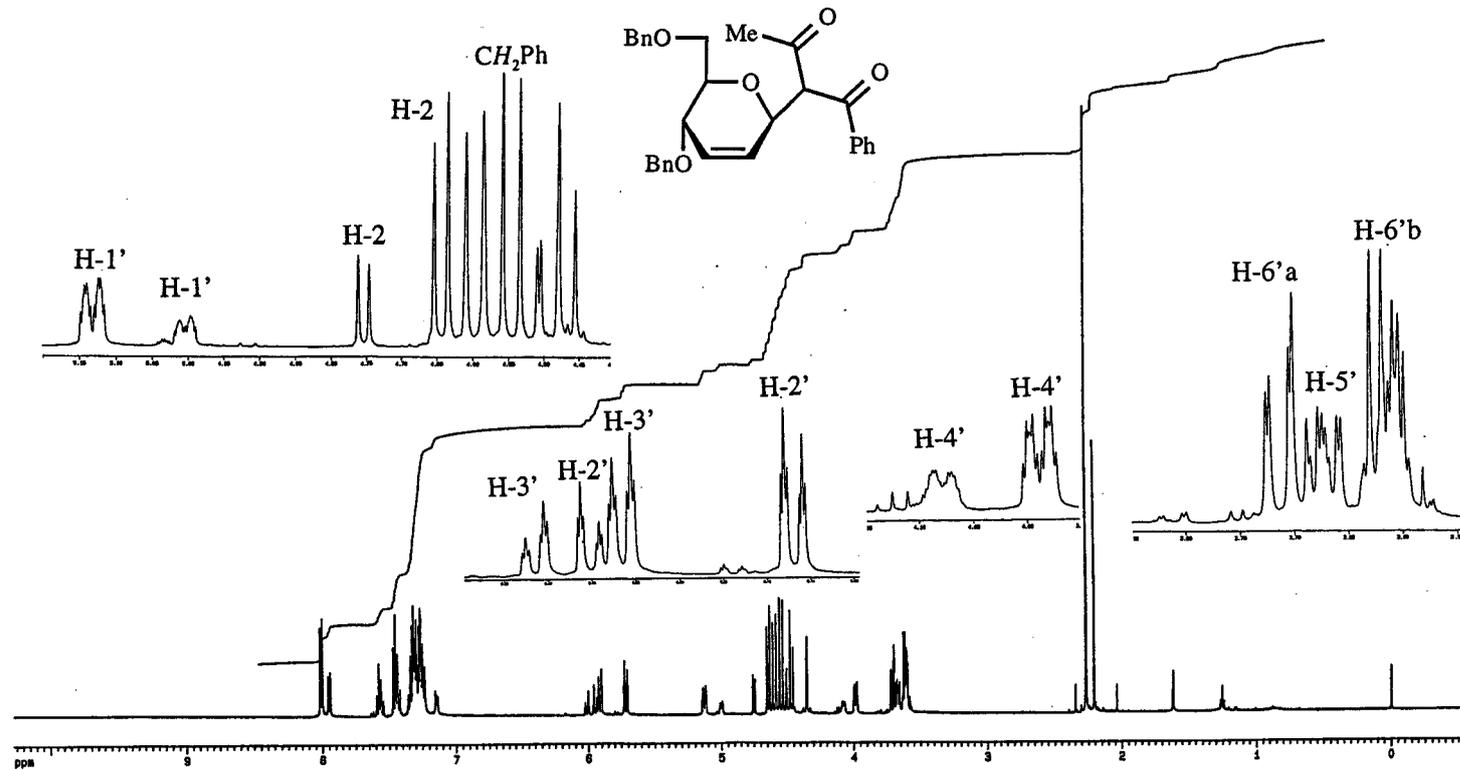
Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **62c**.



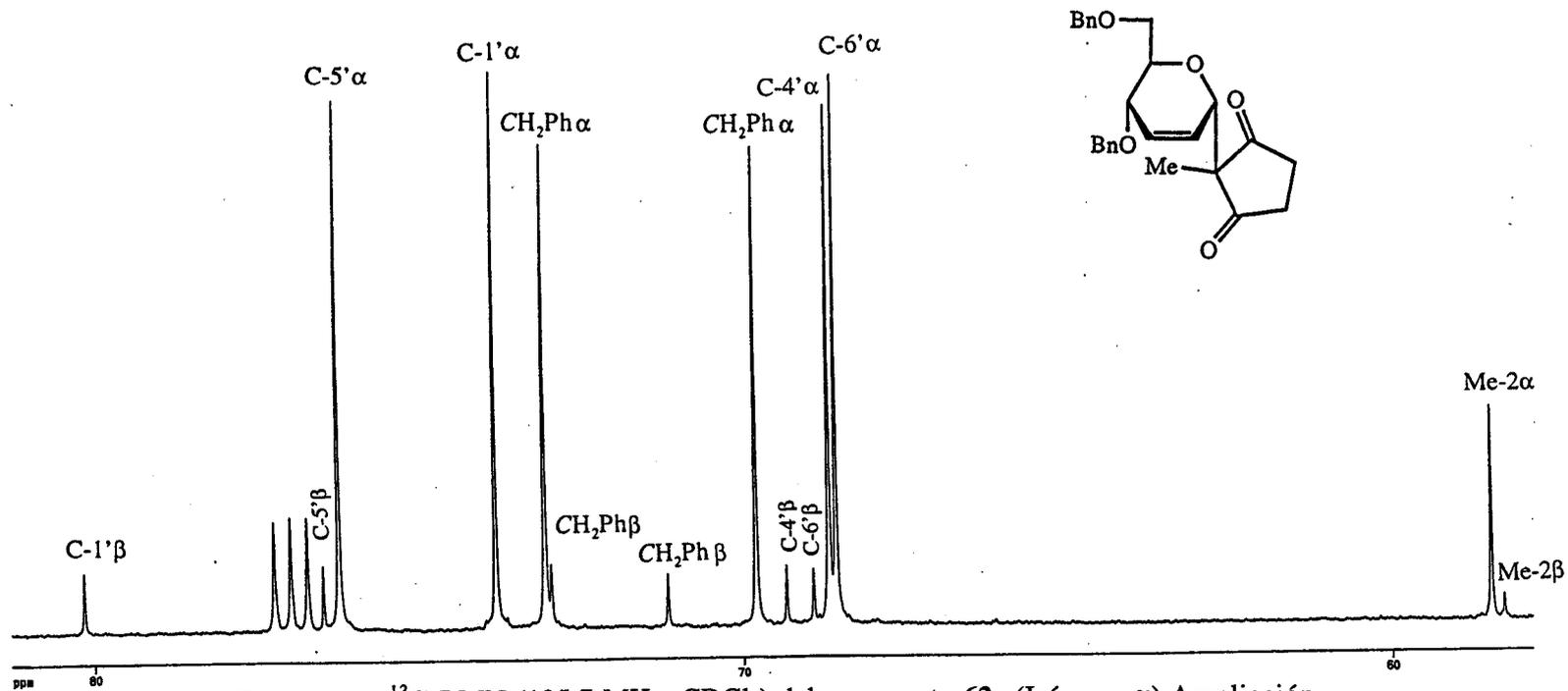
Espectro de ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) del compuesto **62c**.



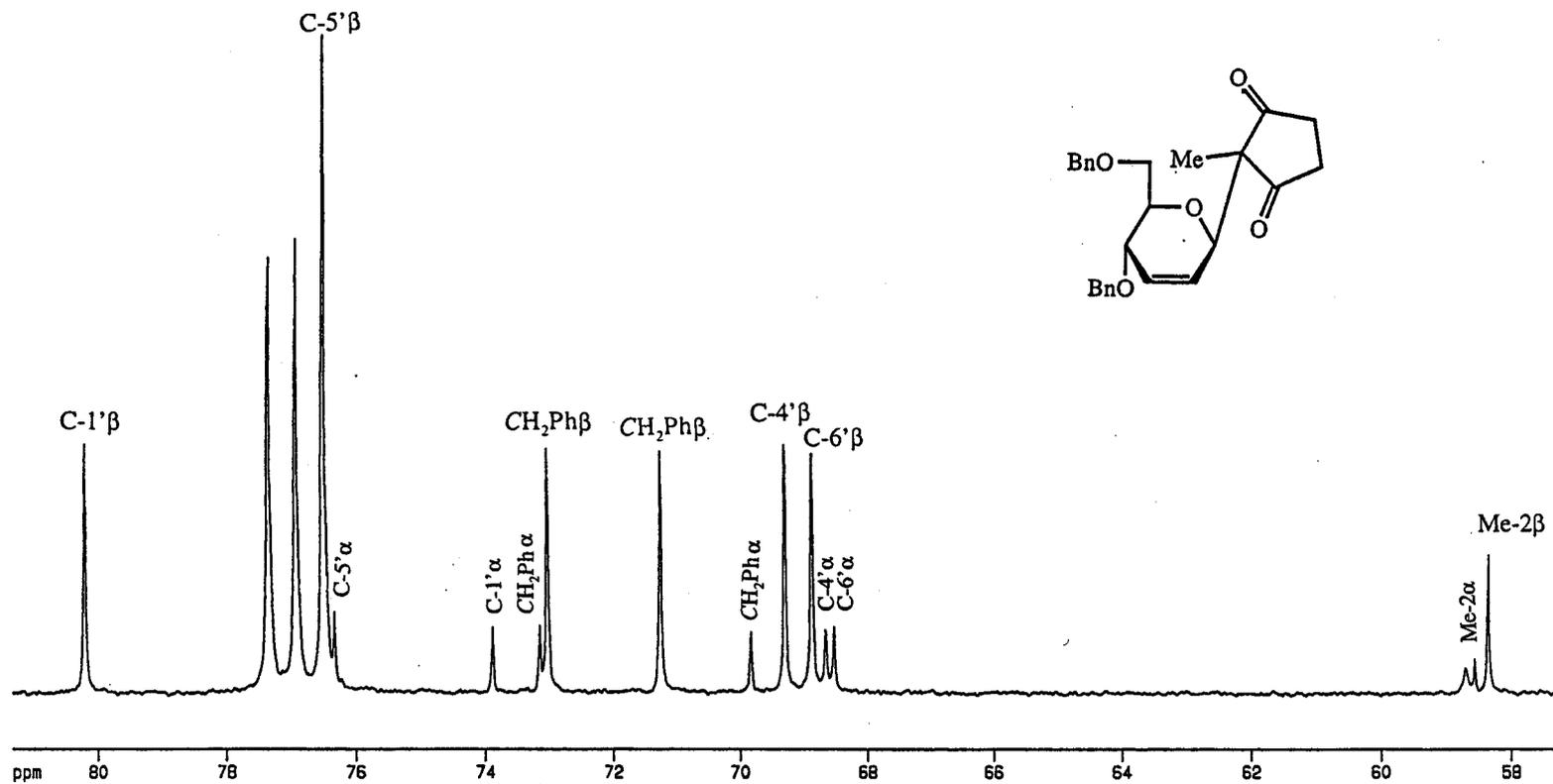
Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto 62d.



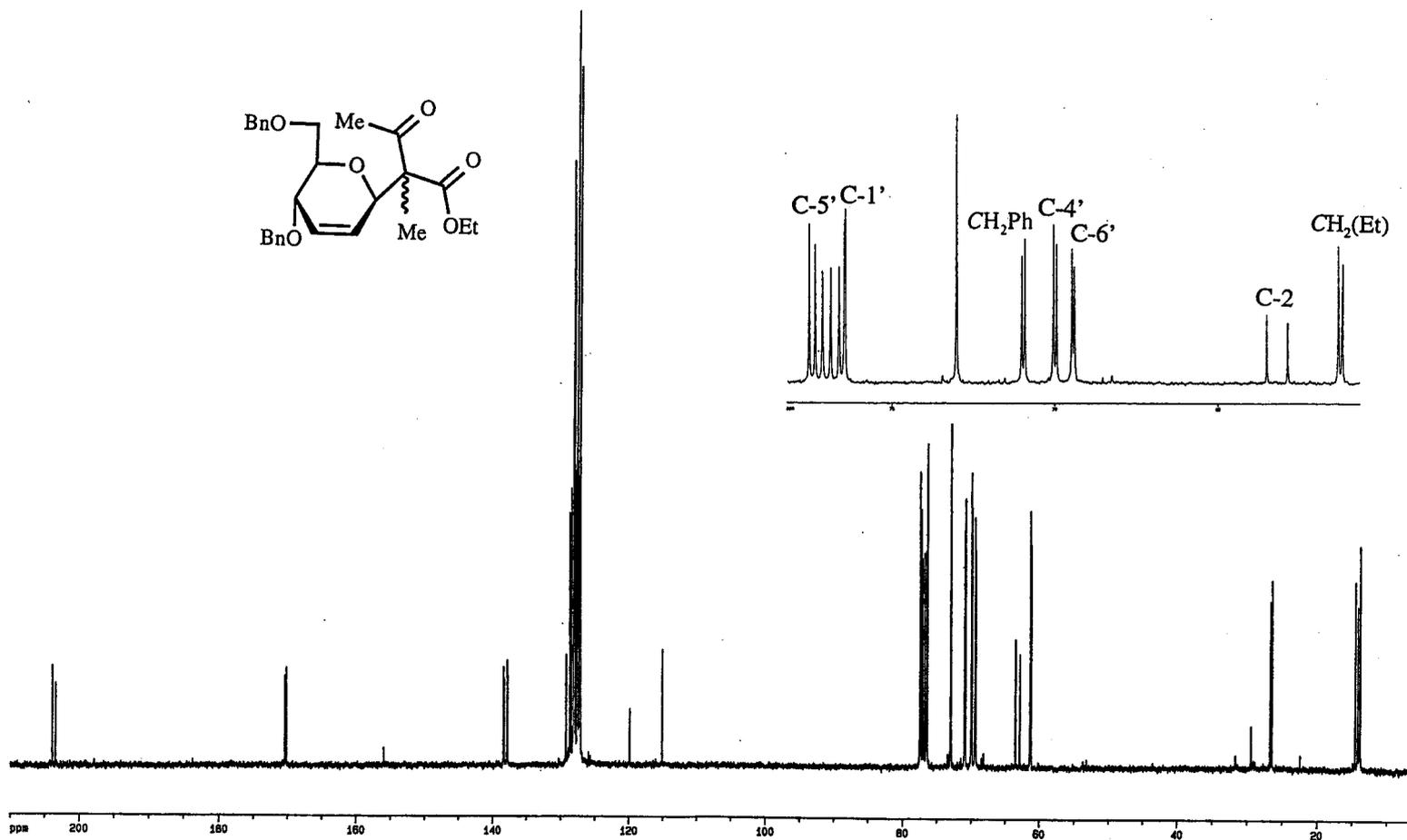
Espectro de ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) del compuesto 62d.



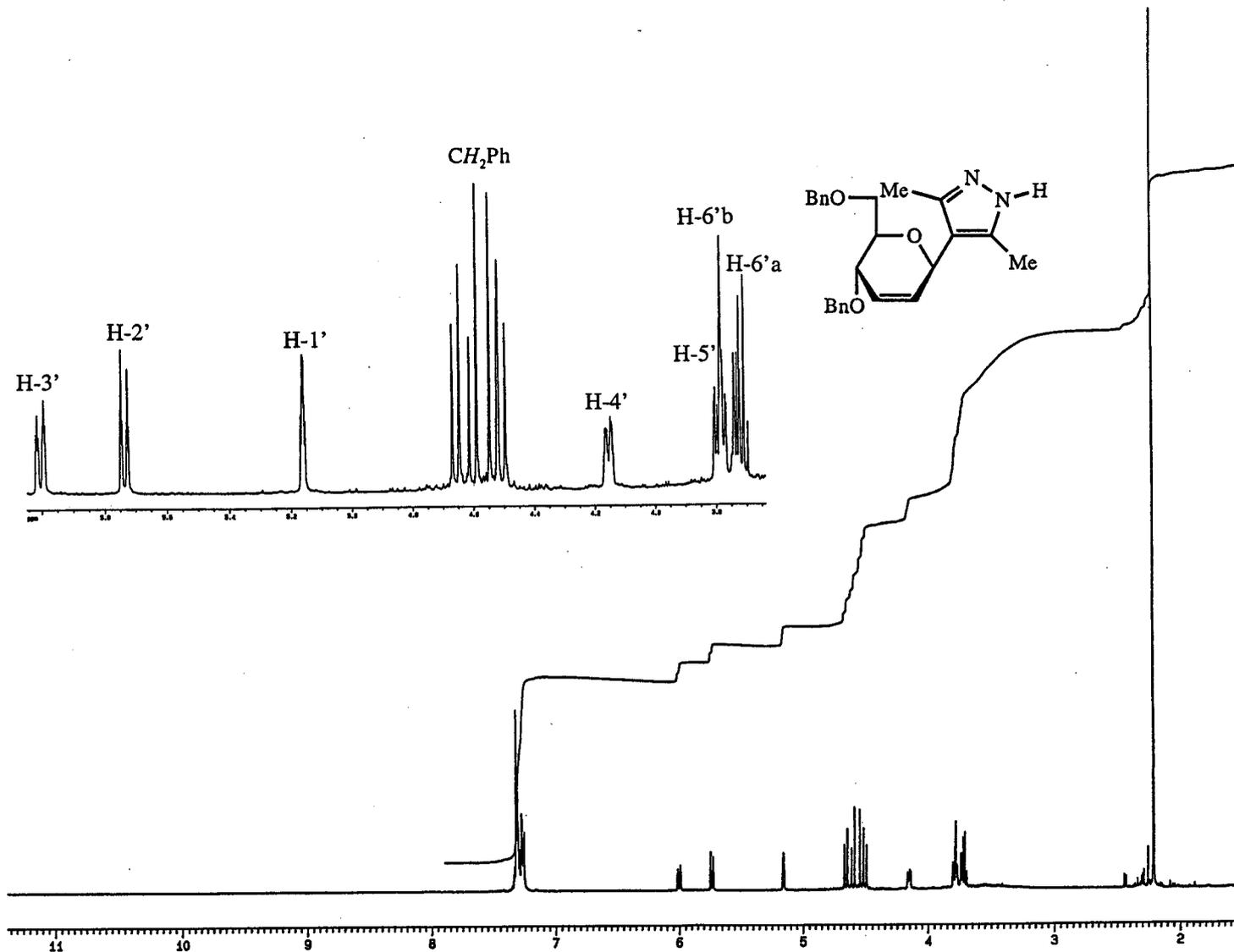
Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto **62e** (Isómero α) Ampliación.



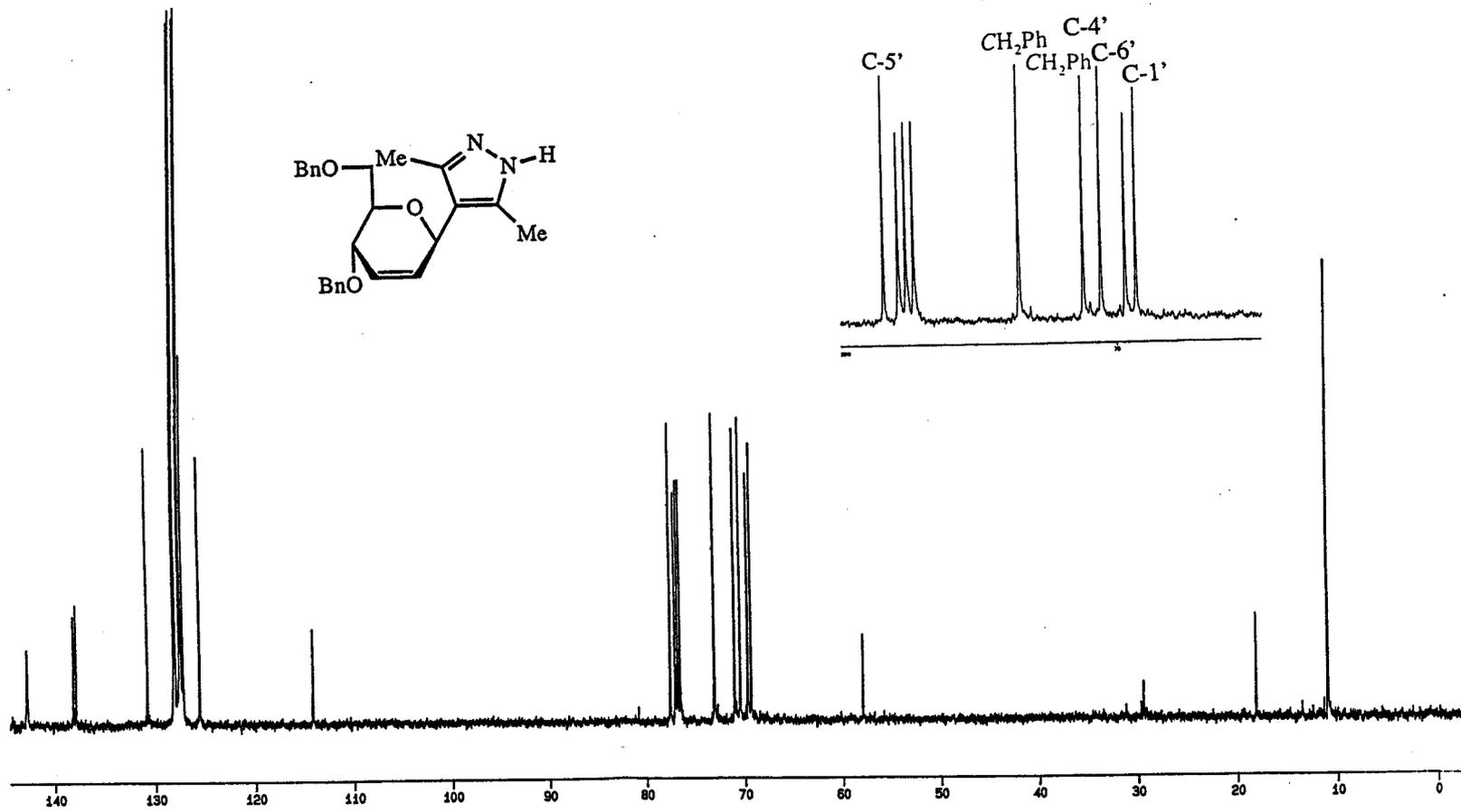
Espectro de ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) del compuesto **62e** (Isómero β) Ampliación.



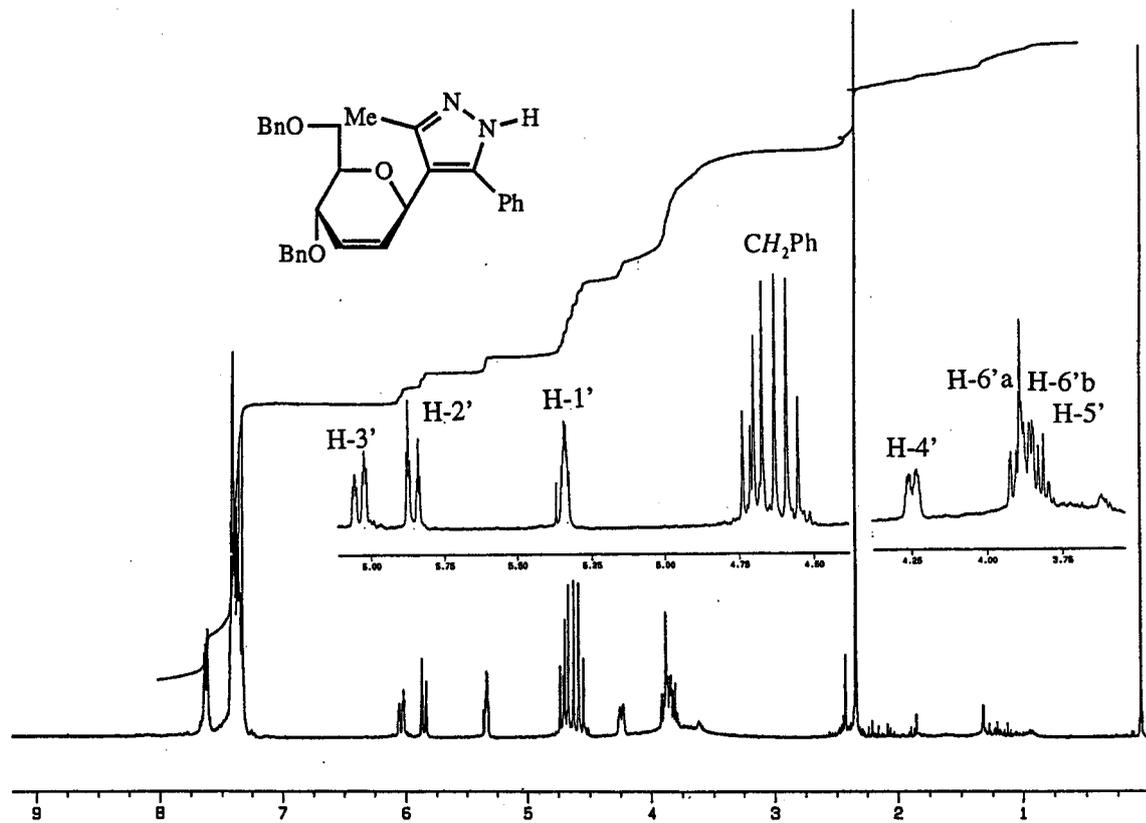
Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto **62f**.



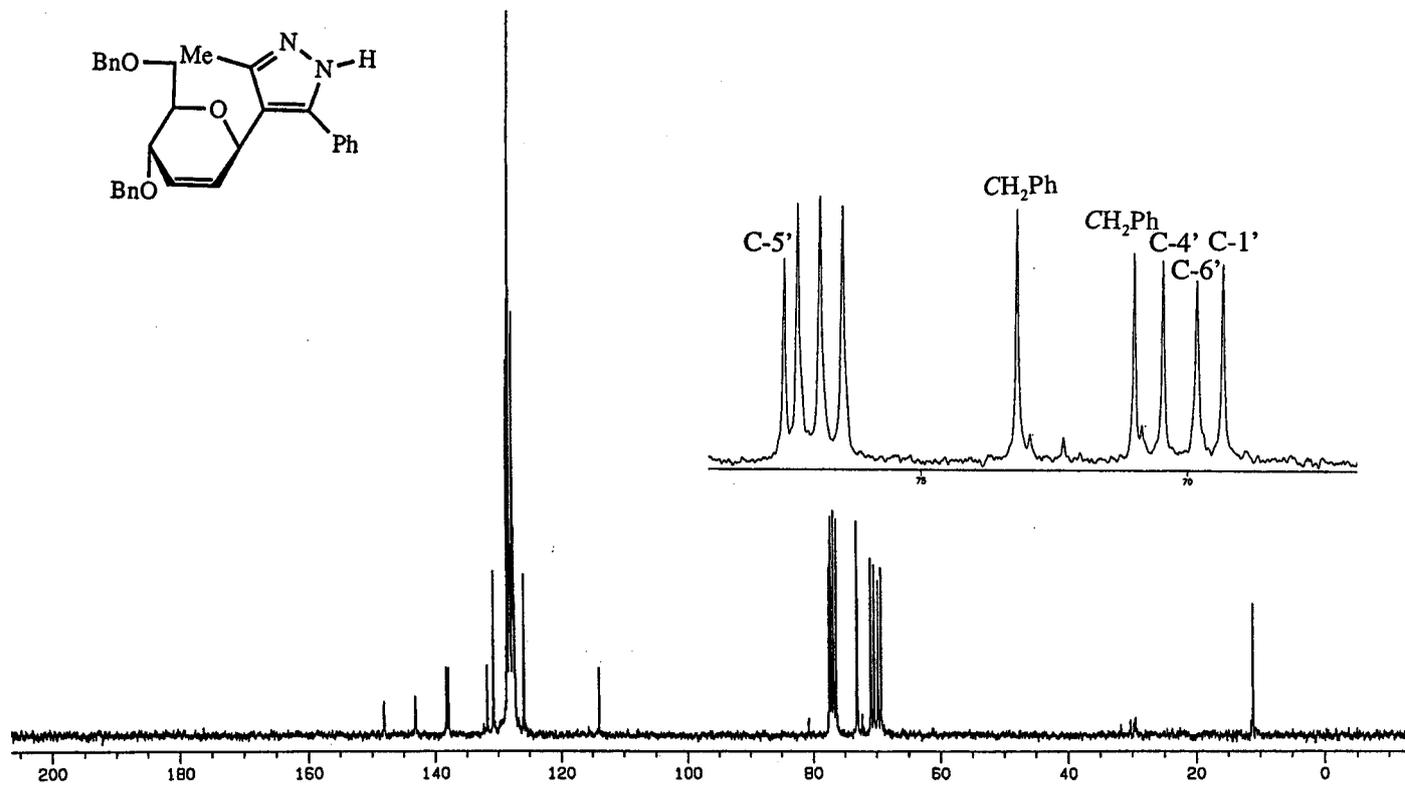
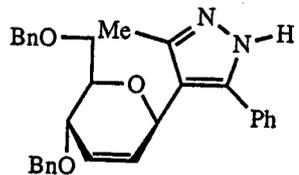
Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) del compuesto 64.



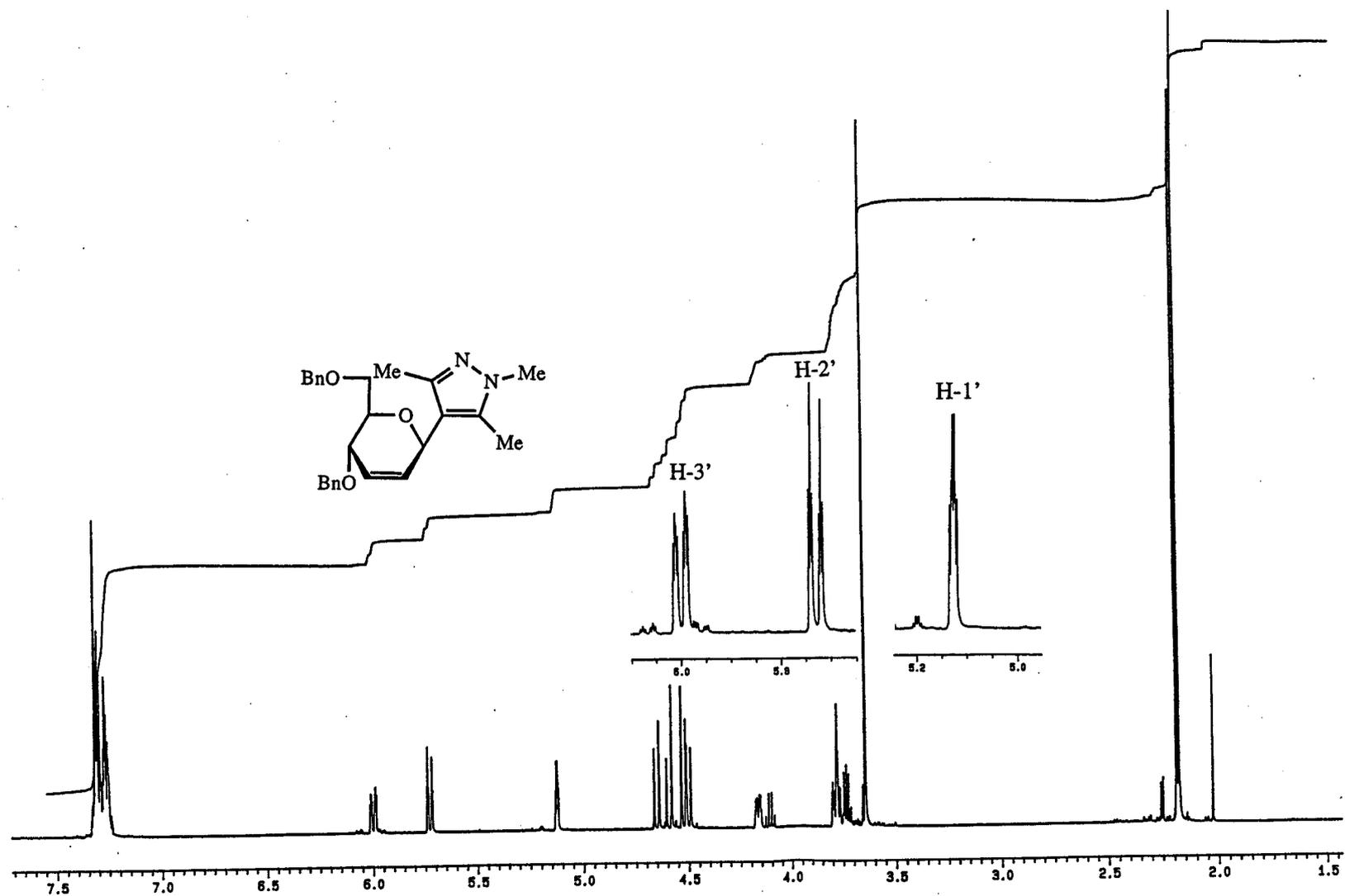
Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto 64.



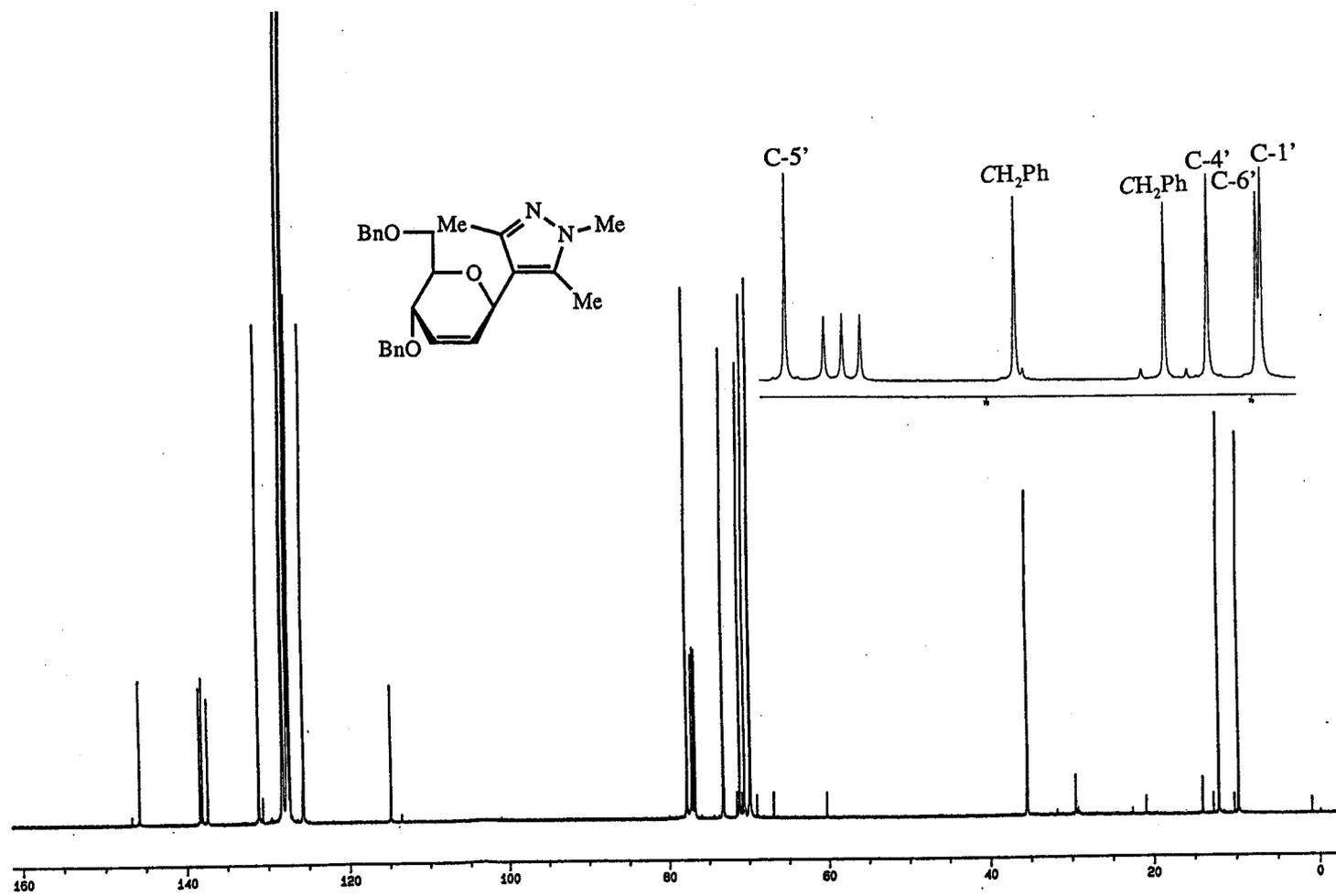
Espectro de ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) del compuesto 65.



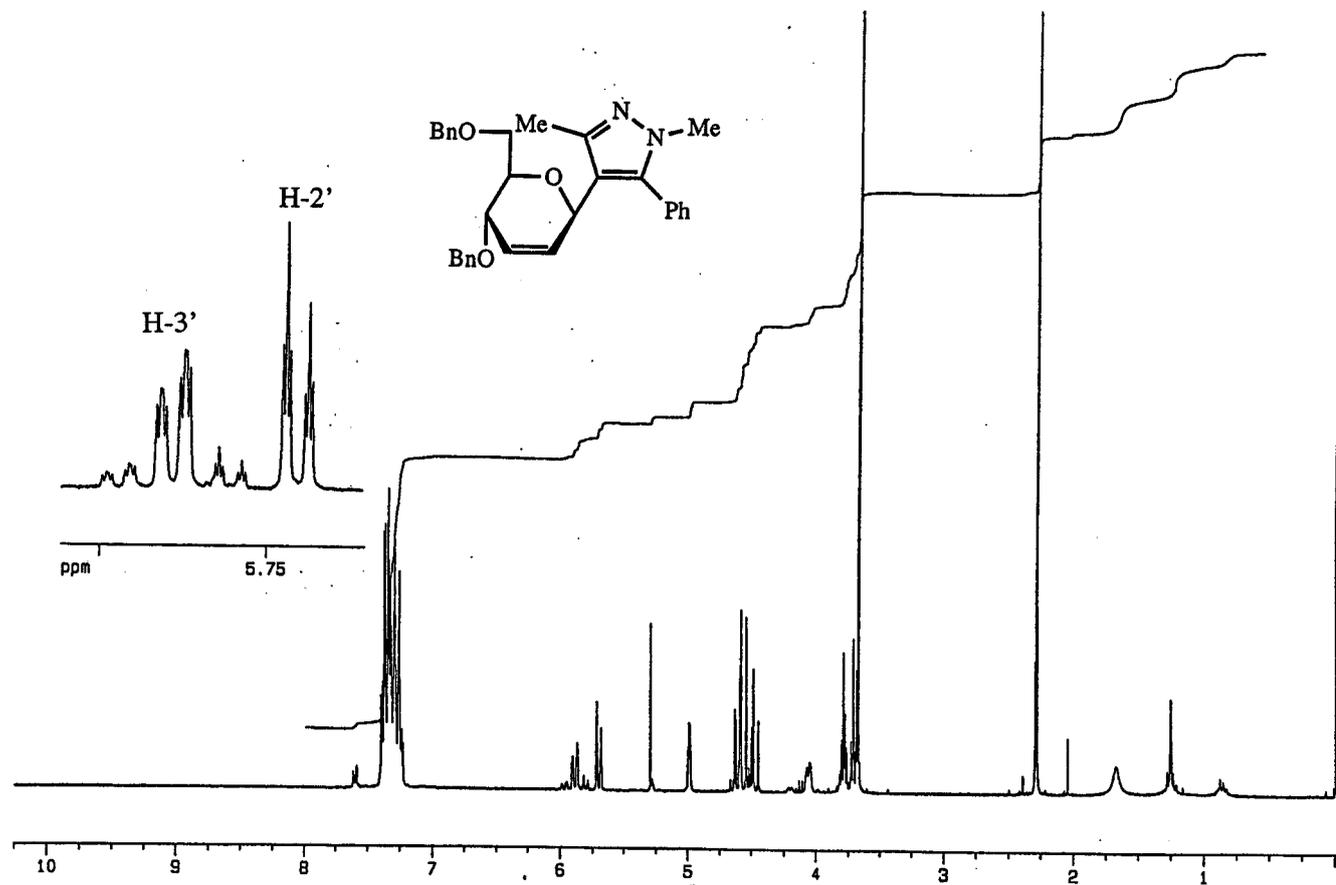
Espectro de ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) del compuesto 65.



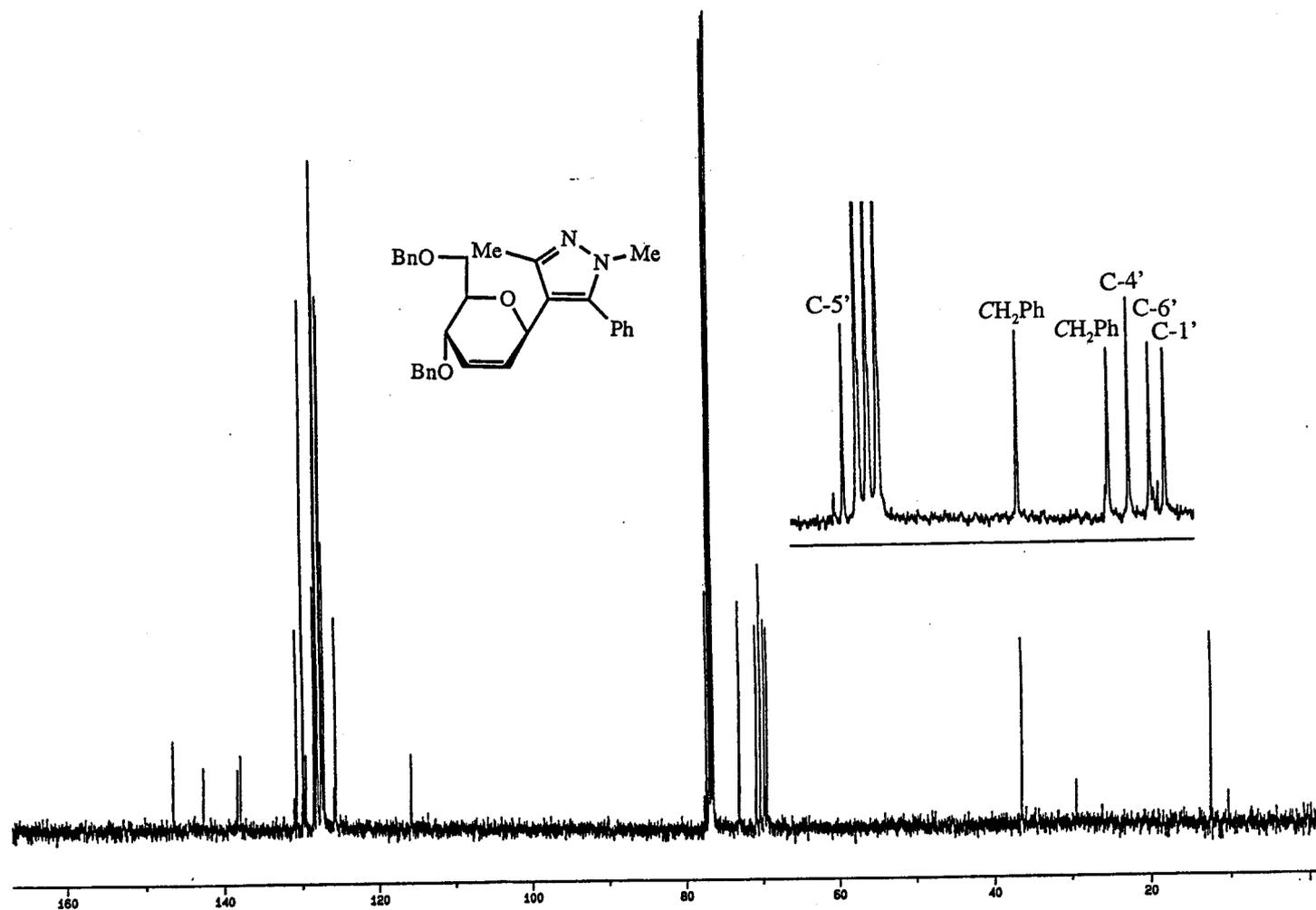
Espectro de ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) del compuesto 66.



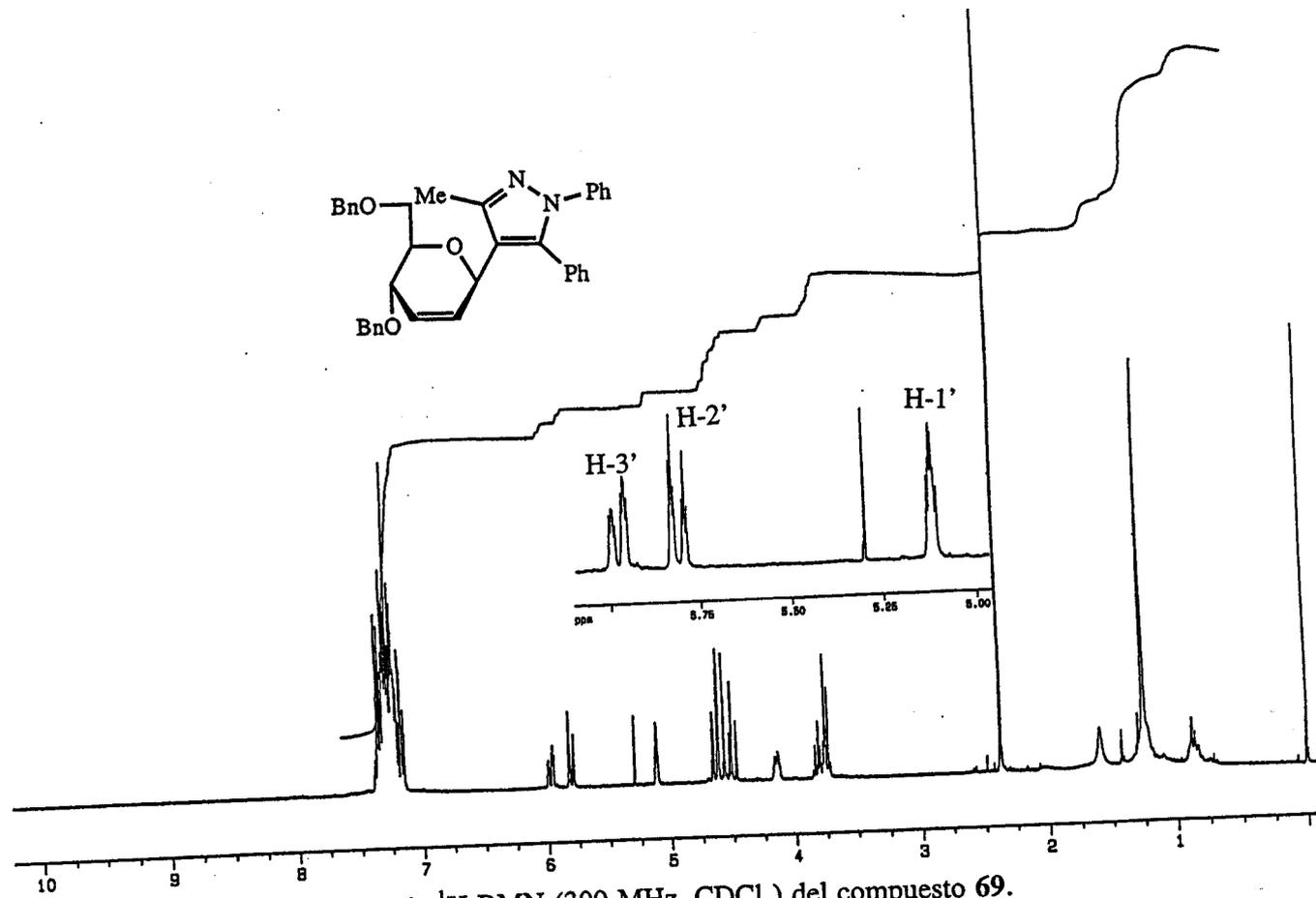
Espectro de ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃) del compuesto 66.



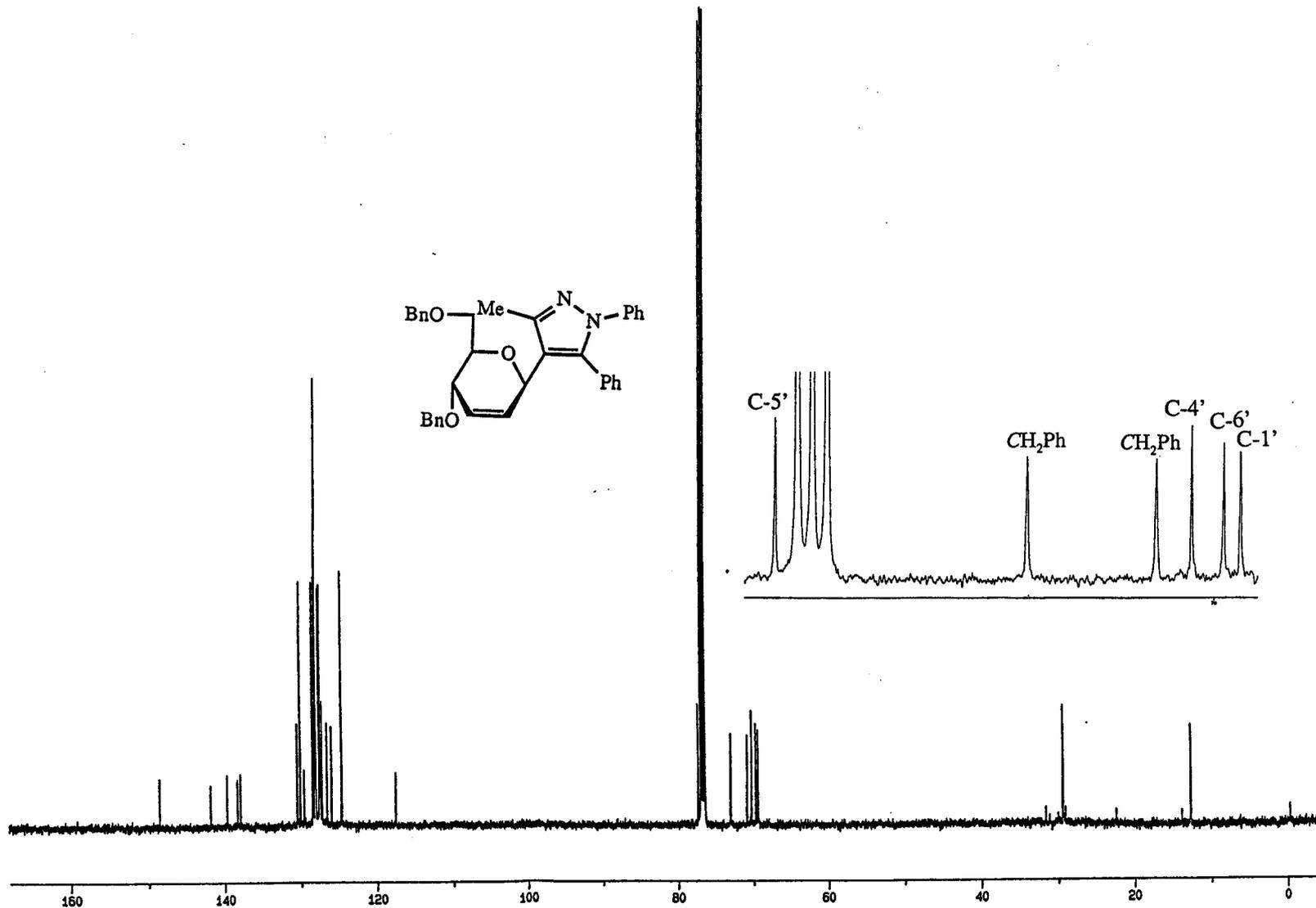
Espectro de ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) del compuesto 67.



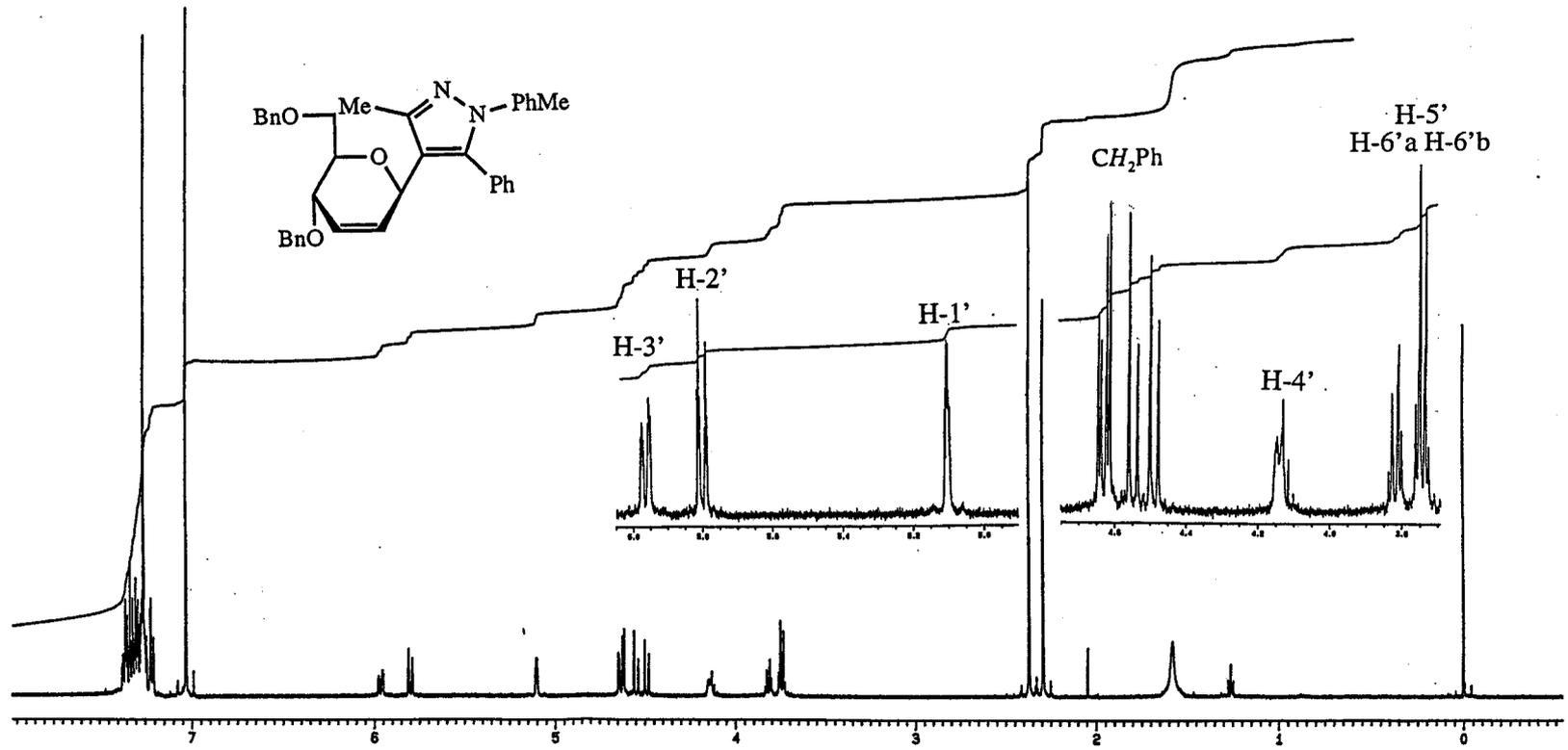
Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto 67.



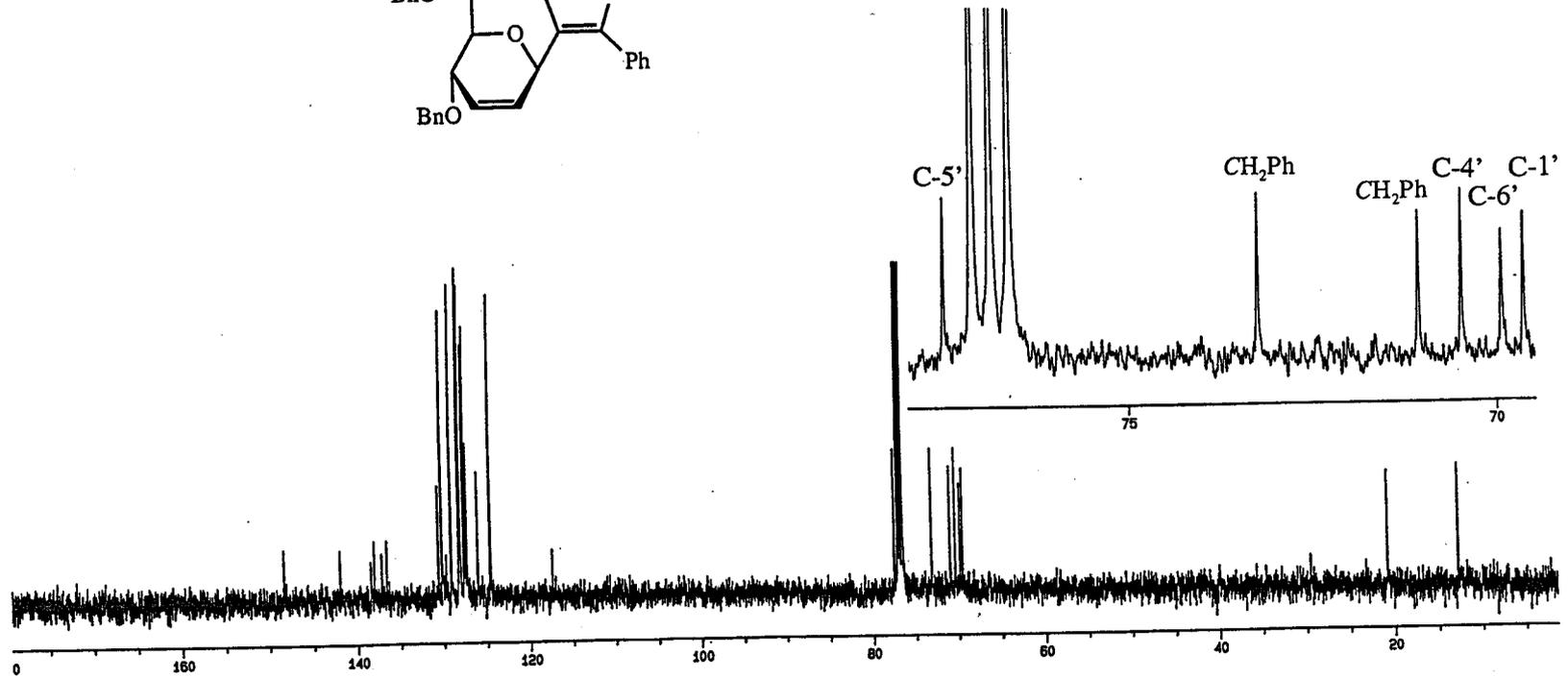
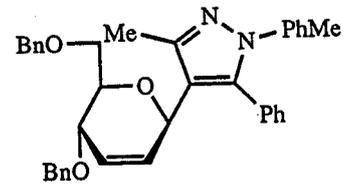
Espectro de ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) del compuesto 69.



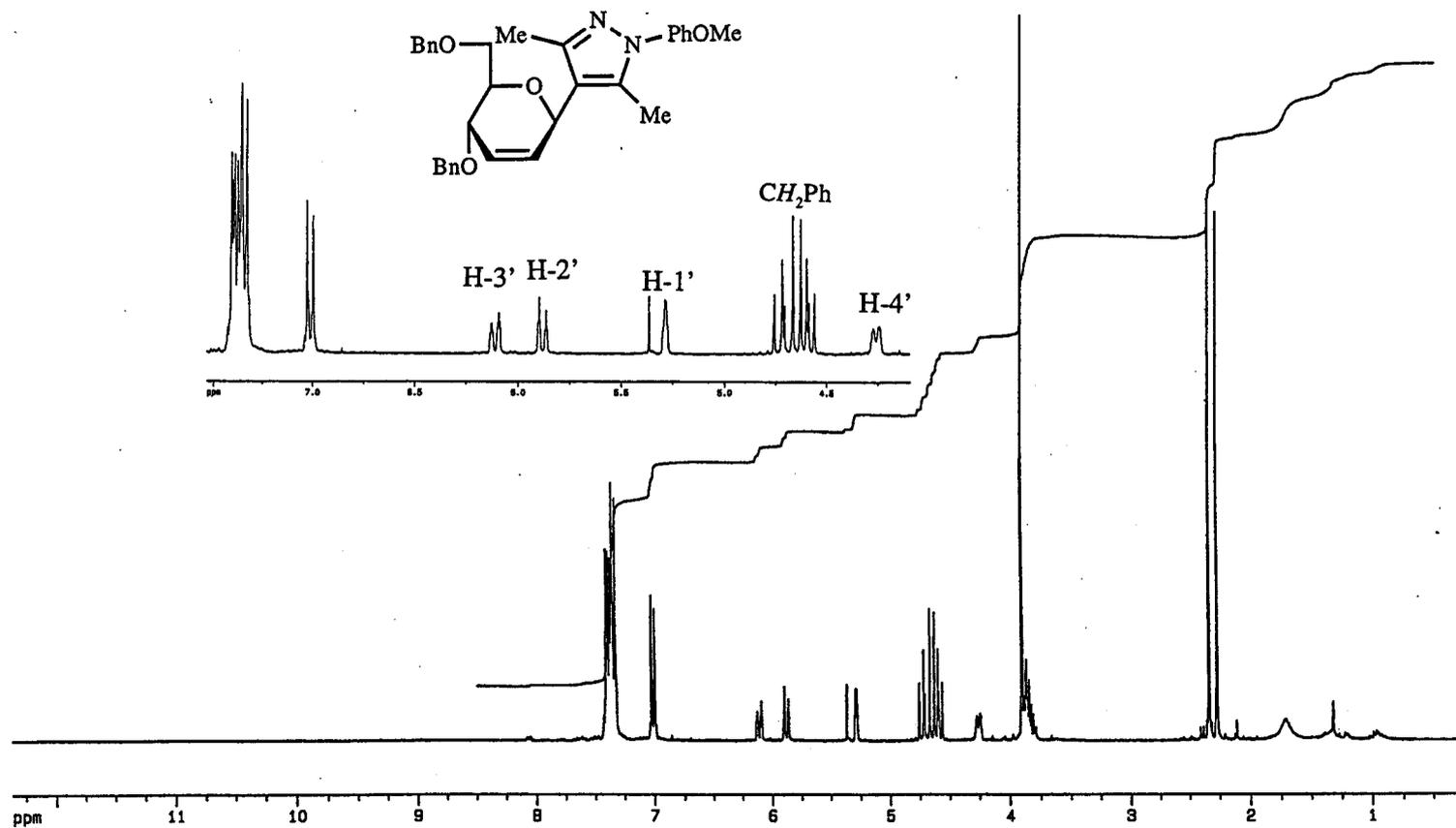
Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto 69.



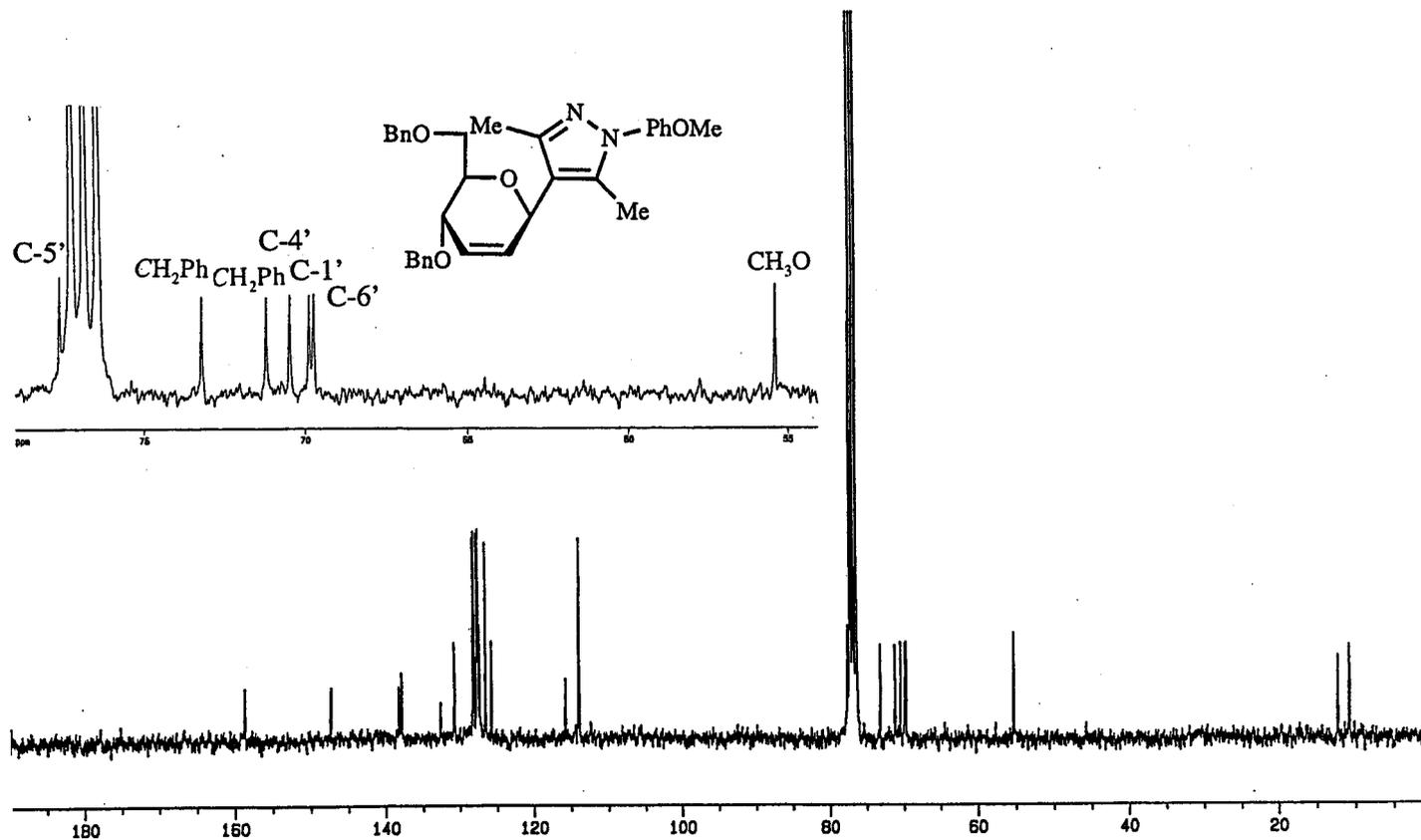
Espectro de ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) del compuesto 71.



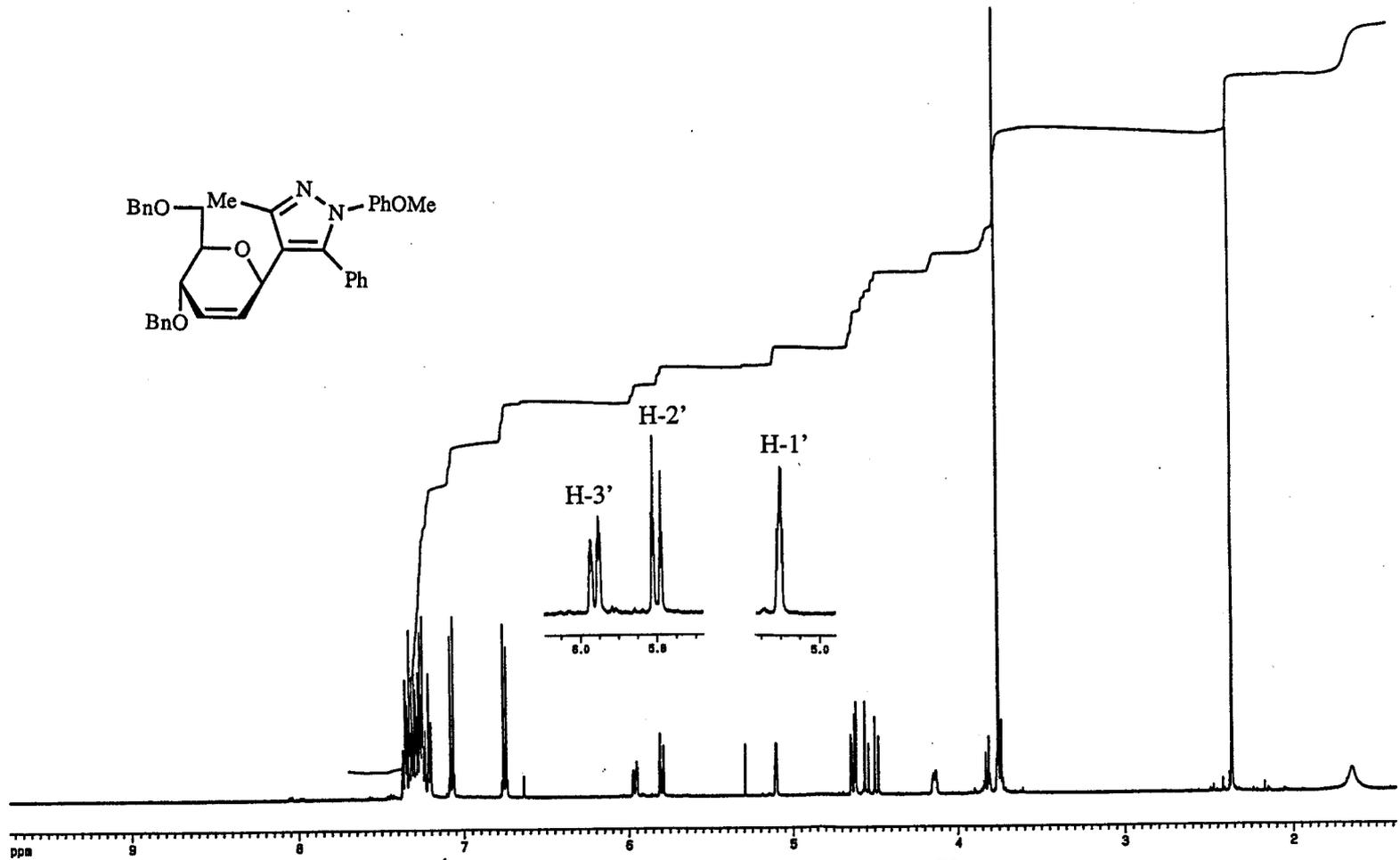
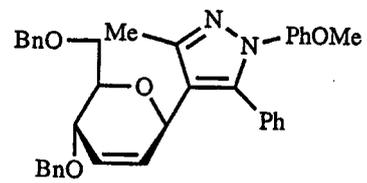
Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto 71.



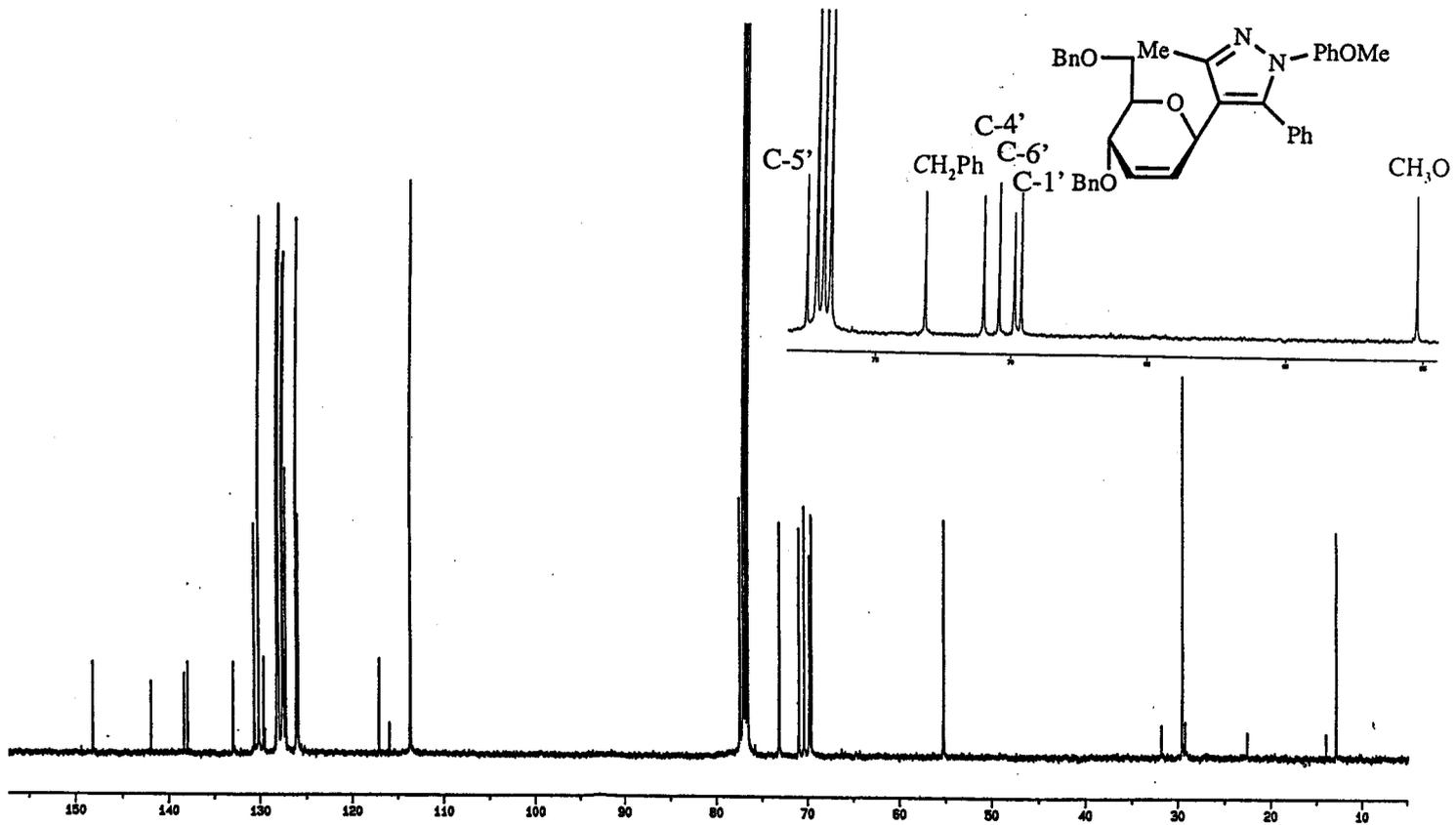
Espectro de ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) del compuesto 72.



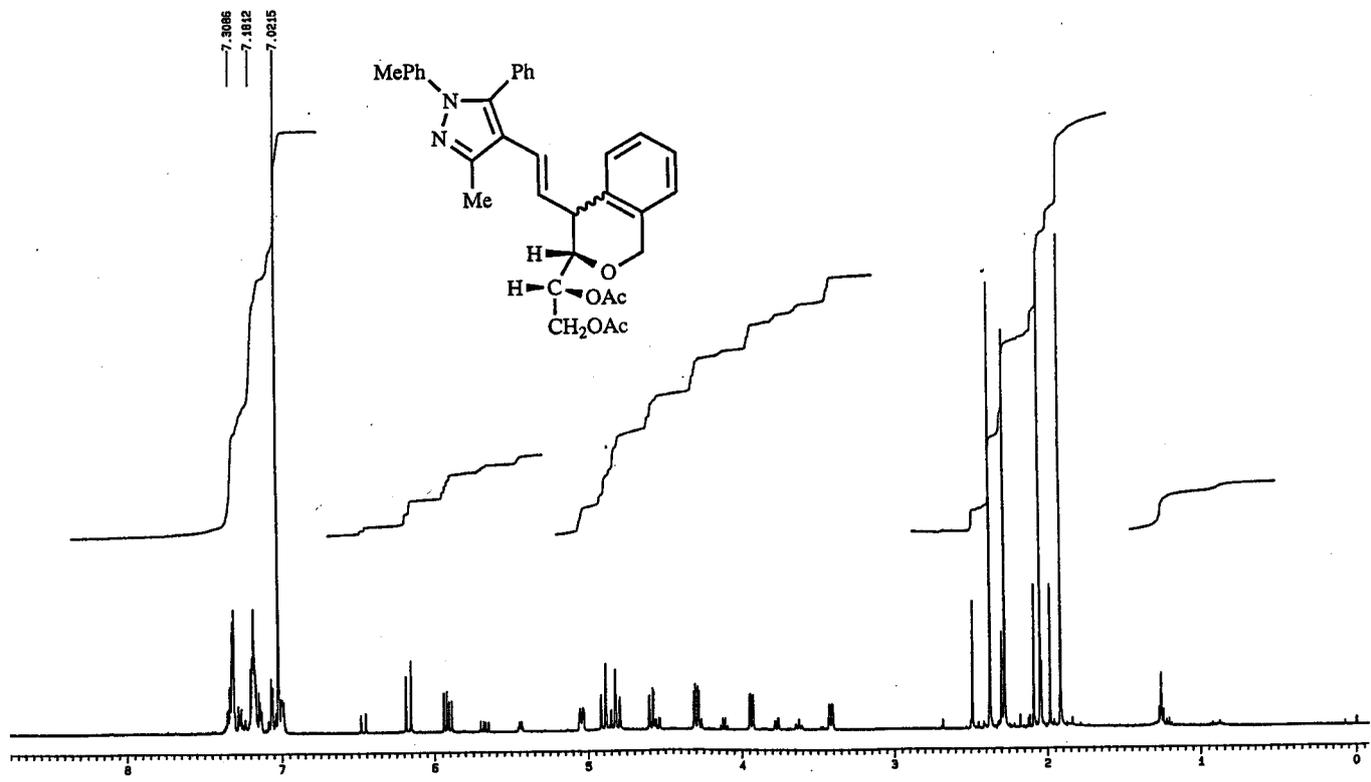
Espectro de ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) del compuesto 72.



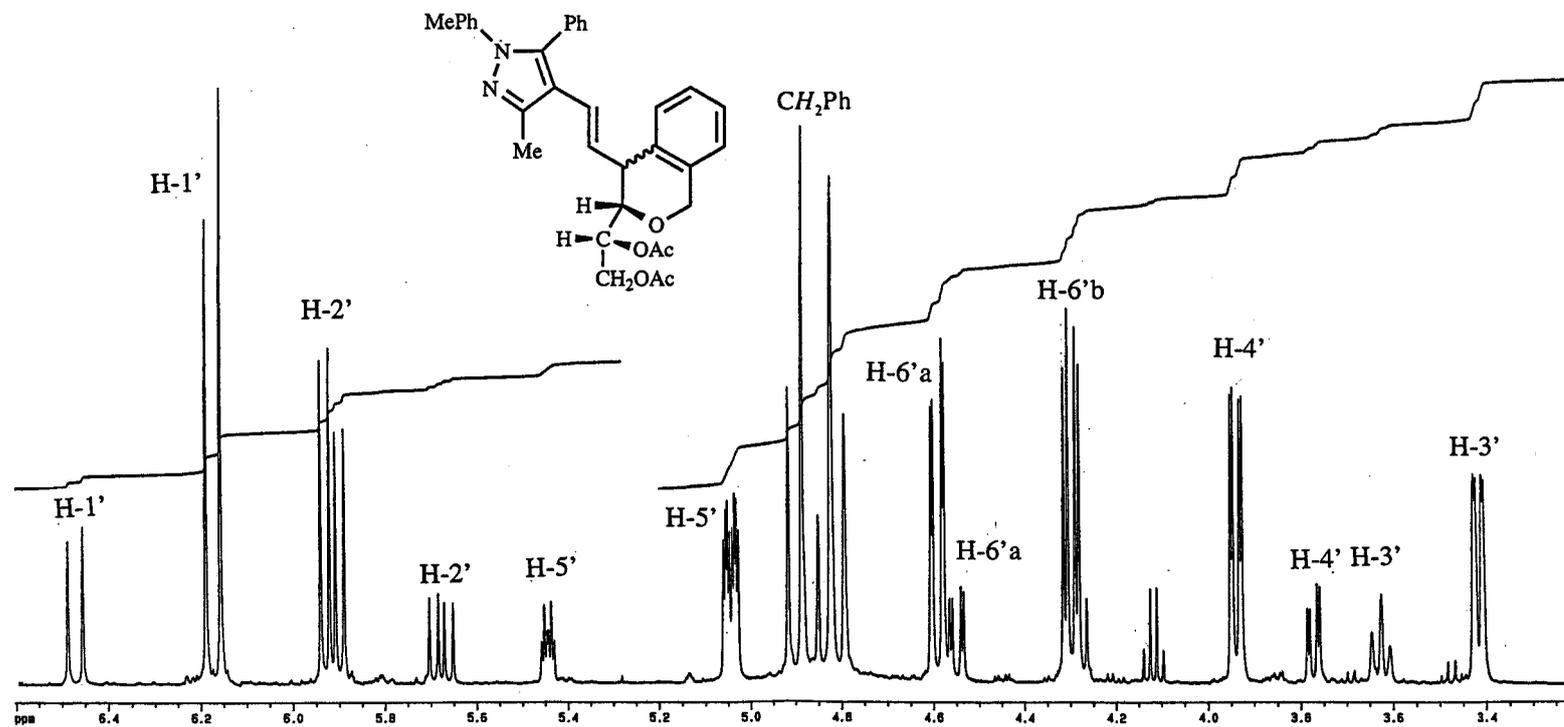
Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) del compuesto 73.



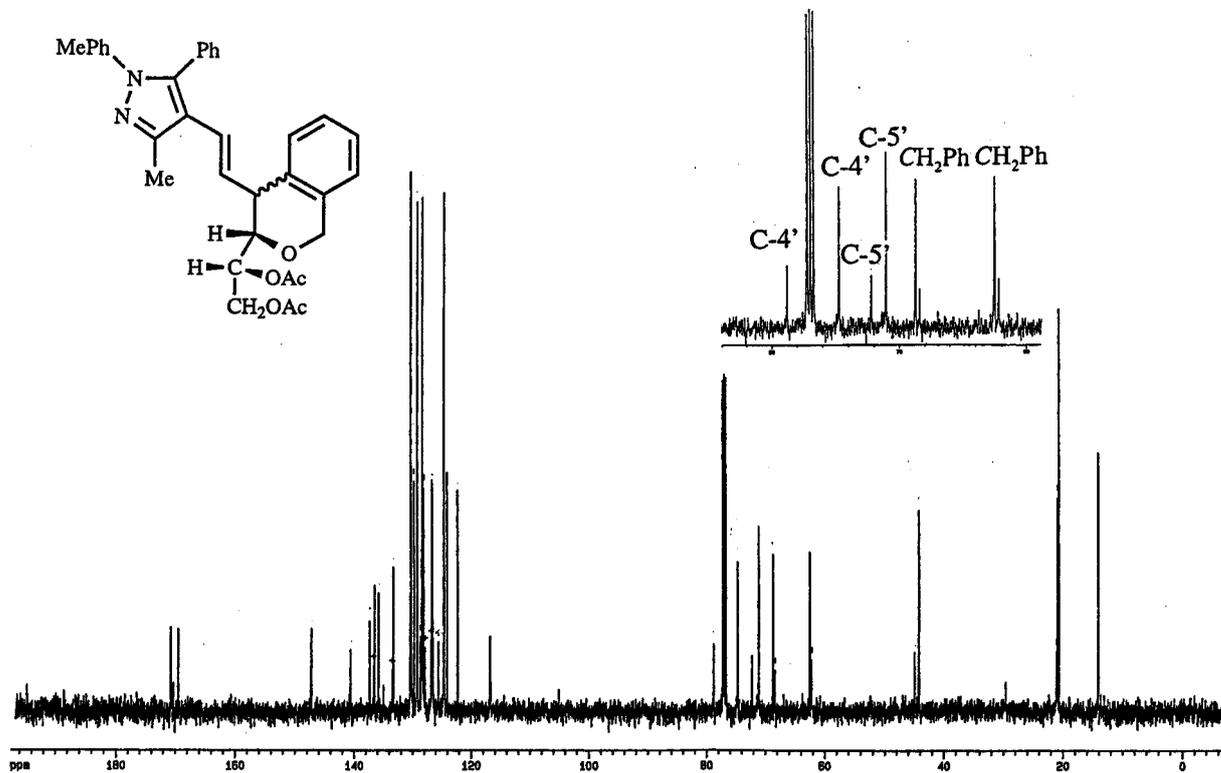
Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto 73



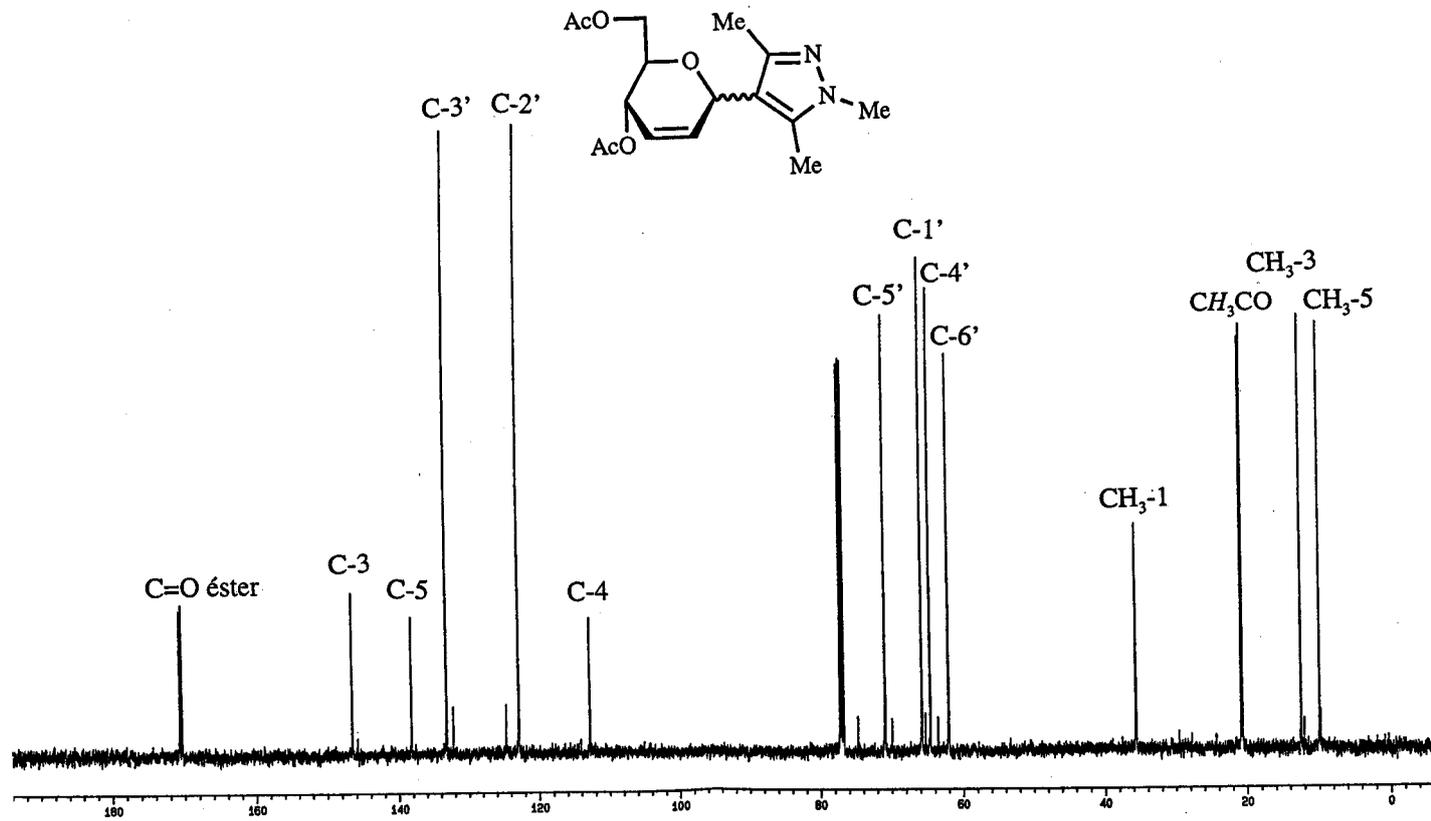
Espectro de ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) del compuesto 75.



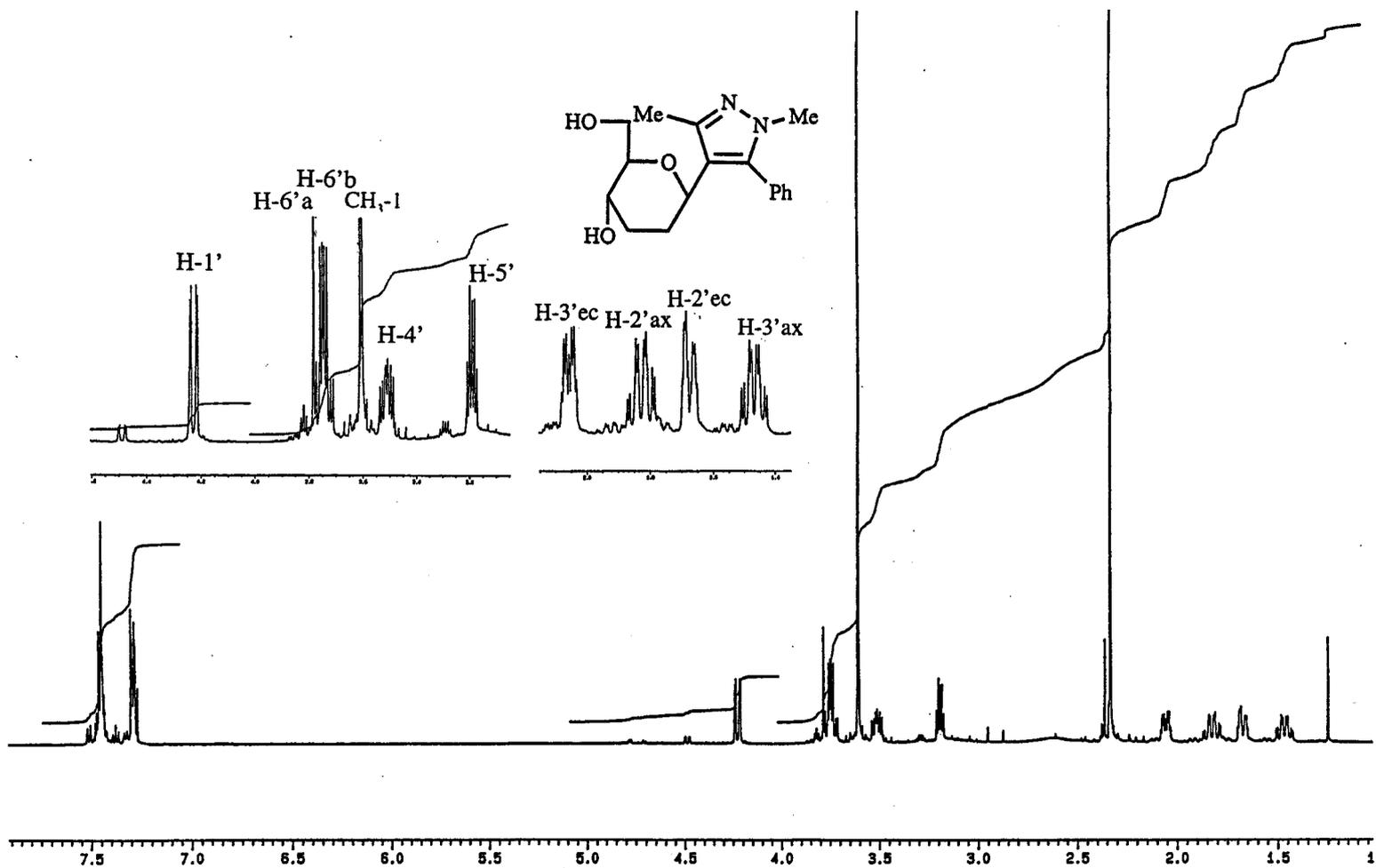
Espectro de ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) del compuesto 75. Ampliación.



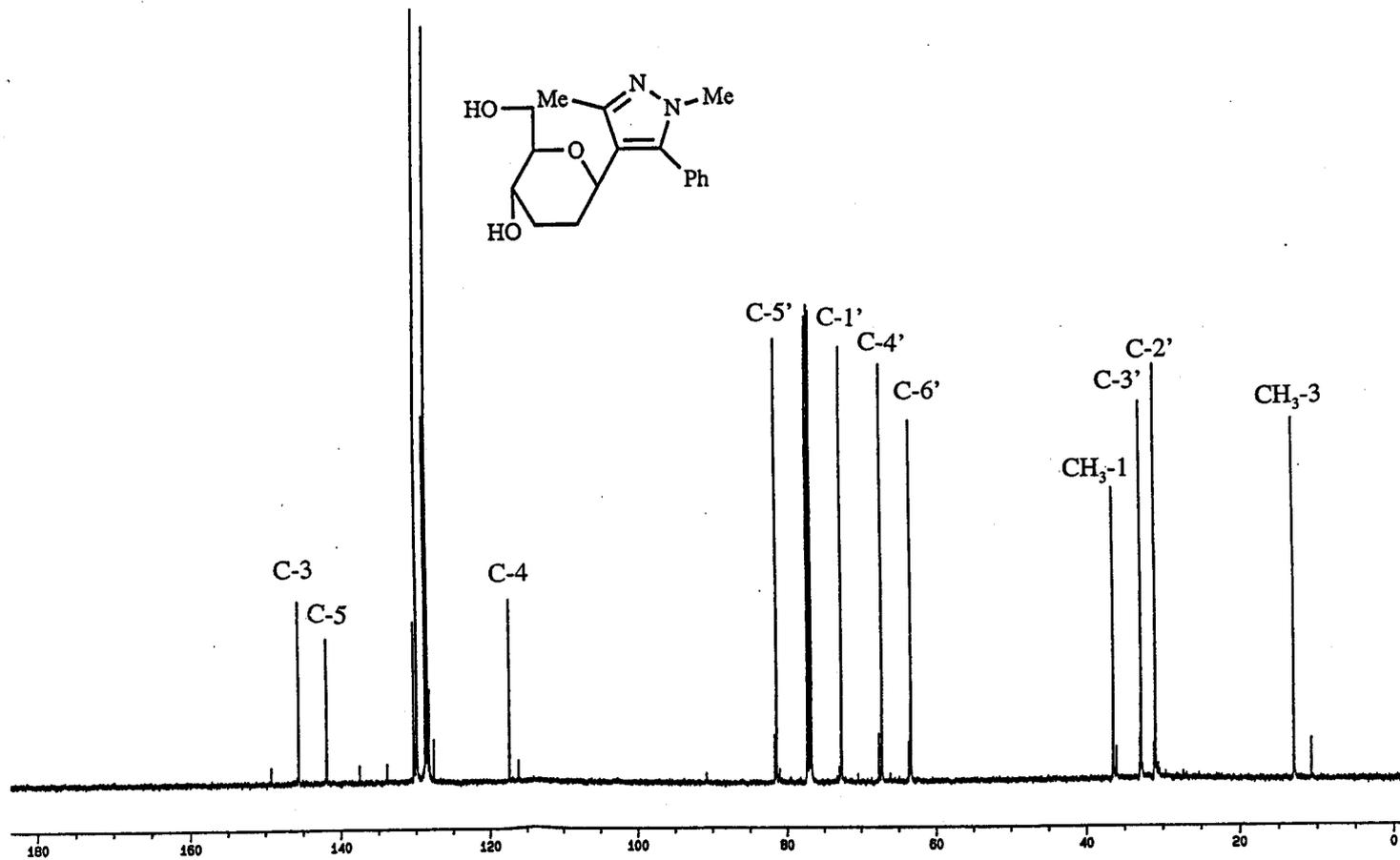
Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto 75.



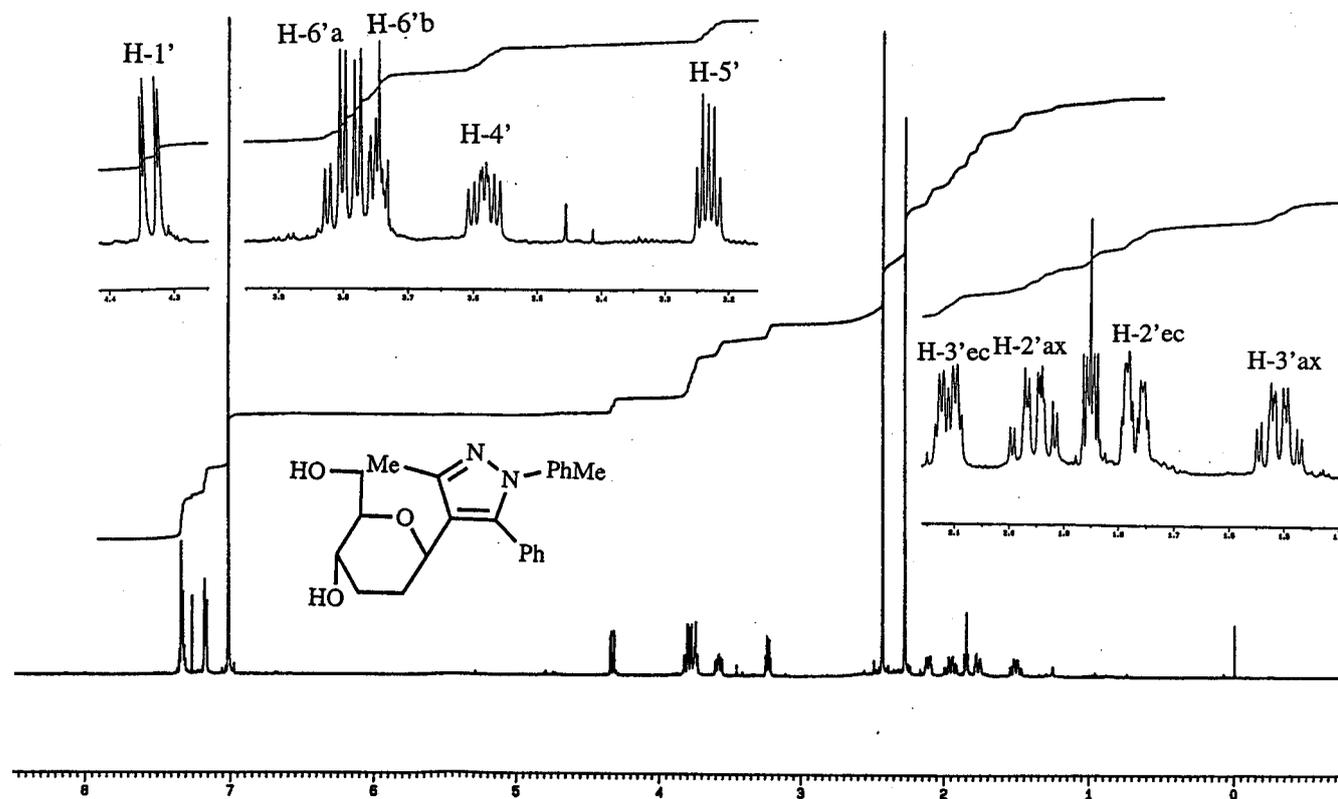
Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto 78.



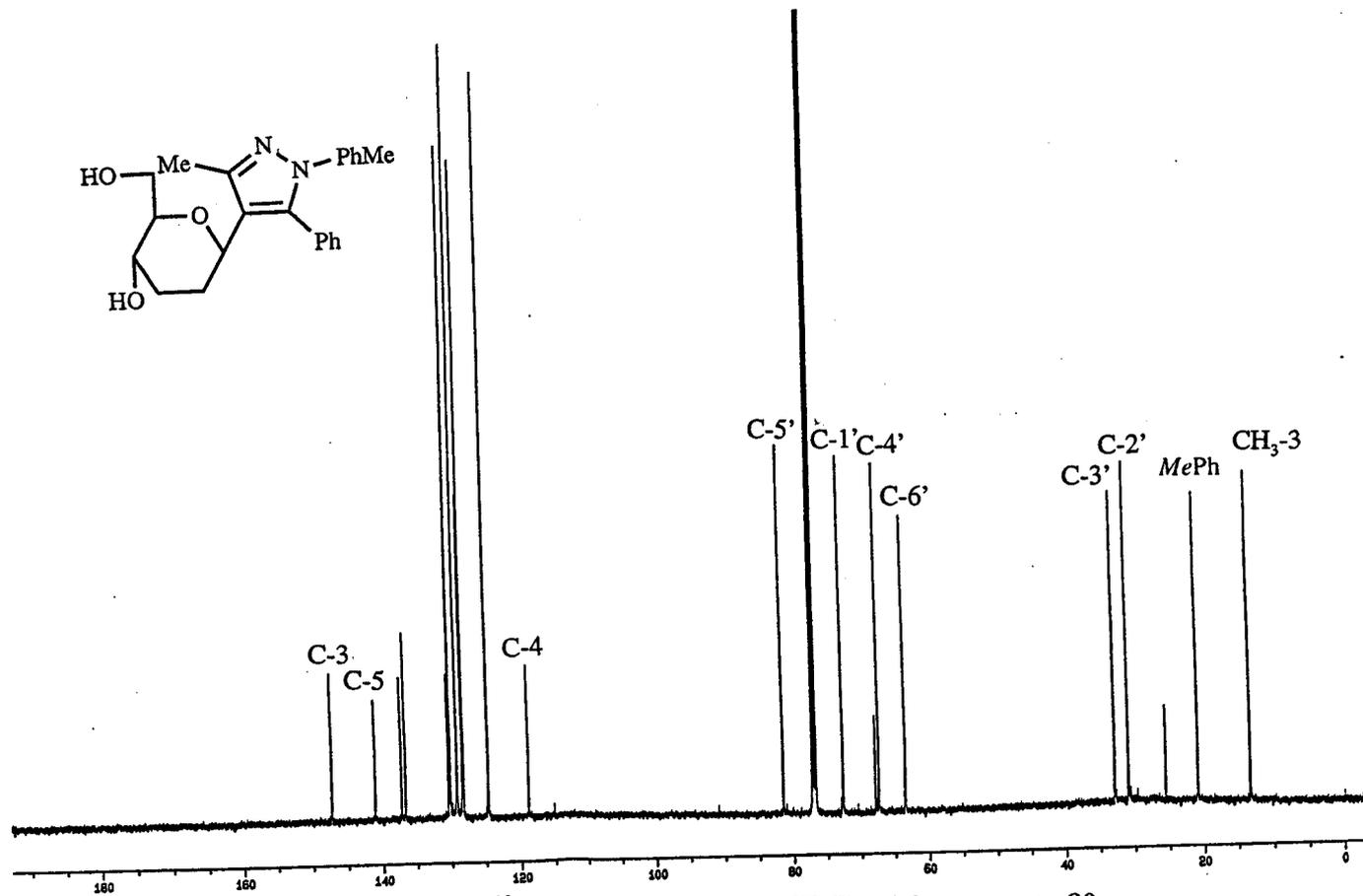
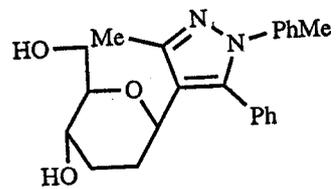
Espectro de ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) del compuesto 79.



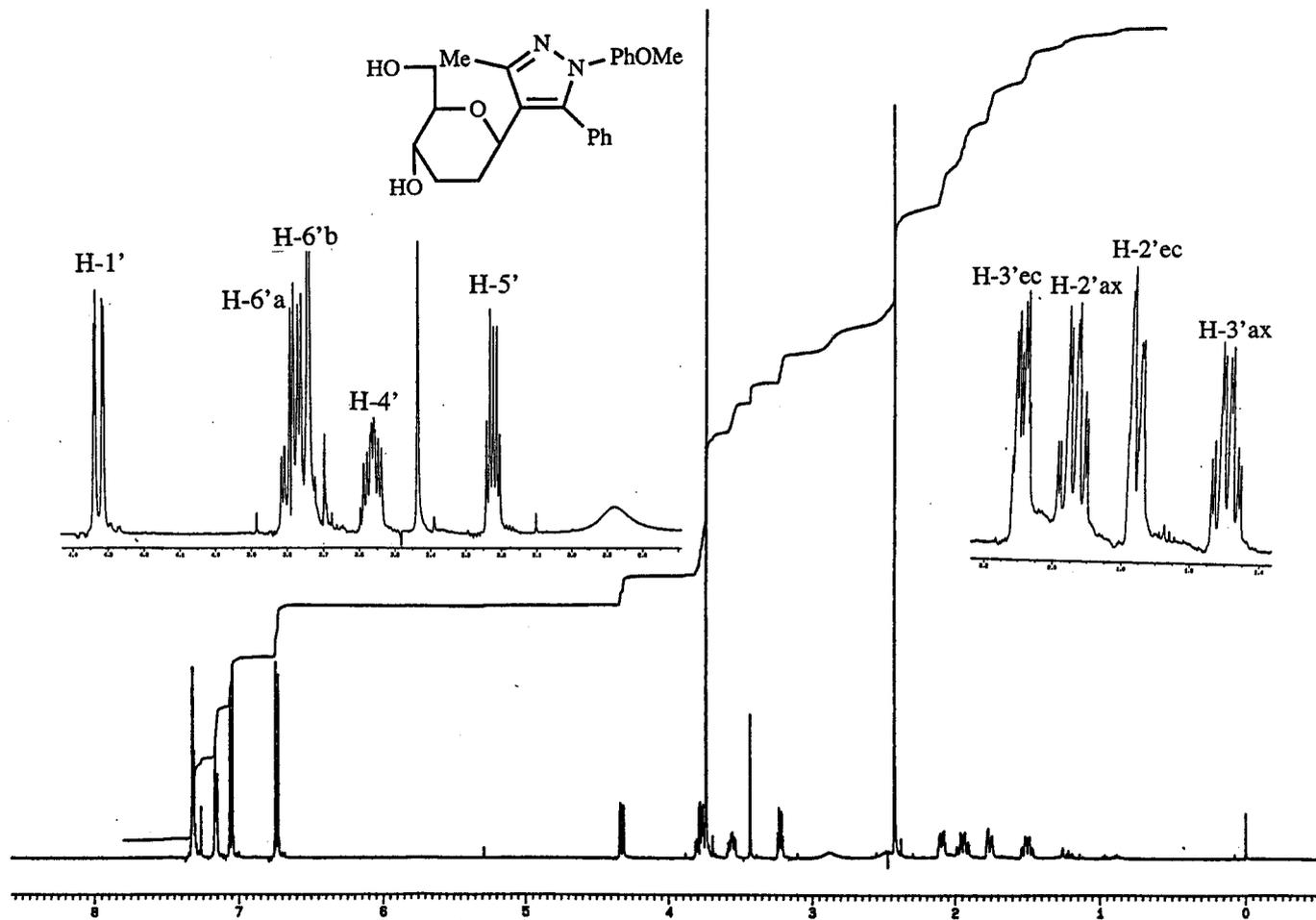
Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto 79.



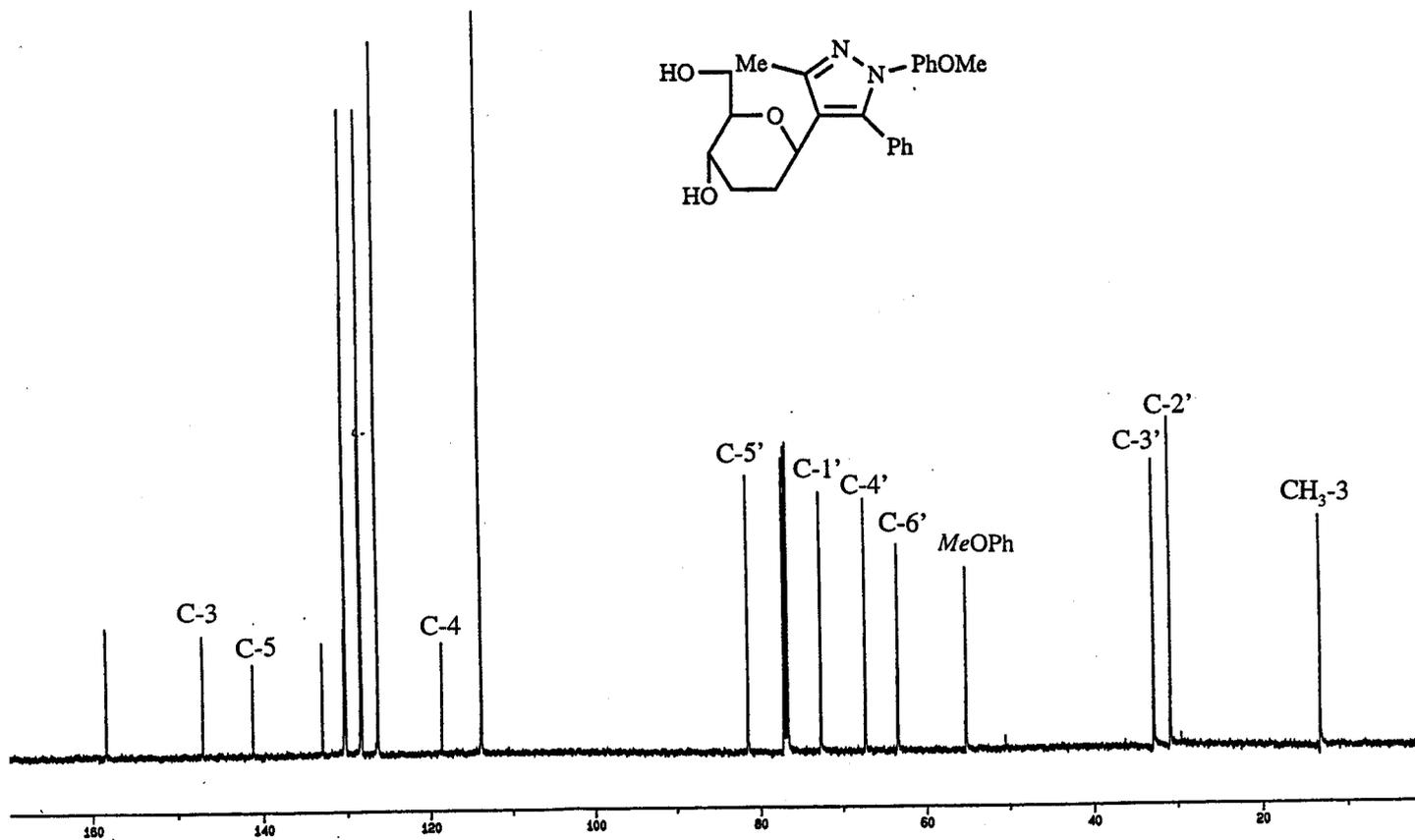
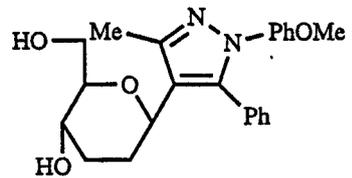
Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) del compuesto 80.



Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto 80.



Espectro de ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) del compuesto 81.



Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto 81.

5. BIBLIOGRAFÍA.

5. BIBLIOGRAFÍA.

Las referencias bibliográficas se describen en esta memoria mediante un código de números y letras, en el cual, los dos primeros dígitos designan el año de la publicación, las dos o tres letras siguientes hacen referencia a la revista o publicación de que se trata y los números finales indican el número de la primera página.

La ordenación de las referencias se realiza de la forma: 1) año, 2) revista en orden alfabético del código, 3) número ó sección en orden alfabético, 4) volumen, 5) página. El sistema se basa en el empleado por A. R. Katritzky y C. W. Rees en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Academic Press, New York, 1984.

La lista que se da a continuación contiene los nombres de las revistas y las publicaciones más manejadas. En el apartado de Miscelanea (MI) se incluyen libros y revistas que no tienen asignado un número concreto.

AB	Anal. Biochem.
ACCB	Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.
ACS	Acta Chem. Scand., Ser. B
AFC	An. Fis. Quim.
B	Biochemistry
CB	Chem. Ber.
CC	J. Chem. Soc., Chem. Commun.
CHR	Carbohydr. Res.
CPB	Chem. Pharm. Bull.

FR	Food Res
HCA	Helv. Chim. Acta
JA	J. Am. Chem. Soc.
JAFC	J. Agr. Food Chem.
JAOCs	J. Am. Oil Chem. Soc.
JBC	J. Biol. Chem.
JCC	J. Carbohydr. Chemistry
JCS(P1)	J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1
JCS(P2)	J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2
JMR	J. Magn. Reson.
JOC	J. Org. Chem.
JPR	J. Prakt. Chem.
JST	J. Mol. Struct.
L	Lipids
LA	Liebigs Ann. Chem.
MI	Miscellaneous [book or journal]
MRC	Magn. Reson. Chem.
OMR	Org. Magn. Reson.
PMC	Prog. Med. Chem.

S	Synthesis
SCI	Science
SCI	Science
SA	Spectrochim. Acta
T	Tetrahedron
TH	Thesis
TL	Tetrahedron Lett.
UP	Unpublished Results

[31CB975] M. Bergmann y L. Zervas, *Ber.*, 64 (1931) 975-980.

[54JA1757] R. Allerton y H. G. Fletcher, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 76 (1954) 1757-1760.

[57CC81] A. B. Foster, D. Horton y M. Stacey, *J. Chem. Soc.*, 81 (1957) 81-86.

[58FR626] R. O. Sinnhuber, T. C. Yu y T. You, *Food Res.*, 23 (1958) 626-633.

[59JA595] J. Leonard y J. A. Adamcik, *J. Am. Chem. Soc.*, 81 (1959) 595-602.

[61JA3920] R. Shapiro y R. W. Chambers, *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1961) 3920-3921.

[61LA47] G. Opitz, H. Mildenberger y H. Suhr, *Liebigs Annalen der Chemie*, 649 (1961) 47-57.

[62JCS3667] R. J. Ferrier, W. G. Overend y A. E. Ryan, *J. Chem. Soc.*, (1962) 3667-3670.

[63JA207] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz y R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.*, 85 (1963) 207-216.

[64CC1918] A. R. Mattocks, *J. Chem. Soc.* (1964) 1918.

[64JCS5443] R. J. Ferrier, *J. Chem. Soc.*, (1964) 5443-5449.

[65CHR261] F. García González, A. Gómez-Sánchez y M. I. Goñi de Rey, *Carbohydr. Res.*, 1 (1965) 261.

[66JAF182] D. L. Crawford, T. C. Yu y R. O. Sinnhuber, *J. Agr. Food Chem.*, 14 (1966) 182-184.

[66SA211] J. Dabrowski y K. Kamienska-Trela, *Spectrochim. Acta*, 22 (1966) 211.

[66TH] M. Gómez Guillén, *Tesis Doctoral*, Universidad de Sevilla (1966).

[67CHR486] A. Gómez-Sánchez, M. Gómez Guillén y U. Sheidegger, *Carbohydr. Res.*, 3 (1967) 486.

[68AFQ579] A. Gómez-Sánchez, M. Gómez Guillén, A. Cert Ventulá y U. Sheidegger, *An. Fis. Quim.*, 64B (1968) 579-590.

[68JCS211] I. L. Finar y D. M. Rackham, *J. Chem. Soc. (B)*, (1968) 211-214.

[69ACCB265] R. J. Ferrier, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 24 (1969) 265-266.

[69B2821] K. S. Chio y A. L. Tappel, *Biochemistry*, 8 (1969) 2821-2827.

[69CC861] P. M. Vay, *Chem. Commun.*, (1969) 861.

- [69JST227] J. Dabrowski, *J. Mol. Struct.*, 3 (1969) 227.
- [69JST285] J. Terpinski y J. Dabrowski, *J. Mol. Struct.*, 4 (1969) 285-291.
- [69MI] A. M^a Valle Cabrera, *Tesina de Licenciatura*, Universidad de Sevilla, 1969.
- [69TH88] M. Gómez Guillén, *Tesis Doctoral, Anal. Univ. Hispalense Serie Ciencias*, N^o 3 (1969) 88.
- [70JST399] R. Radeaglia y S. Dähne, *J. Mol. Struct.*, 5 (1970) 399.
- [71AFQ389] F. García González, A. Gómez-Sánchez, M. Gómez Guillén y M. Tena Aldave, *An. Fis. Quim.*, 67 (1971) 389-396.
- [71AFQ545] A. Gómez-Sánchez, M. Gómez Guillén, A. Cert Ventulá y U. Sheidegger, *An. Fis. Quim.*, 67B (1971) 545.
- [71CB665] E. Breitmaier, S. Gassenmann, *Chem. Ber.*, 104 (1971) 665-667.
- [71CHR275] A. Gómez-Sánchez, A. Cert Ventulá y U. Sheidegger, *Carbohydr. Res.*, 17 (1971) 275.
- [71CHR173] A. Gómez-Sánchez, A. Cert Ventulá y U. Sheidegger, *Carbohydr. Res.*, 18 (1971) 173.
- [71PAC489] K. Gerzon, D. C. Delong y J. C. Cline, *Pure Appl. Chem.*, 28 (1971) 489.
- [72HCA239] M. M. Osman, *Helv. Chim. Acta*, 55 (1972) 239.
- [72OMR137] J. Dabrowski y L. Kozerski, *Org. Magn. Reson.*, 4 (1972) 137.
- [73JPR1121] R. Radeaglia, *J. Prakt. Chem.*, 315 (1973) 1121.

- [73S791] D. Lloyd, H. McNab y D. R. Marshall, *Synthesis*, (1973) 791.
- [74JOC30] T. C. Jain, I. D. Jenkins, A. F. Russell, J. P. H. Verheyden y J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, 39 (1974) 30-38.
- [74JOC357] J. Elguero, C. Marzin y J. D. Roberts, *J. Org. Chem.*, 39 (1974) 357-363.
- [74OMR499] J. Dabrowski, K. Kamienska-Trela y L. Kozerski, *Org. Magn. Reson.*, 6 (1974) 499.
- [75MI16] F. Serratos, *Heurisko: Introducción a la Síntesis Orgánica*, Ed. Alhambra, S.A., Madrid, (1975) 16-18.
- [76AG(E)459] D. Lloyd y H. McNab, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 15 (1976) 459-468.
- [76JA2826] J. Dabrowski y K. Kamienska-Trela, *J. Am. Chem. Soc.*, 98 (1976) 2826-2834.
- [76MI] W. A. Pryor, "Free Radicals in Biology", Academic Press, New York, Vol. 1 y 2 (1976).
- [76MI111] S. Hanessian y A. G. Pernet, *Advan. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 33 (1976) 111-188.
- [76MI134] A. S. Perlin, *MTP Int. Rev. Sci., Org. Chem. Ser. Two Carbohydrates*, 7 (1976) 134.
- [76PMC303] G. D. Daves y C. C. Cheng, *Progr. Med. Chem.*, 13 (1976) 303.
- [77CB2872] C. Skotsch, G. Haffmanns y E. Breitmaier, *Chem. Ber.*, 110 (1977) 2872-2879.

- [77T2615] B. M. Trost, *Tetrahedron*, 33 (1977) 2615-2649.
- [78MRC628] D. D. Tavernier y M. J. O. Anteunis, *Magn. Reson.*, 11 (1978) 628-631.
- [79JOC1661] K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node y E. Fujita, *J. Org. Chem.*, 44 (1979) 1661-1664.
- [79OMR365] K. Kamienska-Trela, L. Kania y L. Kozerski, *Org. Magn. Reson.*, 12 (1979) 365.
- [79T1422] R. Kasai, M. Okihara, J. Asakawa, K. Mizutani y O. Tanaka, *Tetrahedron*, 35 (1979) 1422-1432.
- [80SC231] B. Föhlisch y W. Giering, *Synthesis Commun.*, (1980) 231-232.
- [80MI] A. L. Tappel, "Free Radicals in Biology" Academic Press, W. A. Pryor, New York, Vol. 4 (1980).
- [81AB245] D. J. Pietrzyk y J. Stodola, *Anal. Biochem.*, 117 (1981) 245.
- [81CHR141] V. S. Rao y A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.*, 92 (1981) 141-148.
- [81CPB1423] K. Kikugawa, T. Maruyama, Y. Machida y T. Kurechi, *Chem. Pharm. Bull.*, 29 (1981) 1423.
- [81JA3030] V. Nair, D. E. Vietti y C. S. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (1981) 3030.
- [81JCS(P2)1283] H. McNab, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (1981) 1283.
- [81MI] "Progress in Food and Nutrition Science. Maillard Reactions in Food", editado por C. Eriksson, Pergamon Press, Oxford (1981).

- [81MI297] T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., (1981) 297.
- [81OMR306] L. Kozerski y W. von Philipsborn, *Org. Magn. Reson.*, 17 (1981) 306.
- [82MI816] B. M. Trost y T. R. Verhoeben, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, editado por G. Wilkinson, vol. 8 (1982) Pergamon Press Ltd., Oxford (England) 816.
- [83ACCB27] K. Bock y C. Pedersen, *Adv. Carbohydr. Chem. and Biochem.*, 41 (1983) 27-66.
- [83CC68] S. Yougai y T. Miwa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1983) 68-69.
- [83MI] "The Maillard Reaction in Food and Nutrition", editado por G. R. Waller y M. S. Feather, *ACS Symposium Series* 215 (1983).
- [83MI1625] J. E. Bäckvall, R. E. Nordberg, K. Zetterberg y B. Akermark, *Organometallics*, 2 (1983) 1625.
- [83OMR94] E. L. Elielm, M. Manoharan, K. M. Pitrusiewicz y K. D. Hagrave, *Org. Magn. Reson.*, 21 (1983) 94-107.
- [83S902] P. G. Baraldi, D. Simoni y S. Manfredini, *Synthesis*, (1983) 902-903.
- [83SCI868] F. Barré-Sinoussi, J. C. Chermann, F. Rey, M. T. Nugeure, S. Chamaret, J. Gruest, C. Dauguet, C. Axler-Blin, F. Vézinet-Brun, C. Rouzioux, W. Rozenbaum y L. Montagnier, *Science*, 220 (1983) 868.
- [84ACS49] R. Carlson y A. Nilsson, *Acta Chemica Scandinavica B*, 38 (1984) 49-53.

[84CHR101] A. Gómez-Sánchez y P. Borrachero Moya, *Carbohydr. Res.*, 135 (1984) 101-116.

[84JAOC1574] K. Kikugawa, Y. Ido y A. Mikami, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 61 (1984) 1574-1581.

[84JOC522] R. D. Dawe y B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.*, 49 (1984) 522-528.

[84L600] K. Kikugawa y Y. Ido, *Lipids*, 19 (1984) 600-608.

[84L804] V. Nair y G. A. Turner, *Lipids*, 19 (1984) 804-805.

[84MI471] L. Carrasco y D. Vázquez, *Medicinal Research Reviews*, 4 (1984) 471-512.

[84SCI500] R. C. Gallo, S. Z. Salahuddin, M. Popovic, G. M. Shearer, M. Kaplan, B. F. Haynes, T. J. Palker, R. Redfield, J. Oleske, B. Safai, G. White, P. Foster y P. D. Markham, *Science*, 224 (1984) 500.

[85CHR21] L. Scilagy y Z. Gyorgydeak, *Carbohydr. Res.*, 143 (1985) 21-41.

[85JBC15427] L. M. McGirr, M. Hadley y H. H. Drapper, *J. Biol. Chem.*, 260 (1985) 15427.

[85JOC3642] T. V. RajanBabu, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 3642-3644.

[85MI76] M. Oki, *Applications of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry*, p. 76, VCH, Weinheim (1985).

[85MI7096] H. Mitsuya, K. J. Weinhold, P. A. Furman, M. H. St. Clair, S. N. Lehrman, R. C. Gallo, D. Bolognesi, D. W. Barry y S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 82 (1985) 7096.

[86CHR329] A. Gómez-Sánchez, M. G. García Martín y C. Pascual, *Carbohydr. Res.*, 149 (1986) 329-345.

[86JOC3094] J. C. Y. Cheng, U. Hacksell y G. D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.*, 51 (1986) 3094-3098 y refs. que se citan allí.

[86L6] V. Nair, C. S. Cooper, E. Vietti y G. A. Turner, *Lipids*, 21 (1986) 6-10.

[86MI] "Developmnet in Food Science 13. Amino-carbonyl Reaction in Food and in Biological Systems", editado por M. Fujimaki, M. Namiki y H. Kato, Elsevier, Amsterdam (1986).

[87CHR181] M. G. García Martín, C. Gasch, A. Gómez-Sánchez, M. J. Diánez y A. López, *Carbohydr. Res.*, 162 (1987) 181-197.

[87JAOCS1156] K. Kikugawa y A. Savanura, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 64 (1987) 1156-1162.

[87JCC307] M. Brakta, F. Le Borgne y D. Sinou, *J. Carbohydrate Chemistry*, 6 (2), (1987) 307-311.

[88MI] H. O. Kalinowski, S. Berger y S. Braun, "*Carbon-13 NMR Spectroscopy*"; John Wiley and Sons, New York, (1988).

[89JCS(P1)668] B. T. Golding, N. Patel y W. P. Watson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, (1989) 668-669.

[89JOC1890] M. Brakta, P. Lhoste y D. Sinou, *J. Org. Chem.*, 54 (1989) 1890-1896 .

[90CHR139] M. G. García Martín, C. Gasch, A. Gómez-Sánchez, *Carbohydr. Res.*, 199 (1990) 139-151.

[90CHR167] A. Gómez-Sánchez, I. Hermosín e I. Maya, *Carbohydr. Res.*, 200 (1990) 167-180.

[90LA599] M. S. Motawia y E. B. Pedersen, *Liebigs Ann. Chem.*, (1990) 599.

[90MI] "The Maillard Reaction in Food Processing, Human Nutrition and Physiology", editado por P. A. Finot, H. U. Aeschbacher, R. F. Hurrell y R. Liardon, Birkhäuser Verlag, Basel (1990).

[90TH] I. Hermosín Gutierrez, *Tesis Doctoral*, Universidad de Sevilla (1990).

[90TL4077] A. Gómez-Sánchez, I. Hermosín e I. Maya, *Tetrahedron Letters*, 31 (1990) 4077-4080.

[91MI1] F. W. Lichtenthaler, Ed. "Carbohydrates as Organic Raw Materials"; VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Germany, (1991).

[91TH] E. Martín Zamóra, *Tesis Doctoral*, Universidad de Sevilla (1991).

[92CHR307] A. Gómez-Sánchez, I. Hermosín e I. Maya, *Carbohydr. Res.*, 229 (1992) 307-322.

[92CHR255] M. Gómez Guillén, A. Gómez Sánchez y M.-E. Martín Zamora, *Carbohydr. Res.*, 233 (1992) 255-259.

[92CRV1745] D. M. Huryn y M. Okabe, *Chem. Rev.*, 92 (1992) 1745-1768.

[92JCC609] B. Chaguir, M. Brakta, V. Bolitt, P. Lhoste y D. Sinou, *J. Carbohydr. Chemistry*, 11 (5), (1992) 609-625.

[92JCS(P2)787] J. L. Chiara, A. Gómez-Sánchez y J. Bellanato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, (1992) 787.

[92JOC3473] P. S. Manchand, P. S. Belica, M. J. Holman, T.-N. Huang, H. Maehr, S. Y.-K. Tam y T. R. Yang, *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 3473.

- [92S1] K. L. Dueholm y E. B. Pedersen, *Synthesis*, (1992) 1-22.
- [92TL1361] A. Gómez-Sánchez, J. M^a. Lassaletta, A. López-Castro, M^a. J. Diáñez, M^a. D. Estrada y S. Pérez-Garrido, *Tetrahedron Letters*, 33 (1992) 1361-1364.
- [93JOC2992] M. Brakta, R. N. Farr, B. Chaguir, G. Massiet, C. Lavaud, W. R. Andersor, Jr., D. Sinou y G. D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.*, 58 (1993) 2992-2998 .
- [94CHR313] M. Gómez Guillén, A. Gómez-Sánchez y M.E. Martín Zamóra, *Carbohydr. Res.*, 258 (1994) 313-319.
- [94MI279] J. L. Chiara, A. Gómez-Sánchez, "The Chemistry of Enamines", Parte 1, editado por Z. Rappoport, p. 279, Wiley, Chichester (1994).
- [94MI338] J. L. Chiara, A. Gómez-Sánchez, "The Chemistry of Enamines", Parte 1, editado por Z. Rappoport, p. 338, Wiley, Chichester (1994).
- [94MI735] P. W. Hickmott, "The Chemistry of Enamines", Parte 1, editado por Z. Rappoport, p. 735, Wiley, Chichester (1994).
- [95MI317] P. M. Collins y R. J. Ferrier, *Monosaccharides: their chemistry and their roles in natural products*, John Wiley & Sons Ltd., England, (1995) 317.
- [95MRC745] L. Kozerski, P. Krajawski y E. Bednarek, *Magn. Reson. Chem.*, 33 (1995) 745.
- [97CHR185] C. Choquet-Farnier, I. Stasik y D. Beaupère, *Carbohydr. Res.*, 303 (1997) 185-191.
- [98MI1] W. Praznik, A. Huber, Eds. "Carbohydrates as Organic Raw Materials IV", WUV Universitätsverlag, Vienna, Austria, (1998).

[98MRC154] A. Gómez-Sánchez, R. Paredes-León y J. Cámpora, *Magn. Reson. Chem.*, 36 (1998) 154-162.

FOU I 17/719



M^a del Rocío Paredes, León
 Aplicación sintética de derivados de D-glucosa -
 I Aductos de malondialdehído y derivados de D-glucosamina.
 II C-Nucleósidos del piraxol insaturados
 "laude" por unanimidad
 11 de Junio de 1999

[Signature]
[Signature]
[Signature]
 F. Guerra
 Rocío Paredes
 León