

121424020

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE QUIMICA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

REACCIONES DE NITROOLEFINAS
DE AZUCARES CON β -DICETONAS

T/1268



Memoria presentada por el Licenciado José Galán Cortés para optar al Grado de Doctor en Ciencias Químicas.

Galán

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE QUIMICA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

Vº Bº

El catadrático padrino



Fdo: Manuel Gómez Guillén.
Catedrático del Dpto. de
Química Orgánica de la Fa-
cultad de Química de Sevi-
lla.

Vº Bº

El Director de la Tesis



Fdo: Antonio Gómez Sánchez
Profesor de Investigación
del C.S.I.C.

El autor desea expresar su sincero agradecimiento: al Prof. Manuel Gómez Guillén, padrino de esta Tesis; al Prof. Antonio Gómez Sánchez, por su dirección y ayuda; al Prof. Manuel Rico Sarompas, del Instituto de Estructura de la Materia del C.S.I.C., por los espectros de R.M.N. de protones y C-13 realizados, y la colaboración en su interpretación; a la Prof. Juana Bellanato, del Instituto de Optica del C.S.I.C., por su colaboración en la realización e interpretación de los espectros de I.R. y Raman; a los Drs. Conrado Pascual, del Instituto de Química Orgánica General del C.S.I.C., y José Manuel Olías, del Instituto de la Grasa y sus Derivados, por la realización de los espectros de masas y la colaboración en su interpretación; a la Sección de Microanálisis del Centro Nacional de Química Orgánica; a la Prof. Amparo López Castro y a la Licenciada María Jesús Diáñez, del Departamento de Optica de la Facultad de Física de la Universidad de Sevilla, por el avance de los resultados de sus estudios cristalográficos; a los compañeros del Departamento de Química Orgánica, por su colaboración y ayuda, especialmente a la Licenciada María de Gracia García, y a los Licenciados Francisco Javier Hidalgo y Juan Conde, por los espectros de R.M.N. de protones y C-13 realizados a 200 y 50.3 MHz respectivamente.

Este Trabajo ha formado parte de un Proyecto de Investigación subvencionado por la Comisión Asesora de Investigación Científico y Técnica (Proyecto número 0232/81), a la cual deseamos expresar nuestro agradecimiento.

INDICES

INDICE DE MATERIAS

	Pag.
I. INTRODUCCION	1
II. PARTE TEORICA	
II.1. Antecedentes de reacciones entre com- puestos 1,3-dicarbonílicos y nitroo- lefinas	8
II.1.1. Reacciones de Michael de transcur- so normal	9
II.1.2. Reacciones de Michael de transcur- so anormal	12
II.2. Reacciones de 3,4,5,6,7-penta-0-ace- til-1,2-didesoxi-1-nitro- <u>D</u> -galacto (y <u>D</u> -gluco)-hept-1-enitol con 1,3-ci- clohexanodiona y dimedona. Formación de derivados de 6,7-dihidro-2-hidro- xiimino-4(5H)-benzofuranona	19
II.2.1. Propiedades de las 6,7-dihidro-2- hidroxiimino-4(5H)-benzofuranonas	21
II.3. Reacciones de 3,4,5,6,7-penta-0-ace- til-1,2-didesoxi-1-nitro- <u>D</u> -galacto (y <u>D</u> -gluco)-hept-1-enitol con 2,4- pentanodiona	40
II.3.1. Estructuras de (2S,3R)-4-acetil-2- (diacetilmetilenamino)-3- [<u>D</u> -galac- to (y <u>D</u> -gluco)-pentaacetoxipentil]- 2,3-dihidro-5-metil-furano	43
II.3.2. Estructura de la bis-[(2S,3R)-4-a- cetil-3-(<u>D</u> -gluco-pentaacetoxipen- til)-2,3-dihidro-5-metil-2-furil]- hidroxilamina	56
II.4. Mecanismo de formación de los produc- tos descritos (Secciones II.2 y II.3)	62
II.5. Derivados de 3- [<u>D</u> -galacto (y <u>D</u> -glu- co)-pentitol-1-il]-2,3,6,7-tetrahi- dro-4(5H)-indolona	65

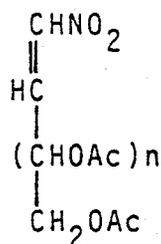
	Pag.
II.5.1. Propiedades de las 2,3,6,7-tetra- hidro-4(5H)-indolonas	67
II.5.2. 3-[<u>D</u> -galacto (y <u>D</u> -gluco)-Pentitol- 1-il]-2,3,6,7-tetrahidro-4(5H)-in- dolonas	75
II.6. 3-[<u>D</u> -galacto (y <u>D</u> -gluco)-Pentaaceto- xipentil]-6,7-dihidro-4(5H)-indolo- nas	83
II.6.1. Propiedades de las 6,7-dihidro- 4(5H)-indolonas	84
III. PARTE EXPERIMENTAL	
III.1. Métodos generales	93
III.2. Sustancias	96
III.2.1. Productos comerciales	96
III.2.2. Materias primas	96
III.3. Sustancias usadas como referencia	97
III.3.1. 3-Fenil-6,7-dihidro-2-hidroxiimi- no-6,6-dimetil-4(5H)-benzofurano- na	97
III.3.2. 3-Fenil-2,3,6,7-tetrahidro-6,6- dimetil-4(5H)-indolona	98
III.3.3. 3-Fenil-6,7-dihidro-6,6-dimetil- 4(5H)-indolona	99
III.4. Reacciones de 1,3-ciclohexanodiona y dimedona con 3,4,5,6,7-penta- <u>O</u> -a- cetil-1,2-didesoxi-1-nitro- <u>D</u> -galac- <u>to</u> (y <u>D</u> -gluco)-hept-1-enitol	100
III.4.1. (<u>3R</u>)-3-(<u>D</u> -galacto-Pentaacetoxipen- til)-6,7-dihidro-2-hidroxiimino- 4(5H)-benzofuranona	100
III.4.2. Acetato de (<u>3R</u>)-3-(<u>D</u> -galacto-pen- taacetoxipentil)-6,7-dihidro-2- hidroxiimino-4(5H)-benzofuranona	101
III.4.3. (<u>3R</u>)-3-(<u>D</u> -galacto-Pentaacetoxipen	

	Pag.
	102
III.4.4.	103
III.4.5.	104
III.4.6.	105
III.5.	106
III.5.1.	106
	107
III.5.2.	108
III.6.	110
III.6.1.	110

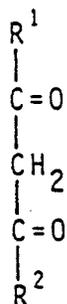
	Pag.
III.6.2. (<u>3S</u>)-3-(<u>D</u> - <u>galacto</u> -Pentaacetoxipentil)-2,3,6,7-tetrahidro-6,6-dimetil-4(<u>5H</u>)-indolona	111
III.6.3. (<u>3S</u>)-3-(<u>D</u> - <u>gluco</u> -Pentaacetoxipentil)-2,3,6,7-tetrahidro-4(<u>5H</u>)-indolona	112
III.6.4. (<u>3S</u>)-3-(<u>D</u> - <u>gluco</u> -Pentaacetoxipentil)-2,3,6,7-tetrahidro-6,6-dimetil-4(<u>5H</u>)-indolona	113
III.6.5. (<u>3S</u>)-2,3,6,7-Tetrahidro-3-(<u>D</u> - <u>galacto</u> -pentahidroxipentil)-4(<u>5H</u>)-indolona	114
III.6.6. (<u>3S</u>)-2,3,6,7-Tetrahidro-3-(<u>D</u> - <u>galacto</u> -pentahidroxipentil)-6,6-dimetil-4(<u>5H</u>)-indolona	115
III.6.7. (<u>3S</u>)-2,3,6,7-Tetrahidro-3-(<u>D</u> - <u>gluco</u> -pentahidroxipentil)-4(<u>5H</u>)-indolona	116
III.6.8. 6,7-Dihidro-4(<u>5H</u>)-indolona	117
III.6.9. 6,7-Dihidro-6,6-dimetil-4(<u>5H</u>)-indolona	118
III.7. 3-[<u>D</u> - <u>galacto</u> (y <u>D</u> - <u>gluco</u>)-Pentaacetoxipentil]-6,7-dihidro-4(<u>5H</u>)-indolonas	119
III.7.1. 3-(<u>D</u> - <u>galacto</u> -Pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-4(<u>5H</u>)-indolona	119
III.7.2. 3-(<u>D</u> - <u>galacto</u> -Pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-6,6-dimetil-4(<u>5H</u>)-indolona	120
III.7.3. 3-(<u>D</u> - <u>gluco</u> -Pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-4(<u>5H</u>)-indolona	121
III.7.4. 3-(<u>D</u> - <u>gluco</u> -Pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-6,6-dimetil-4(<u>5H</u>)-indolona	123

	Pag.
III.8. Desacetilaciones de las 2-(<u>D</u> -arabino-tetraacetoxibutil)- y 3-(<u>D</u> -galacto-pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-4(5H)-indolonas	124
III.8.1. 2-(<u>D</u> -arabino-Tetraacetoxibutil)-6,7-dihidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona	124
III.8.2. Desacetilación de la 2-(<u>D</u> -arabino-tetraacetoxibutil)-6,7-dihidro-4(5H)-indolona	126
III.8.3. Desacetilación de la 2-(<u>D</u> -arabino-tetraacetoxibutil)-6,7-dihidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona	128
III.8.4. Desacetilación de la 3-(<u>D</u> -galacto-pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-4(5H)-indolona	130
III.8.5. Desacetilación de la 3-(<u>D</u> -galacto-pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona	131
CONCLUSIONES	132
BIBLIOGRAFIA	137

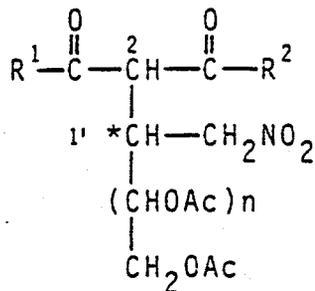
INDICE DE FORMULAS



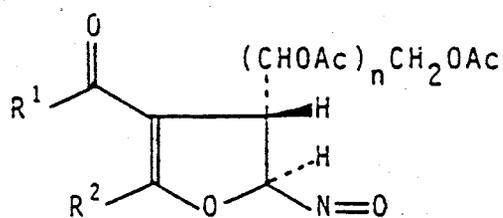
I



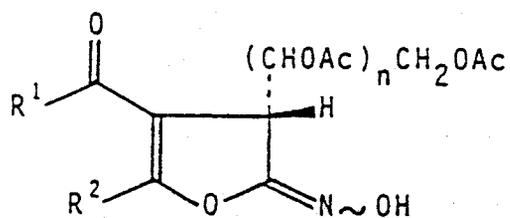
II



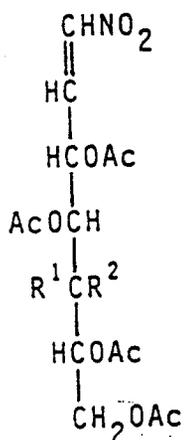
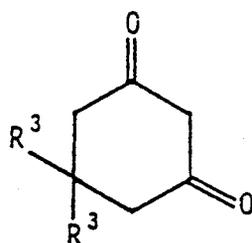
III

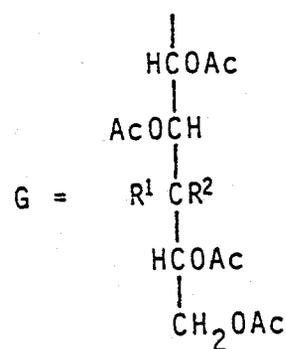
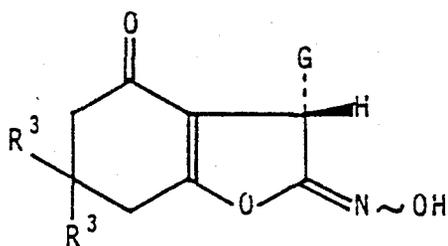


IV



V

VI, $\text{R}^1 = \text{OAc}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ VII, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OAc}$ VIII, $\text{R}^3 = \text{H}$ IX, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$

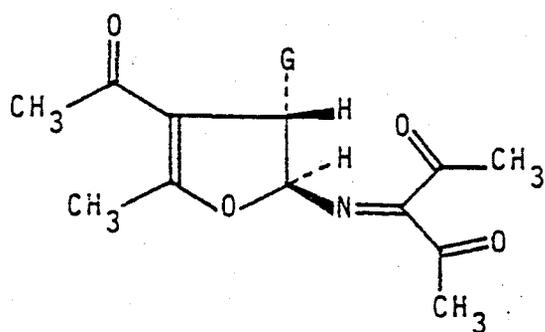


Xa, $R^1 = \text{OAc}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$

Xb, $R^1 = \text{OAc}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$

XIa, $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{OAc}$

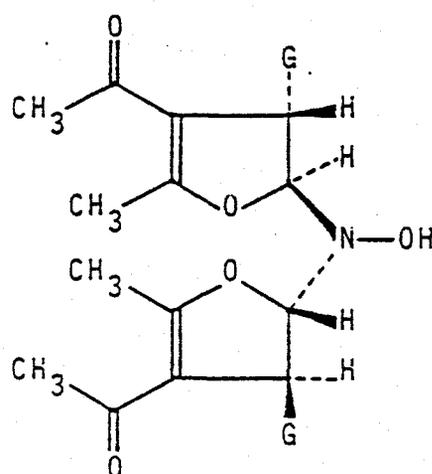
XIb, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OAc}$, $R^3 = \text{CH}_3$



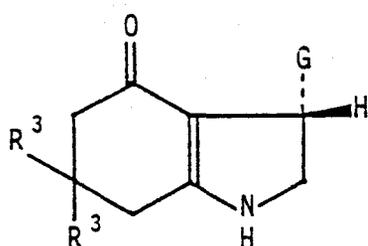
XII

a, $R^1 = \text{OAc}$, $R^2 = \text{H}$

b, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OAc}$



XIII



XIVa, $R^1 = \text{OAc}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Ac}$

XIVb, $R^1 = \text{OAc}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{Ac}$

XVa, $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{OAc}$, $R^4 = \text{Ac}$

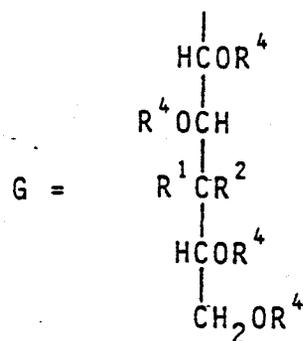
XVb, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OAc}$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{Ac}$

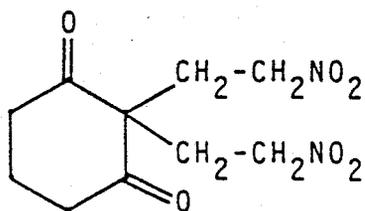
XVIa, $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$

XVIb, $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$

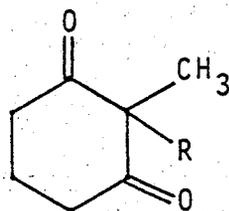
XVIIa, $R^1 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^2 = \text{OH}$

XVIIb, $R^1 = R^4 = \text{H}$, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{CH}_3$

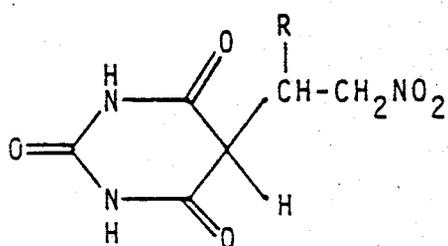




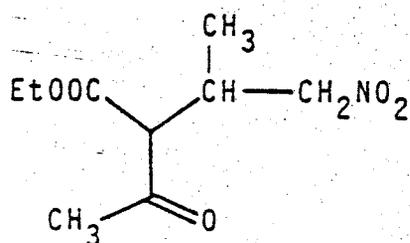
XVIII



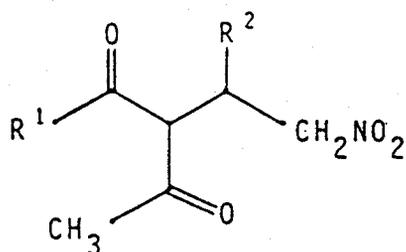
- XIXa, $R = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NO}_2$
 XIXb, $R = \text{CH}_2\text{-CH}(\text{NO}_2)\text{-CH}_3$
 XIXc, $R = \text{CH}_2\text{-CO-CH}_3$



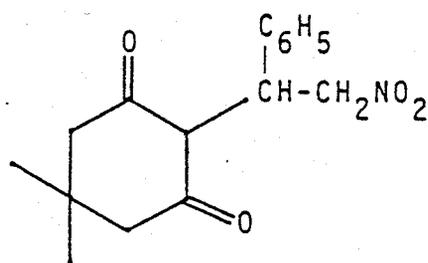
- XXa, $R = \text{CH}_3$
 XXb, $R = \text{CH}_2\text{-CH}_3$
 XXc, $R = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$



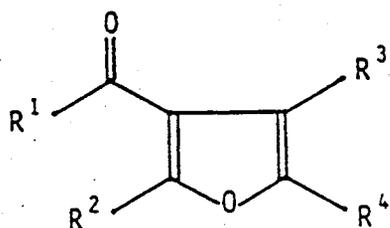
XXI



- XXIIIa, $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$
 XXIIIb, $R^1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$
 XXIIIc, $R^1 = R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$
 XXIIId, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$
 XXIIIe, $R^1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}$ (D-galacto)
 XXIII f, $R^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $R^2 = (\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}$ (D-galacto)
 XXIIIg, $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = (\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}$ (D-gluco)



XXII



XXIV

XXIVa, $R^1-R^2=CH_2-C(CH_3)_2-CH_2$, $R^3=C_6H_5$, $R^4=CH_3$

XXIVb, $R^1=R^2=R^4=CH_3$, $R^3=H$

XXIVc, $R^1=R^2=(CH_2)_3$, $R^3=H$, $R^4=CH_3$

XXIVd, $R^1-R^2=CH_2-C(CH_3)_2-CH_2$, $R^3=H$, $R^4=CH_3$

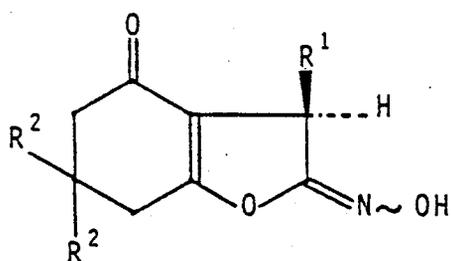
XXIVe, $R^1-R^2=CH_2-C(CH_3)_2-CH_2$, $R^3=R^4=CH_3$

XXIVf, $R^1-R^2=CH_2-C(CH_3)_2-CH_2$, $R^3=H$, $R^4=CH_2CH_3$

XXIVg, $R^1=OCH_2CH_3$, $R^2=R^4=CH_3$, $R^3=H$

XXIVh, $R^1=OCH_2CH_3$, $R^2=CH_3$, $R^3=H$, $R^4=CH_2CH_3$

XXIVi, $R^1=OCH_2CH_3$, $R^2=R^3=R^4=CH_3$

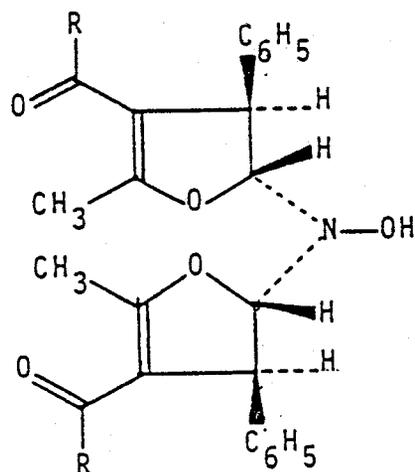


XXVa, $R^1=C_6H_5$, $R^2=H$

XXVb, $R^1=CH_3$, $R^2=H$

XXVc, $R^1=C_6H_5$, $R^2=CH_3$

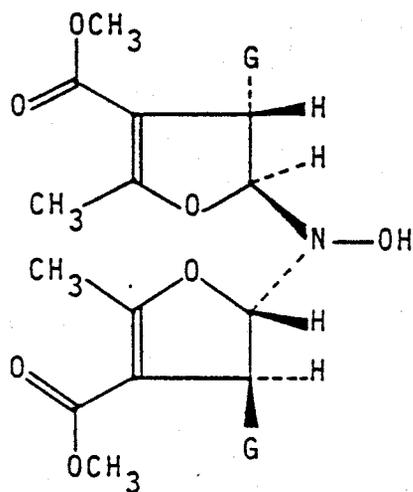
XXVd, $R^1=p-BrC_6H_5$, $R^2=H$



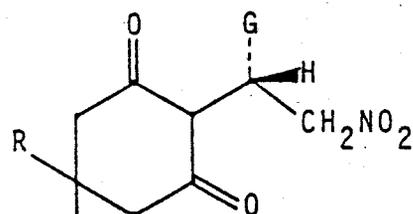
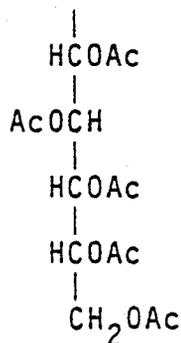
XXVIa, $R=OCH_3$

XXVIb, $R=OCH_2CH_3$

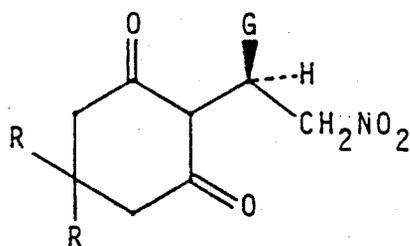
XXVIc, $R=CH_3$



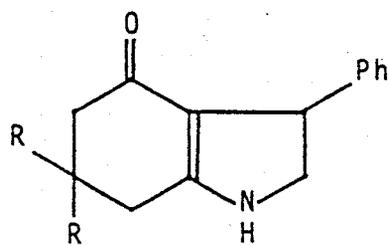
XXVII



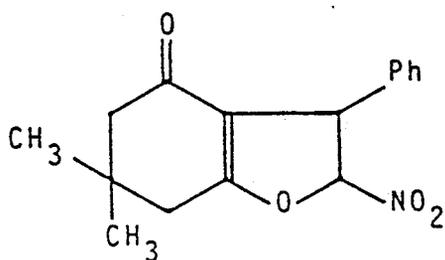
XXVIII



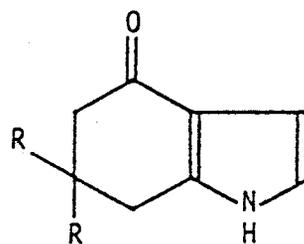
XXIX



XXXa, R=H

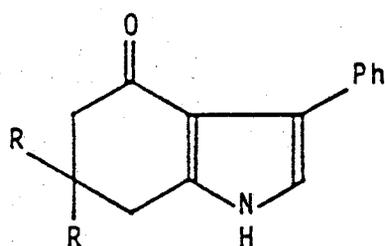
XXXb, R=CH₃

XXXI

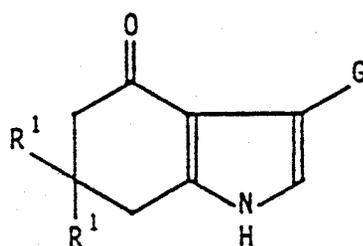
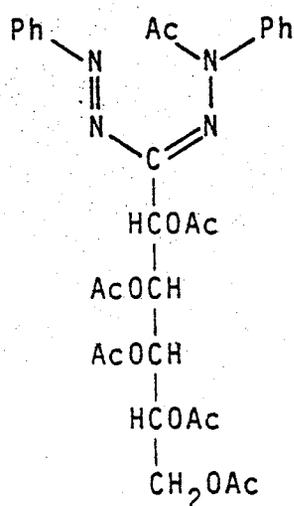
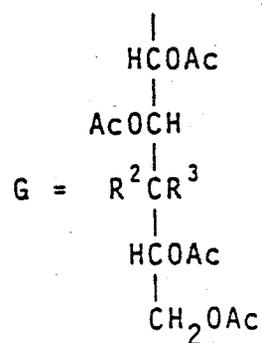


XXXIIa, R=H

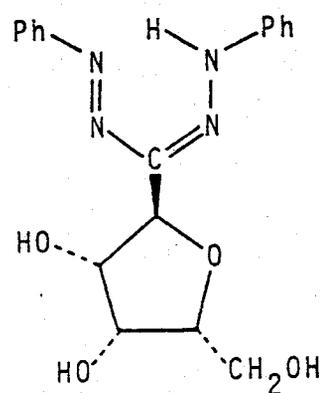
XXXIIb, R=CH₃



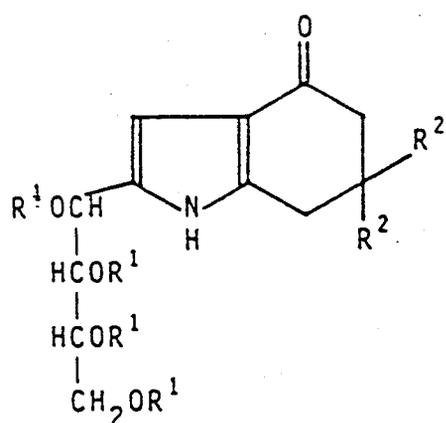
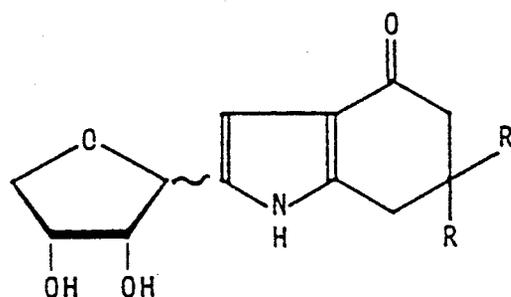
XXXIIIa, R=H

XXXIIIb, R=CH₃XXXIVa, R¹=R³=H, R²=OAcXXXIVb, R¹=CH₃, R²=OAc, R³=HXXXVa, R¹=R²=H, R³=OAcXXXVb, R¹=CH₃, R²=H, R³=OAc

XXXVI



XXXVII

XXXVIIIa, R¹=R²=HXXXVIIIb, R¹=H, R²=CH₃XXXVIIIc, R¹=Ac, R²=HXXXVIIId, R¹=Ac, R²=CH₃

XXXIXa, R=H

XXXIXb, R=CH₃

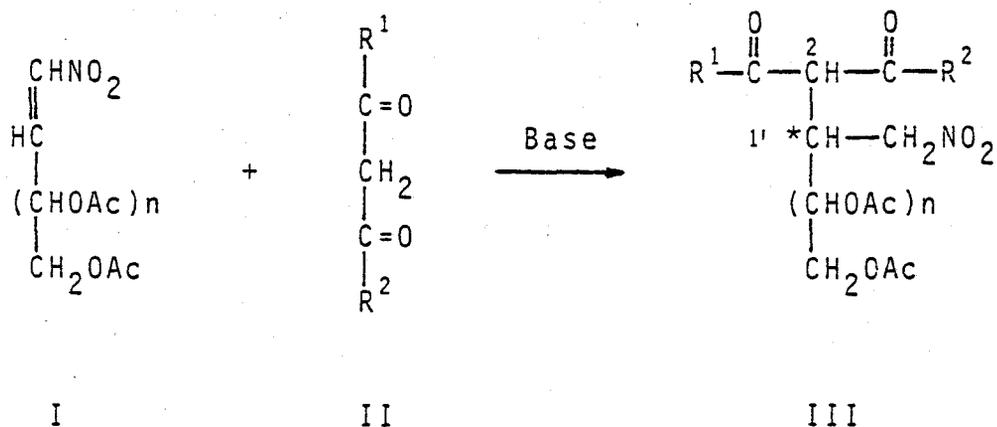
INDICE DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1	22
Tabla 2	23
Tabla 3	24
Tabla 4	29
Tabla 5	31
Tabla 6	42
Tabla 7	44
Tabla 8	47
Tabla 9	48
Tabla 10	49
Tabla 11	56
Tabla 12	59
Tabla 13	68
Tabla 14	69
Tabla 15	72
Tabla 16	76
Tabla 17	77
Tabla 18	80
Tabla 19	85
Tabla 20	86
Tabla 21	92

I. INTRODUCCIÓN

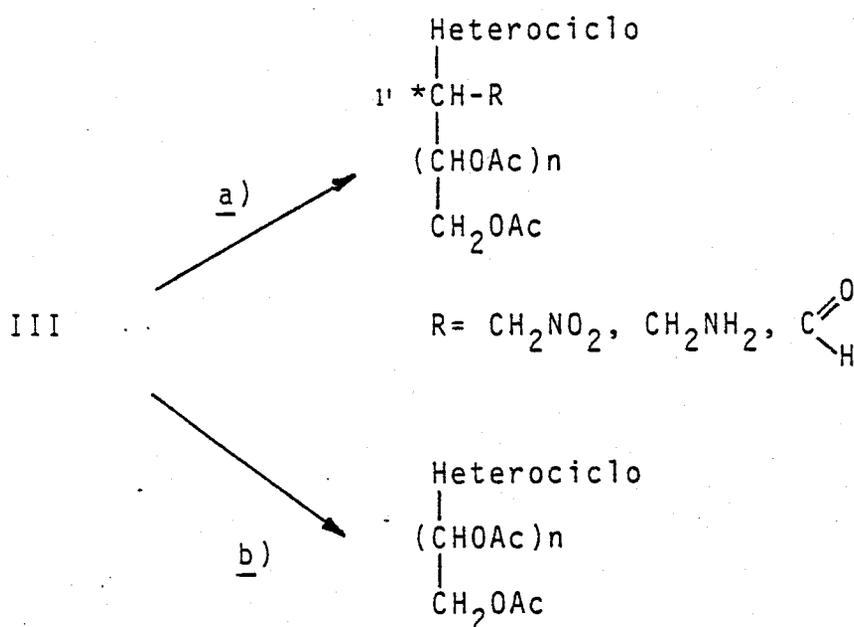
I. INTRODUCCION

La presente investigación forma parte de un Proyecto más amplio, que se desarrolla en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad de Sevilla, cuya finalidad es poner a punto nuevos métodos de síntesis de azúcares de cadena ramificada y de C-alditol-1-il y C-glicosil derivados de compuestos heterocíclicos, partiendo de las nitroolefinas de azúcares (I) de cadena abierta fácilmente asequibles. En esta tesis se estudian las reacciones de estas nitroolefinas con 1,3-dicetonas (II), en las condiciones en que se podría prever que se produjese una adición de Michael, formándose 2-(1'-nitrometilalditol-1'-il)-1,3-dicetonas (III), como se indica en el Esquema 1.



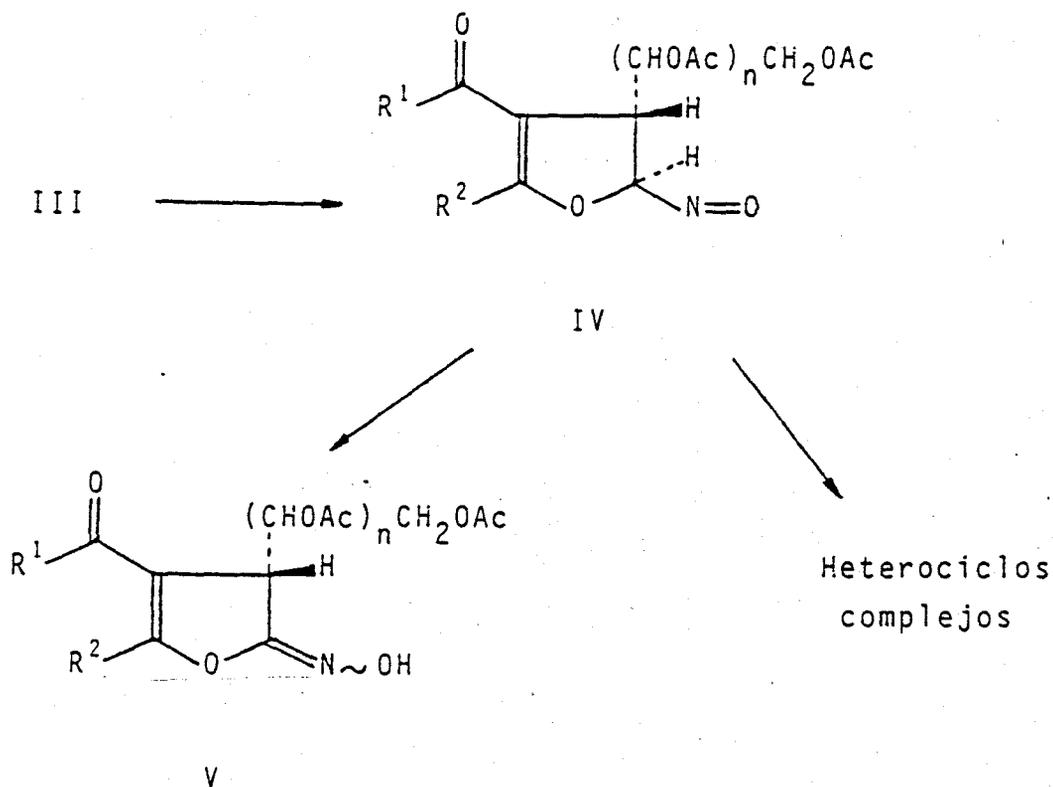
Esquema 1

Los compuestos III así producidos son sistemas polifuncionales que, en principio, podrían reaccionar con una variedad de reactivos para dar heterociclos con un C-sustituyente de tipo alditolilo:



Siguiendo la ruta a), el heterociclo se formaría usando únicamente la agrupación de 1,3-dicetona (por ejemplo, formación de pirimidina), en tanto que en la ruta b), el heterociclo se formaría usando grupos funcionales de la 1,3-dicetona y el grupo nitrometilo u otro grupo (CH_2NH_2 , CHO) en que éste se puede transformar.

Los resultados experimentales obtenidos en esta investigación muestran que las reacciones de nitroolefinas de azúcares de cadena abierta con 1,3-dicetonas tienen un transcurso más complejo que el de una simple adición de Michael. Los productos III de Michael, productos primarios de la reacción, son inestables en el medio en que ésta se produce y experimentan un proceso de ciclación para dar 2-nitroso-2,3-dihidrofuranos (IV) que se aislan en algunos casos como las oximas (V) tautómeras, o bien se transforman subsiguientemente para dar otros compuestos heterocíclicos más complejos.

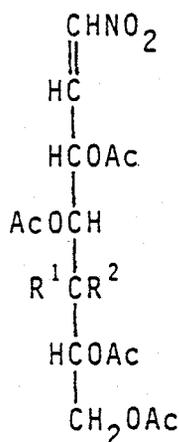


El tipo de producto final depende de la naturaleza de los sustituyentes R^1 y R^2 .

La exposición de la Tesis se ha organizado como sigue:

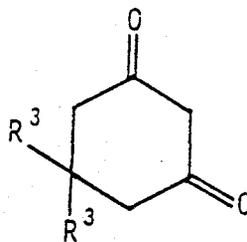
La PARTE TEORICA se inicia con una Sección (II.1) en la que se recogen los antecedentes existentes en la literatura de reacciones de nitroolefinas sencillas con compuestos 1,3-dicarbonílicos, dedicándole especial atención a aquellas que tienen un transcurso anormal.

En la Sección II.2 se describen las reacciones de los 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitales de las configuraciones D-galacto (VI) y D-gluco (VII) con 1,3-ciclohexanodiona (VIII) y dimedona (IX), y se establecen las estructuras de (3R)-3-(D-



VI, $\text{R}^1 = \text{OAc}$, $\text{R}^2 = \text{H}$

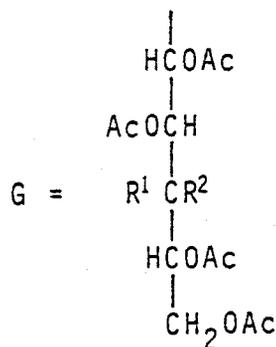
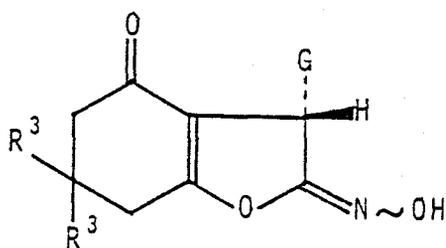
VII, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OAc}$



VIII, $\text{R}^3 = \text{H}$

IX, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$

galacto ó D-gluco-pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-4(5H)-benzofuranonas (Xa,b y XIa,b respectivamente) de los productos resultantes:



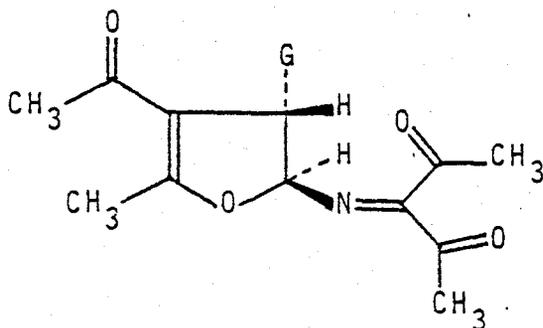
Xa, $\text{R}^1 = \text{OAc}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$

Xb, $\text{R}^1 = \text{OAc}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$

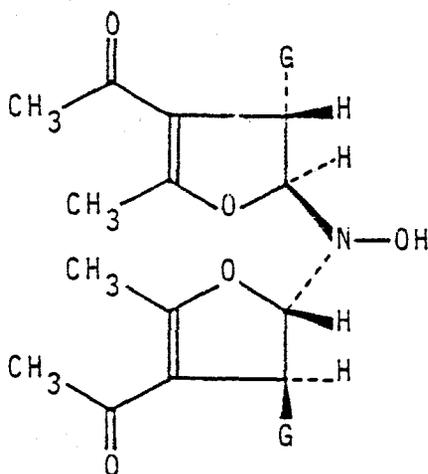
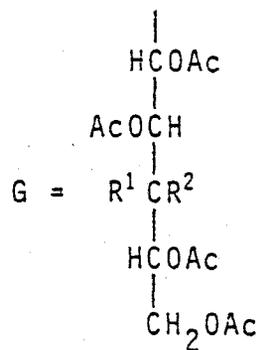
XIa, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OAc}$

XIb, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OAc}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$

En la Sección II.3 se describen las reacciones de los nitroheptenos VI y VII con 2,4-pentanediona, de las que se aíslan los productos con las estructuras de (2S,3R)-4-acetil-2-(diacetilmetilenoamino)-3-(D-galacto ó D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-furano (XIIa y b respectivamente), y de bis-[(2S,3R)-4-acetil-3-(D-galacto ó D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-2-furil]-hidroxilamina (XIIIa y b respectivamente).



XII



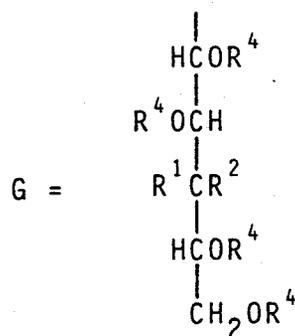
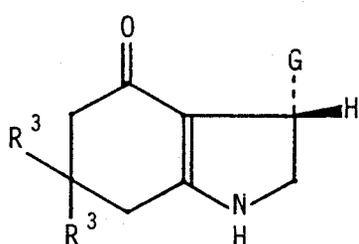
XIII

a, $R^1 = \text{OAc}$, $R^2 = \text{H}$

b, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OAc}$

En la Sección II.4 se comenta detalladamente el mecanismo de formación de las benzofuranonaoximas X y XI, y de los 2,3-dihidro-furil derivados XII y XIII.

En la Sección II.5 se describen las transformaciones de las benzofuranonaoximas Xa,b y XIa,b en los correspondientes acetatos de (3S)-3-(D-galacto y D-gluco-pentitol-1'-il)-2,3,6,7-tetrahidro-4(5H)-indolonas



- XIVa, $R^1 = \text{OAc}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Ac}$
 XIVb, $R^1 = \text{OAc}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{Ac}$
 XVa, $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{OAc}$, $R^4 = \text{Ac}$
 XVb, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OAc}$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{Ac}$
 XVIa, $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$
 XVIb, $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$
 XVIIa, $R^1 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^2 = \text{OH}$
 XVIIb, $R^1 = R^4 = \text{H}$, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{CH}_3$

(XIVa,b y XVa,b), cuyas desacetilaciones dan las (3S)-3-(D-galacto y D-gluco-pentitol-1'-il)-2,3,6,7-tetrahidro-4(5H)-indolonas (XVIa,b y XVIIa,b). Son estos compuestos los primeros descritos de una clase de sustancias similares a C-nucleósidos de cadena abierta en que un heterociclo, no aromático, de hexahidroindol sustituye al anillo de pirimidina o purina que es habitual en los C-nucleósidos. Las transformaciones de estos análogos de C-nucleósidos no aromáticos (XIV y XV) en otros en que

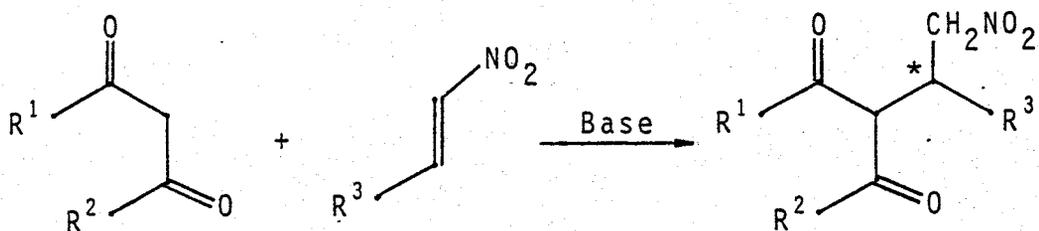
el sistema heterocíclico se ha aromatizado parcialmente, dando los pentaacetatos de 3-(D-galacto y D-gluco-pentitol-1'-il)-6,7-dihidro-4(5H)-indolonas, se describen en la Sección II.6.

La PARTE EXPERIMENTAL se ha subdividido de manera similar.

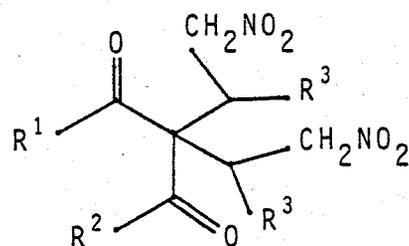
II. PARTE TEORICA

II.1. Antecedentes de reacciones entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y nitroolefinas.

La reacción previsible entre un compuesto 1,3-dicarbonílico y una nitroolefina en presencia de una base es una adición de Michael según se formula:



"Aducto 1:1"



"Aducto 1:2"

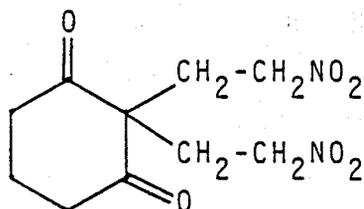
El "aducto 1:1" puede adicionarse a una segunda molécula de la nitroolefina dando el "aducto 1:2".

Existen en la bibliografía numerosos casos de estas adiciones previsibles o "normales", pero en otros casos estos aductos son inestables en el medio de reacción y se transforman en productos cuyas estructuras parecen depender de las estructuras que tienen la nitro-

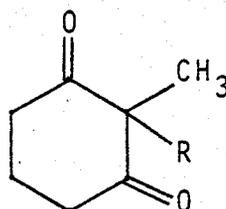
lefina y el compuesto 1,3-dicarbonílico iniciales, y de las condiciones experimentales. A continuación hacemos una revisión de ambos tipos de procesos.

II.1.1. Reacciones de Michael de transcurso normal.

El nitroetileno suministra, al reaccionar con 1,3-ciclohexanodiona en metanol conteniendo metóxido sódico, el aducto 1:2 (XVIII)¹. Esta misma nitroolefina da el aducto 1:1 (XIXa) con la 2-metil-1,3-ciclohexanodiona en xileno en presencia de fluoruro potásico². Similarmente, el aducto XIXb ha sido obtenido con la



XVIII

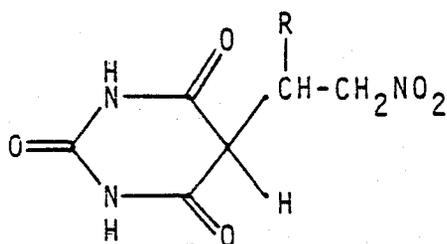


XIXa, R=CH₂-CH₂NO₂
 XIXb, R=CH₂-CH(NO₂)-CH₃
 XIXc, R=CH₂-CO-CH₃

misma dicetona y 2-nitropropeno²; como subproducto de la reacción se forma la tricetona XIXc, que se puede considerar que proviene de la reacción de Nef, catalizada por el ión F⁻, del aducto XIXb³.

Con ácido barbitúrico y las nitroolefinas alifáticas 1-nitropropeno, 1-nitrobuteno y 1-nitropenteno, se han obtenido los aductos correspondientes XXa, b y c⁴. Las reacciones se llevaron a cabo en metanol o

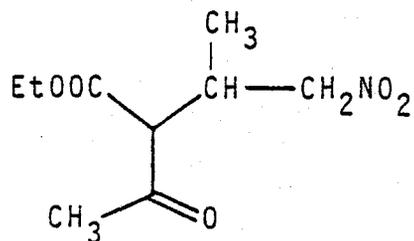
etanol, utilizando trietilamina como catalizador.



XXa, R=CH₃

XXb, R=CH₂-CH₃

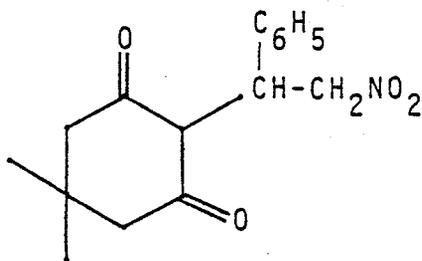
XXc, R=CH₂-CH₂-CH₃



XXI

El producto aislado de la reacción de acetoacetato de etilo con 1-nitropropeno, en etanol conteniendo etóxido sódico en cantidades catalíticas, es el aducto XXI⁵.

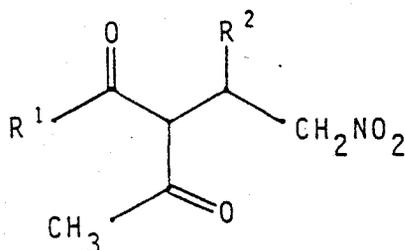
El β-nitroestireno ha sido, dentro de las nitroolefinas sencillas, la más ampliamente utilizada en este tipo de reacciones. Con dimedona en metanol conteniendo metóxido sódico, da el aducto XXII⁶, un pro-



XXII

ducto inestable (véase más adelante).

En la bibliografía⁷⁻⁹ se describen también los aductos de esta nitroolefina y acetoacetato de metilo (XXIIIa), acetoacetato de etilo (XXIIIb), benzoil-acetona (XXIIIc) y 2,4-pentanodiona (XXIIId), obtenidos con metóxido o etóxido sódico en metanol o éter, o con trietilamina en benceno.



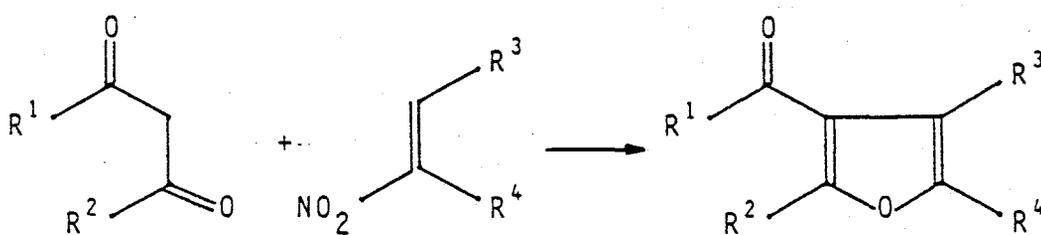
- XXIIIa, $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$
 XXIIIb, $R^1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$
 XXIIIc, $R^1 = R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$
 XXIIId, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$
 XXIIIe, $R^1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}$ (D-galacto)
 XXIII f, $R^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $R^2 = (\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}$ (D-galacto)
 XXIIIg, $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = (\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}$ (D-gluco)

Con respecto a las reacciones^{10,11} de las nitroolefinas de azúcares 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-galacto (y D-gluco)-hept-1-enitol (compuestos VI y VII respectivamente) con diversos ésteres acetoacéticos, conviene destacar la obtención de los aductos XXIIIe y f en las reacciones de la nitroolefina VI con acetoacetato de etilo y ter-butilo respectivamente, y la del aducto XXIIIg en el caso de la nitroolefina VII con acetoacetato de metilo.

II.1.2. Reacciones de Michael de transcurso anormal.

En estas reacciones, los productos que se aislan provienen de una reacción intramolecular que ocurre en el aducto de Michael, o en una forma tautómera de éste.

Los productos de la reacción de compuestos 1, 3-dicarbonílicos, sin sustituyente en C-2, con nitroolefinas en las que el grupo nitro se encuentra en un carbono secundario ($R^4 \neq H$), son los 3-acilfuranos XXIV.



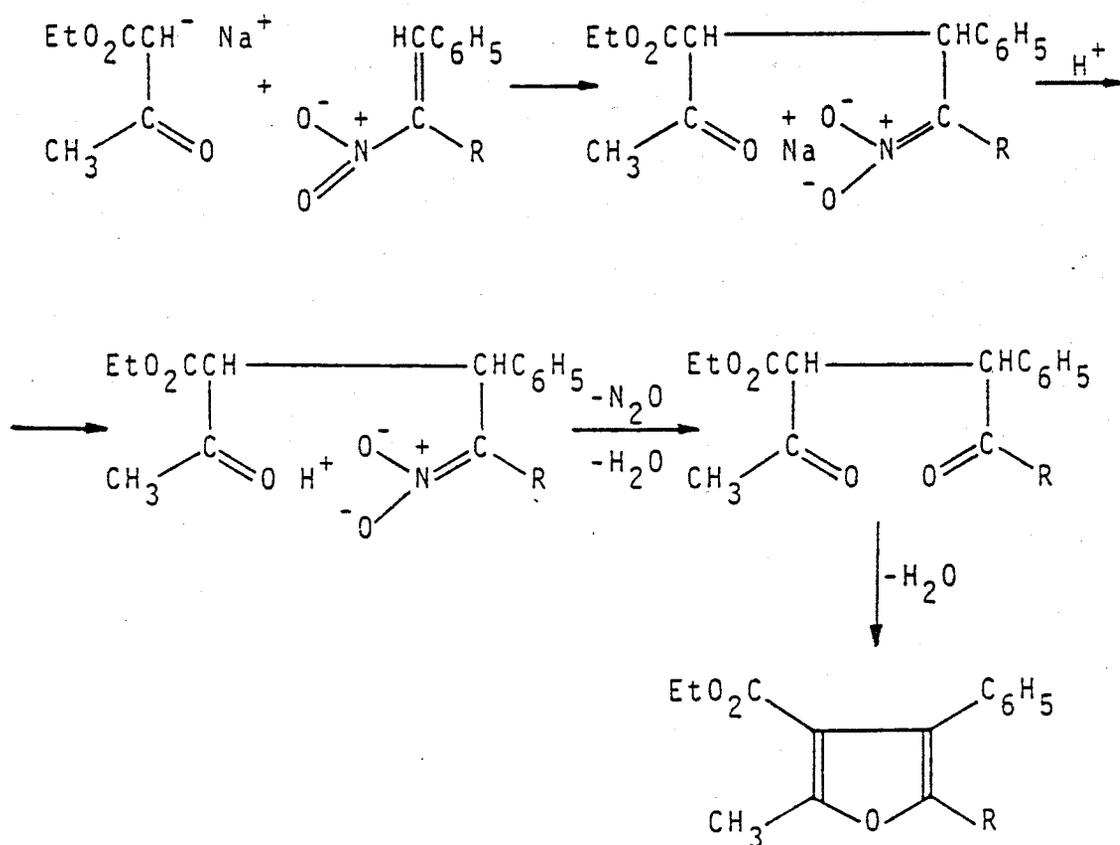
XXIV

- XXIVa, $R^1-R^2=CH_2-C(CH_3)_2-CH_2$, $R^3=C_6H_5$, $R^4=CH_3$
 XXIVb, $R^1=R^2=R^4=CH_3$, $R^3=H$
 XXIVc, $R^1=R^2=(CH_2)_3$, $R^3=H$, $R^4=CH_3$
 XXIVd, $R^1-R^2=CH_2-C(CH_3)_2-CH_2$, $R^3=H$, $R^4=CH_3$
 XXIVe, $R^1-R^2=CH_2-C(CH_3)_2-CH_2$, $R^3=R^4=CH_3$
 XXIVf, $R^1-R^2=CH_2-C(CH_3)_2-CH_2$, $R^3=H$, $R^4=CH_2CH_3$
 XXIVg, $R^1=OCH_2CH_3$, $R^2=R^4=CH_3$, $R^3=H$
 XXIVh, $R^1=OCH_2CH_3$, $R^2=CH_3$, $R^3=H$, $R^4=CH_2CH_3$
 XXIVi, $R^1=OCH_2CH_3$, $R^2=R^3=R^4=CH_3$

Así, la reacción de dimedona con 2-nitro-1-fenilpropeno, usando metóxido sódico como catalizador, da el furano XXIVa⁶.

Similarmente, las reacciones de diversos compuestos 1,3-dicarbonílicos (2,4-pentanodiona, 1,3-ciclohexanodiona, dimedona y acetoacetato de etilo) con 2-alquil y 1,2-dialquil-2-nitroetilenos, empleando fluoruro potásico como catalizador, dan los furanos XXIVb-i².

Finalmente, conviene destacar que en la reacción de acetoacetato de etilo con 1-fenil-2-nitropropeno y 1-fenil-2-nitrobuteno-1 se obtuvieron los aduc-

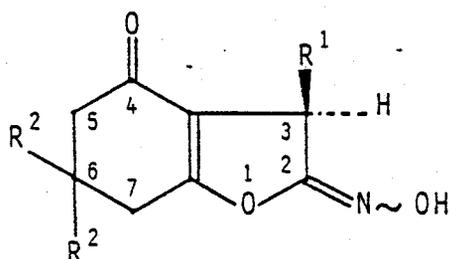


XXIVj, R=CH₃

XXIVk, R=Et

tos normales de Michael en la forma tautómera de ácido nitrónico que, por calentamiento en presencia de urea, se transformaron en los ésteres furoicos XXIVj y k¹², según se indica en el esquema anterior.

Un segundo tipo de productos, las 2-hidroxiimino-4(5H)-benzofuranonas XXV, se obtienen en las reacciones de 1,3-ciclohexanodionas con β -nitroestireno, 1-nitropropeno y p-bromo- β -nitroestireno^{1,6,13,14}.



XXVa, $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = H$

XXVb, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$

XXVc, $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = CH_3$

XXVd, $R^1 = p-BrC_6H_5$, $R^2 = H$

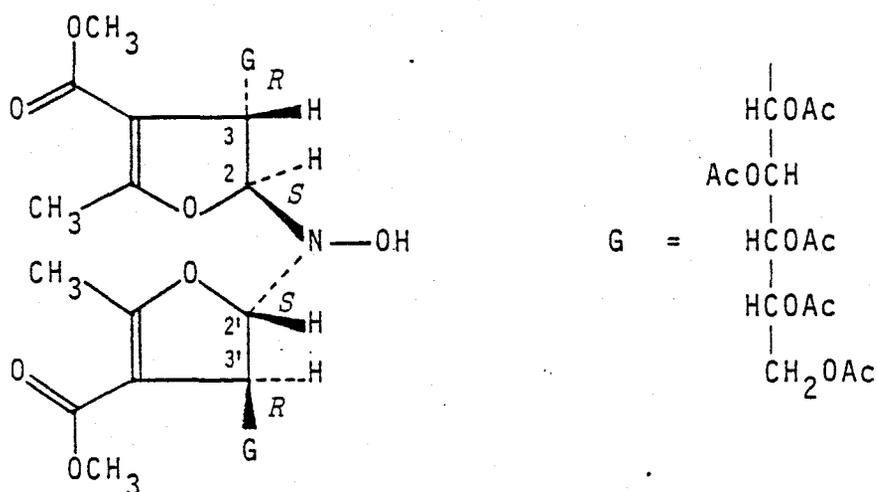
La oxima XXVc, que se produce en la reacción de dimedona y β -nitroestireno, se puede obtener igualmente por la acción de bases (bicarbonato sódico, trietilamina) sobre el aducto (XXII, ver página 10) de estos mismos reactivos¹⁵. Esto pone nuevamente de manifiesto que los productos anormales provienen de una reacción de ciclación intramolecular del aducto normal.

La estructura de estos compuestos se estableció mediante estudios de difracción de rayos X¹⁵⁻¹⁸, deduciéndose de éstos una disposición espacial de semi-silla, con el carbono C-6 y el sustituyente en C-3 sobre el plano determinado por el sistema bicíclico insaturado, y la existencia de puentes de hidrógeno intermoleculares entre los grupos hidroxilo y carbonilo.

Las oximas XXV pueden existir en las formas E o Z, pudiendo observarse isomería E-Z en estado sólido (muestras almacenadas durante largo tiempo) y en diso-

dades catalíticas de metóxido sódico, los aductos correspondientes (compuestos XXIIIa-c indicados anteriormente) son los únicos productos aislados^{7,8}.

Análogamente, de la reacción^{10,11} de 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-gluco-hept-1-enitol (VII) con acetoacetato de metilo en metanol conteniendo metóxido sódico en cantidad superior a la catalítica, se obtiene el compuesto XXVII. Cuando se emplea la base en cantidades catalíticas, el producto mayoritario de la reacción es el aducto XXIIIg ya comentado.



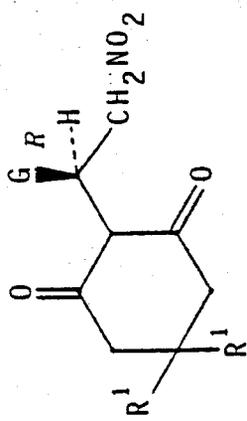
El mecanismo propuesto⁸ para explicar la formación de los diferentes productos comentados se indica en el Esquema 2. La C-protonación del ión nitronato inicialmente formado da lugar a los aductos "normales" de Michael. Los compuestos que se obtienen cuando la reacción sigue un curso anormal tienen su origen en el nitroso derivado intermedio (A), que se produce cuando tiene lu-

gar la O-protonación del ión nitronato inicial, seguida de las etapas que se indican en dicho Esquema. Este nitroso compuesto intermedio puede estabilizarse, especialmente en los casos en que tiene estructura de benzofurano, en su forma tautómera de oxima. En los casos en que se forma a partir de una nitroolefina con el grupo nitro sobre un carbono secundario ($R^4 \neq H$), origina los 3-acilfurano derivados por pérdida de los elementos del ácido hiponitroso. Finalmente, las hidroxilaminas de estructura casi dímera se producen mediante la adición del intermedio A con su forma carbaniónica en C-2, poseyendo la quiralidad contraria en C-3, en el caso de los compuestos XXVIa-c, y con la misma quiralidad en dicho centro para el caso del producto XXVII. La disposición trans observada^{8, 11} entre los protones H-2 y H-3 en este tipo de compuestos, indica que la formación del intermedio A ocurre a través de un estado de transición, en el que los grupos más voluminosos en las mismas posiciones están, preferentemente, en disposición trans¹⁹.

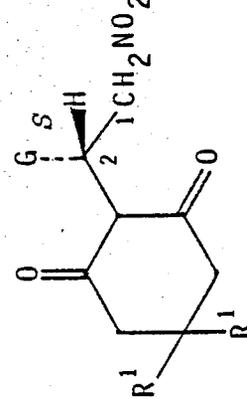
II.2. Reacciones de 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-galacto (y D-gluco)-hept-1-enitol con 1,3-ciclohexanodiona y con dimedona. Formación de derivados de 6,7-dihidro-2-hidroxiimino-4(5H)-benzofuranona.

Las reacciones de los 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-galacto (y D-gluco)-hept-1-enitales (VI y VII) con 1,3-ciclohexanodionas (VIII y IX) en metanol a reflujo, conteniendo trietilamina, dan lugar a las (3R)-3-[(D-galacto (ó D-gluco)-pentaacetoxipentil]-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-4(5H)-benzofuranonas (Xa,b y XIa,b), que se aislan cristalinas con rendimientos del 46 al 67%. El estudio cromatográfico de las reacciones puso de manifiesto que se trata de procesos complejos en los que se forman varios productos inestables, que no se lograron aislar, y evolucionan durante la manipulación de la mezcla de reacción para dar los productos estables Xa,b y XIa,b que se aislan. Muy probablemente, unos de estos intermedios son los aductos de Michael pre-visibles XXVIII y XXIX, que se deberían formar como la mezcla de los dos epímeros en el C-2 de la cadena del nitroheptenitol. Dado que los productos Xa,b y XIa,b aislados poseen la configuración R en C-3 (como veremos más adelante), y se aislan en casi todos los casos con rendimientos $\geq 50\%$, se deduce que el aducto (XXVIII) mayoritariamente formado tiene la quiralidad S en C-2 (Esquema 3).

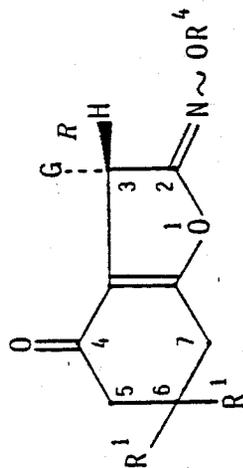
Con objeto de intentar aislar los intermedios y de mejorar los rendimientos, se ensayaron otras condiciones de reacción (catálisis con etóxido sódico en etanol, con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, catálisis por transferencia de fase en cloroformo conteniendo bromuro de tetrabutilamonio y disolución de carbonato sódico). En todos los casos se obtuvieron los



XXIX

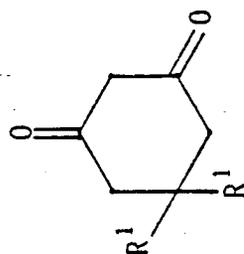
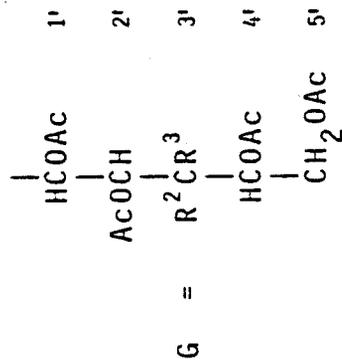


XXVIII



- Xa, $R^1=R^3=R^4=H$, $R^2=OAC$
 Xb, $R^1=CH_3$, $R^2=OAC$, $R^3=R^4=H$
 Xc, $R^1=R^3=H$, $R^2=OAC$, $R^4=Ac$
 Xd, $R^1=CH_3$, $R^2=OAC$, $R^3=H$, $R^4=Ac$
 XIa, $R^1=R^2=R^4=H$, $R^3=OAC$
 XIb, $R^1=CH_3$, $R^2=R^4=H$, $R^3=OAC$

Esquema 3

VIII, $R^1=H$ IX, $R^1=CH_3$ VI, $R^2=OAC$, $R^3=H$ VII, $R^2=H$, $R^3=OAC$

mismos productos con igual o peor rendimiento, y no se lograron aislar los intermedios.

Con fines comparativos se preparó la 3-fenil-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-6,6-dimetil-4(5H)-benzofuranona XXVc descrita¹⁵, por reacción de la dicetona IX con β -nitroestireno.

Las nuevas benzofuranonaoximas Xa y b se pueden transformar fácilmente en los acetatos de oxima Xc y d, al ser tratados con cloruro de acetilo en piridina.

Las constantes físicas y rendimientos de los productos mencionados se indican en la Tabla 1.

Las estructuras de las nuevas sustancias se asignan en base a las propiedades que se discuten a continuación.

II.2.1. Propiedades de las 6,7-dihidro-2-hidroxiimino-4(5H)-benzofuranonas.

Los nuevos compuestos Xa,b y XIa,b dan reacción coloreada al ser tratados con disolución de cloruro férrico, de igual manera que lo hace el compuesto XXVc. Sus fórmulas moleculares se dedujeron de los análisis elementales (ver Tabla 1) y espectros de masas (Tabla 2), en los que se observan picos de masas ($M - \text{HOAc}$), $[M - (\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}]$ y $[(M + 1) - (\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}]$, característicos en precursores de C-glicósidos de cadena poliacetilada^{20,21}.

De la concordancia en los máximos de absorción de los espectros U.V. con los del compuesto XXVc, usado como referencia, y con los de la dimedona (257 nm) y 1,3-ciclohexanodiona (253 y 282 nm), medidos en etanol, se deduce la existencia del mismo sistema cromóforo.

Los espectros I.R. (Tabla 3) muestran bandas

Tabla 1. Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de las oximas X, XI y XXVc.

Compuesto	P.F. (°) ^a	Rdto. (%)	$[\alpha]_{\lambda}$ (°) ^b	$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}^c$ (log ϵ)	Fórmula	Análisis	C	H	N
XXVc	170-173 ^d (MeOH)	48		216 (3.68) ^d 270 (3.98)					
Xa	173-175 (MeOH)	46	+28.8 ^e	215 (3.71) 270 (4.07)	C ₂₃ H ₂₉ N ₀ O ₁₃	Calc. Encontr.	52.37 52.74	5.54 5.85	2.65 2.89
Xb	170-172 (MeOH)	50	+33.8 ^e	216 (3.65) 271 (4.01)	C ₂₅ H ₃₃ N ₀ O ₁₃	Calc. Encontr.	54.05 53.96	5.99 6.26	2.52 2.48
Xc	142-145 (MeOH)	87	+54.7 ^e		C ₂₅ H ₃₁ N ₀ O ₁₄	Calc. Encontr.	52.72 52.47	5.49 5.56	2.46 2.59
Xd	168-172 (MeOH)	83	+46.6 ^e		C ₂₇ H ₃₅ N ₀ O ₁₄	Calc. Encontr.	54.57 53.91	5.90 5.84	2.34 2.44
XIa	205-206 (MeOH)	67	+159.5 ^g	200 (3.74) 264 (4.02)	C ₂₃ H ₂₉ N ₀ O ₁₃	Calc. Encontr.	52.37 52.40	5.54 5.85	2.65 3.06
XIb	182-183 (MeOH)	62	+136.1 ^g	219 (3.52) 267 (3.99)	C ₂₅ H ₃₃ N ₀ O ₁₃	Calc. Encontr.	54.05 54.05	5.99 6.06	2.52 2.67

^a Entre paréntesis disolvente de recristalización. ^b En acetona. ^c En etanol. ^d En la literatura¹, p.f. 170-173°
 λ_{max} (etanol) 217 y 272 nm. ^e A 25°. ^f Purificado mediante cromatografía. ^g A 21°.

Tabla 2. Espectros de masas de los compuestos Xa y b^a.

<u>Compuesto</u>	<u>Valores m/z de los fragmentos observados</u>		
Xa	467 (12)	229 (17)	174 (24)
(M 527)	425 (3)	228 (15)	167 (54)
	408 (4)	227 (23)	166 (12)
	348 (5)	220 (24)	162 (28)
	288 (16)	208 (24)	150 (27)
	262 (60)	192 (33)	139 (19)
	245 (27)	191 (18)	115 (44)
	244 (24)	190 (47)	60 (60)
	234 (20)	175 (41)	43 (100)
Xb	496 (16)	274 (47)	218 (68)
(M 555)	495 (63)	273 (48)	206 (32)
	435 (5)	262 (27)	203 (63)
	376 (7)	260 (20)	202 (27)
	334 (5)	257 (29)	195 (63)
	333 (5)	248 (50)	194 (13)
	317 (13)	242 (21)	190 (41)
	316 (30)	236 (40)	178 (27)
	291 (34)	232 (31)	115 (69)
	290 (95)	220 (50)	60 (96)
	279 (16)	219 (29)	43 (100)

^a Entre paréntesis intensidades relativas al pico base (m/z 43).

asignables a los grupos funcionales existentes en las formulaciones X y XI. Los de XXVc son muy similares. Como en otras enonas β -sustituidas por un grupo polar^{8,22}, electrónicamente muy deslocalizadas, la banda $\nu(\text{C}=\text{O})$ es más débil que la banda $\nu(\text{C}=\text{C})$. Los espectros registrados en estado sólido muestran bandas de $\nu(\text{OH})$ a valores de frecuencia menores que los obtenidos en disolución, lo que indica la existencia de enlaces de hidrógeno inter-

Tabla 3. Absorciones en I.R. (cm^{-1}) de las oximas X, XI y XXVc, y de los derivados acetilados Xc y d.^a

Compuesto	Medio	$\nu(\text{OH})$	NOAc	AcO	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{C=N})$
XXVc	KBr	3370 F			1706 M	1640 mF	1652 mF
	CDCl ₃	3580 DM			1710 M	1667 F	1651 F
		3320 Da					
Xa	CCl ₄	3590 D			1706 M	1675 F	1650 F
		3500 M		1745 mF	1705 M	1655 F	1662 F
	CDCl ₃	3590 D		1748 F	1706 D	1668 MF	
Xb ^b	KBr	3300 M		1750 mF	1708 M	1640 F	1669 F
				(1757- 1747 mD)	(1708 mD)	(1643 mF)	(1670 mF)
Xc	KBr	3575 D		1747 mF	1707 D	1665 Fa	
		3595 D		1760 mF	1711 D	1677 Fa	
Xd ^b	KBr		1782 M	1751 mF	1693 M	1676 F	
			1773 F	1759 mF	1700 M	1672 F	
			(1761 mD)	(1742 mD)	(1702 mD)	(1666 F)	(1673 F)

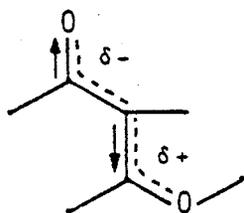
Tabla 3. (Cont.)

Compuesto	Medio	$\nu(\text{OH})$	NOAc	AcO	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{C=N})$
XIa	KBr	3285 D		1753 mF	1715 D		1634 F
	CDCl ₃	3575 D		1757 mF	1712 D		1667 F
		3320 D					
XIb	KBr	3270 D		1757 mF	1715 D		1640 F
	CHCl ₃	3560 D		1757 mF	1715 hD		1665 F

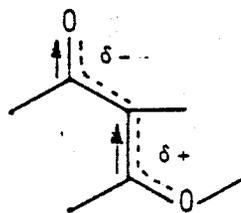
^a Intensidades: D débil, M media, F fuerte, h hombro, a ancha, m muy.
^b Entre paréntesis absorciones en Raman.

moleculares.

El efecto de la polaridad del disolvente es especialmente marcado en la vibración asignada como $\nu(\text{C}=\text{C})$, lo cual sugiere que, como en otras enonas^{8,22}, se trata realmente de una vibración mixta del grupo $\text{C}=\text{C}$ con el grupo más polar $\text{C}=\text{O}$. Esto se confirma comparando las intensidades de las bandas $\nu(\text{C}=\text{O})$ (media en I.R., muy débil en Raman) y $\nu(\text{C}=\text{C})$ (fuerte en I.R., muy fuerte en Raman) en los espectros de I.R. y Raman; este resultado permite además concluir²³ que la banda de más alta frecuencia es la vibración $\nu(\text{C}=\text{O}) + \nu(\text{C}=\text{C})$ asimétrica ("fuera de fase"), y la de frecuencia más baja el correspondiente modo simétrico ("en fase") del sistema deslocalizado:

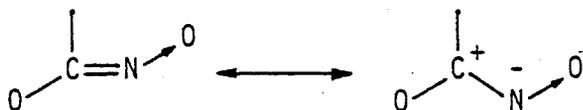


Vibración asimétrica
("fuera de fase")
 $\nu(\text{C}=\text{O}) + \nu(\text{C}=\text{C})$



Vibración simétrica
("en fase")
 $\nu(\text{C}=\text{O}) + \nu(\text{C}=\text{C})$

La banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ muy fuerte, debido a la polarización del enlace, aparece en la mayoría de los casos



solapada con la $\nu(\text{C}=\text{C})$.

Las bandas que aparecen a aproximadamente 1780 cm^{-1} en los derivados acetilados Xc y d, son las típicas^{2 4} de una vibración $\nu(\text{C}=\text{O})$ en la agrupación $>\text{N}-\text{OAc}$ (acetato de oxima o de hidroxilamina).

En los espectros de R.M.N.-¹H (Tabla 4) se observa en todos los casos, excepto para el compuesto Xa, una duplicidad de las señales indicativa de la superposición de dos espectros de intensidades diferentes, debido a la existencia en disolución de las dos formas isómeras E y Z de las oximas. Los cambios de intensidad observados en los singuletes debidos a los protones hidroxílicos de los componentes mayoritario y minoritario del compuesto XIb, al hacer registros a diferentes tiempos (a partir de la disolución de la muestra) y temperaturas, justifican esta interpretación y descartan la posibilidad de que fuesen debido a la presencia de los dos epímeros en C-3. La posición de estas señales varió con la concentración, debido a la existencia de asociaciones intermoleculares. De la relación de las integrales de las señales de los OH se dedujo la abundancia relativa de cada forma isómera en la mezcla.

Como ejemplos representativos discutimos a continuación los espectros del compuesto modelo XXVc, que existe en disolución en las formas E y Z, y del compuesto XIb que también existe en las formas E y Z en proporción $\sim 1:1$. Las dos señales que aparecen en ambos compuestos a campos más bajos (δ 7-8), singuletes que desaparecen al deuterar, se asignan a los OH de las dos formas isómeras E-Z. Como se ha indicado antes, en el compuesto XIb las intensidades relativas de estas señales, y sus posiciones, variaron con la temperatura y la concentración. Su integral total fué 1H, y su relación indicó la proporción de concentraciones de los dos isómeros. En el compuesto modelo XXVc

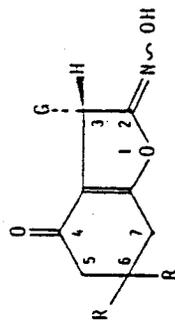
el H-3 aparece en uno de los dos isómeros a δ 5,108 como un doble doblete debido a los acoplamientos homoa-
lilicos $J_{3,7A} = 1,6$ Hz y $J_{3,7B} = 2,6$ Hz; en el otro isó-
mero este protón aparece a campo más alto (δ 4,844)
con acoplamientos $J_{3,7A} = 1,9$ Hz y $J_{3,7B} = 2,8$ Hz. Es-
te mismo protón, en el caso del compuesto XIb, está a-
coplado también con el protón vecino H-1'. En uno de
los dos isómeros el H-3 se localiza a δ 4,274, y los
acoplamientos que se miden son $J_{3,7A} = 2,4$ Hz, $J_{3,7B} =$
1,6 Hz y $J_{3,1'} = 1,2$ Hz. En el otro isómero aparece a
 δ 3,977 con acoplamientos $J_{3,7A} = 2,5$ Hz, $J_{3,7B} = 1,8$
Hz y $J_{3,1'} = 1,5$ Hz. Los altos valores de estas cons-
tantes homoaalilicas indican la rigidez del sistema bi-
cíclico.

De los protones del anillo ciclohexénico, los
más desapantallados son los protones alilicos del gru-
po metileno en posición 7, que forman un sistema AB o,
en algunos casos, A_2 ; siguen después los protones H-5
en posición α con respecto al grupo carbonilo. Los pro-
tones H-6, como cabe esperar, aparecen a campos más al-
tos como un multiplete complejo.

Los protones de la cadena de azúcar aparecen
a los valores de δ y con las multiplicidades previsibles.

De los valores observados para $J_{1',2'}$, $J_{2',3'}$
y $J_{3',4'}$ en los compuestos Xa y b con la configuración
D-galacto, se deduce una disposición gauche para las pa-
rejas de protones H-1'/H-2' y H-3'/H-4', y anti-peripla-
nar para H-2'/H-3', características de una conformación
plana en zig-zag para la cadena de azúcar y el C-3, a-
náloga a la observada en otros casos²⁵⁻³⁰. Esta dispo-
sición está estabilizada por carecer de interacciones
1,3-paralelas. Los acoplamientos $J_{4',5'}$ y $J_{4',5''}$ no son
indicativos de una disposición claramente gauche para
H-4' y H-5' o anti-periplanar para H-4' y H-5'', debido
al mayor grado de libertad rotacional del enlace C-4'-
C-5'.

Tabla 4. Desplazamientos químicos de protones y constantes de acoplamiento para los compuestos X, XI y XXV^a.



R = H (comp. a) o CH₃ (comp. b y c)

G = (CHOAc)₄CH₂OAc (C-1' a C-5')

[D-galacto (Xa,b) o D-gluco (XIa,b)]

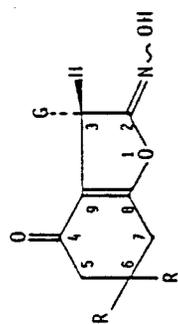
Compuesto ^b	OH	H-3	H-5A	H-5B	H-6A	H-6B	H-7A	H-7B	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-5''	OAc
XXVc (80%, E)	7.622	5.108	2.222	2.209	1.120	1.109	2.558	2.507							
XXVc (20%, Z)	8.133	4.844	2.280	2.266	1.165	1.144	2.607	2.550							
Xa (100%, Z)	7.761	4.104	2.353	2.298		2.508	2.508	5.391	5.472	5.250	5.278	4.270	3.820	2.046	2.044
														2.040	1.976
														1.959	
Xb (86%, Z)	7.502	4.203	2.294	2.240	1.116	1.101	2.445	2.418	5.525	5.558	5.327	5.369	4.356	3.897	2.122
														2.110	2.031
														2.028	
Xb (14%, E)	7.297	4.583		1.169	1.064	2.467	2.394	5.390	5.593		5.285	4.262	3.9	2.137	2.084
														2.064	
XIa (88%, E)	7.824	4.307	2.350	2.350	2.06	2.06	2.542	2.542	5.521	5.828	5.947	5.141	4.225	4.161	2.389
														2.066	2.026
														1.927	
XIa (12%, Z)	7.429	4.013							5.55	5.55	5.870	5.186	4.243	4.137	2.332
														2.072	2.038
														1.809	
XIb (55%, E)	7.275	4.274	2.178	2.178	1.064	1.039	2.389	2.333	5.508	5.784	5.897	5.101	4.203	4.096	2.344
														2.021	1.978
														1.879	
XIb (45%, Z)	7.126	3.977	2.178	2.178	1.089	1.069	2.430	2.394	5.549	5.840	5.522	5.150	4.222	4.096	2.286
														2.031	1.993
														1.879	

Tabla 4. (Cont.)

Compuesto	J _{3,7A}	J _{3,7B}	J _{7A,7B}	J _{5A,6A}	J _{5A,6B}	J _{5B,6A}	J _{5B,6B}	J _{5A,5B}	J _{3,1'}	J _{1',2'}	J _{2',3'}	J _{3',4'}	J _{4',5'}	J _{4',5''}	J _{5',5''}
XXV (80%, E)	1.6	2.6	-18.1					-16.7							
XXVC (20%, Z)	1.9	2.8	-18.0					-16.0							
Xa (100%, Z)	2.0	2.0	6.2	7.2	7.7	5.4	5.4	-16.6	2.0	3.3	0.1	3.1	4.5	7.2	-11.7
Xb (86%, Z)	2.3	2.3	-18.6					-16.2	1.9	3.7	7.7	3.4	4.5	7.3	-11.7
Xb (14%, E)	2.0	2.5	-18.2						5.4	2.5	8.7	2.4	5.3	7.5	-11.5
XIa (88%, E)									0.8	9.6	1.9	8.4	2.8	5.6	-12.5
XIa (12%, Z)									2.0		2.0	8.7	3.0	5.0	-12.0
XIb (55%, E)	2.4	1.6	-18.0						1.2	9.4	2.0	8.4	2.7	5.6	-12.5
XIb (45%, Z)	2.5	1.8	-17.5						1.5	9.4	2.1	8.3	3.0	5.2	-12.5

^aValores δ en p.p.m. referidos a tetrametilsilano, J en Hz. ^bEntre paréntesis abundancia relativa de cada forma isómera E o Z

Tabla 5. Desplazamientos químicos de carbono-13 para los compuestos X, XI y XXV^a.



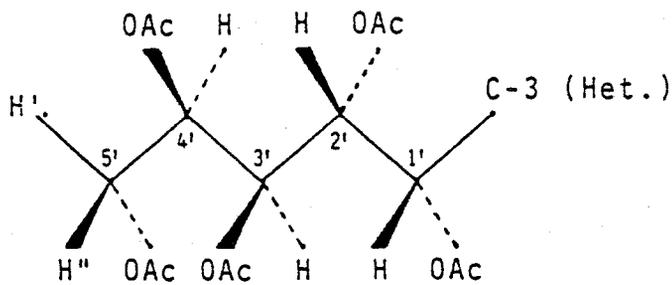
R = H (comp. a) o CH₃ (comp. b y c)
 G = (CHOAc)₄CH₂OAc (C-1' a C-5')
 (D-galacto (Xa,b) o D-glucó (XIa))

Compuesto	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	CH ₃ (6)	COO(1'-5')	C(1'-5')	OAc
XXVc (80%, E)	171.97s	45.35d	192.63s	36.93t	34.28s	51.14t	167.09s	117.79s	28.70c			
XXVc									28.51c			
(20%, Z)	171.77s	45.91d	193.11s			50.94t	166.89s	116.99s	28.19c			
Xa	170.53s	42.85d	193.64s	22.98t	21.22t	36.55t	153.77s	115.21s		172.46s	69.77d	21.39c
(100%, Z)										170.70s	68.64d	20.82c
										170.70s	68.24d	20.59c
										170.24s	68.07d	20.59c
										170.07s	62.28d	20.70c
Xb	170.53s	42.74d	193.13s	36.78t	34.11s	51.03t	153.94s	113.79s	28.71c	171.38s	70.06d	21.33c
(86%, Z)									28.43c	170.75s	68.75d	20.70c
										170.75s	68.52d	20.70c
										170.01s	68.18d	20.59c
										170.01s	62.33d	20.59c
XIa	170.89s	40.73d	192.69s	22.89t	21.32t	36.27t	163.75s	114.51s		173.05s	71.67d	20.94c
(88%, E)										170.89s	71.14d	20.79c
										170.13s	68.58d	20.68c
										170.07s	67.97d	20.60c
										169.43s	62.08d	20.25c
XIa	170.63s	41.18d	192.96s				162.86s	114.01s		172.68s	69.82d	20.94c
(12%, Z)										169.75s	69.14d	20.79c
										169.28s	68.41d	20.68c
											67.83d	20.60c
											61.92d	20.25c

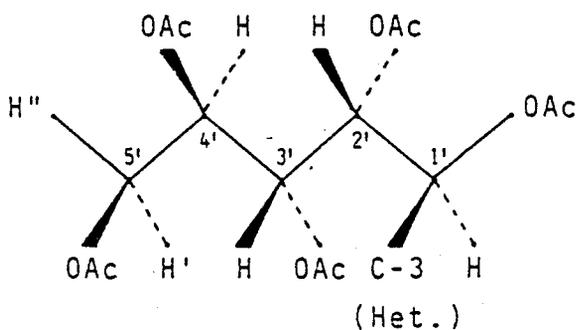
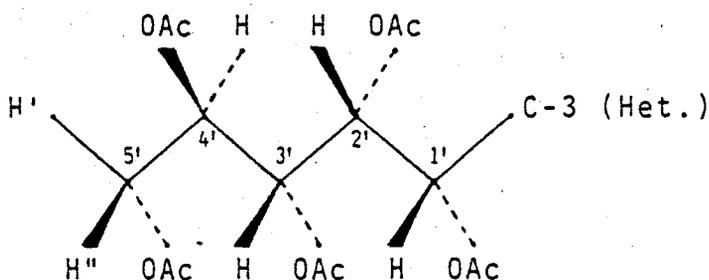
Tabla 5. (Cont.)

Compuesto	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	CH ₃ (6)	COO(1'-5')	C(1'-5')	OAc
XIb (55%, E)	170.95s	40.56d	192.18s	36.75t	33.91s	50.67t	169.31s	113.01s	28.67c	172.56c	70.97d	20.99c
									28.37c	172.56c	69.23d	20.86c
										170.91c	68.54d	20.77c
										170.66c	67.90d	20.65c
XIb (45%, Z)	170.73s	41.00d	193.05s				164.05s		28.89c	172.18s	69.49d	20.99c
									28.10c	171.81s	68.61d	20.86c
										170.41s	68.15d	20.77c
										170.29s	67.75d	20.65c
									170.12s	61.91d	20.41c	

^a Valores δ en p.p.m. referidos a tetrametilsilano. Abreviaturas: s singulete, d doblete, t triplete y c cuartete.

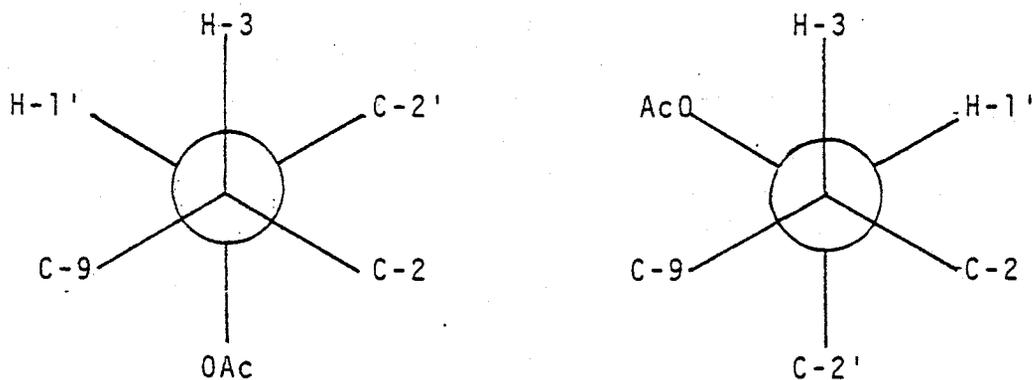
D-galacto

Un análisis similar de los acoplamientos medidos entre los protones de la cadena de azúcar de configuración D-gluco en los compuestos XIa y b, permite de-

D-gluco

ducir una conformación en zig-zag en un plano para los carbonos C-1' a C-5', y gauche para C-3 y C-3'. Esta disposición corresponde a giros de 120° alrededor de los enlaces C-1'-C-2' y C-4'-C-5' en la conformación completamente en zig-zag para los carbonos C-3 y C-1' a C-5', desestabilizada por interacciones 1,3-paralelas, como se indica en la página anterior.

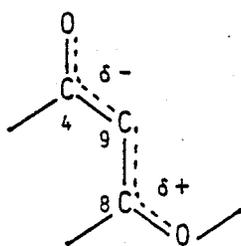
El acoplamiento $J_{3,1'}$, permite medir el ángulo que indica la torsión de la cadena de azúcar y el sistema bicíclico, y es en todos los casos, salvo en el isómero minoritario del producto Xb, de 1 a 2 Hz, lo que sugiere la existencia en disolución de uno de los dos rotámeros sobre el enlace C-3-C-1' con ángulos H-3/H-1' próximos a 60° . El valor de $J_{3,1'} = 5,4$ Hz, observado en el isómero minoritario del compuesto Xb, indica un ángulo diedro H-3/H-1' más pequeño ($\sim 40^\circ$) que el observado en los otros casos.



En el espectro de R.M.N.- ^{13}C (Tabla 5), la señal que aparece a campo más bajo ($\delta \sim 193$) se asigna al carbono del grupo oxo en posición 4. Al carbono C-2 que

porta la función oxima y un átomo de oxígeno, y que queda también muy desapantallado, le corresponde la señal ensanchada a δ 171-172; el ensanchamiento se atribuye al momento cuadrupolar del nitrógeno.

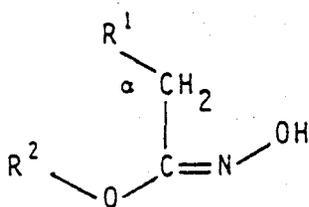
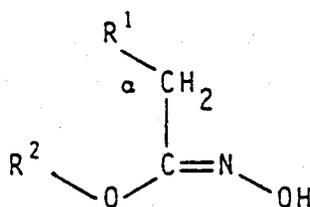
La señal de los carbonos olefínicos que aparece a campo más bajo ($\delta \sim 167$ para ambos isómeros del mo-



delo XXVc; $\delta \sim 154$ para Xa,b y $\delta \sim 163$ para ambos isómeros de XIa) se asigna al C-8 fuertemente desapantallado por el sustituyente oxigenado y por la deslocalización (ver fórmula). El otro carbono olefínico C-9, afectado de manera opuesta por la deslocalización, aparece a campo bastante más alto (δ 114-118). El mismo efecto se ha observado en los carbonos olefínicos del sistema insaturado contenido en los compuestos XXVI. Los otros carbonos dieron señales a los valores de δ y con las multiplicidades (ver Tabla 5) previsibles.

En el espectro del compuesto Xb no se han podido identificar las señales poco intensas esperadas para el componente minoritario de la mezcla.

Del estudio comparativo de los desplazamientos químicos de protones y carbonos para varias parejas de isómeros E-Z de oximas³¹, de las estructuras:

EZ

se deduce que el isómero E se caracteriza por un mayor desapantallamiento (valor de δ mayor) de los protones α y del carbono con hibridación sp^2 (H-3 y C-2, respectivamente en nuestros compuestos), dándose la situación contraria (δ menor) para el carbono α (C-3 en nuestro caso). La aplicación de estas conclusiones a nuestras oximas (véanse Tablas 4 y 5), permite asignar en todos los casos, con la excepción del compuesto Xb, la conformación E para la forma isómera mayoritaria. El compuesto Xa, un solo isómero según el espectro de RMN, posee también la conformación Z, según se deduce de los resultados³² del estudio por difracción de rayos X realizado en el Departamento de Optica de la Facultad de Física de la Universidad de Sevilla para dicho compuesto. Este estudio cristalográfico ha permitido determinar que la configuración del nuevo centro quiral en C-3 es R, como cabía esperar para una adición preferente de la dicetona a la nitroolefina acorde con la regla de Cram. Este resultado lo hemos hecho extensivo, por comparación, a los demás compuestos obtenidos en este tipo de adiciones. Análogamente, la conformación que se establece para el anillo de ciclohexenona, es la de una semisilla con el C-6 orientado, al igual que el sustituyente en el C-3, hacia la parte inferior del plano determinado por el sistema bicíclico.

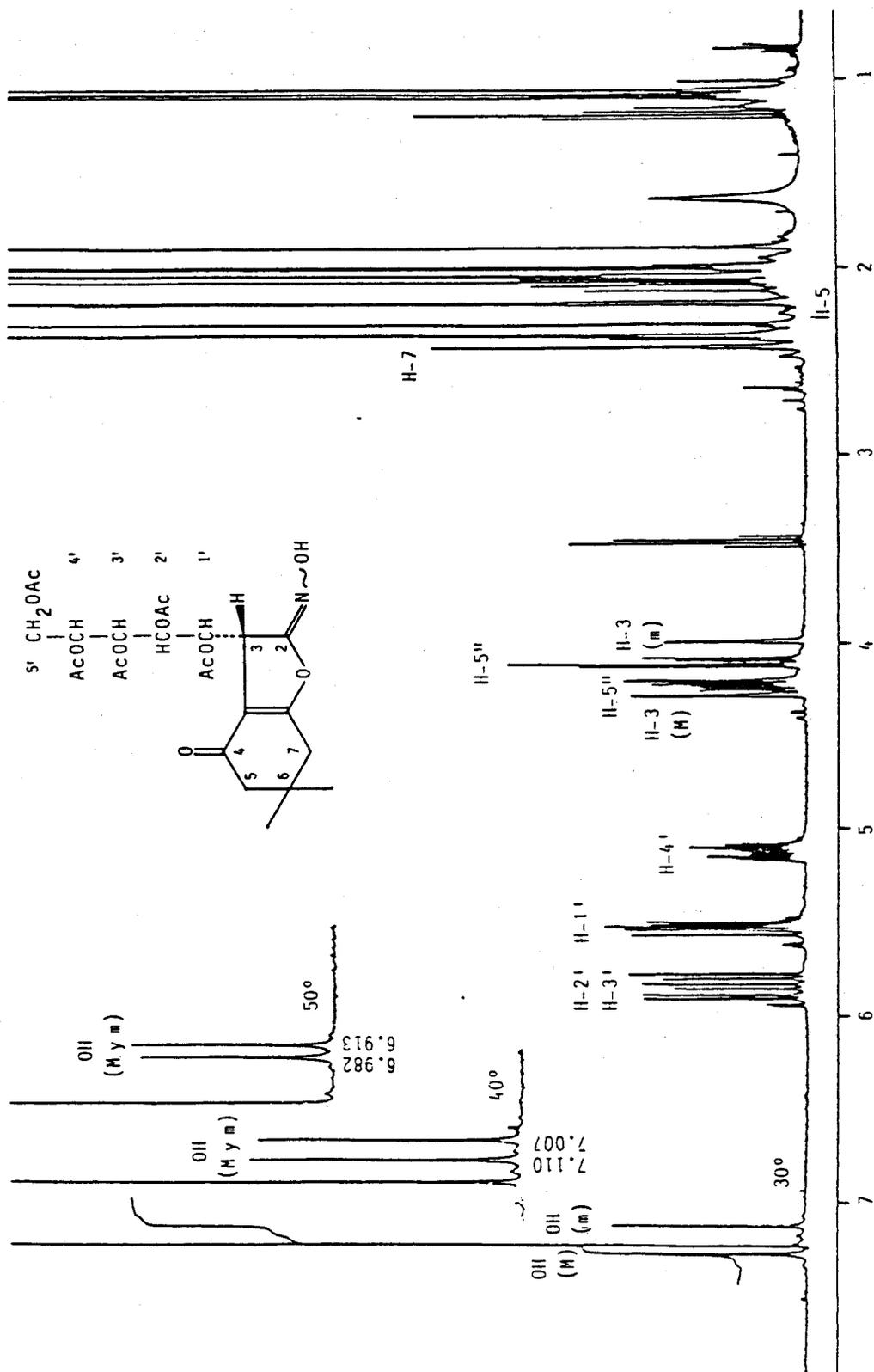


Figura 1. Espectro de R.M.N. de protones (360 Milz) del compuesto XIIb. (M isómero mayoritario, m isómero minoritario).

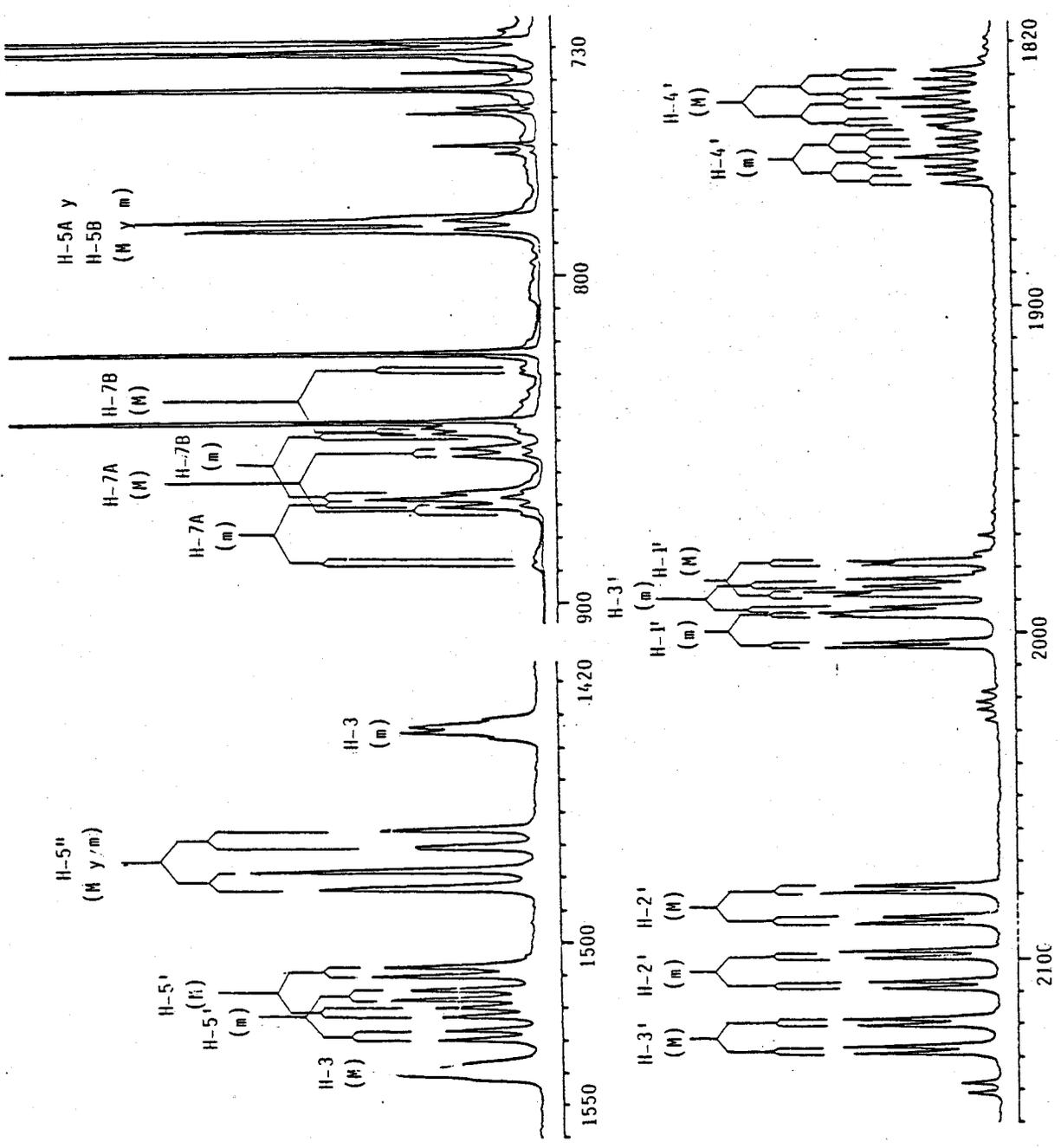


Figura 1a. Espectro de R.M.N. de protones del compuesto XIb (ampliación del intervalo 6-2 p.p.m.).

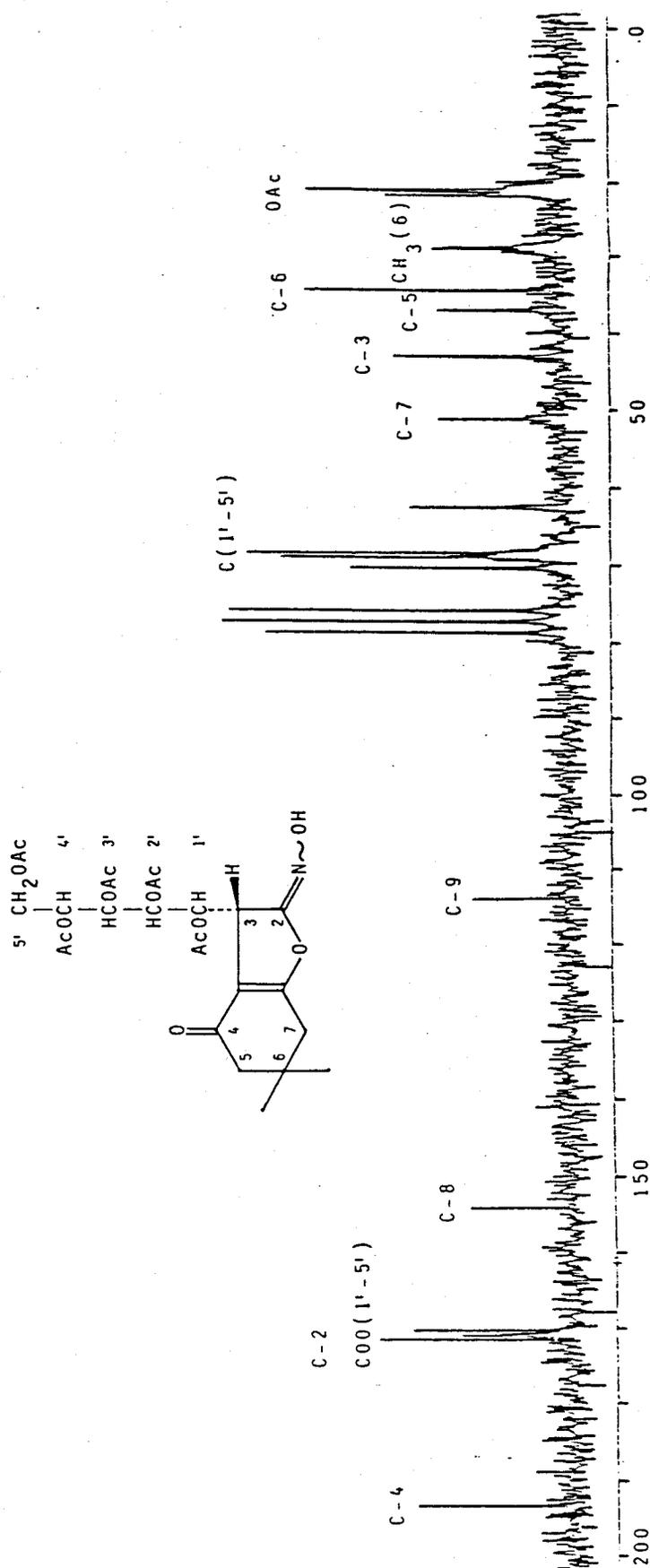


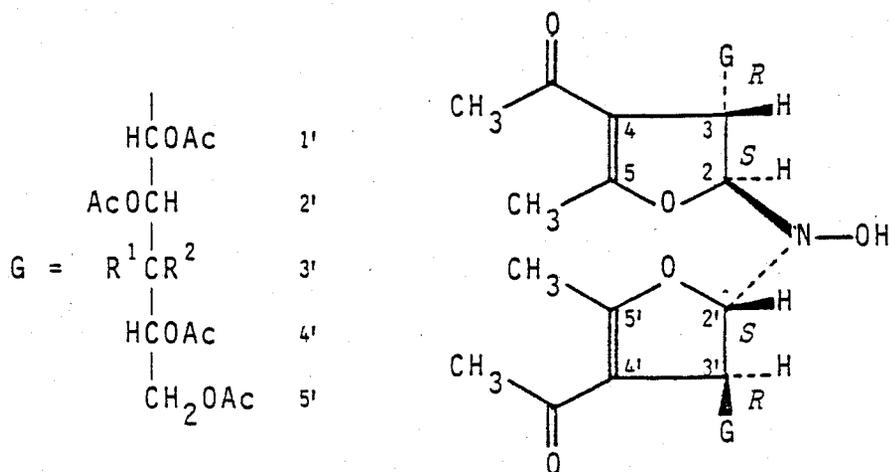
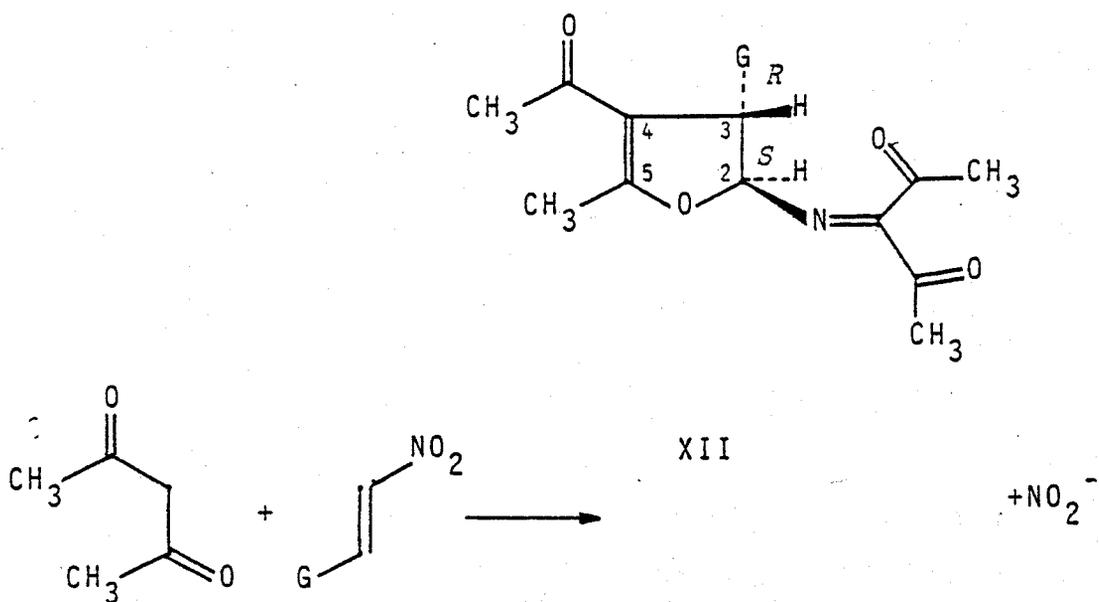
Figura 2. Espectro de R.M.N. de C-13 (22.6 MHz) del compuesto Xb.

II.3. Reacciones de 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-dideoxi-1-nitro-D-galacto (y D-gluco)-hept-1-enitol con 2,4-pentanodiona.

Las reacciones de las nitroolefinas VI y VII con 2,4-pentanodiona en etanol conteniendo etóxido sódico, dan lugar a una mezcla de productos en la que dos fueron claramente mayoritarios. Los rendimientos más altos y el consumo total (c.c.f., éter:hexano 9:1) de las nitroolefinas de partida se consiguieron empleando una relación molar entre las dos sustancias de aproximadamente 1:2.

En la reacción se forma también ácido nitroso, como se puso de manifiesto por la reacción positiva de ión nitrito con el reactivo de Griess-Ilosvay³³. En el caso de la reacción con el nitroheptitol VII de la configuración D-gluco se aislaron ambos productos, a los que se les asigna las estructuras XIIb y XIIIb, con movilidades cromatográficas R_f 0,45 y R_f 0,10 respectivamente. En el caso de la reacción con el isómero VI de la configuración D-galacto sólo se aisló cristalino el producto de mayor movilidad cromatográfica, al que se asigna la estructura XIIa; el otro producto, no aislado, es muy probablemente XIIIa. Los rendimientos, constantes físicas y datos analíticos de XIIa, b y de XIIIb se consignan en la Tabla 6. Las reacciones transcurren según se indica en el Esquema 4.

Los compuestos XII son los primeros representantes de un nuevo tipo de productos de reacción de Michael de transcurso anormal; el producto XIIIb es del mismo tipo que los aislados en las reacciones de Michael anormales de β -nitroestireno con compuestos 1,3-dicarbonílicos acíclicos⁸, y de 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-dideoxi-1-nitro-D-gluco-hept-1-enitol (VII) con ésteres acetoacéticos^{10,11}.



- a: R¹=OAc, R²=H (serie D-galacto)
 b: R¹=H, R²=OAc (serie D-gluco)

Esquema 4

Tabla 6. Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de los productos XIIa, b y XIIIb

Compuesto	P.F.(°) ^a	Rdto. (%)	$[\alpha]_{\lambda}^{22}$ (°) ^b	$\lambda_{\text{max}} / \text{nm}^c$ (log ϵ)	Fórmula	Análisis	C	H	N
XIIa	187-188 (MeOH)	53	+166,0	211 (3,70) 261 (4,07)	$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_{14}$	Calc.	54,27	5,90	2,34
						Encontr.	54,12	6,02	2,44
XIIIb	145-147 ^d (EtOH)	25	+212,0	211 (3,81) 256 (4,10)	$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_{14}$	Calc.	54,27	5,90	2,34
						Encontr.	54,09	6,13	2,16
XIIIb	120-122 ^d	55	+156,4	220 (4,21) 263 (4,39)	$\text{C}_{44}\text{H}_{59}\text{NO}_{25}$	Calc.	52,74	5,94	1,40
						Encontr.	52,28	6,08	1,39

^a Entre paréntesis disolvente de recristalización. ^b En acetona. ^c En etanol. ^d Purificado mediante cromatografía.

^e A 27°.

Cuando las reacciones de VI y VII con 2,4-pentanodiona se llevaron a cabo en metanol-trietilamina a reflujo (es decir, en las condiciones usadas con dime-dona y 1,3-ciclohexanodiona, como se ha descrito en apartados anteriores), los rendimientos de XIIa,b y XIIIb fueron más pequeños, y se aislaron además con rendimien-tos de ~ 40 % los aductos epímeros del metanol a las ni-troolefinas, según se dedujo de sus análisis elementales, espectros IR y comparación cromatográfica con los pro-ductos que se obtuvieron en las reacciones de las ni-troolefinas con metanol-trietilamina en ausencia de 2,4-pentanodiona.

Las propiedades y estructuras de las nuevas sustancias XIIa,b y XIIIb se describen en los dos apar-tados siguientes (II.3.1 y II.3.2).

II.3.1. Estructuras de (2S,3R)-4-acetil-2-(diacetil-metilenamino)-3-[D-galacto (y D-gluco)-penta-acetoxipentil]-2,3-dihidro-5-metil-furano
(XIIa y b).

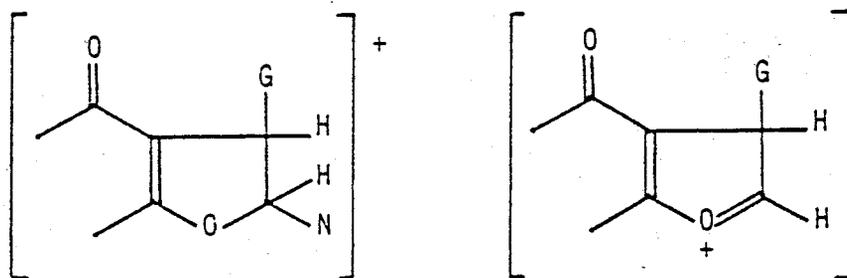
Las masas moleculares (M= 597) de estos com-puestos se dedujeron de los análisis elementales y de los espectros de masas (Tabla 7). Estos datos indicaron que la reacción de formación de los compuestos tiene lugar entre un mol de la nitroolefina y dos moles de 2,4-pentanodiona con pérdida de dos moles de agua. La fórmula empírica $C_{27}H_{35}NO_{14}$, calculada a partir de estos datos, implica la existencia de once insaturaciones en la molécula. En los espectros de masas son especialmente significativos a este respecto los picos de masa 598 (M + 1), 537 (M - HOAc), 236 [M - (CHOAc)₄CH₂OAc, pér-

Tabla 7. Espectros de masas de los compuestos XIIa y b (M 597)^a.

<u>m/z</u>	<u>%(XIIa)</u>	<u>%(XIIb)</u>	<u>m/z</u>	<u>%(XIIa)</u>	<u>%(XIIb)</u>
598	1.5	0.5 ^b	248	132	82
555	15	2.5	237	39	27
537	2	0.5	236	100	100
452	5	2	221	30	45
436	5	4	203	70	36
425	14	14	194	45	45
383	13	11	179	12	14
332	7	4	139	26	18
323	22	9	137	20	27
281	17	7	125	50	86
272	20	13	124	29	41
263	24	27	109	24	36
260	35	18	97	19	23

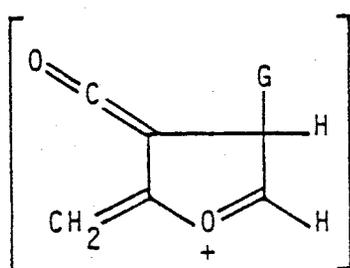
^a Técnica impacto electrónico. Abundancias relativas (%) referidas al fragmento de masa 236. ^b Pico base en el espectro de ionización química.

dida de la cadena de azúcar], y 237 [(M + 1) - (CHOAc)₄·CH₂OAc]. Los iones representados de masas 499, 485, 469 y 443, característicos^{3 4} en compuestos de este tipo, no se observan en los espectros de masas, aunque sí los fragmentos formados a partir de éstos, con valores m/z 425 (485 - HOAc), 383 (443 - HOAc), 139 [(499 + 1) - (CHOAc)₄CH₂OAc], 125 [(485 + 1) - (CHOAc)₄CH₂OAc] y 109 [(469 + 1) - (CHOAc)₄CH₂OAc].

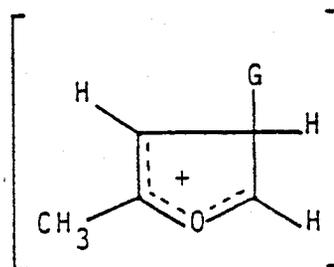


m/z 499

m/z 485



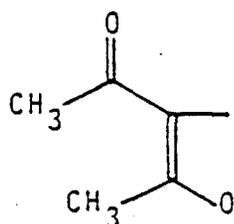
m/z 469



m/z 443

G = (CHOAc)₄CH₂OAc (D-galacto o D-gluco)

Los espectros UV (Tabla 6) mostraron máximos de absorción fuertes ($\lambda_{\text{max}} \sim 260$ nm) próximos a los de la forma enólica de la 2,4-pentanodiona ($\lambda_{\text{max}} 273$ nm, en etanol) y a la del compuesto XXVIC (282 nm, en etanol), lo que sugiere la existencia del mismo sistema cromóforo:



Los espectros I.R. (Tabla 8) muestran igualmente los máximos característicos^{8,22} de una cetona α,β -insaturada con un grupo alcoxi en posición β . Como en las benzofuranooximas X y XI previamente consideradas, la banda $\nu(\text{C}=\text{O})$ de estas cetonas ($\sim 1700 \text{ cm}^{-1}$) es de menor intensidad en el I.R. que la banda $\nu(\text{C}=\text{C})$, y lo mismo ocurre en el espectro Raman, lo que pone de manifiesto^{2,3} que se tratan realmente de las vibraciones mixtas $\nu(\text{C}=\text{O}) + \nu(\text{C}=\text{C})$ asimétrica y simétrica de la enona, correspondiendo la vibración de frecuencia más alta (media en el IR, débil en Raman) al modo asimétrico. Las bandas de acetato aparecen a las frecuencias y con las intensidades esperadas.

Los espectros de R.M.N. de protones y C-13 (Tablas 9 y 10) confirmaron los resultados anteriores. Los espectros de C-13 mostraron las señales debidas al carbono cetónico a $\delta \sim 204$, y los C-4 y C-5 a $\delta \sim 114$ y 161.33 , o sea, a aproximadamente los mismos desplazamientos químicos que se han visto anteriormente (Sección II.2.1) en los compuestos X y XI, que evidencian la existencia del mismo sistema deslocalizado:

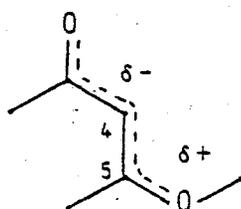
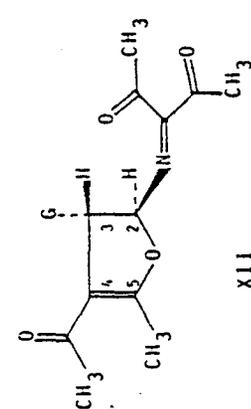


Tabla 8. Absorciones en IR (cm^{-1}) de los compuestos XIIa y b^a

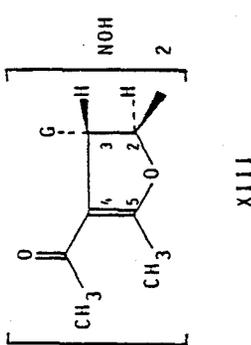
Compuesto	Medio	AcO-	ν (CO-C=N)	ν (CO-C=C)	ν (C=C)	ν (C=N)
XIIa ^b	KBr	1750 mF	1714 F	1694 M	1636 F	1655 h
		(1748 D)	(1717 D)	(1698 D)	(1638 mF)	(1658 M)
	CDCl ₃	1750 mF	1715 M	1700 M	1640 F	1655 F
		CCl ₄	1755 mF	1720 MD	1702 M	1645 F
XIIb	KBr	1750 mF	1712 MF	1695 M	1630 F	1645 h
	CHCl ₃	1750 mF	1720 F	1702 M	1640 F	1650 h

^a Intensidades: F fuerte, M media, D débil, h hombro, a muy. ^b Entre paréntesis valores en Raman.

Tabla 9. Desplazamientos químicos de protones y constantes de acoplamiento de los compuestos XIIa,b y XIIIb^a.



XII



XIII

G = (CH₃OAc)₄CH₂OAc (C-1' a C-5')

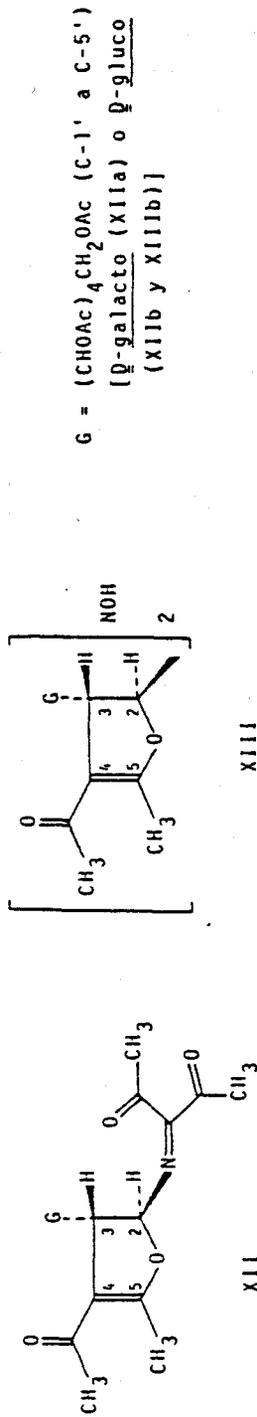
[D-galacto (XIIa) o D-gluco (XIIb y XIIIb)]

Compuesto	OH	H-2	H-3	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	Me(5)	Ac y OAc
XIIa	6.272	3.507	5.547	5.620	5.309	5.238	4.291	3.766	2.260	2.361 2.123 2.058 2.021 2.331 2.075 2.020 1.975 2.34 2.03 1.99
XIIb	5.565	3.478	5.527	5.400	5.511	5.076	4.279	3.937	2.287	2.229 2.050 2.015 1.949 2.24 2.03 1.96
XIIIb	6.21	3.47	5.54	5.54	5.41	5.10	4.29	3.95	2.29	2.34 2.03 1.99

	J _{2,3}	J _{3,1'}	J _{1',2'}	J _{2',3'}	J _{3',4'}	J _{4',5'}	J _{4',5''}	J _{5',5''}	J _{3,Me-5}
XIIa	3.7	< 0.8	2.2	10.0	1.8	4.8	7.4	-11.7	< 1
XIIb	3.6	0.9	9.2	2.5	7.2	3.1	6.0	-12.4	~ 1
XIIIb	3.4	< 2.0	9.1	2.2	9.5	2.9	5.9	-12.5	< 2

^aValores δ en p.p.m. referidos a tetrametilsilano, J en Hz. Compuestos XIIa,b a 360 MHz, compuesto XIIIb a 200 MHz.

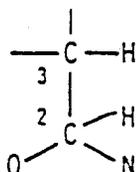
Tabla 10. Desplazamientos químicos de carbono-13 para los compuestos XIIa,b y XIIIb^a.



Compuesto	C-2	C-3	C-4	C-5	C-N	CO(4)	CO(C=N)	Ac	Me(5)	COO(1'-5')	C(1'-5')	OAc
XIIa	91.19d	52.68d	114.30s	161.33s	163.88s	203.58s	198.52s	30.42c	14.17c	170.58s	70.17d	21.50c
							192.90s	29.22c		170.58s	68.18d	20.88c
								25.25c		170.18s	67.96d	20.65c
										169.90s	67.33d	20.65c
										169.39s	62.39d	20.48c
XIIb	91.21d	51.48d	113.53s	161.33s	164.44s	203.80s	198.90s	30.32c	14.57c	170.98s	70.17d	20.78c
							193.11s	29.05c		170.80s	69.68d	20.78c
								25.09c		169.90s	68.40d	20.75c
										169.75s	68.14d	20.66c
										169.60s	61.52d	20.43c
XIIIb	90.93d	47.60d	113.66s	166.10s		192.63s		29.00c	15.05c	171.22s	69.95d	21.05c
										170.69s	69.54d	20.66c
										170.09s	68.75d	20.66c
										169.74s	68.46d	20.66c
										169.51s	61.67d	20.48c

^a Valores δ en p.p.m. referidos a tetrametilsilano. Abreviaturas: s singulete, d doblete, t triplete, c cuartete.

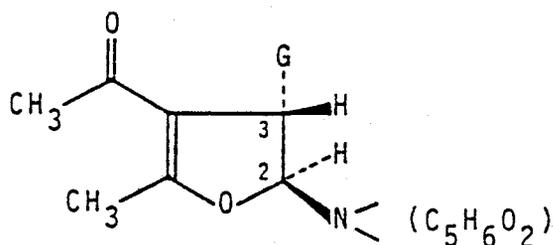
En el espectro de protones de XIIa y b aparecen dobletes ($J_{3,Me-5} \sim 1$ Hz) a $\delta \sim 2.3$, que se asignan a los protones del grupo metilo en C-5; la señal está desdoblada por el acoplamiento homoalílico con H-3. Esta situación es similar a la observada en los compuestos X y XI. El protón H-3 aparece a su vez a $\delta \sim 3.5$ en XIIa y b como un doble doblete cuadruplete debido a los acoplamientos $J_{3,1}$ (~ 0.9 Hz), $J_{2,3}$ (~ 3.7 Hz), y el acoplamiento homoalílico $J_{3,Me-5}$ antes mencionado. El protón H-2 se asigna ahora fácilmente como la señal doblete ($J_{2,3}$) a campo bastante bajo (δ 5,6 - 6,3) debido a la sustitución O-CH-N. La constante de acoplamiento $J_{2,3}$ (3,7 - 3,6 Hz) es acorde con una disposición trans entre dichos protones en un sistema de 2,3-dihidrofurano^{8,35}, como se indicó anteriormente (Sección II.2.1). La existencia en el sistema cíclico de una fracción etánica del tipo



se demuestra por la presencia, en los espectros de R.M.N. de C-13 de los productos XIIa y b, de dobletes a $\delta \sim 91.2$ y 52.1 , asignables a C-2 (unido a heteroátomos) y C-3 respectivamente.

En los espectros de R.M.N. de protones y C-13, los protones y carbonos de la cadena de azúcar aparecen a los valores de δ esperados. En el espectro de protones se cuentan ocho singuletes entre valores de δ 2.0-2.3, asignándose cinco de ellos a los metilos de los grupos acetatos de la cadena, y el otro al acetilo de la enona.

El sistema formulado de 4-acil-2,3-dihidrofurano unido a la cadena de azúcar en C-3, como indica el acoplamiento $J_{3,1}$, justifica ocho insaturaciones de las once existentes en la molécula, y debe ir unido,



a través del nitrógeno, al fragmento restante, $C_5H_6O_2$, que debe incluir tres insaturaciones y dos grupos acetilo, como indican los espectros de R.M.N. de protones (dos singuletes entre los valores de δ 2.36 y 2.23) y de C-13 (dos singuletes a $\delta \sim 198.7$ y 193.0). Este fragmento debe quedar unido al nitrógeno mediante una insaturación del tipo C=N, como indica la presencia en la región del doble enlace de los espectros I.R. (Tabla 8), de bandas fuertes que se asignan a los carbonilos de la agrupación diacetilmetileno y al grupo C=N, la de éste último como hombro de la banda $\nu(C=C)$. La señal a $\delta \sim 164.2$ en el espectro de R.M.N. de C-13, se asigna al carbono imínico.

Al sistema diacetilmetileno se le asigna la disposición conformacional, presumiblemente más favorecida, con los grupos carbonilo en una orientación no paralela.

De los acoplamientos medidos entre los protones metínicos de las cadenas de azúcares de las configuraciones D-galacto en XIIa y D-gluco en XIIb y XIIb, se deduce una disposición en zig-zag coplanar para los

carbonos C-1' a C-5', quedando C-3' y C-3 en una conformación anti-periplanar en el primer caso, y gauche en el segundo, de forma similar a como lo hacen los compuestos X y XI. El ángulo diedro entre H-1' y H-3, deducido del acoplamiento $J_{3,1'}$ (~ 1 Hz) es también de aproximadamente 60° .

La configuración R en C-3 se asigna, provisionalmente, en base a los acoplamientos $J_{3,1'}$ y $J_{2,3}$, que son similares a los que presentan los compuestos X y XIV (ver Tablas 4 y 15), cuyas configuraciones en dicho centro han sido establecidas mediante estudios cristalográficos de rayos X³².

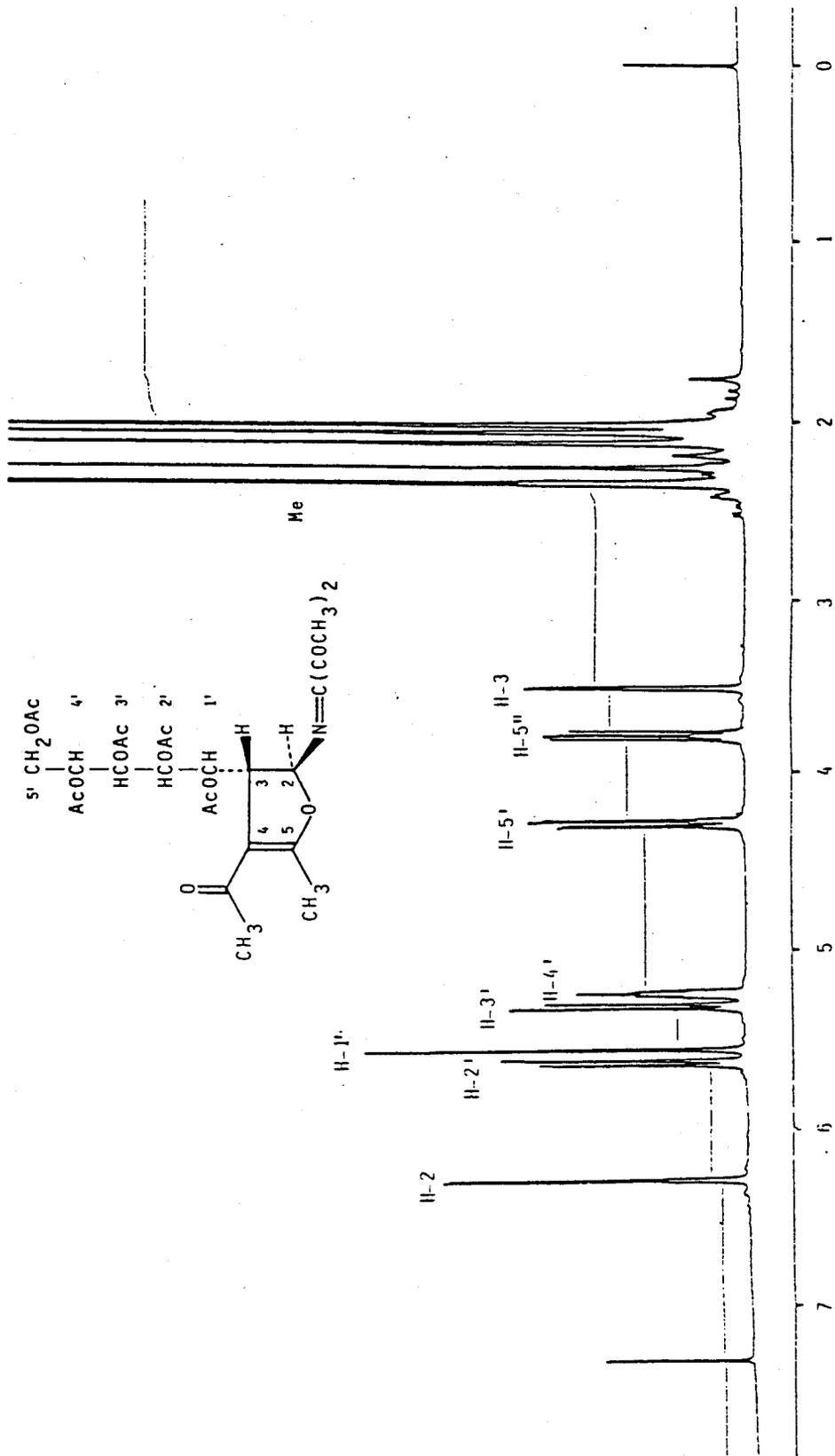


Figura 3. Espectro de R.M.N. de protones (360 MHz) del compuesto XIIIa.

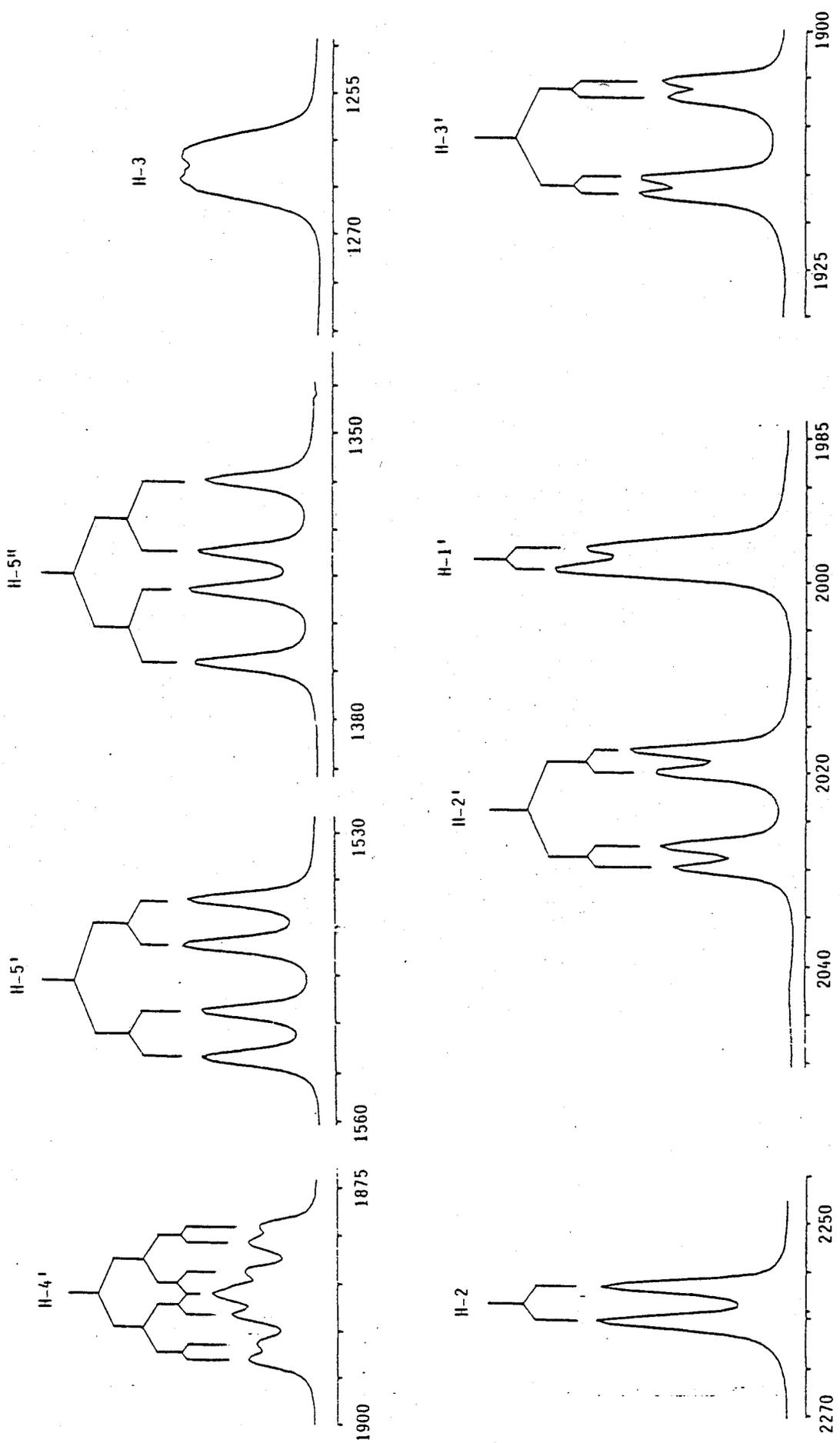


Figura 3a. Espectro de R.M.N. de protones del compuesto XIIa (ampliación del intervalo 6.3-3.5 p.p.m.).

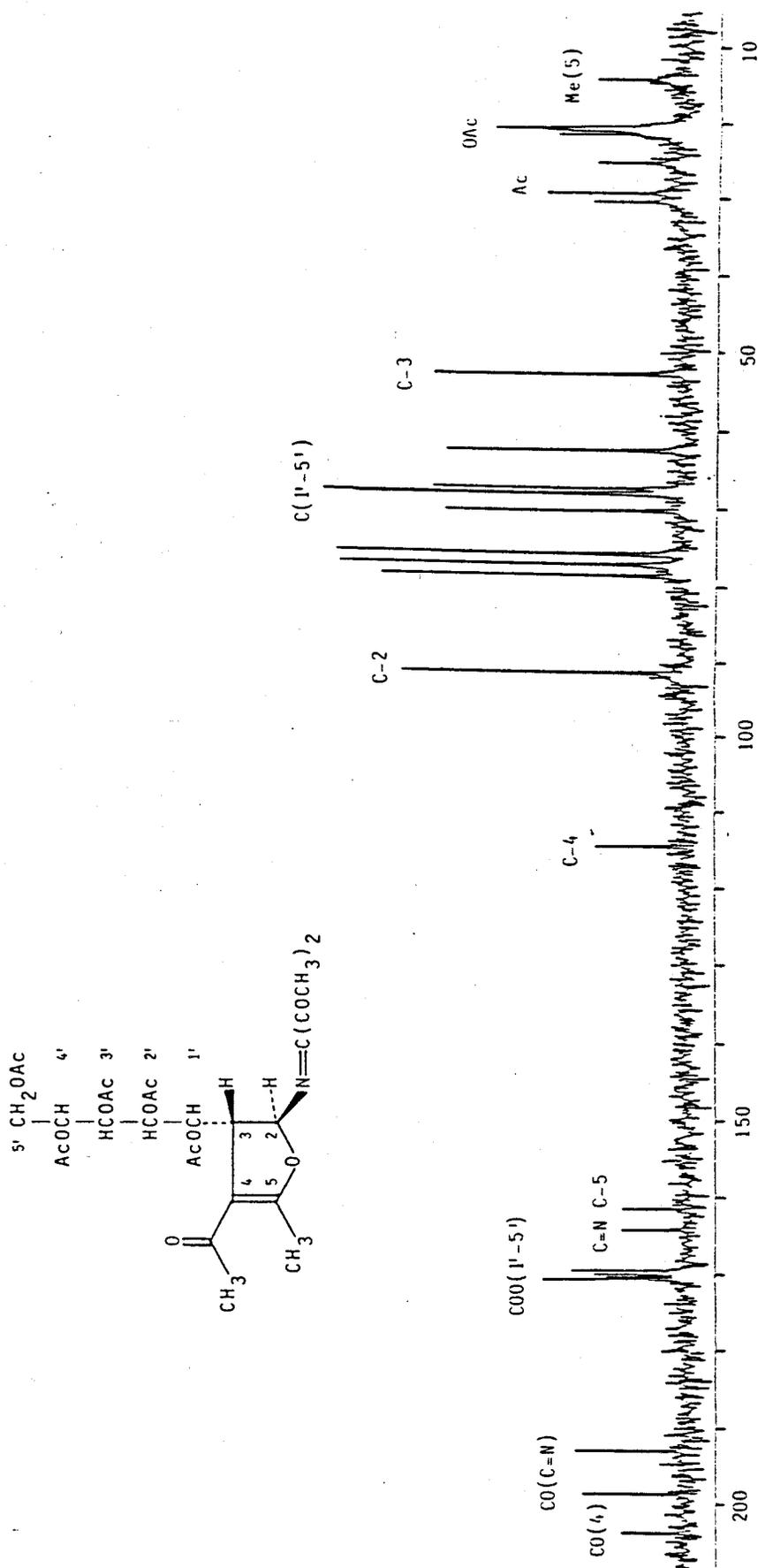


Figura 4. Espectro de R.M.N. de C-13 (22.6 Millz) del compuesto XIIa.

II.3.2. Estructura de la bis-[(2S,3R)-4-acetil-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-2-furil]-hidroxilamina (XIIIb).

El análisis elemental del producto XIIIb (Tabla 6) es acorde con una estequiometría $C_{44}H_{59}NO_{25}$ (M = 1001).

En el espectro U.V. (Tabla 6) se observa un máximo a 263 nm, próximo a los de los compuestos XIIa y b antes mencionados, lo que indica la existencia del mismo sistema cromóforo de cetona α,β -insaturada con un sustituyente alcoxi en posición β .

En el espectro I.R. (Tabla 11) se observan, al igual que en los de los compuestos comentados en las Secciones anteriores, las bandas características^{8,22} de dicho sistema cromóforo: una a 1675 cm^{-1} (hombro) y otra a 1630 cm^{-1} (fuerte y ancha), asignables a $\nu(C=O)$ y $\nu(C=C)$ respectivamente, que se corresponden en cada caso con los modos de vibración asimétrico y simétrico de

Tabla 11. Absorciones en I.R. (cm^{-1}) del compuesto XIIIb^a.

Medio	$\nu(OH)$	OAc	$\nu(C=O)$	$\nu(C=C)$
KBr	3270 D 3450 D	1750 mF	1675 hD	1630 Fa
$CHCl_3$	3220 D 3520 D	1745 mF	1670 hD	1625 Fa

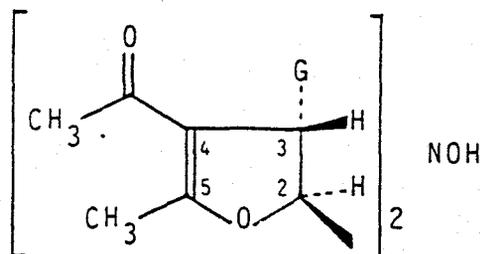
^a Abreviaturas: D débil, h hombro, F fuerte, m muy, a ancha.

una vibración mixta $\nu(\text{C}=\text{O}) + \nu(\text{C}=\text{C})$. En las hidroxilaminas de estructura casi dímera XXVIc⁸ y XXVII¹¹, las absorciones asignadas a los mismos grupos aparecen a valores de frecuencia similares a los aquí indicados. Los grupos acetatos de la cadena de azúcar dan lugar a las bandas con las frecuencias e intensidades esperadas. La absorción débil observada a 3450 cm^{-1} en el espectro del sólido, y que en disolución aparece a frecuencia más alta (3520 cm^{-1}), se asigna a $\nu(\text{OH})$ asociado intermolecularmente.

La presencia de un número limitado de señales en el espectro de R.M.N. de protones (Tabla 9) y de señales para veintidós carbonos en el de C-13 (Tabla 10), sugieren la existencia de una estructura casi dímera con algún elemento de simetría. El singulete que aparece en el espectro de protones a campo más bajo ($\delta 8,21$) se asigna al protón del grupo hidroxilo identificado en el espectro de I.R. Del valor de integral de esta señal, aproximadamente la mitad de los valores observados para cada uno de los multipletes asignados a los diferentes protones metílicos, y un sexto de los correspondientes a los singuletes de los grupos metilos, se deduce que el elemento de simetría contenido en la molécula incluye al grupo OH y al único átomo de nitrógeno existente. Los demás protones, por tanto, se encuentran duplicados ocupando posiciones simétricas en la estructura. Este elemento de simetría, que no puede ser un plano, ya que el compuesto posee actividad óptica y no puede existir un resto de azúcar de configuración L-glucó, es un eje de simetría de orden 2 (simetría C_2).

La existencia de un sistema de 4-acetil-2,3-dihidrofurano, similar al determinado en los compuestos XIIa y b, es acorde con la presencia de las señales que se observan en los espectros de R.M.N. de protones y C-13 (Tablas 9 y 10). La señal que se observa a campo más bajo ($\delta 192.63$) en el espectro de C-13 se asigna al carbono del grupo oxo en posi-

ción 4; y las que aparecen a δ 113.66 y 166.10 a los carbonos C-4 y C-5, de acuerdo con la existencia de un sistema de carga deslocalizada en esta parte de la molécula, igual al comentado en la Sección anterior. Las señales que se ob-



servan a δ 90.93 y 47.60 se corresponden con los carbonos metínicos C-2 y C-3 respectivamente. Los protones H-2 y H-3 de la fracción etánica de dicho sistema furánico se identifican, respectivamente, con las señales que aparecen a δ 5.57 (doblete) y 3.47 (multiplete complejo). El acoplamiento que se mide entre estos protones es $J_{2,3} = 3.4$ Hz, característico^{8,35} de una disposición trans. El protón H-3 está acoplado además, con acoplamientos similares, con H-1' ($J_{3,1'}$) y homoalílicamente ($J_{3,Me-5}$) con el grupo metilo en posición 5 (δ 2.29); en ambos casos dichos acoplamientos, que no se han podido determinar con exactitud, se suponen < 2 Hz.

Los protones y carbonos de la cadena de azúcar aparecen a los valores de δ y con las multiplicidades esperados. La conformación del esqueleto carbonado entre C-3 y el conjunto de carbonos C-1' a C-5', deducida de los acoplamientos medidos entre los protones que portan, es similar a la deducida para las sustancias XIa,b y XIIb (disposición en zig-zag en un plano para los carbonos C-1' a C-5', y orientación gauche entre C-3 y C-3').

En el espectro de masas (Tabla 12) no se observa la señal correspondiente al ión molecular (M 1001). Sí aparecen en cambio, como cabía esperar, algunos fragmentos comunes con los de los compuestos XIIa y b, correspondientes

a los iones inestables indicados anteriormente (página 45) de masas 499, 485, 469 y 443, que tampoco se detectan en este caso, aunque sí se producen iones derivados de éstos, como son los que se corresponden con los picos de masas 442 (485 - Ac), 440 (499 - OAc), 426 (469 - Ac), 425 (485 - HOAc), 383 (443 - HOAc), y los que implican la pérdida de la cadena de azúcar: 138 [499 - (CHOAc)₄CH₂OAc], 124 [485 - (CHOAc)₄CH₂OAc], 108 [469 - (CHOAc)₄CH₂OAc] y 82 [443 - (CHOAc)₄CH₂OAc].

Tabla 12. Espectro de masas del compuesto XIIIb^a.

442 (1)	322 (10)	153 (98)
440 (1)	281 (3)	145 (30)
426 (3)	280 (8)	138 (21)
425 (11)	263 (10)	135 (53)
398 (1)	262 (31)	128 (53)
383 (4)	237 (28)	125 (15)
382 (7)	221 (20)	124 (18)
365 (4)	220 (73)	108 (9)
341 (3)	203 (33)	82 (23)
340 (5)	195 (57)	43 (100)
324 (3)	187 (37)	
323 (13)	177 (33)	

^a Entre paréntesis intensidades relativas al pico base (m/z 43).

La quiralidad R en C-3 se establece provisionalmente, al igual que se hizo para los compuestos XII (ver página 52), en base a los acoplamiento J_{3,1} y J_{2,3}, similares a los medidos en los compuestos X y XIV (Tablas 4 y 15) de configuración conocida mediante difracción de rayos X³².

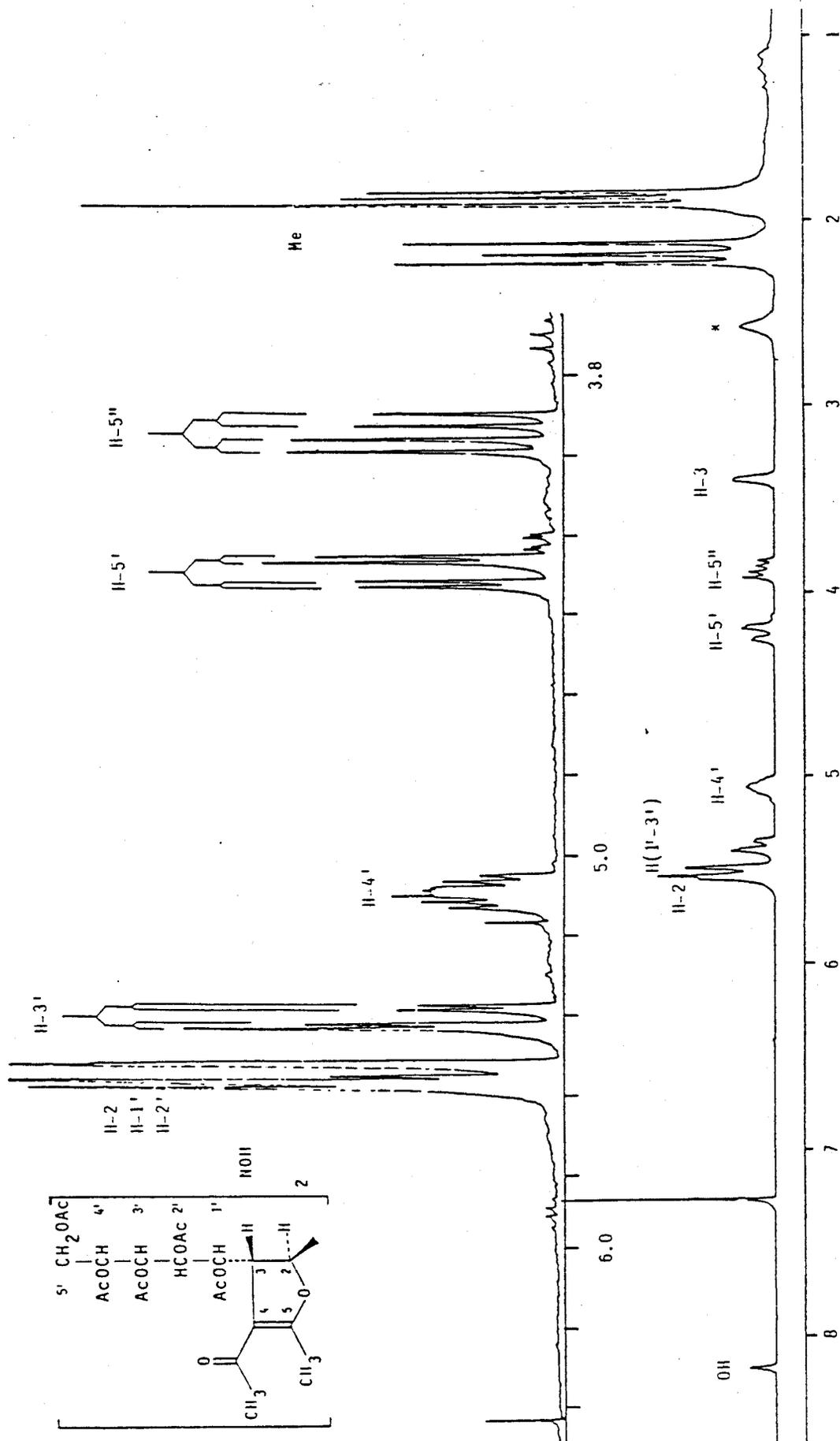


Figura 5. Espectro de R.M.N. de protones (200 Mhz) del compuesto XIIIb.

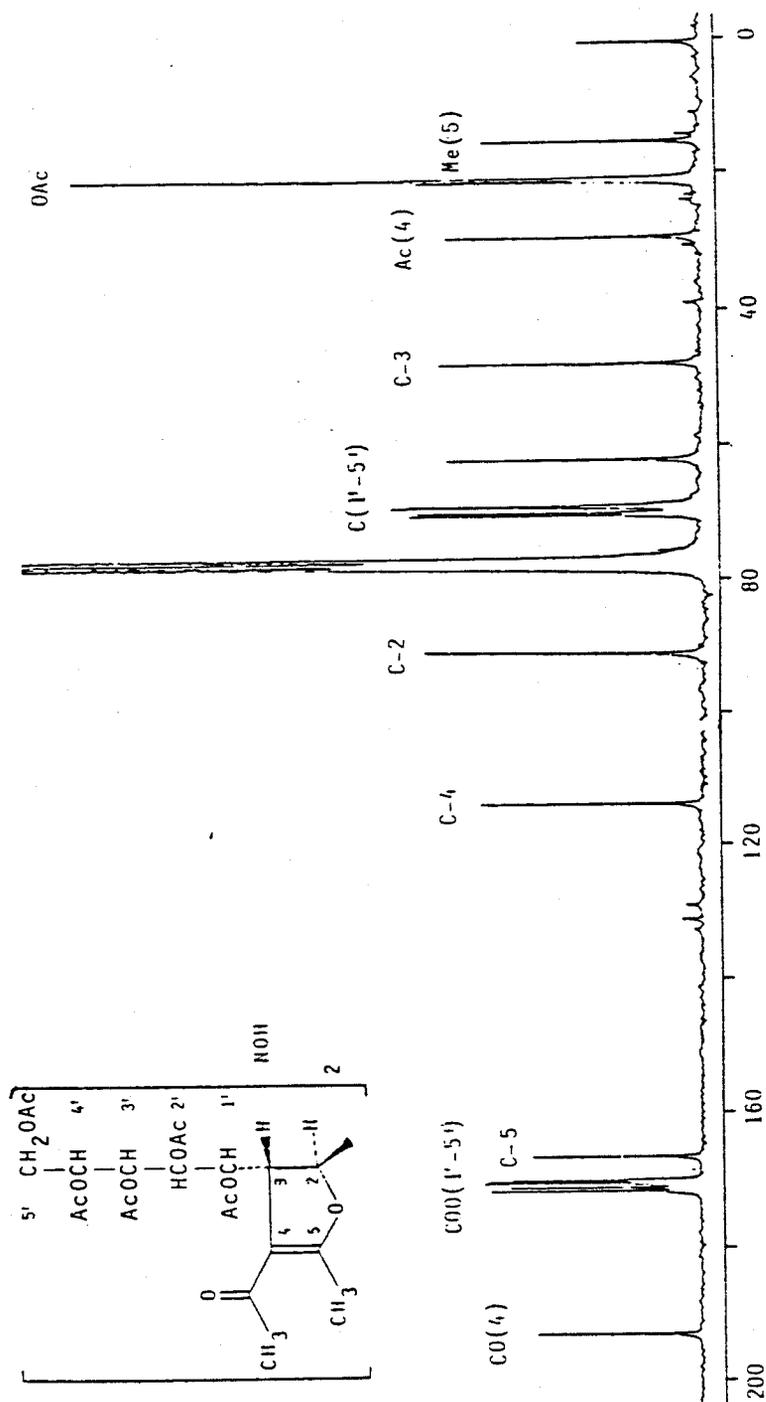


Figura 6. Espectro de R.M.N. de C-13 (50.3 MHz) del compuesto XIIIb.

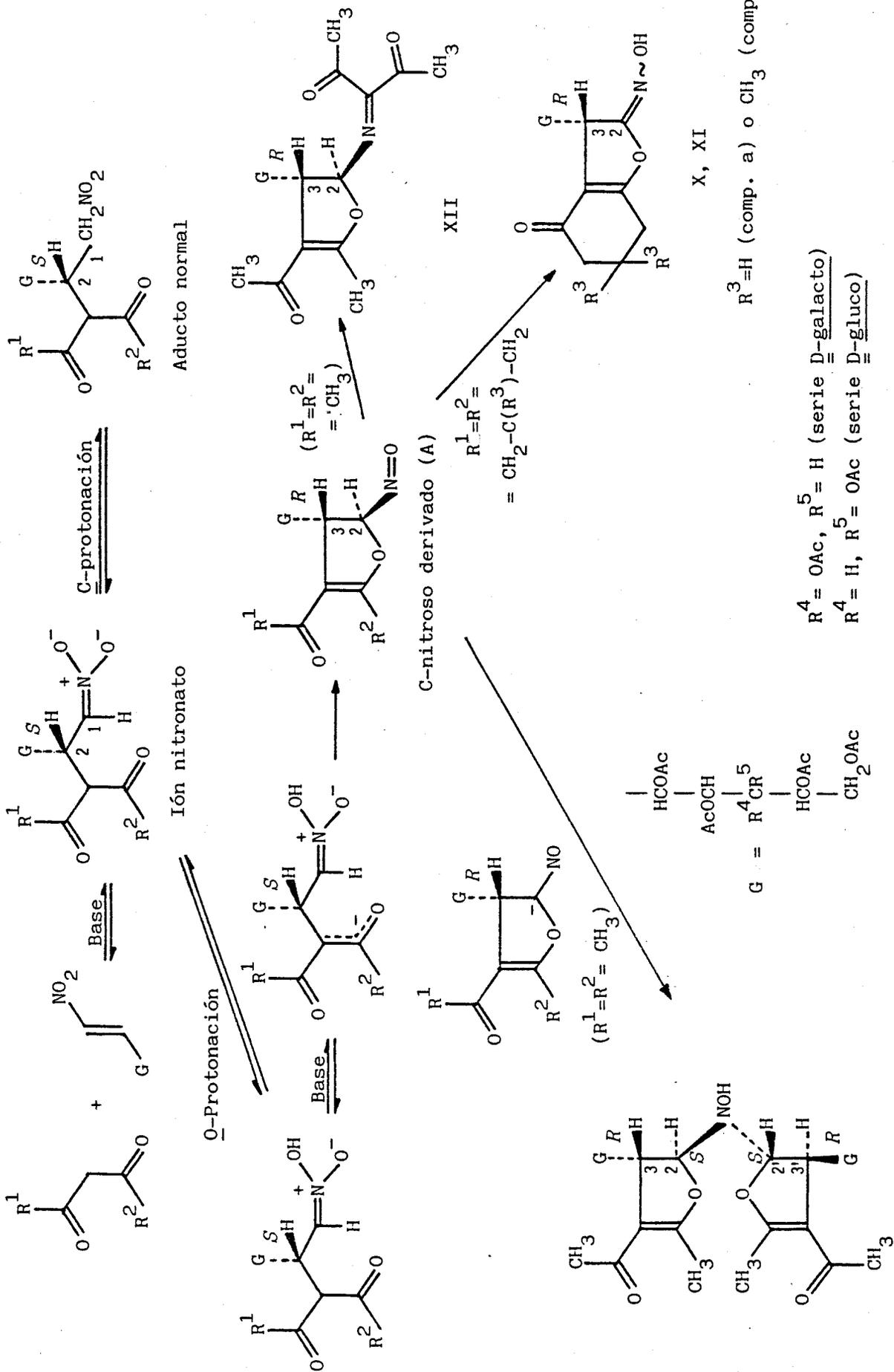
II.4. Mecanismo de formación de los productos descritos X, XI, XII y XIII.

De lo comentado hasta ahora en las Secciones II.2 y II.3 se deduce que las reacciones de los compuestos 1,3-dicarbonílicos 1,3-ciclohexanodiona, dimedona y 2,4-pentanodiona, con las nitroolefinas de azúcares VI y VII, transcurren preferentemente según el mecanismo de una reacción de Michael de curso anormal para dar, en el caso de las dicetonas cíclicas, las oximas Xa,b y XIa,b, y en el caso de la 2,4-pentanodiona, los 2,3-dihidrofuril derivados con un grupo diacetilmetilnamino o hidroxilamino (compuestos XIIa,b y XIIIb respectivamente).

Como ya se indicó anteriormente en la Sección II.1.2, el curso de una reacción de Michael viene determinado por los procesos que sigan a la formación del ión nitronato inicial (ver Esquema 5). Los productos esperados de la C-protonación de este ión son la pareja de aductos epímeros en C-2, que no se aislan en nuestro caso. Un proceso alternativo es el de la O-protonación sobre el mismo ión nitronato. En este caso, la formación en el medio de reacción del 2,3-dihidrofurilnitroso derivado intermedio (A), según los pasos indicados en el Esquema 5, es de especial importancia, ya que de él derivan los diferentes productos "anormales" aislados. El paso que precede a su formación (ataque nucleofílico sobre el carbono deficiente en electrones que porta la función nitrogenada) tiene lugar preferentemente en el sentido en que queda favoracida una disposición trans entre los sustituyentes más voluminosos¹⁹. La configuración del nuevo centro quiral en C-3 en el intermedio A viene determinada por la que posea el ión nitronato inicialmente formado. En el caso de las nitroolefinas de azúcares VI y VII es de prever que la adición con el compuesto 1,3-dicarbonílico ocurra, principalmente, en la forma que predi-

ce la regla de Cram, lo que implica la formación de un ión nitronato predominante con la quiralidad S en C-2 y, por consiguiente, la existencia de la quiralidad R en el C-3 del intermedio A, que luego se reproduce en los compuestos derivados de éste. El estudio cristalográfico de rayos X³² realizado con el compuesto Xa confirma esta hipótesis.

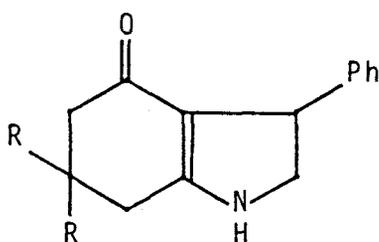
La existencia del nitroso intermedio A queda demostrada mediante el aislamiento y caracterización, en el caso de las dicetonas cíclicas usadas, de su forma tautómera de oxima (compuestos X y XI) que, como se indicó en la Sección II.1.2, parece estar especialmente favorecida cuando tiene lugar la formación de un sistema de benzofurano. Por otra parte, de la condensación a través del grupo nitroso y el metileno activo de una segunda molécula de dicetona, según una reacción de Sach³⁶, se producen los diacetilmetilnamino derivados XII, aislados solamente en los experimentos realizados con 2,4-pentanodiona; y la adición con su forma carbaniónica en C-2, seguida de los pasos intermedios descritos para los productos obtenidos con β -nitroestireno⁸, produce las hidroxilaminas de estructura casi dímera XIII. Por estar favorecida, en el caso de las nitroolefinas VI y VII, la formación de un único nitroso intermedio A, de quiralidad R en C-3, la especie carbaniónica en C-2 que se origina en el transcurso de la reacción posee la misma quiralidad en dicho centro, lo que determina la existencia de un eje de simetría de orden 2 en los compuestos XIII.



Esquema 5

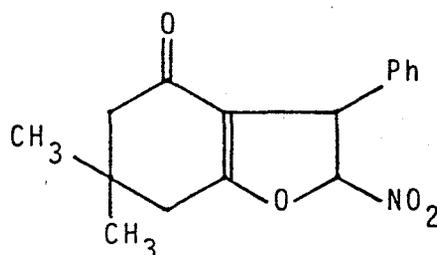
II.5. Derivados de 3-[D-galacto (y D-gluco)-pentitol-1'-il]-2,3,6,7-tetrahydro-4(5H)-indolona.

En la literatura se describe^{1,13,14} la obtención, mediante hidrogenación catalizada con níquel Raney, de los hexahidroindoles XXXa^{1,14} y b¹³ a partir de la benzafuranona oxima XXVa y del 2-nitro-furano XXXI respectivamente. En nuestro caso hemos obtenido el compuesto XXXb, para su utilización como sustancia de referencia, a partir de la oxima modelo XXVc y en las mismas condiciones.



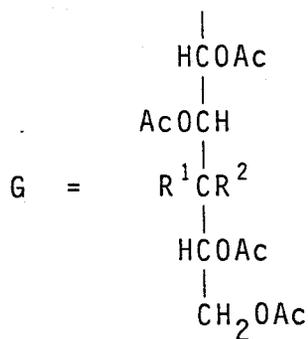
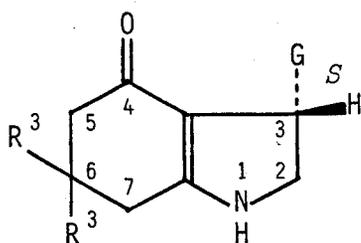
XXXa, R=H

XXXb, R=CH₃



XXXI

Similarmente, la hidrogenación en caliente en presencia del mismo catalizador, de las oximas Xa y b, permite obtener los hexahidroindoles XIVa y b con rendimientos casi cuantitativos. En el caso de las oximas XIa y b, de configuración D-gluco, se forman los productos XVa y b como aceites de consistencia sirupsosa, fácilmente alterables al aire (según indican sus c.c.f.), que no se lograron cristalizar ni purificar mediante procedimiento cromatográfico. El producto XVa ha podido ser caracterizado en la forma de su derivado desaceti-



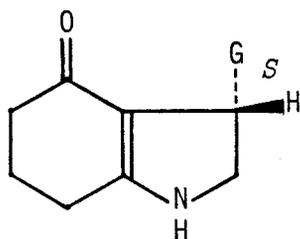
XIVa, $\text{R}^1 = \text{OAc}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$

XIVb, $\text{R}^1 = \text{OAc}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$

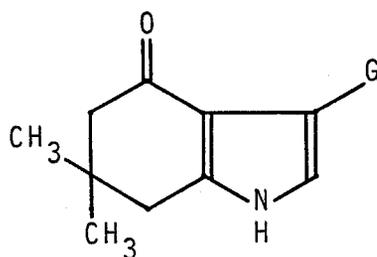
XVa, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OAc}$

XVb, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OAc}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$

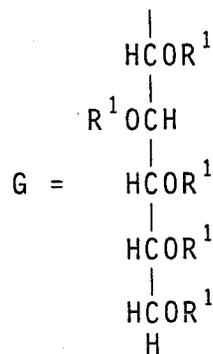
lado XVIIa (Sección II.5.2) y su análogo XVb, en la de su derivado parcialmente deshidrogenado XXXVb (Sección II.6).



XVIIa, $\text{R}^1 = \text{H}$

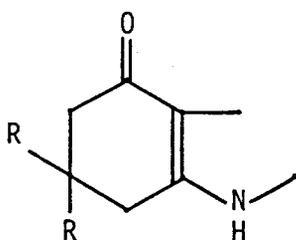


XXXVb, $\text{R}^1 = \text{OAc}$



II.5.1. Propiedades de las 2,3,6,7-tetrahidro-4(5H)-indoloñas.

Los compuestos XIVA y b se caracterizan por ser fuertemente levorrotatorios y poseer, similarmente a como lo hace el compuesto de referencia XXXb, un único máximo de absorción en U.V. a ~ 305 nm (ver Tabla 13), lo que sugiere la existencia del mismo sistema cromóforo. El valor calculado, aplicando la modificación de



Ostercamp³⁷ a las reglas de Woodward, es de 312 nm.

En los espectros de I.R. (Tabla 14), las bandas que aparecen en estado sólido a ~ 3200 cm^{-1} , y que en disolución se desplazan a frecuencias mayores (~ 3450 cm^{-1}), se asignan a $\nu(\text{NH})$ asociado intermolecularmente con los grupos carbonilos α, β -conjugados. Las bandas comprendidas en la región 1600 - 1500 cm^{-1} son las características^{38, 39} de un sistema de enaminona del tipo:

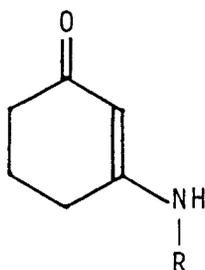


Tabla 13. Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de los compuestos XIVA, b y XXXb.

Compuesto	P.F. (°) ^a	Rdto. (%)	$[\alpha]_{\lambda}^{26}$ (°) ^b	$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ^c	Fórmula	Análisis	C	H	N
XXXb	238-239 ^d	88		310 (4.14)					
XIVA	183-185	97	-155.3	304 (4.31)	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_{11}$	Calc. Encontr.	55.53 55.58	6.28 6.36	2.82 3.31
XIVb	197-198	85	-132.6	306 (4.28)	$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_{11}$	Calc. Encontr.	57.13 56.83	6.71 6.75	2.66 2.63

^a Muestras recristalizadas de metanol. ^b En acetona. ^c En etanol. ^d En la literatura¹³, p.f. 235°.

Tabla 14. Absorciones en I.R. (cm^{-1}) de los hexahidroindoles XIV, XV y XXXb^a.

Compuesto	Medio	$\nu(\text{NH})$	OAc	$\nu(\text{C=O})$	C=C-NH
XXXb	KBr	3210 M		1590 F	1555 M
	CHCl_3	3440 M		1585 Fa	1495 F
XIVa ^b	KBr	3210 F	1750 mF	1594 F	1564 h
			(1761 mD,	(1595 mF)	(1568 M)
			1749 mD, 1744 mD)		(1519 mD)
XIVb	CHCl_3	3450 M	1745 mF	1590 Fa	1500 MF
			1750 mF	1590 MF	1570 h
			1745 mF	1595 Fa	1500 MF
XVa	película	3200 M	1740 F	1580 Fa	1510 Fa
XVb	CHCl_3	3450 D	1745 mF	1600 Fa	1495 M

^a Abreviaturas: F fuerte, M media, D débil, h hombro, a ancha, m muy. ^b Entre paréntesis absorciones en Raman.

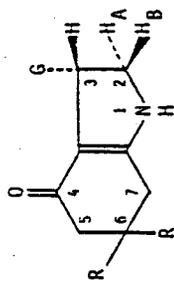
con modos de vibración complejos, debido a efectos de deslocalización electrónica. En los espectros tomados en estado sólido se observa una banda en cada uno de los intervalos siguientes: 1594-1590 cm^{-1} (fuerte en I.R., muy fuerte en Raman), 1570-1555 cm^{-1} (hombro en I.R., media en Raman) y 1520-1510 cm^{-1} (fuerte-muy fuerte en I.R., muy débil en Raman), reflejándose en la de mayor frecuencia la contribución de $\nu(\text{C}=\text{O})$, y en la de frecuencia menor una gran contribución de $\delta(\text{NH})$. La señal central corresponde a una forma complicada de vibración con contribución de $\delta(\text{NH})$ y de la coordenada C-N del sistema. El aumento de intensidad en Raman de la banda de mayor frecuencia se considera debido al efecto de la conjugación³⁹. Las bandas más sensibles a la disolución son las correspondientes a $\nu(\text{NH})$; en la región del doble enlace se observa un ensanchamiento de la banda de mayor frecuencia ($\sim 1590 \text{ cm}^{-1}$), que dificulta la localización de la absorción que aparece en el espectro del sólido entre los valores 1570-1555 cm^{-1} . El compuesto modelo XXXb presenta las mismas características espectrales.

En los espectros de R.M.N. de protones (Tabla 15) de los compuestos XIVA y b, las señales de los protones H-1 (NH) se observan como singuletes ensanchados, debido al momento cuadrupolar del nitrógeno, a valores de δ 4.39 y 4.34 respectivamente. Los protones del metileno en C-2 (H-2A, $\delta \sim 3.5$, y H-2B, $\delta \sim 3.4$) se resuelven como la parte AB ($J_{2A,2B} \sim 11.6 \text{ Hz}$) de un sistema ABX (X = H-3). El acoplamiento $J_{2A,3}$ ($\sim 4.0 \text{ Hz}$) es indicativo³⁵ de una disposición trans entre los protones H-2A y H-3; y el observado entre H-2B y H-3 ($J_{2B,3} 10.4 - 8.8 \text{ Hz}$, en los compuestos XIVA y b respectivamente) indica³⁵ una disposición cis entre dichos protones. El protón H-3 aparece como doble doblete ($\delta \sim 3.8$) debido a los acoplamientos comentados con H-2A y H-2B, y a otro más pequeño con H-1' ($J_{3,1'} 0 - 1 \text{ Hz}$), que resulta ser del

mismo orden que los observados anteriormente en los compuestos de partida Xa y b, lo que indica que en todos los casos la orientación de la cadena de azúcar con respecto al sistema bicíclico es similar. El acoplamiento homoalílico esperado entre H-3 y los protones H-7A y H-7B no se ha podido medir en ningún caso. Los acoplamientos complejos entre los protones de los metilenos en C-5, C-6 (en el caso del producto XIVa) y C-7 dan lugar a los multipletes que aparecen a campo alto y que no han podido ser resueltos. Los protones en C-5 y C-7 del producto XIVa se identifican conjuntamente con el multiplete centrado a δ 2.2, y en el caso del producto XIVb, con el que se observa a δ 2.07; los localizados en posición 6 aparecen a campo más alto, como cabía esperar. Los protones que porta la cadena de azúcar se observan con las multiplicidades y desplazamientos químicos esperados, deduciéndose, de los acoplamientos que se miden entre éstos, una conformación en zig-zag en un plano para los carbonos C-1' a C-5' y C-3, similar a la determinada en las oximas de partida Xa y b con la misma configuración D-galacto en la cadena.

La configuración S indicada en C-3 viene determinada por la existencia de la configuración R en el mismo centro en los compuestos de partida. El estudio de difracción de rayos X³² realizado para el producto XIVa con firma la asignación hecha.

Tabla 15. Desplazamientos químicos de protones y constantes de acoplamiento de los compuestos XIVa y b.^a



R = H (XIVa) o CH₃ (XIVb)
 G = (CHOAc)₄CH₂OAc, β -galacto
 (C-1' a C-5')

Compuesto	NH	H-2A	H-2B	H-3	C ⁵ -H ₂	H-6A	H-6B	C ⁷ -H ₂	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-5''	OAc
XIVa	4.392	3.469	3.394	3.744	2.2	1.9	1.9	2.2	5.660	5.411	5.189	5.200	4.231	3.733	2.036 2.017 1.943 1.910
XIVb	4.340	3.500	3.447	3.799	2.07	1.000	0.963	2.07	5.777	5.450	5.200	5.21	4.274	3.750	2.069 2.049 1.976 1.939
	J _{2A,3}	J _{2B,3}	J _{2A,2B}	J _{3,1'}	J _{1',2'}	J _{2',3'}	J _{3',4'}	J _{4',5'}	J _{4',5''}	J _{5',5''}					
XIVa	4.0	10.4	-11.4	~0.8	2.3	10.3	1.9	4.2	8.0	-11.7					
XIVb	3.9	8.8	-11.8	~0	1.7	9.6	1.7	4.2	8.0	-11.7					

^a Valores δ en p.p.m. referidos a tetrametilsilano; J en Hz.

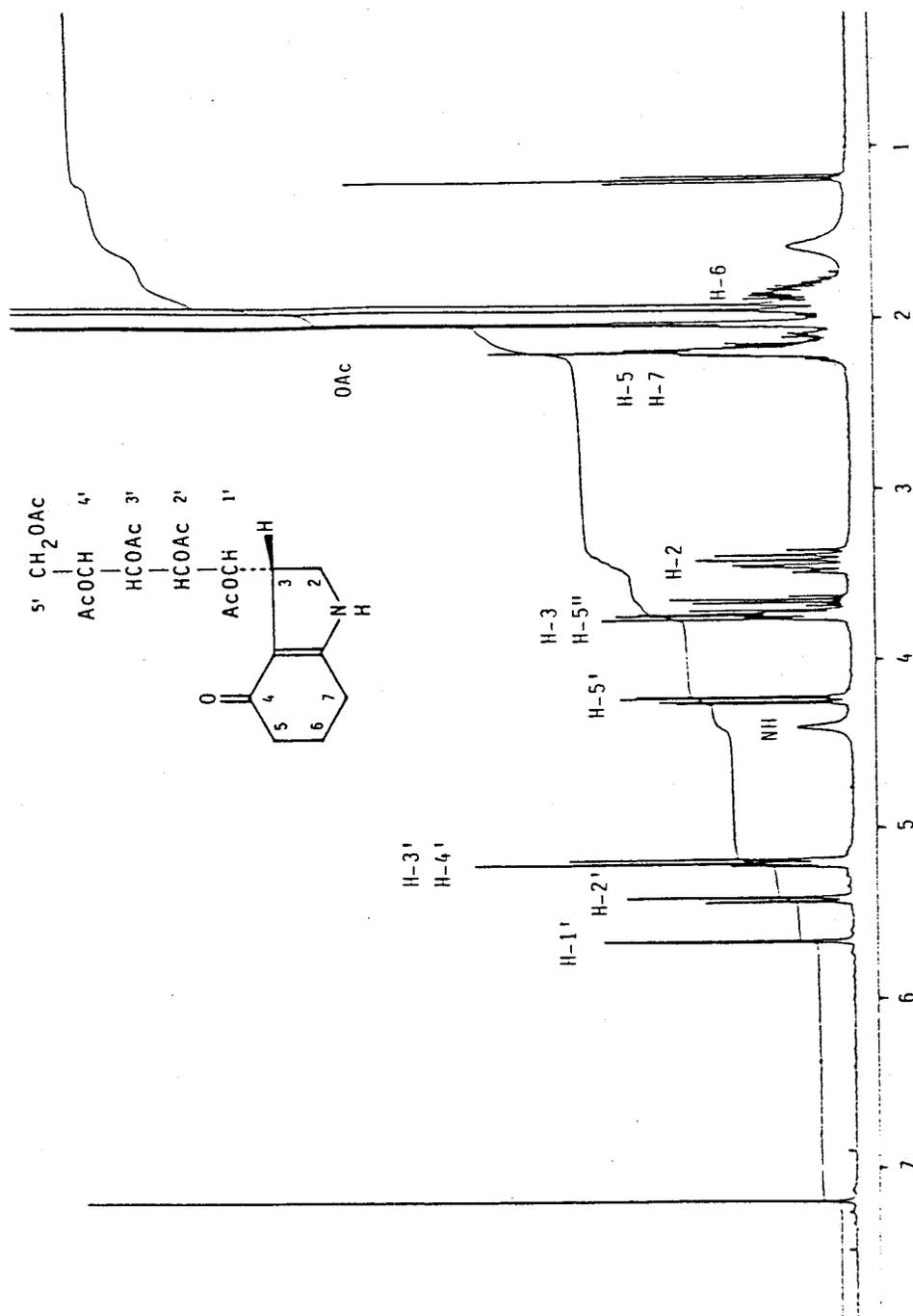


Figura 7. Espectro de R.M.N. de protones (360 MHz) del compuesto XIVa.

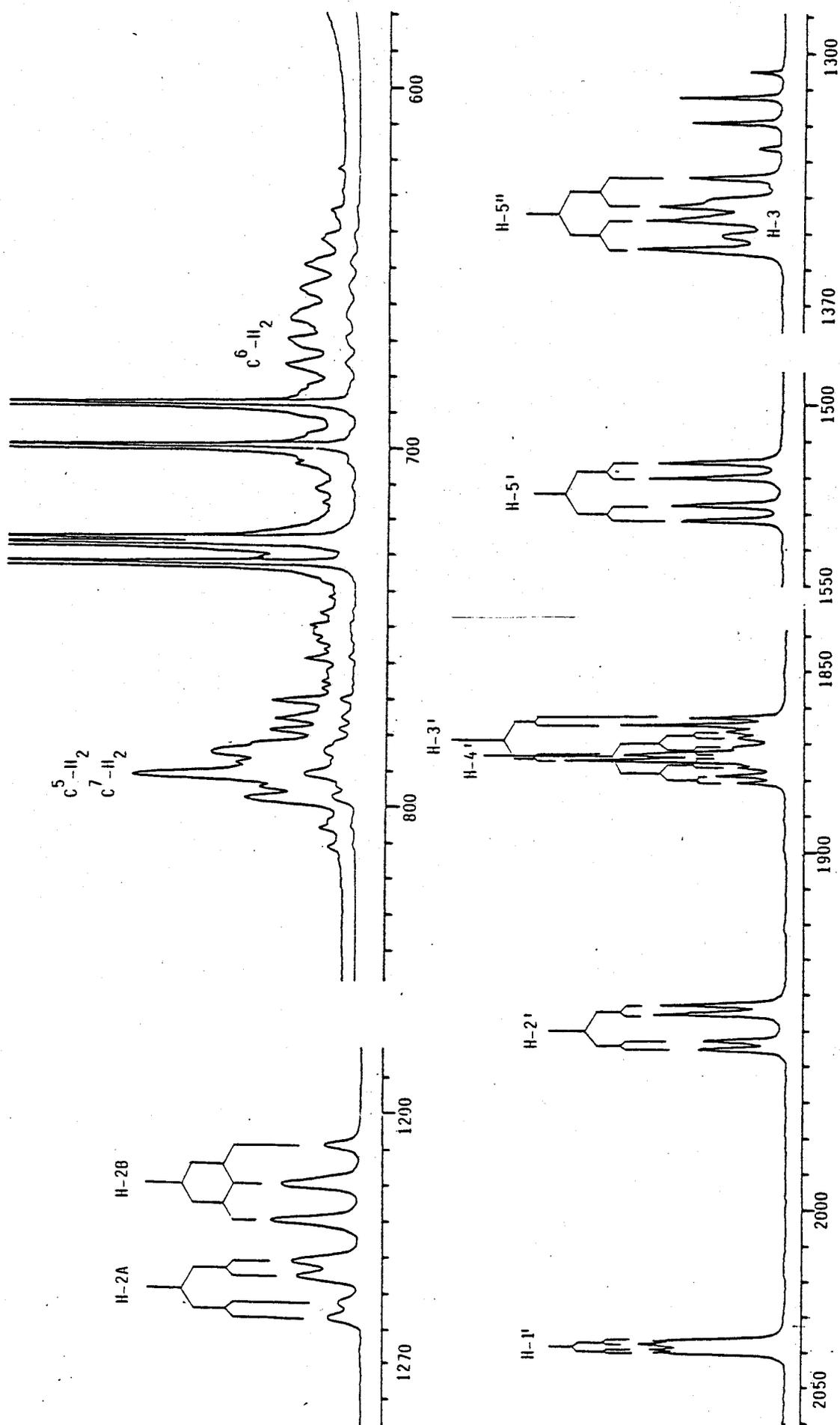
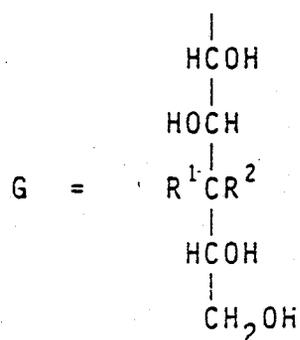
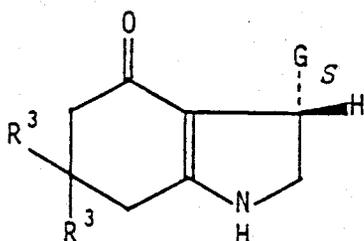


Figura 7a. Espectro de R.M.N. de protones del compuesto XIVa (ampliación del intervalo 5.7-1.9 p.p.m.).

II.5.2. 3-[D-galacto (y D-gluco)-Pentitol-1'-il]-2,3,6,7-tetrahydro-4(5H)-indolonas.

El tratamiento de los compuestos XIVA,b y XVA con cantidades catalíticas de metóxido sódico en metanol, origina los correspondientes pentahidroxipentil derivados XVIa,b y XVIIa, con rendimientos casi cuantitativos (ver Tabla 16). En el caso del compuesto de configuración D-gluco XVb (un producto inestable), no se ha podi-



- XVIa, $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$
 XVIb, $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$
 XVIIa, $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{OH}$
 XVIIb, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{CH}_3$

do aislar el correspondiente derivado desacetilado XVIIb.

Estos productos, al igual que sus pentaacetyl derivados originales, se caracterizan por ser fuertemente levorrotatorios y poseer un único máximo de absorción en el U.V. a ~ 305 nm (Tabla 16), característico del mismo sistema de enaminona existente en los productos de partida.

En los espectros de I.R. en estado sólido (Tabla 17) no aparecen las absorciones características de

Tabla 16. Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de los compuestos XVIa, b y XVIIa.

Compuesto	P.F. (°) ^a	Rdto. (%)	$[\alpha]_{\lambda}$ (°) ^b	$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}^b$ (log ϵ)	Fórmula	Análisis	C	H	N
XVIa	236-237 (MeOH)	90	-192.5°	304 (4.30)	$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_6$	Calc.	54.34	7.37	4.88
						Encontr.	54.45	7.45	4.53
XVIb	172-174 ^d	88	-117.3°	305 (4.28)	$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Calc.	54.04	8.16	4.20
						Encontr.	53.87	7.74	4.20
XVIIa	186-187 (MeOH)	92	-169.4°	307 (4.32)	$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_6$	Calc.	54.34	7.37	4.88
						Encontr.	54.16	7.19	4.68

^a Entre paréntesis disolvente de recristalización. ^b En agua. ^c A 25°. ^d Purificado mediante c.c.f. preparativa.

^e A 22°.

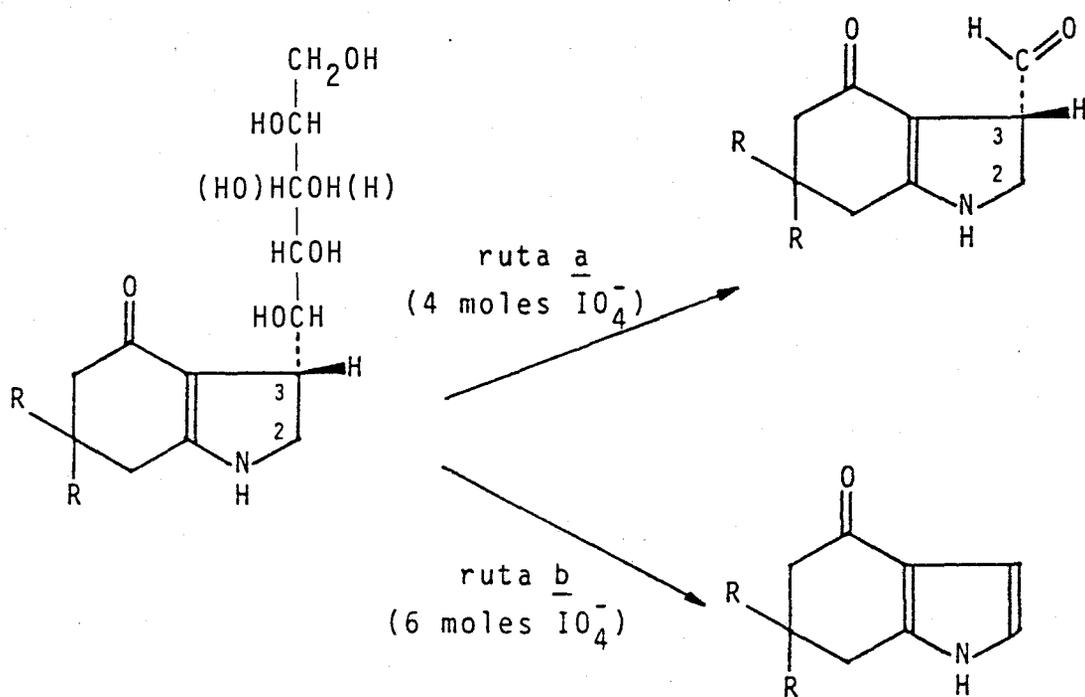
Tabla 17. Absorciones en I.R. (cm^{-1}) de los derivados desacetilados XVIa, b y XVIIa^a.

Compuesto	Medio	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C=O})$	C=C-NH
XVIa	KBr	3430 F	3180 MF	1585 M	1555 MF 1510 Fa
XVIb	KBr	3380 F	3210 F	1585 MF	1550 h 1520 Fa
XVIIa	KBr	3420 F	3180 M	1580 M	1560 M 1510 Fa

^a Abreviaturas: F fuerte, M media, h hombro, a ancha.

los grupos OAc, y se observan bandas en el intervalo 3400 - 3200 cm^{-1} que se asignan a las vibraciones de tensión de los grupos OH y NH. La absorción del sistema de enaminona presente en estos compuestos, se interpreta de manera análoga a como se hizo en los acetatos de partida (ver página 67).

El tratamiento de estos compuestos con la cantidad teóricamente necesaria de metaperyodato sódico para oxidar cinco hidroxilos contiguos (cuatro moles por mol de compuesto polihidroxilado), no transcurre de la manera prevista (ruta a del Esquema 6) produciendo los



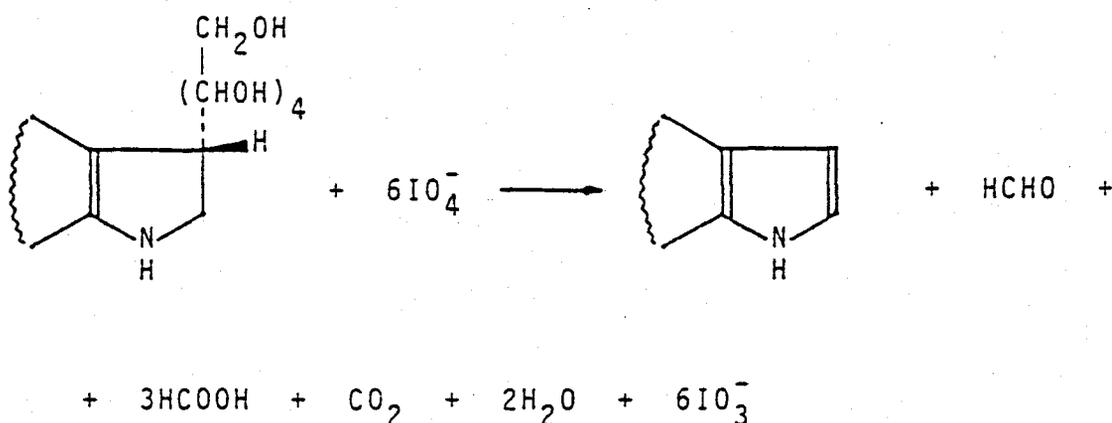
XXXIIa, R=H
XXXIIb, R=CH₃

Esquema 6

3-formil derivados correspondientes, sino según la ruta b, en la que los productos que se aislan son las tetrahidroindol-4-onas XXXIIa y b parcialmente aromatzadas. Estas sustancias se identificaron con muestras auténticas obtenidas por otro procedimiento⁴⁰, mediante comparación de sus movilidades cromatográficas, puntos de fusión y espectros U.V. e I.R. (ver Tabla 18).

De la valoración oxidativa con metaperyodato sódico^{41,42} se deduce que cada mol del producto polihidroxiado consume seis moles de metaperyodato, lo que está de acuerdo con el hecho de que los rendimientos más altos con que se aislan las indolonas XXXIIa y b (~71%), se alcanzan con una proporción molar de reactivos de 6:1.

En el proceso de oxidación se comprueba que se forman tres moles de ácido fórmico (valorado con hidróxido sódico⁴³) y un mol de formaldehído (valorado fotométricamente con ácido cromotrópico⁴⁴), por mol de compuesto hidroxilado. De acuerdo con estos resultados, la ecuación de la reacción que tiene lugar, se formula de la manera siguiente:

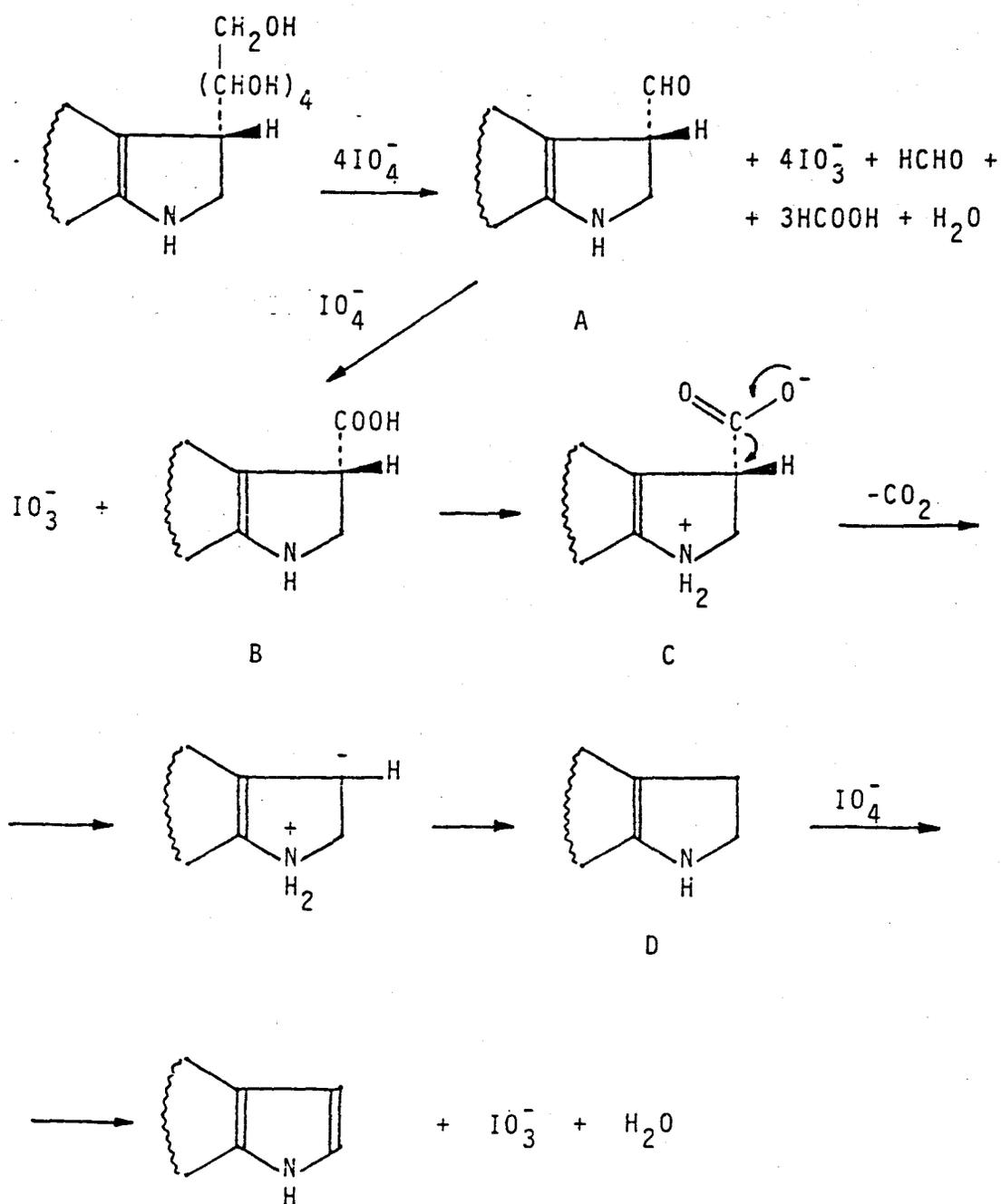


El mecanismo propuesto para explicar la estequiometría de esta reacción se indica en el Esquema 7.

Tabla 18. Constantes físicas, rendimientos y absorciones en I.R. (cm^{-1}) de los compuestos XXXIIa y b.

Compuesto	P.F. ($^{\circ}$) ^a	Rdto. (%) ^b	$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}^{\text{c}}$ (log ϵ)	Datos I.R. ^d			
				Medio	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=C, anillo})$
XXXIIa	184-186 (MeOH)	57-64	241 (3.89) 273 (3.80)	KBr CHCl ₃	3180 F 3463 F 3275 D	1622 mF 1645 mF	1580 h 1494 F 1565 D 1494 MF 1470 F
(Lit. ⁴¹)	185-187		242 (3.78) 275 (3.73)	KBr	3200 F	1630 mF	1565 F 1495 mF
XXXIIb	178-180 (MeOH)	60	240 (4.04) 277 (3.98)	KBr	3180 M	1650 F	1620 F 1495 M 1560 M 1470 M
(Lit. ⁴¹)	179-181		244 (4.05) 278 (3.96)	KBr	3160 F	1640 mF	1615 mF 1560 F 1490 F

^a Entre paréntesis disolvente de recristalización. ^b Para una relación molar compuesto pentahidroxilado-metaperyodato sódico 1:4. ^c En etanol. ^d Abreviaturas: F fuerte, M media, D débil, h hombro, m muy.

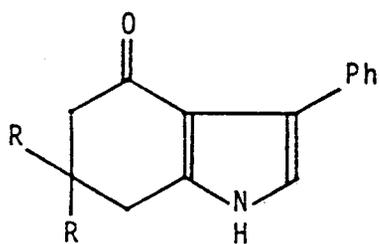


Esquema 7

El primer paso corresponde a la reacción de oxidación que en principio cabía esperar, consumiéndose cuatro

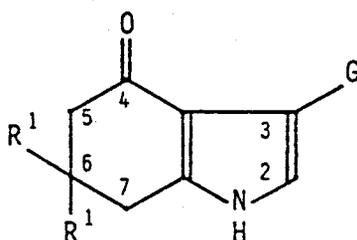
II.6. 3-[D-galacto (y D-gluco)-Pentaacetoxipentil]-6,7-dihidro-4(5H)-indolonas.

La calefacción a reflujo en presencia de níquel Raney del hexahidroindol XXXb^{13} usado como referencia, así como del compuesto análogo $\text{XXXa}^{1,14}$, da lugar a los derivados XXXIIIa y b parcialmente aromatzados. En el caso de los derivados de azúcares XIVa,b y XVa,b , el uso del mismo catalizador o de carbón-paladio (10% de paladio) resultó ineficaz. La obtención de los tetrahidroindoles XXXIVa,b



XXXIIIa , $\text{R}=\text{H}$

XXXIIIb , $\text{R}=\text{CH}_3$

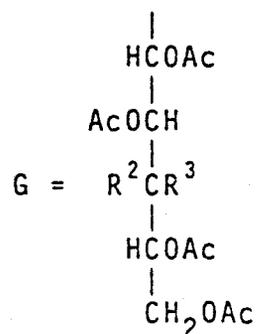


XXXIVa , $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{OAc}$

XXXIVb , $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{OAc}$, $\text{R}^3=\text{H}$

XXXVa , $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{OAc}$

XXXVb , $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{OAc}$



y XXXVa,b se llevó a cabo, siguiendo el método descrito^{46,47} para otros compuestos parcialmente insaturados, mediante tratamiento con 2,3-diciano-5,6-dicloro-p-benzoquinona (DDQ) en dioxano. Las constantes físicas y datos analíticos de los compuestos así obtenidos se indican en la Tabla 19.

II.6.1. Propiedades de las 6,7-dihidro-4(5H)-indolonas.

Estas sustancias dan reacción positiva con el reactivo de Ehrlich, y presentan, al igual que lo hace el producto de referencia XXXIIIb, máximos en el U.V. a ~ 240 y 270 nm, característicos de un sistema aromático de pirrol.

Los espectros I.R. (Tabla 20) presentan absorciones a frecuencias similares a las de compuestos análogos con cadena de azúcar de configuración D-arabino⁴⁰. Las bandas que aparecen en los espectros en estado sólido a $3280 - 3200$ cm^{-1} , y que en disolución se desplazan a frecuencias mayores (3460 cm^{-1}), se asignan a $\nu(\text{NH})$ asociado intermolecularmente. Las que se observan en el intervalo comprendido entre $3150 - 3100$ cm^{-1} se corresponden con la vibración $\nu(=\text{CH})$ del sistema pirrólico. La absorción $\nu(\text{C}=\text{O})$ del grupo cetónico aparece a frecuencia menor ($1625 - 1640$ cm^{-1}) que la que cabía esperar, debido a los efectos de asociación intermolecular y conjugación con el sistema pirrólico⁴⁰. Esta misma banda se observa a frecuencia mayor (1660 cm^{-1}) en los espectros tomados en disolución. La absorción que aparece en cada uno de los intervalos $1605 - 1580$ cm^{-1} y $1485 - 1475$ cm^{-1} , se asigna a las vibraciones $\nu(\text{C}=\text{C})$ del anillo de pirrol. Los grupos acetatos de la cadena de azúcar dan las absorciones a los valores de frecuencia y con las intensidades esperadas.

II.6.2. Ensayos de desacetilación.

Los intentos de desacetilación de estos compuestos, con metóxido sódico en cantidades catalíticas, resultaron infructuosos, no observándose (c.c.f.) alteración de los reactivos. Se produce reacción, acompañada de consumo de

Tabla 19. Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de los compuestos XXXIIIb, XXXIV y XXXV.

Compuesto	P.F. (°) ^a	Rdto. (%)	$[\alpha]_{\lambda}$ (°) ^b	$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ^c (log ϵ)	Fórmula	Análisis	C	H	N
XXXIIIb	247-248 ^d (MeOH)	81		245 (3.84) 265 (3.97)					
XXXIVa	177-178 (EtOH)	59	+70.2°	241 (3.97) 270 (3.85)	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_{11}$	Calc. Encontr.	55.75 55.83	5.90 6.20	2.83 2.58
XXXIVb	161-162 (EtOH)	52	+75.1°	244 (3.87) 275 (3.74)	$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_{11}$	Calc. Encontr.	57.35 57.50	6.35 6.60	2.67 2.90
XXXVa	146-147 (MeOH)	42	+130.0 ^f	241 (3.82) 269 (3.77)	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_{11}$	Calc. Encontr.	55.75 55.37	5.90 5.69	2.83 2.97
XXXVb	162-163 (MeOH)	40	+128.3 ^g	242 (3.81) 270 (3.70)	$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_{11}$	Calc. Encontr.	57.35 57.55	6.35 6.37	2.67 2.45

^a Entre paréntesis disolvente de recristalización. ^b En acetona. ^c En etanol. ^d En la literatura¹³, p.f. 243-244.
^e A 26°. ^f A 22°. ^g A 25°.

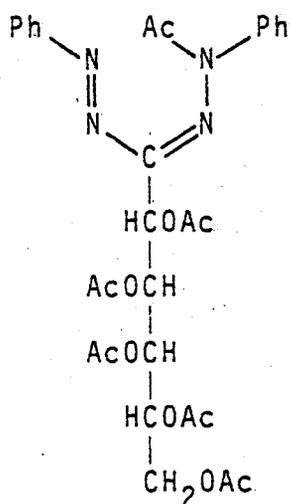
Tabla 20. Absorciones en I.R. (cm^{-1}) de los tetrahidroindoles XXXIIIb, XXXIV y XXXV^a.

Compuesto	Medio	$\nu(\text{NH})$	$\nu(=\text{CH})$	OAc	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$
XXXIIIb	KBr	3270 M	3120 D		1640 F	1605 D
						1470 M
XXXIVa	KBr	3200 D	3110 D	1752 mF	1625 MF	1585 D
						1485 M
XXXIVb	KBr	3200 D	3150 D	1760 mF	1630 M	1590 D
						1480 M
XXXVa	KBr	3270 MD	3130 D	1750 mF	1640 F	1580 D
						1475 MF
XXXVb	KBr	3280 M	3120 D	1745 mF	1640 F	1600 hD
						1470 M
	CHCl_3	3460 MD		1745 mF	1660 F	1600 D
						1470 M

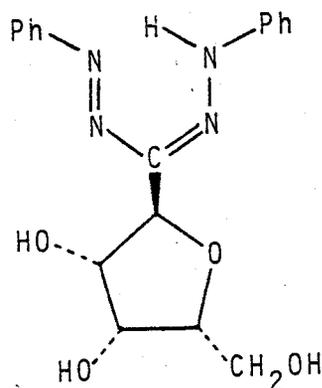
^a Abreviaturas: f fuerte, M media, D débil, h hombro, m muy.

base, cuando se aumenta la cantidad de catalizador, siendo el consumo de los reactivos total para una cantidad de metóxido sódico aproximadamente igual a la equimolecular. Después de desionizar la disolución resultante con resina ácida y concentrar a sequedad, se obtiene un residuo siruposo coloreado de composición compleja, que no se llegó a resolver.

Este comportamiento inusual indica que la reacción transcurre siguiendo un proceso más complejo que el que inicialmente cabía suponer. En la literatura⁴⁸ se describen procesos "anormales" de desacetilación en derivados de azúcares de cadena poliacetilada, como es el caso del formazano de configuración D-galacto XXXVI, cu-



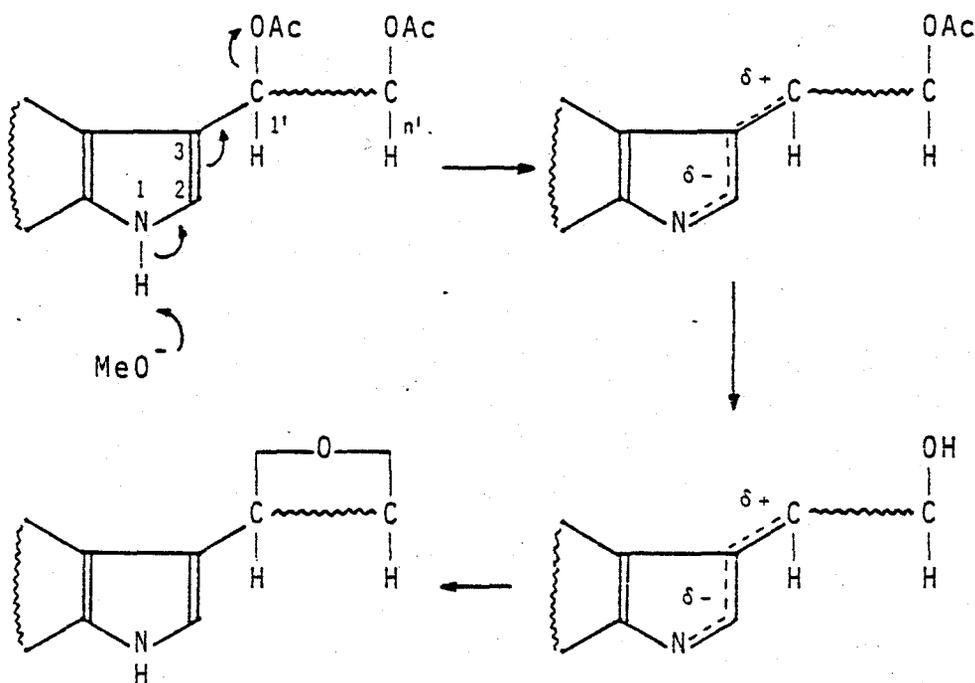
XXXVI



XXXVII

ya desacetilación con metóxido sódico requiere un exceso de base (1.1 mol) y transcurre con ciclación de la cadena, produciendo el 2,5-anhidro derivado correspondiente XXXVII. El mecanismo que probablemente tiene lugar

en nuestro caso, para la desacetilación de las sustancias XXXIV y XXXV, se indica en el Esquema 8. La aro-

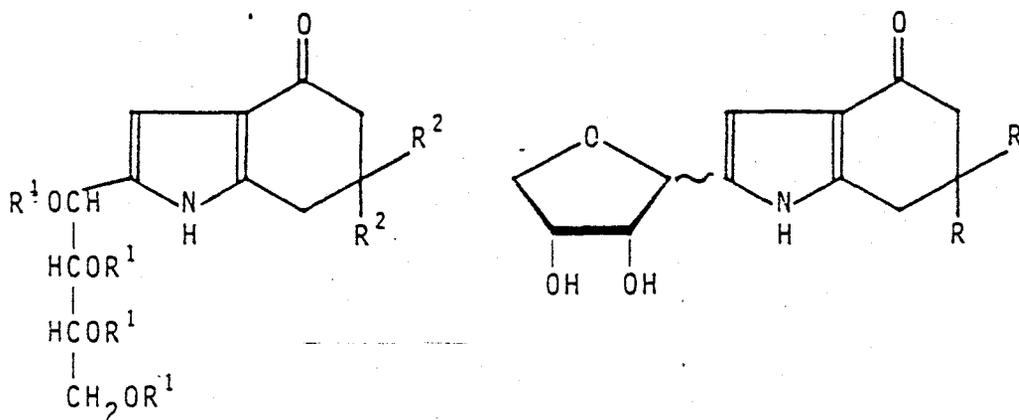


Esquema 8.

maticidad del sistema pirrólico favorece la pérdida, en presencia de una base, del protón unido a nitrógeno y del ión acetato en C-1'. El intermedio con carga deslocalizada que resulta, se desacetila y estabiliza, mediante el ataque nucleofílico de uno de los grupos hidroxilos de la cadena al C-1', en la forma de los anómeros α y β de tipo C-furanosil (si el hidroxilo atacante está en posición 4') o C-piranosil (para el hidroxilo atacante en posición 5'), que en principio cabría esperar.

Con el fin de reunir pruebas que justifiquen esta hipótesis, se han utilizado los acetatos XXXVIIIc⁴⁰ y d (descrito en la Sección III.8) como sustancias de

referencia, ya que en este caso la posible ciclación de la cadena originará exclusivamente C-furanosil derivados. Estos productos se obtienen fácilmente, mediante acetilación con anhídrido acético en piridina, a partir de los D-arabino-tetrahidroxibutil derivados correspondientes XXXVIIIa y b⁴⁰.



XXXVIIIa, $R^1 = R^2 = H$

XXXVIIIb, $R^1 = H, R^2 = CH_3$

XXXVIIIc, $R^1 = Ac, R^2 = H$

XXXVIIId, $R^1 = Ac, R^2 = CH_3$

XXXIXa, $R = H$

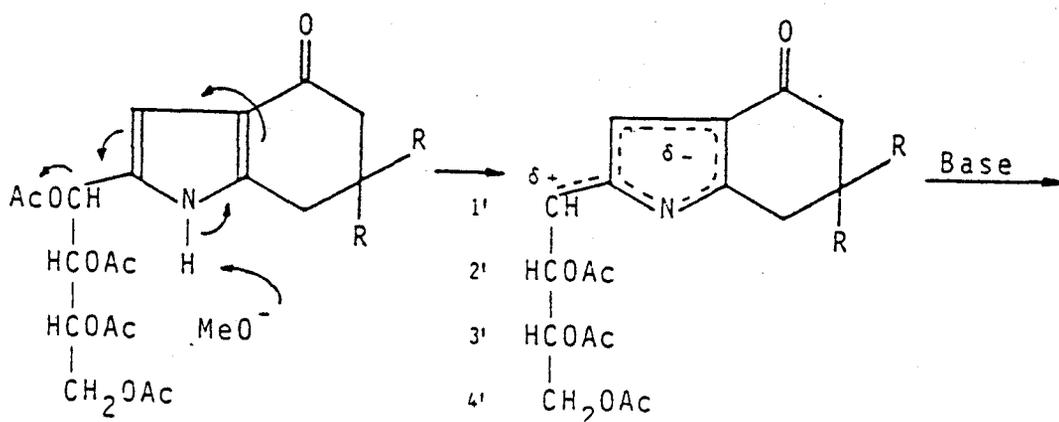
XXXIXb, $R = CH_3$

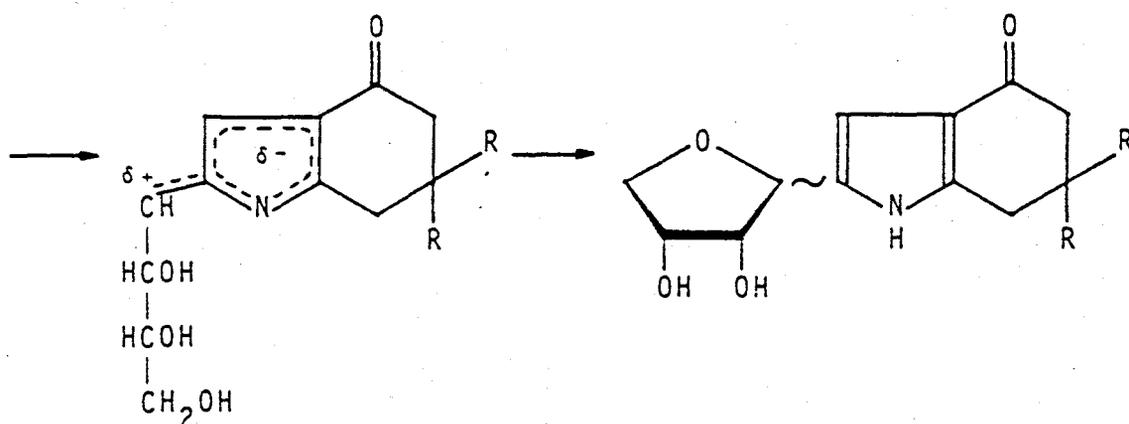
En las condiciones usuales de desacetilación (cantidades catalíticas de metóxido sódico), los productos XXXVIIIc y d no se alteran. El consumo total de los reactivos requiere cantidades aproximadamente equimoleculares de base. La c.c.f. de las disoluciones resultantes indica la formación en cada caso de una mezcla compleja, en la que se detectan los productos XXXVIIIa y b esperados, en cantidades minoritarias, y la pareja de anómeros α y β de los anhídros XXXIXa⁴⁰ y b⁴⁹, enriquecida en la de R_f inferior (anómero β , termodinámicamente más estable). En el experimento realizado con el compuesto

XXXVIIIc, se ha podido aislar de la mezcla de reacción, mediante tratamiento con éter y recristalización del sólido formado con metanol, una cierta cantidad del producto XXXIXa en la forma de su anómero β , de p.f. 233 - 235° y $[\alpha]_D^{20} = -90^\circ$ (en la literatura⁴⁰, p.f. 233 - 235° y $[\alpha]_\lambda^{30} = -125^\circ$, medidos ambos en agua). Del fraccionamiento en columna de gel de sílice (diclorometano-metanol 7:1) de la mezcla de reacción obtenida a partir del producto XXXVIIIc, se aisló una muestra sólida conteniendo la mezcla anomérica correspondiente al compuesto XXXIXb.

Los anhídros XXXIXa y b así obtenidos se identificaron, mediante c.c.f., con muestras preparadas por tratamiento de los tetritoles respectivos XXXVIIIa y b con una disolución tampón $\text{CO}_3^{2-}/\text{HCO}_3^{-40}$, o con ácido trifluoroacético⁴⁹. Sus datos espectrales de U.V. e I.R. (Tabla 21) son acordes con los valores dados en la bibliografía^{40, 49}.

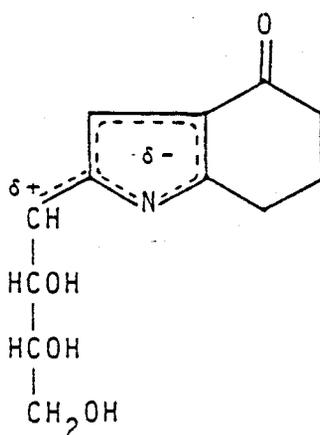
El mecanismo propuesto para explicar la formación de los anhídros XXXIXa,b, a partir de los derivados acetilados XXXVIIIc,d, aparece en el Esquema 9. Análogamente a como se comentó en el Esquema anterior, la pérdida del protón ácido del anillo de pirrol en presencia de la base, induce la creación de una cierta densidad de carga positiva sobre el carbono C-1'. La desacetilación del resto de la cadena de azúcar, seguida del ataque nucleofílico del hidroxilo terminal sobre el C-1', origina los anhídros derivados mencionados.





Esquema 9

En la literatura⁴⁰ se describe la obtención del C-furanosil derivado XXXIXa a partir del tetrahidroxibutil derivado XXXVIIIa, por tratamiento con una disolución tampón de $\text{CO}_3^{=}/\text{HCO}_3^-$ (pH 9-10). El mecanismo que se propone para esta reacción de anhidrización, de acuerdo con lo comentado anteriormente, es similar al indicado en el Esquema 9. La formación en el medio básico de la reacción del intermedio con carga deslocalizada del tipo



da lugar, mediante el ataque nucleofílico del hidroxilo terminal al carbono deficiente en electrones, al anhidro XXXIXa.

Tabla 21. Absorciones en U.V.^a e I.R.^b (cm^{-1}) de los anhídros XXXIXa y b.

Compuesto	$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (log ϵ)	$\nu(\text{OH, NH})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=C})$
XXXIXa	213 (4.24)	3470	1610	1595
	243 (3.86)	3200		1495
	280 (3.85)			
Lit. ⁴⁰	212 (4.33)	3470	1620	1580
	243 (3.98)	3200		1490
	281 (3.96)			
XXXIXb	213 (3.92)	3440	1630	1575
	246 (3.45)	3290		1485
	287 (3.46)			
Lit. ⁴⁹	213 (4.12)	3420	1620	1575
	246 (3.71)	3270		1475
	286 (3.69)			

^a En agua. ^b Pastilla de bromuro potásico.

III. PARTE EXPERIMENTAL

III.1. Métodos generales.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de la casa Buchi (pat. 320.388) modelo Dr. Tottoli; están sin corregir y se refieren a muestras secadas sobre cloruro cálcico a vacío o sobre pentóxido de fósforo en la pistola de desecación a temperatura no superior a 80°.

Las evaporaciones de disolventes se efectuaron a temperaturas inferiores a 50° a presión reducida (15 a 25 mm).

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro automático Perkin Elmer modelo 241 MC, empleando luz verde de mercurio (λ 5461 Å). La notación utilizada para el poder rotatorio específico a esta longitud de onda es $[\alpha]_{\lambda}^t$.

Los análisis elementales se han realizado en el Laboratorio de Microanálisis del Instituto de Química Orgánica General del C.S.I.C. (Madrid).

Espectros de absorción en el U.V.

Se tomaron en espectrofotómetros Bausch-Lomb, modelo Spectronic 2000, Perkin Elmer 554 y Beckman DBG.T. Se usaron disoluciones en etanol o agua a concentraciones comprendidas entre 10^{-5} y 10^{-4} M.

Espectros de absorción en el I.R.

Se registraron en espectrofotómetros Perkin Elmer, modelos 299, 1310 y 599 B. Los espectros de muestras sólidas se tomaron en pastilla de bromuro potásico conteniendo aproximadamente el 1% de muestra. Los de

sustancias de consistencia siruposa se registraron en estado puro (película). Los espectros en disolución se realizaron en tetracloruro de carbono, cloroformo y deuterocloroformo, usándose celdas de 0.1 a 1 mm de espesor y concentraciones del 0.3 al 2%.

Espectros de R.M.N. de protones.

Se tomaron en disolución de deuterocloroformo en espectrómetros Bruker WM-360 (360 MHz) y Varian XL-200 (200 MHz), mediante la técnica de transformadas de Fourier. Se utilizó tetrametilsilano como referencia interna, usándose para el desplazamiento químico el parámetro δ (p.p.m.).

Espectros de R.M.N. de C-13.

Se tomaron en disolución de deuterocloroformo en espectrómetros Bruker WM-360 (90.5 MHz), Varian XL-200 (50.3 MHz) y Bruker WH-90-E (22.6 MHz), mediante la técnica de transformadas de Fourier. Como referencia interna se utilizó tetrametilsilano.

Espectros de masas.

Se registraron en espectrómetros Hitachi Perkin-Elmer RMU-6M y AEI-VG MS-30-SB.

Cromatografía de capa fina (c.c.f.).

Se emplearon cromatoplatos comerciales (Merck, 60F₂₅₄) o preparados según la técnica de Stahl y col.⁵⁰,

usándose gel de sílice HF₂₅₄ (Merck). Las sustancias que absorben en el U.V. se detectaron por exposición del cromatoplato a una lámpara Uvatom a 254 nm. El revelado se hizo con vapores de yodo, y por pulverización con ácido sulfúrico al 50% y calefacción durante unos minutos a 150-200°.

Para fines preparativos se emplearon capas de gel de sílice HF₂₅₄ (Merck) de 1 mm de espesor. La zona de sílice conteniendo el producto deseado (detectada por revelado con luz U.V.) fué separada del soporte, y la muestra se extrajo por tratamiento con un disolvente apropiado.

Los eluyentes empleados se indican en cada caso.

Cromatografía de columna.

La técnica empleada ha sido la de columna húmeda, usando como absorbente gel de sílice 60 (Merck). La proporción de absorbente fué de 25 a 30 g por gramo de mezcla a separar. El desarrollo se siguió por c.c.f.

III.2. Sustancias.

III.2.1. Productos comerciales.

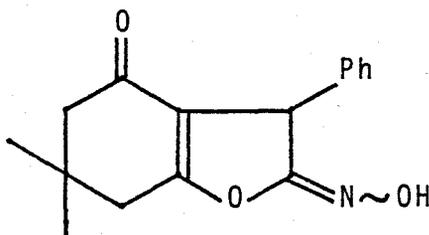
- D-Glucosa (Panreac)
- D-Galactosa (Merck)
- Nitrometano (Merck)
- 2,4-Pentanodiona (Merck)
- Dimedona (Merck)
- 1,3-Ciclohexanodiona (Merck)
- Trietilamina (Merck)
- Níquel Raney (Merck)
- 2,3-Diciano-5,6-dicloro-p-benzoquinona, DDQ (Merck)
- Metaperyodato sódico (Merck)
- Clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (Merck)
- Anhídrido acético (Panreac)
- Cloruro de acetilo (Merck)
- Piridina (Panreac)

III.2.2. Materias primas.

Se han seguido los métodos descritos en la bibliografía para la preparación de las nitroolefinas β -nitroestireno⁵¹, 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-galacto-hept-1-enitol⁵² (VI) y 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-gluco-hept-1-enitol^{52,53} (VII), y de los compuestos 6,7-dihidro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4(5H)-indolona⁴⁰ (XXXVIIIa) y 6,7-dihidro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-6,6-dimetil-4(5H)-indolona⁴⁰ (XXXVIIIb).

III.3. Sustancias usadas como referencia.

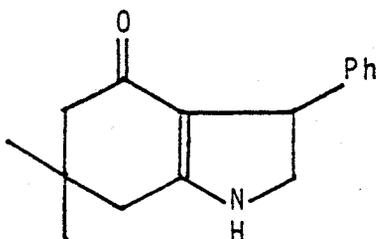
III.3.1. 3-Fenil-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-6,6-dimetil-4(5H)-benzofuranona¹⁵ (XXVc).



A una suspensión de dimedona (1.50 g, 10.70 mmol) en metanol (31 mL), se añadió la cantidad equimolecular de β -nitroestireno (1.60 g) y trietilamina (0.2 mL, 1.20 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y la reacción se pudo seguir por c.c.f. (éter-hexano 3:2). Al cabo de 0.5 h se consumieron los reactivos y se detectó la presencia de productos de R_f 0.56, 0.37, 0.28 (minoritario) y 0.20 (trazas). La disolución roja resultante se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en abundante cloroformo, filtrándose sobre un lecho de gel de sílice 60 (Merck). El filtrado se concentró hasta dar un residuo siruposo, que tratado con una mezcla de éter-hexano, dió un sólido amorfo. El sólido obtenido resultó ser mezcla de los productos de R_f 0.37 y 0.28 (formas syn y anti de la oxima), siendo el primero mayoritario. La muestra obtenida se purificó por recristalización de metanol, persistiendo la presencia y abundancia relativa de los productos antes citados.

Constantes físicas y rendimiento en Tabla 1. Espectros I.R. en Tabla 3. Espectros de R.M.N. de protones y C-13 en Tablas 4 y 5 respectivamente. Estos datos son acordes con los dados en la literatura¹⁵.

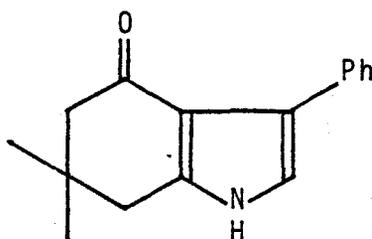
III.3.2. 3-Fenil-2,3,6,7-tetrahidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona¹³ (XXXb).



A una disolución de 3-fenil-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-6,6-dimetil-4(5H)-benzofuranona (XXVc, 0.50 g, 1.84 mmol) en etanol absoluto (25 mL), se añadieron 0.50 g de níquel Raney recién lavado con etanol. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y con agitación, manteniendo una presión de hidrógeno de 3 atm. El tiempo de reacción fué de 5 h, observándose en c.c.f. (éter-hexano 3:2) la formación de un producto de escasa movilidad. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad, obteniéndose un sólido que se recrystalizó de metanol y dió p.f. 238-239° (en la literatura¹³ 235°).

Constantes físicas y rendimiento en Tabla 13.
Espectro I.R. en Tabla 14.

III.3.3. 3-Fenil-6,7-dihidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona¹³ (XXXIIIb)

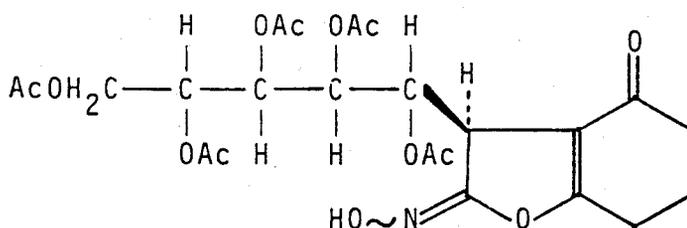


Se añadieron 0.08 g de níquel recién lavado con etanol absoluto a una suspensión de 3-fenil-2,3,6,7-tetrahidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona (XXXb, 0.10 g, 0.40 mmol) en etanol absoluto (3 mL). La suspensión se calentó a reflujo durante 4 h, pudiendo observarse en c.c.f. (éter-hexano 9:1) la formación de un producto mayoritario de R_f 0.75, que dió coloración violeta al revelar con el reactivo de Ehrlich. Se filtró el catalizador y el filtrado se concentró a sequedad, obteniéndose un sólido que se purificó mediante recristalización de metanol. (P.f. 247-248°, en la literatura¹³ 243-244°).

Constantes físicas y rendimiento en Tabla 19. Espectro I.R. en Tabla 20.

III.4. Reacciones de 1,3-ciclohexanodiona y dimedona con 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-galacto (y D-gluco)-hept-1-enitol.

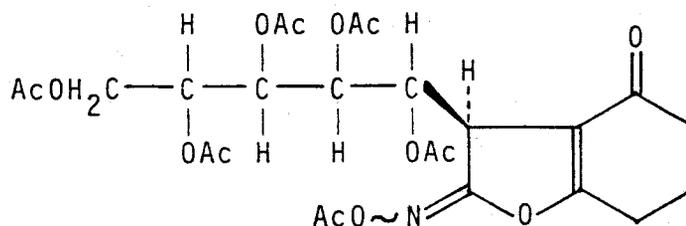
III.4.1. (3R)-3-(D-galacto-Pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-4(5H)-benzofuranona (Xa).



A una disolución de 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-galacto-hept-1-enitol (VI, 3.00 g, 6.93 mmol) en metanol (60 mL), se añadió la cantidad equimolecular de 1,3-ciclohexanodiona (0.77 g) y trietilamina (0.15 mL, 0.90 mmol), calentándose a reflujo la mezcla resultante. Al cabo de 4.5 h la c.c.f. (éter-hexano 7:1) indicó la transformación completa de los reactivos y formación de dos productos mayoritarios de R_f 0.13 y 0.37, acompañados de trazas de los aductos epimeros del metanol a la nitroolefina (R_f 0.74 y 0.67). La disolución roja resultante se concentró a pequeño volumen y se dejó estar varias horas en el congelador, separándose el producto de R_f 0.13 como un sólido blanco. El sólido formado se separó por filtración y recristalizó de metanol. La muestra analítica se obtuvo mediante cromatografía de columna (éter).

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 1. Espectro de masas en Tabla 2. Espectros I.R. en Tabla 3. Espectros de R.M.N. de protones y C-13 en Tablas 4 y 5 respectivamente.

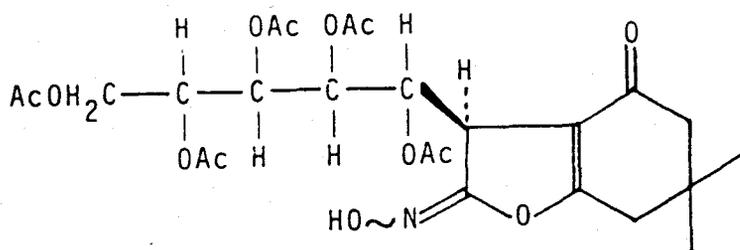
III.4.2. Acetato de (3R)-3-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-4(5H)-benzofuranona (Xc).



Se disolvieron 0.50 g (0.95 mmol) de 3-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-4(5H)-benzofuranona (Xa) en la mínima cantidad de piridina anhidra. La disolución se enfrió en un baño de hielo-sal y se añadió con agitación cloruro de acetilo (0.5 mL). Al finalizar la adición, la disolución se transformó en una suspensión blanca que se mantuvo enfriada 0.5 h, disolviéndose después con abundante cloroformo. La disolución clorofórmica obtenida se extrajo sucesivamente con ácido sulfúrico 1 N, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y, tras concentrar a sequedad, se obtuvo un residuo de consistencia siruposa del que pudo aislarse, por tratamiento con una mezcla de éter-hexano en frío, un sólido blanco. La c.c.f. (éter-hexano 9:1) del sólido aislado por filtración reveló que era una mezcla de dos productos de R_f 0.25 y 0.33 (isómeros syn y anti). La muestra purificada mediante sucesivas recristalizaciones de metanol, quedó enriquecida en el producto de R_f superior.

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 1. Espectro I.R. en Tabla 3.

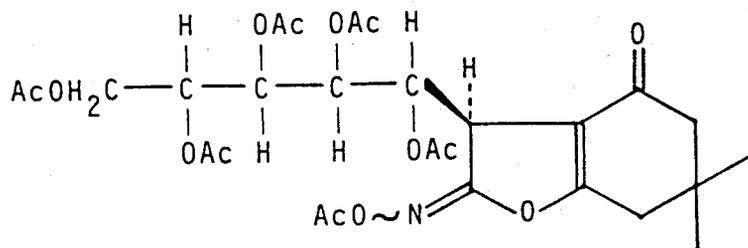
III.4.3. (3R)-3-(D-galacto-Pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-6,6-dimetil-4(5H)-benzofuranona (Xb).



A una suspensión de 3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-galacto-hept-1-enitol (VI, 3.09 g, 7.14 mmol) en metanol (60 mL), se añadió la cantidad equimolecular de dimedona (1.00 g) y trietilamina (0.1 mL, 0.60 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y la reacción se siguió por c.c.f. (éter-hexano 9:1), dándose por terminada al cabo de 2.5 h. La c.c.f. de la mezcla resultante mostró la presencia de dos productos mayoritarios de R_f 0.34 y 0.15, acompañados de trazas de los aductos epímeros del metanol con la nitroolefina (R_f 0.86 y 0.81). La disolución roja resultante se concentró a pequeño volumen y se dejó estar varias horas en el congelador, separándose un precipitado del producto de R_f 0.34, que se recogió por filtración y recristalizó de etanol absoluto. La muestra analítica se obtuvo por cromatografía de columna (éter-hexano 7:1).

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 1. Espectro de masas en Tabla 2. Espectros I.R. en Tabla 3. Espectros de R.M.N. de protones y C-13 en Tablas 4 y 5 respectivamente.

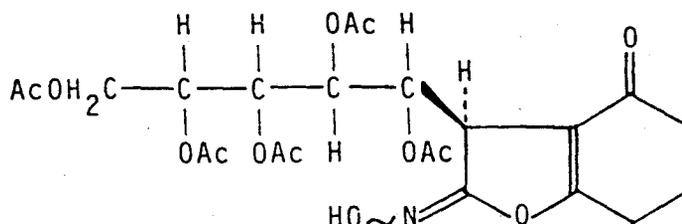
III.4.4. Acetato de (3R)-3-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-6,6-dimetil-4(5H)-benzofuranona (Xd).



Se disolvieron 0.50 g (0.90 mmol) de (3R)-3-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-6,6-dimetil-4(5H)-benzofuranona (Xb) en la mínima cantidad de piridina anhidra. La disolución se enfrió en un baño de hielo-sal y se añadió con agitación cloruro de acetilo (0.5 mL), formándose instantáneamente una suspensión espesa. La mezcla enfriada se mantuvo en agitación durante 0.5 h y se añadió cloroformo hasta tener una disolución homogénea. La disolución clorofórmica se lavó sucesivamente con ácido sulfúrico 1 N, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y evaporó a sequedad. El resto siruposo obtenido se trató con una mezcla de éter-hexano, formándose un sólido amorfo. La c.c.f. (éter-hexano 4:1) reveló que el sólido aislado estaba formado por dos productos de R_f 0.37 y 0.51 (isómeros syn y anti), siendo mayoritario el isómero de R_f inferior. La muestra analítica, preparada por recristalización de metanol, contenía los dos isómeros en proporción análoga a la inicial.

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 1. Espectro I.R. en Tabla 3.

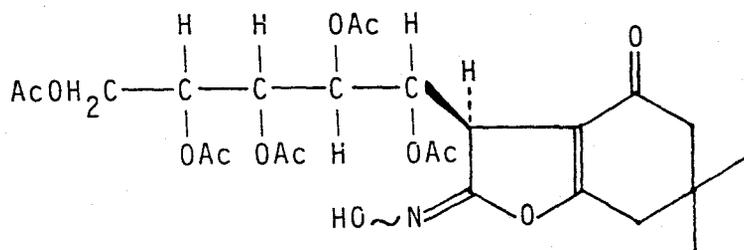
III.4.5. (3R)-3-(D-gluco-Pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-4(5H)-benzofuranona (XIa).



Se preparó una suspensión de 3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-gluco-hept-1-enitol (VII, 0.87 g, 2.00 mmol) en metanol (16 mL), y se añadió la cantidad equimolecular de 1,3-ciclohexanodiona (0.22 g) y trietilamina (2 gotas). La suspensión resultante se calentó a reflujo. La c.c.f. (éter-hexano 9:1) indicó que la reacción transcurría, fundamentalmente, con formación de dos productos de R_f 0.15 y 0.30 (mayoritario). El calentamiento se suspendió después de 1.5 h, y la disolución roja obtenida se concentró a pequeño volumen. Cuando la disolución concentrada se enfrió durante varias horas en el congelador, se separó un precipitado del producto de R_f 0.30. El sólido formado se recogió por filtración, lavándose sobre el filtro con metanol frío y una mezcla de éter-hexano 4:1. El producto así obtenido se purificó mediante recristalización de metanol.

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 1. Espectros I.R. en Tabla 3. Espectros de R.M.N. de protones y C-13 en Tablas 4 y 5 respectivamente.

III.4.6. (3R)-3-(D-gluco-Pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-6,6-dimetil-4(5H)-benzofuranona (XIb).

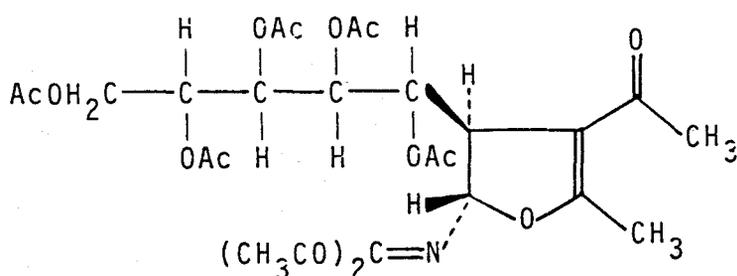


A una suspensión de 3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-gluco-hept-1-enitol (VII, 1.00 g, 2.30 mmol) en metanol (18 mL), se añadió la cantidad equimolecular de dimedona (0.32 g) y trietilamina (3 gotas). La suspensión se calentó a reflujo, consumiéndose las sustancias de partida (c.c.f.) al cabo de 1 h. La c.c.f. de la disolución resultante mostró la existencia de una mezcla de composición compleja, con dos productos mayoritarios de R_f 0.40 y 0.20. El residuo que se obtuvo al concentrar a sequedad, se disolvió en abundante éter y filtró sobre un lecho de gel de sílice 60 (Merck). La evaporación a sequedad del filtrado dió un residuo semisólido del que se consiguió aislar, por tratamiento con éter-hexano, el producto de R_f 0.40 como sólido amorfo. La muestra analítica se obtuvo mediante c.c.f. preparativa (éter) y posterior recristalización de metanol.

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 1. Espectros de I.R. en Tabla 3. Espectros de R.M.N. de protones y C-13 en Tablas 4 y 5 respectivamente.

III.5. Reacciones de 2,4-pentanodiona con 3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-galacto (y D-gluco)-hept-1-enitol.

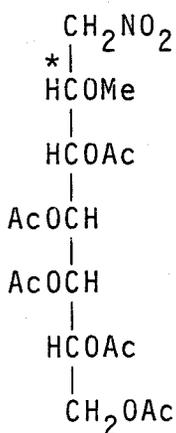
III.5.1. (2S,3R)-4-Acetil-2-(diacetilmetilenamino)-3-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-furano (XIIa).



A una suspensión de 3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-galacto-hept-1-enitol (VI, 2.00 g, 4.62 mmol) en etanol absoluto (30 mL), se añadió 2,4-pentanodiona (1.0 mL, 9.7 mmol) y se trató con una disolución al 2% de etóxido sódico en etanol (4 mL, 3.50 mmol de etóxido sódico). La suspensión se agitó a temperatura ambiente varias horas, calentándose después a reflujo unos minutos para conseguir el consumo total de la nitroolefina. La reacción pudo seguirse por c.c.f. (éter-hexano 4:1), apreciándose la formación de dos productos mayoritarios de R_f 0.45 y 0.24. La disolución roja resultante se concentró a pequeño volumen y se enfrió en el congelador, separándose el producto de R_f 0.45 como sólido de aspecto cristalino. El sólido obtenido se recogió por filtración y purificó por recristalización de metanol.

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 6. Espectro de masas en Tabla 7. Espectros de i.R. en Tabla 8. Espectros de R.M.N. de protones y C-13 en Tablas 9 y 10 respectivamente.

Cuando la reacción se llevó a cabo en metanol y en presencia de trietilamina, se obtuvo un sólido que resultó ser la mezcla de los aductos epímeros 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1-desoxi-2-metoxi-1-nitro-D-glicero-L-gluco (y L-mano)-heptitol (R_f 0.65 y 0.59, éter-hexano 4:1). La mezcla purificada por recristalización de etanol (0.86 g, 40%) dió p.f. 133-135°, y se identificó por comparación con una muestra obtenida en las mismas condiciones y en ausencia de 2,4-pentanodiona.



Análisis

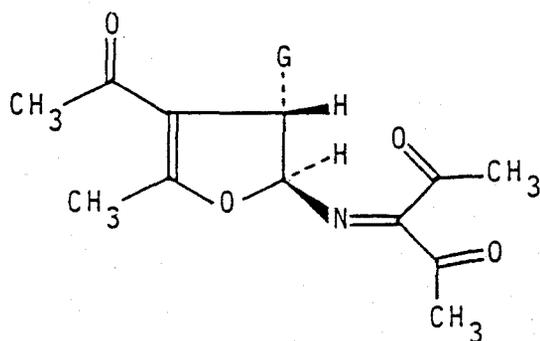
Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_{13}$: C 46.45, H 5.85, N 3.01

Encontrado: C 45.99, H 6.05, N 3.35

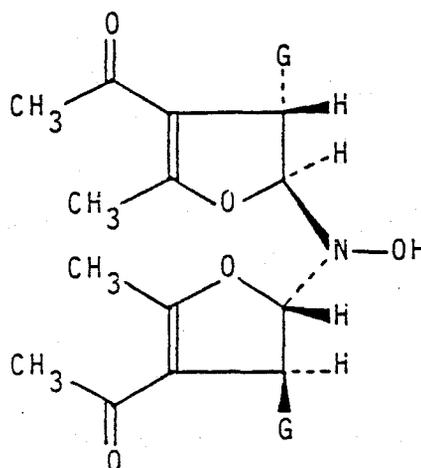
Espectro I.R.

ν_{max} (KBr): 1745 (OAc), 1560 y 1370 cm^{-1} (NO_2)

III.5.2. (2S,3R)-4-Acetil-2-(diacetilmetilenamino)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-furano (XI Ib) y bis-[(2S,3R)-4-acetil-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-2-furil]-hidroxilamina (XIII Ib).



XI Ib



XIII Ib

G = (CHOAc)₄CH₂OAc, D-gluco

A una suspensión de 3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2,-didesoxi-1-nitro-D-gluco-hept-1-enitol (VII, 0.60 g, 1.39 mmol) en etanol absoluto (5 mL), se añadió 2,4-pentanodiona (0.3 mL, 2.77 mmol) y se trató con una disolución al 2% de etóxido sódico en etanol (1.2 mL, 1.06 mmol de etóxido sódico). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, y la reacción se siguió por c.c.f. (éter-hexano 9:1), apreciándose la formación de dos productos mayoritarios de R_f 0.45 y 0.10. Al cabo de 5h se dió por terminada la reacción, y la disolución resultante se desionizó con Amberlita IR-120(H) y concentró a sequedad. El

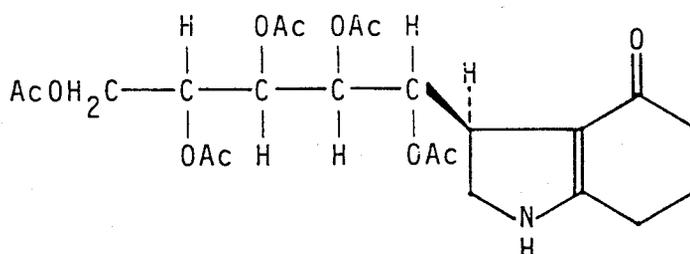
residuo siruposo obtenido se fraccionó mediante cromatografía de columna, eluyéndose inicialmente con éter-hexano 9:1, hasta separar completamente el producto de R_f 0.45, y a continuación con éter-acetona 9:1 para obtener el producto de menor movilidad cromatográfica. Las muestras con pureza analítica se obtuvieron después de un segundo fraccionamiento cromatográfico.

El compuesto de R_f 0.45 se identificó como el (2S,3R)-4-acetil-2-(diacetilmetilnamino)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-furano (XI**Ib**), y el de R_f 0.10 como la bis-[(2S,3R)-4-acetil-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-2-furil]-hidroxilamina (XIII**Ib**).

Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos en Tabla 6. Espectros de R.M.N. de protones y C-13 en Tablas 9 y 10 respectivamente. Espectros de masas e I.R. del compuesto XI**Ib** en Tablas 7 y 8 respectivamente; los del compuesto XIII**Ib** en Tablas 11 y 12 respectivamente.

III.6. Derivados de (3S)-3-[D-galacto (y D-gluco)-pentitol-1'-il]-2,3,6,7-tetrahydro-4(5H)-indolona.

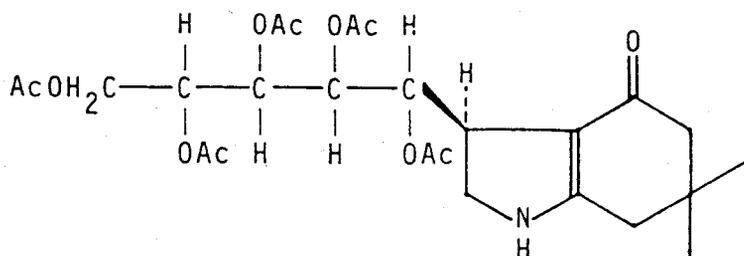
III.6.1. (3S)-3-(D-galacto-Pentaacetoxipentil)-2,3,6,7-tetrahydro-4(5H)-indolona (XIVa).



Se disolvieron en caliente 0.50 g (0.95 mmol) de (3R)-3-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-4(5H)-benzofuranona (Xa) en etanol absoluto (50 mL). Se añadieron 0.40 g de níquel Raney recién lavado con etanol, y se llenó el matraz de hidrogenación con hidrógeno hasta una presión de 3 atm. La mezcla se mantuvo con agitación a 65° durante 7 h, mostrando la c.c.f. (éter-acetona 6:1) la formación de un único producto de R_f 0.10. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró a sequedad, obteniéndose un sólido amorfo que se purificó por recristalización de metanol.

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 13. Espectros I.R. en Tabla 14. Espectros de R.M.N. de protones en Tabla 15.

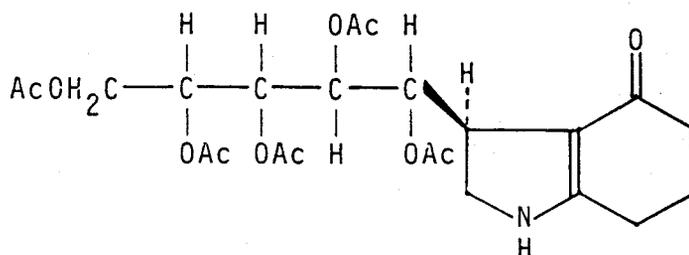
III.6.2. (3S)-3-(D-galacto-Pentaacetoxipentil)-2,3,6,7-tetrahidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona (XIVb).



Se disolvió en caliente 1.00 g (1.80 mmol) de (3R)-3-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-6,6-dimetil-4(5H)-benzofuranona (Xb) en etanol absoluto (100 mL). Se añadieron 0.80 g de níquel Raney recién lavado con etanol, y se llenó el matraz de hidrogenación con hidrógeno hasta una presión de 3 atm. La mezcla se mantuvo con agitación a 70° durante 7 h, siguiéndose la reacción por c.c.f. (éter-acetona 6:1). Se formó un único producto de R_f 0.34. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró a sequedad, obteniéndose un residuo semisólido que cristalizó al ser tratado con éter-hexano 9:1. El producto se recrystalizó de metanol.

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 13. Espectros I.R. en Tabla 14. Espectro de R.M.N. de protones en Tabla 15.

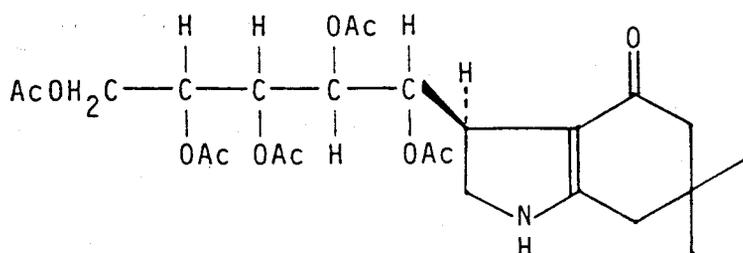
III.6.3. (3S)-3-(D-gluco-Pentaacetoxipentil)-2,3,6,7-tetrahydro-4(5H)-indolona (XVa).



Se disolvió en caliente 1.00 g (1.90 mmol) de (3R)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-2-hidro-ximino-4(5H)-benzofuranona (XIa) en etanol absoluto (100 mL), y se añadieron 0.80 g de níquel Raney recién lavado con etanol. Se llenó el matraz con hidrógeno hasta una presión de 3 atm, manteniéndose con agitación a 70° durante 7 h. La c.c.f. (éter-acetona 2:1) mostró el consumo total del reactivo y la formación de un único producto de R_f 0.25. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad, obteniéndose un residuo siruposo fácilmente alterable, que no se logró cristalizar ni purificar mediante procedimiento cromatográfico. El producto se identificó en la forma de su derivado desacetilado. XVIIa (Sección III.6.7).

Espectro de I.R. en Tabla 14.

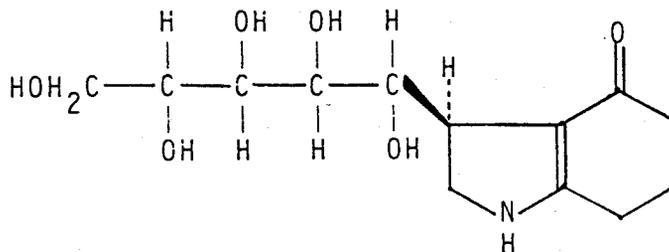
III.6.4. (3S)-3-(D-gluco-Pentaacetoxipentil)-2,3,6,7-tetrahydro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona (XVb).



A una disolución de (3R)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-6,6-dimetil-4(5H)-benzofuranona (XIb, 0.60 g, 1.08 mmol) en etanol absoluto (60 mL), se añadieron 0.50 g de níquel Raney recién lavado con etanol. El matraz se llenó con hidrógeno hasta una presión de 3 atm, manteniéndose con agitación a 60° durante 6 h. Al cabo de este tiempo el reactivo se había consumido (c.c.f.), formándose un único producto de R_f 0.45 (éter-acetona 6:1). El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró a sequedad, obteniéndose un residuo siruposo fácilmente alterable que no se logró cristalizar. El producto tampoco pudo ser purificado mediante procedimiento cromatográfico, identificándose en la forma de su derivado parcialmente aromatizado XXXVb (Sección III.7.4).

Espectro I.R. en Tabla 14.

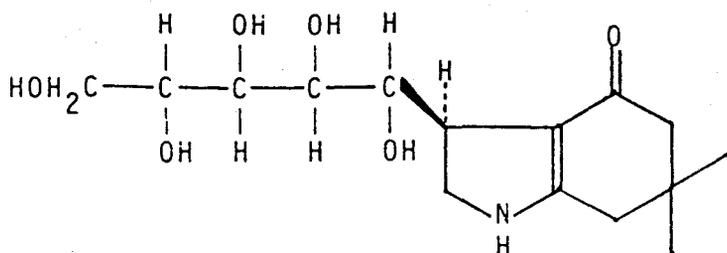
III.6.5. (3S)-2,3,6,7-Tetrahidro-3-(D-galacto-penta-hidroxiptil)-4(5H)-indolona (XVIa).



A una suspensión bien agitada de 3-(D-galacto-pentaacetoxiptil)-2,3,6,7-tetrahidro-4(5H)-indolona (XIVa, 0.60 g, 1.21 mmol) en metanol (12 mL), se añadió una disolución 0.2 M de metóxido sódico en metanol (0.28 mL, 0.42 mmol de metóxido sódico), manteniéndose la agitación durante varias horas. Se formó una suspensión espesa que se dejó estar en el congelador. El sólido formado se filtró y lavó abundantemente con metanol frío. El producto así obtenido se recrystalizó de metanol.

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 16. Espectro I.R. en Tabla 17.

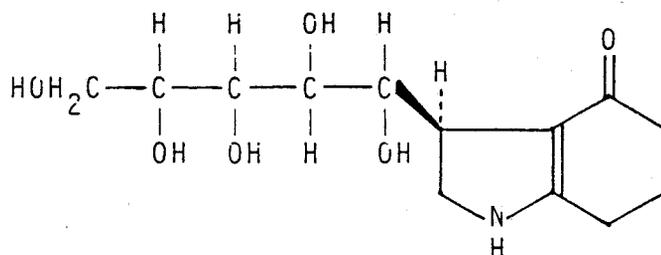
III.6.6. (3S)-2,3,6,7-Tetrahidro-3-(D-galacto-pentahidroxi-pentil)-6,6-dimetil-4(5H)-indolona (XVIb).



A una suspensión de 3-(D-galacto-pentaacetoxi-pentil)-2,3,6,7-tetrahidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona (XIVb, 1.00 g, 1.90 mmol) en metanol (18 mL), se adicionó con agitación una disolución 0.2 M de metóxido sódico en metanol (1.5 mL, 0.30 mmol de metóxido sódico), manteniéndose la agitación durante varias horas. Se obtuvo una suspensión gelatinosa no filtrable que, tras evaporación del metanol, dejó un sólido amorfo. Este residuo se disolvió en un pequeño volumen de agua, y la disolución acuosa se desionizó por adición de Amberlita IR-120(H). La evaporación a sequedad dió un sólido que no se consiguió cristalizar. La muestra analítica se obtuvo mediante c.c.f. preparativa (metanol-cloroformo 7:1, R_f 0.70). El producto carece de absorción intensa a 245 y 360 nm (longitudes de onda de la lámpara Uvatom utilizada en los revelados), localizándose la zona de gel de sílice que contenía la sustancia por comparación con una placa de igual espesor y concentración de producto, utilizada como referencia, que se reveló con ácido sulfúrico al 50 %. El producto absorbido en la gel de sílice se extrajo eluyendo abundantemente con metanol. La evaporación a sequedad del eluido dió un sólido blanco amorfo, que se secó en la pistola de vacío durante varias horas.

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 16. Espectro I.R. en Tabla 17.

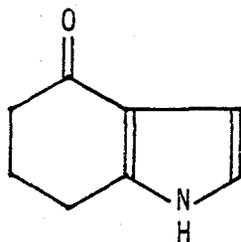
III.6.7. (3S)-2,3,6,7-Tetrahydro-3-(D-gluco-pentahidroxi-pentil)-4(5H)-indolona (XVIIa).



El residuo siruposo recién obtenido (un único producto en c.c.f.) de la hidrogenación catalítica de (3R)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-4(5H)-benzofuranona (XIa, 1.00 g, 1.90 mmol), se disolvió en etanol absoluto (17 mL) y se añadió una disolución 0.2 M de etóxido sódico en etanol (2.0 mL, 0.40 mmol de etóxido sódico). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante varias horas, formándose una suspensión que se enfrió en el congelador. El sólido formado se filtró y lavó con etanol frío. El producto obtenido se recristalizó de metanol.

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 16. Espectro I.R. en Tabla 17.

III.6.8. 6,7-Dihidro-4(5H)-indolona (XXXIIa).



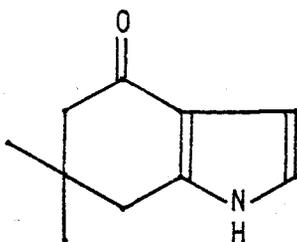
Una disolución de 2,3,6,7-tetrahidro-3-[D-galacto (ó D-gluco)-pentahidroxipentil]-4(5H)-indolona (compuestos XVIa ó XVIIa respectivamente, 0.30 g, 1.04 mmol) en agua (17 mL), se enfrió a 0° y se trató con agitación con una disolución de metaperyodato sódico (0.89 g, $4 \times 1.04 = 4.16$ mmol) en el mismo disolvente (17 mL). La mezcla se mantuvo a 0° unos minutos, se extrajo con diclorometano, y el extracto se lavó con agua y secó sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación a sequedad de la disolución diclorometánica dió un sólido, que se recristalizó de metanol.

El producto mostró la misma movilidad cromatográfica que una muestra disponible preparada por otro procedimiento⁴⁰. Sus constantes físicas y datos espectrales de I.R. (Tabla 18) fueron acordes con los valores que aparecen en la literatura⁴⁰.

Espectro de R.M.N. de protones (360 MHz)

δ (p.p.m.): 9.389 (singulete, NH), 6.695 (triplete, H-2), 6.528 (triplete, H-3), 2.835 (triplete, C⁵-H₂), 2.494 (triplete, C⁷-H₂) y 2.154 (quintuplete, C⁶-H₂).

III.6.9. 6,7-Dihidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona
(XXXI**b**).

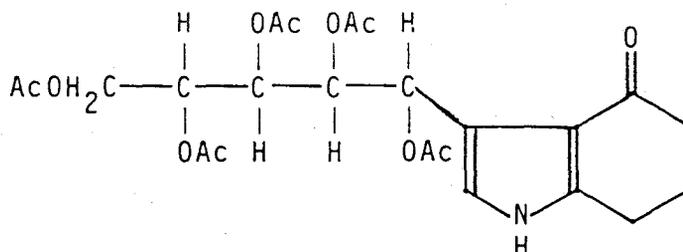


Una disolución enfriada a 0° de 2,3,6,7-tetrahidro-3-(D-galacto-pentahidroxipentil)-6,6-dimetil-4(5H)-indolona (XV**ib**, 0.53 g, 1.67 mmol) en agua (10 mL), se trató con agitación con otra de metaperyodato sódico (1.43 g, 4×1.67 = 6.68 mmol) en el mismo disolvente (18 mL). La disolución resultante se mantuvo a 0° durante unos minutos, extrayéndose luego con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con agua y secó sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación a sequedad de la disolución diclorometánica dió un sólido, que se recristalizó de metanol.

El producto coincidió en movilidad cromatográfica con una muestra disponible preparada por otro procedimiento⁴⁰. Sus constantes físicas y datos espectrales de I.R. (Tabla 18) fueron acordes con los valores que aparecen en la literatura⁴⁰.

III.7. 3-[D-galacto (y D-gluco)-Pentaacetoxipentil]-6,7-dihidro-4(5H)-indolonas.

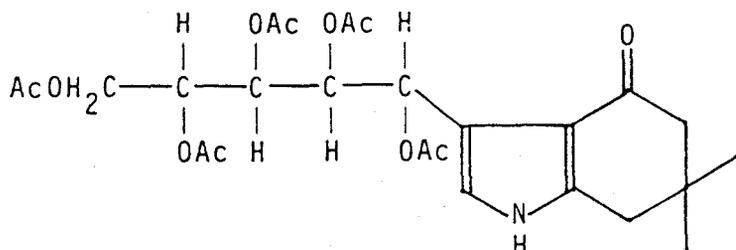
III.7.1. 3-(D-galacto-Pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-4(5H)-indolona (XXXIVa).



Una disolución de 3-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-2,3,6,7-tetrahydro-4(5H)-indolona (XIVa, 1.00 g, 2.11 mmol) en dioxano (15 mL), se trató en caliente con otra conteniendo la cantidad equimolecular de 2,3-diciano-5,6-dicloro-p-benzoquinona (0.46 g) en el mismo disolvente (15 mL). La disolución oscura formada se agitó a temperatura ambiente, separándose al cabo de unos minutos un precipitado de 2,3-diciano-5,6-dicloro-hidroquinona. Después de 1 h se dió por terminada la reacción y se filtró el precipitado formado. El filtrado, cuya c.c.f. (éter-acetona 4:1) mostró la presencia de un producto mayoritario de R_f 0.61 con reacción positiva de Ehrlich, se concentró a pequeño volumen y se diluyó con cuatro veces su volumen de éter. La disolución resultante se pasó por un lecho de gel de sílice, que se lavó a continuación abundantemente con éter-acetona 4:1. La evaporación a sequedad del filtrado y líquidos de lavado, dió un residuo siruposo oscuro del que, por tratamiento con éter-hexano 4:1, se aisló un sólido. El producto obtenido se recristalizó de etanol.

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 19. Espectro I.R. en Tabla 20.

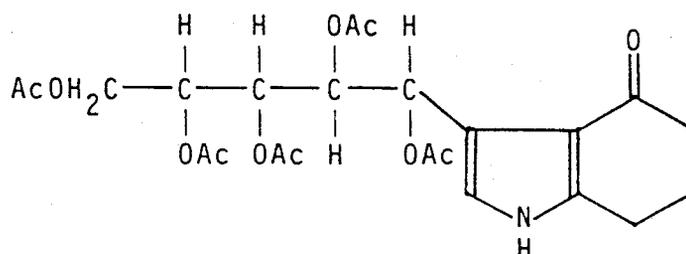
III.7.2. 3-(D-galacto-Pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona (XXXIVb).



Una disolución de 3-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-2,3,6,7-tetrahidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona (XIVb, 1.00 g, 1.90 mmol) en dioxano (12 mL), se trató en caliente con otra conteniendo la cantidad equimolecular de 2,3-diciano-5,6-dicloro-p-benzoquinona (0.43 g) en el mismo disolvente (12 mL). La disolución oscura resultante se dejó agitándose a temperatura ambiente, separándose un precipitado de 2,3-diciano-5,6-dicloro-hidroquinona. Al cabo de 2.5 h se dió por terminada la reacción, y la c.c.f. (éter-acetona 7:1) mostró la presencia de un producto mayoritario de R_f 0.64 con reacción positiva de Ehrlich. Se filtró la hidroquinona en suspensión, y el filtrado se concentró a sequedad, diluyéndose después con cuatro veces su volumen de éter. Esta disolución se pasó por un lecho de gel de sílice, que se eluyó luego abundantemente con éter-acetona 4:1. La evaporación a sequedad del eluado dió un residuo oscuro siruposo, que tratado con éter-hexano 4:1 se convirtió en un sólido amorfo. Este producto se purificó por recristalización de etanol.

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 19. Espectro I.R. en Tabla 20.

III.7.3. 3-(D-gluco-Pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-4(5H)-indolona (XXXVa).

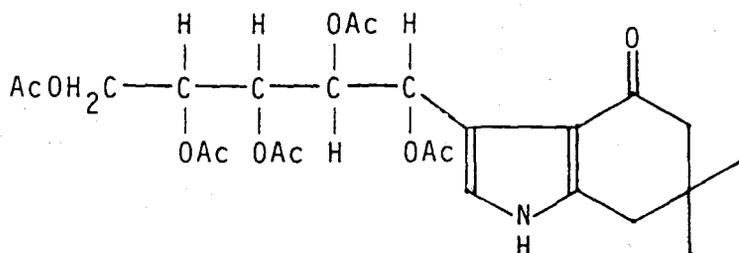


El residuo siruposo recién obtenido en la hidrogenación catalítica (Sección III.6.3) de (3R)-3-(D-glucopentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-4(5H)-benzofuranona (XIa, 0.54 g, 1.02 mmol) se disolvió en dioxano (7.5 mL). Esta disolución se trató en caliente con otra conteniendo la cantidad equimolecular de 2,3-diciano-5,6-dicloro-p-benzoquinona (0.23 g) en el mismo disolvente (7.5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, formándose a los pocos minutos un precipitado de 2,3-diciano-5,6-dicloro-hidroquinona. Al cabo de 1 h se dió por terminada la reacción, y se observó (c.c.f.) la formación de un producto mayoritario de R_f 0.66 (éter-acetona 3:1) con reacción positiva de Ehrlich. Se filtró la suspensión obtenida y el filtrado se concentró a pequeño volumen, diluyéndose a continuación con cuatro veces su volumen de éter. Esta disolución se pasó por un filtro de gel de sílice que se lavó después abundantemente con éter-acetona 4:1. El filtrado y líquidos de lavado se concentraron a sequedad, obteniéndose un residuo siruposo que se fraccionó mediante c.c.f. preparativa (éter-acetona 3:1). La zona de gel de sílice conteniendo el producto de R_f 0.66 se extrajo con etanol. La concentración a sequedad del

extracto alcohólico dió un residuo siruposo, del que se aisló un sólido por tratamiento con éter en frío. El producto se recrystalizó de metanol.

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 19. Espectro de I.R. en Tabla 20.

III.7.4. 3-(D-glucopentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona (XXXVb).

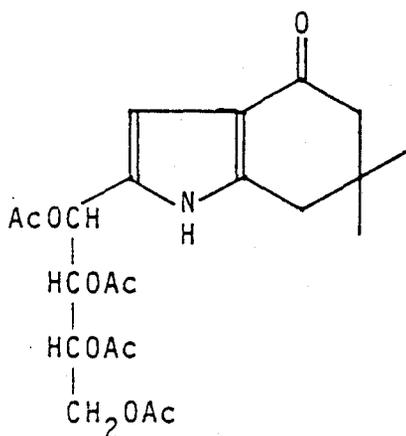


De la hidrogenación catalítica (Sección III. 6.4) de (3R)-3-(D-glucopentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-6,6-dimetil-4(5H)-benzofuranona (XIb, 0.63 g, 1.13 mmol), se obtuvo un residuo siruposo que se disolvió en dioxano (9 mL). Se añadió en caliente una disolución de 2,3-diciano-5,6-dicloro-p-benzoquinona (0.27 g, 1.13 mmol) en el mismo disolvente (9 mL), formándose una disolución oscura de la que, al cabo de unos minutos, se separó un precipitado de 2,3-diciano-5,6-dicloro-hidroquinona. La suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, observándose (c.c.f.) la formación de un producto mayoritario de R_f 0.25 (éter-hexano 7:1), que dió positiva la reacción de Ehrlich. El precipitado formado se separó por filtración, y el filtrado se concentró a pequeño volumen y diluyó con cuatro veces su volumen de éter. La disolución etérea se pasó por un lecho de gel de sílice que se lavó abundantemente con éter-acetona 4:1. Los líquidos reunidos se concentraron a sequedad y dieron un residuo siruposo que se fraccionó mediante cromatografía de columna (éter-hexano 7:1), obteniéndose el producto de R_f 0.25 como sólido amorfo que se cristalizó de metanol.

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 19. Espectros de I.R. en Tabla 20.

III.8. Desacetilaciones de las 2-(D-arabino-tetraaceto-
xibutil)- y 3-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-
6,7-dihidro-4(5H)-indolonas.

III.8.1. 2-(D-arabino-Tetraacetoxibutil)-6,7-dihidro-
6,6-dimetil-4(5H)-indolona (XXXVIIId).



A una disolución de 2-(D-arabino-tetrahidroxi-butil)-6,7-dihidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona (XXXVIIId, 0.35 g, 1.24 mmol) en piridina (6.5 mL), se añadió anhídrido acético (5.0 mL) y se dejó estar a 0° durante 24 h. La mezcla se vertió con agitación en un baño de agua-hielo. El sólido formado se filtró y lavó abundantemente con agua, recristalizándose de metanol (rendimiento 0.48 g, 87%). El producto dió p.f. 158-160° y $[\alpha]_D^{25} = -34.0^\circ$ (c 1, acetona).

Espectro U.V. (etanol)

λ_{max} (log ϵ): 216 (3.99), 239 (3.85) y 277 nm(3.77)

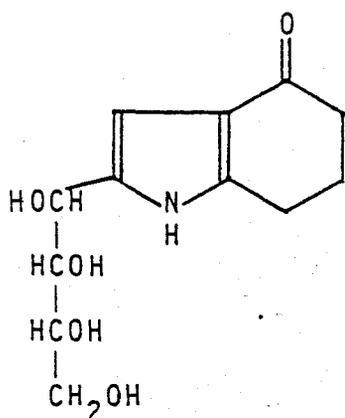
Espectro I.R.

ν_{max} (KBr): 3200 (NH), 3140 (=CH), 1750 (OAc),
1630 (C=O), 1590 y 1490 cm^{-1} (anillo)

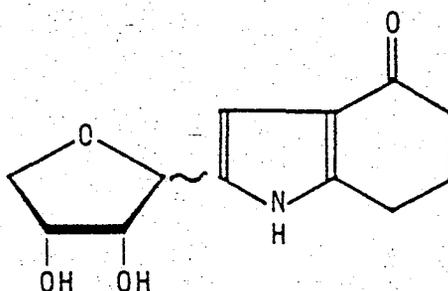
ν_{\max} (CHCl_3): 3440 (NH), 1745 (OAc), 1655 (C=O),
1600 y 1480 cm^{-1} (anillo)

En la literatura⁴²: p.f. 158-160° (recristalizado de isopropanol), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -58° (c 1, cloroformo) y ν_{\max} (cloroformo) 3448, 1745, 1661, 1600 y 1520 cm^{-1} .

III.8.2. Desacetilación de la 2-(D-arabino-tetraaceto-
xibutil)-6,7-dihidro-4(5H)-indolona (XXXVIIIc).



XXXVIIIa

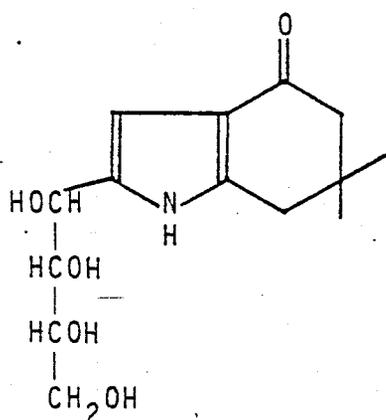


XXXIXa

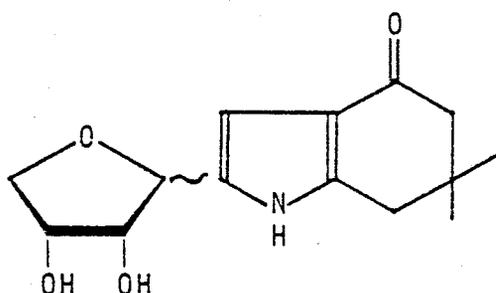
Se trató una suspensión en metanol (2 mL) de 2-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-6,7-dihidro-4(5H)-indolona (XXXVIIIc, 0.20 g, 0.47 mmol), preparada según el método descrito en la literatura⁴⁰, con una disolución 0.2 M de metóxido sódico en metanol (2.4 mL, 0.48 mmol de metóxido, cantidad necesaria para lograr el consumo total del compuesto inicial), y se mantuvo con agitación durante 1 h. La disolución resultante se desionizó con Amberlita IR-120(H) y concentró a sequedad. La c.c.f. (diclorometano-metanol 7:1) del residuo siruposo obtenido mostró la presencia de varios productos, entre los que fué posible identificar, mediante comparación con muestras preparadas según los métodos descritos en la bibliografía⁴⁰, la 6,7-dihidro-2-(D-arabino-tetrahydroxibutil)-4(5H)-indolona (XXXVIIIa, R_f 0.12, trazas) y la pareja de anómeros α y β (R_f 0.40 y 0.30) de la 2-(D-eritrofuranosil)-6,7-dihidro-4(5H)-indolona (XXXIXa), enriquecida en el producto de R_f inferior. El tratamien-

to de esta mezcla con éter permitió aislar la 2-(β -D-eritro-furanosil)-6,7-dihidro-4(5H)-indolona (XXXIXa), como un sólido que se recristalizó de metanol (50 mg, 45%) y dió p.f. 233-235°, similar a los datos en la literatura^{40, 42}. Sus datos espectrales de U.V. e I.R. (Tabla 21) fueron acordes con los que aparecen en la bibliografía^{40, 42}.

III.8.3. Desacetilación de la 2-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-6,7-dihidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona (XXXVIIId).



XXXVIIIb



XXXIXb

Se trató una disolución de 2-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-6,7-dihidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona (XXXVIIId, 0.79 g, 1.75 mmol) en metanol (8 mL) con otra 0.2 M de metóxido sódico en metanol (8.8 mL, 1.76 mmol de metóxido, cantidad necesaria para conseguir el consumo total del reactivo), y se dejó agitando durante 1h a temperatura ambiente. La c.c.f. (diclorometano-metanol 7:1) de la disolución mostró la formación de varios productos, pudiéndose observar, mediante comparación con muestras de referencia preparadas por otros métodos^{40, 49}, la presencia del tetrítol esperado (R_f 0.15) 6,7-dihidro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-6,6-dimetil-4(5H)-indolona⁴⁰ (XXXVIIIa, trazas) y de la mezcla de anómeros α y β (R_f 0.49 y 0.41) de la 2-(D-eritrofuranosil)-6,7-dihidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona⁴⁹ (XXXIXb), enriquecida en el producto de R_f inferior. Esta disolución se desionizó con Amberlita IR-120(H) y concentró a sequedad. El

residuo siruposo obtenido se fraccionó mediante cromatografía de columna (diclorometano-metanol 7:1). Las fracciones enriquecidas en la pareja de anómeros correspondientes al anhidro XXXIXb se concentraron a sequedad y trataron con una mezcla de metanol-éter, aislándose la mezcla sólida (80 mg, 18%) de dichos productos. Sus datos espectrales de U.V. e I.R. (Tabla 21) son acordes con los que aparecen en la literatura⁴⁹.

III.8.4. Desacetilación de la 3-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-4(5H)-indolona (XXXIVa).

Se trató una disolución de 3-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-4(5H)-indolona (XXXIVa, 0.30 g, 0.60 mmol) en metanol (5 mL) con unas gotas de una disolución 0.2 M de metóxido sódico en metanol, no observándose (c.c.f.) después de varias horas cambio apreciable de la sustancia de partida. El consumo total del reactivo requirió cantidades aproximadamente equimoleculares de base (3 mL de la disolución de metóxido). La disolución coloreada resultante se desionizó con Amberlita IR-120(H) y se concentró a sequedad, obteniéndose un residuo siruposo oscuro de composición compleja, que no llegó a resolverse.

III.8.5. Desacetilación de la 3-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona (XXXIVb).

Se trató una disolución de 3-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona (XXXIVb, 0.27 g, 0.51 mmol) en metanol (6 mL) con unas gotas de una disolución 0.2 M de metóxido sódico en metanol. En estas condiciones la sustancia de partida no experimentó cambio apreciable (c.c.f.) después de varias horas. El consumo del reactivo requirió cantidades aproximadamente equimoleculares de base (2.7 mL de la disolución de metóxido). La disolución coloreada resultante se desionizó con Amberlita IR-120(H) y concentró a sequedad, obteniéndose un residuo siruposo oscuro que no llegó a resolverse.

CONCLUSIONES

Primera. Las reacciones de Michael de nitroolefinas de azúcares de cadena abierta (3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-hept-1-enitoles) con β -dicetonas tienen un transcurso anormal, obteniéndose compuestos heterocíclicos, carentes de la función nitro, cuyas estructuras dependen del tipo de β -dicetona usada.

Segunda. Las reacciones de la 1,3-ciclohexanodiona con 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-galacto (y D-gluco)-hept-1-enitol en metanol conteniendo trietilamina, producen, con rendimientos del 46 al 67%, las (3R)-3-[[D-galacto (y D-gluco)-pentaacetoxipentil]-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-4(5H)-benzofuranonas, compuestos Xa y XIa respectivamente.

Tercera. Las reacciones similares de dimedona (5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona) con los mismos acetatos de nitroheptenitoles, producen, respectivamente, las (3R)-3-[[D-galacto (y D-gluco)-pentaacetoxipentil]-6,7-dihidro-2-hidroxiimino-6,6-dimetil-4(5H)-benzofuranonas, compuestos Xb y XIb, con rendimientos del 50 al 62%.

Cuarta. Se demuestran las estructuras de los compuestos Xa, Xb, XIa y XIb, mencionados en las conclusiones anteriores, en base a sus datos analíticos, espectrales, y de cristalografía de rayos X. En particular, el estudio cristalográfico llevado a cabo en el compuesto Xa, permite establecer la configuración R en el centro quiral de nueva formación en la posición 3, y los estudios de R.M.N. de protones de todos los compuestos han permitido establecer las conformaciones que las cadenas de azúcar adoptan en disolución.

Quinta. Los compuestos Xa y Xb se transforman,

por tratamiento con cloruro de acetilo-piridina, en los 2-acetoxiimino-derivados correspondientes (O-acetatos de oxima) Xc y Xd. Los datos analíticos y espectrales de estos compuestos demuestran sus estructuras y, por otra parte, confirman las de los compuestos Xa y Xb de que proceden.

Sexta. La reacción del 3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-gluco-hept-1-enitol con 2,4-pentanodiona, en etanol conteniendo cantidades catalíticas de etóxido sódico, da dos productos a los que se asignan las estructuras de (3R)-4-acetil-2-(diacetilmetilenamino)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-furano (XI**Ib**; rendimiento, 25%) y bis-[(2S,3R)-4-acetil-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-2-furil]-hidroxilamina (XII**Ib**; rendimiento, 55%), en base a sus datos analíticos y espectrales.

Séptima. La reacción similar del nitroheptenitol de la configuración D-galacto con 2,4-pentanodiona origina igualmente dos productos principales, de los cuales se ha obtenido puro, con rendimiento del 53%, el (3R)-4-acetil-2-(diacetilmetilenamino)-2,3-dihidro-5-metil-furano (XII**a**), cuya estructura se ha establecido en base a sus datos analíticos y espectrales. El segundo producto de esta reacción, no aislado en estado de pureza analítica, es, probablemente, el compuesto análogo al XII**Ib** con la configuración D-galacto, en base a la similitud de sus propiedades cromatográficas.

Octava. Se formula un mecanismo que permite explicar la formación de los diferentes tipos de productos aislados, cuya primera etapa consiste en una adición de Michael normal de la β -dicetona a la nitroolefina. Los aductos en el medio básico de la reacción evolu-

cionan, a través de diversos intermedios, dando 3-acil-2,3-dihidro-1-nitroso-furanos, los cuales, en el caso de las 1,3-dicetonas cíclicas, se aíslan en su forma tautómera de oxima, o sea, los compuestos Xa, Xb, XIa y XIb. Dado que en todos los casos los productos 2,3-dihidro furánicos aislados tienen la configuración R en el centro quiral de nueva formación en la posición 3, y se obtienen con rendimientos >50%, se concluye que el propio proceso de adición de Michael presenta un alto grado de estereoselectividad, formándose los nitronatos aductos de configuración S en C-3, como es previsible en el supuesto de que la adición de Michael estuviese controlada cinéticamente y se ajustase a la regla de Cram. Si esto no fuese así, el aducto 3S debe ser el más estable termodinámicamente.

Novena. La hidrogenación catalítica en presencia de níquel Raney de los derivados Xa, Xb, XIa y XIb con estructura de 6,7-dihidro-2-hidroxiimino-4(5H)-benzofuranona, permite obtener, con rendimientos casi cuantitativos, (3R)-3-(pentaacetoxipentil)-2,3,6,7-tetrahidro-4(5H)-indolonas de las configuraciones D-galacto y D-gluco, los compuestos XIVa, XIVb, XVa y XVb. Las estructuras de los derivados de configuración D-galacto XIVa y XIVb se establecen en base a sus propiedades analíticas y espectrales, y en el caso del compuesto XIVa, la configuración S en C-3 se confirmó por cristalografía de rayos X.

Décima. La desacetilación catalítica con metóxido de sodio de las indolonas XIVa, XIVb y XVa, mencionadas en la conclusión anterior, permite obtener los correspondientes pentitoles, con rendimientos casi cuantitativos.

Undécima. La oxidación con metaperyodato de las (3S)-2,3,6,7-tetrahydro-3-(pentaacetoxipentil)-4(5H)-indolonas de las configuraciones D-galacto y D-gluco, compuestos XVIa, XVIb y XVIIa, transcurren de una manera anormal, produciéndose 6,7-dihidro-4(5H)-indolonas.

Duodécima. La deshidrogenación de las (3S)-3-(pentaacetoxipentil)-2,3,6,7-tetrahydro-4(5H)-indolonas de las configuraciones D-galacto y D-gluco, compuestos XIVa, XIVb, XVa y XVb, con 2,3-diciano-5,6-dicloro-p-benzoquinona, da lugar a las correspondientes 3-(pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-4(5H)-indolonas XXXIVa, XXXIVb, XXXVa y XXXVb, que se aislan con rendimientos del 40 al 59%.

Décimotercera. El tratamiento de los acetatos de 6,7-dihidro-3-(tetrahydroxibutil)-4(5H)-indolonas XXXVIIc y XXXVIIId, y de 6,7-dihidro-3-(pentahydroxipentil)-4(5H)-indolonas XXXIVa y XXXIVb con metanol-metóxido sódico, da lugar a un proceso más complejo que una mera desacetilación tipo Zemplén. En la reacción se consume un mol de ión metóxido por mol de sustrato, y se producen mezclas de los productos desacetilados y los compuestos resultantes de la deshidratación de la cadena polihidroxílica. Así, las desacetilaciones de la 2-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-6,7-dihidro-4(5H)-indolona XXXVIIc y de la 2-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-6,7-dihidro-6,6-dimetil-4(5H)-indolona XXXVIIId lleva a los correspondientes tetrیتoles XXXVIIa y XXXVIIb, y a las 2-(D-eritrofuranosil)-6,7-dihidro-4(5H)-indolonas (como mezclas de los anómeros α y β) XXXIXa y XXXIXb, siendo estos últimos productos más abundantes. Las desacetilaciones de las 3-(pentaacetoxipentil)-6,7-dihidro-4(5H)-indolonas XXXIVa y XXXIVb dan mezclas complejas que, por analogía con lo observado en los acetatos de tetrیتoles

XXXVIIIc y XXXVIIIId, deben contener los productos de la desacetilación y los compuestos resultantes de su deshidratación.

Décimocuarta. Se propone un mecanismo que permite explicar este proceso de desacetilación-deshidratación anormal, en el cual el intermedio clave es un carbocatión deslocalizado. Este mismo mecanismo permite explicar la reacción de deshidratación catalizada por base de 6,7-dihidro-2-(tetrahidroxibutil)-4(5H)-indolonas que aparece descrita en la literatura.

BIBLIOGRAFIA

1. H. Stetter y K. Hoehne, Chem. Ber., 91 (1958) 1344-1347.
2. T. Yanami, M. Kato y A. Yoshikoshi, J. Chem. Soc., Chem. Commun., (1975) 726-727; T. Yanami, A. Ballatore, M. Miyashita, M. Kato y A. Yoshikoshi, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, (1978) 1144-1146.
3. J. H. Clark, J. M. Miller y Kwok-Hung So, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, (1978) 941-946.
4. V. A. Konkova, G. F. Afanaseva, M. S. Kaiyazina y G. S. Belyaeva, J. Appl. Chem. USSR, 37 (1964) 1637.
5. C. A. Grob y K. Camenisch, Helv. Chim. Acta, 36 (1953) 49-58.
6. A. T. Nielsen y T. G. Archibald, Tetrahedron, 25 (1969) 2393-2400.
7. V. V. Perekalin y A. S. Sopova, J. Gen. Chem. USSR, 24 (1954) 513-516.
8. A. Gómez-Sánchez, B. Marco Stiefel, R. Fernández-Fernández, C. Pascual y J. Bellanato, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, (1982) 441-447.
9. M. Mancera Clavería, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla 1978.
10. R. Fernández-Fernández, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla. A. Gómez-Sánchez, M. Mancera, J. Galán Cortés, R. Fernández-Fernández, M. Rico y J. Bellanato, Comunicación A-12, 2nd European Symposium on Carbohydrates and Glycoconjugates, Collections of Abstracts, Budapest 1983.
11. A. Gómez-Sánchez, M. Mancera, F. Rosado, R. Fernández-Fernández, M. Rico y J. Bellanato, Carbohydr. Res., 134 (1984) 75-82.
12. F. Boberg y G. P. Schultze, Chem. Ber., 90 (1957) 1215-1225.
13. V. M. Berestovitskaya, A. S. Sopova y V. V. Perekalin, Khim. Geterosikl. Soedin., 3 (1967) 396-401. [Chem. Abs., 68 (1968) 2854-2855, ref. 29501d].

14. H. O. Larson, T. C. Ooi, A. K. Q. Siu, K. H. Hollenbeak y F. L. Cue, Tetrahedron, 25 (1969) 4005-4010.
15. S. J. Dominiani, M. O. Chaney y N. D. Jones, Tetrahedron Lett., 54 (1970) 4735-4736.
16. G. B. Ansell, D. W. Moore y A. T. Nielsen, Chem. Commun., (1970) 1602-1603.
17. G. B. Ansell, D. W. Moore y A. T. Nielsen, J. Chem. Soc. (B), (1971) 2376-2382.
18. N. D. Jones y M. O. Chaney, Acta Cryst. B 28, (1972) 3190-3196.
19. E. L. Eliel, "Steric Effects in Organic Chemistry", M. S. Newman, ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, (1956) p. 120.
20. M. Trujillo Pérez-Lanzac, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla 1983; G. R. Waller y D. C. Dermer, eds., "Biochemical Applications of Mass Spectrometry", 1st Supplementary Volume, Wiley-Interscience, New York, (1980) p. 264.
21. A. Messmer, I. Pintér, V. Zsoldos-Mády, A. Neszmélyi y J. Hegedüs-Vajda, Acta Chim. Hung., 113 (1983) 393-402.
22. M. Avram y G. D. Mateescu, "Spectroscopie Infra-rouge. Applications en Chimie Organique", Dunod, Paris, (1970), pp. 477-481, 447-452, y 524-525.
23. J. Dabrowski y J. Terpinski, J. Org. Chem., 31 (1966) 2159-2163.
24. J. P. Freeman, J. Am. Chem. Soc., 80 (1958) 5954-5956.
25. S. J. Angyal, R. Le Fur y D. Gagnaire, Carbohydr. Res., 23 (1972) 121-134; ibid, 23 (1972) 135-138.
26. M. Blanc-Muesser, J. Defaye y D. Horton, ibid, 87 (1980) 71-86; D. Horton y J. D. Wander, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 32 (1976) 16-123.

27. F. García González, M. Gómez Guillén, J. A. Galbis Pérez y P. Areces Bravo, An. Quím., 75 (C) (1979) 756-760.
28. F. García González, M. Gómez Guillén, J. A. Galbis Pérez, P. Areces Bravo y E. Román Galán, ibid, 76 (C) (1980) 130-135.
29. F. García González, M. Gómez Guillén, J. A. Galbis Pérez y E. Román Galán, Carbohydr. Res., 78 (1980) 17-23.
30. E. Román Galán, J. A. Galbis Pérez y M. A. Arévalo Arévalo, ibid, 116 (1983) 252-262.
31. A. Kjaer, I. K. Larsen y P. Sivertsen, Acta Chem. Scand. B, 31 (1977) 415-423.
32. A. López-Castro y M. J. Diáñez, resultados sin publicar.
33. A. I. Vogel, "Química Analítica Cualitativa", Ed. Kapelusz S. A., Buenos Aires, 5ª edición (1975), p. 264.
34. R. Fernández-Fernández, Tesis de Licenciatura, Universidad de Sevilla 1981.
35. C. Botteghi, G. Consiglio, G. Ceccarelli y A. Stefani, J. Org. Chem., 37 (1972) 1835-1837.
36. J. Moskal y P. Milart, J. Chem. Res. (S), (1981) 284.
37. D. L. Ostercamp, J. Org. Chem., 35 (1970) 1632-1641.
38. J. Dabrowski y U. Dabrowska, Chem. Ber., 101 (1968) 2365-2374.
39. J. Bellanato, A. Gómez-Sánchez y E. Toledano, An. Quím., 73 (C) (1977) 269-277.
40. E. Toledano Lamarca, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla 1974; A. Gómez-Sánchez, E. Toledano y M. Gómez Guillén, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, (1974) 1237-1243.
41. R. D. Guthrie, Methods Carbohydr. Chem., 1 (1962) 435-441; J. C. Speck, Jr., ibid., 1 (1962) 441-445.

42. M. Gómez Guillén, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla 1966; F. García Gonzalez, A. Gómez Sánchez, M. Gómez Guillén, An. Quím. 62 (B) (1966) 471-476.
43. E. L. Hirst y J. K. N. Jones, J. Chem. Soc., (1949) 1659-1662.
44. M. Lambert y A. C. Neish, Can. J. Res., 22 (B) (1950) 83-89.
45. R. A. Sheldon y J. K. Kochi, Org. Reactions, 19 (1972) 279-421.
46. W. A. Remers, R. H. Roth, G. J. Gibbs y M. J. Weiss, J. Org. Chem., 36 (1971) 1232-1240.
47. W. A. Remers y M. J. Weiss, ibid., 36 (1971) 1241-1247.
48. V. Zsoldos, A. Messmer, I. Pintér y A. Neszmélyi, Carbohydr. Res., 62 (1978) 105-116.
49. M. Gómez Guillén, J. A. Galbis, E. Roman Galán y J. Espinosa García, An. Quím., 75 (C) (1979) 745-748.
50. J. M. Bobbit, "Thin-Layer Chromatography", Reinhold Publishing Co., New York and London, (1963).
51. D. E. Worrall, Org. Syntheses, I (1932) 413-415.
52. J. C. Sowden y D. R. Strobach, J. Am. Chem. Soc., 82 (1960) 954-955.
53. D. T. Williams y M. B. Perry, Can. J. Chem., 47 (1969) 2763-2765; ibid., 47 (1969) 4493-4495.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

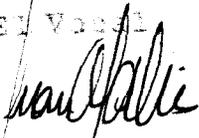
Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de

D. José Galán Cortés
titulada "Reacciones de Nitroolefinas de azúcares con β -Dicetonas."

se acordó otorgarle la calificación de APTO "CUM LAUDE"

Sevilla, 12 de Abil de 1985

El Vocal.



El Presidente.



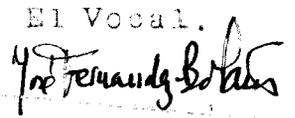
El Vocal.



El Secretario,



El Vocal.



El Doctorado.

