

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

X  
590

**"Reacciones de adición de Michael de la dimetilhidrazona del formaldehído. Un nuevo equivalente sintético del anión formilo."**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "J. Vázquez Cabello".

Memoria presentada por el Licenciado  
Juan Vázquez Cabello para optar  
al grado de Doctor en Química.

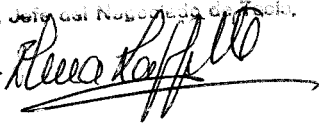
Sevilla, Septiembre de 1995

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 242 número 95 del libro  
correspondiente.

Sevilla, \_\_\_\_\_

El Jefe del Negociado de Quím.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



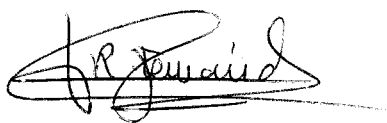
FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



VºBº La Directora de la Tesis

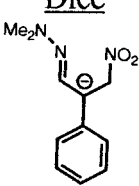
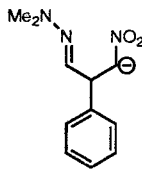
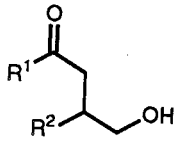
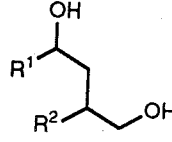
VºBº El Director de la Tesis



Fdo. Dra. Rosario Fernández  
Fernández, Profesora Titular  
del Departamento de Química  
Orgánica de la Facultad de  
Química de la Universidad de  
Sevilla.

Fdo. Dr. José María Lassaletta  
Simón, Investigador Contratado  
de Reincorporación del  
C.S.C.I.C.

## Fe de Erratas

<u>Pag.</u>	<u>Línea</u>	<u>Dice</u>	<u>Debe decir</u>
15			
23	7	6,7-didesoxi-1,2,3,4,5-penta- <i>O</i> -acetil-7-nitro-D-galacto-hept-6-eno	3,4,5,6,7-penta- <i>O</i> -acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-galacto-1-hepteno
32	5	<i>(R)</i> -27h	<i>(R)</i> -33h
32	6	<i>(S)</i> -27h	<i>(S)</i> -33h
33	1	apartado IV.1.3.	Apartado IV.2.4.
41	-7	$\beta$ -nitrodimetilhidrazonas	$\beta$ -nitrohidrazonas
46	3	$\beta$ -nitrodimetilhidrazonas	$\beta$ -nitrohidrazonas
46	-8	$\beta$ -nitrodimetilhidrazonas	$\beta$ -nitrohidrazonas
46	-5 y -6	33j	27j
49	1	27j, 30j, 32j y 33j	27k, 30k y 32k
57	13	IV.3.8.3.	IV.3.9.3.
57	14	IV.3.8.5.	IV.3.9.5.
63	4	final 43,	final 42,
66			
67	7	$(\text{CH}_3)_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$	${}^t\text{BuNH}_2\cdot\text{BH}_3$
98	2	L-mano	L-gluco
98	3	L-gluco	L-mano
100	3	$\alpha$ -L	$\beta$ -L
113	-2 y -3	L-mano	L-gluco

<u>Pag.</u>	<u>Línea</u>	<u>Dice</u>	<u>Debe decir</u>
114	-5 y -6	L-gluco	L-mano
116	-3 y -4	$\alpha$ -L	$\beta$ -L
131	3	<i>gluco</i> -1,4-furanosa	glucofuranosa
132	7 y 8	$\alpha$ -L	$\beta$ -L
132	8	<i>ido</i> -1,4-furanosa	idofuranosa
144	5	L-mano	L-gluco
145	7	L-gluco	L-mano
146	7	1,4- <i>gluco</i> -furanurononitrilo	glucofuranurononitrilo
147	6	$\alpha$ -L-1,4- <i>ido</i> -furanurononitrilo	$\beta$ -L-idofuranurononitrilo

106

108

126

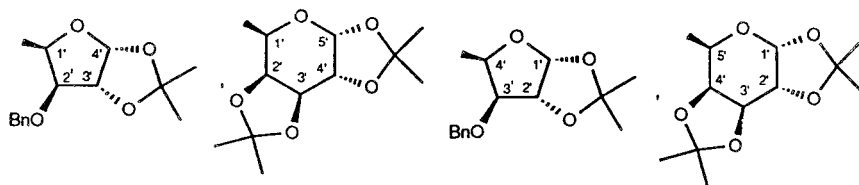
128

139

141

155

157



162

3

43, si bien

42, si bien en algunos casos

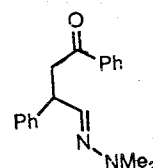
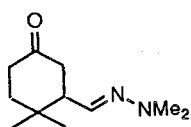
168

-8

IV.3.8.3.

IV.3.8.5.

180



189

9

reducción

oxidación

224

3

3,4,5,5-

3,4,5,6,7-

## Indice de Tablas

	pag.		pag.
Tabla 1	16	Tabla 18	129
Tabla 2	19	Tabla 19	129
Tabla 3	23	Tabla 20	139-140
Tabla 4	27	Tabla 21	141
Tabla 5	34	Tabla 22	155-156
Tabla 6	36	Tabla 23	157
Tabla 7	56	Tabla 24	171-172
Tabla 8	59	Tabla 25	173
Tabla 9	67	Tabla 26	182-183
Tabla 10	83	Tabla 27	184
Tabla 11	94-95	Tabla 28	196
Tabla 12	96	Tabla 29	197
Tabla 13	106-107		
Tabla 14	108		
Tabla 15	112		
Tabla 16	126-127		
Tabla 17	128		

Deseo expresar mi agradecimiento a mis amigos y Directores, Dra. Rosario Fernández Fernández y Dr. José M<sup>a</sup> Lassaletta Simon, por su constante dedicación, apoyo y estímulo.

Igualmente el autor y los Directores desean expresar su gratitud al Dr. D. Antonio Gómez Sánchez por su apoyo y estímulo.

También quisiera expresar mi gratitud:

A la Dra. Dña. Consolación Gasch Illescas, Profesora de este Departamento y al Dr. D. José Manuel LLera Fernández, del Dpto. de Química Orgánica y Farmacéutica, por su colaboración en parte de la realización de este trabajo.

A la Fundación Cámara y a la Junta de Andalucía por las Becas de Investigación concedidas.

A los compañeros y compañeras de este Departamento, a Juan Estepa y Jorge Muñoz y, en especial, a mis niñas M<sup>a</sup> Carmen Pareja y Elena Díez.

A mis padres y a mi hermana

A Esther no sólo por soportarme durante la realización de esta Tesis (ya es difícil hacerlo normalmente), sino por su incalculable ayuda en todas las labores donde ha intervenido. Un beso.



I. Introducción. . . . .	1
II. Antecedentes . . . . .	6
III. Resultados y discusión . . . . .	11
III.1. Reacciones de adición de Michael de la dimetilhidrazona del formaldehído a nitroolefinas. . .	12
III.1.1. Introducción . . . . .	12
III.1.2. Adición de la dimetilhidrazona del formaldehído a nitroolefinas . . . . .	13
III.1.2.1. Reacción de la DMHF con nitroolefinas simples . .	15
III.1.2.2. Adición de la DMHF a nitroolefinas de azúcares .	17
III.1.2.3. Mecanismo de la reacción . . . . .	21
III.1.2.4. Estudio de la influencia del disolvente . . . . .	23
III.1.3. Desprotección de $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas mediante ozonólisis. Síntesis de $\beta$ -nitroaldehídos . . . . .	25
III.1.4. Desprotección de <i>N,N</i> -dimetilhidrazonas por oxidación con MMPP. Síntesis de nitrilos . . . . .	29
III.1.4.1. Transformación de $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas en $\beta$ - nitronitrilos . . . . .	30
III.1.4.2. Transformación de <i>N,N</i> -dimetilhidrazonas sencillas en nitrilos . . . . .	32
III.1.4.3. Conversión "one-pot" de aldehídos a nitrilos . . . .	33
III.1.5. Estudio del transcurso estereoquímico de la adición de la DMHF a nitroolefinas de azúcares . . . . .	36
III.1.5.1. Transcurso estereoquímico de la adición de la DMHF a la 3,4,5,6,7-penta- <i>O</i> -acetil-1,2-didesoxi-1- nitro- <i>D</i> -galacto-1-hepteno (26h) . . . . .	37
III.1.5.2. Transcurso estereoquímico de la adición de la	

DMHF a la 3- <i>O</i> -bencil-5,6-didesoxi-1,2-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitro- $\alpha$ -D- <i>xilo</i> -hex-5-enofuranosa (26i) . . . . .	41
III.1.5.3. Transcurso estereoquímico de la adición de la DMHF a la 6,7-didesoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-7-nitro- $\alpha$ -D- <i>galacto</i> -hept-6-enopiranososa (26j) . . . . .	46
III.1.5.4. Transcurso estereoquímico de la adición de la DMHF a la 6,7-didesoxi-7-etil-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-7-nitro- $\alpha$ -D- <i>galacto</i> -hept-6-enopiranososa (26k) . . . . .	46
III.1.5.5. Discusión de los resultados . . . . .	49
III.2. Adición de la dimetilhidrazona del formaldehído a cetonas $\alpha, \beta$ -insaturadas . . . . .	51
III.2.1. Introducción . . . . .	51
III.2.2. Descripción del procedimiento . . . . .	54
III.2.3. Elección de las condiciones de adición . . . . .	57
III.2.3.1. Elección del promotor . . . . .	58
III.2.3.2. Orden de adición. . . . .	58
III.2.3.3. Proporción de los reactivos . . . . .	60
III.2.3.4. Influencia del disolvente . . . . .	60
III.2.3.5. Influencia de la temperatura . . . . .	61
III.2.4. Desprotección de los sililenoléteres 42a-42e. Síntesis de las 4-oxo-dimetilhidrazonas 43 . . . . .	61
III.2.5. Mecanismo de la reacción . . . . .	61
III.2.6. Desprotección de las 4-oxodimetilhidrazonas 43. Síntesis del 4-oxoaldehído 44c y los 4-oxoácidos 46a y 46b . . . . .	66
III.2.7. Desprotección de las 4-oxodimetilhidrazonas 41 con MMPP. Síntesis de los 4-oxonitrilos 47a-47c . . . . .	68
IV. Parte Experimental . . . . .	69
IV.1. Métodos generales . . . . .	69

IV.2. Materias primas . . . . .	73
IV.2.1. Productos comerciales . . . . .	73
IV.2.2. Reactivos y disolventes . . . . .	75
IV.2.3. Sustancias de partida . . . . .	77
IV.2.3.1. Síntesis de la 6,7-didesoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> - isopropilidén-7-nitro- $\alpha$ -D- <i>galacto</i> -hept-6-enopiranososa (26j) . . . . .	78
IV.2.3.2. Síntesis de la 6,7,8,9-tetradesoxti-1,2:3,4-di- <i>O</i> - isopropilidén-7-nitro- $\alpha$ -D- <i>galacto</i> -non-6-enopiranososa (26k) . . . . .	79
IV.2.4. Síntesis de las dimetilhidrazonas 27l-27v . . . . .	81
IV.2.5. Síntesis de la 3- <i>O</i> -bencil-1,2- <i>O</i> -isopropilidén- $\alpha$ -D- <i>xilo</i> -pentodialdo-1,4-furanosa dimetilhidrazona (27v) . . . . .	84
IV.3. Nuevas Experiencias . . . . .	86
IV.3.1. Adición de la dimetilhidrazona del formaldehído (1) a las nitroolefinas simples 26a-26g. Síntesis de las $\beta$ - nitrodimetilhidrazonas 27a-27g . . . . .	86
IV.3.1.1. Síntesis de la 2-metil-3-nitropropionaldehído dimetilhidrazona (27a) . . . . .	87
IV.3.1.2. Síntesis de la 3-metil-2-nitrometilbutiraldehído dimetilhidrazona (27b) . . . . .	88
IV.3.1.3. Síntesis de la 2-fenil-3-nitropropionaldehído dimetilhidrazona (27c) . . . . .	88
IV.3.1.4. Síntesis de la 3-nitro-2-( <i>p</i> -tolil)propionaldehído dimetilhidrazona (27d) . . . . .	90
IV.3.1.5. Síntesis de la 2-( <i>p</i> -metoxifenil)-3- nitropropionaldehído dimetilhidrazona (27e) . . . . .	91
IV.3.1.6. Síntesis de la 2-fenil-3-nitrobutiraldehído dimetilhidrazona (27f) . . . . .	92
IV.3.1.7. Síntesis del 2-nitrociclohexanocarbaldehído	

dimetilhidrazona (27g) . . . . .	93
IV.3.2. Adición de la dimetilhidrazona del formaldehído a las nitroolefinas de azúcares 26h-26k . . . . .	97
IV.3.2.1. Síntesis de la 3,4,5,6,7-penta- <i>O</i> -acetil-2-desoxi-2-nitrometil- <i>D</i> -glicero- <i>L</i> -mano-heptosadimetilhidrazona [( <i>R</i> )-27h] y de la 3,4,5,6,7-penta- <i>O</i> -acetil-2-desoxi-2-nitrometil- <i>D</i> -glicero- <i>L</i> -gluco-heptosadimetilhidrazona [( <i>S</i> )-27h] . . . . .	98
IV.3.2.2. Síntesis de la 3- <i>O</i> -bencil-5-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ - <i>D</i> -gluco-hexodialdo-1,4-furanosa dimetilhidrazona [( <i>R</i> )-27i] y la 3- <i>O</i> -bencil-5-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ - <i>L</i> -ido-hexodialdo-1,4-furanosa dimetilhidrazona [( <i>S</i> )-27i] . . . . .	100
IV.3.2.3. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitrometil- <i>D</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> -galacto-heptodialdo-1,5-piranosica dimetilhidrazona [( <i>R</i> )-27j] y la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitrometil- <i>L</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> -galacto-heptodialdo-1,5-piranosica dimetilhidrazona [( <i>S</i> )-27j] . . . . .	102
IV.3.2.4. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-(1-nitropropil)- <i>D</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> -galacto-heptodialdo-1,5-piranosica dimetilhidrazona [( <i>R,R</i> )-27k, ( <i>R,S</i> <sup>+</sup> )-27k] y de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-(1-nitropropil)- <i>L</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> -galacto-heptodialdo-1,5-piranosica dimetilhidrazona [( <i>S,R</i> <sup>+</sup> )-27k] . . . . .	104
IV.3.3. Desprotección de las $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas 27b, 27g y 27h-27k. Síntesis de los $\beta$ -nitroaldehídos 30b, 30g y 30h-30k . . . . .	109
IV.3.3.1. Ozonólisis de las $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas 27b y	

27g. Síntesis de los $\beta$ -nitroaldehídos 30b y 30g . . . . .	109
IV.3.3.1.1. Ozonólisis de la 3-metil-2-nitrometilbutanal dimetilhidrazona (27b). Síntesis del 3-metil-2-nitrometil-butanal (30b) . . . . .	110
IV.3.3.1.2. Ozonólisis de la 2-nitrociclohexanocarbaldehído dimetilhidrazona (27g). Síntesis del 2-nitrociclohexanocarbaldehído (30g) . . . . .	111
IV.3.3.2. Ozonólisis de las $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas 27h-27k. Síntesis de los $\beta$ -nitroaldehídos 30h-30k . . . . .	113
IV.3.3.2.1. Ozonólisis de la 3,4,5,6,7-penta- <i>O</i> -acetil-2-desoxi-2-nitrometil- <i>D-glicero-L-mano</i> -heptosa dimetilhidrazona [( <i>R</i> )-27h]. Síntesis de la 3,4,5,6,7-penta- <i>O</i> -acetil-2-desoxi-2-nitrometil- <i>D-glicero-L-mano</i> -heptosa [( <i>S</i> )-30h] . . . . .	113
IV.3.3.2.2. Ozonólisis de la 3,4,5,6,7-penta- <i>O</i> -acetil-2-desoxi-2-nitrometil- <i>D-glicero-L-gluco</i> -heptosa dimetilhidrazona [( <i>S</i> )-27h]. Síntesis de la 3,4,5,6,7-penta- <i>O</i> -acetil-2-desoxi-2-nitrometil- <i>D-glicero-L-gluco</i> -heptosa [( <i>R</i> )-30h] . . . . .	114
IV.3.3.2.3. Ozonólisis de la 3- <i>O</i> -bencil-5-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ - <i>D-gluco</i> -hexodialdo-1,4-furanosa dimetilhidrazona [( <i>R</i> )-27i]. Síntesis de la 3- <i>O</i> -bencil-5-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ - <i>D-gluco</i> -hexodialdo-1,4-furanosa [( <i>S</i> )-30i] . . . . .	115
IV.3.3.2.4. Ozonólisis de la 3- <i>O</i> -bencil-5-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ - <i>L-ido</i> -hexodialdo-1,4-furanosa dimetilhidrazona [( <i>S</i> )-27i]. Síntesis de la 3- <i>O</i> -bencil-5-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ - <i>L-ido</i> -hexodialdo-1,4-furanosa [( <i>R</i> )-30i] . . . . .	116
IV.3.3.2.4.1. Síntesis de la 3- <i>O</i> -bencil-5-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-5-metilidén- $\alpha$ - <i>D-gluco</i> -hexodialdo-1,4-	

furanosa (31i) . . . . .	117
IV.3.3.2.5. Ozonólisis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitrometil- <i>D</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> -galacto-heptodialdo-1,5-piranos dimetilhidrazona [( <i>R</i> )-27j]. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitrometil- <i>D</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> -galacto-heptodialdo-1,5-piranos [( <i>S</i> )-30j] . . . . .	119
IV.3.3.2.6. Ozonólisis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitrometil- <i>L</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> -galacto-heptodialdo-1,5-piranos dimetilhidrazona [( <i>S</i> )-27j]. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitrometil- <i>L</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> -galacto-heptodialdo-1,5-piranos [( <i>R</i> )-30j] . . . . .	120
IV.3.3.2.6.1 Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-metilidén- $\alpha$ - <i>D</i> -galacto-heptodialdo-1,5-piranos (31j) . . . . .	121
IV.3.3.2.7. Ozonólisis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-(1-nitropropil)- <i>D</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> -galacto-heptodialdo-1,5-piranos dimetilhidrazona [( <i>R</i> , <i>R</i> <sup>tt</sup> )-27k,( <i>R</i> , <i>S</i> <sup>tt</sup> )-27k]. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-(1-nitropropil)- <i>D</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> -galacto-heptodialdo-1,5-piranos [( <i>S</i> , <i>R</i> <sup>tt</sup> )-30k,( <i>S</i> , <i>S</i> <sup>tt</sup> )-30k] . . . . .	123
IV.3.3.2.8. Ozonólisis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-(1-nitropropil)- <i>L</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> -galacto-heptodialdo-1,5-piranos dimetilhidrazona [( <i>S</i> , <i>R</i> <sup>tt</sup> )-27k]. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-(1-nitropropil)- <i>L</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> -galacto-heptodialdo-1,5-piranos [( <i>R</i> , <i>R</i> <sup>tt</sup> )-30k] . . . . .	124
IV.3.4. Reducción de los $\beta$ -nitroaldehídos 30i-30k. Síntesis de los $\beta$ -nitroalcoholes 32i-32k . . . . .	130

IV.3.4.1. Reducción de la 3- <i>O</i> -bencil-5-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -D- <i>gluco</i> -dialdo-1,4-furanosa [( <i>S</i> )-30i]. Síntesis de la 3- <i>O</i> -bencil-5-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -D- <i>gluco</i> -1,4-furanosa [( <i>R</i> )-32i] . . . . .	131
IV.3.4.2. Reducción de la 3- <i>O</i> -bencil-5-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -L- <i>ido</i> -hexodialdo-1,4-furanosa [( <i>R</i> )-30i]. Síntesis de la 3- <i>O</i> -bencil-5-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -L- <i>ido</i> -1,4-furanosa [( <i>S</i> )-32i] . . . . .	132
IV.3.4.3. Reducción de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitrometil-D- <i>glicero</i> - $\alpha$ -D- <i>galacto</i> -heptodialdo-1,5-piranososa [( <i>S</i> )-30j]. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitrometil-D- <i>glicero</i> - $\alpha$ -D- <i>galacto</i> -hepto-1,5-piranososa [( <i>R</i> )-32j] . . .	133
IV.3.4.4. Reducción de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitrometil-L- <i>glicero</i> - $\alpha$ -D- <i>galacto</i> -heptodialdo-1,5-piranososa [( <i>R</i> )-30j]. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitrometil-L- <i>glicero</i> - $\alpha$ -D- <i>galacto</i> -hepto-1,5-piranososa [( <i>S</i> )-32j] . . . .	135
IV.3.4.5 Reducción de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-(1-nitropropil)-D- <i>glicero</i> - $\alpha$ -D- <i>galacto</i> -heptodialdo-1,5-piranososa [( <i>S</i> , <i>R</i> <sup>††</sup> )-30k, ( <i>S</i> , <i>S</i> <sup>††</sup> )-30k]. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-(1-nitropropil)-D- <i>glicero</i> - $\alpha$ -D- <i>galacto</i> -hepto-1,5-piranososa [( <i>R</i> , <i>R</i> <sup>††</sup> )-32k, ( <i>R</i> , <i>S</i> <sup>††</sup> )-32k] . . . . .	136
IV.3.4.6. Reducción de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-(1-nitropropil)-L- <i>glicero</i> - $\alpha$ -D- <i>galacto</i> -heptodialdo-1,5-piranososa [( <i>R</i> , <i>R</i> <sup>††</sup> )-30k]. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-(1-nitropropil)-L- <i>glicero</i> - $\alpha$ -D- <i>galacto</i> -hepto-1,5-piranososa	

[( <i>S,R</i> <sup>+</sup> )-32k] . . . . .	137
IV.3.5. Oxidación con monoperoxifalato de magnesio (MMPP) de hidrazonas. Síntesis de nitrilos . . . . .	142
IV.3.5.1. Oxidación con monoperoxifalato de magnesio (MMPP) de las β-nitrodimetilhidrazonas 27c, 27h- 27j. Síntesis de los nitrilos 33c, 33h-33j . . . . .	142
IV.3.5.1.1. Síntesis de 2-fenil-3-nitro-propanonitrilo (33c) . .	143
IV.3.5.1.2. Síntesis del 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-2-desoxi-2- nitrometil-D- <i>glicero-L-mano</i> -heptanonitrilo [( <i>R</i> )-33h] .	144
IV.3.5.1.3. Síntesis del 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-2-desoxi-2- nitrometil-D- <i>glicero-L-gluco</i> -heptanonitrilo [( <i>S</i> )-33h] .	145
IV.3.5.1.4. Síntesis del 3- <i>O</i> -bencil-5-desoxi-1,2- <i>O</i> - isopropilidén-5-nitrometil-α-D-1,4- <i>gluco</i> - furanurononitrilo [( <i>R</i> )-33i] . . . . .	146
IV.3.5.1.5. Síntesis del 3- <i>O</i> -bencil-5-desoxi-1,2- <i>O</i> - isopropilidén-5-nitrometil-α-L-1,4- <i>ido</i> - furanurononitrilo [( <i>S</i> )-33i] . . . . .	147
IV.3.5.1.6. Síntesis de 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén- 6-nitrometil-D- <i>glicero-α-D-galacto</i> -hepto-1,5- piranurononitrilo [( <i>R</i> )-33j] . . . . .	148
IV.3.5.1.7. Síntesis de 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén- 6-nitrometil-L- <i>glicero-α-D-galacto</i> -hepto-1,5- piranurononitrilo [( <i>S</i> )-33j] . . . . .	149
IV.3.5.2. Oxidación con monoperoxifalato de magnesio (MMPP) de las hidrazonas 27i-27v. Síntesis de los nitrilos 33l-33v . . . . .	150
IV.3.5.2.1. Síntesis de los nitrilos 33l-33u . . . . .	151
IV.3.5.2.2. Síntesis del 3- <i>O</i> -bencil-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-α-D- 1,4- <i>xilofuranurononitrilo</i> (33v) . . . . .	151
IV.3.6. Síntesis "one-pot" de nitrilos a partir de aldehídos . . . . .	152



IV.3.6.1. Síntesis del 3-fenil-2-propenonitrilo (33t) . . . . .	153
IV.3.6.2. Síntesis del heptanonitrilo (33u) . . . . .	154
IV.3.6.3. Síntesis de 3- <i>O</i> -bencil-1,2- <i>O</i> -isopropilidén- $\alpha$ -D- 1,4- <i>xilofuranurononitrilo</i> (33v) . . . . .	154
IV.3.7. Síntesis de la 1,2;4,5-di- <i>O</i> -isopropilidén-3- <i>O</i> -bencil- 6-nitro- <i>pseudo</i> - $\alpha$ -D-glucopiranososa [( <i>R</i> )-40i] . . . . .	158
IV.3.7.1. Síntesis de la 3- <i>O</i> -bencil-6- <i>O</i> -benzoil-5-desoxi-5- nitrometil- $\alpha$ -D- <i>gluco</i> -hexo-1,4-furanosa [( <i>R</i> )-38i] . . .	158
IV.3.7.2. Síntesis de la 3- <i>O</i> -bencil-6- <i>O</i> -benzoil-5-desoxi-5- nitrometil-1,2- <i>O</i> -isopropilidén- $\beta$ -L- <i>idopiranososa</i> [( <i>S</i> )- 37i] . . . . .	159
IV.3.7.3. Síntesis de la 1,2;4,5-di- <i>O</i> -isopropilidén-3- <i>O</i> - bencil-6-nitro- <i>pseudo</i> - $\alpha$ -D-glucopiranososa [( <i>R</i> )-40i] . . .	159
IV.3.8. Adición de la dimetilhidrazona del formaldehído (DMHF) a las cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas 41a-41e. Síntesis de los sililenoléteres 42a-42e . . . . .	161
IV.3.8.1. Síntesis de la 3-( <i>terc</i> -butildimetilsililoxi)-2- ciclohexenocarbaldehído dimetilhidrazona (TBS- 42a) . . . . .	162
IV.3.8.2. Síntesis de la 3-(dimetiltexilsililoxi)-2- ciclohexenocarbaldehído dimetilhidrazona (TDS- 42a) . . . . .	163
IV.3.8.3. Síntesis de la 3-( <i>terc</i> butildimetilsililoxi)-2- ciclopenten-o-carbaldehído dimetilhidrazona (TBS- 42b) . . . . .	164
IV.3.8.4. Síntesis de la 3-(dimetiltexilsililoxi)-2- ciclopentenocarbaldehído de la dimetilhidrazona (TDS-42b) . . . . .	165
IV.3.8.5. Síntesis de la 6- <i>terc</i> -butil-3-(dimetiltexilsililoxi)-2- ciclohexenocarbaldehído dimetilhidrazona (TDS- 42c) . . . . .	166

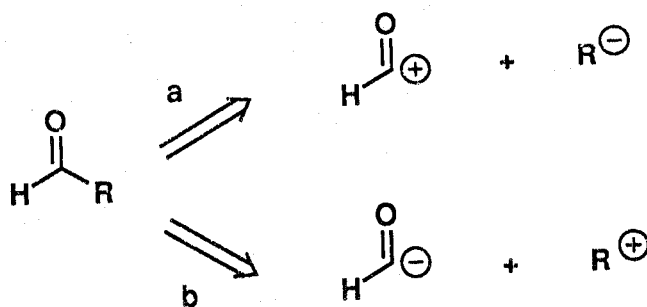
IV.3.8.6. Síntesis de la 6,6-dimetil-3-(dimetiltexilsililoxi)-2-ciclohexenocarbaldehído dimetilhidrazona (TDS-42d) . . . . .	167
IV.3.8.7. Síntesis de la 4-( <i>terc</i> -butildimetilsililoxi)-2,4-difenil 3-butenal dimetilhidrazona (TBS-42e) . . . . .	168
IV.3.8.8. Síntesis de la 4-(dimetiltexilsililoxi)-2,4-difenil-3-butenal dimetilhidrazona (TDS-42e) . . . . .	169
IV.3.9. Adición de la dimetilhidrazona del formaldehído (DMHF) a las cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas 41a-41e. Síntesis de las hidrazonas 43a-43e . . . . .	174
IV.3.9.1. Síntesis de la 3-oxociclohexanocarbaldehído dimetilhidrazona (43a) . . . . .	175
IV.3.9.2. Síntesis de la 3-oxociclopentanocarbaldehído dimetilhidrazona (43b) . . . . .	176
IV.3.9.3. Síntesis de la 2- <i>terc</i> -butil-5-oxociclohexanocarbaldehído dimetilhidrazona (43c) . . . . .	177
IV.3.9.4. Síntesis de la 2,2-dimetil-5-oxociclohexanocarbaldehído dimetilhidrazona (43d) . . . . .	179
IV.3.9.5. Síntesis de la 2,4-difenil-4-oxobutanal dimetilhidrazona (43e) . . . . .	180
IV.3.10. Desprotección por ozonólisis de las 4-oxodimetilhidrazonas 43a, 43b y 43c . . . . .	185
IV.3.10.1. Desprotección de la 2- <i>terc</i> -butil-5-oxociclohexanocarbaldehído dimetilhidrazona (43c). Síntesis del 2- <i>terc</i> -butil-5-oxociclohexanocarbaldehído (44c) . . . . .	186
IV.3.10.2. Ozonólisis y reducción de la 3-oxociclohexanocarbaldehído dimetilhidrazona (43a). Síntesis del 3-(hidroximetil)ciclohexanol (45a) . . . . .	187
IV.3.10.3. Ozonólisis de las 4-oxodimetilhidrazonas 43a y	

43b y oxidación de los 4-oxoaldehídos correspondientes. Síntesis de los 4-oxoácidos 46a y 46b . . . . .	189
IV.3.10.3.1. Ozonólisis y oxidación de la 3-oxociclohexanocarbaldehído dimetilhidrazona (43a). Síntesis del ácido 3-oxociclohexano carboxílico (46a) . . . . .	190
IV.3.10.3.2. Ozonólisis y oxidación de la 3-oxociclopentanocarbaldehído dimetilhidrazona (43b). Síntesis del ácido 3-oxociclopentanocarboxílico (46b) . . . . .	191
IV.3.11. Desprotección de las 4-oxodimetilhidrazonas 43a-43c con monoperoxifitalato de magnesio. Síntesis de los 4-oxonitrilos 47a-47c . . . . .	192
IV.3.11.1. Síntesis del 3-oxociclohexanocarbonitrilo (47a) . .	193
IV.3.11.2. Síntesis del 3-oxociclopentanocarbonitrilo (47b) . . . . .	193
IV.3.11.3. Síntesis del 2- <i>terc</i> -butil-5-oxociclopentanocarbonitrilo (47c) . . . . .	194

## I. Introducción.

La síntesis de productos naturales y análogos estructurales de interés biológico y farmacológico constituye uno de los principales retos de la Síntesis Orgánica actual. La preparación de estos compuestos implica con frecuencia la formación de nuevos enlaces carbono-carbono de un modo controlable y predecible, considerando la estereoquímica específica en cada centro de nueva formación. Existen numerosos métodos sintéticos que implican la introducción de un resto carbonado funcionalizado en una molécula. Entre ellos son ampliamente usados aquellos que utilizan equivalentes operacionales de los aniones formilo y acilo.<sup>1-4</sup>

Si consideramos la introducción del grupo formilo desde un punto de vista retrosintético, la desconexión podría visualizarse como un proceso heterolítico que originaría dos parejas de aniones/cationes, tal como se indica en el Esquema 1.



Esquema 1

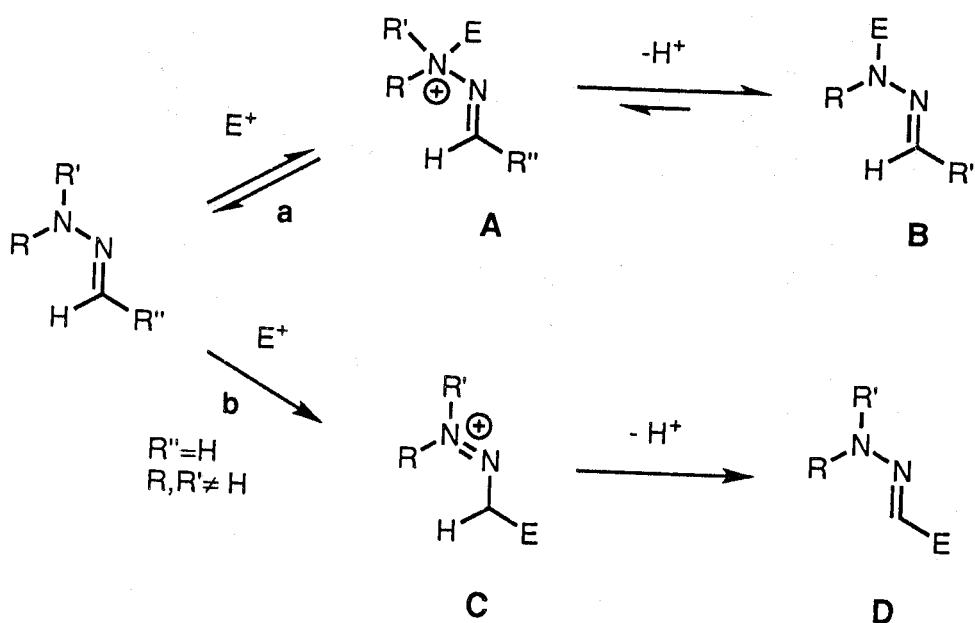
El modo de desconexión **a**, que representa la reactividad normal de la función carbonílica, puede conseguirse mediante un gran número de equivalentes sintéticos del catión formilo ( $\text{HCO}^+$ ).<sup>5</sup>

Por otra parte, el modo de desconexión **b** implica una reversión de la polaridad intrínseca (*umpolung*) de la función carbonílica, y por lo tanto requiere el uso de equivalentes del anión formilo ( $\text{HCO}^-$ ). Aunque este anión es una especie conocida,<sup>6,7,8,9</sup> hasta el momento su alta reactividad impide su uso directo en síntesis. Sin embargo, muchas formas enmascaradas de este anión han sido introducidas y usadas en síntesis con fines preparativos.<sup>1-4</sup> Los principales métodos descritos hasta el momento presentan en general varias limitaciones, como son: la dificultad en la preparación del equivalente del anión formilo, que suele requerir el uso de una base fuerte, la baja reactividad del mismo frente a diferentes electrófilos y la dificultad en el desenmascaramiento de la función carbonílica.

Como una alternativa a los métodos existentes, que podría superar algunos de los problemas anteriormente indicados, en un Proyecto de Investigación en curso en nuestro grupo estamos investigando el comportamiento de las hidrazonas *N,N*-disustituidas del formaldehído como posibles equivalentes sintéticos del anión formilo.

La versatilidad y utilidad de las *N,N*-dialquilhidrazonas como intermedios en síntesis orgánica han sido puestas de manifiesto en un gran número de reacciones de formación de enlace carbono-carbono.<sup>10</sup> Su uso está bien ejemplificado no sólo como intermedios en la síntesis de compuestos heterocíclicos, sino también en síntesis asimétrica de compuestos ópticamente activos.<sup>11</sup>

Las hidrazonas son nucleófilos ambidentes que pueden reaccionar con electrófilos tanto en el nitrógeno amínico como en el carbono azometínico. Normalmente es el centro nitrogenado el que presenta mayor nucleofilia (Esquema 2, equilibrio **a**), produciéndose en la mayoría de las reacciones con electrofilos  $E^+$  la creación de un nuevo enlace nitrógeno-E y la formación de productos del tipo **A**. En el caso de que al menos uno de los sustituyentes del N amínico de la hidrazona sea un átomo de hidrógeno, éstos pueden evolucionar finalmente hacia los aductos **B** por pérdida de un protón. Sin embargo, este último proceso no es posible en el caso de hidrazonas *N,N*-disustituidas. Este hecho combinado con la minimización de la congestión estérica en torno al carbono azometínico en el caso de las



Esquema 2

dialquilhidrazonas del formaldehído, permite preveer una situación en la que dicho carbono quede como único centro nucleofílico desde el punto de vista práctico. Adicionalmente, es de suponer que la energía liberada en la creación del nuevo enlace C-C de la especie C hará de su formación un proceso esencialmente irreversible, que seguido de la pérdida espontánea de un protón, llevaría a la especie final D.

Sorprendentemente, a pesar de la gran cantidad de información acumulada sobre la rica y variada química de las *N,N*-dialquilhidrazonas, el potencial sintético de estos compuestos en este contexto ha sido escasamente investigado, y los únicos precedentes encontrados corresponden a su uso como nucleófilos en reacciones de trifluoroacetilación<sup>12</sup> y acilación usando el reactivo de Vielsmaier<sup>13</sup> e isocianatos de sulfonilo,<sup>14</sup> y la adición de azo aniones derivados de *tert*-butil o tritil hidrazonas a distintos electrófilos.<sup>15</sup> Por otra parte, no existen antecedentes sobre el comportamiento de estas sustancias en reacciones de tipo Michael.

En la presente Tesis Doctoral se ha desarrollado un nuevo procedimiento de formilación experimentalmente sencillo basado en una secuencia sintética con dos etapas clave que se llevan a cabo con gran eficiencia:

- 1) Adición de Michael de la dimetilhidrazona del formaldehído (DMHF,1) a nitroolefinas y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.
- 2) Liberación de la función carbonílica mediante ozonólisis de los correspondientes aductos.

Adicionalmente, se ha puesto a punto un método efectivo para la transformación de las dimetilhidrazonas de aldehídos en nitrilos mediante oxidación con monoperoxifitalato de magnesio (MMPP). Este método ha sido asimismo utilizado para la transformación "one-pot" simple y efectiva de aldehídos en nitrilos a través de las correspondientes *N,N*-dimetilhidrazonas.

Las investigaciones llevadas a cabo, cuyos resultados se recogen en el Apartado III de esta Memoria, se han estructurado en los siguientes

puntos:

- 1) Desarrollo y optimización del procedimiento de adición de la DMHF a nitroolefinas simples y nitroolefinas de azúcares (Apartado **III.1.2**).
- 2) Propuesta de una posible ruta mecanística para estas adiciones (Apartado **III.1.3**).
- 3) Síntesis de  $\beta$ -nitroaldehídos por ozonólisis de las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas productos de la adición (Apartado **III.1.4**).
- 4) Síntesis de nitrilos por tratamiento de *N,N*-dimetilhidrazonas con MMPP (Apartado **III.1.5**).
- 5) Estudio del transcurso estereoquímico de la adición de la DMHF a nitroolefinas de azúcares (Apartado **III.1.6**).
- 6) Desarrollo y optimización del procedimiento de adición de la DMHF a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (Apartados **III.2.2-4**).
- 7) Propuesta de una posible ruta mecanística para esta adición (Apartado **III.2.5**).
- 8) Síntesis de 4-oxoaldehídos y 4-oxoácidos mediante ozonólisis de las 4-oxodimetilhidrazonas productos de la adición (Apartado **III.2.6**).
- 9) Síntesis de 4-oxonitrilos por tratamiento de 4-oxodimetilhidrazonas con MMPP (Apartado **III.2.7**).

Los antecedentes generales sobre equivalentes sintéticos del anión formilo se recogen en el Apartado **II**; la Parte Experimental constituye el Apartado **IV**; en el Apartado **V** se presentan las Conclusiones, y finalmente en el Apartado **VI** se presenta la Bibliografía utilizada.

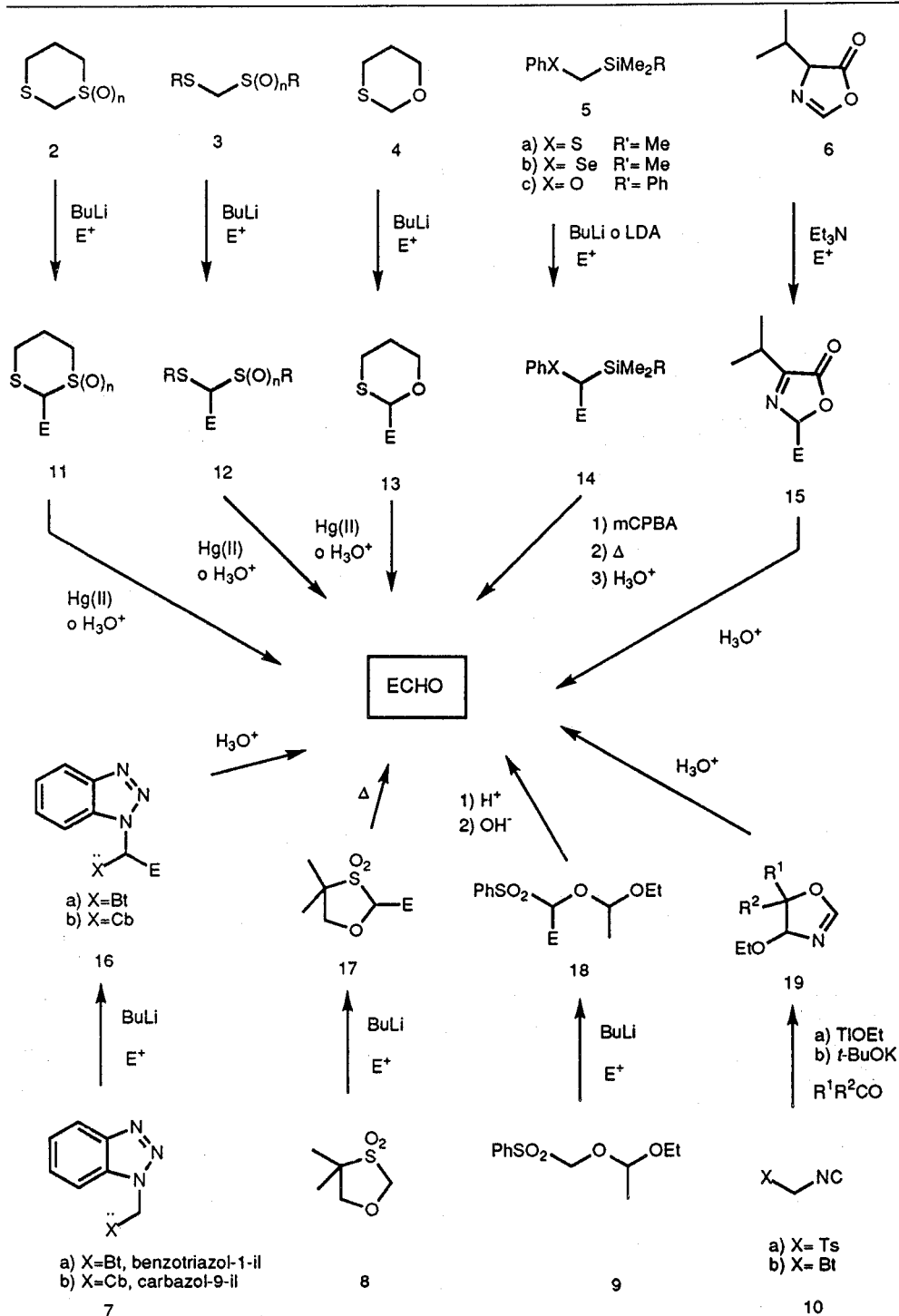


## II. Antecedentes

Dado que la falta de estabilidad limita enormemente el uso de los aniones formilo ( $\text{C}^-\text{H}=\text{O}$ ), diversos sintones enmascarados han sido desarrollados. Entre ellos son ampliamente usados los del tipo  $\text{X}-\text{C}^-\text{H}-\text{Y}$ , donde X e Y son grupos estabilizantes del anión, normalmente heteroátomos (Esquema 3).

Entre los reactivos homologantes activados por dos funciones sulfuradas el más ampliamente utilizado es el 1,3-ditiano (**2**;  $n=0$ ).<sup>1,4,16,17</sup> Las aplicaciones de este reactivo incluyen reacciones de alquilación, apertura de epóxidos y adición a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados  $\alpha$ -sililados. Otros ditioderivados empleados incluyen los bis(alquiltio)<sup>18</sup> (**3**; R=alquilo,  $n=0$ ), bis(ariltio)<sup>19</sup> (**3**; R=Ar,  $n=0$ ), y análogos cíclicos<sup>20</sup>. También se encuentran descritos los tioacetales con un átomo de azufre oxidado (por ejemplo, **2,3**;  $n=1$ )<sup>21</sup>. Los correspondientes aniones, generados por tratamiento con *n*-butillitio<sup>22</sup> o amiduro de sodio o de litio en amoniaco líquido,<sup>18</sup> reaccionan con electrófilos para dar los correspondientes tioacetales, que son transformados en los aldehídos por formación de un complejo con un catión metálico [normalmente sales de mercurio (II)<sup>23</sup>]. En algunos casos se hace necesario aumentar el carácter electrofílico de un átomo de azufre mediante oxidación<sup>24</sup> como paso previo a la hidrólisis.

Otros análogos sulfurados incluyen los 1,3-oxatianos<sup>25</sup> (**4**),  $\alpha$ -tio silanos<sup>26</sup> (**5a**), y sulfonas  $\alpha$ -funcionalizadas<sup>27,28</sup> (**8,9**). La oxidación de **14** seguida por una transposición sila-Pummerer proporciona el *O*-(trimetilsilil)tioacetal,<sup>29</sup> cuya hidrólisis ácida o básica proporciona los aldehídos. Por analogía con los  $\alpha$ -tiosilanos, también se encuentra descrito



Esquema 3

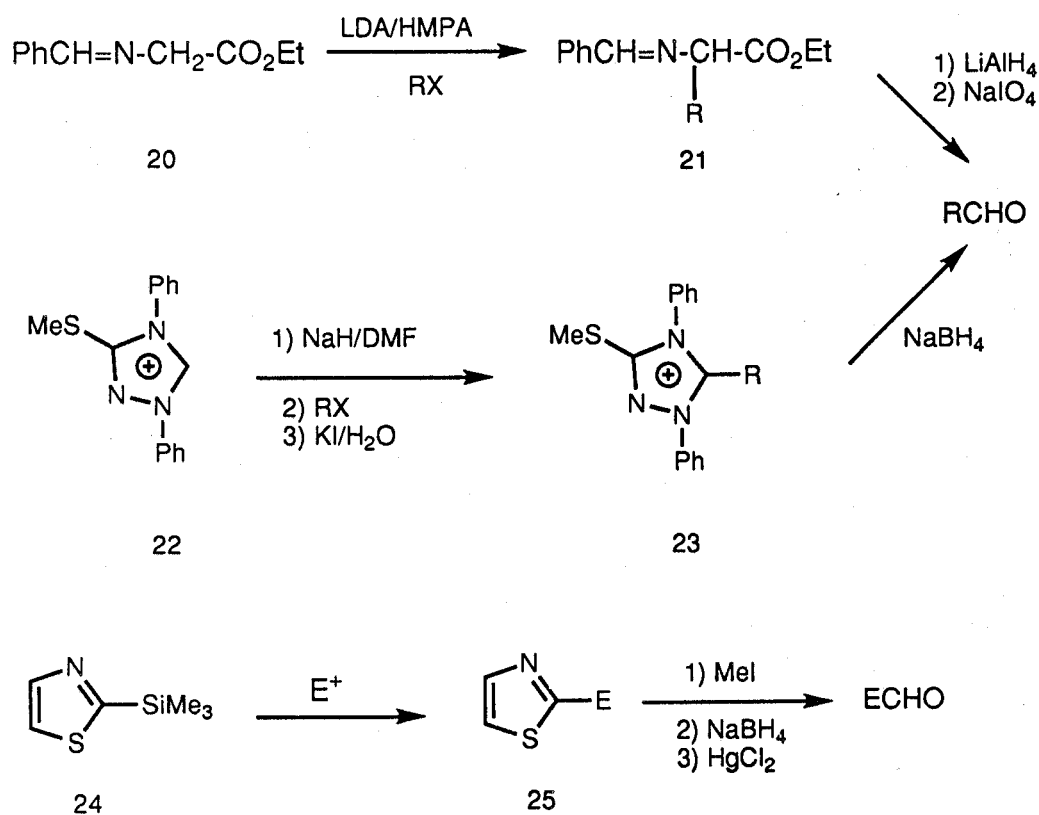
el uso del (fenilseleno)(trimetilsilil)metano (**5b**).<sup>30</sup> Recientemente se ha descrito la reacción del litioderivado del metoxi(fenildimetilsilil)metano<sup>31</sup> (**5c**) con compuestos carbonílicos. Los  $\beta$ -hidroxisilanos resultantes se transforman en los  $\alpha$ -hidroxialdehídos por tratamiento con anhídrido acético, peróxido de hidrógeno, ácido *m*-cloroperbenzoico y bromo o bromuro potásico.

Estas reacciones están sujetas a varias limitaciones. Los aniones hemitioacetálicos de **4** reaccionan fácilmente con ioduros de alquilo, pero los rendimientos con bromuros u otros electrófilos son bajos o moderados.<sup>28</sup> El  $\alpha$ -tiosilano **5a** reacciona solo con un número limitado de electrófilos originando los aductos **14**, dado que en su reacción con compuestos carbonílicos los productos son los vinil sulfuros.<sup>32</sup> En lo referente a las sulfonas  $\alpha$ -funcionalizadas **8**, solo los derivados alquílicos **17** se pueden convertir en aldehídos por pirólisis.<sup>30</sup> Se conocen algunos ejemplos de los análogos lineales **9** que requieren el uso de KDA en lugar de LDA para la condensación con compuestos carbonílicos.<sup>31</sup>

Son pocos los equivalentes de formilo nitrogenados que se encuentran descritos, debido a diversas limitaciones en sus reacciones con electrófilos. Por ejemplo el tosilmetilisocianuro (TosMIC, **10a**) sufre alquilación en condiciones de transferencia de fase<sup>33</sup>, pero para la reacción con compuestos carbonílicos se requiere el uso etóxido de talio, altamente tóxico, para formar la 4-etoxi-2-oxazolina **19**, que se hidroliza al correspondiente  $\alpha$ -hidroxialdehído.<sup>34</sup> Recientemente se ha descrito el uso del BetMIC (1-benzotriazolilmetil isocianuro, **10b**),<sup>35</sup> que a diferencia del TosMIC, origina las oxazolinas **19** utilizando como base *tert*-butóxido potásico<sup>36</sup>. Análogamente se encuentra descrito el uso del bis(benzotriazol-1-il)metano (**7a**).<sup>37</sup> La metalación con *n*-butillitio seguida de tratamiento con bromuro de bencilo o con compuestos carbonílicos origina los correspondientes aductos; éstos, sin embargo, bajo una gran variedad de condiciones no son capaces de liberar los correspondientes aldehídos. se obtienen resultados satisfactorios usando el 1-(carbazol-9-il-

metil)benzotriazol (7b), cuyo litio derivado reacciona con un gran número de electrófilos (haluros de alquilo, aldehídos, cetonas, ésteres e isocianatos)<sup>36</sup> para dar los correspondientes aductos, que proporcionan los aldehídos por tratamiento con ácidos minerales diluidos.<sup>37</sup>

Un segundo grupo de equivalentes del anión formilo del tipo X(Y):C<sup>-</sup> requieren una posterior etapa de reducción (Esquema 4). Este es el caso de las iminas sustituidas 20,<sup>38</sup> que reaccionan con haluros de alquilo para formar los intermedios 21; la posterior reducción con hidruro



Esquema 4

de aluminio litio y peryodato sódico proporciona los aldehídos con rendimientos moderados.<sup>38</sup> El ioduro de 3-metiltio-1,4-difenil-s-triazolio (**22**)<sup>39</sup> reacciona con ioduros de alquilo; la reducción de los productos con borohidruro sódico proporciona los aldehídos. Sin embargo, el uso de ambos reactivos parece limitado a la reacción de haluros de alquilo como electrófilos.

Todos los agentes para la formilación nucleofílica anteriormente comentados, y en general, todos los equivalentes sintéticos del anión formilo, son carbaniones estabilizados, normalmente generados por desprotonación *in situ* con reactivos de alquil-litio. Existen dos únicas excepciones a esta estrategia general. La primera de ellas es el 2-(trimetilsilil)tiazol (2-TST) (**24**),<sup>40</sup> que reacciona con diversos electrófilos de carbono (cetenas,<sup>41</sup> cloruros de acilo,<sup>41</sup> aldehídos,<sup>41</sup> e iones azolio<sup>42</sup>) en condiciones suaves para dar los correspondientes tiazoles 2-sustituídos **25** con rendimientos bastante aceptables. La desprotección de los mismos se lleva a cabo en un complejo proceso "one-pot" (tratamiento sucesivo con ioduro de metilo a reflujo, borohidruro sódico a -10°C, y finalmente cloruro de mercurio (II)) que implica el uso de reactivos tóxicos. El segundo ejemplo lo constituye la 4-isopropil-2-oxazolin-5-ona (**6**),<sup>43</sup> cuyo anión, generado en presencia de cantidades catalíticas de trietilamina, reacciona con olefinas electrofílicas y aldehídos dando rendimientos moderados de los correspondientes productos de adición, que son hidrolizados mediante ácidos diluidos.

Como resumen de lo anteriormente expuesto, es posible afirmar que los métodos descritos se encuentran en general sujetos a varias limitaciones:

- la necesidad de una base fuerte para generar el nucleófilo,
- la incompatibilidad o falta de la selectividad deseada de dicho anión frente a diversos grupos funcionales presentes en la molécula y,
- en muchos casos, la dificultad para eliminar X e Y para la liberación de la función carbonílica.

### III. Resultados y discusión.

En esta Tesis Doctoral nos hemos centrado en el estudio de las posibilidades sintéticas de la dimetilhidrazona del formaldehído, como una alternativa a los equivalentes sintéticos del anión formilo anteriormente comentados, que podría superar algunos de los inconvenientes que éstos presentan. Este nuevo procedimiento de formilación está basado en una secuencia sintética con dos etapas clave que se llevan a cabo con gran eficiencia:

- 1) Adición de Michael de la dimetilhidrazona del formaldehído (DMHF) a nitroolefinas y cetonas  $\alpha, \beta$ -insaturadas.
- 2) Liberación de la función carbonílica mediante ozonólisis de los correspondientes aductos.

Las ventajas de la DMHF son fundamentalmente que:

- i) puede ser preparada fácil y económicamente
- ii) puede ser almacenada con facilidad y sin requerir cuidados especiales
- iii) es un reactivo neutro que, operando en condiciones suaves, resulta ser un nucleófilo de gran eficiencia química frente a los sustratos estudiados, siendo compatible con una amplia variedad de grupos funcionales
- iv) puede regenerar el grupo formilo de manera fácil y efectiva bajo condiciones que no afectan a una gran variedad de grupos funcionales ni a centros quirales presentes en los sustratos
- v) el reactivo en exceso puede eliminarse fácilmente de la mezcla de reacción una vez finalizado el proceso por simple evaporación, lo

que simplifica notablemente el aislamiento del producto final.

Los resultados obtenidos se comentan en los siguientes apartados de esta Memoria.

### **III.1. Reacciones de adición de Michael de la dimetilhidrazona del formaldehído a nitroolefinas.**

#### **III.1.1. Introducción.**

Las nitroolefinas son compuestos muy versátiles<sup>44</sup> que han encontrado un amplio uso en síntesis orgánica como consecuencia fundamentalmente de dos factores:

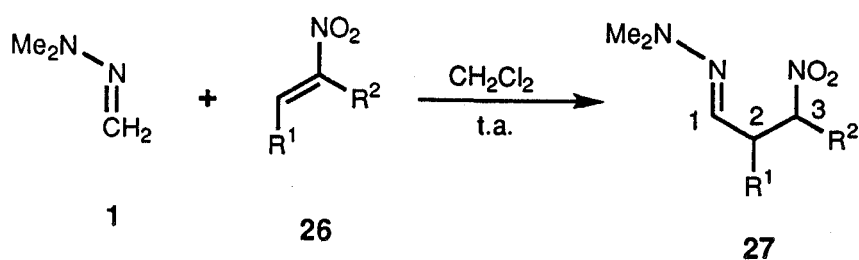
- 1) El poderoso efecto atractor de electrones del grupo nitro, del que deriva la excelente capacidad de las nitroolefinas para formar enlaces carbono-carbono. Estos alquenos deficientes en electrones sufren reacciones de adición con nucleófilos muy diversos, así como reacciones de adición radicalaria. Adicionalmente, resultan ser efectivos dienófilos en reacciones de Diels-Alder.
- 2) El grupo nitro es particularmente versátil en síntesis, ya que puede ser fácilmente transformado en una gran variedad de funciones orgánicas. Puede ser reemplazado por hidrógeno en un proceso de denitración o convertido en carbonilo mediante una reacción tipo Nef. Adicionalmente, los grupos nitro primarios pueden deshidratarse para producir óxidos de nitrilo u oxidarse para dar ácidos carboxílicos. Finalmente, la reducción del grupo nitro puede producir nitroso compuestos, oximas, nitrilos, hidroxilaminas o

aminas.

Esta potencialidad sintética de las nitroolefinas ha sido objeto de un amplio estudio en nuestro Departamento, centrado fundamentalmente en las adiciones de tipo Michael de compuestos metilénicos activos (ésteres 3-aminocrotónicos,<sup>45</sup> compuestos dicarbonílicos cíclicos y acíclicos<sup>45</sup>, nitrocompuestos<sup>46</sup> e hidrazonas<sup>47</sup>) que dan lugar a diversos sistemas heterocíclicos. Estos resultados han encontrado amplia aplicación en el campo de los carbohidratos, y muy especialmente en la síntesis de C-alditolil y C-glicosil heterociclos, a partir de nitroolefinas de azúcares.

Los precedentes más destacables de adiciones de equivalentes de formilo a nitroalquenos consisten en adiciones conjugadas del 2-litio-1,3-ditiano (2).<sup>48,49</sup> La adición a nitroolefinas de azúcares origina los correspondientes productos de adición 1,4 con rendimientos pobres y baja estereoselectividad.<sup>49</sup> Por otra parte, se encuentra descrita la adición de 2 a nitroolefinas simples en presencia de DDB como cosolvente quiral,<sup>48d</sup> en las que los aductos 1,4 se obtienen con rendimientos moderados, observándose igualmente una cierta diferenciación entre las dos caras del sistema  $\pi$ .

### III.1.2. Adición de la dimetilhidrazona del formaldehído a nitroolefinas.

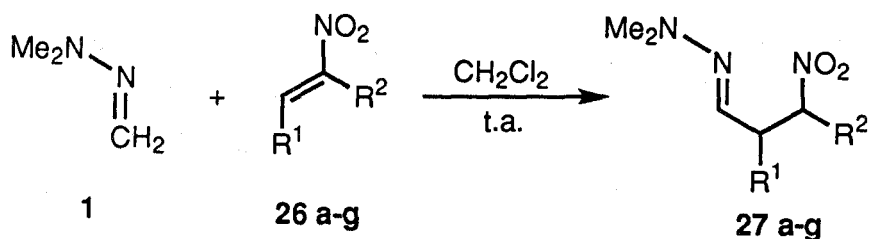


Esquema 5



En el curso de nuestra investigación hemos encontrado que la DMHF (1) se adiciona a nitroolefinas originando los correspondientes aductos de Michael. La reacción tiene lugar en diclorometano a temperatura ambiente sin necesidad de base o catalizador, y las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas **27**<sup>†</sup> se aislan con elevados rendimientos (Tablas 1 y 2). Las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas son moléculas polifuncionales de gran interés, ya que poseen dos grupos carbonilo diferentemente enmascarados que podrían ser transformados de diferentes maneras y en diferentes etapas de una secuencia sintética.

### III.1.2.1. Reacción de la DMHF con nitroolefinas simples.



$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{}^i\text{Pr}, \text{Ph}, p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Me}, p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}$  y  $\text{R}^1\text{-R}^2 = \text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-}$

Esquema 6

<sup>†</sup> Por simplicidad se ha considerado a lo largo del texto la numeración indicada en el Esquema 5, en la que el nuevo centro quiral formado se denomina como C-2.

Las condiciones de reacción se han puesto a punto utilizando nitroolefinas sencillas alifáticas y aromáticas. De los resultados de rendimientos y tiempos de reacción recogidos en la Tabla 1 se deduce que las nitroolefinas alifáticas presentan la mayor reactividad, originando los aductos con los mejores rendimientos.

En el caso de las nitroolefinas aromáticas los resultados se encuentran influidos por la sustitución en el anillo. Los correspondientes a la nitroolefina **26d** con el sustituyente *p*-tolilo son similares a los que se obtienen con el  $\beta$ -nitroestireno (**26c**). Sin embargo, la nitroolefina **26e** *p*-metoxi sustituida presenta un tiempo de reacción más largo y el rendimiento es más bajo. Esto puede explicarse considerando que su carácter "push-pull" la hace menos electrofílica.

Por otra parte, en la reacción de la DMHF (**1**) con el  $\beta$ -nitroestireno (**26c**) se aisló el derivado **29c** como producto minoritario. Su formación puede explicarse considerando una transposición carbaniónica por ataque nucleofílico del carbanión intermedio a la posición vecina. El grupo arilo que migra interacciona con el centro carbaniónico a través de su sistema  $\pi$ , siendo probable un estado de transición o un intermedio del tipo **28c**.

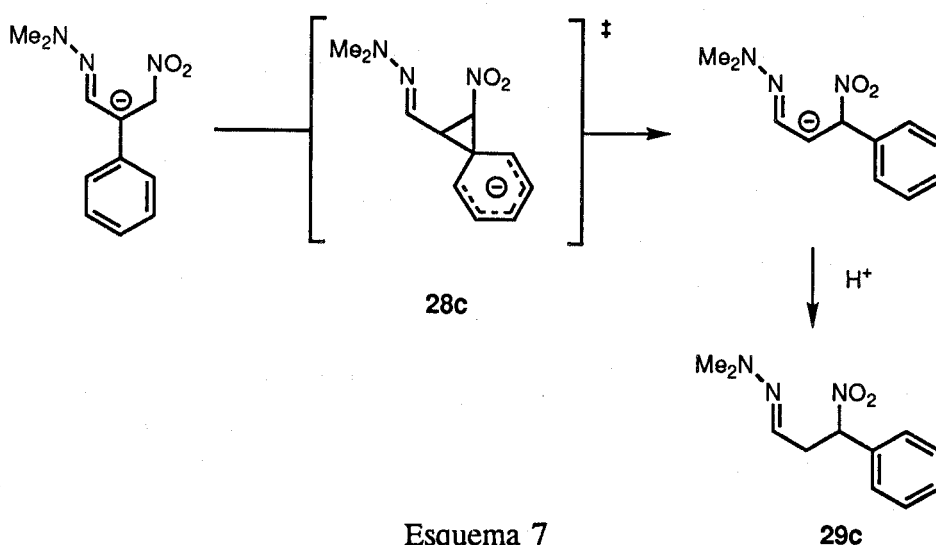


Tabla 1. Síntesis de las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas 27a-27g.

Compuesto 26,27	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Tiempo de reacción	Rend. de 27 (%) <sup>a</sup>	R.e. <sup>d</sup>
a	Me	H	15 min	90 <sup>b</sup>	
b	<sup>i</sup> Pr	H	8 h	92 <sup>b</sup>	
c	Ph	H	24 h	75 <sup>c</sup>	
d	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	18 h	70 <sup>c</sup>	
e	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	H	4 d	40 <sup>c</sup>	
f	Ph	Me	48 h	80 <sup>c</sup>	63/37 <sup>e</sup>
g	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		30 h	80 <sup>c</sup>	f

a) Del producto aislado puro. b) Por destilación fraccionada. c) Aislado mediante cromatografía en columna. d) Relación de estereoisómeros. e) De los isómeros puros *eritro* y *treo*. f) Solo el isómero *trans* aislado.

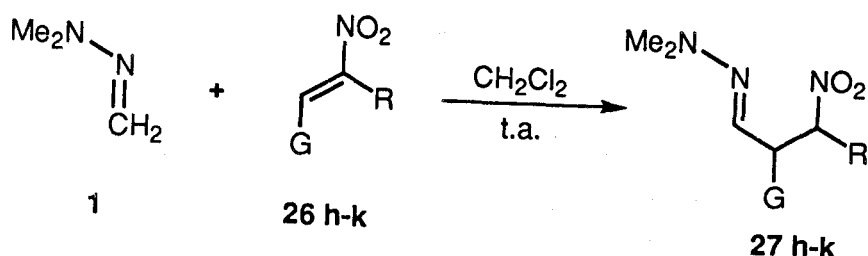
En el caso de la reacción con el 1-fenil-2-nitropropeno (26f), la creación de dos nuevos centros quirales conlleva la formación de los dos pares de enantiómeros posibles, que se aíslan en proporción 1.7:1.<sup>†</sup>

Por último, cabe comentar que en el caso de la reacción con el 1-

<sup>†</sup> La configuración de los centros quirales no ha sido determinada por lo que las asignaciones son intercambiables.

nitrociclohexeno (**26g**), solo se detecta la formación del producto *trans*, que se aísla con buen rendimiento.

### III.1.2.2. Adición de la DMHF a nitroolefinas de azúcares.



Comp.	<b>h</b>	<b>i</b>	<b>j</b>	<b>k</b>
G:				
R:	H	H	H	Et

Esquema 8

Una impresionante variedad de carbohidratos han sido sintetizados en los últimos años usando nitroazúcares como intermedios.<sup>50</sup> Aproximaciones sintéticas basadas en carbohidratos han proporcionado un fácil acceso a azúcares ramificados, azúcares de cadena larga y azúcares insaturados o diversamente funcionalizados.

Una de las reacciones más útiles de las nitroolefinas de azúcares es la adición de Michael, que permite la introducción de una gran variedad de

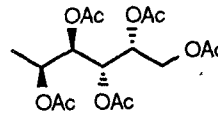
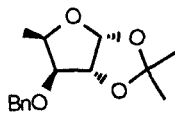
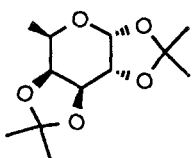
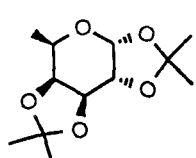
nucleófilos en la posición  $\beta$  al grupo nitro.<sup>50</sup> Teniendo en cuenta los precedentes de la literatura y la amplia experiencia del equipo investigador en la química de estos compuestos,<sup>45-47</sup> hemos investigado su reactividad frente a DMHF. En estas reacciones resulta de especial interés el posible control asimétrico que la presencia del centro quiral en posición  $\alpha$  de la nitroolefina puede ejercer en la formación del nuevo centro quiral del aducto.

Los resultados obtenidos en las reacciones de adición de la DMHF a las nitroolefinas de azúcares **26h-26k** en cuanto a rendimientos, tiempos de reacción y estereoselectividad se recogen en la Tabla 2.

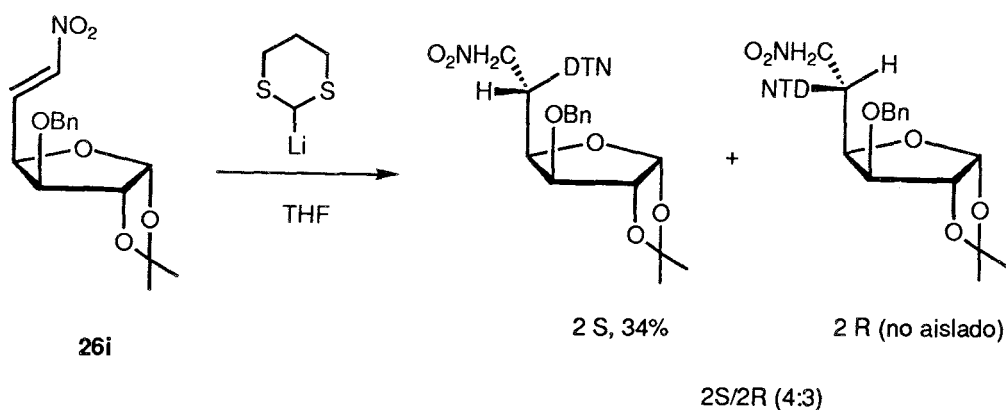
La reacción tiene lugar en condiciones muy suaves, y utilizando 3 equivalentes de la DMHF se obtienen las correspondientes  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas **27h-27k** con altos rendimientos y con altos niveles de diastereoselectividad. En todos los casos la purificación mediante cromatografía en columna permite la separación de los diastereoisómeros formados, que se aíslan con los rendimientos también indicados en la Tabla 2.

Es interesante destacar los inferiores rendimientos y estereoselectividades descritos en la literatura para la adición del 2-litio-1,3-ditiano a la 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropilidén-6-nitro- $\alpha$ -D-xilo-hex-5-enofuranosa (**26i**)(Esquema 9) y otras nitroolefinas de estructura relacionada.<sup>51</sup>

Tabla 2. Síntesis de las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas 27h-27k.

G	R	Tiempo de reacción	Producto 27, Rendimiento (%) <sup>a</sup>	R.e. <sup>b</sup>	Rendimiento del epímero puro en C-2 (%)
	H	6 h	27h, 95	78/22	(R)-27h, 61 (S)-27h, 17
	H	2h 30min	27i, 90	82/18	(R)-27i, 73 (S)-27i, 15
	H	3h 30 min	27j, 92	75/25	(R)-27j, 56 (S)-27j, 17
	Et	19 h	27k, 84	48/43/9	(R,R <sup>c</sup> )+(R,S <sup>c</sup> )-27k, 62 (S,R <sup>c</sup> )-27k, 6

a) Rendimiento del producto puro aislado. b) Relación de estereoisómeros determinado por  $^1\text{H}$ -RMN en el bruto de reacción. c) La configuración de este centro quiral no ha sido determinada.



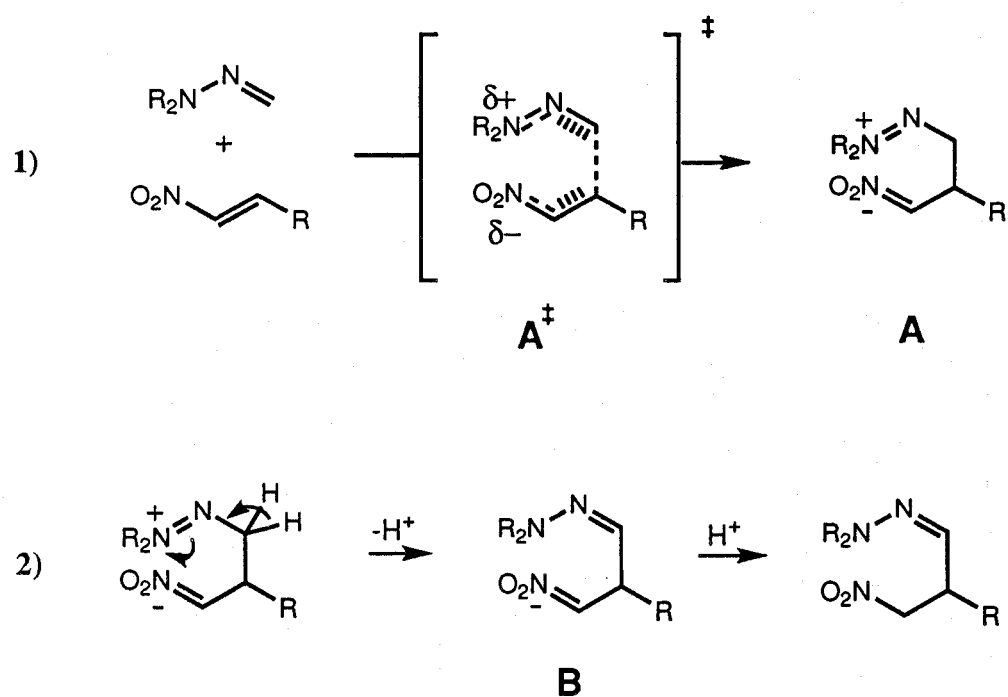
Esquema 9

La reacción con la 6,7-didesoxi-7-etil-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden-7-nitro- $\alpha$ -D-galacto-hept-6-enopiranososa (**26k**), la menos reactiva de todas las ensayadas, requiere la adición de 8 equivalentes de la DMHF, recuperándose un 14% de nitroolefina sin reaccionar. En este caso, al estar involucrada en el proceso la formación de dos nuevos centros quirales, se obtiene una mezcla de 3 de los 4 diastereoisómeros posibles en proporción 48/43/9. La diastereoselectividad facial inducida por el carbono quiral contiguo del anillo de azúcar, ( $R,R^{**}$ )+( $R,S^{**}$ )/( $S,R^{**}$ ), resulta ser 91/9. La cromatografía en columna de esta mezcla proporciona **26k** con un rendimiento global del 84%, pudiéndose aislar el diastereoisómero minoritario ( $S,R^{**}$ )-**27k** (6%) y la mezcla de los diastereoisómeros mayoritarios ( $R,R^{**}$ ) y ( $R,S^{**}$ )-**27k** (62%), en proporción 40/60.

<sup>\*\*</sup> La configuración absoluta de este centro quiral no ha sido determinada.

Las asignaciones configuracionales recogidas en la Tabla 2 se discutirán en el Apartado III.1.5. de esta Memoria.

### III.1.2.3. Mecanismo de la reacción.



Esquema 10

Las posibilidades mecánicas para la reacción que nos ocupa parecen bastante limitadas, restringiéndose fundamentalmente a la discusión sobre la posible geometría del estado de transición.

Aunque no se dispone de pruebas definitivas, los resultados



obtenidos en este estudio sugieren que un estado de transición de "tipo cíclico" es mucho más probable. Los indicios son los siguientes:

a) La alta diastereoselectividad observada en las adiciones a nitroolefinas derivadas de azúcares, que son muy superiores a las observadas para las adiciones Michael de otros nucleófilos que, como el 2-litio-1,3-ditiano (**2**), presentan un mayor impedimento estérico.

b) La ausencia de productos de polimerización del nitroalqueno, que indica una estabilización efectiva del nitronato intermedio A debido a interacciones electrostáticas favorables. Si además admitimos que dicho intermedio debe poseer una energía relativamente elevada como consecuencia de la separación de cargas, estaremos en condiciones de aplicar el postulado de Hammond. Ello nos lleva en este caso a deducir que la geometría del estado de transición A\* debe ser muy parecida a la del intermedio A, y que las cargas deben encontrarse en un estado avanzado de desarrollo e interactuar de forma similar.

c) Experimentos realizados con posterioridad a esta Tesis muestran que las reacciones de hidrazonas quirales del formaldehído derivadas de la (*S*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina (SAMP) con nitroalquenos simples proceden con muy altas diastereoselectividades (e.d. >95%). Dada la distancia existente entre el centro inductor de quiralidad y el nuevo centro quiral originado, resulta muy difícil explicar tan altas estereoselectividades si no se admite la existencia de un estado de transición "tipo cíclico" que, siendo mucho más rígido, da lugar a mayores diferencias energéticas entre los posibles diastereoisómeros.

Cabe por último señalar que la existencia de un nitronato intermedio del tipo B explica la formación del subproducto de trasposición **29c** aislado en el caso de la nitroolefina aromática **26c** (ver Apartado III.1.2.1.).

### III.1.2.4. Estudio de la influencia del disolvente.

Teniendo en cuenta la probable existencia de intermedios cargados en el curso de la reacción de adición, nos ha parecido adecuado llevar a cabo un estudio de la influencia que el cambio de disolvente pudiera ejercer en los rendimientos y estereoselectividades observables. Este estudio se ha llevado a cabo en la reacción de adición de la DMHF al 6,7-didesoxi-1,2,3,4,5-penta-*O*-acetil-7-nitro-*D*-galacto-hept-6-eno (26h), cuya reactividad moderada debe permitir la mejor observación de las posibles modificaciones producidas. Los resultados obtenidos utilizando diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, tolueno, isopropanol y metanol-agua 1:1 para distintos tiempos de reacción se recogen comparativamente en la Tabla 3. Estos resultados se han obtenido del análisis mediante espectroscopía de <sup>1</sup>H-RMN de alícuotas de la mezcla de reacción a los tiempos indicados.

Tabla 3. Estudio de la influencia del disolvente.

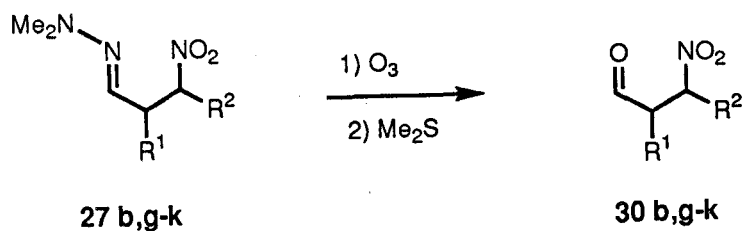
Disolventes	% de Conversión (Estereoselectividad)			
	Tiempo	6h	4d	10d
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	100	(78/22)	-	-
DMF	100	(77/23)	-	-
CH <sub>3</sub> CN	100	(75/25)	-	-
THF	< 10	(80/20)	88 (74/26)	100 (74/26)
Tolueno	< 10	(76/24)	45 (73/27)	46 (73/27)
Isopropanol	< 10	(81/19)	25 (88/12)	64 (88/12)
MeOH-H <sub>2</sub> O 1:1	< 20	(86/14)	50 (92/8)	-

Los resultados obtenidos en diclorometano, dimetilformamida y acetonitrilo muestra sólo pequeñas variaciones en estereoselectividad, y prácticamente igual reactividad, observándose en todos los casos el total consumo de la nitroolefina de partida al cabo de 6 h. Sin embargo la reacción en los restantes disolventes es mucho más lenta, recuperándose una gran proporción de **26h** tras dejar evolucionar la reacción durante 10 días. En el ensayo con metanol-agua, tiempos de reacción de este orden llevan a la descomposición de la mezcla de reacción.

En cuanto a la estereoselectividad, son de destacar los resultados obtenidos en metanol-agua (92/8, 50% conversión) e isopropanol (88/12, 64% conversión). Entre los disolventes en los que la reactividad es óptima (100%) la mayor estereoselectividad corresponde al diclorometano (78/22), muy próxima a la observada en DMF (77/23) y sólo algo superior a la del acetonitrilo (75/25).

Por último, los intentos de llevar a cabo la reacción en condiciones extremadamente anhidras ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , super seco y atmósfera de argón), que pudieran favorecer una transferencia protónica intramolecular y el aumento de estereoselectividad del proceso, no condujeron a una mejora de los resultados.

### III.1.3. Desprotección de $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas mediante ozonólisis. Síntesis de $\beta$ -nitroaldehídos.



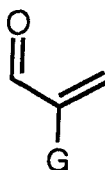
Comp.	b	g	h	i	j	k
R <sup>1</sup> :	iPr					
		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>				
R <sup>2</sup> :	H		H	H	H	Et

Esquema 11

Como ya hemos comentado, las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas son moléculas polifuncionales de interés, que podrían servir de intermedios para la síntesis de compuestos bioactivos de estructura más compleja mediante la desprotección adecuada de los dos grupos carbonilos diferentemente enmascarados presentes en las mismas. Nuestro principal interés se ha fijado en la desprotección selectiva del grupo dimetilhidrazona y liberación de la función carbonílica. Para llevar a cabo esta transformación se encuentran descritos numerosos métodos en la literatura<sup>51</sup>. En nuestro caso, los intentos de desprotección utilizando acetato de cobre, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N, NaIO<sub>4</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> no dieron resultados satisfactorios. Sin embargo, la desprotección mediante ozonólisis<sup>11,52</sup> permite la obtención de los correspondientes  $\beta$ -nitroaldehídos **30** con buenos rendimientos y sin epimerización.

El procedimiento experimental habitual, es decir, paso de ozono a través de una disolución del aducto en diclorometano enfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  hasta color azul seguida de "quenching" con DMS, permite obtener los  $\beta$ -nitroaldehídos **30b** y **30g**, que se aislan con rendimientos del 82% y 80% respectivamente.

Los intentos de desprotección de las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas **27h-27k** mediante el procedimiento anteriormente descrito originan rendimientos bajos o moderados de los correspondientes  $\beta$ -nitroaldehídos **30h-30k**, principalmente debido a la formación de compuestos del tipo **31**, originados por la posterior pérdida de ácido nitroso.

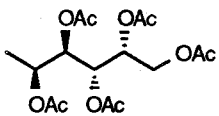
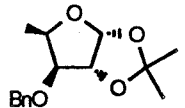
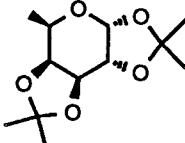
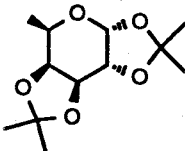
**31**

Este inconveniente ha sido subsanado utilizando el generador de ozono a baja potencia y evitando el exceso de ozono al parecer causante de la reacción no deseada. Mediante este procedimiento se ha llevado a cabo la desprotección de las hidrazonas **27h-27k** con los resultados que se recogen en la Tabla 4.

El análisis de los espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN muestra que los  $\beta$ -nitroaldehídos **30h-k** son diastereoisoméricamente puros, y por tanto que no existe racemización durante el proceso de ozonólisis.

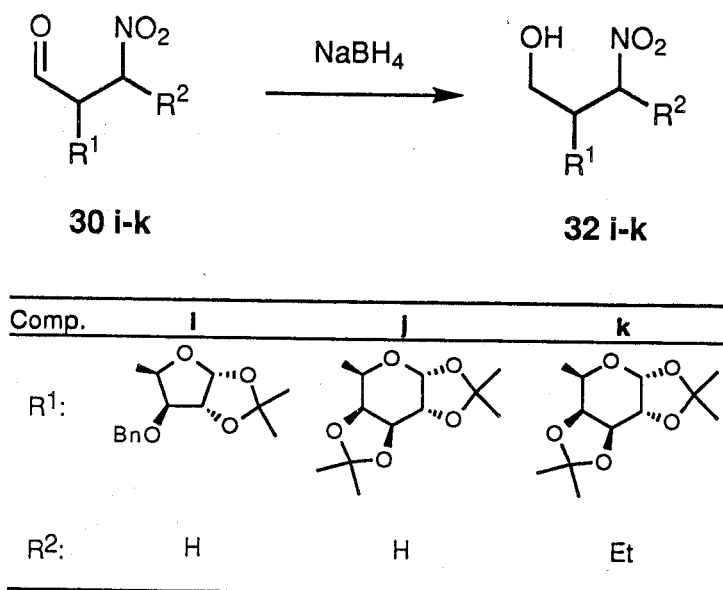
En los casos de los  $\beta$ -nitroaldehídos **30i-30j**, aunque la pureza de los productos aislados tras los lavados de la fase orgánica con NaCl y agua y evaporación del disolvente resulta ser  $>95\%$  (RMN), los intentos de

Tabla 4. Síntesis de los  $\beta$ -nitroaldehídos 30,  $\beta$ -nitroalcoholes 32 y  $\beta$ -nitronitrilos 33.

G	R	Compuesto 27	Rendimiento de 30 (%) <sup>a</sup>	Rendimiento de 32 (%) <sup>a</sup>	Rendimiento de 33 (%) <sup>a</sup>
	H	( <i>R</i> )-27h	( <i>S</i> )-30h, 90	-	( <i>R</i> )-33h, 90
		( <i>S</i> )-27h	( <i>R</i> )-30h, 85	-	( <i>S</i> )-33h, 92
	H	( <i>R</i> )-27i	( <i>S</i> )-30i, 98	( <i>R</i> )-32i, 78	( <i>R</i> )-33i, 92
		( <i>S</i> )-27i	( <i>R</i> )-30i, 99	( <i>S</i> )-32i, 68	( <i>S</i> )-33i, 93
	H	( <i>R</i> )-27j	( <i>S</i> )-30j, 99	( <i>R</i> )-32j, 76	( <i>R</i> )-33j, 87
		( <i>S</i> )-27j	( <i>R</i> )-30j, 99	( <i>S</i> )-32j, 70	( <i>S</i> )-33j, 89
	Et	( <i>R</i> )-27k	( <i>S</i> )-30k, 95	( <i>R</i> )-32k, 88	-
		( <i>S</i> )-27k	( <i>R</i> )-30k, 99	( <i>S</i> )-32k, 88	-

a) Del producto puro aislado

purificación mediante cromatografía sobre sílica-gel o alúmina llevan a la descomposición parcial de los mismos. La caracterización de estos aldehídos se ha llevado a cabo a través de sus correspondientes  $\beta$ -nitroalcoholes **32** obtenidos por reducción con  $\text{NaBH}_4$  en metanol-agua 6:1, mezcla en la que se minimiza la posible epimerización de centros quirales (Esquema 12). La reducción es inmediata, concentrándose a sequedad la mezcla de reacción una vez finalizada. El residuo resultante se redissuelve en diclorometano y se lava con agua. Las fases acuosas se vuelven a lavar con diclorometano para minimizar las pérdidas debidas a la apreciable solubilidad del  $\beta$ -nitroalcohol en agua, confirmada por la detección de la presencia del mismo en la fase acuosa mediante c.c.f.. La concentración de las fases orgánicas y purificación cromatográfica permiten el aislamiento de los  $\beta$ -nitroalcoholes **32i-k** con rendimientos de moderados a buenos (50-88%), (Tabla 4) lo que es atribuible a los problemas de solubilidad anteriormente comentados.



Esquema 12

Con objeto de subsanar este problema, en el caso del  $\beta$ -nitroaldehído (*S*)-**30j**, al que correspondían los resultados menos favorables, la reducción se ha llevado mediante una modificación del procedimiento anterior que consiste en que una vez finalizada la reacción la disolución resultante se trata con Amberlita IR-120 ( $H^+$ ). Se filtra la resina y se concentra a sequedad. El residuo resultante se redissuelve en metanol y se vuelve a concentrar a sequedad. Esta etapa se repite varias veces y finalmente, se purifica mediante cromatografía en columna. De esta forma se consigue obtener (*R*)-**32j** con un rendimiento del 76%.

#### III.1.4. Desprotección de *N,N*-dimetilhidrazonas por oxidación con MMPP. Síntesis de nitrilos.

La versatilidad y utilidad de las *N,N*-dialquilhidrazonas como intermedios en síntesis orgánica ha provocado un gran interés en la investigación de métodos suaves de transformación y rotura del grupo dimetilhidrazona. Una vez puesto a punto el método que permite obtener los  $\beta$ -nitroaldehídos a partir de las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas, adicionalmente hemos desarrollado un nuevo método de síntesis de los correspondientes nitrilos a partir de dichas hidrazonas por reacción con monoperoxifalato de magnesio (MMPP).

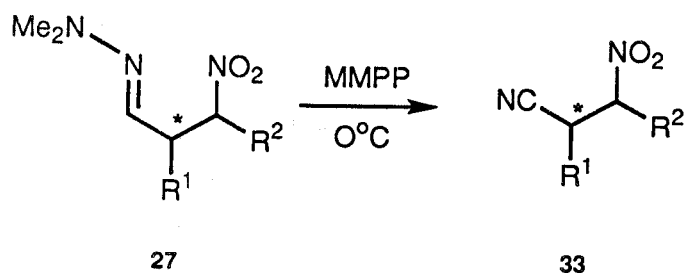
Se encuentran descritos en la literatura varios métodos para llevar a cabo esta transformación:<sup>53</sup> la síntesis en 2 pasos vía sales de *N,N,N*-trimetilhidrazonio,<sup>53a</sup> la conversión directa en medio hiperbásico<sup>53b</sup> y la transformación oxidativa usando peróxido de hidrógeno<sup>53c</sup> o ácido 3-cloroperbenzoico.<sup>53d</sup> El nuevo procedimiento que hemos desarrollado presenta la ventaja de proporcionar mejores rendimientos bajo condiciones



más suaves, siendo adecuado para la preparación de nitrilos alifáticos funcionalizados, que no son accesibles por otros procedimientos.

El MMPP es un reactivo asequible, muy estable a temperatura ambiente y capaz de oxidar a una gran variedad de compuestos en condiciones muy suaves. Los sustratos ensayados incluyen alquenos, cetonas, sulfuros, sulfóxidos, piridina y *p*-tolilpentafluorosilicato dipotásico.<sup>54</sup> Recientemente, se ha descrito que las *N,N*-dimetilhidrazonas procedentes de cetonas por reacción con MMPP experimentan una rotura oxidativa originando las correspondientes cetonas.<sup>55</sup>

#### III.1.4.1. Transformación de $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas en $\beta$ -nitronitrilos.



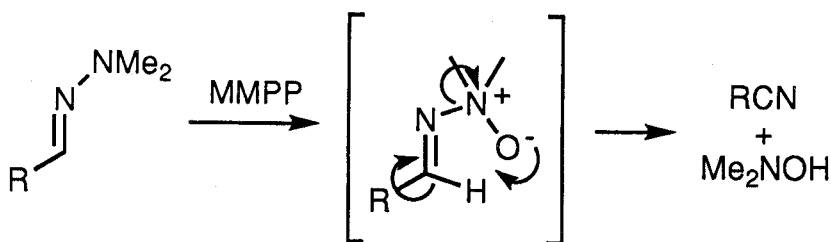
Esquema 13

En nuestra investigación hemos encontrado que el tratamiento de las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas **27** con monoperóxifalato de magnesio hexahidrato (MMPP) origina la inesperada formación de los cianoderivados **33** (Esquema 12) con excelentes rendimientos. Este resultado permite afirmar que *la dimetilhidrazona del formaldehído puede considerarse como un*

*nuevo y efectivo equivalente sintético del anión cianuro a través de la secuencia a) adición de Michael a nitroolefinas y b) oxidación con MMPP.*

El procedimiento experimental es muy simple. Consiste en añadir una disolución de la  $\beta$ -nitrodimetilhidrazona en metanol, gota a gota y con buena agitación, sobre una suspensión de MMPP (2.5 eq) en metanol. No es conveniente invertir el orden de adición en la oxidación con MMPP, pues ensayos realizados añadiendo el MMPP sobre una disolución de las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas (*R*)-27j y (*S*)-27j, dieron lugar a rendimientos notablemente inferiores. La reacción se completa en un breve espacio de tiempo ( $\approx 5$  min). Se añade diclorometano y agua, se separa la fase clorofórmica y se lava con disolución saturada de cloruro sódico y agua. La concentración a sequedad de la fase orgánica proporciona el correspondiente nitrilo con rendimientos casi cuantitativos. Siguiendo este procedimiento se han sintetizado el nitrilo 33c ( $R^1$ : Ph,  $R^2$ : H) con un rendimiento del 90% y los nitrilos 33h-33j, con los resultados que se recogen en la Tabla 4.

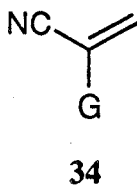
La detección de *N,N*-dimetilhidroxilamina en el medio de reacción apoya un mecanismo de eliminación tipo-Cope (Esquema 14) para explicar la formación de los nitrilos 33. Esta clase de procesos no son posibles en hidrazonas derivadas de cetonas, lo que explica los diferentes resultados obtenidos para estos compuestos.<sup>55</sup>



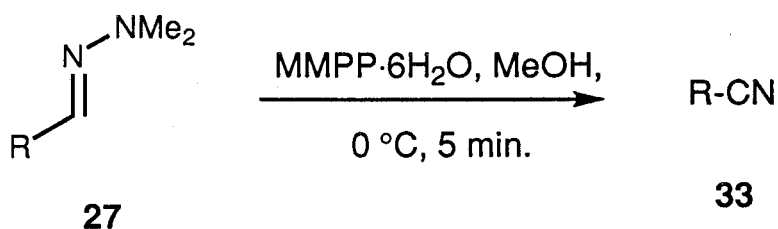
Esquema 14

El proceso presenta además la ventaja de transcurrir sin racemización, como se demuestra mediante el análisis de los espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN de los nitrilos **33h-33j**, que indican que son diastereoisoméricamente puros.

Finalmente, es de señalar que los intentos de purificación de (*R*)-**27h** y (*S*)-**27h** mediante cromatografía en columna provocan una parcial eliminación de los mismos, obteniéndose un subproducto del tipo **34** procedente de la pérdida de ácido nitroso. Experimentos adicionales permiten afirmar que la formación de este producto se encuentra igualmente catalizada por la presencia de bases.



#### III.1.4.2. Transformación de *N,N*-dimetilhidrazonas sencillas en nitrilos.



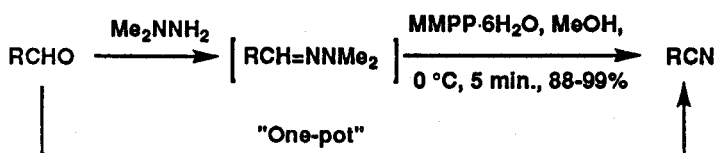
Esquema 15

Con objeto de demostrar la generalidad del método se ha estudiado la reacción de las hidrazonas **27i-27v**, preparadas siguiendo procedimientos

descritos en la literatura ligeramente modificados (ver apartado IV.1.3. de la Parte Experimental), con MMPP. Se obtienen de esta manera los nitrilos **33l-33v** con los rendimientos que se recogen en la Tabla 5. Los resultados son excelentes tanto para nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados (**33t**), alifáticos (**33u**), aromáticos (**33l-33q**) y heterocíclicos (**33r-33s**).

Es interesante destacar que la transformación de la hidrazona derivada del cinamaldehído **33t** y la ya comentada de los derivados de azúcares **33h-33j** (Apartado III.1.4.1.) demuestran la selectividad del método.

### III.1.4.3. Conversión "one-pot" de aldehídos a nitrilos.

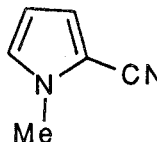
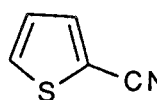
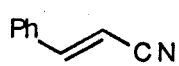
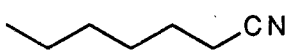
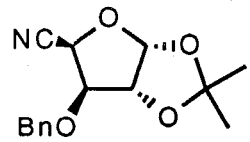


Esquema 16

Adicionalmente, en nuestra investigación hemos encontrado que el método anteriormente descrito proporciona una ruta "one-pot" adecuada para la transformación de aldehídos en nitrilos a través de las correspondientes *N,N*-dimetilhidrazonas, no siendo necesario el aislamiento de estos intermedios.

Los métodos de obtención de nitrilos a partir de aldehídos descritos en la literatura se basan normalmente en la deshidratación de las correspondientes aldoximas usando reactivos clásicos<sup>56</sup> o nuevos reactivos más suaves.<sup>57</sup> Varios procedimientos, más o menos adecuados para la

Tabla 5. Síntesis de nitrilos 33l-33v.

Compuesto 27	Producto 33	Método <sup>a</sup>	Rend. de 33(%) <sup>b</sup>
l	PhCN	A	93
m	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN	A	97
n	2,4,6-Me <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> CN	A	98
o	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN	A <sup>c</sup>	91
p	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN	A	90
q	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN	A	93
r		A	93
s		A	88
t		A	99
u		B	80
		A	90
v		B	84 <sup>d</sup>
		A	99 <sup>d</sup>

a) Método A: Transformación de *N,N*-dimetilhidrazonas 27 en nitrilos 33. Método B: Transformación "One-pot" de aldehídos en nitrilos. b) Rendimiento aislado. c) La correspondiente hidrazona 27o no es soluble en MeOH. La reacción se lleva a cabo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 1:1.

conversión de aldehídos en nitrilos sin aislar los intermedios nitrogenados se encuentran descritos.<sup>58</sup>

Este nuevo procedimiento "one-pot" para la conversión de un aldehído a un nitrilo *vía* la hidrazona (a menudo empleada para su purificación), tiene las siguientes ventajas:

- 1) Los reactivos (dimetilhidrazina y monoperoxifalato de magnesio hexahidrato) no son caros y son adecuados para usarse tanto en pequeña como en gran escala.
- 2) Su uso es bastante simple sin necesidad de ningún cuidado especial.
- 3) Tiempos de reacción cortos y condiciones suaves, como la baja temperatura y la no utilización de medios básicos, permiten la síntesis de nitrilos relativamente inestables.
- 4) Después de un procesado de la reacción bastante simple, se aislan con muy buenos rendimientos nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados, alifáticos simples y funcionalizados, aromáticos y heterocíclicos, sin racemización del centro quiral adyacente.

El procedimiento experimental consiste en agitar a temperatura ambiente una mezcla del aldehído y la dimetilhidrazina en metanol hasta que termina la reacción. En este momento, se añade esta mezcla gota a gota a una suspensión de MMPP en metanol a 0°C. Una vez terminada la oxidación, se añade a la mezcla de reacción diclorometano y agua. Se separa la fase orgánica y se lava con disolución saturada de cloruro sódico y agua. La concentración a sequedad de la fase orgánica proporciona el nitrilo correspondiente con pureza >95%.

Siguiendo este procedimiento, se han obtenido los nitrilos 33t-33v con altos rendimientos, recogidos en la Tabla 6.

Tabla 6. Síntesis "one-pot" de los nitrilos 33t-33v.

Compuesto 33	Eq. MMPP	Tiempo oxidación	Rendimiento (%)
33 t	3	60 min	80
33 u	2.5	inmediata	88
33 v <sup>a,b</sup>	2.5	inmediata	84 <sup>b</sup>

a) La síntesis de la hidrazona de partida 27v se realiza a 50°C. b) Después de cromatografía en columna.

### III.1.5. Estudio del transcurso estereoquímico de la adición de la DMHF a nitroolefinas de azúcares.

La actividad de muchos compuestos de importancia biológica está estrechamente ligada a la configuración de sus centros quirales. De ahí que sea de vital importancia el conocimiento del transcurso estereoquímico de las reacciones que implican la formación de nuevos centros quirales y de la configuración absoluta en los estereoisómeros productos de reacción que pudieran servir de intermedios de utilidad sintética. Los estudios de rayos X y las pruebas químicas que permiten la transformación en derivados de configuración conocida a través de procesos cuyo transcurso estereoquímico esté totalmente establecido, constituyen los argumentos más definitivos, si bien no siempre es posible disponer de ellos.

En nuestro caso, los diversos intentos para obtener cristales a los que realizar estudios de rayos X para la determinación de la configuración

absoluta del centro quiral creado han sido fallidos. En consecuencia, las asignaciones configuracionales recogidas en las Tablas 2 y 4 se han realizado en base a diversos argumentos que se exponen en los siguientes Apartados.

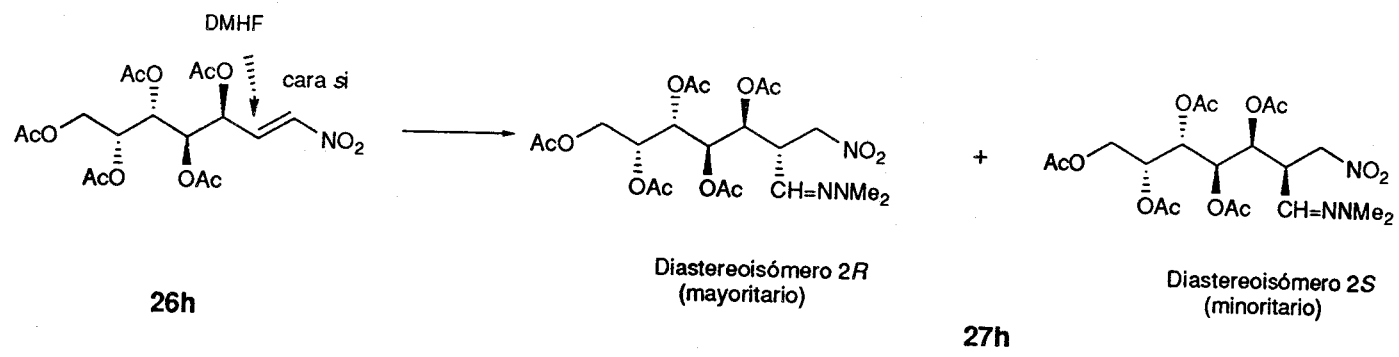
### III.1.5.1. Transcurso estereoquímico de la adición de la DMHF a la 3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-*D*-galacto-1-hepteno (26h).

Existen numerosos precedentes de adiciones de diferentes nucleófilos a nitroolefinas derivadas de azúcares de cadena abierta que contienen un grupo nitrometileno terminal. En estos casos las reacciones resultan ser estereoselectivas, y los isómeros mayoritarios son los esperados según la regla de Cram.<sup>45,50</sup>

Suponiendo un transcurso estereoquímico similar para el caso de la nitroolefina **26h**, se asigna tentativamente la configuración *2R* al aducto mayoritario **27h** y *2S* al aducto minoritario. Este resultado es el que se puede esperar si la nitroolefina, en la conformación que se representa en el Esquema 17, fuese atacada preferentemente por el nucleófilo por la cara *si*, que presenta menor impedimento estérico.

Adicionalmente, se ha confirmado esta hipótesis mediante correlación química. Dado el potencial sintético de los procesos de formilación o cianación desarrollados en esta Tesis Doctoral, se ha acometido más recientemente en nuestro grupo de investigación un estudio paralelo de la versión quiral de este procedimiento, utilizando para ello las hidrazonas del formaldehído derivadas de la (*S*)-1-amino-2-(metoximetil)pirrolidina [SAMPHF, (*S*)-35] y (*R*)-1-amino-2-(metoximetil)pirrolidina [RAMPHF, (*R*)-35]. La reacción de SAMPHF con nitroolefinas simples alifáticas y aromáticas origina los correspondientes aductos con muy buenos rendimientos y excelentes estereoselectividades





Esquema 17

(Esquema 18).<sup>59</sup> La ozonólisis de estos aductos y alternativamente el tratamiento con MMPP ha permitido la síntesis enantioselectiva efectiva ( $ee=90-99\%$ ) de los  $\beta$ -nitronitrilos  $\alpha$ -sustituídos **33** y los correspondientes  $\beta$ -nitroaldehídos **30**.

La configuración absoluta de los productos de estas adiciones ha sido determinada mediante la estructura de rayos X del derivado cristalino **33**,  $R = t\text{-Bu}$  resultando ser *S* para los aductos mayoritarios obtenidos con el SAMPHF [(*S*)-**35**] y *R* para las correspondientes mayoritarias obtenidos con el RAMPHF [(*R*)-**35**]. Para explicar la estereoselectividad observada, se ha propuesto un modelo que, basado en la estabilización electrostática de las cargas en desarrollo en el estado de transición, tiene en cuenta los efectos estéricos derivados de la presencia del grupo metoximetil en el anillo de pirrolidina (Figura 1).

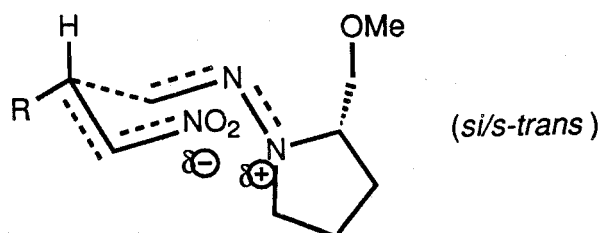
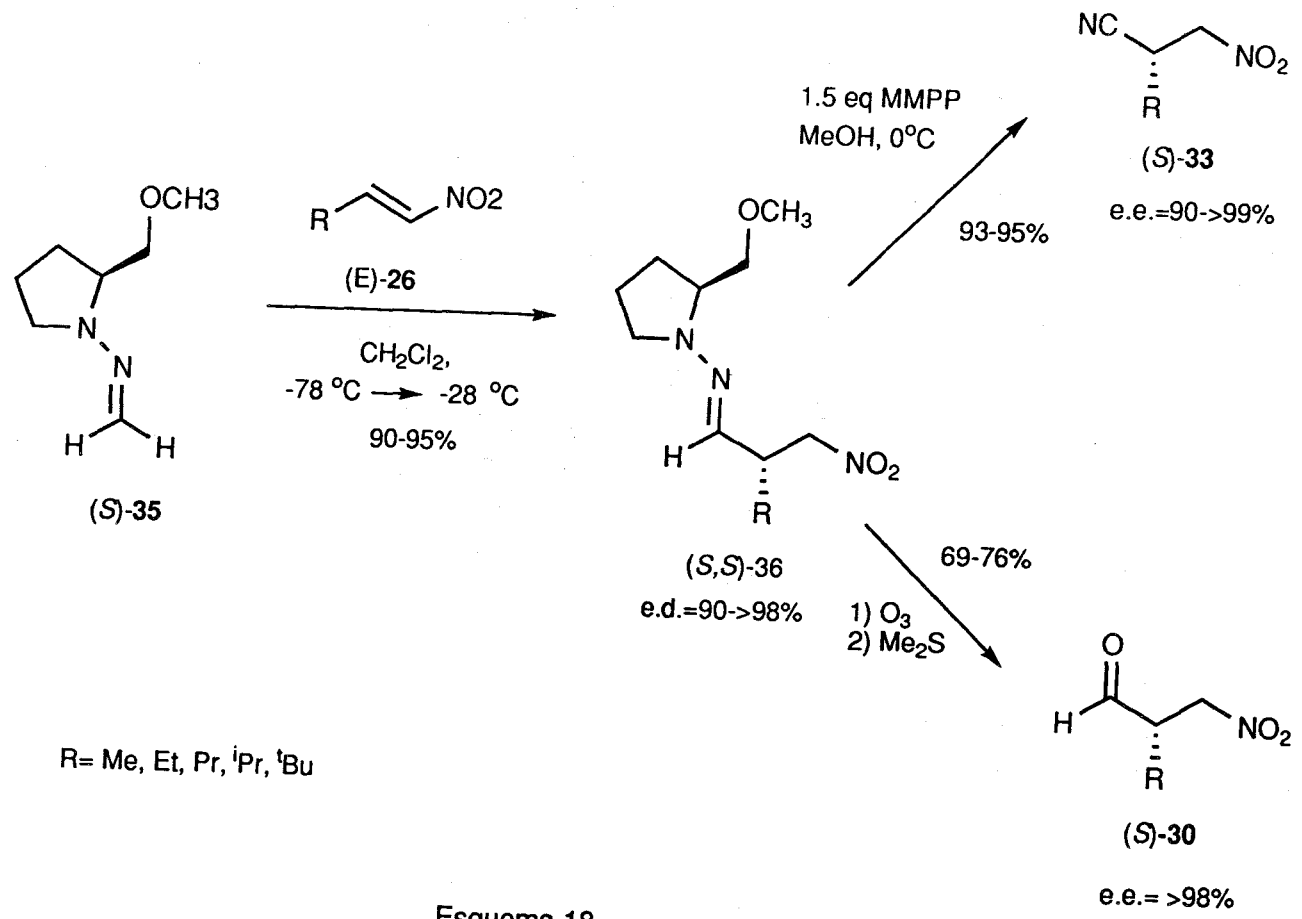


Figura 1



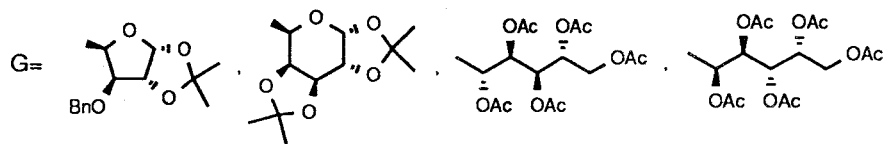
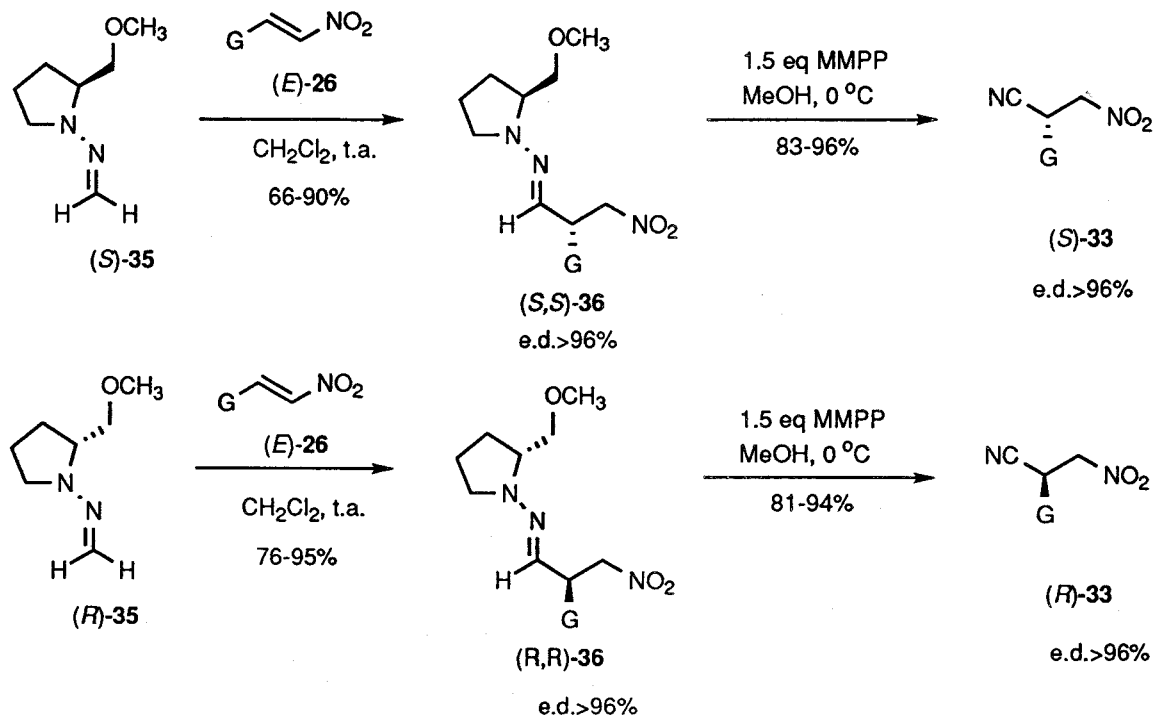
Esquema 18

Adicionalmente, en este estudio paralelo se han llevado a cabo experimentos de doble inducción asimétrica en las adiciones de SAMPHF [(*S*)-35] y RAMPHF [(*R*)-35] a nitroolefinas de azúcares (Esquema 19). Los excesos diastereoméricos varían entre 38-68% para los pares "mismatched", mientras que en los pares "matched" la inducción es prácticamente completa ( $ed \geq 96\%$ ). La ruptura oxidativa con MMPP de los aductos (*S,S*)-36 y (*R,R*)-36 ha permitido la síntesis diastereoselectiva efectiva de ambos epímeros de los correspondientes  $\beta$ -nitronitrilos  $\alpha$ -sustituídos 33 mediante la elección adecuada en cada caso de SAMPHF [(*S*)-35] o RAMPHF [(*R*)-35]. Asumiendo un transcurso estereoquímico similar para las reacciones de la SAMPHF con nitroolefinas simples y con nitroolefinas de azúcares, se han asignado las configuraciones del nuevo centro quiral de los estereoisómeros mayoritarios aislados en estas últimas con un alto grado de fiabilidad.

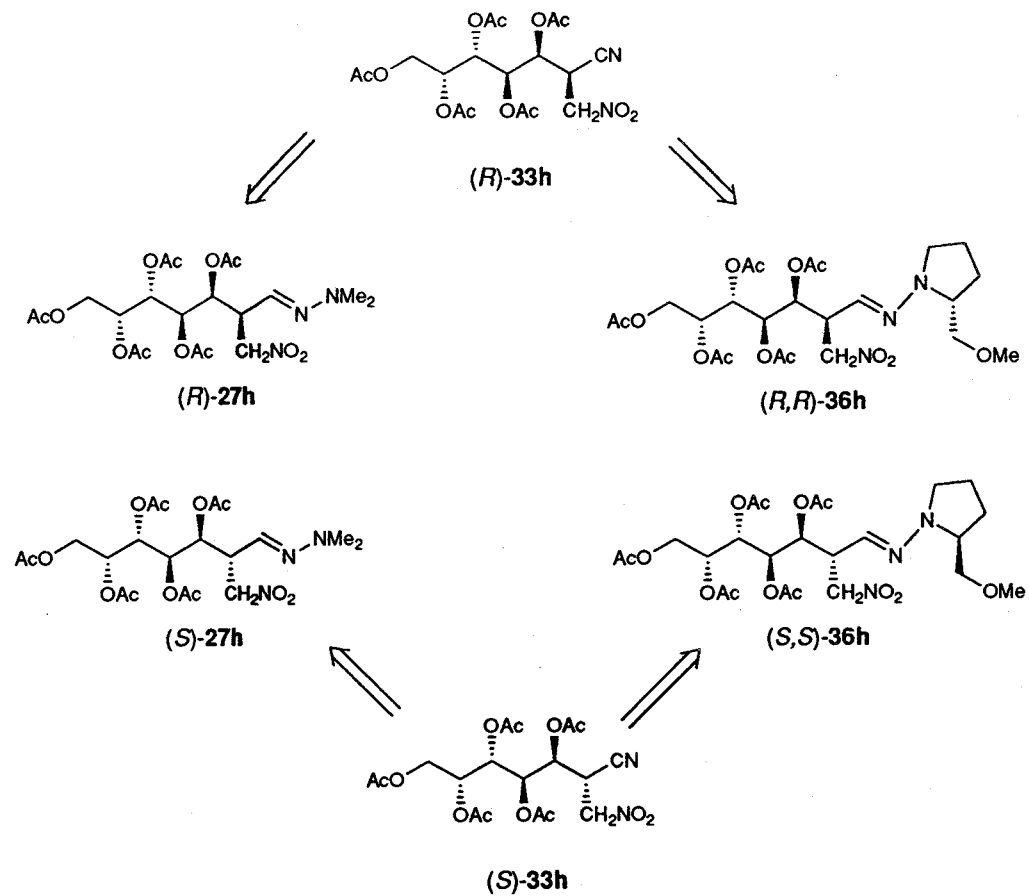
Las asignaciones configuracionales realizadas para los dos diastereoisómeros de las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas 27h, obtenidos en la adición de la DMHF a la nitroolefina 26h, así como la de sus derivados 30h y 32h, recogidas en las Tablas 2 y 4, se han confirmado por comparación de los  $\beta$ -nitronitrilos  $\alpha$ -sustituídos 33h obtenidos a partir de ellas por oxidación con MMPP con los mismos productos obtenidos a partir de las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas procedentes de la adición de SAMPHF [(*S*)-35] y RAMPHF [(*R*)-35] a la misma nitroolefina (Esquema 20).

### III.1.5.2. Transcurso estereoquímico de la adición de la DMHF a la 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-1,2-di-*O*-isopropilidén-6-nitro- $\alpha$ -D-xilo-hex-5-enofuranosa (26i).

La configuración del nuevo centro quiral del isómero mayoritario de esta adición se ha establecido por correlación química, mediante la



Esquema 19



Esquema 20

secuencia de reacciones que se indican en el Esquema 21.

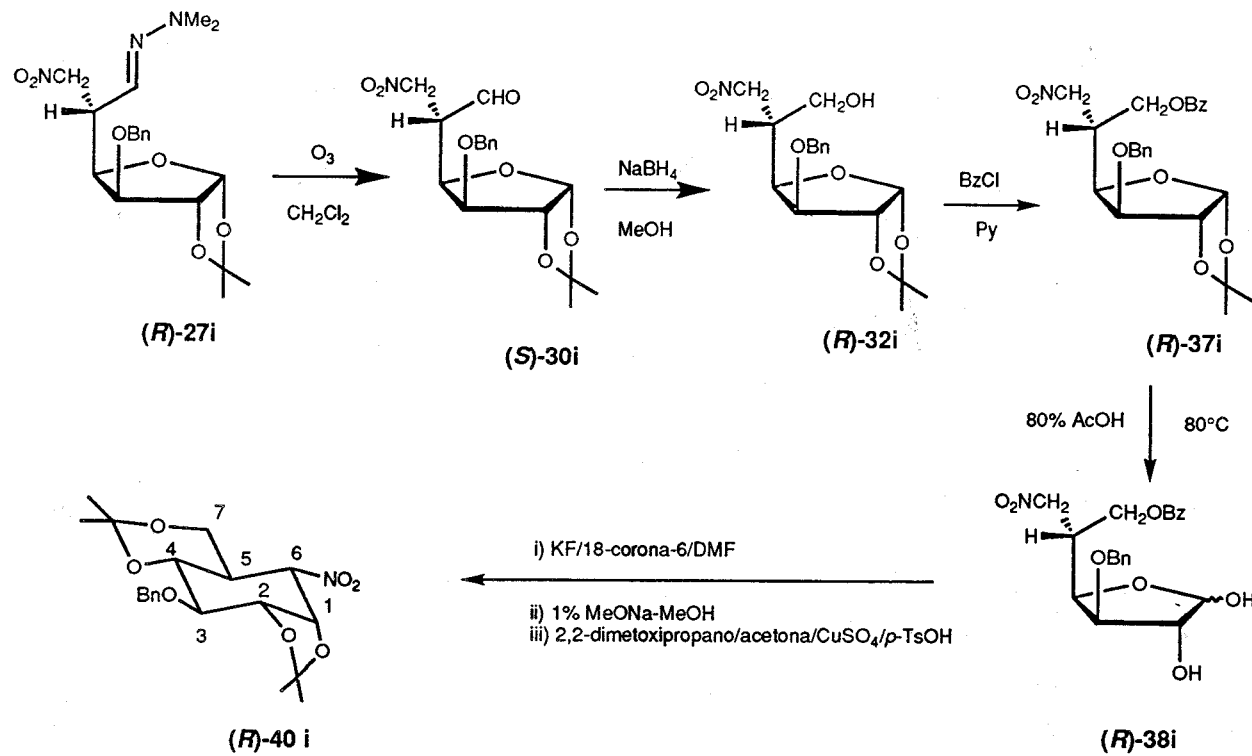
Esta secuencia supone varios pasos que, según la literatura, transcurren sin epimerización: i) liberación del grupo formilo por ozonólisis; ii) reducción con NaBH<sub>4</sub> al correspondiente nitroalcohol **32i**; iii) benzoilación; iv) desprotección del grupo isopropilidén con AcOH 80%; v) tratamiento con KF/18-corona-6/DMF para llevar a cabo la reacción de Henry; vi) desprotección del benzoilo con NaOMe/MeOH 1%; y vii) síntesis del di-*O*-isopropilidén nitrociclitol **40i** por tratamiento con 2,2-dimetoxipropano/acetona/CuSO<sub>4</sub>/*p*-TsOH.

Los valores de las constantes de acoplamiento entre los protones del anillo en el compuesto **40i**, recogidas en el Esquema 21, y que coinciden con las descritas en la literatura para este nitrociclitol,<sup>60</sup> permiten la asignación inequívoca de la configuración absoluta. Las configuraciones de los centros C-2, C-3, C-4 y C-5 del anillo vienen determinadas por las preexistentes en el compuesto de partida **27i**. Los valores de J<sub>2,3</sub> 7 Hz y J<sub>3,4</sub> 10 Hz indican que la conformación preferente del anillo es la indicada en el Esquema 21. Adicionalmente, los valores de J<sub>4,5</sub> 10Hz y J<sub>5,6</sub> 12Hz, que indican la disposición espacial *trans* entre H-4/H-5 y H-5/H-6, permiten la asignación de las configuraciones en los centros C-5 y C-6.

De la configuración de C-5 deducida mediante este experimento es posible la asignación de la configuración *2R* del isómero mayoritario [(*2R*)-**27i**] de la adición de la DMHF a la nitroolefina **26i** y consecuentemente, la configuración *2S* para el isómero minoritario [(*2S*)-**27i**] aislado en esta reacción.

Las configuraciones de los productos **30i**, **32i** y **33i** (Tabla 4) obtenidos a partir de **27i** mediante transformaciones que, como se ha indicado, transcurren sin racemización observable, se han asignado en base a la de la correspondiente β-nitrodimetilhidrazona de partida.

Las asignaciones configuracionales realizadas para las β-nitrodimetilhidrazonas **27i** obtenidas en la adición de la DMHF a la nitroolefina **26i** están de acuerdo con los resultados de la comparación de



Valores de J en Hz de 40i

$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{1,6}$	$J_{5,7a}$	$J_{5,7b}$	$J_{7a,7b}$
5	7	10	10	12	5	10	6	11

Esquema 21



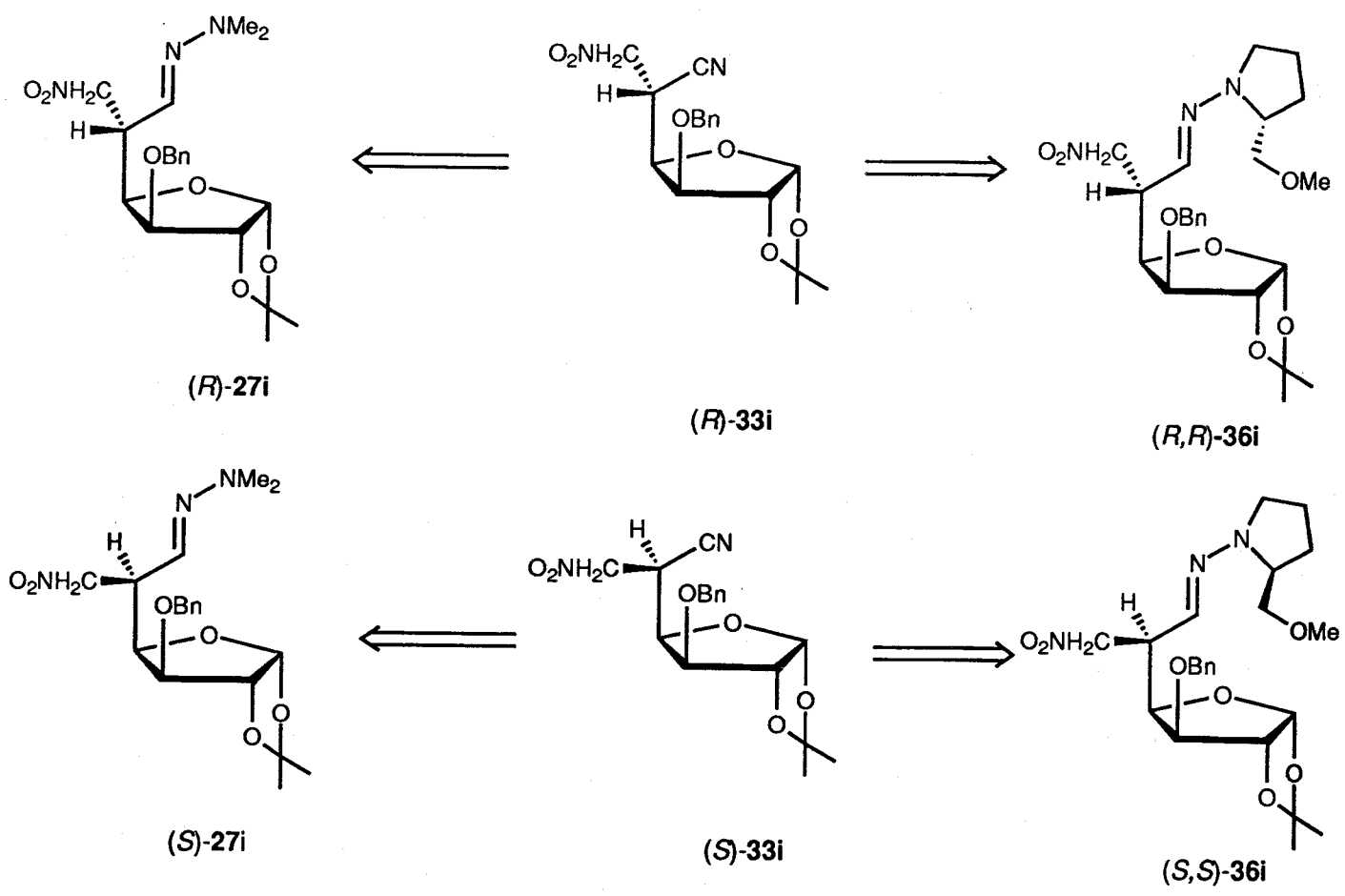
los  $\beta$ -nitronitrilos- $\alpha$ -sustituídos **33i**, obtenidos a partir de ellas por oxidación con MMPP, con los mismos productos obtenidos a partir de las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas [(*S,S*)-**36i**] y [(*R,R*)-**36i**] procedentes de la adición de SAMPHF y RAMPHF respectivamente a la misma nitroolefina (Esquema 22). Adicionalmente, este experimento de correlación química ha servido de fuerte apoyo para la asignación configuracional realizada en los correspondientes aductos **36i**.

#### III.1.5.3. Transcurso estereoquímico de la adición de la DMHF a la 6,7-didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro- $\alpha$ -D-galacto-hept-6-enopiranososa (**26j**).

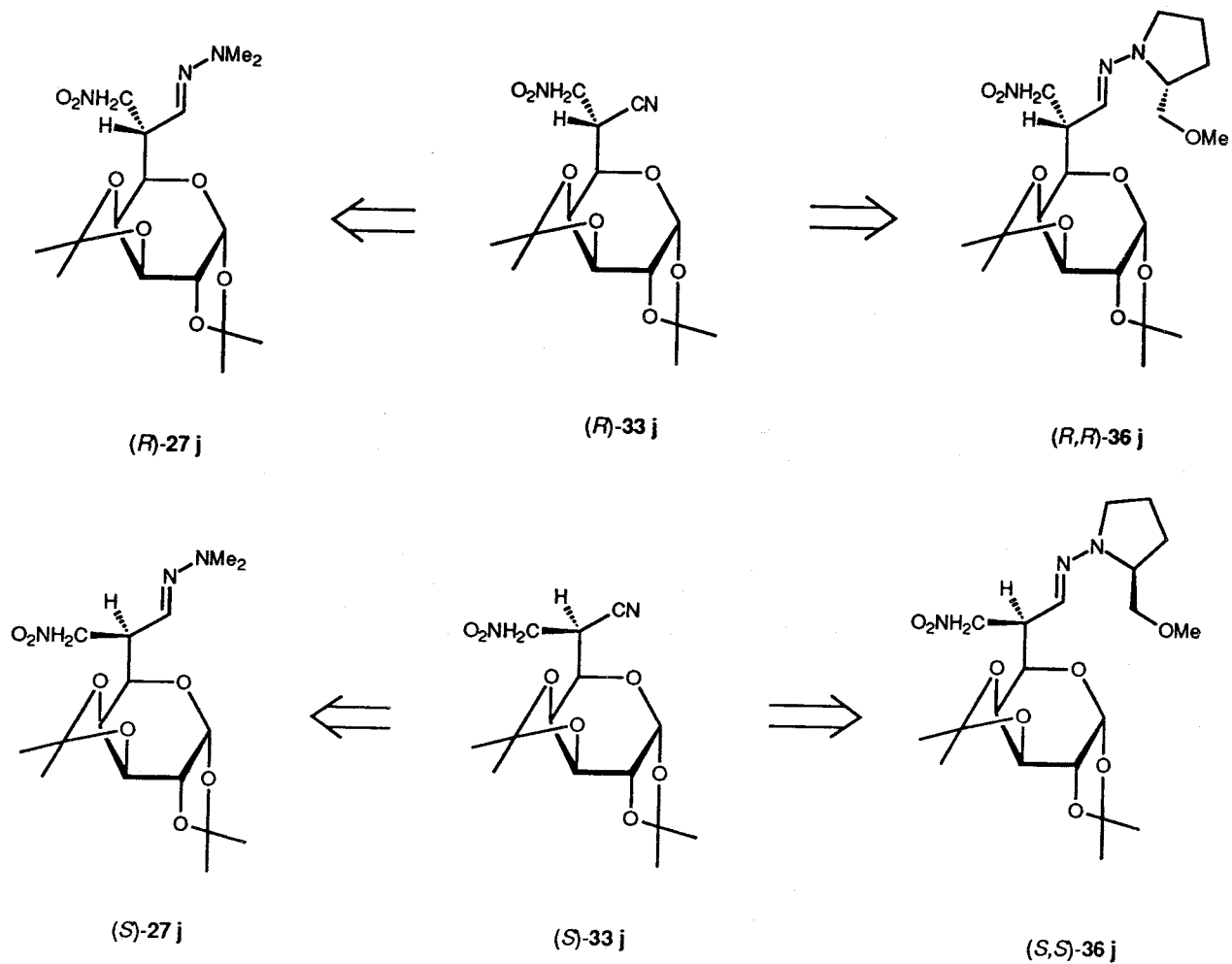
La asignación de la configuración en este caso se ha llevado a cabo igualmente por correlación química. Las asignaciones configuracionales realizadas para las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas **27j** obtenidas en la adición de la DMHF a la nitroolefina **26j**, así como la de sus derivados **30j**, **32j** y **33j** recogidas en las Tablas 2 y 4, se deducen por comparación de los  $\beta$ -nitronitrilos  $\alpha$ -sustituídos **33j**, obtenidos a partir de ellas por oxidación con MMPP con los mismos productos obtenidos a partir de las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas [(*S,S*)-**36j**] y [(*R,R*)-**36j**] procedentes de la adición de SAMPHF y RAMPHF respectivamente a la misma nitroolefina (Esquema 23). De ella se deduce la configuración *2R* para el aducto mayoritario **33j** y *2S* para el minoritario **33j**.

#### III.1.5.4. Transcurso estereoquímico de la adición de la DMHF a la 6,7-didesoxi-7-etil-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro- $\alpha$ -D-galacto-hept-6-enopiranososa (**26k**).

Las asignaciones tentativas de las configuraciones en los isómeros



Esquema 22



Esquema 23

**27j**, **30j**, **32j** y **33j** se han hecho considerando un transcurso similar al de la nitroolefina **26j**. Se supone por ello la configuración  $2R$  en los dos isómeros mayoritarios y  $2S$  en el isómero minoritario, no habiéndose establecido las configuraciones del segundo centro quiral formado en la reacción (Esquema 24).

### III.1.5.5. Discusión de los resultados.

Como ya hemos indicado en el Apartado III.1.5.1., la asignación de la configuración en los diastereoisómeros procedentes de la adición de la DMHF a la nitroolefina **26h** se ha realizado teniendo en cuenta los numerosos precedentes de adiciones de diferentes nucleófilos a nitroolefinas derivadas de azúcares de cadena abierta que contienen un grupo nitrometileno terminal, que parecen seguir la regla de Cram.

En los casos de las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas **27i** y **27j**, los resultados obtenidos mediante los experimentos de correlación química anteriormente comentados pueden explicarse considerando que el ataque del nucleófilo sobre las nitroolefinas **26i** y **26j** en las conformaciones indicadas en la Figura 2 se produce en ambos casos por la cara *si*. El volumen y disposición de los sustituyentes en el C-3 en **26i** y C-4 en **26j** hacen que en estos casos ésta sea la cara menos impedida estéricamente, lo que lleva en ambos casos a la formación mayoritaria de los productos de configuración  $2R$ .

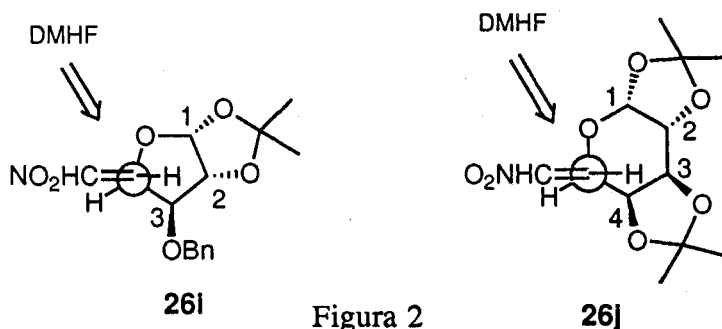
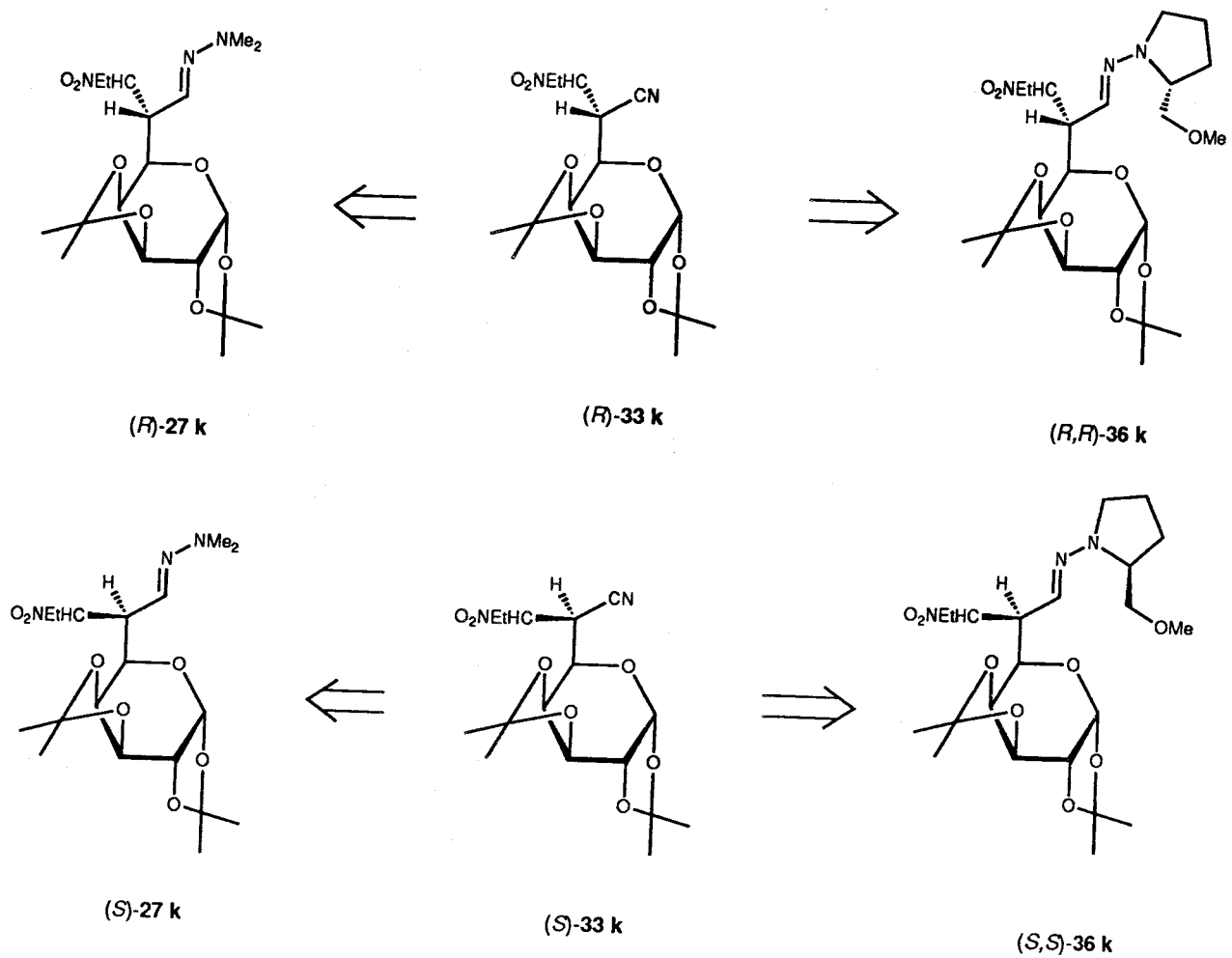


Figura 2

**26j**



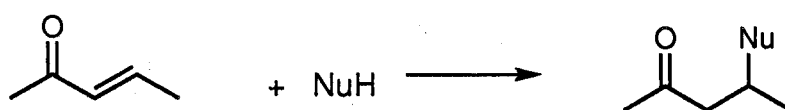
Esquema 24

### III.2. Adición de la dimetilhidrazona del formaldehído a cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Con objeto de establecer la generalidad del procedimiento, resulta de interés el estudio de la reactividad de la dimetilhidrazona del formaldehído frente a otros sustratos electrofílicos. En esta segunda etapa de la investigación hemos elegido como sustratos compuestos cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, como ejemplo de compuestos con dobles enlaces altamente polarizados y convenientemente activados.

#### III.2.1. Introducción.

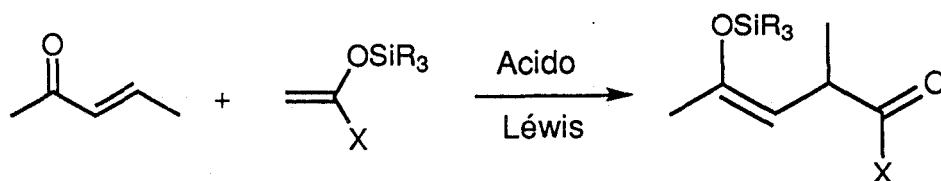
La adición de Michael de nucleófilos carbonados a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados es uno de los métodos generales de síntesis más empleados para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono.



Esquema 25

La gran mayoría de los nucleófilos que se han utilizado son enolatos o equivalentes enmascarados, que dan lugar a compuestos 1,5-

dicarbonílicos. Las condiciones básicas comúnmente empleadas dan lugar a reacciones complicadas debido a la formación de productos indeseados que proceden de reacciones laterales, como autocondensación del sustrato y adiciones 1,2 al carbonilo. Algunos de estos problemas se han resuelto llevando a cabo la reacción en presencia de ácidos de Lewis como promotores.<sup>61</sup> Una variante interesante consiste en la reacción con nucleófilos sililados y sistemas catalíticos especiales basados en ácidos Lewis, como  $\text{CuCl}/h\nu$ ,<sup>62</sup> sales de tritilo,<sup>63</sup> o [1,2-bencendiolato(2-)-*O,O'*]oxotitanio,<sup>64</sup> que ocasionan la transferencia del grupo sililo simultáneamente a la adición.



Esquema 26

Este último método presenta la ventaja adicional de que se obtiene el grupo carbonilo preparado para una posterior funcionalización, la cual es a menudo problemática a partir del derivado carbonílico *via* enolatos, debido a equilibrios entre las formas  $\alpha$  y  $\alpha'$ .

Mucho menos estudiada ha sido la adición de un equivalente sintético de anión formilo, que origina compuestos 1,4-dicarbonylicos difícilmente accesibles mediante otras rutas sintéticas. Entre estos sintones, el más empleado hasta la fecha con diferencia es el 2-litio-1,3-ditiano<sup>1</sup> que, en condiciones normales, presenta el inconveniente de originar productos de adición 1,2. En el mejor de los casos y mediante el uso de disolventes especiales (HMPT, etc.), se obtienen mezclas de los productos de ambos tipos de adición. Un segundo inconveniente ya comentado que presenta este

reactivo es la dificultad con que se regenera el grupo formilo.<sup>65</sup> Recientemente, el uso de reactivos modificados en los que uno de los átomos de azufre de la función ditionoacetato se encuentra oxidado a sulfóxido o sulfona<sup>66</sup> ha superado algunos de estos problemas.

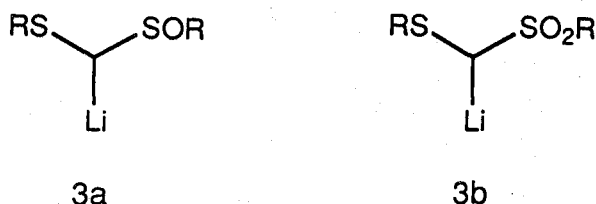


Figura 3

En estos nuevos reactivos la carga negativa está mucho mejor estabilizada, y su mayor carácter "blando" aumenta su tendencia a la adición 1,4 conjugada.

Otros equivalentes de anión formilo relacionados que dan lugar a adiciones conjugadas 1,4 a enonas son [metoxi(feniltio)(trimetilsilil)metil] litio en HMPA<sup>67,68</sup> [(feniltio)(trimetilsilil)metil] litio en THF/HMPA o DME (especialmente tras transmetalación a cuprato con CuI o CuSPh),<sup>69</sup> pero el problema de la competencia con la reacción de adición 1,2 subsiste, y sólo se consiguen rendimientos aceptables del producto de adición conjugada mediante el uso de HMPA, disolvente extremadamente caro y difícil de eliminar.

Otros sistemas, como el (dialcoximetil)litio/CuI·(*n*-Bu)<sub>3</sub>P/BF<sub>3</sub>,<sup>70</sup> requieren una laboriosa preparación del reactivo y, como todos los anteriores, deprotonación *in situ* con reactivos de tipo alquillitio.

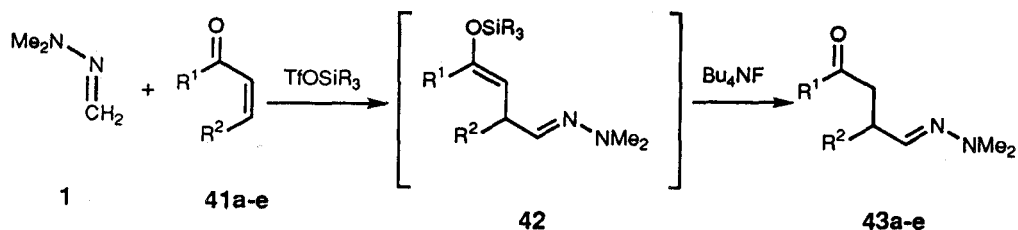
De los numerosos equivalentes de anión formilo<sup>4</sup> comentados en el Apartado II, no se encuentra descrita su reactividad frente a enonas.

A la vista de estos antecedentes, nos ha parecido de interés desarrollar una metodología que permita el acceso a compuestos 1,4-dicarbonílicos por adición conjugada a enonas de un equivalente de anión formilo, pero que, como en el caso de los sililenoléteres, transcurra en



condiciones alternativas de reacción (ácidas o neutras). Los resultados expuestos a continuación describen el primer método para ello, con la ventaja adicional de que los aductos se pueden obtener si se desea en forma de sililenoéteres (equivalentes de enolato) preparados para posteriores transformaciones del carbonilo cetónico. Adicionalmente, la versatilidad del grupo dimetilhidrazona demostrada en capítulos anteriores de esta Memoria, supone un valor añadido al método, ya que también en este caso permiten el acceso no sólo a los derivados dicarbonílicos por regeneración del grupo formilo, sino también a cianoderivados y ácidos carboxílicos por transformaciones simples.

### III.2.2. Descripción del procedimiento.



La reacción de adición de la DMHF a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (41a-e) se puede llevar a cabo siguiendo dos procedimientos, que difieren básicamente en el orden de adición de los reactivos:

#### Procedimiento A:

Se realiza bajo atmósfera de argón y con disolventes totalmente secos. A una disolución de la enona (2 mmol) en éter (10 mL) a  $0^{\circ}\text{C}$ , se

añade triflato de dimetiltexilsililo o triflato de *terc*-butildimetilsililo (2.5 mmol) y finalmente, con buena agitación se añade gota a gota una disolución de la DMHF (4 mmol) en éter (4 mL). Una vez terminada la adición (15-30 min según control por c.c.f y <sup>1</sup>H-RMN), sobre la mezcla de reacción a 0°C se añade gota a gota con buena agitación, una disolución de TBAF 1M (2.7 mmol) en 4 mL de THF. Una vez concluida la adición, se deja alcanzar temperatura ambiente fuera del baño hasta que termina la reacción. Se concentra entonces a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna.

Mediante este procedimiento se han obtenido hasta el momento los mejores rendimientos de los aductos **43a**, **43b** y **43d**.

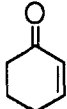
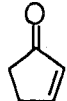
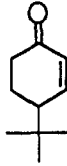
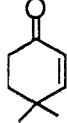
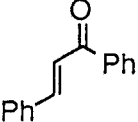
#### Procedimiento B

Todo el proceso se realiza igualmente bajo atmósfera de argon y con disolvente superseco. A una disolución de la enona (2 mmol) en éter (5 mL), se añade DMHF (4 mmol). A la mezcla enfriada se adiciona gota a gota triflato de dimetiltexilsililo o triflato de *terc*-butildimetilsililo (2.5 mmol) Se mantiene a 0°C hasta que se completa la reacción (control por c.c.f y <sup>1</sup>H-RMN) y entonces se añade TBAF 1.1 M (4 mmol) a 0°C. Cuando termina la reacción, se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna.

Mediante este procedimiento se han sintetizado con rendimientos óptimos los aductos que provienen de la enona **41c**, más impedidas estéricamente, y **41e**, menos electrófila por la presencia de los dos grupos fenilo. Es de destacar en estos casos la notable recuperación de la enona de partida sin reaccionar [34% de *terc*butilciclohexenona (**41c**) y 25% de chalcona (**41e**)].

Los resultados óptimos de la adición de la DMHF a las enonas **41a-e** se recogen en la Tabla 7 con los rendimientos y condiciones que en ella se especifican.

**Tabla 7. Síntesis de las 4-oxodimetilhidrazonas 43a-43e.**

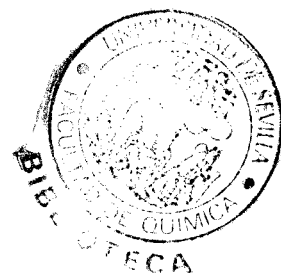
Entrada	Enona	Disolvente	Promotor( Meq)	Método	Rendimiento de 43 (%)
a		Eter	TfOTDS (1.25)	A	75
b		Eter	TfOTDS (1.25)	A	72
c		Eter	TfOTDS (1.25)	B	52
d		Eter	TfOTDS (1.25)	A	65
e		Eter	TfOTDS (1.25)	B	68

Según se indica en el Esquema 27, el producto primario de la adición es el sililenoléter del aducto 1,4, **42**. Estos compuestos son intermedios de gran versatilidad sintética. La desililación con TBAF origina las correspondientes 4-oxodimetilhidrazonas **43**, cuya desprotección, comentada en Apartados posteriores de esta Memoria, proporciona compuestos 1,4-dicarbonílicos y 4-oxonitrilos. Alternativamente, la adición previa por ejemplo de reactivos organocéricos al carbono azometínico de **42**, en las condiciones descritas en la literatura,<sup>71</sup> proporcionaría un fácil acceso a diversas estructuras más complejas.

En nuestros experimentos, los intermedios **42** han podido ser aislados y caracterizados en algunos casos (**42c,d,e**), habiéndose llevado a cabo sobre ellos la transformación a las 4-oxodimetilhidrazonas **43c** y **43e** por tratamiento con TBAF (ver Parte Experimental, Apartado IV.3.8.3. y IV.3.8.5.). En los casos de **42a** y **42b**, su volatilidad no permite su obtención de manera cuantitativa tras purificación por cromatografía en columna. Los intentos de purificación por destilación desde el bruto de reacción originan la descomposición del producto. Sin embargo, las disoluciones de los sililenoléteres resultantes de la purificación mediante cromatografía en columna permiten disponer de estos compuestos totalmente puros y pueden ser utilizados en reacciones posteriores. No obstante, la eliminación del disolvente a presiones del orden de 40 mm Hg y a temperaturas inferiores a 30°C, permite la obtención de muestras analíticas de los mismos, que permiten su caracterización, aún a costa de grandes pérdidas del producto.

### III.2.3. Elección de las condiciones de adición.

El establecimiento de las condiciones óptimas de reacción anteriormente señaladas, se ha llevado en base a una serie de experiencias



utilizando como referencia la reacción de la DMHF a la ciclohexenona, con los resultados que a continuación se comentan.

### III.2.3.1. Elección del promotor.

A diferencia de la reacción de adición de la DMHF a las nitroolefinas, en estas adiciones a cetonas  $\alpha, \beta$ -insaturadas se hace necesaria la presencia de un promotor. Los resultados de los ensayos realizados con distintos tantos por ciento de diversos posibles promotores ( $\text{Me}_3\text{Si-SiMe}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{LiClO}_4$ ,  $\text{CuCl}$ ,  $(\text{AcO})_2\text{Pd}$ ,  $\text{CeCl}_3$ , TfOTBDS), cuya capacidad ha sido puesta de manifiesto en reacciones similares, se recogen en la Tabla 8. Los únicos resultados positivos corresponden al uso de triflatos de trialquilsililo utilizados en cantidades ligeramente superiores a equimoleculares. Se han utilizado los triflatos de dimetiltexilsililo (TfOTDS) y de *tert*-butildimetilsililo (TfOTBDS), obteniéndose resultados equivalentes y en algunos casos ligeramente superiores mediante el primero de ellos. Dado además que éste es más económico y dado que su menor volatilidad facilita el aislamiento y aumenta la estabilidad de los correspondientes sililenoléteres, productos primarios de la adición, ha sido el más generalmente usado en nuestros ensayos.

### III.2.3.2. Orden de adición.

Durante los experimentos iniciales realizados se observó que la DMHF se descomponía por contacto prolongado con un agente sililante y ácido de Lewis tan potente como los triflatos de trialquilsililo empleados. El procedimiento A anteriormente indicado minimiza esta descomposición

Tabla 8.

Catalizador	Disolvente	Temperatura	Observaciones
ZnCl <sub>2</sub> (1 eq)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	No hay R.
LiClO <sub>4</sub> (10 eq)	Eter	t.a.	No hay R.
LiClO <sub>4</sub> (10 eq)	Acetato Etilo	t.a.	No hay R.
LiClO <sub>4</sub>	THF	t.a.	No hay R.
LiClO <sub>4</sub> (1 eq)	THF	0°C	No hay R.
LiClO <sub>4</sub> (3 %)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	No hay R.
CuCl (1 eq)	THF	0°C	No hay R.
(AcO) <sub>2</sub> Pd	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	No hay R.
CeCl <sub>3</sub> (1 eq)	THF	t.a.	No hay R.
CeCl <sub>3</sub> (1 eq)	MeOH	t.a.	Trazas
TfOTBDS	THF	t.a.	Trazas
CeCl <sub>3</sub> (1 eq)	MeOH	30°C	Trazas

por la adición final de la DMHF. Por otra parte, el procedimiento B, que supone la adición final del triflato de trialkilsililo, presenta la ventaja adicional de minimizar la posible enolización de la enona previa a la adición de la DMHF, lo que llevaría a una posible disminución del rendimiento de la adición.

#### III.2.3.3. Proporción de los reactivos.

La proporción óptima de triflato de trialkilsililo a emplear resulta ser de 1.25 eq, lo que viene dado por su carácter de promotor participante en la formación de los sililenoléteres **42**, productos primarios de la adición. Un aumento de la proporción del mismo no supone una mejora de los resultados, probablemente por conllevar una mayor descomposición de la DMHF.

Por otra parte, las experiencias llevadas a cabo modificando la proporción de DMHF indican que los mejores resultados corresponden a la utilización de aproximadamente 2 eq de la misma.

#### III.2.3.4. Influencia del disolvente.

Ensayos llevados a cabo en éter, tetrahidrofurano y diclorometano presentan resultados similares en cuanto a rendimientos y tiempos de reacción. En los ensayos realizados se ha elegido el primero de ellos por ser más económico, por su mayor volatilidad y su menor toxicidad.

### III.2.3.5. Influencia de la temperatura.

Los ensayos llevados a cabo indican que la temperatura óptima para la adición es 0°C, minimizándose de esta manera la posible descomposición de la DMHF en el medio ácido de la reacción. En el caso de las enonas menos reactivas se puede dejar evolucionar finalmente la reacción hasta temperatura ambiente, lo que lleva en algunos casos a un ligero aumento de los rendimientos. Temperaturas de adición inferiores a 0°C no conllevan una mejora de los resultados.

### III.2.4. Desprotección de los sililenoléteres 42a-42e. Síntesis de las 4-oxo-dimetilhidrazonas 43.

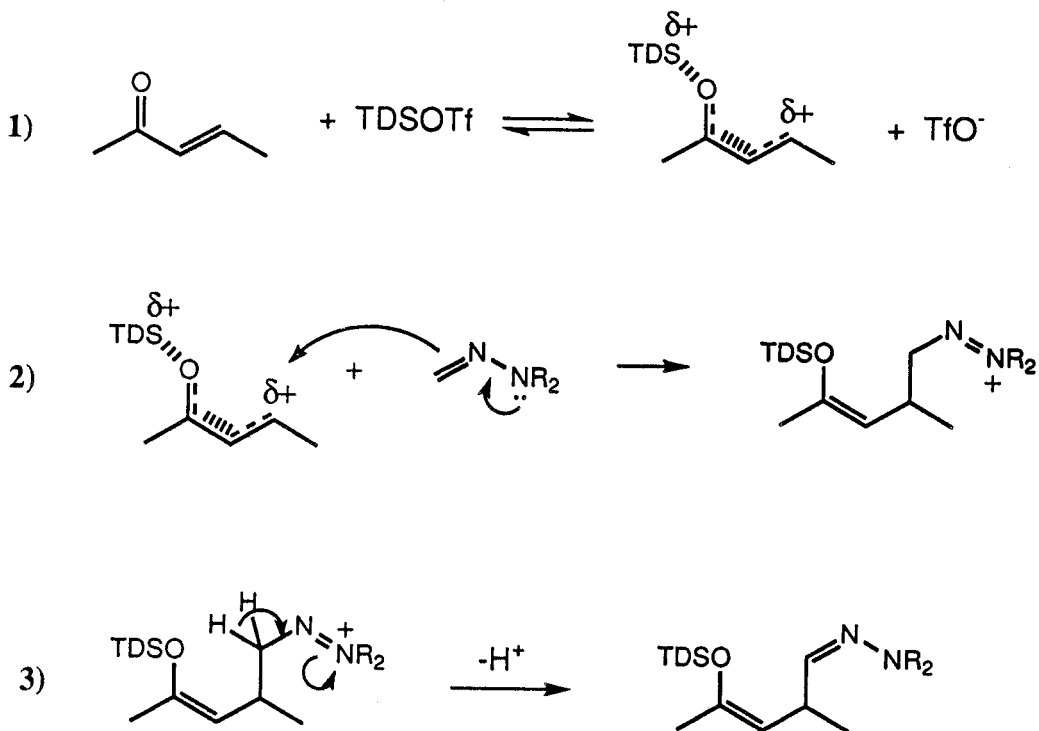
La desprotección de los sililenoléteres 42 para la obtención de las 4-oxodimetilhidrazonas 43 se lleva a cabo de manera efectiva por tratamiento con una disolución de TBAF 1M en THF. Las temperaturas a las que se han llevado a cabo estas reacciones oscilan entre 0°C y temperatura ambiente. Temperaturas inferiores para esta reacción conllevan una disminución de los rendimientos.

### III.2.5. Mecanismo de la reacción.

En principio cabe considerar dos mecanismos posibles para la reacción:

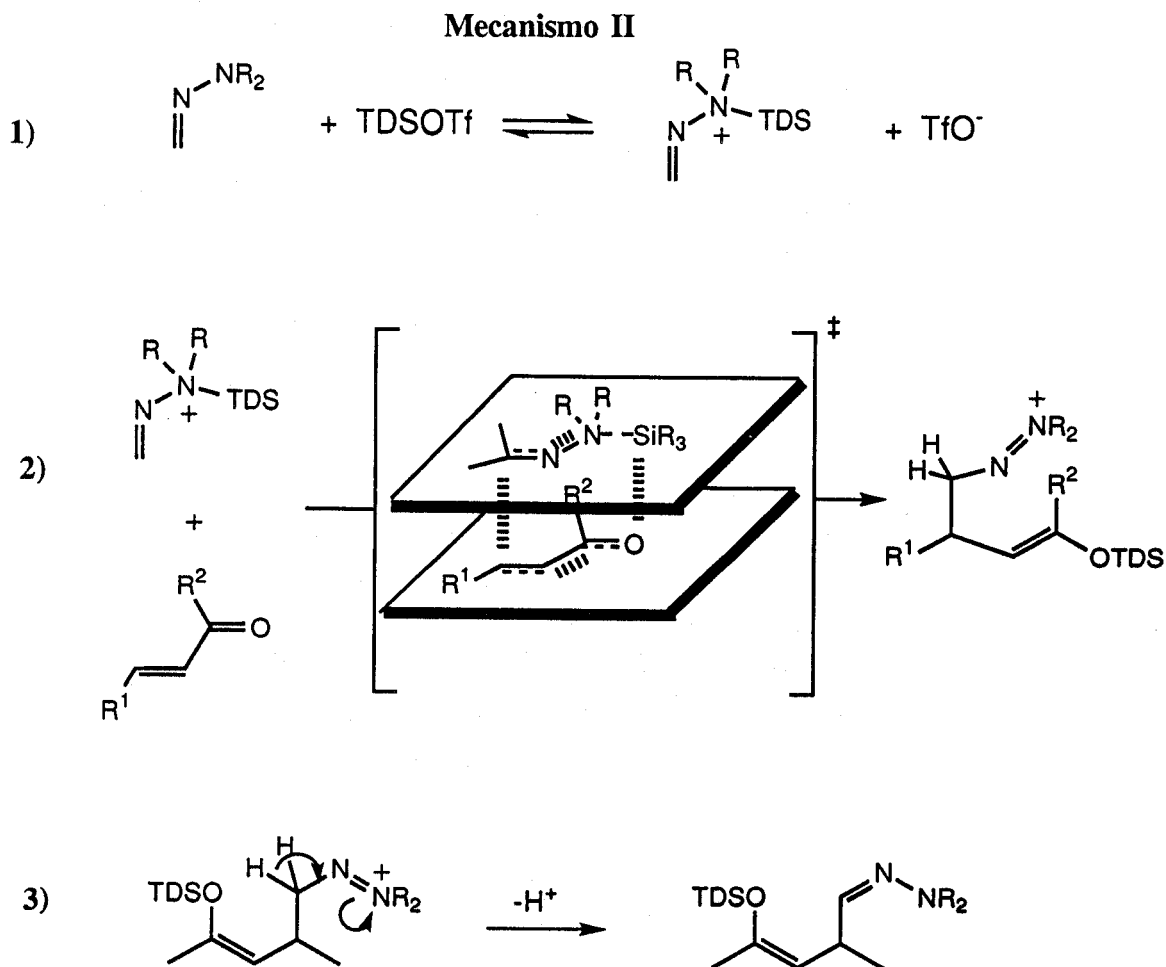


## Mecanismo I



Esquema 28

El mecanismo I supone la activación previa del aceptor Michael mediante el catión  $^+\text{SiR}_3$ , que es un potente ácido de tipo Lewis. Tras la formación de este complejo enona-trialquilsililo (especie activada), la adición del nucleófilo se produciría de manera concertada, con formación simultánea del sililenoléter. Finalmente, el aducto resultante regeneraría la función hidrazona por simple pérdida de un protón del carbono contiguo al enlace  $\text{N}=\text{N}^+$ .



Esquema 29

El mecanismo **II**, por el contrario, supone la formación inicial de un complejo hidrazona-trialquilsililo que, a través de un estado de transición cíclico reaccionaría con la enona para dar lugar al aducto sililado. Este evolucionaría finalmente como en **I** hasta el producto final **43**.

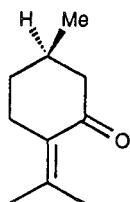
Aunque no se dispone de experimentos definitivos que confirmen de forma rigurosa cual es el mecanismo operante, algunos indicios sugieren la predominancia del mecanismo **II**. Estos indicios son:

a) La reacción puede tener lugar en presencia de trietilamina, es decir, las condiciones de acidez requeridas en I, que implica el empleo de un triflato de trialquilsililo como único promotor de la reacción, no son *esenciales*, puesto que dicha especie no puede coexistir con la trietilamina.

b) En contra de lo observado, si la reacción tuviese lugar a través del mecanismo I, el orden de adición de los reactivos sería crítico, y solo bajo las condiciones A (Apartado III.2.2.), es decir la formación previa del complejo enona-trialquilsililo, se obtendrían buenos resultados.

c) La reacción no tiene lugar de manera apreciable cuando se emplean cantidades catalíticas y/o equivalentes de otros ácidos de Lewis, como  $\text{Me}_3\text{Si-SiMe}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{LiClO}_4$ ,  $\text{CuCl}$ ,  $(\text{AcO})_2\text{Pd}$  o  $\text{CeCl}_3$ , cuya capacidad ha sido puesta de manifiesto en reacciones similares que parecen proceder según el mecanismo I.

d) La reacción de la dimetilhidrazona del formaldehído con la *R*-(+)-pulegona no tiene lugar. Una posible explicación a este hecho es que la conformación *s-cis* forzada en esta enona no es reactiva, hecho consistente sólo con el mecanismo II, si se admite que el gran volumen del grupo dimetiltexilsililo fuerza que los enlaces  $\text{N-Si}^+$  y  $\text{C=N}$  se encuentren siempre en posiciones relativas de máxima descongestión estérica, es decir *s-trans*.

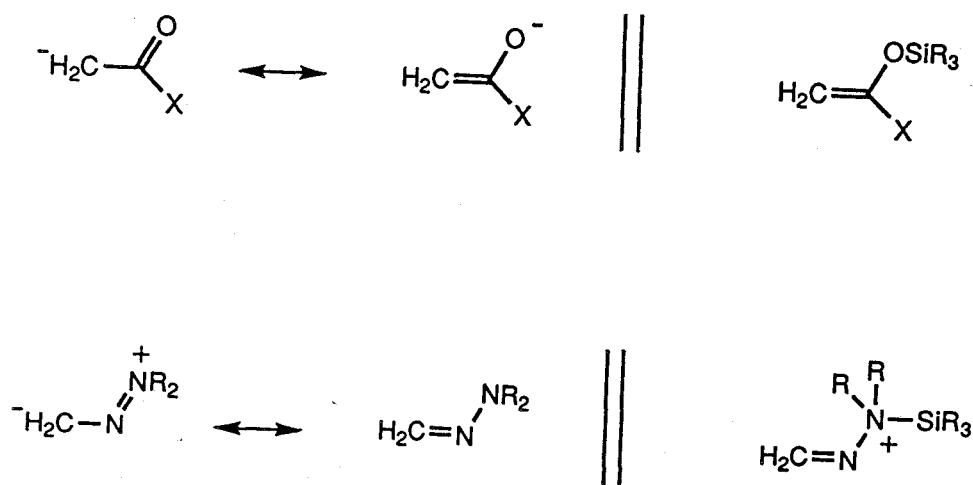


e) La ausencia de un efecto de disolvente apreciable apoya la formulación de un estado de transición de tipo cíclico, donde los factores energéticos por interacciones electrostáticas son fundamentalmente debidos a interacciones entre los reactantes y no con el disolvente.

f) Por último, experimentos efectuados por nuestro grupo de investigación en un estudio paralelo a esta Tesis realizado más recientemente, han puestos de relieve que en las reacciones de las hidrazonas del formaldehído derivadas del SAMP se obtienen los correspondientes aductos con una excelente diastereoselectividad.<sup>72</sup> La distancia existente entre el centro inductor de quiralidad y el nuevo centro quiral originado en la reacción (4 enlaces) es demasiado grande como para explicar esta alta inducción asimétrica si no se postula un estado de transición de tipo cíclico, donde las interacciones estéricas y estereoelectrónicas se magnifican debido a la mayor rigidez del sistema.

g) La velocidad de la reacción es muy alta, incluso a bajas temperaturas. Esto sugiere, según el postulado de Hammond, que la reorganización geométrica de las especies reactantes para alcanzar el estado de transición es mínima, como ocurre en el mecanismo II.

Resulta por último interesante establecer una comparación estructural entre las dialquilhidrazonas libre y sililadas, por un lado y el par enolato/sililenoléter por otro:

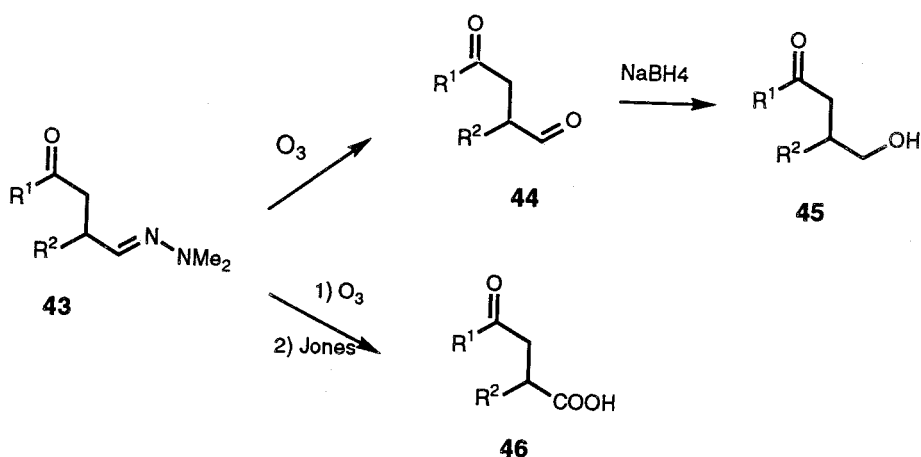


Esquema 30

El anión enolato es, evidentemente, mucho más reactivo, pero el sililenoléter es más versátil, ya que a partir de él se puede generar el primero de forma controlada en condiciones ácidas y con transferencia del grupo sililo<sup>62-64</sup> o en condiciones básicas (F).<sup>73</sup>

En el caso del par hidrazona/sililhidrazonio, sin embargo, el primero es un nucleófilo suave y neutro, que se adiciona a nitroolefinas, como hemos demostrado, sin necesidad de catálisis, y el segundo actúa igualmente en condiciones suaves y diversas debido a la labilidad del enlace N-Si, que con la asistencia cinética que confiere un proceso concertado, transfiere el grupo  $R_3Si^+$  simultáneamente a la formación del enlace C-C.

### III.2.6. Desprotección de las 4-oxodimetilhidrazonas 43. Síntesis del 4-oxoaldehído 44c y los 4-oxoácidos 46a y 46b.



Esquema 31

El proceso de desprotección se realiza por ozonólisis de forma análoga al procedimiento descrito para las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas 27 (Apartado III.1.3.). No obstante, y salvo en el caso del 2-*terc*butil-5-oxociclohexanocarbaldehído (44c), los aldehídos 44 son

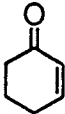
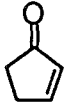
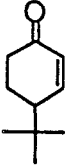
inestables a temperatura ambiente y se hace necesaria su caracterización a través de alguno de sus posibles derivados.

El intento de reducción selectiva del carbonilo aldehídico de **44a** por reducción con  $\text{NaBH}_4$  a  $-78^\circ\text{C}$  inmediatamente después de que el proceso de ozonólisis se ha completado, lleva a la formación del diol **45a**. Tampoco se obtuvo el resultado deseado mediante la utilización del complejo  $(\text{CH}_3)_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$ .<sup>74</sup>

Finalmente, la caracterización de los aldehídos **44a** y **44b** se ha llevado a cabo a través de sus correspondientes ácidos carboxílicos **46a** y **46b**, obtenidos por oxidación inmediata con el reactivo de Jones ( $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) con los resultados que se indican en la Tabla 9.

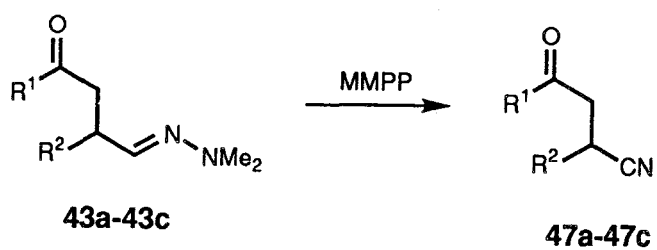
Alternativamente, la desprotección del grupo dimetilhidrazona del aducto **43c** utilizando  $\text{HCl}$  5N permite en este caso la obtención del 2-*terc*butil-5-oxociclohexanocarbaldehído (**44c**) con un excelente rendimiento (81%).

Tabla 9. Transformaciones de las 4-oxodimetilhidrazonas 41a-41c.

Entrada	Enona	Rendimiento de	Rendimiento de	Rendimiento de
		44(%)	46 (%)	47 (%)
a		-	92	94
b		-	93	91
c		75 81 <sup>a</sup>	-	86

a) Por tratamiento con  $\text{HCl}$  5N

**III.2.7. Desprotección de las 4-oxodimetilhidrazonas 43 con MMPP. Síntesis de los 4-oxonitrilos 47a-47c.**



Esquema 32

El proceso es idéntico al utilizado en las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas 27 descrito en el Apartado III.1.4., obteniéndose los 4-oxonitrilos 47 con excelentes rendimientos (Tabla 9).

## IV. Parte Experimental.

### IV.1. Métodos generales.

Las evaporaciones de disolventes se han realizado a vacío y a temperaturas inferiores a 50°C.

Para el trabajo en atmósfera inerte se ha utilizado N<sub>2</sub> comercial calidad "U", y Ar comercial calidad "N-48".

Las ozonólisis se han realizado empleando un generador de ozono *Fischer 502* alimentado por O<sub>2</sub> comercial calidad "N-50".

El seguimiento de las reacciones se ha realizado por control cualitativo mediante cromatografía sobre capa fina (c.c.f.) y/o control por <sup>1</sup>H-RMN en CDCl<sub>3</sub> de muestras tomadas de la mezcla de reacción a determinados tiempos y congeladas inmediatamente en aire líquido. Para la c.c.f. se emplearon cromatoplatos comerciales *Merck 60 F<sub>254</sub>* y la detección de las sustancias se realizó por exposición de los cromatoplatos a una fuente de luz UV ( $\lambda = 254$  nm), y por revelado con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 50%, vapores de yodo o revelador de anisaldehído (450 mL de EtOH al 96%, 25 mL de anisaldehído, 25 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y 1 mL de AcOH).

Las purificaciones de los compuestos obtenidos se han llevado a



cabo mediante las siguientes técnicas:

a) Destilación en un horno de bolas *Büchi GKR 51* adaptado a una bomba de vacío de doble etapa *Edwards E2M5*. Los puntos de ebullición se han descrito midiendo la temperatura del baño de aire, y midiendo la presión en el sistema mediante una unidad *Edwards Pirani 501* adaptada a un cabezal de medida *Edwards PRE 10K*. b) Cromatografía en columna empleando como relleno silica-gel *Merck 60* (tamaño de poro 0.063-0.200 nm/70-230 mesh ASTM) y eluyendo por gravedad (en algunos casos ayudada por una ligera presión). c) Cristalizaciones a partir de disolventes adecuados.

La **determinación de las proporciones en las mezclas de estereoisómeros** se han realizado mediante integración de determinadas señales en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN.

Los **compuestos sintetizados** descritos en la literatura, se han identificado por sus constantes físicas, espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y en algunos casos por los de  $^{13}\text{C}$ -RMN e IR.

Los **puntos de fusión (P.f.)** se han medido en un aparato *Gallenkamp MFB-595* y no están corregidos.

Los **poderes rotatorios** ( $[\alpha]_D$ ) se han medido en un espectropolarímetro *Perkin-Elmer 241 MC* empleando luz amarilla de Na (589 nm).

Los **análisis elementales** se han realizado en el Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica General del C.S.I.C. (Madrid), en el Instituto Químico de Sarriá (Barcelona) y en el Departamento de Química Analítica de la Facultad de Química de la Universidad de Sevilla.

Los espectros de IR se han realizado en un espectrofotómetro *FT-IR Bomem MB-120*, y se procesaron mediante el programa *Spectra Calc Collect Arithmetic C2.12, Galactic Industries Corp. (1988)*. Se han tomado a partir de muestras dispuestas en película entre dos celdas de KBr o en pastillas de KBr. Los datos de IR se han utilizado como complemento a la caracterización de los compuestos, y se presentan indicando los números de onda ( $\bar{\nu}$  en  $\text{cm}^{-1}$ ) que corresponden a máximos de absorción, junto a las intensidades relativas de las bandas según las siguientes abreviaturas: a (ancha), d (débil), m (media), f (fuerte) y F (muy fuerte).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$ -RMN) se han registrado en espectrómetros *Varian XL 200* (200 MHz), *Bruker AC 200* (200 MHz), *Bruker AMX 300* (300 MHz) y *Bruker AMX 500* (500 MHz). Se han usado disoluciones en  $\text{CDCl}_3$ . El disolvente se ha utilizado en el estado suministrado por las casas comerciales, o bidestilado sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$  y  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . La asignación de las señales se ha completado mediante la realización de irradiaciones, experimentos de doble dimensión protón-protón (COSY), o por adición de  $\text{D}_2\text{O}$  en protones intercambiables por deuterio. Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en p.p.m. usando el tetrametilsilano (TMS) como referencia interna (excepto en el caso de los espectros realizados en  $\text{CDCl}_3$  bidestilado en los que se usa el propio disolvente como referencia); los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete) y m (multiplete).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN) se han registrado a 50.3, 75.5 o 125.5 MHz, en los mismos espectrómetros indicados para los de  $^1\text{H}$ -RMN. Asimismo, se han usado disoluciones en  $\text{CDCl}_3$  y TMS como referencia interna. Para la interpretación de algunas señales se registraron espectros acoplados y parcialmente

desacoplados, se realizaron experimentos de correlación heteronuclear carbono-protón (XHCORR) y se emplearon las técnicas de "off resonance", APT y DEPT.

Algunos de los experimentos de RMN más representativos realizados en esta investigación se recogen al final de esta Parte Experimental.

Los espectros de masas (EM) se han realizado en un espectrómetro *Kratos MS-80 RFA* y se han empleado como complemento a la caracterización de los compuestos. Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos calentada de 30 a 280°C. La temperatura de la fuente de ionización fue de 150 a 250°C, según las experiencias realizadas, que fueron las siguientes:

- Ionización por impacto electrónico a 70 e.V.; corriente de ionización de 100μA; voltaje acelerador de 4 KV; resolución 1000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10s/dec.

- Ionización por impacto electrónico a 70 e.V.; corriente de ionización de 100μA; voltaje acelerador de 4 KV; resolución 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10s/dec.

- FAB (bombardeo con átomos acelerados). Se ha empleado gas Argón y/o Xenón. Velocidad de barrido 3 s/dec. y voltaje acelerador de 4 KV en la fuente. Voltaje acelerador de 7 KV en el cañón de Xenón y/o Argón; 1 mA,  $2 \cdot 10^{-4}$  mbar. Resolución 1000 o 10000 (HRFAB). Las matrices usadas fueron glicerol, tioglicerol y 3-nitrobencilalcohol. En HRFAB se han empleado sales de Na<sup>+</sup>, Rb<sup>+</sup> y Cs<sup>+</sup>.

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

## IV.2. Materias primas.

### IV.2.1. Productos comerciales.

Se han empleado los siguientes:

Acido nicotínico (*Merck*)

Acido sulfúrico (*Panreac*)

Acido *p*-toluensulfónico (*Merck, Aldrich*)

Alúmina ácida (*Merck*)

Alúmina neutra (*Merck*)

Alúmina básica (actividad I) (*Merck*)

Anhídrido acético (*Panreac*)

Benzaldehído (*Merck*)

Borohidruro sódico (*Merck*)

Bromuro de bencilo (*Merck*)

Ciclohexenona (*Fluka*)

Ciclopentenona (*Aldrich*)

Cloruro de benzoilo (*Merck*)

Cloruro de *terc*-butildimetilsililo (*Merck, Aldrich*)

Cloruro amónico (*Sigma*)

D-Galactosa (*Merck*)

4,4-Dimetilciclohexenona (*Aldrich*)

2,2-Dimetoxipropano (*Aldrich*)

Dicromato sódico (*Panreac*)

1,2:5,6-Di-*O*-Isopropilidén- $\alpha$ -D-glucofuranosa (*Merck*)

Eter 18-corona-6 (*Aldrich*)

Etilenglicol (*Merck*)

Fluoruro potásico (*Aldrich*)

Fluoruro de tetrabutilamonio (disolución 1M en THF) (*Merck*)  
Hidróxido cálcico (*Panreac*)  
Hidruro sódico (*Merck*)  
Isobutiraldehído (*Merck*)  
1-Metil-2-pirrolcarbaldehído (*Merck*)  
Metaperyodato sódico (*Panreac*)  
*n*-Heptanal (*Merck*)  
1-Nitropropano (*Merck*)  
1-Nitrociclohexeno (*Aldrich*)  
Nitrometano (*Merck*)  
Ortoformiato de etilo (*Merck*)  
Oxido de cromo (VI) (*Merck*)  
*p*-Clorobenzaldehído (*Merck*)  
*p*-Metilbenzaldehído (*Merck*)  
*p*-Metoxibenzaldehído (*Merck*)  
*p*-Nitrobenzaldehído (*Merck*)  
Resina de intercambio Amberlita IR-120 (H<sup>+</sup>) (*BDH*)  
Silica-gel 60 (60-200 nm) (*Merck*)  
Sulfato de cobre (II) (*Merck*)  
2-Tiofenocarbaldehído (*Merck*)  
*Trans*-Chalcona (*Aldrich*)  
2,4,6-Trimetilbenzaldehído (*Merck*)  
Trietilamina (*Merck*)  
Trifenilfosfina (*Merck*)  
Triflato de *terc*-butildimetilsililo (*Aldrich*)  
Triflato de dimetiltexilsililo (*Aldrich*)

#### IV.2.2. Reactivos y disolventes.

Algunos de los productos comerciales y disolventes utilizados ha requerido una purificación especial:

- **Eter y hexano**  
Se han usado siempre destilados sobre Na.
- **CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> y CCl<sub>4</sub> secos**  
Se han obtenido mediante destilaciones sucesivas sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y se han utilizado recién purificados.
- **THF**  
Se ha purificado mediante reflujo sobre Na (2 h) y posterior destilación en atmósfera inerte.
- **Benceno**  
Se ha usado siempre destilado sobre Na.
- **Metanol**  
Se ha utilizado un metanol absoluto obtenido de la siguiente manera: se mezclan 5 g de limaduras de magnesio limpias y recién cortadas, y 0.5 g de yodo resublimado en un matraz de 2 litros. Se cierra el matraz con un refrigerante de reflujo y por él se añaden 50-70 c.c. de metanol. Se calienta hasta que desaparece el yodo. Finalmente, se añaden por el extremo del refrigerante 900 c.c. de metanol y se calienta a reflujo durante 30 min. Se destila en total ausencia de humedad y se recoge sobre tamiz molecular.
- **Acetona**  
Se ha usado normalmente tratada con permanganato potásico a reflujo durante 2 h. Tras filtrar el permanganato, se añade carbonato potásico anhidro agitando durante una noche y posteriormente se destila en ausencia de humedad.

- **Piridina**  
Se ha usado siempre calentada a reflujo, durante una hora, sobre sosa o potasa sólida y destilada con rectificación en total ausencia de humedad.
- **Tolueno**  
Se ha usado normalmente destilado sobre Na.
- **Acetato de Etilo**  
Se ha usado siempre tratado de la siguiente forma: Una mezcla de 1 l de acetato de etilo comercial, 100 c.c. de anhídrido acético y 10 gotas de ácido sulfúrico concentrado se calientan a reflujo durante 4 h y a continuación se destila fraccionadamente. El destilado se agita con 30 g de carbonato potásico anhidro, se filtra y se destila.
- **Reactivo de Jones**  
Una disolución de este reactivo se prepara disolviendo 50 g (0.168 mol) de dicromato sódico dihidrato en 150 mL de agua. Lentamente se añaden 38 mL de ácido sulfúrico concentrado, se enfría la disolución y se diluye a 250 mL en un matraz aforado.

Los siguientes reactivos se han preparado según procedimientos descritos en la literatura:

- Dicromato de nicotinio<sup>75</sup>
- **Dimetilhidrazona del formaldehído**, se prepara siguiendo una modificación del procedimiento descrito en la literatura<sup>12a</sup> que consiste en añadir 1.25 meq de paraformaldehído y dejar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas.

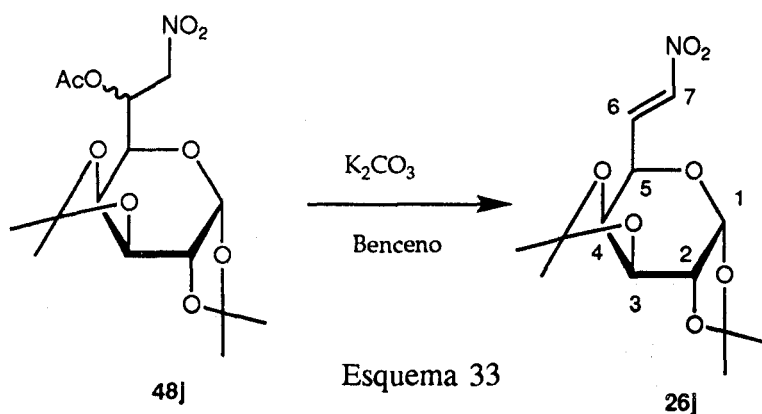
### IV.2.3. Sustancias de partida.

Se han preparado según procedimientos descritos en la literatura:

- 1-Nitro-1-propeno (26a)<sup>76</sup>
- 3-Metil-1-nitro-1-buteno (26b)<sup>77</sup>
- $\beta$ -Nitroestireno (26c)<sup>78</sup>
- 2-Nitro-1-(*p*-tolil)etileno (26d): Se siguió un procedimiento análogo al descrito para el  $\beta$ -nitroestireno, partiendo de *p*-tolualdehído y nitrometano.
- 1-(*p*-Metoxifenil)-2-nitroetileno (26e): Se siguió un procedimiento análogo al descrito para el 1-fenil-2-nitropropeno partiendo de anisaldehído.
- 1-Fenil-2-nitropropeno (26f)<sup>79</sup>
- 3,4,5,6,7-Penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-*D*-galacto-1-hepteno (26h)<sup>80</sup>
- 3-*O*-Bencil-5,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropilidén-6-nitro- $\alpha$ -*D*-xilo-hex-5-enofuranosa (26i)<sup>49a</sup>
- *Terc*-butilciclohexenona (41c)<sup>81</sup>
- 6-*O*-Acetil-7-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro-*D*,*L*-glicero- $\alpha$ -*D*-galacto-heptopiranososa (48j)<sup>82</sup> a partir de 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -*D*-galacto-hexodialdo-1,5-piranososa.<sup>75</sup>
- 7,8,9-Tridesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro-*L*-*treo*,*D*-*eritro*- $\alpha$ -*D*-galacto-nonoaldo-1,5-piranososa (49k)<sup>83</sup>
- 3-*O*-Bencil-1,2-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -*D*-xilo-pentodialdo-1,4-furanosa (50i)<sup>84</sup>



#### IV.2.3.1. Síntesis de la 6,7-didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro- $\alpha$ -D-galacto-hept-6-enopiranososa (26j).



A una disolución de la 6-*O*-acetil-7-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro-D,L-glicero- $\alpha$ -galacto-heptopiranososa (**48j**)<sup>82</sup> (7.22 g, 0.02 moles) en benceno (250 mL) se añade carbonato potásico (5.53 g, 0.04 moles) con agitación continua. Se pone a reflujo durante 1h y 30 min (control por c.c.f.) cuidando que la temperatura no suba por encima de 100°C. Una vez terminada la reacción se deja enfriar, se filtra y se concentra hasta sequedad obteniéndose un sólido amarillo. La purificación de este mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:5) permite la obtención del compuesto **26j** (4.88 g, 81%).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **26j** son los siguientes:

P.f. 140-142°C

$[\alpha]^{32} -143^\circ$  (c 0.73, CHCl<sub>3</sub>)

IR:  $\nu_{\max}$  (KBr) 1651 cm<sup>-1</sup> (C=C), 1522 F y 1377 F (C-NO<sub>2</sub>), 1088 F (C-O-C).

<sup>1</sup>H-RMN:  $\delta$  5.59 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub> 5.0, H-1), 4.39 (dd, 1 H, J<sub>2,3</sub> 2.6, H-2), 4.69 (dd, 1 H, J<sub>3,4</sub> 7.7, H-3), 4.33 (dd, 1 H, J<sub>4,5</sub> 2.2, H-4),

4.60 (t, 1 H,  $J_{5,6}$  1.7, H-5), 7.22 (m, 1 H, H-6), 7.22 (m, 1 H, H-7), 1.34, 1.36, 1.42 y 1.52 (4 s, 12 H, 4 CCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN:  $\delta$  140.8 (C-7), 137.1 (C-6), 110.0 y 108.9 (2 CCH<sub>3</sub>), 96.2 (C-1), 71.9 (C-4), 70.7 (C-3), 70.2 (C-2), 65.6 (C-5), 25.9, 25.7, 24.6 y 24.3 (4 CCH<sub>3</sub>).

EM(IE): m/z 286 (27%, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 228 (8), 159 (13), 141 (9), 113 (32), 100 (9), 85 (30), 71 (9), 59 (54), 43 (100).

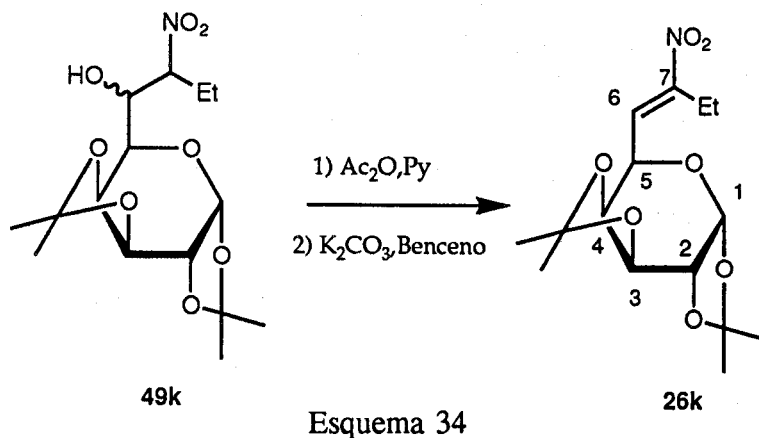
EM(AR): m/z 301.1180 (obs.), 301.1178 (calc. para [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, error = 0.0006%)

Análisis elemental:

Calc. para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>: C 51.82%, H 6.36%, N 4.65%

Enc. C 52.02%, H 6.37%, N 4.65%.

#### IV.2.3.2. Síntesis de la 6,7,8,9-tetradesoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilidén-7-nitro- $\alpha$ -D-galacto-non-6-enopiranososa (26k).



A una disolución de la 7,8,9-tridesoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilidén-7-nitro-L-treo,D-eritro- $\alpha$ -D-galacto-nonoaldo-1,5-piranososa(49k)<sup>83</sup>(3.07g, 8.85 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (30 mL) se añade anhídrido acético (4.25 mL, 44.96 mmol) y piridina (2.83 mL, 35.06 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Se

deja a temperatura ambiente 8 horas hasta que termina la reacción (control por c.c.f.). La mezcla resultante se lava con agua, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua, y se concentra a 30°C.

A una disolución de este nitroacetilado (3.56 g, 9.15 mmol) en benceno (113 mL) se añade carbonato potásico (3.79 g, 27.45 mmol) con agitación continua. Se calienta a reflujo durante aproximadamente 8 horas hasta que termina la reacción (control por c.c.f.). Una vez terminada se deja enfriar, se filtra y se concentra hasta sequedad apareciendo un aceite amarillo que disuelto en éter y concentrado de nuevo pasa a ser un sólido amarillento que pesa 2.62 g (90%). Este sólido se recrystaliza de metanol obteniéndose el compuesto **26k** (1.92 g, 66%).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **26k** son los siguientes:

P.f. 109-110°C

$[\alpha]^{25}_{-116}$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

IR:  $\nu_{\max}$  (KBr) 2984 cm<sup>-1</sup> m y 2891 m (CH), 1524 F y 1380 m (C-NO<sub>2</sub>), 1215 f (C-O-C), 1095 F y 1072 F (C-O).

<sup>1</sup>H-RMN:  $\delta$  7.08 (d, 1 H, H-6), 5.56 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub> 5.0, H-1), 4.65 (dd, 1 H, J<sub>3,4</sub> 7.8, H-3), 4.37 (dd, 1 H, J<sub>2,3</sub> 2.6, H-2), 4.37 (dd, 1 H, J<sub>5,6</sub> 7.8, H-5), 4.20 (dd, 1 H, J<sub>4,5</sub> 2.0, H-4), 2.68 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.55, 1.48, 1.35 y 1.34 (4 s, 12 H, 4 CCH<sub>3</sub>), 1.16 (t, 3H, J<sub>HH</sub> 7.4, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN:  $\delta$  155.5 (C-7), 129.5 (C-6), 109.8 y 108.7 (2 CCH<sub>3</sub>), 96.3 (C-1), 72.6, 70.5 y 69.9 (C-4, C-3 y C-2), 64.4 (C-5), 25.9, 25.8, 24.6 y 24.2 (4 CCH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

EM(IE): m/z 314 (23%, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 256 (13), 159 (9), 141 (23), 113 (90), 85 (28), 71 (13), 59 (56), 43 (100).

EM(AR): m/z 314.3315 (obs), 314.1239 (calc. para [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>,

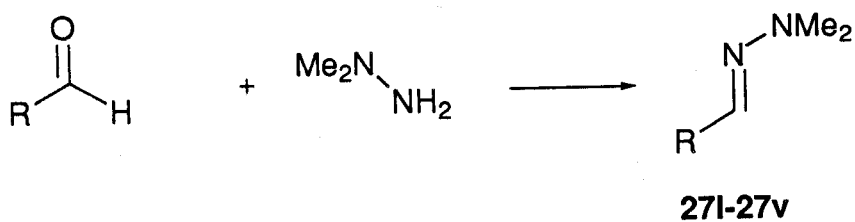
error = -0.0004%)

Análisis elemental:

Calc. para C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub>: C 54.70%, H 7.04%, N 4.25%

Enc. C 55.10%, H 7.20%, N 4.24%.

IV.2.4. Síntesis de las dimetilhidrazonas 27i-27v.



Comp.	R	Comp.	R
27i		27r	
27m		27s	
27n		27t	
27o		27u	
27p		27v	
27q			

Esquema 35

### Procedimiento general A:

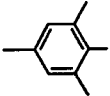
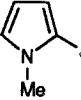


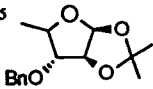
A una disolución del aldehído (30 mmol) en etanol (25 mL) se añade dimetilhidrazina (36 mmol) y se calienta a reflujo hasta que desaparece el aldehído de partida (c.c.f.). Una vez finalizada la reacción, se concentra a sequedad y se destila obteniéndose la hidrazona correspondiente.

### Procedimiento general B:

A una disolución del aldehído (2 mmol) en metanol (20 mL) se añade dimetilhidrazina (4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que termina la reacción (control por c.c.f.). Una vez terminada la reacción se concentra a sequedad obteniéndose la dimetilhidrazona correspondiente con una pureza superior al 95% según los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN. No obstante, se procede a la purificación mediante cromatografía en columna obteniéndose las hidrazonas correspondientes con excelentes rendimientos.

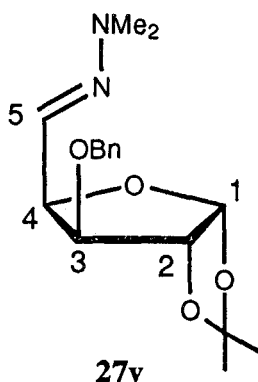
En la Tabla 10 se incluyen los rendimientos de obtención de las hidrazonas **27i-27v**, así como el procedimiento empleado para su síntesis (A o B). En todos los casos el tiempo de reacción es de 30 min, excepto en el caso de la síntesis de la dimetilhidrazona del 1-metil-2-pirrolcarbaldehído **27r**, que requiere 1h y 30 min de calentamiento.

Tabla 10. Síntesis de las dimetilhidrazonas 27l-27v.

Comp.	27l <sup>85</sup>	27m <sup>85</sup>	27n	27o <sup>85</sup>	27p	27q <sup>86</sup>	27r	27s <sup>86</sup>	27t	27u <sup>d</sup>	27v
R <sup>1</sup>	Ph	<i>p</i> -MeO-Ph		<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	<i>p</i> -Me-Ph	<i>p</i> -Cl-Ph				CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	
Método	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	B
Rend(%)	86	77	79	76 <sup>a</sup>	76	66 <sup>b</sup>	87	76	97 <sup>c</sup>	98 <sup>c</sup>	90

a) Se recristaliza de Etanol. b) Se recristaliza de Etanol-agua. c) Después de cromatografía en columna. d) La reacción se realiza en pentano.

IV.2.5. Síntesis de la 3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -D-xilopentodialdo-1,4-furanosa dimetilhidrazona (27v).



La reacción se lleva a cabo a partir del 3-*O*-Bencil-1,2-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -D-xilopentodialdo-1,4-furanosa (50i)<sup>87</sup> y la dimetilhidrazina, según el procedimiento B descrito en el apartado IV.2.4., pero en este caso hemos llevado a cabo 2 variantes:

- Se añaden unas gotas de ácido acético como catalizador ( $\approx 1$  mL por cada 0.2 mmol de aldehído) en el medio de reacción y se agita a temperatura ambiente. A los 15 minutos se observa que ha desaparecido todo el aldehído (control por c.c.f., éter/hexano 1:1).
- Se mantiene la temperatura a 50°C, necesitándose 2 horas para que finalice la reacción (c.c.f., éter/hexano 1:1). La mezcla resultante se concentra a sequedad y se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:2), obteniéndose el producto 27v (627 mg) con un rendimiento del 98%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de 27v son los siguientes:

$$[\alpha]^{25} -21.1^{\circ} \text{ (c 0.95, CHCl}_3\text{)}$$

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 3028  $\text{cm}^{-1}$  a (C-H, Ph), 2986 m y 2863 m (CH), 1649 m (C=N), 1597 d, 1493 d y 1468 d (C-C, Ph), 1165 F (C-N), 1020 f (C-O-C), 739 d y 698 d (Ph).

$^1\text{H}$ -RMN:  $\delta$  1.32, 1.50 [s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ], 2.84 [s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ], 4.53 (d, 1H,  $J_{\text{H,H}}$  11.9,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.65 (d, 1H, H-3), 4.67 (d, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.77 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  3.2, H-4), 5.98 (d, 1H,  $J_{1,2}$  3.8, H-1), 6.59 (d, 1H,  $J_{4,5}$  6.9, H-5), 7.37-7.27 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}$ -RMN:  $\delta$  137.4, 128.3, 127.7 y 127.3 (Ph), 129.8 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 111.6 (C-5), 104.8 (C-1), 85.8 (C-4), 82.7 (C-3), 81.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 65.7 (C-2), 42.5 [ $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ], 26.7 y 26.2 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ].

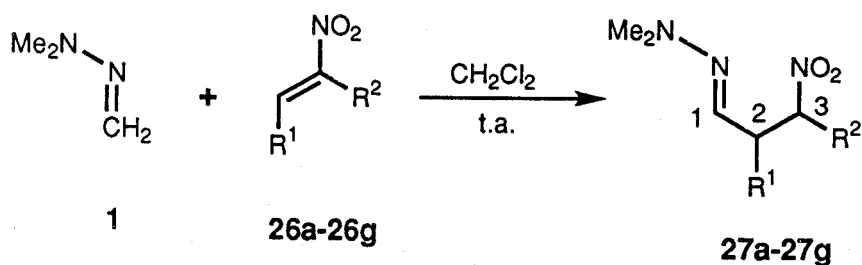
EM (IE): m/z (intensidad relativa): 320 (12%,  $\text{M}^+$ ), 229 (4), 129 (7), 113 (7), 100 (20), 91 (100), 73 (16).

EM (AR): m/z 320.1741 (obs.), 320.1736 (calc. para  $\text{M}^+$ , error = 0.0001%).



### IV.3. Nuevas Experiencias.

IV.3.1. Adición de la dimetilhidrazona del formaldehído (1) a las nitroolefinas simples 26a-26g. Síntesis de las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas 27a-27g.



Compuesto 26,27	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
a	Me	H
b	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
c	Ph	H
d	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H
e	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	H
f	Ph	Me
g	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	

Esquema 36

### Procedimiento general:

A una disolución de la nitroolefina (5 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (20 mL) se añade la dimetilhidrazona del formaldehído (0.64 mL, 7.5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que no se observa progreso (control por c.c.f.). Al cabo de ese tiempo se concentra la disolución hasta sequedad y el residuo resultante se purifica mediante destilación o cromatografía en columna.

#### **IV.3.1.1. Síntesis de la 2-metil-3-nitropropionaldehído dimetilhidrazona (27a).**

La reacción se lleva a cabo partiendo de **26a**, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.1., observándose a los 15 min la desaparición de la nitroolefina (c.c.f. éter/hexano 4:1). Una vez concentrada la disolución hasta sequedad, se destila el residuo resultante obteniéndose el compuesto **27a** (717 mg) con un rendimiento del 90%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **27a** son los siguientes:

P.e. 58-59°C/0.2 mmHg.

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (pelic.): 2967  $\text{cm}^{-1}$  F y 2876 F (CH), 1600 F (C=N), 1551 F y 1380 F (C-NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 11 y 12

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 159 (7%, M<sup>+</sup>), 125 (30), 112 (22), 99 (66), 83 (24), 69 (24), 59 (100), 44 (56).

EM (AR): 159.1002 (obs.), 159.1008 (calc. para M<sup>+</sup>, error = -0.0004%)

#### IV.3.1.2. Síntesis de la 3-metil-2-nitrometilbutiraldehído dimetilhidrazona (27b).

La reacción se lleva a cabo partiendo de **26b**, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.1. A las 8h se da por finalizada la reacción (control por c.c.f., éter/hexano 4:1). Aunque la conversión no es del 100%, mayores tiempos de reacción provocan la descomposición de la mezcla de reacción. El residuo resultante de la concentración a sequedad del bruto de reacción se destila obteniéndose el compuesto **27b** (852 mg) con un rendimiento del 92%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **27b** son los siguientes:

P.e. 98-99°C/ 0.9 mmHg.

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2962  $\text{cm}^{-1}$  F y 2874 f (CH), 1601m (C=N), 1458 f [CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1553 F y 1380 f (C-NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 11 y 12.

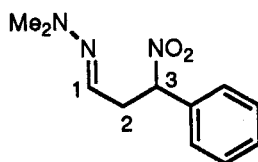
EM (IE): m/z (intensidad relativa): 185 (5%, M<sup>+</sup>), 175 (34), 155 (62), 137 (43), 127 (34), 111 (36), 95 (68), 85 (78), 69 (100), 60 (93), 43 (89).

EM (AR): 185.1207 (obs.), 185.1164 (calc. para M<sup>+</sup>, error = 0.0023%).

#### IV.3.1.3. Síntesis de la 2-fenil-3-nitropropionaldehído dimetilhidrazona (27c).

La reacción se lleva a cabo añadiendo directamente la dimetilhidrazona del formaldehído (0.86 mL, 10.06 mmol) sobre el β-

nitroestireno (**26c**) (1 g, 6,71 mmol) en ausencia de disolvente. A las 16 horas de reacción al no haberse consumido toda la nitroolefina (c.c.f. éter/hexano 1:3), se añaden unas gotas de Et<sub>3</sub>N apareciendo inmediatamente un precipitado. A las 24 horas, se filtra la mezcla de reacción, se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se concentra a sequedad y se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:4) obteniéndose una primera fracción que contiene el compuesto **27c** (1.08 g, 75%) y una segunda fracción conteniendo el compuesto **29c** (193 mg, 13%).

**29c**

Los datos espectroscópicos de **27c** y **29c** son los siguientes:

Datos de **27c**:

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 11 y 12.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 221 (29%, M<sup>+</sup>), 187 (17), 174 (79), 159 (100), 130 (35), 117 (41), 103 (45), 91 (39), 77 (830), 58 (21), 43 (25).

EM (AR): 221.1137 (obs.), 221.1164 (calc. para M<sup>+</sup>, error=- 0.0012%)

Análisis elemental:

Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 59.71%, H 6.83%, N 18.99%

Enc. C 59.74%, H 6.88%, N 18.73%.

Datos de 29c:

- <sup>1</sup>H-RMN:  $\delta$  6.46 (dd, 1 H,  $J_{1,2a}$ 4.4,  $J_{1,2b}$ 4.2, H-1), 3.46 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b}$ 16.1,  $J_{2a,3}$ 10.1, H-2a), 5.79 (dd, 1 H, H-3), 2.87 (ddd, 1 H,  $J_{2b,3}$ 4.8, H-2b).
- <sup>13</sup>C-RMN:  $\delta$  134.4, 129.7, 128.9 y 127.4 (Ph), 129.0 (C-1), 88.8 (C-3), 42.7 [N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 36.5 (C-2).
- EM (IE): m/z (intensidad relativa): 221 (11%, M<sup>+</sup>), 191 (42), 174 (72), 130 (52), 115 (38), 103 (100), 87 (75), 77 (40), 59 (27), 44 (54).
- EM (AR): 221.1197 (obs.), 221.1164 (calc. para M<sup>+</sup>, error = 0.0015%).

**IV.3.1.4. Síntesis de la 3-nitro-2-(*p*-tolil)propionaldehído dimetilhidrazona (27d).**

La reacción se lleva a cabo partiendo de 26d, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.1. El control de la reacción por c.c.f. (éter/hexano 1:4) indica que el mayor grado de avance de la reacción se da a las 18 horas. Al cabo de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:6), obteniéndose el compuesto 27d (823 mg) con un rendimiento del 70%.

Los datos espectroscópicos de 27d son los siguientes:

- IR:  $\nu_{\max}$ (cm<sup>-1</sup>): 2.955F y 2860f (CH), 1600 (C-N), 1597d y 1470m (C-C, Ph), 1551F y 1377f (C-NO<sub>2</sub>), 818f (Ph).
- <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 11 y 12.
- EM (IE): m/z (intensidad relativa): 235 (29%, M<sup>+</sup>), 188 (66), 173 (100), 144 (28), 131 (20), 117 (40), 105 (26), 91 (23), 71

(10), 58 (28).  
EM (AR): 235.1305 (obs.), 235.1321 (calc. para  $M^+$ , error = - 0.0007%).

#### IV.3.1.5. Síntesis de la 2-(*p*-metoxifenil)-3-nitropropionaldehído dimetilhidrazona (27e).

La reacción se lleva a cabo partiendo de 26e, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.1., dándose por concluida a los 4 días a pesar de quedar aún nitroalqueno por reaccionar. En la mezcla de reacción ha aparecido un sólido que se filtra. El filtrado se trata con unas gotas de  $Et_3N$ , apareciendo un precipitado que se filtra igualmente. El filtrado se concentra a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:4), obteniéndose el compuesto 27e (502 mg) con un rendimiento del 40%.

Los datos espectroscópicos de 27e son los siguientes:

IR:  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 2966 m y 2870 m (CH), 1600 (C=N), 1609 m y 1466 m (C-C, Ph), 1551 F y 1377 f (C-NO<sub>2</sub>), 1250 F y 1034 f (=C-O-C), 833 f (Ph).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 11 y 12.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 251 (41%,  $M^+$ ), 205 (81), 189 (100), 160 (38), 134 (62), 121 (37), 91 (20), 77 (13), 58 (23).

EM (AR): 251.1199 (obs.), 251.1270 (calc. para  $M^+$ , error = - 0.0028%).

#### IV.3.1.6. Síntesis de la 2-fenil-3-nitrobutiraldehído dimetilhidrazona (27f).

La reacción se lleva a cabo partiendo de **26f**, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.1., y se controla por c.c.f. (éter/hexano 1:4), dándose por finalizada a las 48 horas. La posterior purificación por cromatografía en columna (éter/hexano 1:4), permite separar una primera fracción que contiene que el diastereoisómero *eritro*<sup>†</sup>-**27f** (588 mg) (mezcla racémica) con un rendimiento del 50% y una segunda fracción conteniendo *treo*<sup>†</sup>-**27f** (352 mg) (mezcla racémica) con un rendimiento del 30%. Rendimiento global de **27f**: 80%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de *eritro*<sup>†</sup>-**27f** y *treo*<sup>†</sup>-**27f** son los siguientes:

##### Datos de *eritro*<sup>†</sup>-**27f**:

P.f. 30-31°C

IR:  $\nu_{\max}$ (KBr): 2960 cm<sup>-1</sup> m y 2873 m (CH), 1600 m y 1454 m (C-C, Ph y C=N), 1551 F y 1389 f (C-NO<sub>2</sub>), 1262 m y 1032 f (=C-O-C), 704 f y 766 f (Ph).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 11 y 12.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 235 (61%, M<sup>+</sup>), 188 (88), 161 (20), 144 (53), 117 (69), 91 (95), 77 (21), 59 (67).

EM (AR): 235.1305 (obs), 235.1321 (calc. para M<sup>+</sup>, error = -0.0007%).

Análisis elemental:

Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 61.26%, H 7.28%, N 17.86%

Enc. C 60.94%, H 7.35%, N 17.80%.

---

<sup>†</sup> La configuración de los centros quirales no ha sido determinada por lo que las asignaciones son intercambiables.

Datos de *treo*<sup>1</sup>-27f:

P.f. 56-57°C

IR:  $\nu_{\max}$ (KBr): 2962  $\text{cm}^{-1}$  m y 2873 m (CH), 2848 m (C-H, OCH<sub>3</sub>), 1600 m y 1454 m (C-C, Ph y C=N), 1553 F y 1384 f (C-NO<sub>2</sub>), 1262 m y 1032 f (=C-O-C), 704 f y 766 f (Ph).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 11 y 12.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 235 (58%, M<sup>+</sup>), 188 (88), 161 (100), 144 (52), 117 (71), 91 (96), 77 (23), 59 (67).

Análisis elemental:

Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 61.26%, H 7.28%, N 17.86%

Enc. C 61.15%, H 7.40%, N 17.71%.

#### IV.3.1.7. Síntesis del 2-nitrociclohexanocarbaldehído dimetilhidrazona (27g).

La reacción se lleva a cabo en ausencia de disolvente, adicionando directamente la DMHF (0.638 mL, 7.5 mmol) al nitrociclohexeno (26g) (0.63 g, 5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 horas (control por c.c.f., éter/hexano 1:3). Una vez finalizada la reacción se evapora a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:3), obteniéndose el compuesto 27g (796 mg) con un rendimiento del 80%.

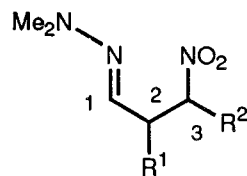
Los datos espectroscópicos de 27g son los siguientes:

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 11 y 12.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 199 (85%, M<sup>+</sup>), 152 (100), 137 (57), 124 (10), 109 (13), 95 (12), 81 (10), 59 (16).

EM (AR): 199.1323 (obs.), 199.1321 (calc. para M<sup>+</sup>, error = 0.0001%).



Tabla 11. Datos de  $^1\text{H}$ -RMN de las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas 27a-27g.

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	H-1	H-2	H-3a	H-3b	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
27a	CH <sub>3</sub>	H	6.43 d	3.16 m	4.61 dd	4.27 dd	2.68 s	1.17 d	-
27b	<sup>i</sup> Pr	H	6.50 d	3.04 m	4.72 dd	4.42 dd	2.74 s	1.89 m	-
								0.99 s, 0.95 s	
27c	Ph	H	6.59 d	4.40 td	5.06 dd	4.56 dd	2.76 s	7.2-7.4 m	-
27d	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	6.58 d	4.36 td	5.03 dd	4.53 dd	2.75 s	7.13 m, 2.33 s	-
27e	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	6.58 d	4.34 ddd	5.01 dd	4.52 dd	2.75 s	7.15, 6.86 m	-
								3.77 s	
<i>eritro</i> <sup>b</sup> -27f	Ph	Me	6.63 d	4.10 dd	5.17 dq	-	2.75 s	7.2-7.4 m	1.36 d
<i>treo</i> <sup>b</sup> -27f	Ph	Me	6.54 d	4.00 dd	5.14 dq	-	2.78 s	7.2-7.3 m	1.68 d
27g	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		6.40 d	1.20-2.86 m	4.54 td	-	2.67 s	←- 1.20-2.86 m -→	

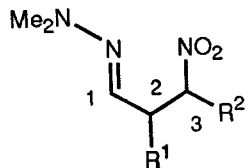
Continuación tabla 11.

Compuesto	$J_{1,2}$	$J_{1,2'}$	$J_{2,2'}$	$J_{2',3a}$	$J_{2,3a}$	$J_{2,3b}$	$J_{3a,3b}$	$J_{2,CH_3}$	$J_{2,CH}$	$J_{3a,CH_3}$	$J_{2,4'}$	$J_{2,4''}$
27a	4.3	-	-	-	6.9	7.4	12.4	7.1	-	-	-	-
27b	5.0	-	-	-	8.7	5.8	12.8	-	5.2	-	-	-
27c	3.6	-	-	-	7.5	7.5	12.9	-	-	-	-	-
27d	3.6	-	-	-	7.5	7.5	12.9	-	-	-	-	-
27e	3.7	-	-	-	7.4	7.7	12.9	-	-	-	-	-
<i>eritro</i> <sup>b</sup> -27f	4.6	-	-	-	9.8	-	-	-	-	6.8	-	-
<i>treo</i> <sup>b</sup> -27f	5.9	-	-	-	9.9	-	-	-	-	6.5	-	-
27g	5.0	-	-	-	10.8	-	-	-	-	-	11.4	4.1

a) Espectro realizado en  $CDCl_3$ ; valores de  $\delta$  en ppm referidos al TMS; valores de J en Hz.

b) La configuración de los centros quirales no ha sido determinada por lo que estas asignaciones son intercambiables.

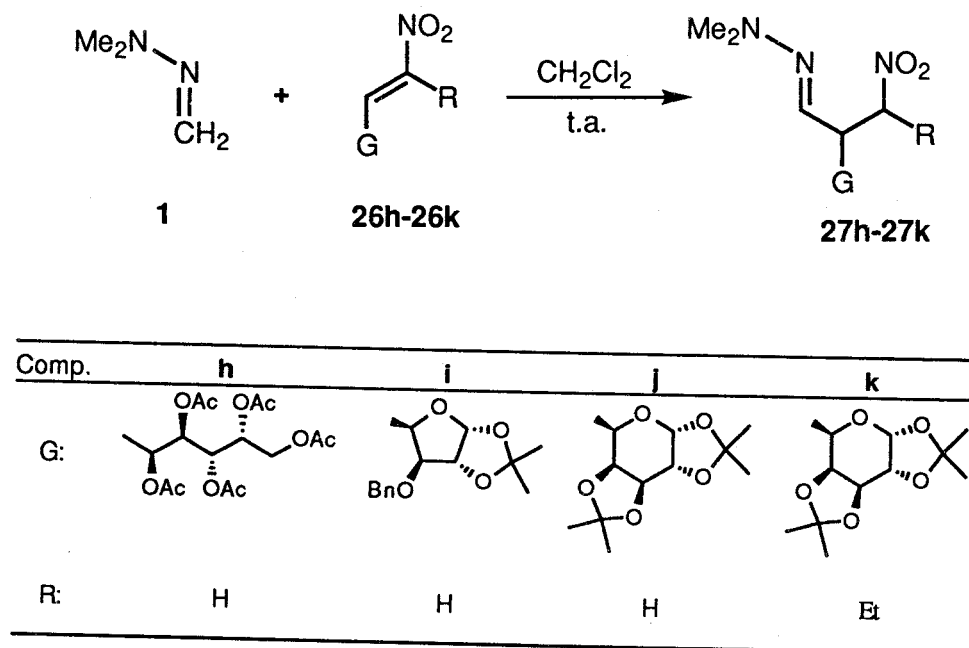
**Tabla 12. Datos<sup>a</sup> espectroscópicos de <sup>13</sup>C-RMN de las β-nitrodimetilhidrazonas 27a-27g.**



Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	C-1	C-2	C-3	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>27a</b>	CH <sub>3</sub>	H	134.5	35.1	78.8	42.5	16.1	-
<b>27b</b>	iPr	H	132.5	45.8	75.7	42.6	18.5, 19.7, 29.0	-
<b>27c</b>	Ph	H	127.8	46.1	77.7	42.5	128.1, 128.9, 132.3, 137.4	-
<b>27d</b>	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	132.7	45.7	77.8	42.7	20.9, 127.9, 129.6, 134.3, 137.6	-
<b>27e</b>	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	132.7	45.2	77.8	42.6	55.0, 114.1, 129.0, 129.1, 159.0	-
<i>eritro</i> <sup>b</sup> - <b>27f</b>	Ph	Me	132.7	52.2	84.7	42.6	127.7, 128.7, 128.9, 136.9	18.1
<i>treo</i> <sup>b</sup> - <b>27f</b>	Ph	Me	127.7	53.2	86.7	42.8	128.2, 128.8, 132.0, 137.6	18.4
<b>27g</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		134.5	43.7	87.8	42.7	←← 24.2, 24.4, 29.7, 31.5 →→	

a) Espectro realizado en CDCl<sub>3</sub>; valores de δ en ppm referidos al TMS. b) La configuración de los centros quirales no ha sido determinada por lo que estas asignaciones son intercambiables.

**IV.3.2. Adición de la dimetilhidrazona del formaldehído a las nitroolefinas de azúcares 26h-26k.**

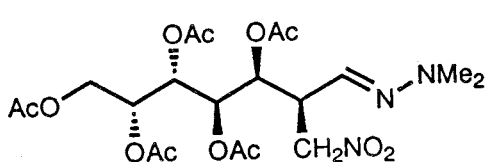


Esquema 37

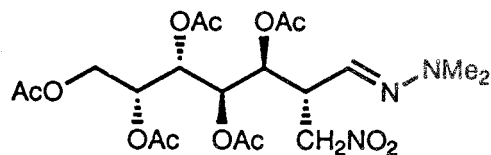
Procedimiento general:

A una disolución de la nitroolefina (3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL) se añade la dimetilhidrazona del formaldehído (9 mmol). Se agita la disolución a temperatura ambiente hasta que no se observa progreso de la reacción (c.c.f.). Se concentra entonces hasta sequedad y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna obteniéndose las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas correspondientes.

IV.3.2.1. Síntesis de la 3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-2-desoxi-2-nitrometil-D-glicero-L-*mano*-heptosa dimetilhidrazona [(*R*)-27h] y de la 3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-2-desoxi-2-nitrometil-D-glicero-L-*gluco*-heptosa dimetilhidrazona [(*S*)-27h].



(*R*)-27h



(*S*)-27h

La reacción se lleva a cabo partiendo de la nitroolefina 26h, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.2. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que después de 6 horas se observa que toda la nitroolefina de partida ha reaccionado (control por c.c.f., éter/hexano 2:1). La mezcla se concentra a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 3:2). Se obtiene una primera fracción que contiene (*R*)-27 h (924 mg, 61%), una fracción mezcla de (*R*)-27h y (*S*)-27h (258 mg, 17%; *R/S*, 77/23) y una fracción final conteniendo (*S*)-27h (258 mg, 17%). Rendimiento global de 27h: 95%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*R*)-27h y (*S*)-27h son los siguientes:

Datos de(R)-27h:

P.f. 54-55°C

[ $\alpha$ ]<sup>25</sup> -6.2° (c1, CHCl<sub>3</sub>)IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 1766 cm<sup>-1</sup> F y 1739 F (C=O), 1591 m (C=N), 1556 f y 1371 f (C-NO<sub>2</sub>), 1213 F (C-O).<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 13 y 14.EM (IE): m/z (intensidad relativa): 505 (3%, M<sup>+</sup>), 459 (9), 399 (28), 361 (26), 339 (16), 320 (14), 290 (11), 259 (50), 242 (30), 217 (24), 200 (18), 187 (30), 157 (86), 145 (53), 139 (72), 127 (24), 115 (100), 98 (64), 85 (30), 73 (32), 60 (80), 45 (88).

Análisis elemental:

Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>: C 47.52%, H 6.18%, N 8.31%

Enc. C 47.71%, H 6.24%, N 7.98%.

Datos de(S)-27h:

P.f. 121-122°C

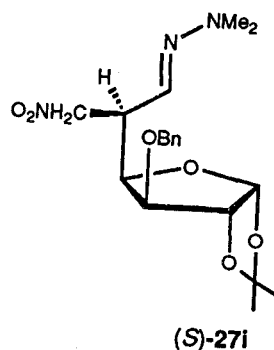
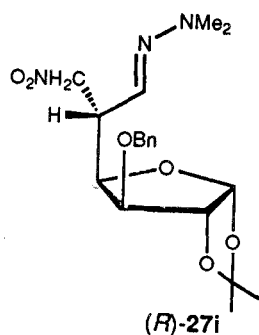
[ $\alpha$ ]<sup>25</sup> 0.9° (c1, CHCl<sub>3</sub>)<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 13 y 14.IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 2959 cm<sup>-1</sup> m y 2863 m (CH), 1746 F (C=O), 1591 m (C=N), 1560 F y 1377 F (C-NO<sub>2</sub>), 1221 F y 1211 F (C-O).EM (IE): m/z (intensidad relativa): 505 (2%, M<sup>+</sup>), 459 (11), 445 (31), 399 (26), 355 (12), 339 (19), 253 (12), 237 (12), 219 (15), 181 (19), 139 (23), 115 (27), 98 (49), 73 (22), 60 (86), 45 (100).

Análisis elemental:

Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>: C 47.52%, H 6.18%, N 8.31%

Enc. C 47.38%, H 6.30%, N 8.10%.

IV.3.2.2. Síntesis de la 3-*O*-bencil-5-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -D-*gluco*-hexodialdo-1,4-furanosa dimetilhidrazona [(*R*)-27i] y la 3-*O*-bencil-5-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -L-*ido*-hexodialdo-1,4-furanosa dimetilhidrazona [(*S*)-27i].



La reacción se lleva a cabo partiendo de la nitroolefina **26i**, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.2. Se observa la desaparición de la nitroolefina a las 2 horas y 30 minutos (control por c.c.f., éter/hexano 1:1). La disolución se concentra a sequedad y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (gradiente de elución, éter/hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:6:1 a éter/hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:2:1), obteniéndose una primera fracción que contiene (*S*)-27i (177 mg, 15%), una segunda fracción conteniendo (*R*)-27i y (*S*)-27i (24 mg, 2%, *R/S* 60/40) y una tercera fracción que contiene (*R*)-27i (860 mg, 73%). El rendimiento global de 27i es: 90%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*R*)-27i y (*S*)-27i son los siguientes:

Datos de (R)-27i:

$[\alpha]^{25} -48.5^\circ$  (c0.66,  $\text{CHCl}_3$ )

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (pelic.): 2955  $\text{cm}^{-1}$  am y 2870 am (CH), 1692 m (C=N), 1553 F y 1378 F (C-NO<sub>2</sub>), 1298 f (C-O-C), 1165 F (C-N).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 13 y 14.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 393 (2%, M<sup>+</sup>), 359 (1), 346 (6), 331 (2), 302 (2), 255 (3), 129 (8), 99 (10), 91 (100), 85 (6), 77 (7), 65 (6), 58 (16), 43 (27).

EM (AR): m/z 393.1881 (obs.), 393.1899 (calc. para M<sup>+</sup>, error = - 0.0005%).

Datos de (S)-27i:

P.f. 79-80°C

$[\alpha]^{25} -56.0^\circ$  (c0.58,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 2955  $\text{cm}^{-1}$  am y 2870 am (CH), 1692 m (C=N), 1553 F y 1378 F (C-NO<sub>2</sub>), 1298 f (C-O-C), 1165 F (C-N).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 13 y 14.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 393 (5%, M<sup>+</sup>), 378 (2), 346 (5), 245 (4), 129 (5), 98 (7), 91 (100), 85 (5), 73 (7), 58 (12), 43 (36).

EM (AR): m/z 393.1900 (obs.), 393.1899 (calc. para M<sup>+</sup>, error = 0.00003%).

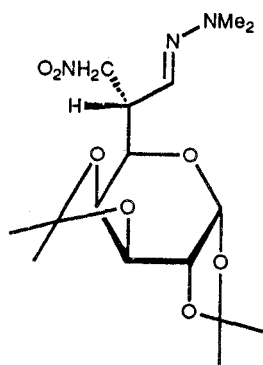
Análisis elemental:

Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: C 58.00%, H 6.92%, N 10.68%

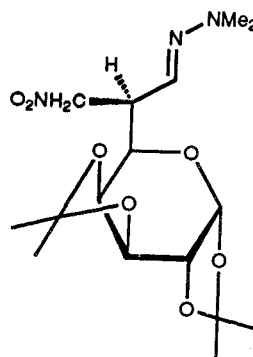
Enc. C 58.21%, H 6.76%, N 10.71%.



**IV.3.2.3. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitrometil-*D*-glicero- $\alpha$ -*D*-galacto-heptodialdo-1,5-piranososa dimetilhidrazona [(*R*)-27j] y la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitrometil-*L*-glicero- $\alpha$ -*D*-galacto-heptodialdo-1,5-piranososa dimetilhidrazona [(*S*)-27j].**



(R)-27j



(S)-27j

La reacción se lleva a cabo partiendo de la nitroolefina **26j**, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.2. A las 3 horas y 30 minutos se observa la desaparición total de la nitroolefina de partida (c.c.f. éter/hexano 1:1). Una vez concentrada a sequedad la disolución, se purifica mediante cromatografía en columna utilizando éter/hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:6:2. Este eluyente permite obtener una primera fracción que contiene el diastereoisómero (*S*)-**27j** (0.190 g, 17%), una segunda fracción mezcla conteniendo (*R*)-**27j** y (*S*)-**27j** (0.213 g, 19%) y una fracción final de (*R*)-**27j** (0.627 g, 56%). Rendimiento global de **27j**: 92%.

Las constante físicas y los datos espectroscópicos de (*R*)-**27j** y (*S*)-**27j** son los siguientes:

Datos de (R)-27j:

$[\alpha]_D^{20}$  -60.0° (c0.7, CHCl<sub>3</sub>)

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2986-2866 cm<sup>-1</sup> af (CH), 1645 d (C=N), 1553 f y 1454 f (C-NO<sub>2</sub>), 1256 f y 1211 f (C-O-C), 868 m (C-N).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 13 y 14 y Figura 4.

EM (IE): m/z 373 (1.4%, M<sup>+</sup>), 358 (4), 326 (8), 268 (8), 254 (6), 239 (3), 171 (11), 139 (12), 113 (34), 100 (30), 83 (30), 71 (90), 58 (65), 43 (100).

EM (AR): m/z 373.1853 (obs.), 373.1849 (calc. para M<sup>+</sup>, error = 0.0001%).

Datos de (S)-27j:

P.f. 90-92°C

$[\alpha]_D^{20}$  -33.0° (c0.94, CHCl<sub>3</sub>)

IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 2988-2865 cm<sup>-1</sup> af (CH), 1646 d (C=N), 1553 f y 1453 f (C-NO<sub>2</sub>), 1254 f y 1211 f (C-O-C), 870 m (C-N).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 13 y 14.

EM (IE): m/z 373 (1.4%, M<sup>+</sup>), 358 (4), 326 (8), 268 (8), 254 (6), 239 (3), 171 (11), 139 (12), 113 (34), 100 (30), 83 (30), 71 (90), 58 (65), 43 (100).

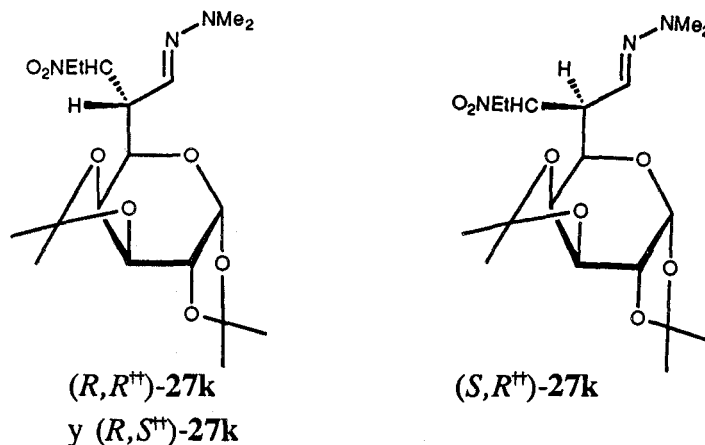
EM (AR): m/z 373.1853 (obs.), 373.1849 (calc. para M<sup>+</sup>, error = 0.0001%).

Análisis elemental:

Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: C 51.46%, H 7.29%, N 11.25%

Enc. C 51.67%, H 7.28%, N 10.95%.

IV.3.2.4. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-(1-nitropropil)-*D*-glicero- $\alpha$ -*D*-galacto-heptodialdo-1,5-piranosidimetilhidrazona [(*R,R*<sup>††</sup>)-27k, (*R,S*<sup>††</sup>)-27k] y de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-(1-nitropropil)-*L*-glicero- $\alpha$ -*D*-galacto-heptodialdo-1,5-piranosidimetilhidrazona [(*S,R*<sup>††</sup>)-27k].



La reacción se lleva a cabo partiendo de la nitroolefina 26k siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.2., pero utilizando en este caso 8 equivalentes de DMHF. El mayor grado de avance de la reacción se observa a las 19 horas (control por c.c.f., éter/hexano 3:2). La disolución se concentra entonces a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gradiente de elución, éter/hexano 1:4 a éter/hexano 1:3), obteniéndose una primera fracción que contiene la nitroolefina de partida que no ha reaccionado (14%), una segunda fracción conteniendo el diastereoisómero(*S,R*<sup>††</sup>)-27k (72 mg, 6%), una tercera fracción mezcla de los diastereoisómeros (*R,R*<sup>††</sup>)-27k, (*R,S*<sup>††</sup>)-27k y (*S,R*<sup>††</sup>)-27k (193 mg, 16%), (*R,R*<sup>††</sup>)/(*R,S*<sup>††</sup>)/(*S,R*<sup>††</sup>), 71/19/10) y una cuarta fracción mezcla de los diastereoisómeros (*R,R*<sup>††</sup>)-27k y (*R,S*<sup>††</sup>)-27k (746 mg, 62%, 40/60). Rendimiento global de 27k: 84%.

<sup>††</sup> La configuración absoluta de este centro quiral no ha sido determinada.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*R,R'*)-27k, (*R,S'*)-27k y (*S,R'*)-27k son los siguientes:

Datos de (*S,R'*)-27k:

$[\alpha]^{25} -5.9^\circ$  (c1, CHCl<sub>3</sub>)

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2984 cm<sup>-1</sup> am (CH), 1598 (C=N), 1545 f y 1380 f (C-NO<sub>2</sub>), 1258 f (C-O-C), 1213 f (C-N), 1070 f (C-O).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 13 y 14 y Figura 5.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 401 (17%, M<sup>+</sup>), 386 (46), 354 (100), 339 (48), 296 (37), 255 (26), 209 (23), 193 (26), 171 (26), 151 (35), 126 (61), 113 (39), 100 (23), 85 (31), 71 (77), 59 (47), 43 (17).

EM (AR): m/z 401.2169 (obs.), 401.2162 (Calc. para M<sup>+</sup>, error = 0.0002%).

Datos de (*R,R'*)-27k y (*R,S'*)-27k (Mezcla 40/60):

$[\alpha]^{30} -77.0^\circ$  (c1, CHCl<sub>3</sub>)

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2984 cm<sup>-1</sup> am (CH), 1600 (C=N), 1545 f y 1380 f (C-NO<sub>2</sub>), 1258 f (C-O-C), 1213 f (C-N), 1070 f (C-O).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 13 y 14 y Figura 6.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 401 (17%, M<sup>+</sup>), 354 (16), 255 (16), 193 (10), 171 (16), 155 (14), 139 (11), 126 (21), 113 (36), 100 (37), 87 (36), 71 (97), 59 (100), 43 (93).

EM (AR): m/z 401.2165 (obs.), 401.2162 (calc. para M<sup>+</sup>, error = 0.00007%).

Tabla 13. Datos<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H-RMN de las β-nitrodimetilhidrazonas 27h-27k.

Comp.													R <sup>2</sup> : H (h,i,j), Et(k)			
	H-1	H-2	H-3a	H-3b	Me <sub>2</sub> N	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-5''	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub> CO	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
(R)-27h	6.39 d	3.34 ddd	4.67 dd	4.30 dd	2.76 s	2.76 s	5.2-5.4 m	5.2-5.4 m	4.25 dd	4.25 dd	3.80 dd	-	2.12 s, 2.08 s, 2.07 s 2.05 s, 2.00 s	-	-	
(S)-27h	6.24 d	3.35 ddd	4.69 dd	4.56 dd	2.73 s	2.73 s	5.2-5.5 m	5.2-5.5 m	4.28 dd	4.28 dd	3.81 dd	-	2.12 s, 2.10 s, 2.09 s 2.06 s, 2.02 s	-	-	
(R)-27i	6.50 d	3.66 m	4.72 dd	4.32 dd	2.69 s	5.92 d	4.62 d	3.90 d	4.25 dd	-	-	4.68 d, 4.42 d 7.33 m	-	1.32 s, 1.48 s	-	
(S)-27i	6.18 d	3.66 m	4.78 dd	4.72 dd	2.60 s	5.91 d	4.64 d	3.94 d	4.11 dd	-	-	4.74 d, 4.44 d 7.35 m	-	1.32 s, 1.48 s	-	
(R)-27j	6.64 d	3.43 m	4.59 dd	4.84 dd	2.74 s	5.52 d	4.30 dd	4.60 dd	4.27 dd	4.01 dd	-	-	-	1.32 s, 1.34 s, 1.44 s	-	
(S)-27j	6.54 d	3.51 m	-	-	2.73 s	5.48 d	4.30 dd	4.58 dd	4.23 dd	3.78 dd	-	-	-	1.35 s, 1.38 s, 1.51 s, 1.54 s	-	
(R,R)-27k	6.53 d	3.24 ddd	4.76 ddd	-	2.76 s	5.51 d	4.25 dd	4.57 dd	4.20 dd	3.75 dd	-	-	-	1.31 s, 1.33 s 1.41 s, 1.50 s	1.0 t 2.0 c	
(R,S)-27k	6.44 d	3.02 td	4.75 dt	-	2.76 s	5.48 d	4.29 dd	4.62 dd	4.42 dd	3.92 dd	-	-	-	1.33 s, 1.36 s, 1.45 s, 1.52 s	1.9 c 0.9 t	
(S,R)-27k	6.39 d	3.48 m	4.80 ddd	-	2.76 s	5.51 d	4.25 dd	4.57 dd	4.20 dd	3.75 dd	-	-	-	1.30 s, 1.32 s 1.46 s, 1.54 s	1.6-1.9 dc 0.93 t	

Continuación Tabla 13.

Comp.	J <sub>1,2</sub>	J <sub>2,3a</sub>	J <sub>2,4'</sub>	J <sub>3b,2</sub>	J <sub>3a,3b</sub>	J <sub>1',2'</sub>	J <sub>2',3'</sub>	J <sub>3',4'</sub>	J <sub>4',5'</sub>	J <sub>5',2</sub>	J <sub>5',5''</sub>	J <sub>5'',4</sub>	J <sub>3,CH</sub>
(R)-27h	4.9	5.9	-	7.7	13.6	-	-	-	4.8	-	11.6	7.2	-
(S)-27h	5.8	5.4	-	7.7	13.2	-	-	-	4.9	-	11.6	7.4	-
(R)-27i	4.3	4.2	8.3	8.3	13.3	3.8	-	3.2	-	-	-	-	-
(S)-27i	4.3	9.3	9.9	4.7	3.2	3.9	-	3.1	-	-	-	-	-
(R,R)-27k	7.2	9.5	-	-	-	5.2	2.1	7.9	2.2	2.6	-	-	6.9
(R,S)-27k	6.7	4.2	-	-	-	5.1	2.4	7.9	1.9	7.8	-	-	4.6, 9.3
(S,R)-27k	5.4	5.1	-	-	-	5.1	2.6	7.9	1.5	10.2	-	-	3.4, 10.4
(R)-27j	4.3	5.0	-	7.2	13.6	5.1	2.3	8.0	1.7	6.6	-	-	-
(S)-27j	4.4	-	-	-	13.4	5.0	2.5	7.9	1.7	9.5	-	-	-

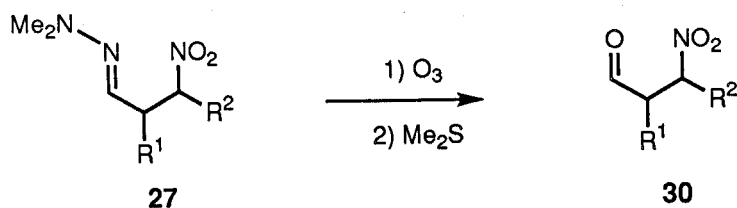
a) Espectro realizado en CDCl<sub>3</sub>; valores de  $\delta$  en ppm referidos al TMS; valores de J en Hz.

Tabla 14. Datos\* de <sup>13</sup>C-RMN de las β-nitrodimetilhidrazonas 27h-27k.

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	Me <sub>2</sub> N	CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>2</sub> Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
(R)-27h	127.2	40.9	74.7	67.5 <sup>b</sup>	70.0 <sup>b</sup>	67.5 <sup>b</sup>	67.5 <sup>b</sup>	40.9	42.3	20.5, 20.6, 169.6, 169.7, 170.1, 170.3, 170.6	-	-	-
(S)-27h	127.1	42.2	74.7	67.4 <sup>b</sup>	67.7 <sup>b</sup>	68.1 <sup>b</sup>	68.4 <sup>b</sup>	62.0	42.4	20.4, 20.5, 169.7, 169.8, 170.2, 170.3	-	-	-
(R)-27i	111.6	39.8	73.9 <sup>b</sup>	104.5	81.2 <sup>b</sup>	81.4 <sup>b</sup>	79.4 <sup>b</sup>	-	42.6	136.7, 128.8, 128.5, 128.2, 128.1	71.5, 136.7, 128.8, 128.5, 128.2, 128.1	26.0, 26.5, 64.8	-
(S)-27i	111.6	39.1	75.3 <sup>b</sup>	104.6	80.6 <sup>b</sup>	81.6 <sup>b</sup>	79.7 <sup>b</sup>	-	42.4	136.5, 130.6, 128.5, 128.2, 128.0	71.6, 128.0, 128.2, 128.5, 130.6, 136.5	26.0, 26.6, 71.6	-
(R)-27j	131.7	41.9	74.5	96.4	70.9	71.5	70.3	67.0	42.8	-	-	24.3, 24.6, 25.2, 25.7, 108.5, 109.1	-
(S)-27j	129.6	40.2	75.0	96.3	70.7	71.0	70.3	67.8	42.6	-	-	24.6, 24.8, 25.6, 25.8, 108.7, 109.4	-
(R,R)-27k	132.5	47.2	89.5	96.4	70.1 <sup>b</sup>	72.6 <sup>b</sup>	70.1 <sup>b</sup>	66.2	42.9	109.1, 108.5, 25.7, 25.2, 24.6, 24.3	-	24.5, 24.8, 25.2, 25.7, 108.5, 109.1	24.3, 10.3
(R,S)-27k	132.2	45.5	89.6	96.5	70.1 <sup>b</sup>	72.6 <sup>b</sup>	70.1 <sup>b</sup>	65.7	42.9	109.3, 108.6, 25.8, 25.2, 5.6, 24.8, 24.6	-	24.0-26.0, 108.6, 109.3	24.0, 10.0
(S,R)-27k	128.6	43.4	90.0	96.5	70.3	70.8 <sup>b</sup>	70.9 <sup>b</sup>	66.4	42.6	109.2, 108.5, 25.7, 25.2, 24.8, 24.5	-	24.5-25.9, 108.5, 109.2	21.1, 10.5

a) Espectro realizado en CDCl<sub>3</sub>; valores de δ en ppm referidos al TMS, b) Asignaciones intercambiables.

### IV.3.3. Desprotección de las $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas 27b, 27g y 27h-27k. Síntesis de los $\beta$ -nitroaldehídos 30b, 30g y 30h-30k.



Comp.	b	g	h	i	j	k
R1:	iPr					
		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -				
R2:	H		H	H	H	Et

Esquema 38

#### IV.3.3.1. Ozonólisis de las $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas 27b y 27g. Síntesis de los $\beta$ -nitroaldehídos 30b y 30g.

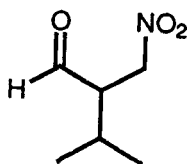
##### Procedimiento general:

A través de una disolución de la  $\beta$ -nitrodimetilhidrazona (1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (30 mL), enfriada a  $-78^\circ\text{C}$ , se pasa ozono hasta que aparece una leve coloración azul. En ese momento se corta el paso de ozono y se deja pasar  $\text{O}_2$  durante 5 minutos. Se añade entonces una disolución de  $\text{Me}_2\text{S}$  (1 mL), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.1 mL), también enfriada a  $-78^\circ\text{C}$  y se deja que la mezcla de reacción alcance progresivamente temperatura ambiente. La



disolución resultante se lava con disolución saturada de NaCl (1 x 10 mL) y con agua (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna obteniéndose los correspondientes  $\beta$ -nitroaldehídos **30**.

#### IV.3.3.1.1. Ozonólisis de la 3-metil-2-nitrometilbutanal dimetilhidrazona (**27b**). Síntesis del 3-metil-2-nitrometil-butanal (**30b**).



**30b**

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.3. El control de la reacción por c.c.f. (éter/hexano 3:1) indica la desaparición de la hidrazona de partida. La purificación por cromatografía en columna (éter/hexano 3:2), proporciona el producto **30b** (119 mg) que se obtiene con un rendimiento del 82%.

Los datos espectroscópicos de **30b** son los siguientes:

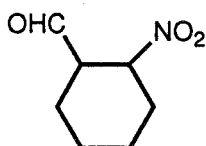
IR:  $\nu_{\text{max}}$  (pel.): 2968  $\text{cm}^{-1}$  f y 2880 m (CH), 1721 f (C=O), 1557 F y 1377 f (C-NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tabla 15.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 144 (19%, [M-1]<sup>+</sup>), 97 (39), 88 (30), 83 (21), 73 (100), 69 (77), 60 (40), 55 (89), 43 (81), 70 (41).

EM (AR): 144.0702 (obs.), 144.0661 (calc. para  $[M-1]^+$ , error= 0.0029%).

**IV.3.3.1.2. Ozonólisis de la 2-nitrociclohexanocarbaldehído dimetilhidrazona (27g). Síntesis del 2-nitrociclohexanocarbaldehído (30g).**



**30g**

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.3. La purificación por cromatografía en columna (éter/hexano 1:3), proporciona el producto **30g** (126 mg) con un rendimiento del 80%.

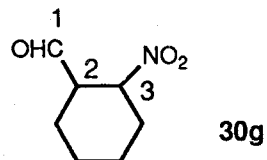
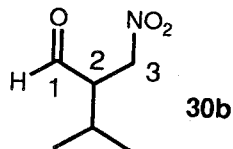
Los datos espectroscópicos de **30g** son los siguientes:

IR:  $\nu_{\max}$  (pel.): 2960  $\text{cm}^{-1}$  f y 2885 m (CH), 1717 f (C=O), 1558 F y 1379 f (C-NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tabla 15.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 157 (1%, M<sup>+</sup>), 149 (2), 127 (23), 113 (2), 109 (100), 105 (2).

Tabla 15. Datos<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H-RMN de los β-nitroaldehídos 30b y 30g.



Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	H-1	H-2	H-3a	H-3b	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	J <sub>1,2</sub>	J <sub>2,3a</sub>	J <sub>2,3b</sub>	J <sub>3a,3b</sub>	J <sub>2,CH</sub>	J <sub>CH,CH</sub>	J <sub>3,4'a</sub>	J <sub>3,4'b</sub>	J <sub>2,1'a</sub>	J <sub>2,1'b</sub>
<b>30b</b>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	9.79 s	3.25 ddd	4.84 dd	4.37 dd	2.27 dc	-	-	8.5	4.4	14.4	4.9	6.9	-	-	-	-
<b>30g</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	9.62 s	3.54 td	4.63 ddd	-	1.17 a	2.47 m	-	10.2	-	-	-	-	11.2	4.3	10.2	4.1

Datos<sup>a</sup> de <sup>13</sup>C-RMN de los β-nitroaldehídos 30b y 30g.

Comp.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	C-1	C-2	C-3	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>30b</b>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	157.65	54.4	70.9	-	-	-	-	26.9	19.8, 19.3
<b>30g</b>	Ph	H	199.5	58.2	82.7	30.8	24.4 <sup>b</sup>	24.0 <sup>b</sup>	51.6	-	-

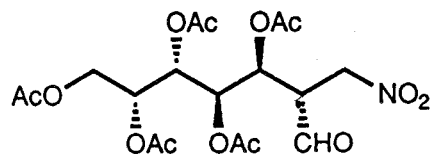
a) Espectro realizado en CDCl<sub>3</sub>; valores de δ en ppm referidos al TMS; valores de J en Hz. b) Asignaciones intercambiables.

#### IV.3.3.2. Ozonólisis de las $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas 27h-27k. Síntesis de los $\beta$ -nitroaldehídos 30h-30k.

##### Procedimiento general:

A través de una disolución de la  $\beta$ -nitrodimetilhidrazona (1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (30 mL), enfriada a  $-78^\circ\text{C}$ , se pasa ozono utilizando el generador a baja potencia y cortando el paso de ozono inmediatamente después de la aparición de una leve coloración azul. Se deja pasar  $\text{O}_2$  durante 5 minutos, se añade entonces una disolución de  $\text{Me}_2\text{S}$  (1 mL), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.1 mL), también enfriada a  $-78^\circ\text{C}$  y se deja que la mezcla de reacción alcance progresivamente temperatura ambiente. La disolución resultante se lava con disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (1 x 10 mL) y con agua (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentra obteniéndose los  $\beta$ -nitroaldehídos prácticamente puros.

IV.3.3.2.1. Ozonólisis de la 3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-2-desoxi-2-nitrometil-*D*-glicero-*L*-mano-heptosa dimetilhidrazona [(*R*)-27h]. Síntesis de la 3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-2-desoxi-2-nitrometil-*D*-glicero-*L*-mano-heptosa [(*S*)-30h].



(*S*)-30h

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.3.2. Se observa la total desaparición del producto de partida (c.c.f., éter/hexano 3:1) y la purificación mediante cromatografía en columna (éter/hexano 3:2) de la disolución resultante proporciona el compuesto (*S*)-30h (369 mg) con un rendimiento del 90%.

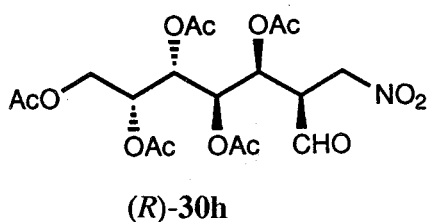
Los datos espectroscópicos de (*S*)-30h son los siguientes:

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2972  $\text{cm}^{-1}$  d (CH), 1746 F (C=O), 1562 f 1371 f (C-NO<sub>2</sub>), 1240 F (C-O-C), 1204 F (C-O).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 16 y 17.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 410 (1%, M<sup>+</sup>), 368 (3), 279 (7), 167 (16), 149 (43), 97 (16), 88 (39), 81 (24), 73 (70), 60 (100), 43 (51).

IV.3.3.2.2. Ozonólisis de la 3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-2-desoxi-2-nitrometil-*D*-glicero-*L*-gluco-heptosa dimetilhidrazona [(*S*)-27h]. Síntesis de la 3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-2-desoxi-2-nitrometil-*D*-glicero-*L*-gluco-heptosa [(*R*)-30h].



La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.3.2. Se observa la total desaparición del producto de partida (c.c.f., éter/hexano 3:1) y la purificación mediante cromatografía

en columna (éter/hexano 3:2) de la disolución resultante proporciona el compuesto (*R*)-**30h** (303 mg) con un rendimiento del 85%.

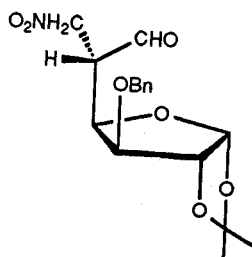
Los datos espectroscópicos de (*R*)-**30h** son los siguientes:

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2972  $\text{cm}^{-1}$  d (CH), 1746 E (C=O), 1562 f y 1373 f (C-NO<sub>2</sub>), 1219 F (C-O-C).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 16 y 17.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 357 (3%, M<sup>+</sup>), 289 (54), 254 (11), 217 (18), 194 (31), 187 (100), 169 (16), 152 (24), 145 (35), 135 (19), 127 (44), 115 (54), 101 (30), 85 (38), 60 (97), 45 (98).

**IV.3.3.2.3. Ozonólisis de la 3-*O*-bencil-5-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -D-*gluco*-hexodialdo-1,4-furanosadimetilhidrazona[*R*]-**27i**]. Síntesis de la 3-*O*-bencil-5-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -D-*gluco*-hexodialdo-1,4-furanosa [(*S*)-**30i**].**



(*S*)-**30i**

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.3.2. (control por c.c.f., éter/hexano 1:1), obteniéndose el diastereoisómero (*S*)-**30i** (357 mg) con un rendimiento del 99% y una pureza por <sup>1</sup>H-RMN superior al 95%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-30i son los siguientes:

$[\alpha]^{20} -35.2^\circ$  (c1,  $\text{CHCl}_3$ )

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (pelic.): 2985  $\text{cm}^{-1}$  a, 2928 a y 2872 a (CH), 1732 f (C=O), 1560 F y 1384 F (C- $\text{NO}_2$ ), 1460 f (C-C, Ph), 1260 m (C-C), 1090 F (C-O-C), 700 m y 739 m (Ph).

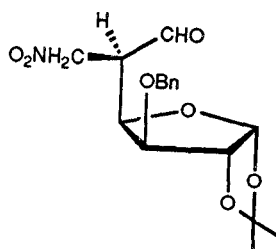
$^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN: Ver Tablas 16 y 17 y Figura 7.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 289 (3%,  $[\text{M}-\text{NO}_2\text{H}-\text{CH}_3]^+$ ), 188 (19), 149 (6), 139 (15), 129 (71), 105 (9), 91 (100), 65 (11), 55 (17), 43 (29).

EM (AR): m/z 289.1077 (obs.), 289.1076 (calc. para  $[\text{M}-\text{NO}_2\text{H}-\text{CH}_3]^+$ , error = 0.0001%).

EM (FAB): m/z 482 (14%,  $[\text{M}+\text{Xe}]^+$ ), 374 (12%,  $[\text{M}+\text{NO}]^+$ ), 244 (42), 197 (76), 181 (96), 149 (69), 139 (100).

IV.3.3.2.4. Ozonólisis de la 3-*O*-bencil-5-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -*L*-ido-hexodialdo-1,4-furanosa dimetilhidrazona [(*S*)-27i]. Síntesis de la 3-*O*-bencil-5-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -*L*-ido-hexodialdo-1,4-furanosa [(*R*)-30i].



(*R*)-30i

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en

el Apartado IV.3.3.2. (control por c.c.f., éter/hexano 1:1), obteniéndose el compuesto (*R*)-30i (357 mg) con un rendimiento del 99%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*R*)-30i son los siguientes:

$[\alpha]^{20} -34.8^\circ$  (c0.89, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2985 cm<sup>-1</sup> a y 2872 a (CH), 1732 f (C=O), 1560 F y 1384 F (C-NO<sub>2</sub>), 1460 f (C-C, Ph), 1260 m (C-C), 1090 F (C-O-C), 700 m y 739 m (C-H, Ph).

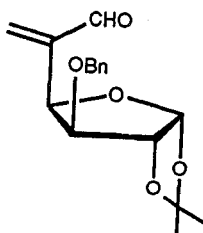
<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 16 y 17 y figura 8.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 289 (1%, [M-NO<sub>2</sub>H-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 188 (7), 139 (6), 129 (37), 105 (9), 91 (100), 69 (10), 55 (15), 40 (47).

EM (AR): m/z 289.1078 (obs.), 289.1076 (calc. para [M-NO<sub>2</sub>H-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, error = 0.0001%).

EM (FAB): m/z 459 (2%, [M+Tioglicérido]<sup>+</sup>), 441 (4), 413 (15), 390 (16), 327 (14), 254 (14), 207 (19), 176 (84), 154 (64), 136 (100).

#### IV.3.3.2.4.1. Síntesis de la 3-*O*-bencil-5-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-5-metilidén- $\alpha$ -D-*gluco*-hexodialdo-1,4-furanosa (31i).



31i



Cuando se lleva a cabo la ozonólisis sobre la 3-*O*-bencil-5-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -D-*gluco*-pentodialdo-1,4-furanosa dimetilhidrazona (*R*)-**27i** siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.3.1., la purificación mediante cromatografía en columna del residuo resultante (éter/hexano 1:4) proporciona el compuesto **31i** (195 mg), fruto de la eliminación de ácido nitroso, con un rendimiento del 64%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **31i** son los siguientes:

$[\alpha]^{25} -44.2^\circ$  (c0.95, CHCl<sub>3</sub>)

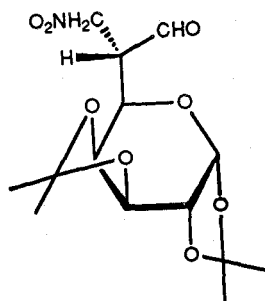
IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 3086 cm<sup>-1</sup> a, d (C=C), 1690 F (C=O), 1650 m (C=C), 1557 d y 1455 m (Ph), 1260 f y 1163 f (C-O-C), 1088 F (C-C), 866 (=CH), 741 m y 698 m (Ph).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 18 y 19.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 289 (5%, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 188 (40), 175 (15), 139 (27), 129 (81), 105 (71), 91 (100), 65 (7).

EM (AR): m/z 289.1072 (obs.), 289.1076 (calc. para [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, error = -0.0001%).

IV.3.3.2.5. Ozonólisis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitrometil-D-glicero- $\alpha$ -D-galacto-heptodialdo-1,5-piranosadimetilhidrazona [(*R*)-27j]. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitrometil-D-glicero- $\alpha$ -D-galacto-heptodialdo-1,5-piranosadimetilhidrazona [(*S*)-30j].



(*S*)-30j

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.3.2. comprobando por c.c.f. (éter/hexano 1:1) que la ozonólisis es completa. La disolución resultante se concentra a sequedad obteniéndose el compuesto (*S*)-30j (328 mg) con un rendimiento del 99% y una pureza por <sup>1</sup>H-RMN superior al 95% suficiente para ser usado en reacciones posteriores.

Los intentos de purificación de este aldehído mediante cromatografía en columna llevan a la descomposición del mismo.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-30j son los siguientes:

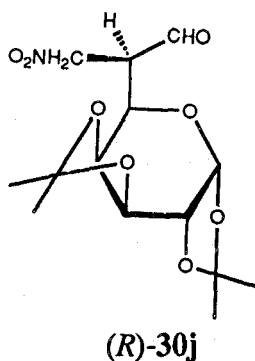
$[\alpha]^{20} -31.4^\circ$  (c0.7, CHCl<sub>3</sub>)

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2988 cm<sup>-1</sup> m y 2936 m (CH), 1728 am (C=O), 1557 f y 1379 f (C-NO<sub>2</sub>), 1258 m y 1213 m (C-O-C), 1010 F (C-C).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 16 y 17 y figura 9.

- EM (IE): m/z (intensidad relativa): 331 (1%, M<sup>+</sup>), 316 (13), 269 (12), 151 (10), 123 (24), 113 (39), 100 (26), 85 (18), 71 (10), 59 (40), 43 (100).
- EM (AR): m/z 331.1274 (obs), 331.1267 (calc. para M<sup>+</sup>, error = 0.0002%).

IV.3.3.2.6. Ozonólisis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitrometil-*L*-glicero- $\alpha$ -*D*-galacto-heptodialdo-1,5-piranos dimetilhidrazona [(*S*)-27j]. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitrometil-*L*-glicero- $\alpha$ -*D*-galacto-heptodialdo-1,5-piranos [(*R*)-30j].



La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.3.2. obteniéndose el compuesto (*R*)-30j (311 mg) con un rendimiento del 94% una vez concentrada a sequedad la fase orgánica. Su estudio por <sup>1</sup>H-RMN muestra una pureza superior al 95% suficiente para ser usado en posteriores reacciones.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*R*)-30j son los siguientes:

$[\alpha]^{20} -59.4^\circ$  (c0.8,  $\text{CHCl}_3$ )

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (pelic.): 2988  $\text{cm}^{-1}$  m y 2936 m (CH), 1728 am (C=O), 1557 f y 1379 f (C-NO<sub>2</sub>), 1258 m y 1213 m (C-O-C), 1010 F (C-C).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 16 y 17 y figura 10.

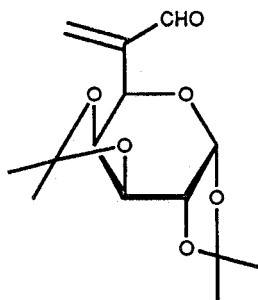
EM (IE): m/z (intensidad relativa): 316 (35%,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ), 269 (50), 226 (26), 211 (11), 167 (10), 151 (24), 139 (12), 123 (43), 113 (93), 100 (55), 95 (16), 85 (26), 71 (15), 59 (46), 43 (100).

EM (AR): m/z 316.1037 (obs.), 316.1032 (calc. para  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , error = 0.0002%).

EM (FAB): m/z 462 (100%,  $[\text{M}+\text{Xe}]^+$ ), 415 (12), 386 (19), 354 (18,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 274 (26), 227 (23), 169 (48), 149 (63).

EM (HRFAB): 416.0376 (obs.), 416.03 (calc. para  $[\text{M}+85]^+$ , error = -0.0002%).

#### IV.3.3.2.6.1 Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilidén-6-metilidén- $\alpha$ -D-galacto-heptodialdo-1,5-piranososa (31j).



31j

Cuando se lleva a cabo la ozonólisis sobre la 6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilidén-6-nitro-metil-D-glicero- $\alpha$ -D-galacto-heptodialdo-1,5-piranososa

(*R*)-27j siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.3.1. El control por c.c.f. (éter/hexano 1:1), permite comprobar que la ozonólisis es completa. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:5), proporciona una sola fracción del compuesto 31j (179 mg) con un rendimiento del 63%, producto de la eliminación de ácido nitroso.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de 31j son los siguientes:

P.f. 50°C

$[\alpha]_D^{25}$  -59.0° (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 2988 cm<sup>-1</sup> f (=CH), 2938 f y 2834 m (CH), 1692 F (C=C y C=O), 1302 m (C-C), 1090 F (C-O-C).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: ver Tablas 18 y 19 y Figura 11.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 284 (1%, M<sup>+</sup>), 269 (79), 226 (14), 211 (20), 197 (10), 167 (11), 151 (30), 139 (14), 123 (33), 113 (100), 100 (46), 95 (14), 85 (17), 59 (17), 43 (15).

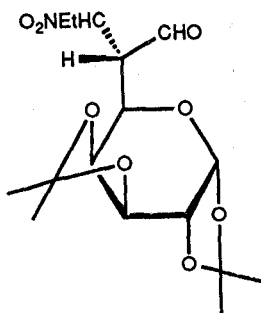
EM (AR): m/z 284.1257 (obs), 284.1260 (calc. para M<sup>+</sup>, error = -0,0001%).

Análisis elemental:

Calc. para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>: C 59.14%, H 7.09%

Enc. C 58.82%, H 7.10%.

IV.3.3.2.7. Ozonólisis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-(1-nitropropil)-*D*-glicero- $\alpha$ -*D*-galacto-heptodialdo-1,5-piranosidimetilhidrazona [(*R,R'*)-27k,(*R,S'*)-27k]. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-(1-nitropropil)-*D*-glicero- $\alpha$ -*D*-galacto-heptodialdo-1,5-piranosidimetilhidrazona [(*S,R'*)-30k,(*S,S'*)-30k].



(*S,R'*)-30k y (*S,S'*)-30k

La reacción se lleva a cabo, partiendo de una mezcla 40/60, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.3.2. (control por c.c.f., éter/hexano 1:1), obteniéndose una mezcla de los diastereoisómeros (*S,R'*)-30k y (*S,S'*)-30k (341 mg) en proporción 39/61 con un rendimiento del 95% y una pureza por <sup>1</sup>H-RMN superior al 95%.

Los datos espectroscópicos de (*S,R'*)-30k y (*S,S'*)-30k son los siguientes:

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2984  $\text{cm}^{-1}$  m (CH), 1717 a (C=O), 1555 m y 1380 m (C-NO<sub>2</sub>), 1260 m y 1214 m (C-C), 1088 F (C-O-C).

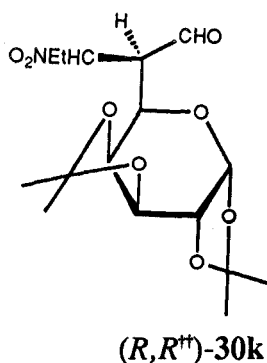
<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 16 y 17.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 344 (14%, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 297 (15), 227 (8), 145 (9), 179 (16), 167 (13), 151 (17), 123 (11), 113 (100), 100 (65), 85 (27), 71 (14), 59 (24), 43 (27).

EM (AR): m/z 344.1351 (obs), 344.1345 (calc. para [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, error = 0.0002%).

EM (FAB):  $m/z$  552.0815 (obs.), 552.0942 (calc. para  $[M + \text{Tioglicérido} + \text{Cs}]^+$ , error = -0.0005%).

**IV.3.3.2.8. Ozonólisis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-(1-nitropropil)-*L*-glicero- $\alpha$ -*D*-galacto-heptodialdo-1,5-piranosica dimetilhidrazona [(*S*,*R*<sup>tt</sup>)-27k]. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-(1-nitropropil)-*L*-glicero- $\alpha$ -*D*-galacto-heptodialdo-1,5-piranosica [(*R*,*R*<sup>tt</sup>)-30k].**



La reacción se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.3.2. (control por c.c.f., éter/hexano 1:3), obteniéndose el compuesto (*R*,*R*<sup>tt</sup>)-30k (355 mg) con un rendimiento del 99% y una pureza por <sup>1</sup>H-RMN superior al 95%.

Los datos espectroscópicos de (*R*,*R*<sup>tt</sup>)-30k son los siguientes:

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2984  $\text{cm}^{-1}$  m (CH), 1717 a (C=O), 1555 m y 1380 m (C-NO<sub>2</sub>), 1260 m y 1214 m (C-C), 1088 F (C-O-C).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 16 y 17.

EM (IE):  $m/z$  (intensidad relativa): 344 (33%,  $[M - \text{CH}_3]^+$ ), 297 (14), 227 (8), 179 (15), 167 (11), 151 (22), 123 (12), 113 (100),

100 (68), 85 (27), 71 (12), 59 (26), 43 (28).

EM (AR): m/z 359.1560 (obs.), 359.1580 (calc. para  $M^+$ , error = -0.0006%).

m/z 344.1329 (obs.), 344.1345 (calc. para  $[M-CH_3]^+$ , error = -0.0005%).



Tabla 16. Datos\* de <sup>1</sup>H-RMN de los β-nitroaldehídos 30h-30k.

Comp.												R <sup>2</sup> : H (h,i,j), Et(k)		
	H-1	H-2	H-3a	H-3b	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-5''	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub> CO	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
(S)-30h	9.77 s	3.56 td	4.80 dd	4.42 dd	5.46 dd	5.36 t	5.36 t	5.26 ddd	4.29 dd	3.79 dd	-	2.00 s, 2.06 s, 2.07 s, 2.10 s, 2.13 s	-	-
(R)-30h	9.66 s	3.46 m	4.81 dd	4.65 dd	5.39 dd	5.35 m	5.35 m	5.35 m	4.29 dd	3.85 dd	-	2.02 s, 2.08 s, 2.09 s, 2.10 s, 2.16 s	-	-
(S)-30i	9.88 s	3.68 td	4.72 dd	3.98 dd	5.99 d	4.69 d	3.98 d	4.43 dd	-	-	4.45 d, 4.72 d 7.26-7.40 m	-	1.33s, 1.48s	-
(R)-30i	9.68 s	3.64 td	4.86 dd	4.57 dd	5.94 d	4.69 d	4.09 d	4.43 dd	-	-	4.45 d, 4.68 d 7.28-7.40 m	-	1.33s, 1.47s	-
(S)-30j	9.85 s	3.57 td	4.94 dd	4.79 dd	5.53 d	4.37 dd	4.69 dd	4.36 dd	4.18 dd	-	-	-	1.34s, 1.35s 1.46s, 1.56s	-
(R)-30j	9.96 s	3.37 q	4.85 dd	4.72 dd	5.54 d	4.37 dd	4.69 dd	4.28 dd	3.85 dd	-	-	-	1.35s, 1.37s 1.47s, 1.51s	-
(S,R)-30k	9.79 d	3.16 ddd	4.95 td	-	5.53 d	4.36 dd	4.64 dd	4.25 dd	3.86 t	-	-	-	1.33s, 1.35s 1.36s	1.84-2.2 m, 0.96t
(S,S)-30k	9.83 d	3.06 td	4.88 dt	-	5.56 d	4.33 dd	4.64 dd	4.32 dd	4.24 dd	-	-	-	1.40s, 1.43s 1.48s, 1.56s	1.84-2.2 m, 1.00t
(R,R)-30k	9.87 s	3.47 dd	4.89 ddd	-	5.53 d	4.35 dd	4.62 dd	4.25 dd	4.05 dd	-	-	-	1.32s, 1.34s 1.44s, 1.52s	1.9-2.2 m, 1.01t

Continuación Tabla 16.

Comp.	$J_{1,2}$	$J_{2,3a}$	$J_{2,4'}$	$J_{2,3b}$	$J_{3a,3b}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$	$J_{2,5'}$	$J_{3,CHa}$	$J_{3,CHb}$	$J_{2,1'}$	$J_{5',5''}$	$J_{4',5''}$
( <i>S</i> )-30h	-	6.9	-	5.4	14.9	1.5	1.9	1.5	4.9	-	-	-	6.7	11.6	7.4
( <i>R</i> )-30h	-	7.5	-	5.2	14.9	1.7	-	-	4.8	-	-	-	6.6	11.7	7.4
( <i>S</i> )-30i	0.3	7.1	7.1	4.8	14.9	3.8	-	3.4	-	-	-	-	-	-	-
( <i>R</i> )-30i	-	7.1	7.1	4.8	14.9	3.8	-	3.4	-	-	-	-	-	-	-
( <i>S</i> )-30j	-	6.4	-	5.2	15.0	5.3	2.4	8.0	1.9	7.0	-	-	-	-	-
( <i>R</i> )-30j	-	5.7	-	5.7	15.2	5.0	2.5	7.9	1.6	5.7	-	-	-	-	-
( <i>S,R</i> )-30k	3.16	9.8	-	-	-	5.1	2.5	7.9	2.0	2.0	4.3	9.8	-	-	-
( <i>S,S</i> )-30k	1.9	4.5	-	-	-	5.0	2.5	7.8	2.2	4.5	4.5	9.4	-	-	-
( <i>R,R</i> )-30k	-	6.2	-	-	-	5.1	2.6	7.8	1.8	8.3	3.7	10.3	-	-	-

a) Espectro realizado en  $CDCl_3$ , valores de  $\delta$  en ppm referidos al TMS, valores de  $J$  en Hz.

Tabla 17. Datos<sup>a</sup> de <sup>13</sup>C-RMN de los β-nitroaldehídos 30h-30k.

Comp.														
	C-1	C-2	C-3	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	5 CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>2</sub> Ph	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
(S)-30h	195.9	49.7	69.6	67.1 <sup>b</sup>	67.3 <sup>b</sup>	67.4 <sup>b</sup>	67.8 <sup>b</sup>	61.8	20.2, 20.3, 20.4.5, 20.6, 169.6, 169.9, 170.0, 170.2, 170.3	-	-	-	-	
(R)-30h	195.7	49.9	71.1	67.2 <sup>b</sup>	67.4 <sup>b</sup>	67.5 <sup>b</sup>	69.0 <sup>b</sup>	61.9	20.3, 20.4, 20.5, 20.6, 170.1, 170.2, 170.3, 170.4	-	-	-	-	
(R)-30i	198.9	48.0	70.8	104.8	81.2	81.4	77.4	-	-	71.8, 127.8, 128.3, 128.6, 136.0	112.1	26.0, 26.6	-	
(S)-30i	197.1	48.0	71.1	104.4	80.8	81.7	77.3	-	-	71.9, 128.1, 128.2, 128.5, 128.6	112.1	26.0, 26.6	-	
(R)-30j	199.3	49.8	71.6	96.3	70.8 <sup>b</sup>	71.5	70.0 <sup>b</sup>	66.0	-	-	109.1, 109.9	24.1, 24.7 25.7, 25.8	-	
(S)-30j	197.6	50.0	71.3	96.3	70.6 <sup>b</sup>	70.7	70.2 <sup>b</sup>	65.1	-	-	109.2, 110.0	24.2, 24.8 25.7, 25.9	-	
(R,R)-30k	197.9	52.5	86.6	96.3	70.8 <sup>b</sup>	72.0	69.9 <sup>b</sup>	65.2	-	-	108.8, 109.7	24.9, 25.8	24.6, 9.9	
(R,S)-30k	198.7	54.7	87.7	96.5	70.7 <sup>b</sup>	72.4	69.8 <sup>b</sup>	66.7	-	-	109.7, 109.8	24.9, 25.8	24.7, 10.3	
(S,R)-30k	198.6	52.5	87.6	96.2	70.5 <sup>b</sup>	70.7	69.9 <sup>b</sup>	65.4	-	-	108.9, 109.7	24.4, 24.7, 25.5, 25.6	15.0, 10.4	

a) Espectro realizado en CDCl<sub>3</sub>, valores de δ en ppm referidos al TMS, b) Asignaciones intercambiables.

Tabla 18. Datos<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H-RMN de los compuestos 31 i y 31 j.

Comp.	H-1	H-3a	H-3b	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	OCH <sub>2</sub> Ph	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>31 i</b>	9.54 s	6.68 dd <i>J</i> 1.1	6.24 dd <i>J</i> 1.2	5.98 d <i>J</i> 3.8	4.62 dd	4.28 dd <i>J</i> 3.3	5.00 m	-	4.50 d 4.36d <i>J</i> 11.7 7.1-7.3 m	1.33s, 1.50s
<b>31 j</b>	9.55 s	6.60 t <i>J</i> 1.0	6.25 t <i>J</i> 1.0	5.62 d <i>J</i> 5.0	4.37 dd <i>J</i> 2.5	4.67 dd <i>J</i> 7.9	4.44 dd <i>J</i> 1.8	4.75 d	-	1.30s, 1.35s 1.41s, 1.54s

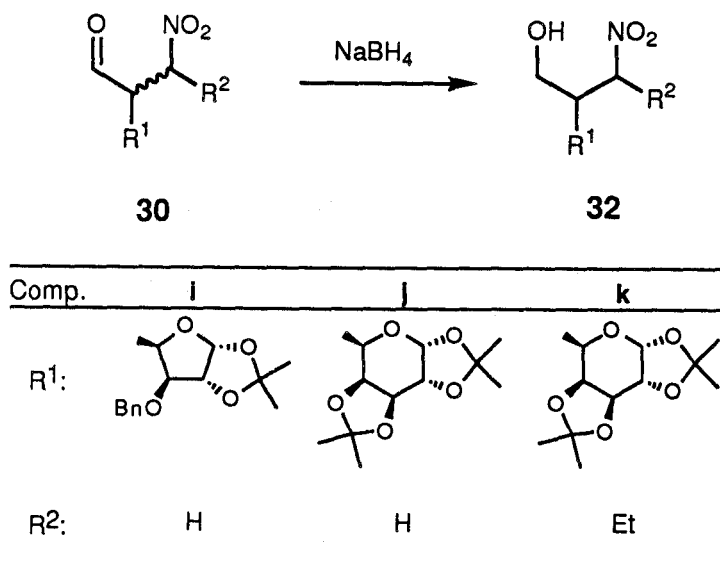
a) Espectro realizado en CDCl<sub>3</sub>, valores de δ ppm referidos al TMS, valores de *J* en Hz.

Tabla 19. Datos<sup>a</sup> de <sup>13</sup>C-RMN de los compuestos 31 i y 31 j.

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	OCH <sub>2</sub> Ph	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>31 i</b>	192.8	144.8 <sup>b</sup>	135.6	104.0	77.4 <sup>c</sup>	82.7 <sup>c</sup>	81.7 <sup>c</sup>	-	72.2 127.5, 127.7, 128.2, 137.1 <sup>b</sup>	26.1, 26.7 111.8
<b>31 j</b>	192.9	145.4	136.5	96.4	64.5	70.4 <sup>d</sup>	70.7 <sup>d</sup>	71.2 <sup>d</sup>	-	24.3, 24.8, 25.8 108.8, 109.1

a) Espectro realizado en CDCl<sub>3</sub>, valores de δ en ppm referidos al TMS, b, c, d) Asignaciones intercambiables

#### IV.3.4. Reducción de los $\beta$ -nitroaldehídos 30i-30k. Síntesis de los $\beta$ -nitroalcoholes 32i-32k.

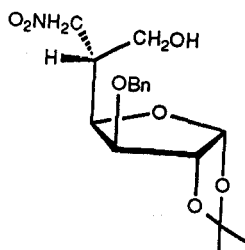


Esquema 39

#### Procedimiento general:

A una disolución del  $\beta$ -nitroaldehído (1 mmol) en una mezcla de MeOH (32 mL) y H<sub>2</sub>O (5 mL) enfriada a 0°C se añade NaBH<sub>4</sub> (1 mmol) poco a poco y con buena agitación. La reacción finaliza normalmente en menos de 20 min (control por c.c.f.). Una vez finalizada, la disolución se concentra a sequedad, el residuo se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y esta disolución se lava con H<sub>2</sub>O (3x10 mL). Se reúnen las fases acuosas y se lavan con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna obteniéndose de esta manera los correspondientes  $\beta$ -nitroalcoholes 32.

IV.3.4.1. Reducción de la 3-*O*-bencil-5-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -D-*gluco*-dialdo-1,4-furanosa [(*S*)-30i]. Síntesis de la 3-*O*-bencil-5-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -D-*gluco*-1,4-furanosa [(*R*)-32i].



(*R*)-32i

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.4. Después de 20 min la reacción ha finalizado (c.c.f. éter/hexano 1:1). La purificación mediante cromatografía en columna (éter/hexano/ $\text{CHCl}_3$  1:2.5:1) permite obtener el compuesto (*R*)-32i (275 mg) con un rendimiento del 78%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*R*)-32i son los siguientes:

P.f. 94°C

$[\alpha]^{20} -44.6^\circ$  (c0.9,  $\text{CHCl}_3$ )

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 2933  $\text{cm}^{-1}$  a (C-H), 1553 f y 1383 f (C- $\text{NO}_2$ ), 1090 F (C-O-C), 1053 F (C-O, OH), 740 m y 700 m (Ph).

$^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN: ver Tablas 20 y 21.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 338 (7%,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ), 319 (10), 304 (7), 224 (12), 199 (13), 129 (13), 105 (7), 91 (100), 77 (8), 43 (22).

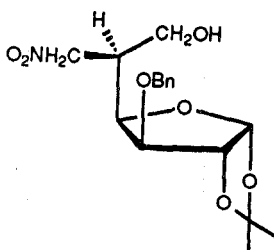
EM (AR):  $m/z$  338.1243 (obs.), 338.1240 (calc. para  $[M-CH_3]^+$ , error = 0.0001 %).

Análisis elemental:

Cal. para  $C_{17}H_{23}NO_7$ : C 57.78%, H 6.56%, N 3.96%

Enc. C 58.06%, H 6.74%, N 3.84%.

**IV.3.4.2. Reducción de la 3-*O*-bencil-5-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -*L*-ido-hexodialdo-1,4-furanosa [(*R*)-30i]. Síntesis de la 3-*O*-bencil-5-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -*L*-ido-1,4-furanosa [(*S*)-32i].**



(*S*)-32i

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.4. Después de 20 min la reacción ha finalizado (c.c.f. éter/hexano 1:1). La purificación mediante cromatografía en columna (éter/hexano/ $CHCl_3$ , 1:2.5:1) permite obtener el  $\beta$ -nitroalcohol (*S*)-32i (240 mg) con un rendimiento del 68%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-32i son los siguientes:

P.f. 103-105°C

$[\alpha]^{20} -58.8^\circ$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ )

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3483  $\text{cm}^{-1}$  a (OH), 2936 a, m (Ph), 1558 f y 1386 f (C- $\text{NO}_2$ ), 1221 (C-C), 1096 F (C-O-C), 1034 f (C-O, OH), 738 m y 700 m (Ph).

$^1\text{H-RMN}$  y  $^{13}\text{C-RMN}$ : ver Tablas 20 y 21.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 338 (22%,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ), 318 (10), 224 (19), 129 (16), 91 (100), 77 (8), 59 (8), 43 (25).

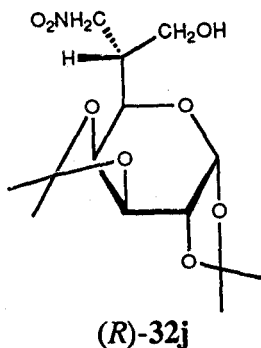
EM (AR): m/z 338.1241 (obs.), 338.1240 (calc. para  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , error = 0.00004%).

Análisis elemental:

Cal. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_7$ : C 57.78%, H 6.56%, N 3.96%

Enc. C 57.34%, H 6.62%, N 3.64%.

**IV.3.4.3. Reducción de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitrometil-*D*-glicero- $\alpha$ -*D*-galacto-heptodialdo-1,5-piranososa [(*S*)-30j]. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitrometil-*D*-glicero- $\alpha$ -*D*-galacto-hepto-1,5-piranososa [(*R*)-32j].**



La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.4. Tras 20 minutos se observa (c.c.f., éter/hexano 1:1) el



total consumo del  $\beta$ -nitroaldehído de partida. La purificación mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:2) permite obtener (*R*)-**32j** (226 mg) con un rendimiento del 70%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*R*)-**32j** son los siguientes:

P.f. 50-60°C

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$  -51.1° (c 0.88, CHCl<sub>3</sub>)

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3584-3500 cm<sup>-1</sup> a (OH), 2988 f y 2936 f (CH), 1553 F y 1380 f (C-NO<sub>2</sub>), 1256 f (C-C).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: ver Tablas 20 y 21 y Figura 12.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 318 (42%, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 260 (7), 154 (9), 124 (13), 113 (56), 100 (70), 85 (32), 71 (17), 59 (53), 43 (100).

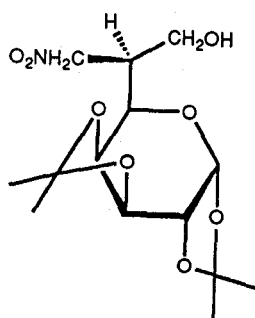
EM (AR): m/z 318.1184 (obs.), 318.1189 (calc. para [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, error = -0.0001%).

Análisis elemental:

Cal. para C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>8</sub>: C 50.44%; H 6.95%; N 4.20%

Enc. C 50.68%, H 7.19%, N 3.93%.

**IV.3.4.4. Reducción de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitrometil-*L*-glicero- $\alpha$ -*D*-galacto-heptodialdo-1,5-piranososa [(*R*)-30j]. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitrometil-*L*-glicero- $\alpha$ -*D*-galacto-hepto-1,5-piranososa [(*S*)-32j].**



(*S*)-32j

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.4., salvo que en este caso una vez observada la desaparición del  $\beta$ -nitroaldehído de partida (c.c.f., éter/hexano 1:1), se neutraliza la disolución resultante con Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>) previamente lavada con metanol. Se filtra la amberlita y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo resultante se redisuelve en MeOH y se vuelve a concentrar a sequedad coevaporando así el borato de metilo. Se repite esta etapa 2 o 3 veces. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:2) obteniéndose de esta manera el  $\beta$ -nitroalcohol (*S*)-32j (253 mg) con un rendimiento del 76%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-32j son los siguientes:

P.f. 108-110°C

$[\alpha]^{20} -28.7^\circ$  (c0.88, CHCl<sub>3</sub>)

IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3584-3500 cm<sup>-1</sup> a (OH), 2988 f y 2936 f (CH), 1553 F

y 1380 f (C-NO<sub>2</sub>), 1256 f (C-C).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: ver Tablas 20 y 21 y Figura 13.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 318 (100%, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 260 (6), 154 (11), 124 (20), 113 (74), 100 (94), 85 (31), 71 (12), 59 (42), 43 (63).

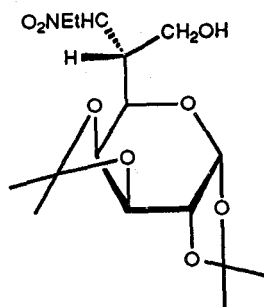
EM (AR): m/z 318.1194 (obs.), 318.1189 (calc. para [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, error = 0.0002%).

Análisis elemental:

Cal. para C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>8</sub>: C 50.44%, H 6.95%, N 4.20%

Enc. C 50.72%, H 6.88%, N 4.08%.

**IV.3.4.5 Reducción de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilidén-6-(1-nitropropil)-D-glicero-α-D-galacto-heptodialdo-1,5-piranosas [(S,R<sup>tt</sup>)-30k, (S,S<sup>tt</sup>)-30k]. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilidén-6-(1-nitropropil)-D-glicero-α-D-galacto-hepto-1,5-piranosas [(R,R<sup>tt</sup>)-32k, (R,S<sup>tt</sup>)-32k].**



(R,S<sup>tt</sup>) + (R,R<sup>tt</sup>)-32K

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.4. partiendo de una mezcla 39/61 de (S,R<sup>tt</sup>)-30k y (S,S<sup>tt</sup>)-30k. Después de 20 min la reacción ha finalizado (c.c.f. éter/hexano 1:3). La purificación mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:3) proporciona la mezcla de diastereoisómeros (R,R<sup>tt</sup>)-32k y (R,S<sup>tt</sup>)-32k (318

mg) en proporción 38/62 con un rendimiento del 88%.

Los datos espectroscópicos de (*R,R'*)-32k y (*R,S'*)-32k son los siguientes:

IR:  $\nu_{\max}$  (pel.): 3531  $\text{cm}^{-1}$  m (OH), 2989 m y 2857 d (CH), 1557 F y 1390 f (C-NO<sub>2</sub>), 1260 f (C-O-C), 1215 f y 1171 f (C-C), 1090 F (OH).

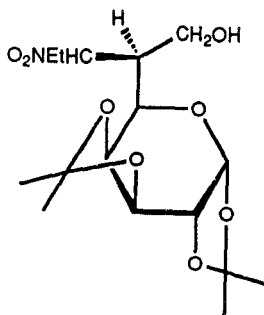
<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: ver Tablas 20 y 21.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 346 (41%, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 288 (6), 135 (14), 122 (39), 113 (80), 105 (43), 100 (100), 97 (15), 85 (34), 77 (24), 71 (27), 59 (42), 43 (78).

EM (IQ): 362 (4%, [M+1]<sup>+</sup>).

EM (AR): m/z 346.1518 (obs.), 346.1502 (calc. para [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, error = 0.0005%).

IV.3.4.6. Reducción de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-(1-nitropropil)-*L*-glicero- $\alpha$ -*D*-galacto-heptodialdo-1,5-piranososa [(*R,R'*)-30k]. Síntesis de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-(1-nitropropil)-*L*-glicero- $\alpha$ -*D*-galacto-hepto-1,5-piranososa [(*S,R'*)-32k].



(*S,R'*)-32k

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.4. Después de 20 min la reacción ha finalizado (c.c.f. éter/hexano 1:3). La purificación mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:3) proporciona el compuesto (*S,R*<sup>tt</sup>)-32k (318 mg) con un rendimiento del 88%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S,R*<sup>tt</sup>)-32k son los siguientes:

P.f. 131°C

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$  -84.0° (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3531 cm<sup>-1</sup> m (OH), 2989 m y 2857 d (CH), 1557 F y 1390 f (C-NO<sub>2</sub>), 1260 f (C-O-C), 1215 f y 1171 f (C-C), 1090 F (C-O, OH).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: ver Tablas 20 y 21.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 346 (35%, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 159 (9), 135 (13), 113 (89), 100 (100), 85 (37), 71 (28), 59 (50), 43 (91).

EM (AR): m/z 346.1491 (obs.), 346.1502 (calc. para [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, error = - 0.0003%).

Análisis elemental:

Cal. para C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>: C 53.18%, H 7.53%, N 3.88%

Enc. C 53.21%, H 7.66%, N 3.79%.

Tabla 20. Datos\* de <sup>1</sup>H-RMN de los β-nitroalcoholes 32i-32k.

Comp.	OH	H-1a	H-1b	H-2	H-3a	H-3b	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	CH <sub>2</sub> Ph	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
(R)-32i	1.62 s	3.89 dd	3.80 dd	2.89 m	4.41 dd	4.26 dd	5.92 d	4.65 d	3.91 d	4.19 dd	-	4.70 d, 4.45 d 7.32-7.37 m	1.33s, 1.48s	-
(S)-32i	1.71 t	3.65 dt	3.56 dt	2.93 m	4.81 dd	4.63 dd	5.92 d	4.66 d	3.98 d	4.23 dd	-	4.73 d, 4.49 d 7.32-7.40 m	1.34s, 1.50s	-
(R)-32j	2,19 t	3.99 ddd	3.86 ddd	2.77 m	4.69 dd	4.64 dd	5.58 d	4.38 dd	4.68 dd	4.33 dd	4.00 dd	-	1.37s, 1.40s 1.51s, 1.55s	-
(S)-32j	1.91 t	3.84 dt	3.79 dt	2.76 m	4.84 dd	4.56 dd	5.51 d	4.32 dd	4.63 dd	4.30 dd	3.93 dd	-	1.32s, 1.34s, 1.45s, 1.51s	-
(R,R)-32k	2.58 dd	3.95 dt	3.75 m	2.35 m	4.78 dd	-	5.56 d	4.36 dd	4.68 dd	4.46 dd	4.16 dd	-	1.46s, 1.49s 1.52s, 1.54s	2.1 m, 1.0 t
(R,S)-32k	2.52 dd	3.84 dt	3.75 m	2.25 m	4.64 dd	-	5.55 d	4.32 dd	4.60 dd	4.30 dd	4.06 dd	-	1.33s, 1.34s 1.35s, 1.37s	1.9 m, 0.98 t
(S,R)-32k	2.59 dd	3.95 dt	3.73 ddd	2.56 m	4.76 c	-	5.51 d	4.31 dd	4.64 dd	4.35 dd	3.83 dd	-	1.31s, 1.36s 1.47s, 1.48s	2.05 c, 0.97 t

Continuación Tabla 20.

Comp.	$J_{1a,2}$	$J_{1a,1b}$	$J_{1b,2}$	$J_{1a,OH}$	$J_{1b,OH}$	$J_{2,3a}$	$J_{2,3b}$	$J_{3a,3b}$	$J_{3a,CH}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{2,4'}$	$J_{4',5'}$	$J_{2,5'}$
( <i>R</i> )-32i	4.0	11.4	4.2	-	-	7.5	4.8	12.7	-	3.9	0	3.2	8.7	-	-
( <i>S</i> )-32i	5.1	10.8	5.1	5.1	5.1	4.1	9.2	13.3	-	3.9	0	3.1	8.3	-	-
( <i>R</i> )-32j	4.3	11.5	4.7	6.2	6.3	6.6	5.5	13.2	-	5.1	2.4	7.9	-	1.8	7.3
( <i>S</i> )-32j	4.8	11.3	5.4	5.3	5.3	4.5	8.0	13.4	-	5.1	2.4	7.9	-	1.8	7.7
( <i>R,R</i> )-32k	8.0	11.8	-	3.5	10.0	3.1	-	-	9.8	5.2	2.3	7.9	-	1.6	8.0
( <i>R,S</i> )-32k	5.3	11.9	-	5.8	7.7	4.3	-	-	9.7	5.1	2.1	7.9	-	1.1	8.0
( <i>S,R</i> )-32k	3.5	12.1	4.6	4.2	7.7	7.2	-	-	7.2	5.1	2.4	7.9	-	1.6	7.6

a) Espectro realizado en  $CDCl_3$ , valores de  $\delta$  en ppm referidos al TMS, valores de  $J$  en Hz.

Tabla 21. Datos<sup>a</sup> de <sup>13</sup>C-RMN de los β-nitroalcoholes 32i-32k

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	CH <sub>2</sub> Ph	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
(R)-32i	60.9	38.8	71.6	104.5	81.1	81.6	73.9	-	78.2, 128.1, 128.4, 128.7, 136.6, 136.6	26.1, 26.6, 111.9	-
(S)-32i	60.5	38.8	71.7	104.5	81.5	81.7	74.1	-	77.9, 128.0, 128.3, 128.6, 136.7, 136.7	26.1, 26.6, 111.8	-
(R)-32j	60.4	40.6	74.2	96.4	70.9 <sup>b</sup>	71.4	70.3 <sup>b</sup>	60.4	-	24.2, 24.8, 25.7, 25.8, 108.9, 109.5	-
(S)-32j	60.2	40.4	73.6	96.4	70.8	71.4 <sup>b</sup>	70.4 <sup>b</sup>	65.4	-	24.2, 24.8, 25.7, 25.8, 108.8, 109.5	-
(R,R)-32k	59.9	44.0	90.7	96.5	70.9 <sup>b</sup>	70.3 <sup>b</sup>	73.1	67.0	-	24.6, 24.8, 25.6, 25.7, 109.0, 109.5	10.6, 24.1
(R,S)-32k	59.4	44.0	88.4	96.4	70.8 <sup>b</sup>	70.2 <sup>b</sup>	71.5	66.8	-	24.3, 24.8, 25.5, 25.8, 108.9, 109.3	10.1, 23.9
(S,R)-32k	57.4	44.8	89.6	96.5	70.6 <sup>b</sup>	71.0	70.6 <sup>b</sup>	65.2	-	24.2, 24.8, 25.6, 25.7, 108.8, 109.5	10.6, 23.3

a) Espectro realizado en CDCl<sub>3</sub>, valores de δ en ppm referidos al TMS, b) Asignaciones intercambiables.

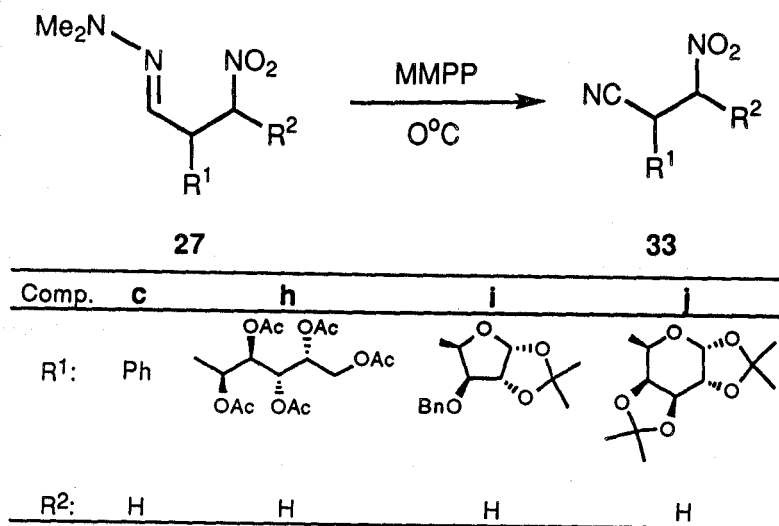


### IV.3.5. Oxidación con monoperoxifitalato de magnesio (MMPP) de hidrazonas. Síntesis de nitrilos.

#### Procedimiento general:

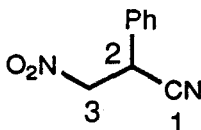
A una disolución de MMPP-6H<sub>2</sub>O (5 mmol) en metanol (16 mL) a 0°C, se añade gota a gota y con agitación una disolución de la hidrazona (2 mmol) en metanol (2 mL). La mezcla de reacción se agita a 0°C hasta que la hidrazona se consume totalmente (5-10 minutos, control por c.c.f., éter/hexano). Se añade entonces CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se separa, se lava con disolución saturada de NaCl (1 x 50 mL) y agua (2 x 50 mL) y se seca (MgSO<sub>4</sub>). Tras evaporar el disolvente se obtiene el correspondiente nitrilo 33 con una pureza mayor del 95% (<sup>1</sup>H-RMN).

#### IV.3.5.1. Oxidación con monoperoxifitalato de magnesio (MMPP) de las β-nitrodimetilhidrazonas 27c, 27h-27j. Síntesis de los nitrilos 33c, 33h-33j.



Esquema 40

## IV.3.5.1.1. Síntesis de 2-fenil-3-nitro-propanonitrilo (33c).



33c

La reacción se lleva a cabo partiendo de la  $\beta$ -nitrodimetilhidrazona **27c**, según el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.5. La concentración a sequedad de la fase orgánica proporciona el compuesto **33c** (158 mg) con un rendimiento del 90%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **33c** son los siguientes:

P.f. 63-65°C

IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3019  $\text{cm}^{-1}$  d (C-H), 2920 d ( $\text{CH}_2$ ), 2253 d ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1555 F y 1373 F (C- $\text{NO}_2$ ), 1497 f y 1454 f (C-C, Ph), 1331 F (C-C), 760 F y 706 F (CH, Ph).

$^1\text{H}$ -RMN:  $\delta$  7.49-7.37 (m, 5H, Ph), 4.85 (dd, 1H,  $J_{3a,2}$  10.1,  $J_{3a,3b}$  15.4, H-3a), 4.68 (dd, 1H,  $J_{3b,2}$  6.2, H-3b), 4.67 (dd, 1H, H-2).

$^{13}\text{C}$ -RMN:  $\delta$  129.8, 129.7, 129.6, 127.5 (Ph), 116.8 (C-1), 76.4 (C-3), 35.3 (C-2).

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 176 (1%,  $\text{M}^+$ ), 129 (100), 116 (7), 103 (19), 97 (8), 77 (18), 69 (31), 57 (18), 51 (13), 43 (18).

EM (AR): m/z 176.0585 (obs.), 176.0586 (cal. para  $\text{M}^+$ , error = - 0.0003%).

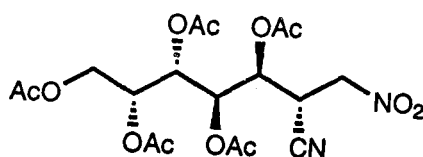
m/z 129.0570 (obs.), 129.0578 (calc. para  $[\text{M}-\text{HNO}_2]^+$ , error = - 0.0006%).

Análisis elemental:

Calculado para  $C_9H_8N_2O_5$ : C 61.36%, H 4.55%, N 15.90%

Enc. C 61.21%, H 4.53%, N 15.63%.

**IV.3.5.1.2. Síntesis del 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-2-desoxi-2-nitrometil-D-glicero-L-mano-heptanonitrilo [(R)-33h].**



(R)-33h

La reacción se lleva a cabo partiendo de la  $\beta$ -nitrodimetilhidrazona (R)-27h, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.5. Tras la concentración a sequedad de la fase orgánica se obtiene el compuesto (R)-33h (415 mg) con un rendimiento del 90%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (R)-33h son los siguientes:

P.f. 122-124°C

$[\alpha]^{25}$  18.4° (c0.76,  $CHCl_3$ )

IR:  $\nu_{max}$  (KBr): 2972  $cm^{-1}$  m (CH), 2250 d ( $C\equiv N$ ), 1755 F ( $C=O$ ), 1566 f y 1375 f ( $C-NO_2$ ), 1256 F ( $CH_3COOR$ ), 1215 F y 1039 F ( $C-O-C$ ).

$^1H$ -RMN y  $^{13}C$ -RMN: Ver Tablas 22 y 23 y Figura 14.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 413 (1%,  $[M-NO_2H]^+$ ), 289 (3), 238 (4), 217 (4), 187 (15), 145 (7), 127 (5), 115 (8), 103 (7), 85 (7), 69 (8), 60 (32), 43 (100).

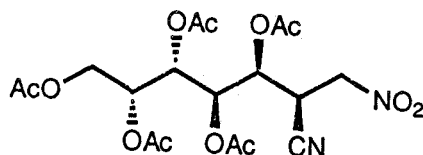
EM (AR): m/z 412.1439 (obs.), 414.1400 (calc. para  $[M-NO_2]^+$ , error = 0.0009%).

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{18}H_{24}N_2O_{12}$ : C 46.96%, H 5.25%, N 6.08%

Enc. C 47.14%, H 5.10%, N 5.75%.

#### IV.3.5.1.3. Síntesis del 3,4,5,6,7-pentaacetoxi-2-desoxi-2-nitrometil-D-glicero-L-gluco-heptanonitrilo [(S)-33h].



(S)-33h

La reacción se lleva a cabo partiendo de la  $\beta$ -nitrodimetilhidrazona (S)-27h, según el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.5. La concentración a sequedad de la fase orgánica proporciona (S)-33h (423 mg) con un rendimiento del 92%.

Las constantes y los datos espectroscópicos de (S)-33h son los siguientes:

P.f. 177-180°C

$[\alpha]^{25}$  24.8° (c0.77,  $CHCl_3$ )

IR:  $\nu_{max}$  (KBr): 2961  $cm^{-1}$  d (CH), 2251 d ( $C\equiv N$ ), 1745 F ( $C=O$ ), 1566 f y 1377 f ( $C-NO_2$ ), 1217 F y 1040 F ( $C-O-C$ ).

$^1H$ -RMN y  $^{13}C$ -RMN: Ver Tablas 22 y 23 y Figura 15.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 414 (1%,  $[M-NO_2]^+$ ), 354 (2), 238 (3), 187 (12), 145 (6), 127 (5), 115 (7), 103 (5), 85 (8), 69 (12), 60 (35), 43 (100).

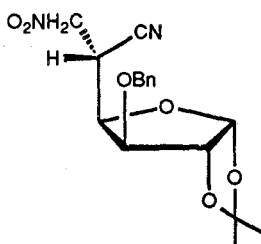
EM (AR):  $m/z$  414.1370 (obs.), 414.1400 (calc. para  $[M-NO_2]^+$ , error = - 0.0007%).

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{18}H_{24}N_2O_{12}$ : C 46.96%, H 5.25%, N 6.08%

Enc. C 46.85% H 4.96%, N 5.87%.

#### IV.3.5.1.4. Síntesis del 3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -D-1,4-gluco-furanuronitrilo [(*R*)-33i].



(*R*)-33i

La reacción se lleva a cabo partiendo de la  $\beta$ -nitrodimetilhidrazona (*R*)-27i, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.5. El residuo resultante de la evaporación a sequedad de la fase orgánica se purifica mediante un filtro de sílica obteniéndose (*R*)-33i (320 mg) con un rendimiento del 92%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*R*)-33i son los siguientes:

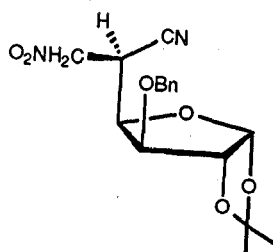
$[\alpha]^{25} -59.6^\circ$  (c0.75,  $CH_2Cl_2$ )

IR:  $\nu_{max}$  (pelic.): 2994  $cm^{-1}$  f y 2945 f (CH), 2264 d ( $C\equiv N$ ), 1569 F y 1379 f ( $C-NO_2$ ), 1463 (C-C, Ph), 1225 f (C-O-C), 1084 F (C-C).

$^1H$ -RMN y  $^{13}C$ -RMN: Ver Tablas 22 y 23.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 348 (1%, M<sup>+</sup>), 333 (15), 286 (5), 172 (4), 129 (45), 105 (8), 91 (100), 77 (6), 55 (7), 43 (19).  
 EM (AR): m/z 348.1321 (obs.), 348.1321 (calc. para M<sup>+</sup>, error = - 0.00002%).

#### IV.3.5.1.5. Síntesis del 3-*O*-bencil-5-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -L-1,4-ido-furanurononitrilo [(*S*)-33i].



(*S*)-33i

La reacción se lleva a cabo partiendo de la  $\beta$ -nitrodimetilhidrazona (*S*)-27i, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.5. El sirupo resultante de la concentración a sequedad de la fase orgánica se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:4) obteniéndose el compuesto (*S*)-33i (289 mg) con un rendimiento del 83%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*S*)-33i son los siguientes:

$[\alpha]^{25} -45.0^\circ$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2989 cm<sup>-1</sup> f y 2936 f, 2260 d (C $\equiv$ N), 1561 F y 1379 f (C-NO<sub>2</sub>), 1455 m (C-C, Ph), 1220 f (C-O-C), 1083 F (C-C).

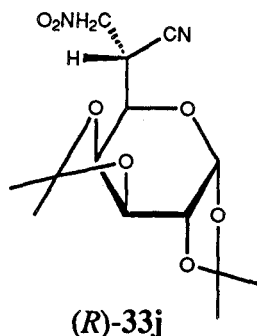
<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 22 y 23.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 348 (2%, M<sup>+</sup>), 333 (19), 286 (7),

172 (6), 129 (70), 91 (100), 65 (15), 43 (37).

EM (AR):  $m/z$  348.1326 (obs.), 348.1321 (calc. para  $M^+$ , error = 0.0001%).

**IV.3.5.1.6. Síntesis de 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitrometil-D-glicero- $\alpha$ -D-galacto-hepto-1,5-piranurononitrilo [(*R*)-33j].**



La reacción se lleva a cabo partiendo de la  $\beta$ -nitrodimetilhidrazona (*R*)-27j, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.5. Su purificación mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:2) permite obtener el compuesto (*R*)-33j (312 mg) con un rendimiento del 95%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de (*R*)-33j son los siguientes:

P.f. 145-147°C

$[\alpha]^{25}_{D}$  -66.6° (c0.92,  $\text{CHCl}_3$ )

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (pelic.): 2994  $\text{cm}^{-1}$  m (CH), 2255 d (C=N), 1562 f y 1383 f (C-NO<sub>2</sub>), 1165 F (C-O-C), 1090 F (C-C).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 22 y 23.

EM (IE):  $m/z$  (intensidad relativa): 313 (40%,  $[M-\text{CH}_3]^+$ ), 266 (11), 255 (11), 120 (23), 113 (35), 100 (23), 85 (20), 69 (27), 59 (28), 43 (100).

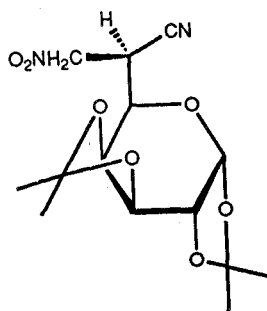
EM (AR):  $m/z$  313.1032 (obs.), 313.1035 (calc. para  $[M-CH_3]^+$ , error = - 0.0001%).

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{14}H_{20}N_2O_7$ : C 51.22%, H 6.14%, N 8.53%

Enc. C 51.37%, H 5.91%, N 8.12%.

#### IV.3.5.1.7. Síntesis de 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitrometil-*L*-glicero- $\alpha$ -D-galacto-hepto-1,5-piranurononitrilo [(*S*)-33j].



(*S*)-33j

La reacción se lleva a cabo partiendo de la  $\beta$ -nitrodimetilhidrazona (*S*)-27j, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.5. El residuo resultante de la concentración a sequedad de la fase orgánica se purifica mediante cromatografía en columna, obteniéndose (*S*)-33j (315 mg) con un rendimiento del 96%.

Los datos espectroscópicos de (*S*)-33j son los siguientes:

P.f. 154°C

$[\alpha]^{25} -57.5^\circ$  (c0.74,  $CHCl_3$ )

IR:  $\nu_{max}$  (pelic.): 2994  $cm^{-1}$  m (CH), 2255 d ( $C\equiv N$ ), 1562 f y 1383 f ( $C-NO_2$ ), 1165 F (C-O-C), 1090 F (C-C).

$^1H$ -RMN y  $^{13}C$ -RMN: Ver Tablas 22 y 23.



EM (IE): m/z (intensidad relativa): 313 (42%, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 266 (12), 113 (36), 100 (24), 85 (20), 69 (28), 59 (29), 43 (100).

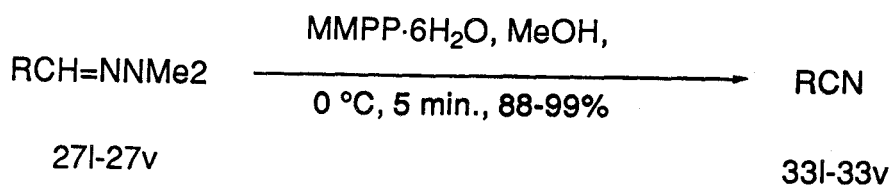
EM (AR): m/z 313.1024 (obs.), 313.1035 (calc. para [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, error = -0.0004%).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: C 51.22%, H 6.14%, N 8.53%


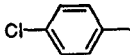
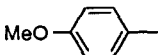

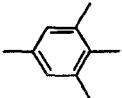

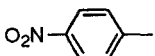

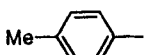

Enc. C 51.25%, H 6.43%, N 8.22%.

#### IV.3.5.2. Oxidación con monoperoxifitalato de magnesio (MMPP) de las hidrazonas 27I-27v. Síntesis de los nitrilos 33I-33v.



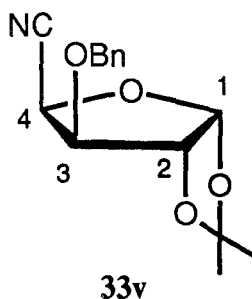
Esquema 41

## IV.3.5.2.1. Síntesis de los nitrilos 33l-33u.

Comp.	R	Comp.	R
33l		33q	
33m		33r	
33n		33s	
33o		33t	
33p		33u	

Esquema 42

Los nitrilos 33l-33u, comerciales y/o descritos en la literatura, se han sintetizado siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado IV.3.5. Los rendimientos obtenidos se recogen en la Tabla 5 (Apartado III.1.4.2.).

IV.3.5.2.2. Síntesis del 3-O-bencil-1,2-O-isopropilidén- $\alpha$ -D-1,4-xilofuranuronitrilo (33v).

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.5. La concentración a sequedad de la fase orgánica proporciona 33v (272 mg) con un rendimiento del 99%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de 33v son los siguientes:

$[\alpha]^{25} -14.0^\circ$  (c0.88,  $\text{CHCl}_3$ )

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (pelic.): 3032  $\text{cm}^{-1}$  a (C-H, Ph), 2255 d (C $\equiv$ N), 1607 d y 1454 d (C-C, Ph), 1090 f y 1034 f (C-O-C), 739 m y 700 m (CH, Ph).

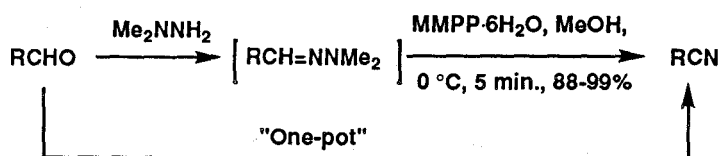
$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7.31-7.35 (m, 5 H, Ph), 6.0 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.5, H 1), 4.86 (d, 1 H,  $J_{3,4}$  3.3, H-4), 4.46 (s, 2 H,  $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 4.61 (d, 1 H, H-2), 4.18 (dt, 1 H,  $J_{2,3}$  0.6, H-3).

$^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta$  136.2, 128.6, 128.3 y 127.9 (Ph), 114.6 (CN), 113.0 ( $\underline{\text{CCH}_3}$ ), 105.5 (C-1), 82.0 (C-4), 81.4 (C-2), 72.8 ( $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 69.3 (C-3).

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 275 (3%,  $\text{M}^+$ ), 260 (4), 147 (22), 129 (6), 105 (5), 91 (100), 77 (5), 65 (5), 55 (6), 43 (18).

EM (AR): m/z 275.1162 (obs.), 275.1157 (cal. para  $\text{M}^+$ , error = 0.0001%).

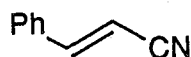
#### IV.3.6. Síntesis "one-pot" de nitrilos a partir de aldehídos.



Esquema 43

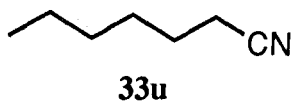
Procedimiento general:

A una disolución del aldehído (2 mmol) en metanol (12 mL) se añade dimetilhidrazina (0.14 mL, 3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta desaparición del aldehído de partida (control c.c.f.). Se añade entonces gota a gota a una disolución de MMPP-6H<sub>2</sub>O (5 mmol) en metanol (7.5 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C hasta total desaparición de la β-nitrodimetilhidrazona (c.c.f.). Se añade entonces diclorometano (50 mL) y agua (50 mL), se separa la fase orgánica y se lava con disolución saturada de NaCl (1x50 mL) y agua (2x50 mL). La fase orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a sequedad obteniéndose los correspondientes nitrilos con pureza mayor del 95% (<sup>1</sup>H-RMN).

**IV.3.6.1. Síntesis del 3-fenil-2-propenonitrilo (33t).****33t**

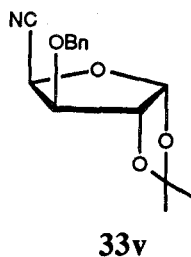
La reacción se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.6. Tras 20 minutos, se observa la total desaparición del aldehído de partida. La desprotección de la correspondiente β-nitrodimetilhidrazona, que se observa tras 1 h de reacción, requiere en este caso la adición de 3 eq de MMPP-6H<sub>2</sub>O (c.c.f., éter/hexano 1:3). La fase orgánica se concentra a sequedad y el sirupo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:6) obteniéndose **33t** (206 mg) con un rendimiento del 80%, cuyas constantes físicas coinciden con las descritas en la literatura.

#### IV.3.6.2. Síntesis del heptanonitrilo (33u).



La reacción se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.6. A los 30 minutos todo el aldehído de partida ha reaccionado (c.c.f., éter/hexano 1:3) y la posterior desprotección con MMPP es prácticamente inmediata. La cromatografía en columna (éter/hexano 1:5) del residuo resultante de concentrar la fase orgánica permite obtener el compuesto **33u** (195 mg) con un rendimiento del 88%.

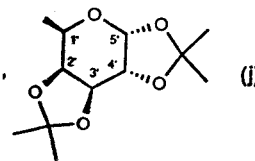
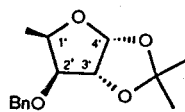
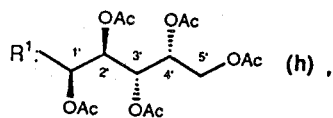
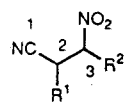
#### IV.3.6.3. Síntesis de 3-O-bencil-1,2-O-isopropilidén- $\alpha$ -D-1,4-xilofuranurononitrilo (33v).



La reacción se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.6., pero en este caso la reacción se lleva a cabo a 50°C, necesitándose 2 horas para que se consuma el aldehído de partida (c.c.f., éter/hexano 1:1). La desprotección con MMPP-6H<sub>2</sub>O finaliza en 10 minutos (c.c.f., éter/hexano 1:1). La concentración a sequedad del residuo orgánico permite obtener **33v** (462 mg) con un rendimiento del 84%. Los datos espectroscópicos de **33v** se encuentran recogidos en el Apartado IV.3.5.2.2.

Tabla 22. Datos\* de <sup>1</sup>H-RMN de los β-nitronitrilos 33h-33j.

Compuesto	H-2	H-3a	H-3b	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-5''	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub> CO
(R)-33h	3.84 td	4.76 dd	4.62 dd	5.11 dd	5.36 dd	5.29 a	5.34 m	4.27 dd	3.83 dd	-	-	2.0 s, 2.1 s, 2.2 s
(S)-33h	3.76 td	4.64 dd	4.57 dd	5.21 dd	←5.33-5.38 m→			4.26 dd	3.83 dd	-	-	2.0 s, 2.1 s, 2.2 s,
(R)-33i	3.78 ddd	4.78 dd	4.69 dd	5.89 d	4.64 d	4.18 d	4.45 dd	-	-	1.49 s, 1.32 s	4.55 d, 4.73 d, 7.34-7.39 m	-
(S)-33i	3.90 ddd	4.64 dd	4.55 dd	5.97 d	4.65 d	4.11 d	4.49 dd	-	-	1.49 s, 1.33 s	4.64 d, 4.72 d, 7.36-7.40 m	-
(R)-33j	3.76 dt	4.84 dd	4.78 dd	5.56 d	4.36 dd	4.68 dd	4.36 dd	4.08 dd	-	1.57 s, 1.50 s 1.36 s, 1.34 s	-	-
(S)-33j	3.67 ddd	4.78 dd	4.71 dd	5.48 d	4.37 dd	4.71 dd	4.45 dd	4.09 dd	-	1.56 s, 1.50 s 1.42 s, 1.37 s	-	-

R<sup>2</sup>: H (h,i,j)

Continuación tabla 22.

Compuesto	$J_{2,1'}$	$J_{2,3a}$	$J_{2,3b}$	$J_{3a,3b}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$	$J_{4',2}$	$J_{5',5''}$	$J_{5',2}$	$J_{5'',4'}$
( <i>R</i> )-33h	7.4	7.4	6.2	14.7	1.3	6.0	-	5.1	-	11.6	-	7.4
( <i>S</i> )-33h	2.5	7.2	7.2	14.1	1.1	-	-	4.9	-	11.6	-	7.4
( <i>R</i> )-33i	-	4.3	8.2	14.7	3.6	-	3.3	-	9.7	-	-	-
( <i>S</i> )-33i	-	4.6	8.4	15.0	3.7	-	3.6	-	6.5	-	-	-
( <i>R</i> )-33j	-	7.0	5.6	14.9	4.9	2.5	7.9	1.8	-	-	5.6	-
( <i>S</i> )-33j	-	4.4	6.3	15.0	4.9	2.6	7.8	1.7	-	-	10.1	-

a) Espectro realizado en  $CDCl_3$ ; valores de  $\delta$  en ppm referidos al TMS; valores de  $J$  en Hz.

Tabla 23. Datos<sup>a</sup> espectroscópicos de <sup>13</sup>C-RMN de los β-nitronitrilos 33h-33j.

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub> CO
(R)-33h	114.6	30.8	66.2 <sup>b</sup>	66.5 <sup>b</sup>	67.0 <sup>b</sup>	67.2 <sup>b</sup>	70.9 <sup>b</sup>	61.7	-	-	20.5, 20.6, <sup>a</sup> 20.7, 169.5, 170.0 170.1, 170.3, 170.8
(S)-33h	114.1	33.0	65.6	67.1 <sup>b</sup>	67.2 <sup>b</sup>	68.9 <sup>b</sup>	71.8 <sup>b</sup>	61.7	-	-	20.3, 20.5, 20.5, 20.6, 169.5, 170.0, 170.2, 170.8, 170.9
(R)-33i	116.3	29.8	71.6	105.3	81.4	81.7	72.5	-	26.1, 26.7, 135.9	76.7, 128.2, 128.6, 128.8, 135.9	-
(S)-33i	115.9	29.5	72.1	105.4	81.3	81.5	73.0	-	26.0, 26.7, 112.6	77.0, 128.1, 128.4, 128.6, 136.1	-
(R)-33j	115.9	31.8	71.6	96.3	70.0	70.8	70.6	64.9	24.0, 24.5, 25.5, 25.7, 109.2, 110.5	-	-
(S)-33j	115.9	30.3	71.2	96.2	70.2	70.6	70.4	65.3	24.1, 24.6 25.7, 25.8, 109.4, 110.2	-	-

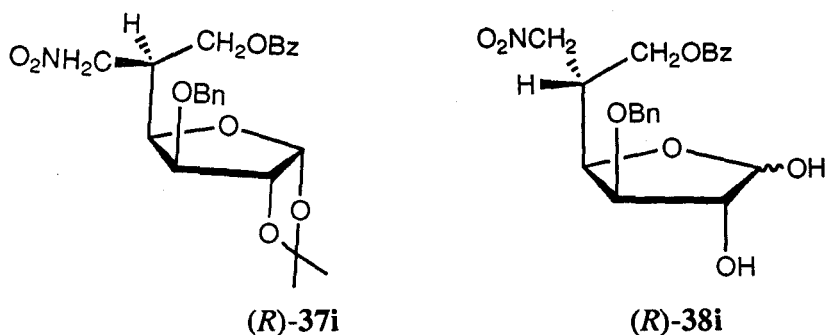
R<sup>2</sup>: H (h,i,j)

a) Espectro realizado en CDCl<sub>3</sub>; valores de δ en ppm referidos al TMS. b) Asignaciones intercambiables.



#### IV.3.7. Síntesis de la 1,2;4,5-di-*O*-isopropilidén-3-*O*-bencil-6-nitro-*pseudo*- $\alpha$ -D-glucopiranososa [(*R*)-40i].

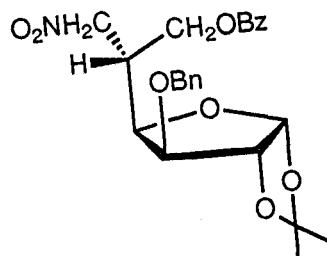
##### IV.3.7.1. Síntesis de la 3-*O*-bencil-6-*O*-benzoil-5-desoxi-5-nitrometil- $\alpha$ -D-glucó-hexo-1,4-furanosa [(*R*)-38i].



A una disolución de la 3-*O*-bencil-5-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -D-glucó-1,4-furanosa [(*R*)-32i] (416 mg, 1.18 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) se añade cloruro de benzoilo (0.27 mL, 2.36 mmol) y piridina (0.68 mL, 8.48 mmol). Después de 30 minutos la reacción ha finalizado (c.c.f., éter/hexano 1:1). La mezcla de reacción se añade sobre una mezcla de agua-hielo y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se separa la fase orgánica, se seca ( $\text{MgSO}_4$ ), se concentra a sequedad y se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:3), obteniéndose el producto (*R*)-37i (436 mg) como un sólido blanco con un rendimiento del 81%.

Una disolución de (*R*)-37i (436 mg, 0.95 mmol) en 80% de ácido acético (10 mL) se calienta a reflujo durante 10 horas hasta el consumo total del producto de partida (c.c.f. éter/hexano 1:1). La disolución resultante se concentra a sequedad y se coevapora varias veces con tolueno. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gradiente de elución, éter/hexano 2:1 a 4:1), obteniéndose (*R*)-38i (285 mg) con un rendimiento del 72%.

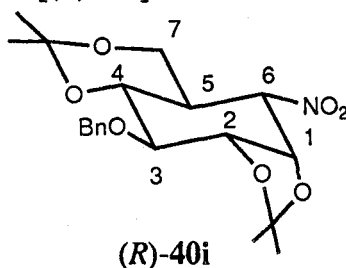
#### IV.3.7.2. Síntesis de la 3-*O*-bencil-6-*O*-benzoil-5-desoxi-5-nitrometil-1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -L-*idopiranos*a [(*S*)-37i].



(*S*)-37i

A una disolución de 3-*O*-bencil-5-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-5-nitrometil- $\alpha$ -L-*ido*-1,4-furanosa [(*S*)-32i] (27 mg, 0.06 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) se añade cloruro de benzoilo (0.015 mL, 0.13 mmol) y piridina (0.04 mL, 0.47 mmol). Después de 30 minutos la reacción ha finalizado (c.c.f., éter/hexano 1:1). La mezcla de reacción se añade sobre una mezcla de agua-hielo y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se separa la fase orgánica, se seca ( $\text{MgSO}_4$ ), se concentra a sequedad y se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:3), obteniéndose el producto (*S*)-38i (19 mg) como un sólido blanco con un rendimiento del 70%.

#### IV.3.7.3. Síntesis de la 1,2:4,5-di-*O*-isopropilidén-3-*O*-bencil-6-nitro-*pseudo*- $\alpha$ -D-glucopiranos [(*R*)-40i].



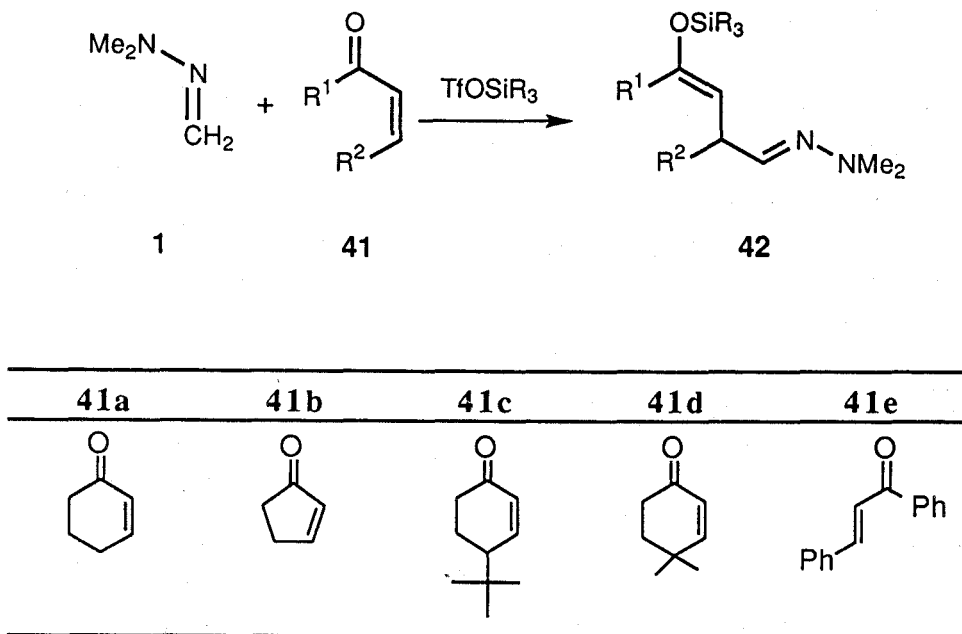
(*R*)-40i

Bajo atmósfera de argón, a una disolución de (*R*)-**38i** (256 mg, 0.61 mmol) en dimetilformamida a 0°C, se añade fluoruro potásico (18 mg, 0.31 mmol) en presencia de éter 18-corona-6 (16 mg, 0.06 mmol). Después de 18 horas, la reacción se da por finalizada (c.c.f. tolueno/acetona 2:1) y se concentra a sequedad. El residuo resultante se disuelve en metanol (15 mL) y se añade metóxido sódico (80 mg, <1%) a temperatura ambiente. En 50 minutos se observa que todo el producto de partida se ha desbenzoilado. Se neutraliza con Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>), se filtra y se concentra a sequedad.

Finalmente, el residuo resultante se disuelven en acetona seca (15 mL) y se añade a temperatura ambiente sulfato de cobre (2 mmol), 2,2-dimetoxipropano (20 mmol) y ácido p-toluensulfónico previamente fundido (10%). Después de 7 días, se filtra la disolución sobre celita, se neutraliza con hidróxido cálcico y se vuelve a filtrar. La mezcla resultante se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna (tolueno/acetona 2:1) obteniéndose el compuesto [(*R*)-**40i**] con una rendimiento del 72%. Las constantes físicas de este producto coinciden con las de la literatura.<sup>60</sup>

<sup>1</sup>H-RMN:  $\delta$  4.68 (t, 1 H,  $J_{1,2}=J_{1,6}$  5.0, H-1), 4.18 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  7.0, H-2), 3.56 (dd, 1 H,  $J_{3,4}$  10.0, H-3), 3.61 (t, 1 H,  $J_{4,5}$  10.0, H-4), 2.71 (dddd, 1 H,  $J_{5,6}$  12.0,  $J_{5,7a}$  10.0,  $J_{5,7b}$  6.0, H-5), 4.40 (dd, 1 H, H-6), 3.66 (dd, 1 H,  $J_{7a,7b}$  11.0, H-7a), 4.10 (dd, 1 H, H-7b).

**IV.3.8. Adición de la dimetilhidrazona del formaldehído (DMHF) a las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas 41a-41e. Síntesis de los sililenoléteres 42a-42e.**



Esquema 43

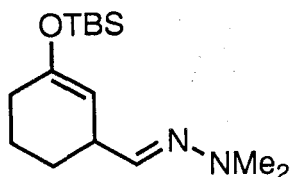
Procedimiento general:

A una disolución de la enona (2 mmol) en éter (10 mL), bajo atmósfera de argón y enfriada a 0°C se añade el triflato de dimetiltexilsililo o *tert*-butildimetilsililo (2.5 mmol). A esta mezcla se adiciona gota a gota, con agitación vigorosa, una disolución de la DMHF (0.34 mL, 4 mmol) en 4 mL de éter seco (aproximadamente 10 min) apareciendo inmediatamente un sólido blanco en suspensión que oscurece rápidamente. El grado de avance de la reacción es máximo entre los 15 y 30 min según control por c.c.f. y <sup>1</sup>H-RMN. La disolución resultante se concentra parcialmente y se



purifica mediante cromatografía en columna. La eliminación del disolvente a presiones del orden de 40mm Hg y a temperaturas menores de 30°C, permite la obtención de los sililenoléteres **43**, si bien no es posible evitar grandes pérdidas de producto por coevaporación.

#### IV.3.8.1. Síntesis de la 3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-ciclohexenocarbaldehído dimetilhidrazona (TBS-42a).



**TBS-42a**

La reacción se lleva a cabo partiendo de **41a**, según el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.8. La purificación mediante cromatografía en columna del residuo resultante (éter/hexano 1:6), proporciona el compuesto **TBS-42a**.

Los datos espectroscópicos de **TBS-42a** son los siguientes:

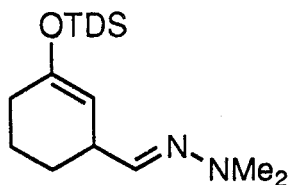
IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2930  $\text{cm}^{-1}$  m y 2855 m (CH), 1668 m (C=C y C=N), 1193 m y 1091 f (C-N).

$^1\text{H-RMN}$  y  $^{13}\text{C-RMN}$ : Ver Tablas 24 y 25.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 282 (20%,  $\text{M}^+$ ), 237 (56), 210 (89), 167 (63), 111 (8), 73 (100), 59 (33), 43 (15).

EM (AR): m/z 282.2133 (obs.), 282.2127 (calc. para  $\text{M}^+$ , error = - 0.0002%).

#### IV.3.8.2. Síntesis de la 3-(dimetiltexilsililoxi)-2-ciclohexenocarbaldehído dimetilhidrazona (TDS-42a).



TDS-42a

La reacción se lleva a cabo partiendo de 41a, según el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.8. La purificación mediante cromatografía en columna del residuo resultante (éter/hexano 1:6), proporciona el compuesto TDS-42a.

Los datos espectroscópicos de TDS-42a son los siguientes:

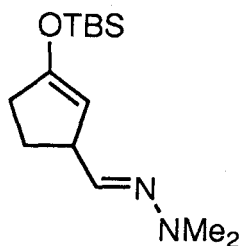
IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2955  $\text{cm}^{-1}$  m y 2866 m (CH), 1663 m (C=C), 1466 m y 1368 m (C[CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>), 1190 m y 1090 m (C-N).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 24 y 25.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 310 (13%, M<sup>+</sup>), 265 (34), 238 (52), 180 (10), 167 (45), 111 (9), 73 (100), 59 (30), 43 (22).

EM (AR): m/z 310.2444 (obs.), 310.2440 (calc. para M<sup>+</sup>, error = 0.0001%).

**IV.3.8.3. Síntesis de la 3-(*terc*butildimetilsililoxi)-2-ciclopenten-o-carbaldehído dimetilhidrazona (TBS-42b).**



**TBS-42b**

La reacción se lleva a cabo partiendo de **41b**, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado **IV.3.8**. La purificación mediante cromatografía en columna del residuo resultante (éter/hexano 1:6), proporciona el compuesto **TBS-42b**.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **TBS-42b** son los siguientes:

P.e. 80-84°C

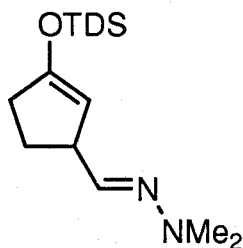
IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2953  $\text{cm}^{-1}$  f y 2857 f (CH), 1643 F (C=C, y C=N), 1468 f 1341 f (C[CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>), 1252 f (C-C), 1184 m (C-N).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 24 y 25 y Figura 17.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 268 (10%, M<sup>+</sup>), 223 (61), 210 (60), 196 (54), 153 (37), 139 (41), 73 (100), 59 (31), 43 (19).

EM (AR): m/z 268.1963 (obs.), 268.1971 (calc. para M<sup>+</sup>, error = - 0.0003%).

#### IV.3.8.4. Síntesis de la 3-(dimetiltexilsililoxi)-2-ciclopentenocarbaldehído de la dimetilhidrazona (TDS-42b).



TDS-42b

La reacción se lleva a cabo partiendo de **41b**, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado **IV.3.8**. La purificación mediante cromatografía en columna del residuo resultante (éter/hexano 1:6), proporciona el compuesto **TDS-42b**.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **TDS-42b** son los siguientes:

P.e. 80°C

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2957  $\text{cm}^{-1}$  F y 2868 f (CH), 1642 f (C=C y C=N), 1466 m y 1341 m ( $\text{CH}_2$ ), 1252 F (C-C), 1186 d (C-N).

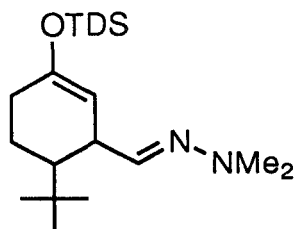
$^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN: Ver Tablas 24 y 25 y Figura 18.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 296 (5%,  $\text{M}^+$ ), 243 (35), 224 (26), 153 (19), 140 (17), 73 (100), 59 (26), 43 (21).

EM (AR): m/z 296.2285 (obs.), 296.2284 (calc. para  $\text{M}^+$ , error = 0.0001%).



#### IV.3.8.5. Síntesis de la 6-*tert*-butil-3-(dimetiltexilsililoxi)-2-ciclohexenocarbaldehído dimetilhidrazona (TDS-42c).



TDS-42c

La adición de la DMHF a la *tert*-butilciclohexenona **41c** se lleva a cabo según un procedimiento similar al descrito en el Apartado IV.3.8. y que se describe a continuación.

A una disolución de la *tert*-butilciclohexenona **41c** (152 mg) en éter seco (5 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se añade la dimetilhidrazona del formaldehído (0.171 mL, 2 mmol). Se añade entonces gota a gota el triflato de dimetiltexilsililo (0.32 mL, 1.25 mmol) con agitación vigorosa, apareciendo inmediatamente una suspensión blanca que se oscurece rápidamente. Los estudios de <sup>1</sup>H-RMN muestran que la máxima conversión se produce a los 60 minutos; en este momento, la mezcla de reacción se concentra a sequedad y se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:8), obteniéndose una primera fracción de **TDS-42c** (190 mg, 52%) y una segunda fracción de la *tert*-butilciclohexenona que no ha reaccionado (33%).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **TDS-42c** son los siguientes:

P.e. 120-125°C

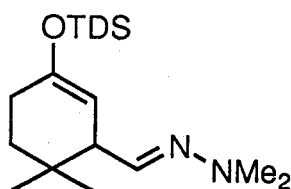
IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2955  $\text{cm}^{-1}$  F y 2868 f (CH), 1669 f (C=C y C=N), 1466 f y 1373 f ( $\text{CH}[\text{CH}_3]_2$ ), 1254 f (C-C), 1196 F (C-N).

$^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN: Ver Tablas 24 y 25 y Figura 19.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 366 (26%,  $\text{M}^+$ ), 321 (24), 309 (38), 281 (9), 265 (13), 252 (18), 238 (32), 180 (15), 153 (33), 102 (14), 73 (100), 59 (41), 43 (27).

EM (AR): m/z 366.3077 (obs.), 366.3066 (calc. para  $\text{M}^+$ , error = 0.0003%).

#### IV.3.8.6. Síntesis de la 6,6-dimetil-3-(dimetiltexilsililoxi)-2-ciclohexenocarbaldehído dimetilhidrazona (TDS-42d).



**TDS-42d**

La adición de la DMHF a la 4,4-dimetilciclohexenona **41d** se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.8. La mezcla resultante se concentra a sequedad y se purifica mediante cromatografía en columna (flash, éter/hexano 1:10) obteniéndose el compuesto **TDS-42d** (405 mg) con un rendimiento del 60%.

Los datos espectroscópicos de **TDS-42d** son los siguientes:

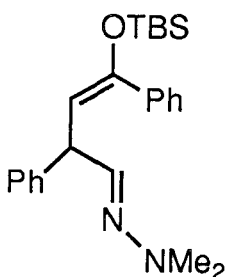
IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2966  $\text{cm}^{-1}$  F y 2888 f (CH), 1663 m (C=C y C=N), 1485 f y 1386 m [ $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1253 m (C-N), 1198 f (C-C).

$^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN: Ver Tablas 24 y 25.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 338 (19%,  $\text{M}^+$ ), 293 (50), 266 (17), 238 (23), 208 (12), 195 (16), 153 (45), 102 (19), 73 (100), 59 (59), 43 (21).

EM (AR): m/z 338.2753 (obs.), 338.2753 (calc. para  $\text{M}^+$ , error = - 0.00002%).

#### IV.3.8.7. Síntesis de la 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,4-difenil 3-butenal dimetilhidrazona (TBS-42e).



**TBS-42e**

La reacción se lleva a cabo partiendo de **41e**, según el procedimiento descrito en el Apartado **IV.3.8.3**. Después de 5 horas de reacción a  $0^\circ\text{C}$ , se concentra la disolución y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gradiente de elución, AcoEt/hexano 1:100 a 1:50), obteniéndose **TBS-42e** (457 mg) con un rendimiento del 58%.

Los datos espectroscópicos de **TBS-42e** son los siguientes:

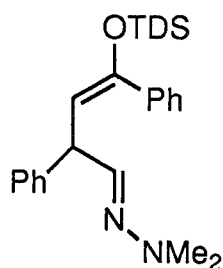
IR:  $\nu_{\text{max}}$  (pelic.): 3060 d  $\text{cm}^{-1}$  (C-H, Ph), 2955 m y 2857 m ( $\text{CH}_3$ ), 1652 d (C=C), 1599 d y 1489 d (C-C, Ph), 698 m y 723 d (Ph).

$^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN: Ver Tablas 24 y 25 y Figura 20.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 394 (37%, M<sup>+</sup>), 350 (38), 323 (33), 292 (24), 218 (11), 191 (15), 105 (16), 73 (100), 59 (15), 43 (24).

EM (AR): m/z 394.2449 (obs.), 394.2440 (calc. para M<sup>+</sup>, error = 0.0002%).

#### IV.3.8.8. Síntesis de la 4-(dimetiltexilsililoxi)-2,4-difenil-3-butenal dimetilhidrazona (TDS-42e).



**TDS-42e**

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.8.5., siendo el tiempo idoneo de reacción 5 horas a 0°C. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gradiente de elución AcOEt/hexano 1:100 a 1:50), obteniéndose **TDS-42e** (211 mg) con un rendimiento del 50%.

Los datos espectroscópicos de **TDS-42e** son los siguientes:

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 3057 d cm<sup>-1</sup> (C-H, Ph), 2868-2957 F (CH<sub>3</sub>), 1601 d (C=C y C=N), 1489 m y 1464 f (C-C, Ph), 700 m y 773 m (Ph).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 24 y 25 y Figura 20.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 422 (9%, M<sup>+</sup>), 378 (7), 292 (13), 230 (16), 207 (13), 105 (18), 93 (36), 84 (88), 75 (100), 55 (15), 41 (58).

EM (AR): m/z 422.2757 (obs.), 422.2753 (calc. para M<sup>+</sup>, error = 0.0001%).

Tabla 24. Datos de 1H-RMN de los siliénoléteres 42a-42e.

Comp.	H-1	H-2	H-3	H-5	H-5'	H-6	H-6'	H-7	H-7'	NMe <sub>2</sub>	TDS	TBS	Ph	'Bu	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C
TBS-42a	6.45 d	3.03 m	4.80 m	2.08 m	2.08 m	1.64 m	1.79 m	1.79 m	1.79 m	2.72 s	-	0.93 s, 0.11 s	-	-	-
TDS-42a	6.47 d	3.04 m	4.80 m	2.02 m	2.02 m	1.61 m	1.61 m	1.78 m	1.40 m	2.73 s	0.14 s, 0.15 s, 1.65 h, 0.90 d, 0.91 d, 0.88 s	-	-	-	-
TBS-42b	6.46 d	3.43 m	4.55 q	2.29 m	2.29 m	2.16 dtd	1.70 dddd	-	-	2.70 s	-	0.91 s, 0.15 s	-	-	-
TDS-42b	6.48 d	3.45 m	4.56 m	2.30 m	2.3 m	2.15 dtd	1.72 dddd	-	-	2.72 s	0.20 s, 0.20 s, 1.65 h, 0.87 d, 0.91 d	-	-	-	-
TDS-42c	6.41 d	3.06 m	4.50 m	1.93 dtd	2.03 dddd	1.42 dtd	1.79 ddt	1.28 ddd	-	2.66 s	0.14 s, 0.14 s, 1.64 h, 0.85d, 0.90d	-	-	0.91 s	-
TDS-42d	6.44 d	2.67 ddt	4.68 dd	2.02 m	2.02 m	1.51 dt	1.41 dt	-	-	2.72 s	0.16 s, 0.17 s, 1.66 h, 0.89 d, 0.87 s	-	-	-	0.96 s, 0.85 s
TBS-42e	6.83 d	4.98 dd	5.58 d	-	-	-	-	-	-	2.90 s	-	1.13 s, 0.00 s, 0.15 s	7.31-7.66 m	-	-
TDS-42e	6.67 d	4.82 dd	5.39 dd	-	-	-	-	-	-	2.75 s	0.01 s, 0.17 s, 1.74 h, 0.92 d, 0.94 d	-	7.16-7.48 m	-	-

Continuación Tabla 24.

Comp.	J <sub>1,2</sub>	J <sub>2,3</sub>	J <sub>3,5</sub>	J <sub>3,5'</sub>	J <sub>5,6</sub>	J <sub>5,6'</sub>	J <sub>5',6</sub>	J <sub>5',6'</sub>	J <sub>5,5'</sub>	J <sub>6,6'</sub>	J <sub>6',7</sub>	J <sub>6,7</sub>	J <sub>2,7</sub>	J <sub>2,6</sub>	J <sub>1,3</sub>	J <sub>2,6'</sub>	J <sub>CHFD</sub>	J <sub>2,5</sub>	J <sub>2,5'</sub>
TBS-42a	6.9	1.5	1.5	1.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TDS-42a	6.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7.0	-	-
TBS-42b	7.2	1.9	1.9	-	6.2 <sup>b</sup>	7.4 <sup>c</sup>	8.2 <sup>b</sup>	8.9 <sup>c</sup>	-	13.1	-	-	-	8.2	-	5.7	-	-	-
TDS-42b	7.2	1.8	1.8	1.8	8.1 <sup>b</sup>	7.3 <sup>c</sup>	6.1 <sup>b</sup>	8.9 <sup>c</sup>	-	13.5	-	-	-	8.1	-	5.7	-	-	-
TDS-42c	7.4	-	1.4	2.5	5.1	5.0	10.2	4.8	17.0	12.9	3.8	10.9	8.0	-	-	-	6.9	-	-
TDS-42d	7.9	3.9	1.3	-	6.6	6.6	6.6	6.6	-	13.2	-	-	-	-	-	-	6.9	1.9	1.9
TBS-42e	6.1	9.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TDS-42e	6.1	9.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.8	-	6.8	-	-

a) Espectro realizado en CDCl<sub>3</sub>; valores de  $\delta$  en ppm referidos al TMS, valores de J en Hz, b) y c) Valores intercambiables.

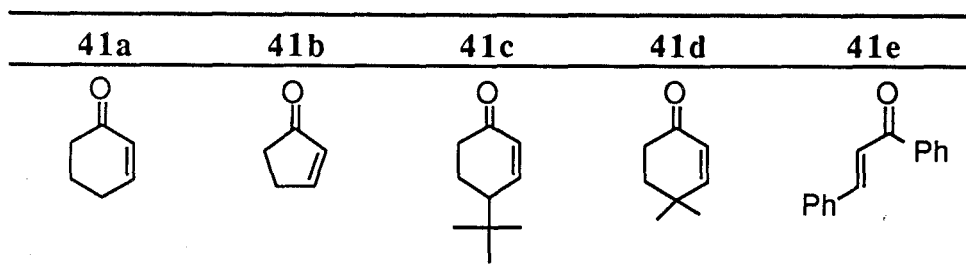
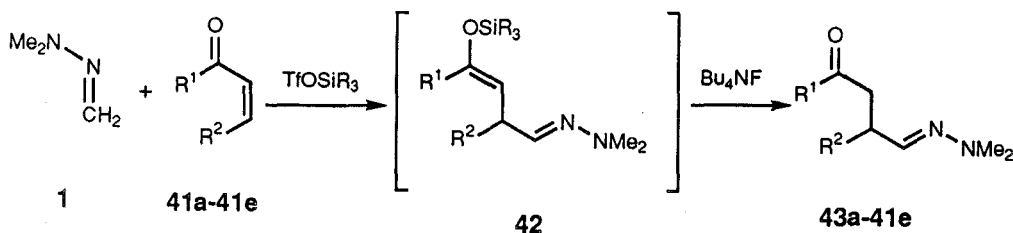
Tabla 25. Datos<sup>a</sup> de <sup>13</sup>C-RMN de los silenoléteres 42a-42e.

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	NMe <sub>2</sub>	TDS	TBDS	Ph	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
TBS-42a	142.7	38.7	105.5	151.8	27.5	29.2	20.3	43.2	-	-3.7, 17.9, 25.6	-	-	-
TDS-42a	142.8	38.8	105.6	142.8	29.7	34.0	27.7	43.3	-1.5, 18.5, 20.1 24.8, 34.2	-	-	-	-
TBS-42b	143.1	45.4	103.8	156.7	33.1	26.8	-	43.1	-	-4.8, -4.9, 17.9, 25.5	-	-	-
TDS-42b	143.4	45.4	103.8	156.6	33.2	26.8	-	43.2	-2.9, -2.8, 18.3, 20.0 24.8, 33.9	-	-	-	-
TDS-42c	146.7	41.0	106.2	151.6	30.0	23.9	46.7	43.3	-2.46, -2.56, 18.3, 19.9 24.6, 33.8	-	-	-	28.9, 33.7
TDS-42d	141.1	48.7	104.9	150.5	27.4	34.9	31.3	43.4	-2.46 -2.56, 18.4, 20.0 24.8, 34.0	-	-	27.6, 24.4	-
TBS-42e	138.8	44.8	111.0	149.9 <sup>b</sup>	-	-	-	43.1	-	-4.0, 18.2, 25.8	142.9, 139.8, 128.3, 127.7 127.6, 126.3, 126.0	-	-
TDS-42e	138.8	44.8	111.3	149.9 <sup>b</sup>	-	-	-	43.2	-1.9, -2.0, 18.5, 18.6, 20.2, 20.3, 25.1, 33.8	-	149.9, 142.9, 139.82, 138.82, 128.3, 127.7 127.7, 127.6 126.4, 126.0	-	-

a) Espectro realizado en CDCl<sub>3</sub>; valores de δ en ppm referidos al TMS.



### IV.3.9. Adición de la dimetilhidrazona del formaldehído (DMHF) a las cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas 41a-41e. Síntesis de las hidrazonas 43a-43e.



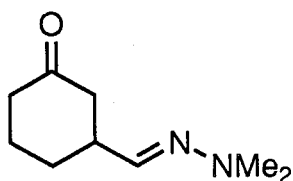
Esquema 44

#### Procedimiento general:

A una disolución de la enona (2 mmol) en éter (10 mL), bajo atmósfera de argón y enfriada a  $0^\circ\text{C}$  se añade el triflato de dimetiltexilsililo (0.64 mL, 2.5 mmol). A esta mezcla se adiciona gota a gota, con agitación vigorosa, una disolución de la DMHF (0.34 mL, 4 mmol) en 4 mL de éter seco (aproximadamente 10 min) apareciendo inmediatamente un sólido blanco en suspensión que oscurece rápidamente. El grado de avance de la reacción es máximo entre los 15 y 30 min, según control por c.c.f. y  $^1\text{H}$ -RMN.

Directamente sobre la mezcla de reacción, se adiciona gota a gota una disolución de fluoruro de tetrabutil amonio 1.0 M (2.7 mL, 2.7 mmol) en 4 mL de THF manteniendo la temperatura a 0°C. Una vez realizada la adición (aproximadamente 10 min), se deja alcanzar temperatura ambiente poco a poco, necesitándose del orden de 60 min para que la reacción finalice (c.c.f.). Se concentra entonces a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna, obteniéndose el correspondiente producto de adición **43**.

#### IV.3.9.1. Síntesis de la 3-oxociclohexanocarbaldéhído dimetilhidrazona (**43a**).



**43a**

La reacción se lleva a cabo partiendo de **41a**, según el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.9. La purificación mediante cromatografía en columna del residuo resultante (gradiente de elución éter/hexano 1:1 a 2:1), proporciona el compuesto **43a** (102 mg) con un rendimiento del 75%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **43a** son los siguientes:

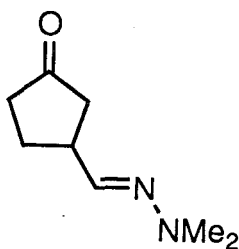
P.e. 206°C

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2949  $\text{cm}^{-1}$  d y 2863 d (CH), 1711 f (C=O), 1092 m y 1032 m (C-N).

$^1\text{H-RMN}$  y  $^{13}\text{C-RMN}$ : Ver Tablas 26 y 27 y Figura 21.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 168 (100%, M<sup>+</sup>), 125 (15), 111 (20), 99 (24), 83 (15), 69 (10), 59 (20), 55 (9), 43 (24).  
EM (AR): m/z 168.1258 (obs.), 168.1263 (calc. para M<sup>+</sup>, error = - 0.0002%).

#### IV.3.9.2. Síntesis de la 3-oxociclopentanocarbaldehído dimetilhidrazona (43b).



43b

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.9. En este caso la reacción de desprotección con TBAF es muy rápida, observándose la completa desaparición del sililenoéter intermedio a los 20 minutos de reacción.

La purificación del sirupo resultante mediante cromatografía en columna (gradiente de elución éter/hexano 1:1 a 2:1) permite obtener el compuesto **43b** (222 mg) con un rendimiento del 72%.

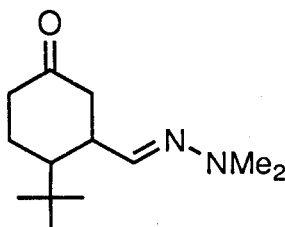
Los datos espectroscópicos de **43b** son los siguientes:

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2955 cm<sup>-1</sup> d y 2863 d (CH), 1740 F (C=O), 1649 d (C=N), 1092 d (C-N).

<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 26 y 27 y Figuras 22.

- EM (IE): m/z (intensidad relativa): 154 (100%, M<sup>+</sup>), 111 (12), 98 (48), 83 (49), 69 (23), 55 (20), 43 (51).
- EM (AR): m/z 154.1111 (obs.), 154.1106 (calc. para M<sup>+</sup>, error = 0.0003%).

#### IV.3.9.3. Síntesis de la 2-*terc*-butil-5-oxociclohexanocarbaldehído dimetilhidrazona (43c).



43c

La síntesis de este aducto puede llevarse a cabo según dos procedimientos:

a) La adición se lleva a cabo partiendo de 41c, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.8.5. Una vez transcurridos 60 minutos, la mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade una disolución de fluoruro de tetrabutil amonio 1.0 M en THF (1.5 mL, 1.5 mmol). La reacción es bastante rápida observándose la desaparición total del sililenoléter a los 20 minutos (c.c.f. éter/hexano 1:2). Transcurrido este tiempo, la mezcla resultante se lava con disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 x 10 mL) y agua (2 x 10 mL). Se reúnen las fases acuosas y se lavan con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL). Finalmente, se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran a sequedad. El sirupo resultante se purifica mediante

cromatografía en columna (éter/hexano 1:2) obteniéndose el compuesto **43c** (246 mg) con un rendimiento del 55%. Se recupera adicionalmente un 34% de la enona **41c** que no ha reaccionado.

Los datos espectroscópicos de **43c** son los siguientes:

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2955 f y 2868 f (CH), 1717 f (C=N), 1468 m y 1368 m (C[CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>), 1256 m (C-C), 1138 m (C-N).

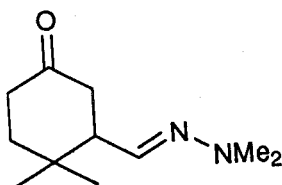
<sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN: Ver Tablas 26 y 27.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 224 (100%, M<sup>+</sup>), 167 (67), 125 (18), 111 (13), 99 (64), 83 (41), 69 (23), 59 (45), 43 (47).

EM (AR): m/z 224.1896 (obs.), 224.1888 (calc. para M<sup>+</sup>, error = 0.0003%).

b). Por desprotección de la dimetilhidrazona del 6-*terc*-butil-3-(dimetiltexilsililoxi)-2-ciclohexen-1-carbaldehído (TDS-42c).

A una disolución de TDS-42c (146 mg, 0.40 mmol) en THF (5 mL) enfriada a 0°C, se añade TBAF 1.1 M en THF (0.470 mL, 520 mmol). La reacción es inmediata (c.c.f., éter/hexano 1:2). La disolución se concentra a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:2), obteniéndose el compuesto **43c** (64 mg), idéntico al descrito en el Apartado IV.3.9.3.a), con un rendimiento del 71%.

**IV.3.9.4. Síntesis de la 2,2-dimetil-5-oxociclohexanocarbaldehído dimetilhidrazona (43d).****43d**

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.9. La mezcla de reacción se mantiene durante 4 horas a 0°C. Se añade entonces 2 mmol de TBAF 1.1 M en THF, necesiándose 1h y 15 min para que la desililación sea completa (c.c.f., éter/hexano 1:2). Se concentra a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gradiente de elución, éter/hexano 1:4 a 1:3) obteniéndose **43d** (224 mg, 57%).

Los datos espectroscópicos de **43d** son los siguientes:

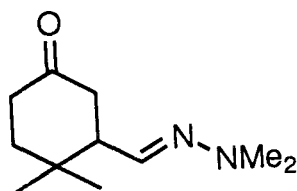
IR:  $\nu_{\max}$ (pelic.): 2959  $\text{cm}^{-1}$  m y 2824 m (CH), 1712 f (C=O), 1216 m (C-N), 1090 f (C-C).

$^1\text{H-RMN}$  y  $^{13}\text{C-RMN}$ : Ver Tablas 26 y 27 y Figura 23.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 196 (100%,  $\text{M}^+$ ), 152 (38), 140 (18), 125 (13), 99 (83), 85 (43), 69 (29), 59 (53), 44 (73).

EM (AR): m/z 196.1578 (obs.), 196.1576 (calc. para  $\text{M}^+$ , error = 0.0001%).

#### IV.3.9.5. Síntesis de la 2,4-difenil-4-oxobutanal dimetilhidrazona (43e).



43e

La síntesis de este aducto puede llevarse a cabo según dos procedimientos:

a) La adición se realiza partiendo de 41e, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.9.3., pero llevando a cabo la reacción a 0°C. La purificación del sirupo resultante mediante cromatografía en columna (éter/hexano ) proporciona 43e (190 mg) con un rendimiento del 68%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de 43e son los siguientes:

P.f. 86-88°C

IR:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3030  $\text{cm}^{-1}$  d y varias (C-H, Ph), 1678 f (C=O), 1595 f y 1495 (C-C, Ph), 700 f y 746 f (Ph).

$^1\text{H-RMN}$  y  $^{13}\text{C-RMN}$ : Ver Tablas 26 y 27.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 280 (20%,  $\text{M}^+$ ), 236 (100), 175 (76), 161 (15), 130 (50), 117 (18), 105 (66), 91 (35), 77 (68), 43a (20), 44 (44).

EM (AR): m/z 280.1594 (obs.), 280.1575 (calc. para  $\text{M}^+$ , error = 0.0006%).

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{18}H_{20}N_2O$ : C 77.11%, H 7.19%, N 9.99%

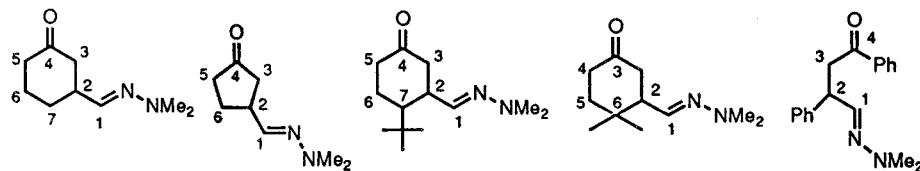
Enc. C 77.19 %, H 7.18%, N 9.90%.

b) Por desprotección de la 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,4-difenil 3-butenal dimetilhidrazona (TBS-42e). Síntesis de la 2,4-difenil-4-oxobutanal dimetilhidrazona (43e).

A una disolución de TBS-42e (23 mg, 0.058 mmol) en THF (2 mL) a 0°C, se añade TBAF 1.1 M en THF (0.068 mL, 0.075 mmol). La desililación es inmediata (c.c.f., AcOEt/hexano 1:10). La disolución resultante se concentra a sequedad y se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:9) obteniéndose 43e (16 mg) con un rendimiento del 98%.



Tabla 26. Datos\* de <sup>1</sup>H-RMN de las 4-oxodimetilhidrazonas 43a-43e.



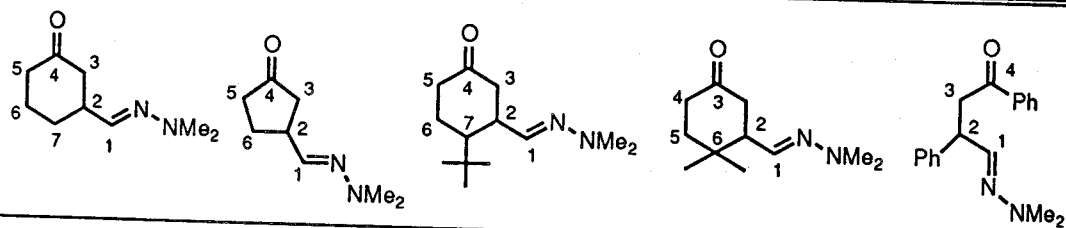
Comp.	H-1	H-2	H-3	H-3'	H-5	H-5'	H-6	H-6'	H-7	H-7'	NMe <sub>2</sub>	Ph	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C
43a	6.51 d	2.47 m	2.50 ddt	2.37 ddd	2.37 m	2.29 dddd	2.07 m	1.72 tddd	1.99 m	1.62 tdd	2.74 s	-	-	-
43b	6.58 d	3.07 m	2.43 dd	2.29 dd	2.35 ddd	2.24 m	1.90 dtd	2.19 m	-	-	2.76 s	-	-	-
43c	6.45 d	2.75 c	2.40 dd	2.35 dd	2.28 dt	2.14 ddd	1.91 dtd	1.54 dtd	1.67 dt	-	2.62 s	-	-	0.89 s
43d	6.52 d	2.35- 2.50 m	2.35- 2.50 m	2.35- 2.50 m	2.35- 2.50 m	2.31 dtd	1.74 ddd	1.64 td	-	-	2.73 s	-	1.08 s, 1.06 s	-
43e	6.73 d	4.37 m	3.91 dd	3.04 dd	-	-	-	-	-	-	2.63 s	7.21- 7.98 m	-	-

Continuación Tabla 26.

Comp.	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{2,3'}$	$J_{2,7}$	$J_{2,7'}$	$J_{3,5}$	$J_{3,5'}$	$J_{3',5'}$	$J_{3,3'}$	$J_{5,5'}$	$J_{5',6}$	$J_{5',6'}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,7}$	$J_{6',7'}$	$J_{6,7}$	$J_{6,7'}$	$J_{6,6'}$	$J_{7,7'}$	$J_{2,6}$	$J_{2,6'}$
43a	5.1	4.2	11.1	-	3.1	1.8	-	1.1	14.3	14.4	6.0	11.6	3.3	4.9	3.2	13.5	4.5	10.0	13.5	12.4	-	-
43b	5.3	7.8	8.2	-	-	-	-	-	-	13.9	3.5	-	8.3	8.3	-	-	-	-	13.6	-	8.7	8.2
43c	5.4	4.9	6.1	5.2	-	-	-	-	15.6	17.5	4.8	15.5	3.6	3.6	12.0	-	5.1	-	13.5	-	-	-
43d	5.3	-	-	-	-	-	1.9	-	-	15.3	5.0	5.0	5.8	12.5	-	-	-	-	13.0	-	-	-
43e	3.7	5.6	8.5	16.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a) Espectro realizado en CDCl<sub>3</sub>; valores de  $\delta$  en ppm referidos al TMS, valores de J en Hz.

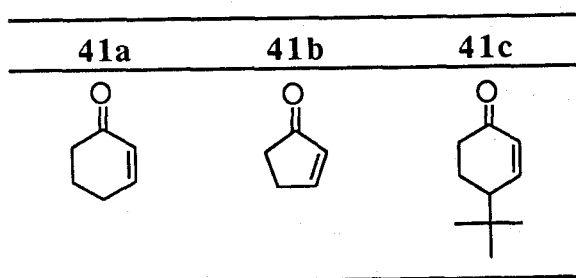
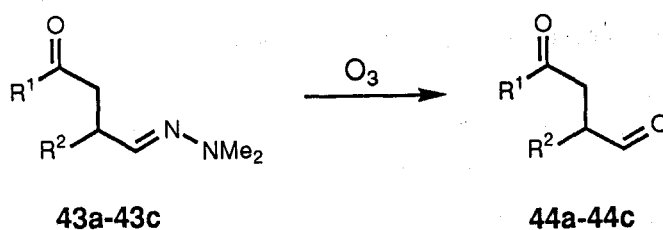
Tabla 27. Datos<sup>a</sup> de <sup>13</sup>C-RMN de las 4-oxodimetilhidrazonas 43a-43e.



Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	NMe <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C
43a	138.2	42.9	67.8	210.7	41.1	24.5	29.7	45.4	-	-	-
43b	137.6	39.7	42.8	218.5	37.7	28.1	-	42.9	-	-	-
43c	141.2	37.9	42.3	212.4	38.6	22.9	46.7	42.9	33.9, 27.5	-	-
43d	136.5	49.4	41.6	211.1	37.8	39.1	32.8	43.0	-	-	28.6, 20.8
43e	137.1	44.3	42.5	198.9	-	-	-	43.0	-	142.4, 137.6, 132.5, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 126.7	-

a) Espectro realizado en CDCl<sub>3</sub>; valores de  $\delta$  en ppm referidos al TMS.

#### IV.3.10. Desprotección por ozonólisis de las 4-oxodimetilhidrazonas 43a, 43b y 43c.

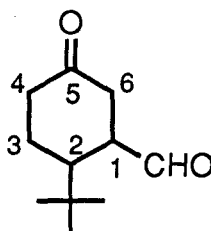


Esquema 45

#### Procedimiento general:

A través de una disolución de la dimetilhidrazona (1 mmol) en acetona (25 mL) enfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  se pasa ozono hasta que aparece una leve coloración azul, cortando el paso de ozono y pasando oxígeno durante 10-15 minutos. Se comprueba que toda la hidrazona ha reaccionado (control por c.c.f.), se deja que la disolución resultante alcance temperatura ambiente poco a poco y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna obteniéndose el correspondiente compuesto 1,4-dicarbonílico. En los casos en los que el 4-oxoaldehído no resiste la purificación en columna, se caracterizan a través de sus correspondientes productos de oxidación y/o reducción.

**IV.3.10.1. Desprotección de la 2-*terc*-butil-5-oxo-ciclohexanocarbaldehído dimetilhidrazona (43c). Síntesis del 2-*terc*-butil-5-oxo-ciclohexanocarbaldehído (44c).**



**44c**

En este caso se han utilizado 2 procedimientos para la obtención del compuesto 1,4-dicarbonílico:

- a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.10. Una vez comprobado que la hidrazona ha reaccionado en su totalidad (c.c.f., éter/hexano 2:1), se deja alcanzar temperatura ambiente poco a poco, se concentra a sequedad y se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:1), obteniéndose **44c** (137 mg) con un rendimiento del 75%.
- b) A una disolución de la 2-*terc*-butil-5-oxociclohexanocarbaldehído dimetilhidrazona (**43c**) (1 mmol) en éter (30 mL) a temperatura ambiente se añade con buena agitación HCl 5N (10 mL). A los 20 min la reacción ha finalizado (c.c.f., éter/hexano 3:1). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con éter (2 x 10 mL). Se reúnen las fases éteras, se neutralizan con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se lavan con H<sub>2</sub>O (2x10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran a sequedad. El sirupo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 2:1) obteniéndose **44c** (147 mg, 81%).

Los datos espectroscópicos de **44c** son los siguientes:

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2955  $\text{cm}^{-1}$  f y 2891 m (CH), 1726 F (C=O), 1468 m, 1412 m y 1368 m (C[CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>).

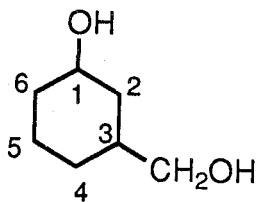
<sup>1</sup>H-RMN:  $\delta$  9.63 (s, 1 H, J 1.2, CHO), 2.86 (m, 1 H, H-1), 2.63 (dd, 1 H, J<sub>1,6</sub> 3.8, J<sub>6,6'</sub> 16.4, H-6), 2.36 (dd, 1 H, J<sub>1,6'</sub> 6.5, J<sub>6,6'</sub> 16.5, H-6'), 2.35 (m, 1 H, H-4), 1.98-2.06 (m, 3 H, H-4', H-3, H-2), 1.62 (m, 1 H, H-3') y Figura 24.

<sup>13</sup>C-RMN:  $\delta$  210.1 (C-5), 201.7 (CHO), 46.8 (C-1), 41.9 (C-2), 38.1 (C-6), 36.8 (C-4), 33.8 (CCH<sub>3</sub>), 27.0 (CCH<sub>3</sub>), 21.9 (C-3).

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 182 (1%, M<sup>+</sup>), 154 (8), 139 (6), 126 (42), 108 (8), 98 (21), 83 (15), 67 (15), 57 (100), 41 (26).

EM (AR) m/z 182.1304 (obs.), 182.1307 (calc. para M<sup>+</sup>, error = - 0.0001%).

#### IV.3.10.2. Ozonólisis y reducción de la 3-oxociclohexanocarbaldehído dimetilhidrazona (**43a**). Síntesis del 3-(hidroximetil)ciclohexanol (**45a**).



**45a**

El proceso de ozonólisis se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.10. Una vez que se comprueba que ha reaccionado toda la hidrazona (c.c.f., éter/hexano 2:1), se añade también a -78°C NaBH<sub>4</sub> (38 mg, 1 mmol) poco a poco y con buena agitación. La

reacción es prácticamente inmediata (c.c.f., éter/hexano 2:1). Se concentra la mezcla de reacción y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  15:1), obteniéndose el compuesto **45a** (98 mg) con un rendimiento del 75%.

Los datos espectroscópicos de **45a** son los siguientes:

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (pelic.): 3378  $\text{cm}^{-1}$  a (OH), 2928 f y 2859 f ( $\text{CH}_2$ ), 1451 m ( $\text{CH}_2$ ), 1099 m y 1042 f (C-O).

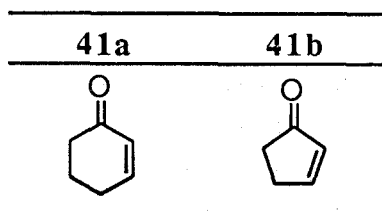
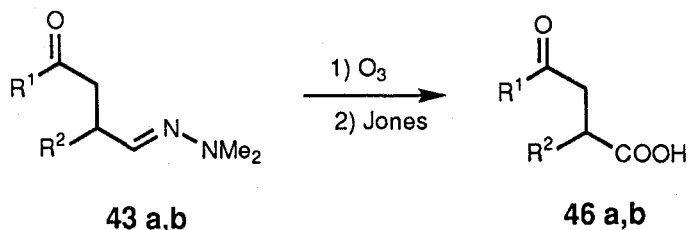
$^1\text{H}$ -RMN:  $\delta$  3.51 (tt, 1 H,  $J_{1,2} = J_{4,5}$  4.3, H-1), 3.39 (dd, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.36 (dd, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.98 (m, 1 H, H-2), 1.95 (m, 1 H, H-6'), 1.78 (dc, 1 H,  $J_{5,6} = J_{5,6'} = J_{5,4} = J_{5,4'} = 3.4$ ,  $J_{5,5'} = 13.4$ , H-5), 1.50 (m, 1 H, H-3), 1.29 (ddt, 1 H,  $J_{4,4'} = 20.0$ ,  $J_{4,5} = J_{4,3} = 3.6$ ,  $J_{4,5'} = 13.3$ , H-4), 1.14 (m, 1 H, H-6), 0.88 (q, 1 H,  $J = 12.0$ , H-2'), 0.85 (ddd, 1 H,  $J_{4,3} = 16.7$ ,  $J_{4,5'} = 7.8$ , H-4') y Figura 25.

$^{13}\text{C}$ -RMN:  $\delta$  71.2 (C-1), 68.3 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 40.6 (C-3), 39.7 (C-2), 36.5 (C-6), 29.7 (C-4), 24.8 (C-5).

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 130 (5%,  $\text{M}^+$ ), 112 (21), 99 (100), 94 (23), 81 (71), 68 (41), 57 (80), 41 (43).

EM (AR): m/z 130.0994 (obs.), 130.0994 (calc. para  $\text{M}^+$ , error = - 0.00001%).

**IV.3.10.3. Ozonólisis de las 4-oxodimetilhidrazonas 43a y 43b y oxidación de los 4-oxoaldehídos correspondientes. Síntesis de los 4-oxoácidos 46a y 46b.**



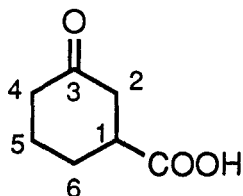
Esquema 46

**Procedimiento general:**

La ozonólisis se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.10. Una vez se comprueba que ha reaccionado toda la hidrazona (c.c.f.), se añaden 10 mmoles del reactivo de Jones a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se deja alcanzar temperatura ambiente poco a poco. Una vez finalizada la reducción (c.c.f.) se concentra a sequedad. El residuo resultante se redisuelve en NaOH 1M (10 mL) y se lava con éter (2 x 10 mL). La fase acuosa se acidifica con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2N y se extrae con acetato de etilo (5 x 10 mL). Se separa la fase orgánica y se concentra a sequedad, obteniéndose el ácido correspondiente.



**IV.3.10.3.1. Ozonólisis y oxidación de la 3-oxociclohexanocarbaldehído dimetilhidrazona (43a). Síntesis del ácido 3-oxociclohexano carboxílico (46a).**



**46a**

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.10.3. Una vez finalizada la ozonólisis (c.c.f., éter), se añade el reactivo de Jones finalizando la oxidación en 15 min (c.c.f., éter). Una vez realizado el proceso de purificación anteriormente indicado se obtiene **46a** (131 mg) con un rendimiento del 92%.

Los datos espectroscópicos de **46a** son los siguientes:

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 3100-2950  $\text{cm}^{-1}$  a (OH), 1736 F (C=O), 1406 m (OH), 1167 m (C-C).

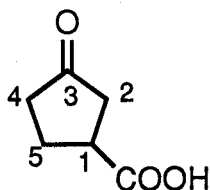
$^1\text{H}$ -RMN:  $\delta$  9.45 (s ancho, 1 H, OH), 2.88-1.82 (m, 9 H, H-1, H-2, H-4, H-5, H-6).

$^{13}\text{C}$ -RMN:  $\delta$  209.7 (C-3), 179.0 (COOH), 42.7 (C-2), 42.6 (C-1), 44.6 (C-4), 28.0 (C-5), 24.2 (C-6).

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 142 (30%,  $\text{M}^+$ ), 114 (14), 100 (31), 97 (70), 73 (28), 69 (61), 60 (15), 55 (100), 45 (15), 41 (80).

EM (AR): m/z 142.0630 (obs.), 142.0629 (calc. para  $\text{M}^+$ , error = -0.00001%).

#### IV.3.10.3.2. Ozonólisis y oxidación de la 3-oxociclopentanocarbaldehído dimetilhidrazona (43b). Síntesis del ácido 3-oxociclopentanocarboxílico (46b).

**46b**

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.10.3. Después de 30 min la oxidación ha finalizado (c.c.f., éter) y una vez realizado el proceso de purificación anteriormente indicado se obtiene **46b** (119 mg) con un rendimiento del 93%.

Los datos espectroscópicos de **46b** son los siguientes:

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 3100-2950  $\text{cm}^{-1}$  a (OH), 1736 F (C=O), 1406 m (OH), 1167 m (C-C).

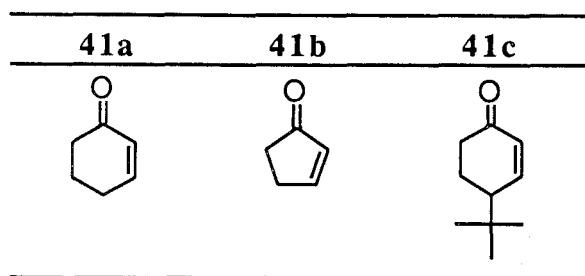
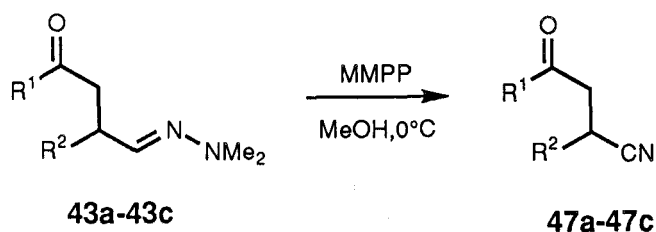
$^1\text{H}$ -RMN:  $\delta$  9.3 (s, 1 H, OH), 3.19 (q, 1 H, J 7.6), 2.56 (dd, 1 H,  $J_{2,1}$  8.0,  $J_{2,2'}$  18.4, H-2), 2.48 (dd, 1-H,  $J_{2,1}$  8.4, H-2'), 2.46-2.11 (m, 4-H, H-1, H-4, H-5).

$^{13}\text{C}$ -RMN:  $\delta$  216.7 (C-4), 179.8 (C-1), 40.7 (C-3), 40.5 (C-2), 37.1 (C-5), 26.2 (C-6).

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 128 (15%,  $\text{M}^+$ ), 100 (60), 83 (41), 72 (21), 69 (8), 60 (21), 55 (100), 44 (73).

EM (AR): m/z 128.0474 (obs.), 128.0473 (calc. para  $\text{M}^+$ , error = 0.00006%).

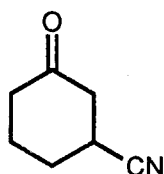
**IV.3.11. Desprotección de las 4-oxodimetilhidrazonas 43a-43c con monoperoxifalato de magnesio. Síntesis de los 4-oxonitrilos 47a-47c.**



Esquema 47

Procedimiento general:

Una disolución de la dimetilhidrazona **43** (1 mmol) en metanol (1 mL) se añade gota a gota a una disolución de MMPP-6H<sub>2</sub>O (1.23 g, 2.5 mmol) en metanol (8 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C hasta que la dimetilhidrazona se consume totalmente (≈5 minutos, control por c.c.f.). Se añade CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) y agua (25 mL), se separa la fase orgánica y se lava con disolución saturada de NaCl (1 x 25 mL) y agua (2 x 25 mL). La fase orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna.

**IV.3.11.1. Síntesis del 3-oxociclohexanocarbonitrilo (47a).****47a**

La reacción se lleva a cabo partiendo de **43a**, según el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.11. La purificación mediante cromatografía en columna (éter/hexano 3:1) proporciona el compuesto **47a** (116 mg) con un rendimiento del 94%.

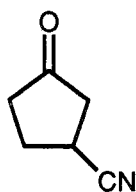
Los datos espectroscópicos de **47a** son los siguientes:

IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2957  $\text{cm}^{-1}$  m y 2874 d (CH), 2241 m ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1715 F ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1451 m y 1422 m (CH).

$^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN: Ver Tablas 28 y 29.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 123 (30%,  $\text{M}^+$ ), 94 (12), 80 (9), 68 (13), 55 (100), 42 (51).

EM (AR): m/z 123.0682 (obs.), 123.0684 (calc. para  $\text{M}^+$ , error = - 0.0002%).

**IV.3.11.2. Síntesis del 3-oxociclopentanocarbonitrilo (47b).****47b**

La reacción se lleva a cabo partiendo de **43b**, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.11. Se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 6:1) obteniéndose **47b** (99 mg) con un rendimiento del 91%.

Los datos espectroscópicos de **47b** son los siguientes:

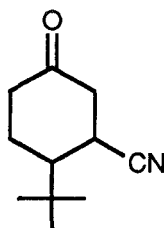
IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.): 2957  $\text{cm}^{-1}$  f (CH), 2241 f ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1746 f ( $\text{C}=\text{O}$ ).

$^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN: Ver Tablas 28 y 29 y Figuras 26.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 109 (63%,  $\text{M}^+$ ), 97 (13), 91 (16), 81 (79), 53 (100), 43 (45).

EM (AR): m/z 109.0526 (obs.), 109.0528 (calc. para  $\text{M}^+$ , error = - 0.0002%).

#### IV.3.11.3. Síntesis del 2-*terc*-butil-5-oxociclopentanocarbonitrilo (**47c**).



**47c**

La reacción se lleva a cabo partiendo de **43c**, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.11. Se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano 1:1) obteniéndose el compuesto **47c** (154 mg) con un rendimiento del 86%.

Los datos espectroscópicos de **47c** son los siguientes:

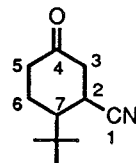
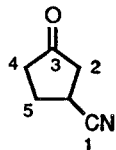
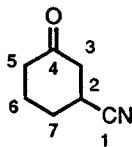
IR:  $\nu_{\max}$  (pelic.) 2961  $\text{cm}^{-1}$  m y 2891 m (CH), 2238 d ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1724 f ( $\text{C}=\text{O}$ ).

$^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN: Ver Tablas 28 y 29 y Figura 27.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 179 (4%,  $\text{M}^+$ ), 164 (7), 123 (7), 96 (6), 83 (7), 69 (9), 57 (100), 41 (18).

EM (AR): m/z 179.1310 (obs.), 179.1310 (calc. para  $\text{M}^+$ , error = 0.00001%).

**Tabla 28. Datos<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H-RMN de los 4-oxonitrilos 47a-47c.**



Comp.	H-2	H-3	H-3'	H-5	H-5'	H-6	H-6'	H-7	H-7'	J <sub>2,7</sub>	J <sub>2,3</sub>	J <sub>2,3'</sub>	J <sub>2,7</sub>
<b>47a</b>	3.06 tdd	2.67 dd	2.59 dd	2.40 m	2.40 m	2.16 m	1.84 m	2.03 m	2.16 m	3.6	5.4	9.1	9.1
<b>47b</b>	3.20 m	2.61 dd	2.52 dd	2.28 m	2.28 m	2.45 m	2.45 m	-	-	-	7.8	8.0	-
<b>47c</b>	2.96 q	2.66 dd	2.60 dd	2.50 dt	2.38 dt	2.10 dddd	1.59 dddd	1.98 ddd	-	6.5	6.5	6.5	-

Continuación Tabla 28.

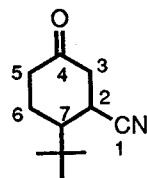
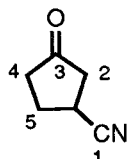
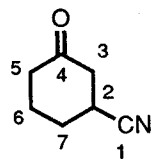
Comp.	J <sub>3,3'</sub>	J <sub>7,6</sub>	J <sub>7,6'</sub>	J <sub>7,7'</sub>	J <sub>2,6</sub>	J <sub>2,6'</sub>	J <sub>5',6</sub>	J <sub>5,6'</sub>	J <sub>5,6</sub>	J <sub>5,6'</sub>	J <sub>5,5'</sub>	J <sub>6,6'</sub>
<b>47a</b>	14.8	3.0	9.5	18.4	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>47b</b>	18.2	-	-	-	6.9	6.9	-	-	-	-	-	-
<b>47c</b>	13.5	4.9	11.6	-	-	-	4.71	12.81	4.07	4.07	17.3	14.0

a) Espectro realizado en CDCl<sub>3</sub>, valores de  $\delta$  en ppm referidos al TMS, valores de J en Hz.

Tabla 29. Datos\* de  $^{13}\text{C}$ -RMN de los 4-oxonitrilos 47a-47c.

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>47a</b>	120.1	28.5	43.0	205.5	40.6	23.6	27.9	-
<b>47b</b>	120.6	25.5	41.3	212.5	36.6	27.3	-	-
<b>47c</b>	122.4	26.1	41.3	207.3	38.7	22.9	47.6	33.8,27.3

a) Espectro realizado en CDCl<sub>3</sub>, valores de  $\delta$  en ppm referidos al TMS.





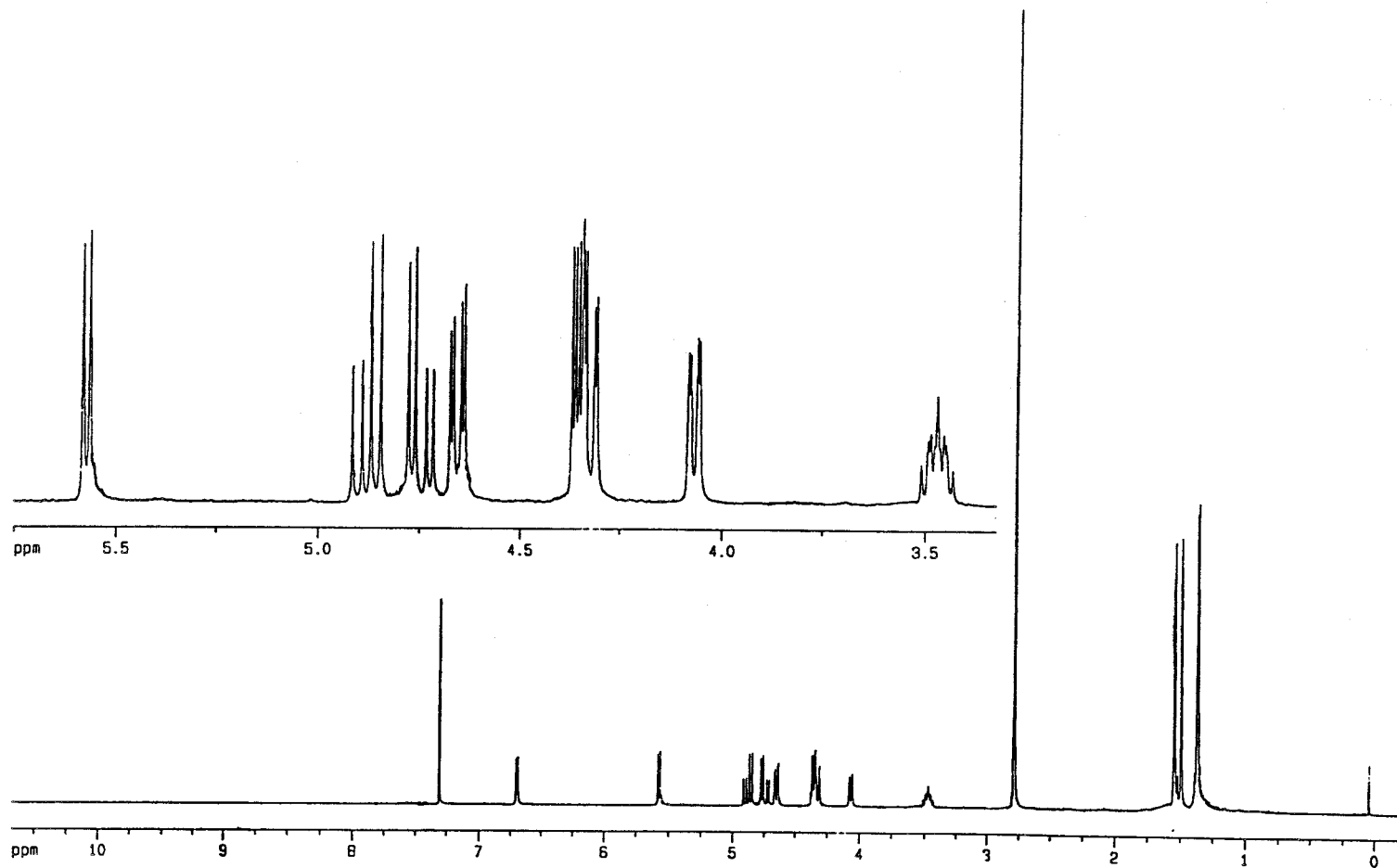


Figura 4. Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  a 300 MHz del compuesto (R)-27j.

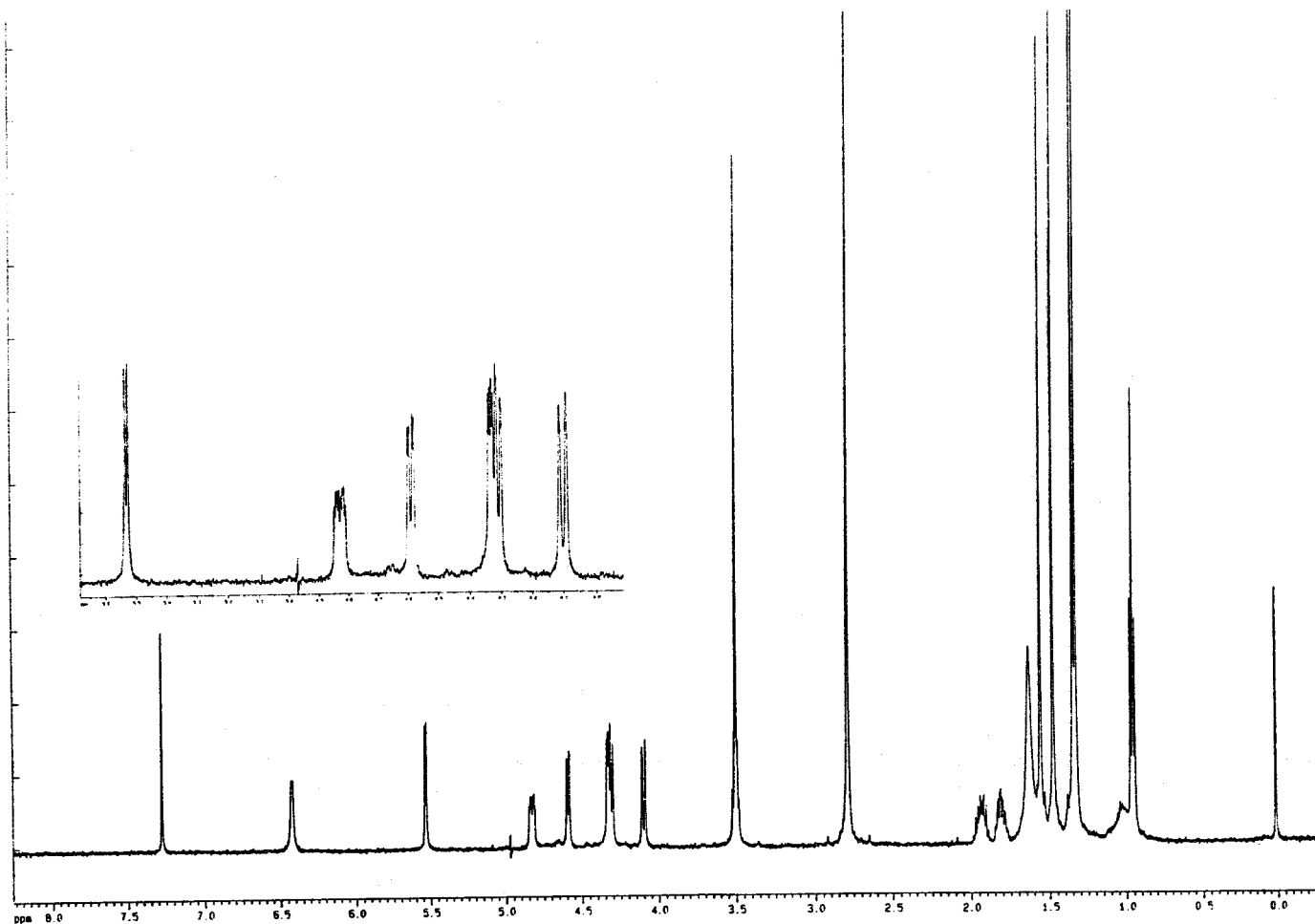


Figura 5. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN a 500 MHz del compuesto ( $S,R''$ )-27k.

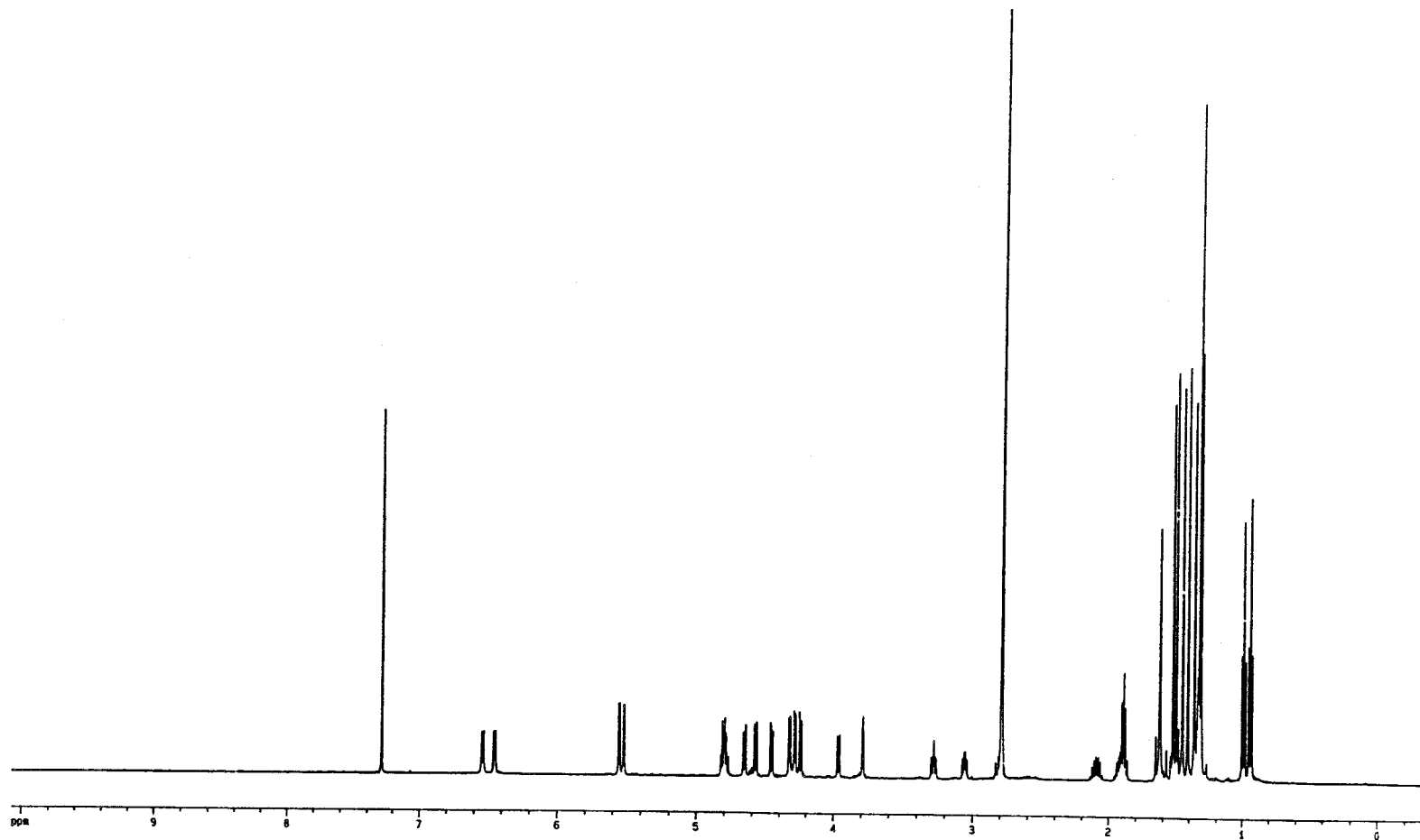


Figura 6. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN a 500 MHz del compuesto ( $R,R''$ ) y ( $R,S''$ )-27k.

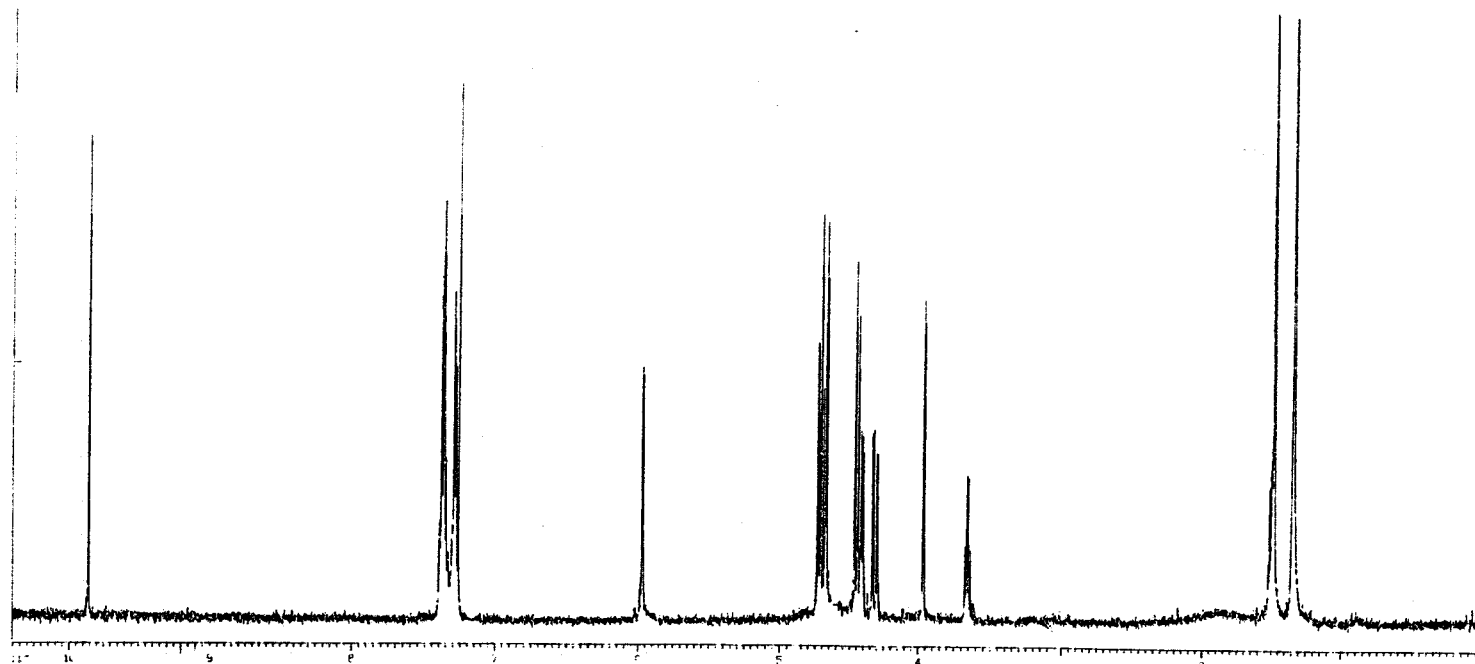


Figura 7. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN a 500 MHz del compuesto (S)-30i.

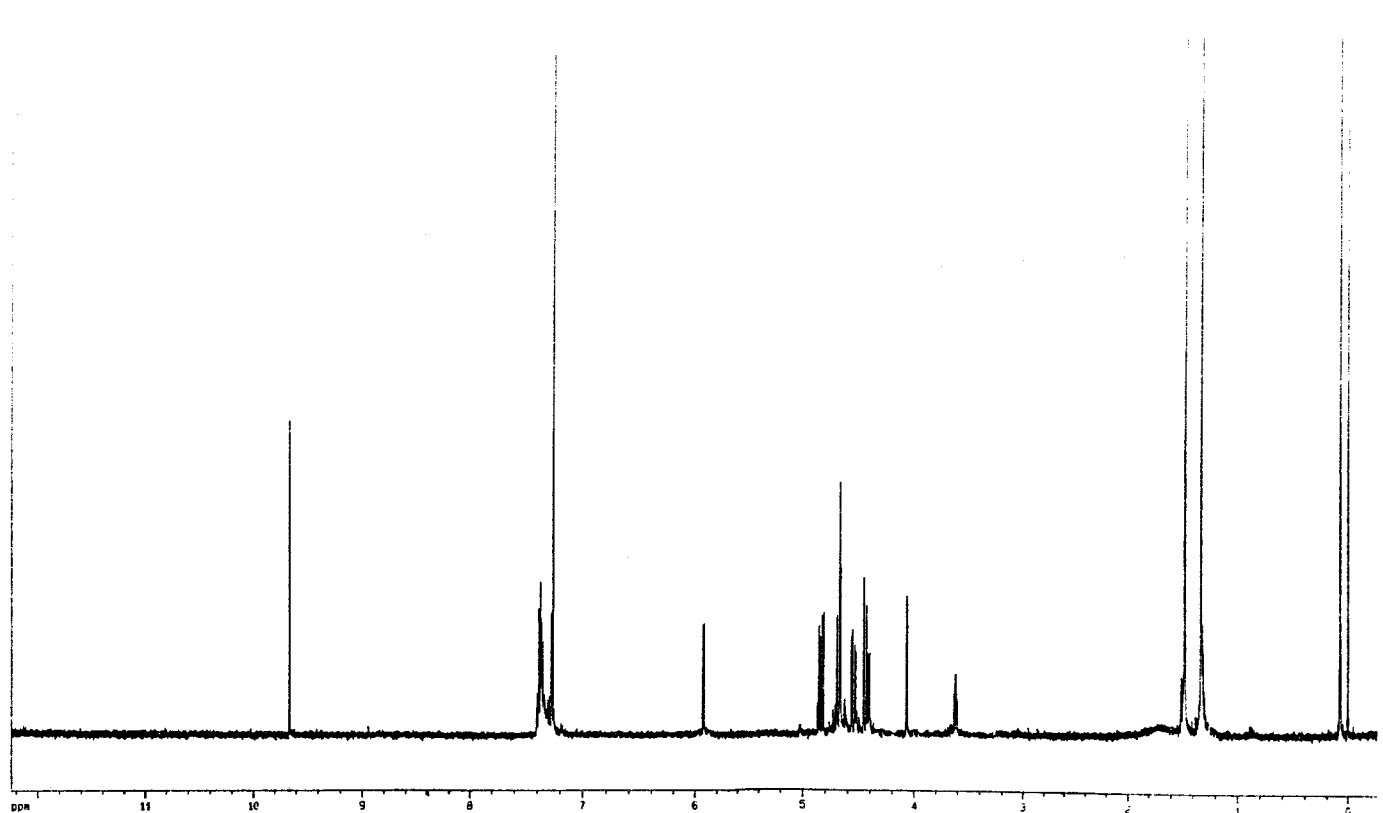
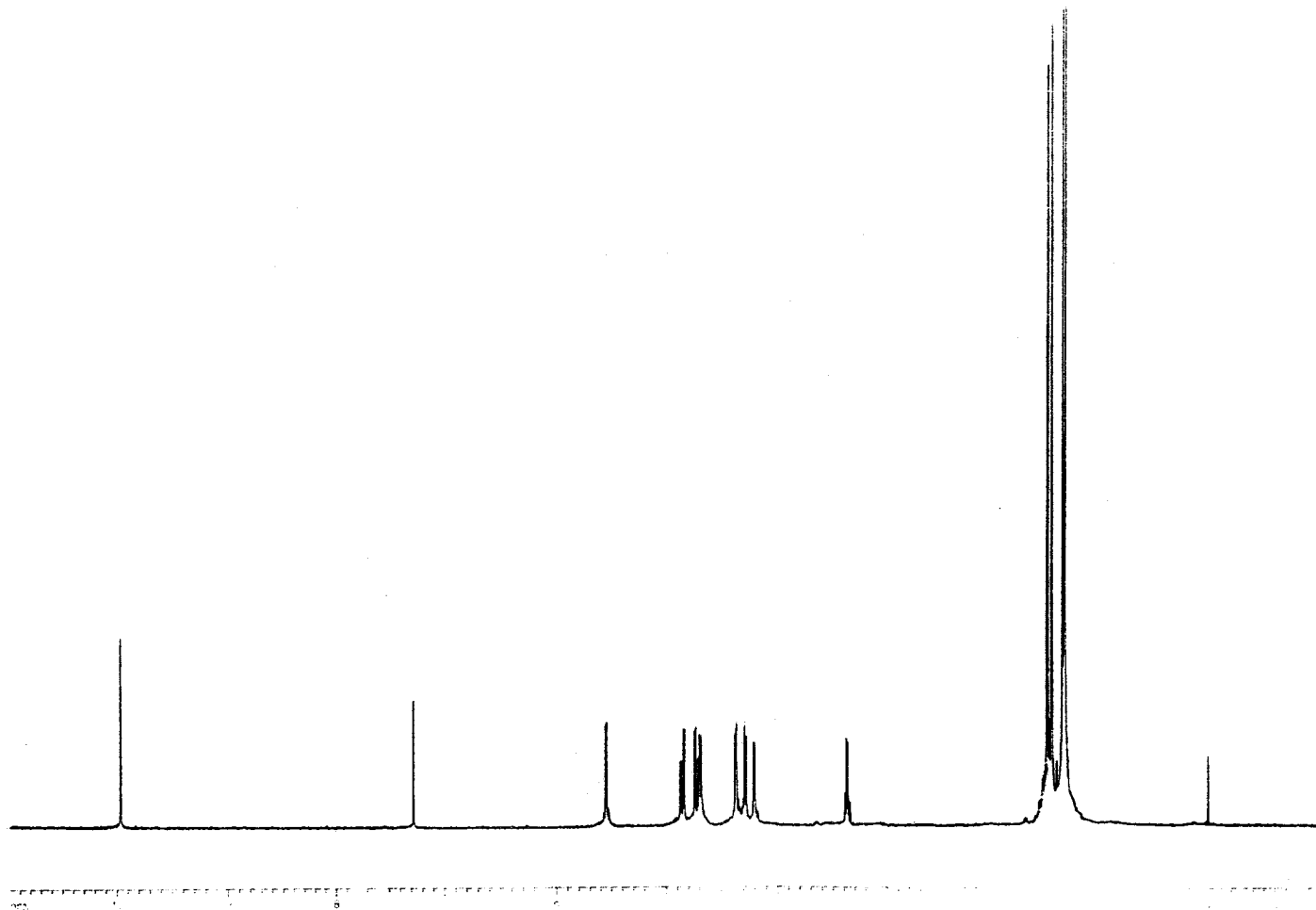


Figura 8. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN a 500 MHz del compuesto (*R*)-30i.



**Figura 9.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN a 500 MHz del compuesto (S)-30j.

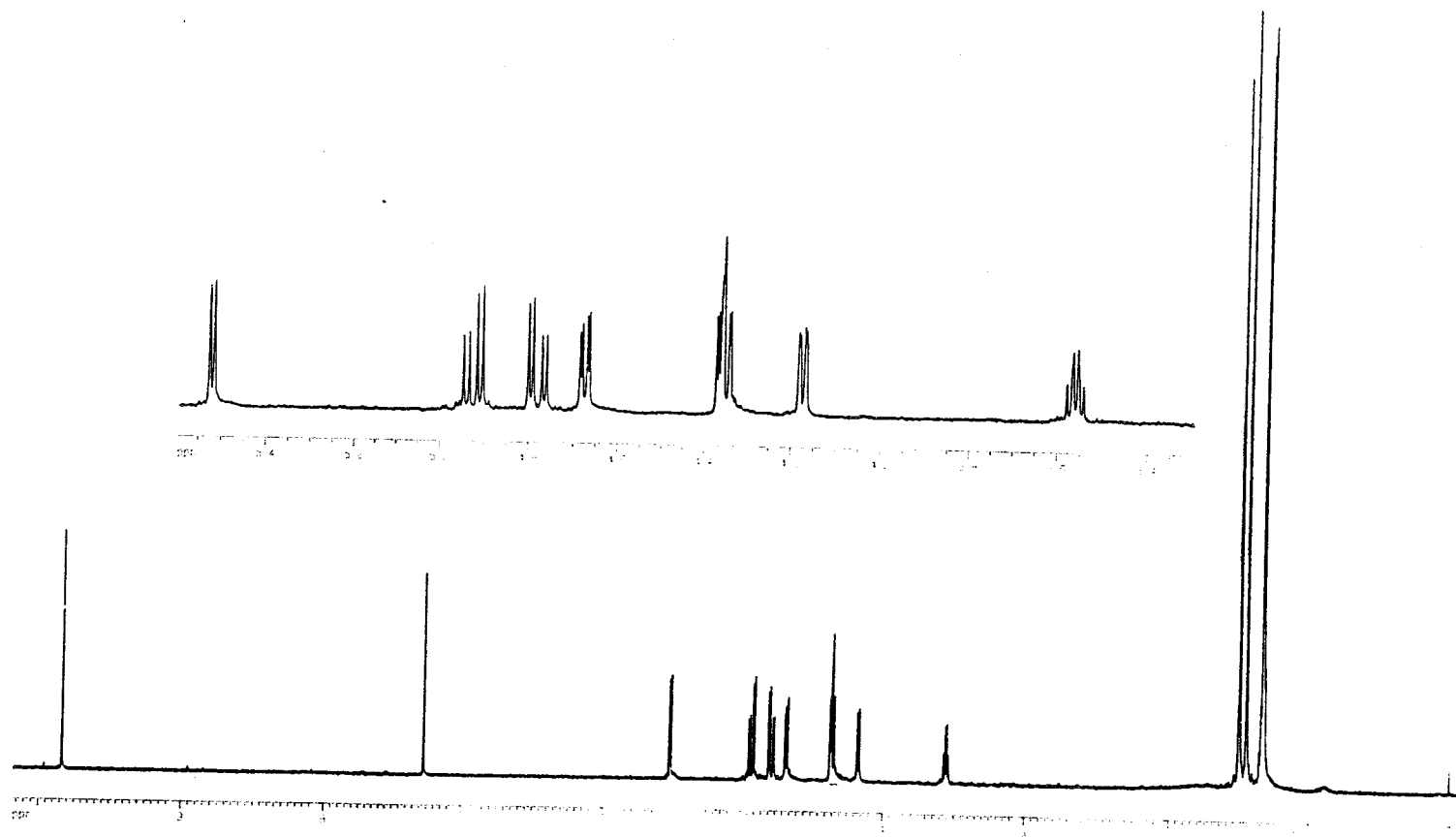


Figura 10. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN a 500 MHz del compuesto (*R*)-30j.

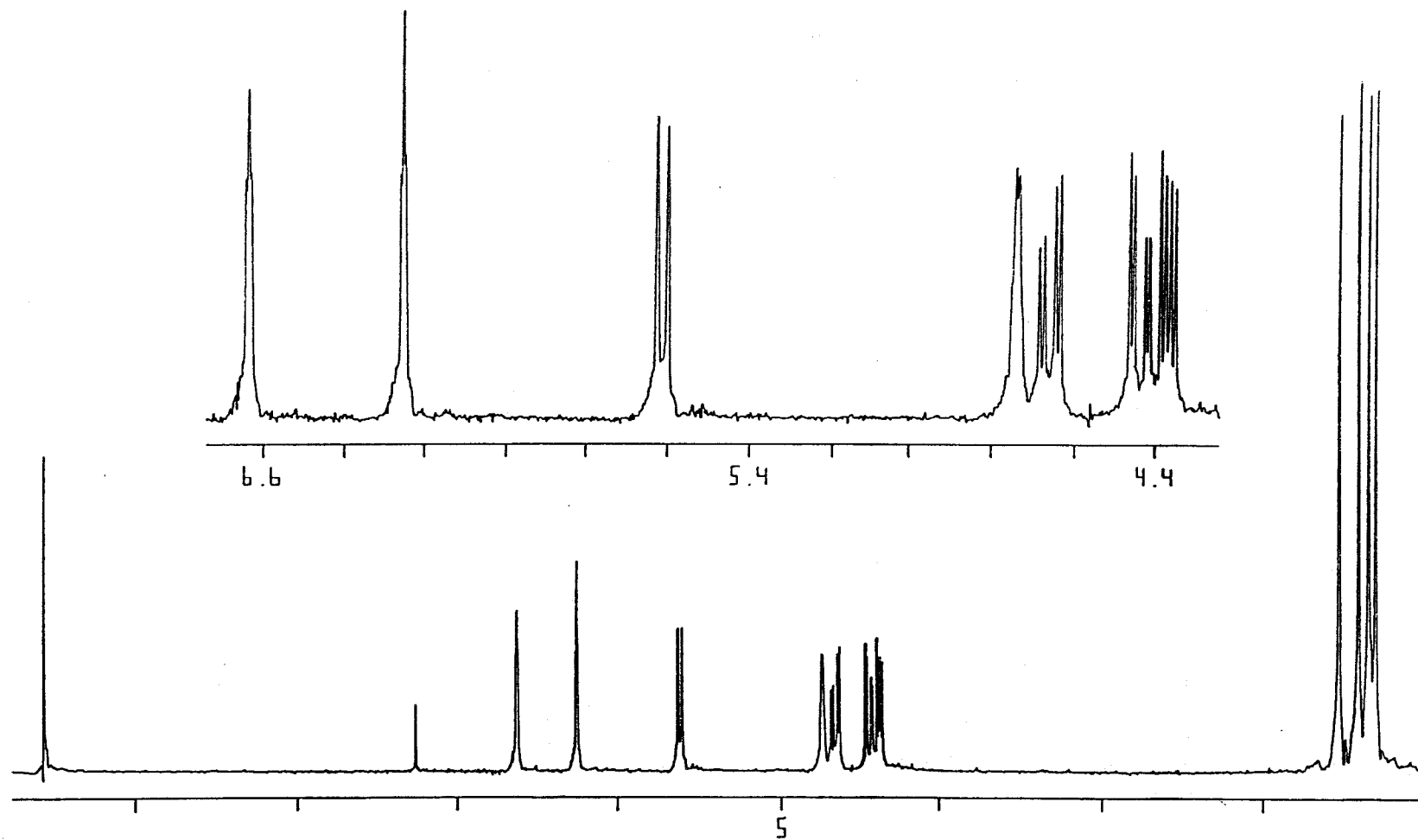


Figura 11. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN a 200 MHz del compuesto 31j.



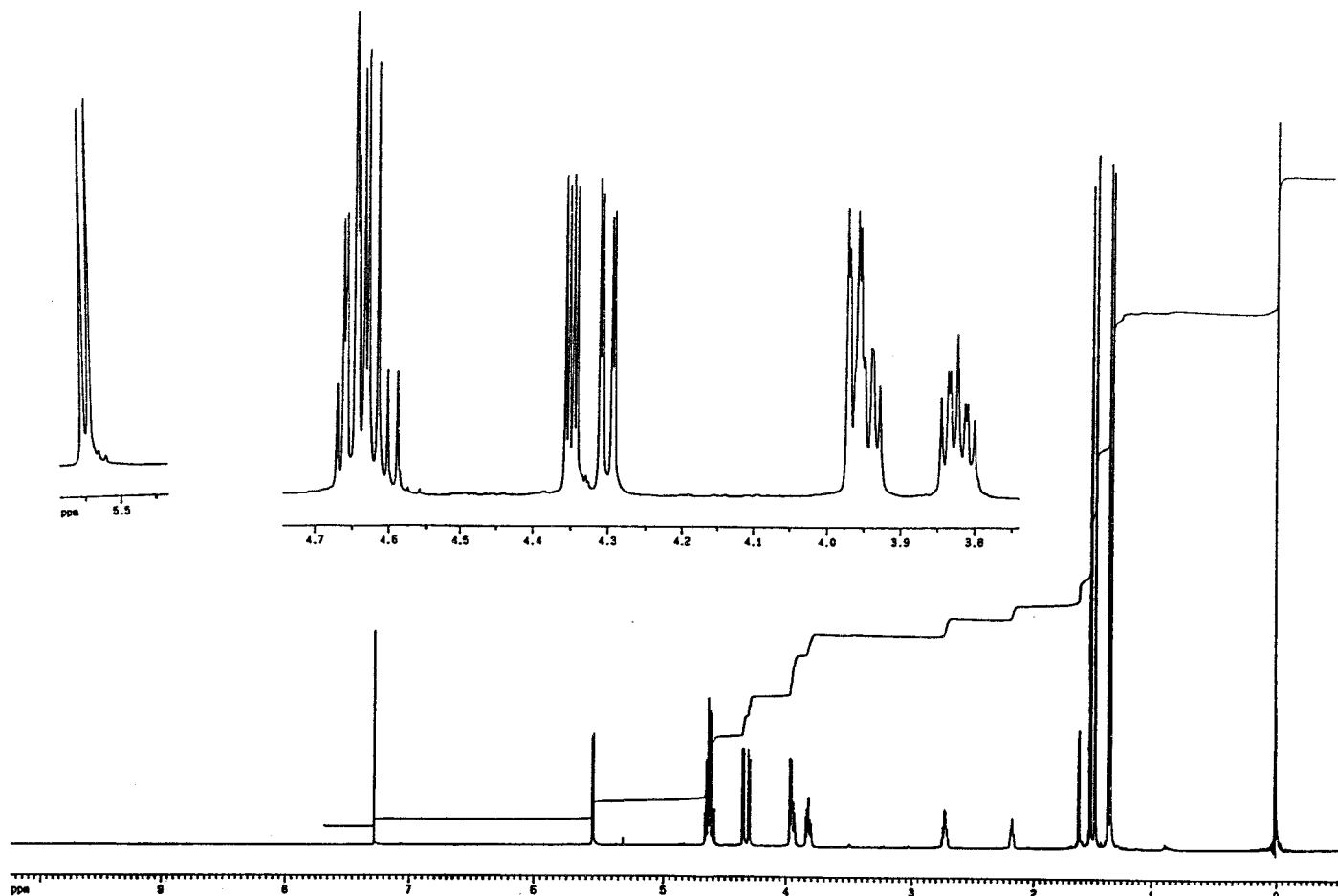


Figura 12. Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  a 500 MHz del compuesto  $(R)\text{-32j}$ .

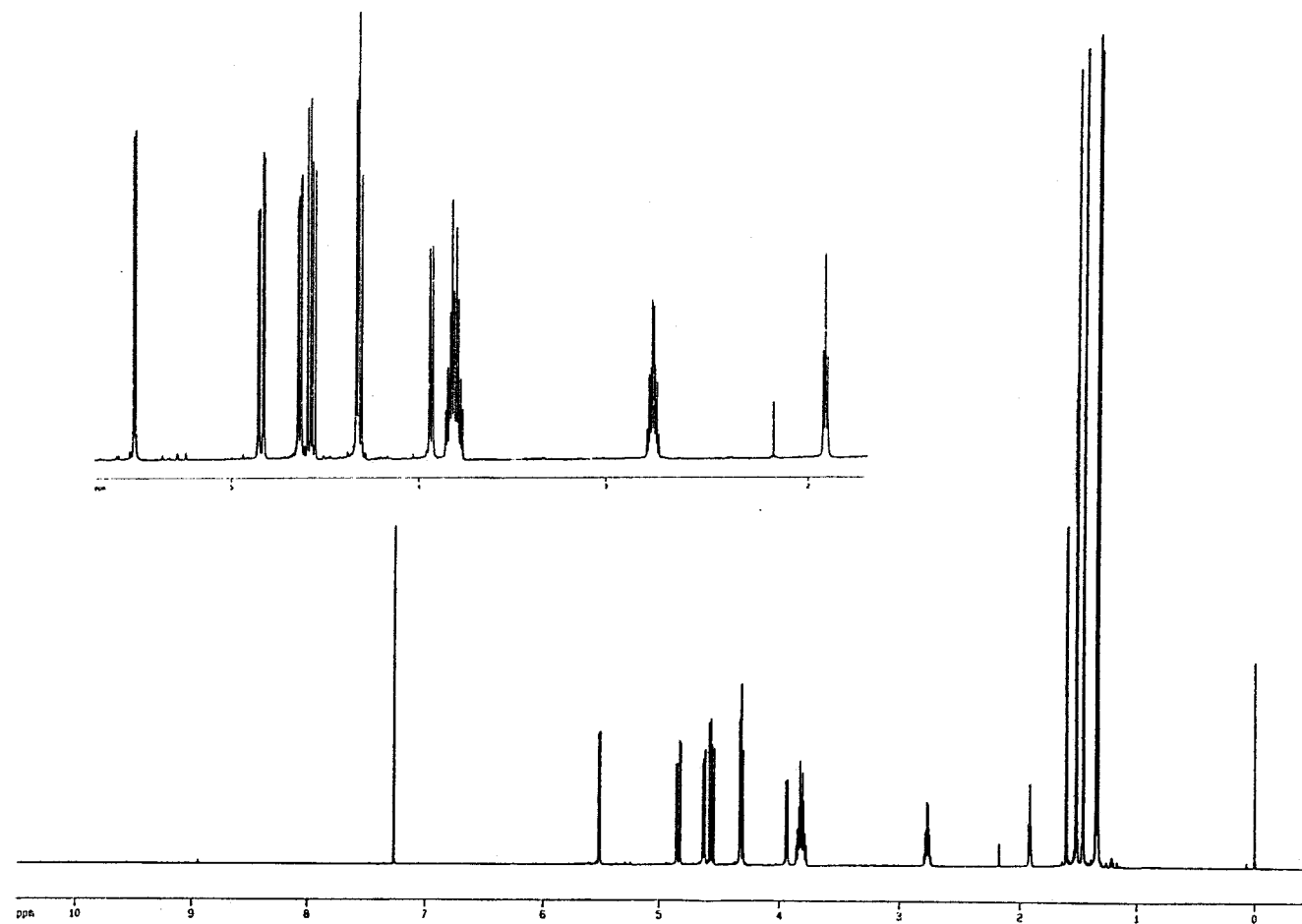


Figura 13. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN a 500 MHz del compuesto (S)-32j.

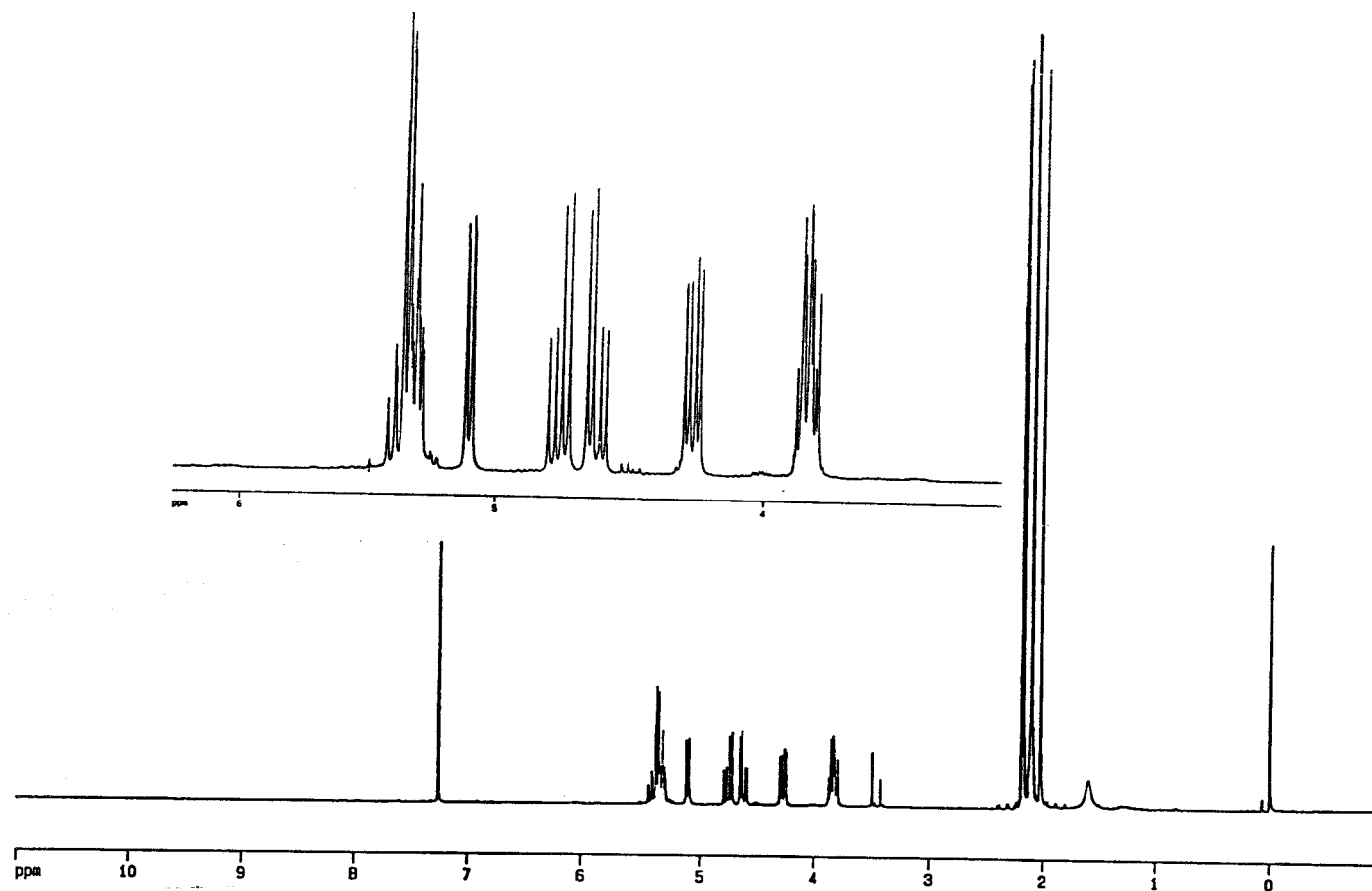


Figura 14. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN a 300 MHz del compuesto (R)-33h.

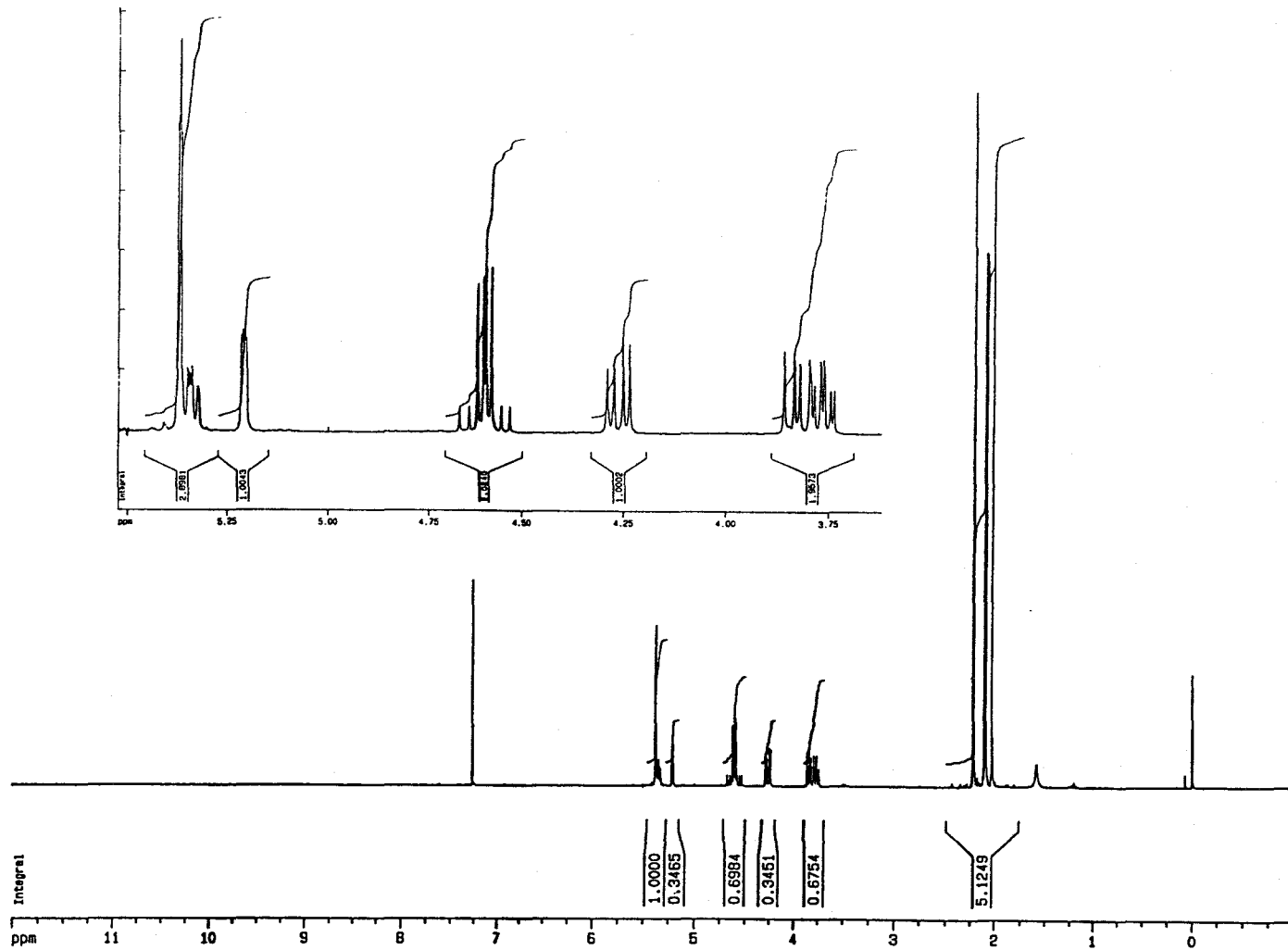


Figura 15. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN a 300 MHz del compuesto (S)-33h.

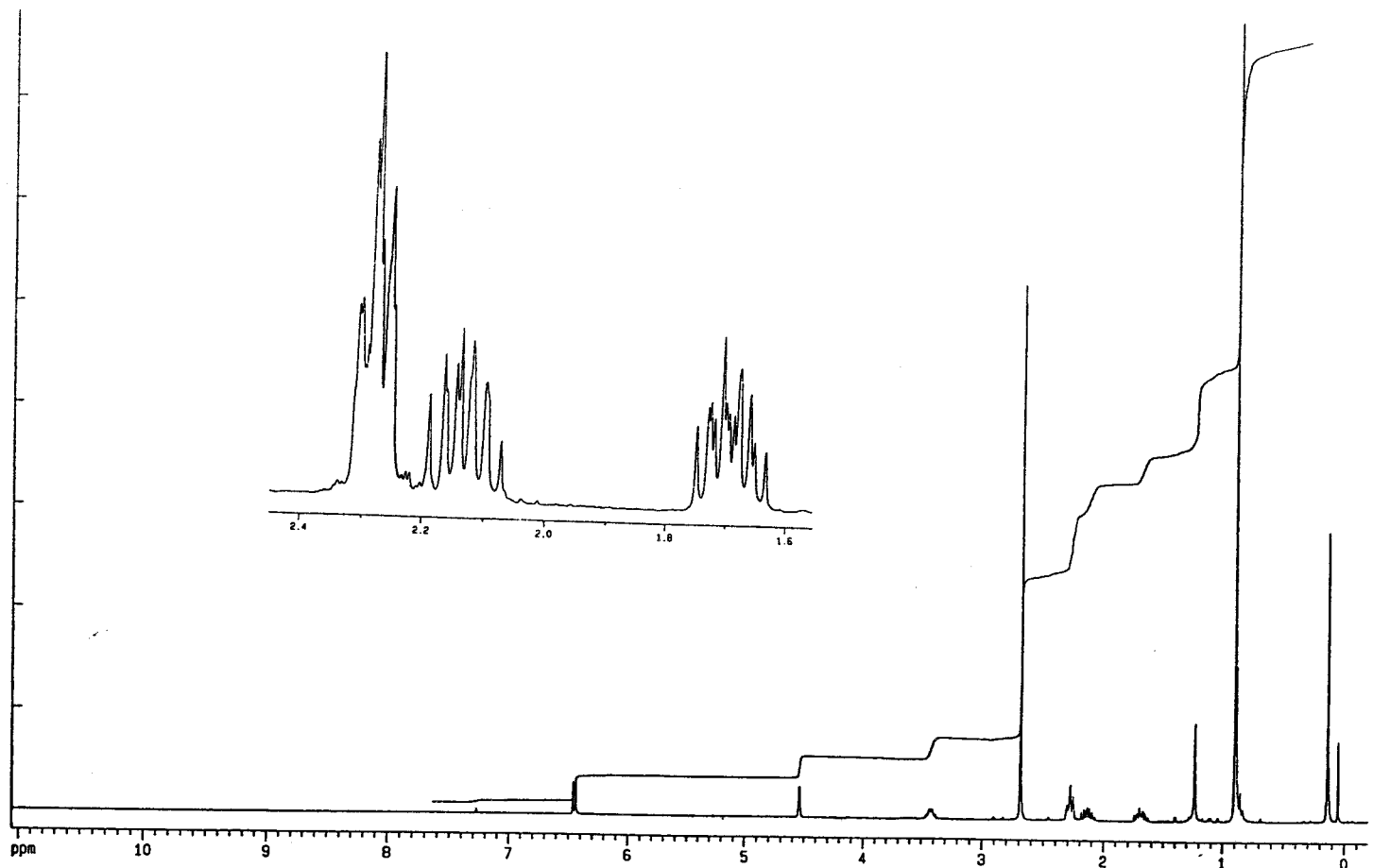


Figura 16. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN a 300 MHz del compuesto TBS-42b.

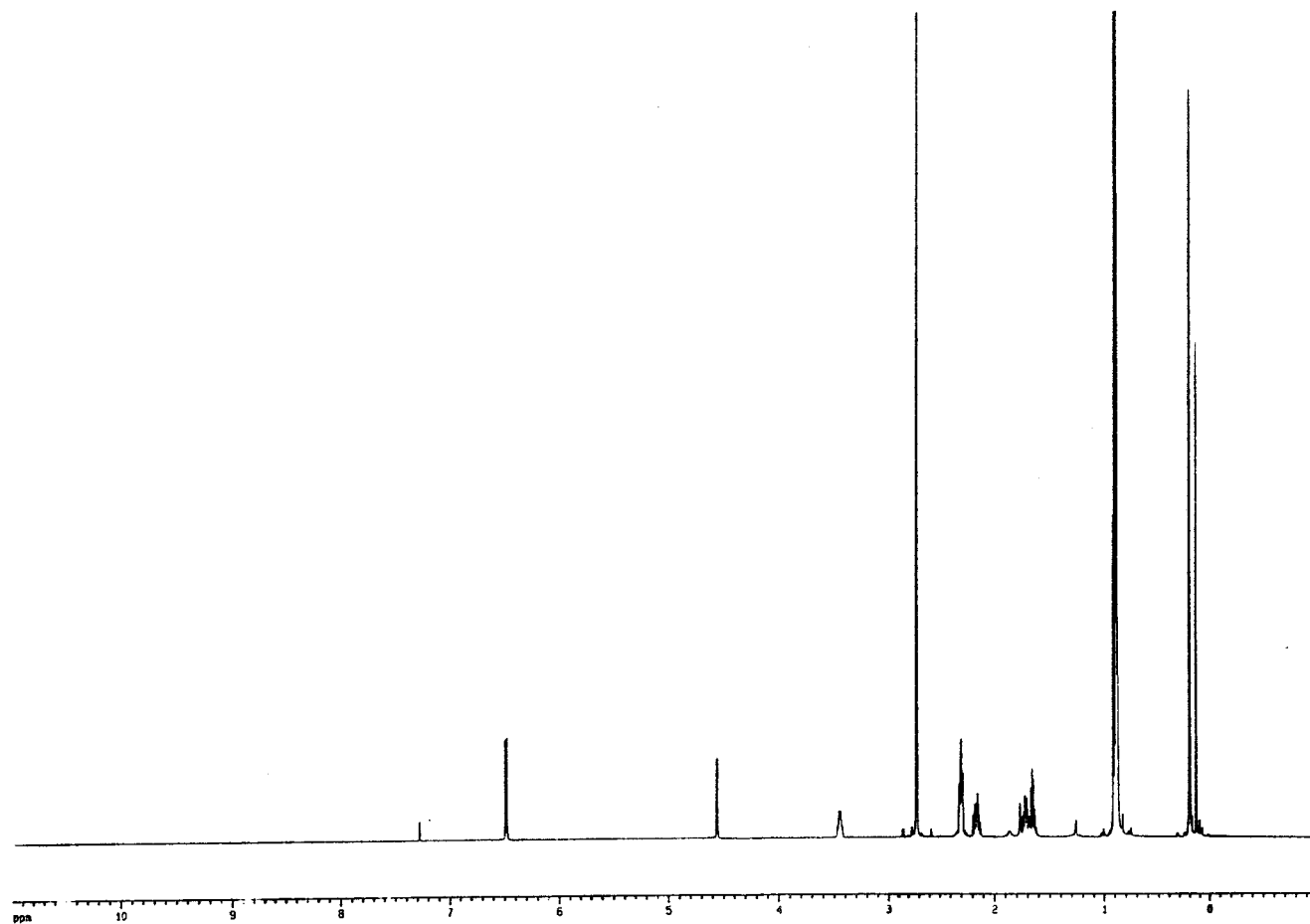


Figura 17. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN a 300 MHz del compuesto TDS-42b.

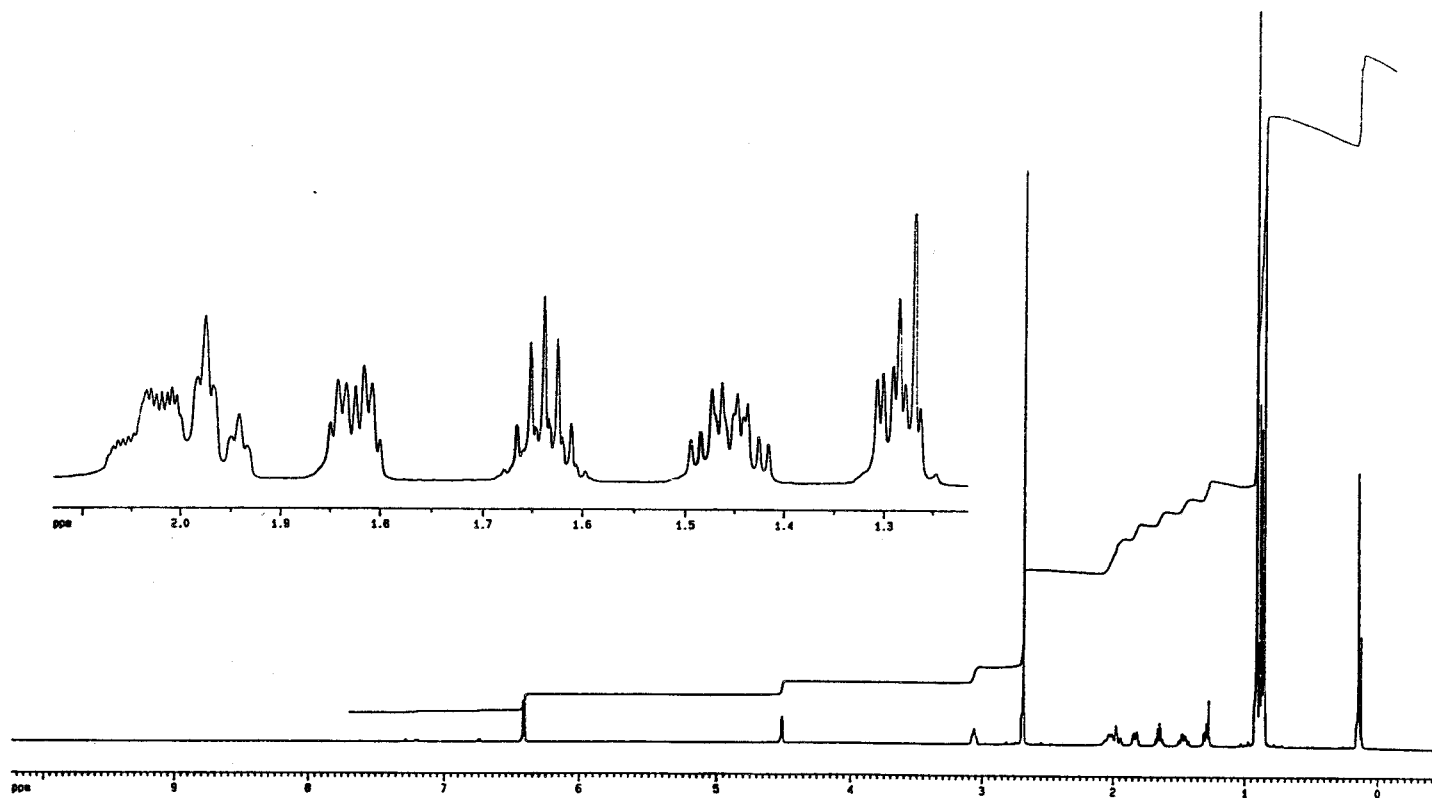


Figura 18. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN a 500 MHz del compuesto TDS-42c.

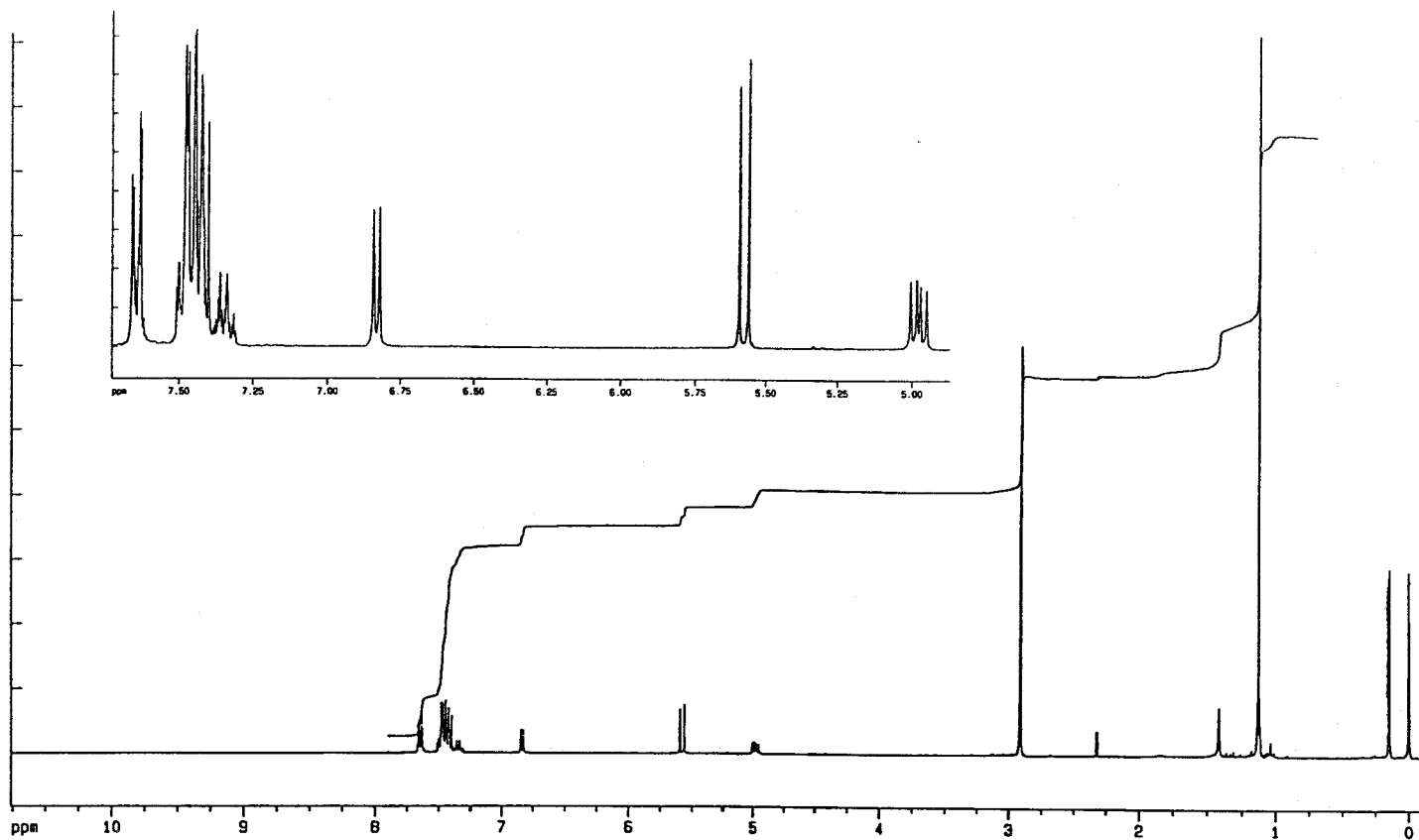


Figura 19. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN a 300 MHz del compuesto TBS-42e.



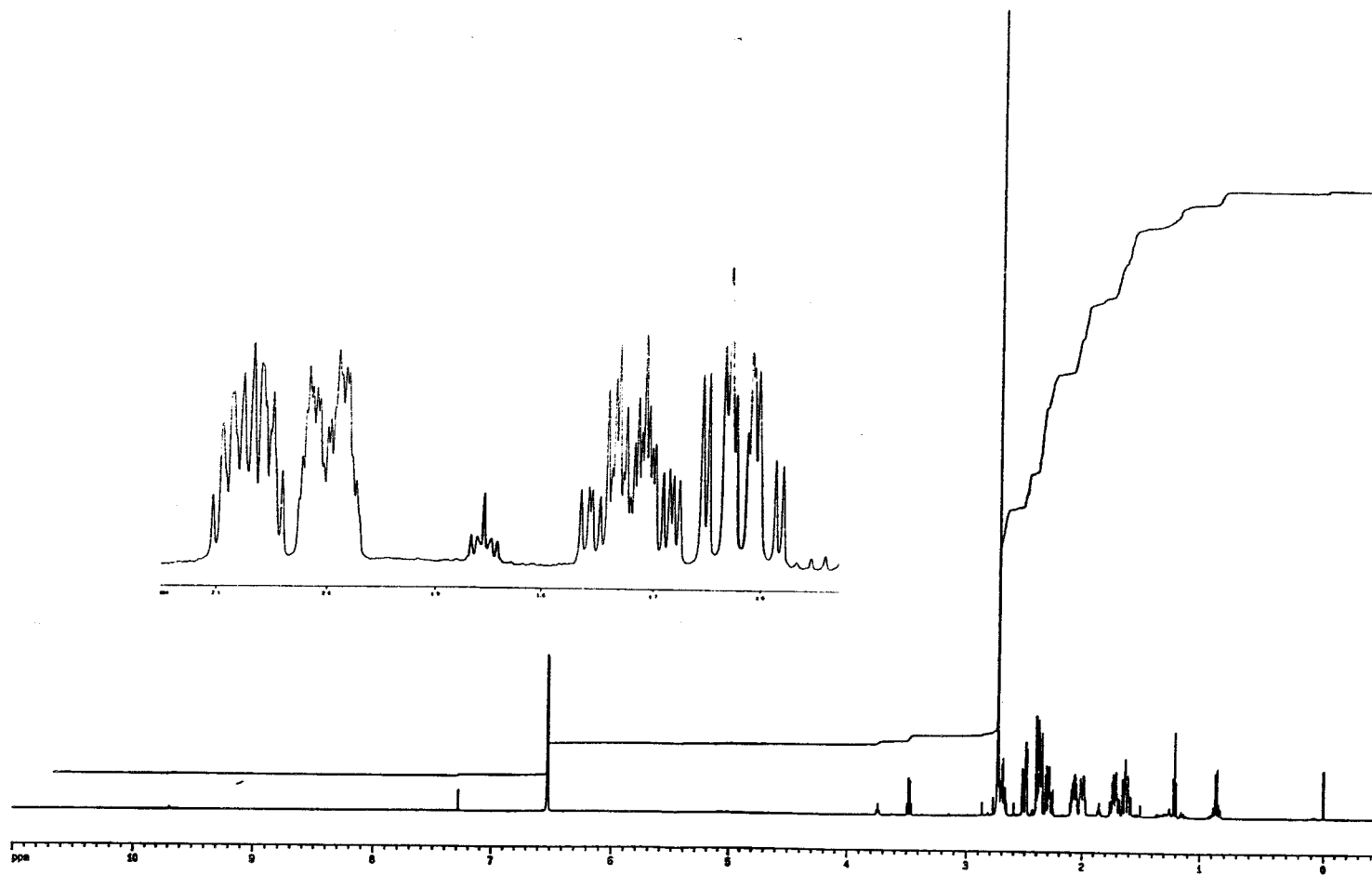


Figura 20. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN a 500 MHz del compuesto 43a.

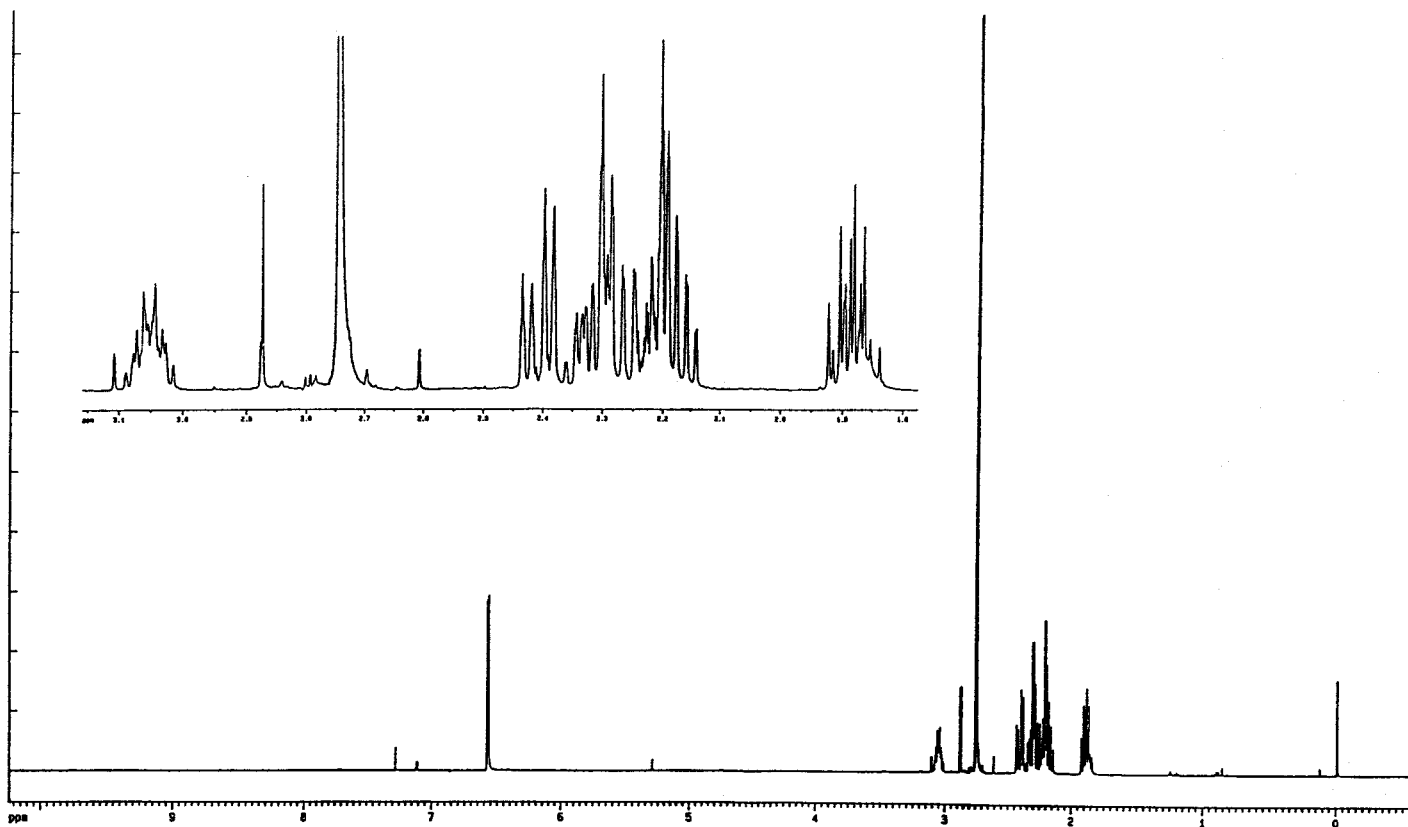


Figura 21. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN a 500 MHz del compuesto 43b.

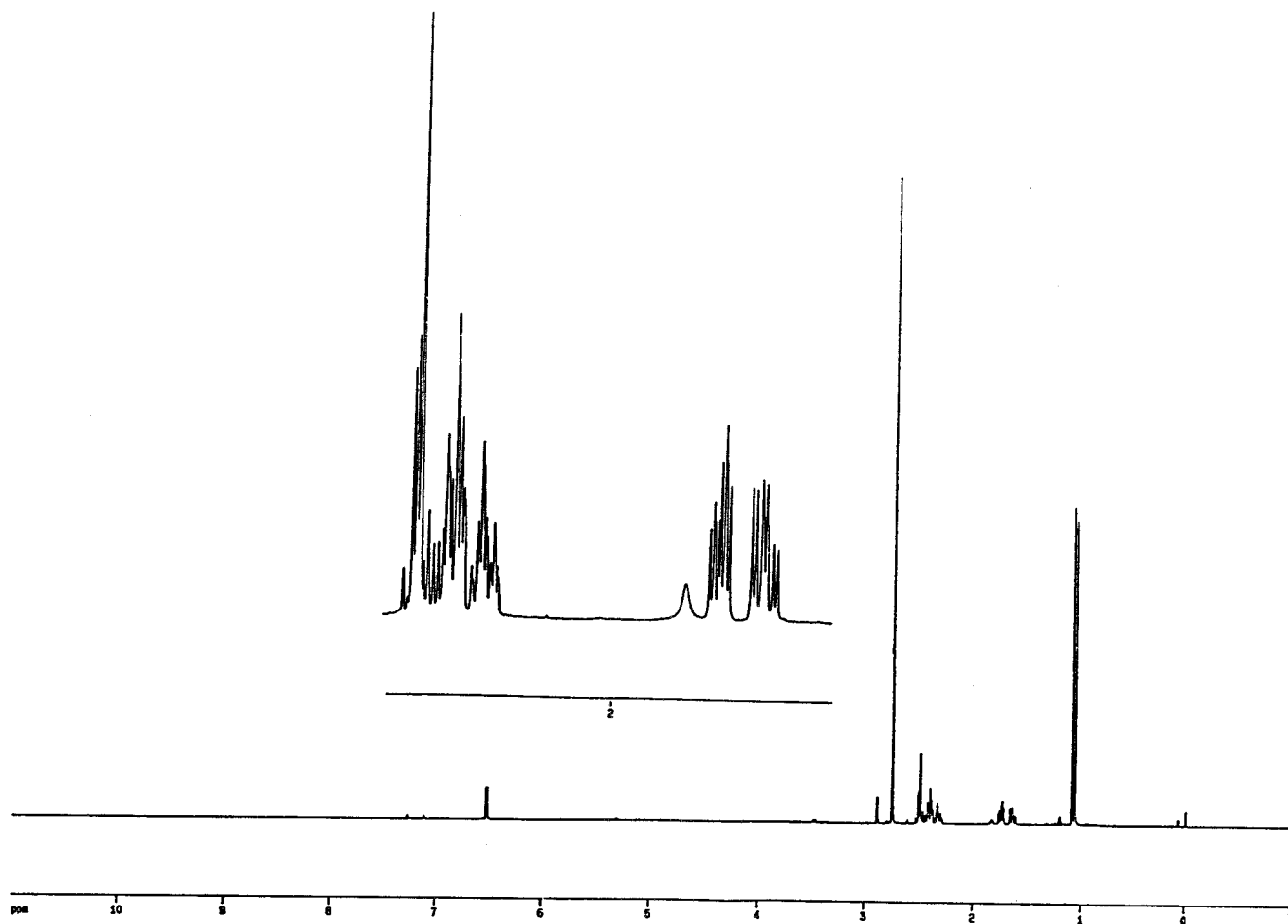


Figura 22. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN a 500 MHz del compuesto 43d.

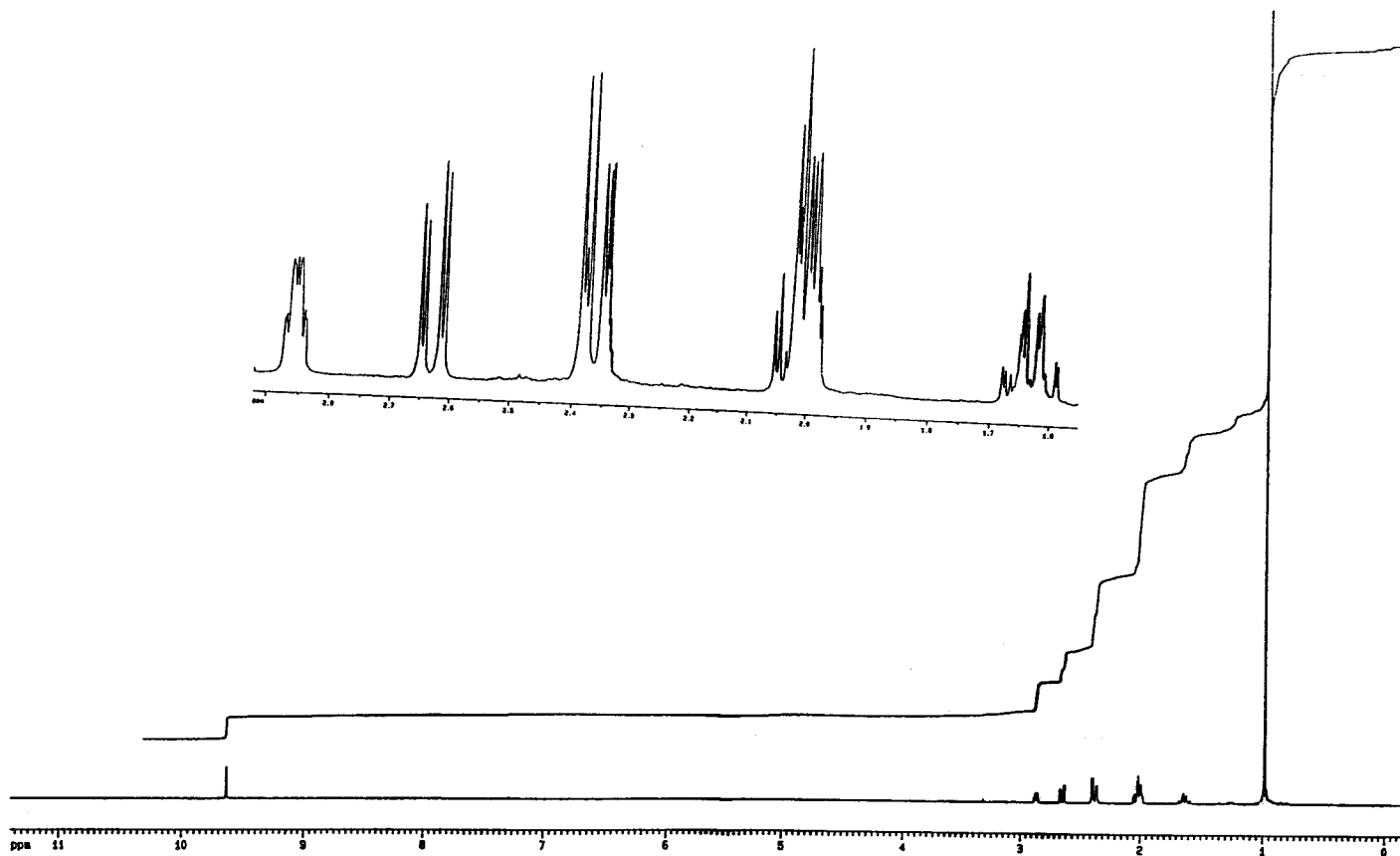


Figura 23. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN a 500 MHz del compuesto 44c.

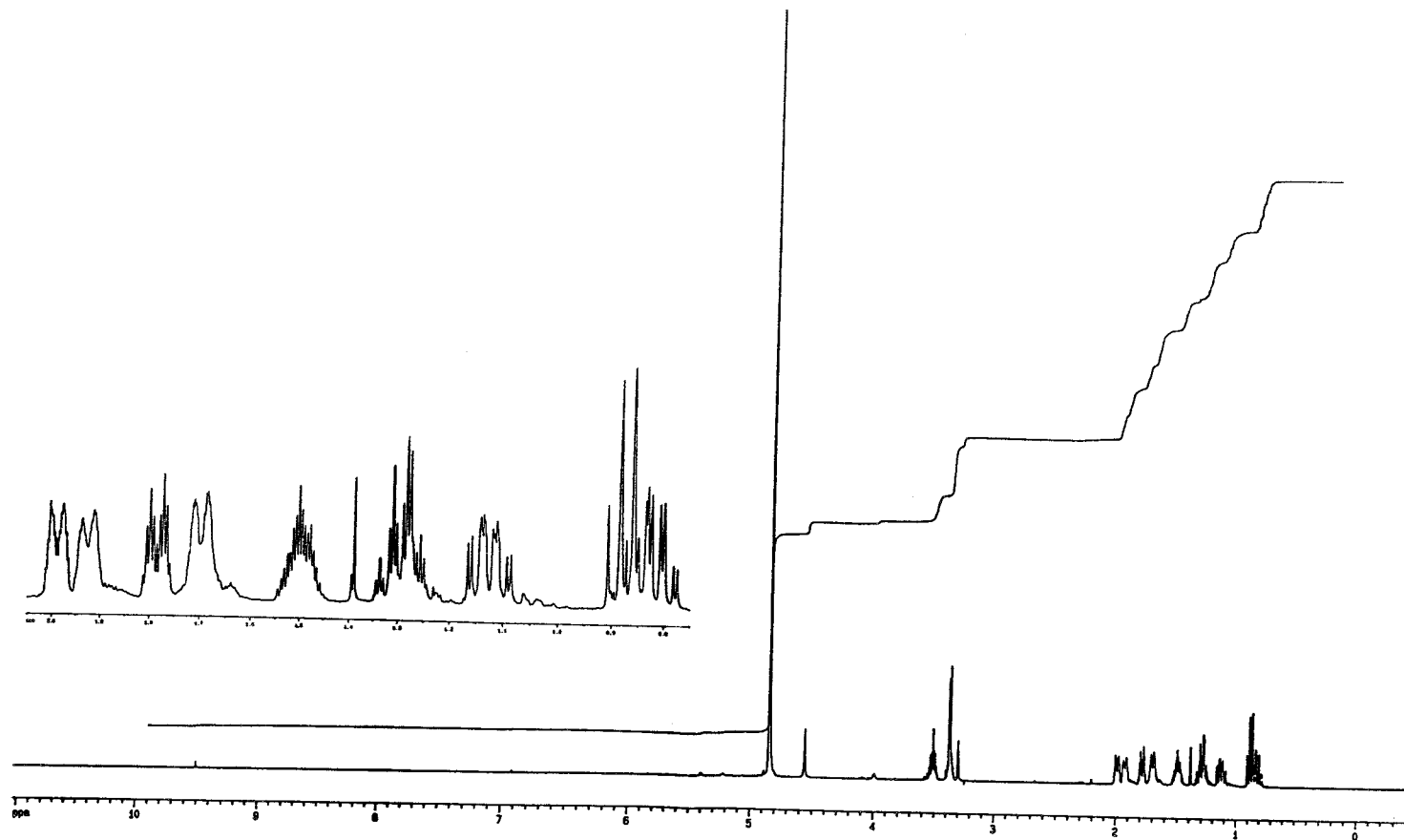


Figura 24. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN a 500 MHz del compuesto 45a.

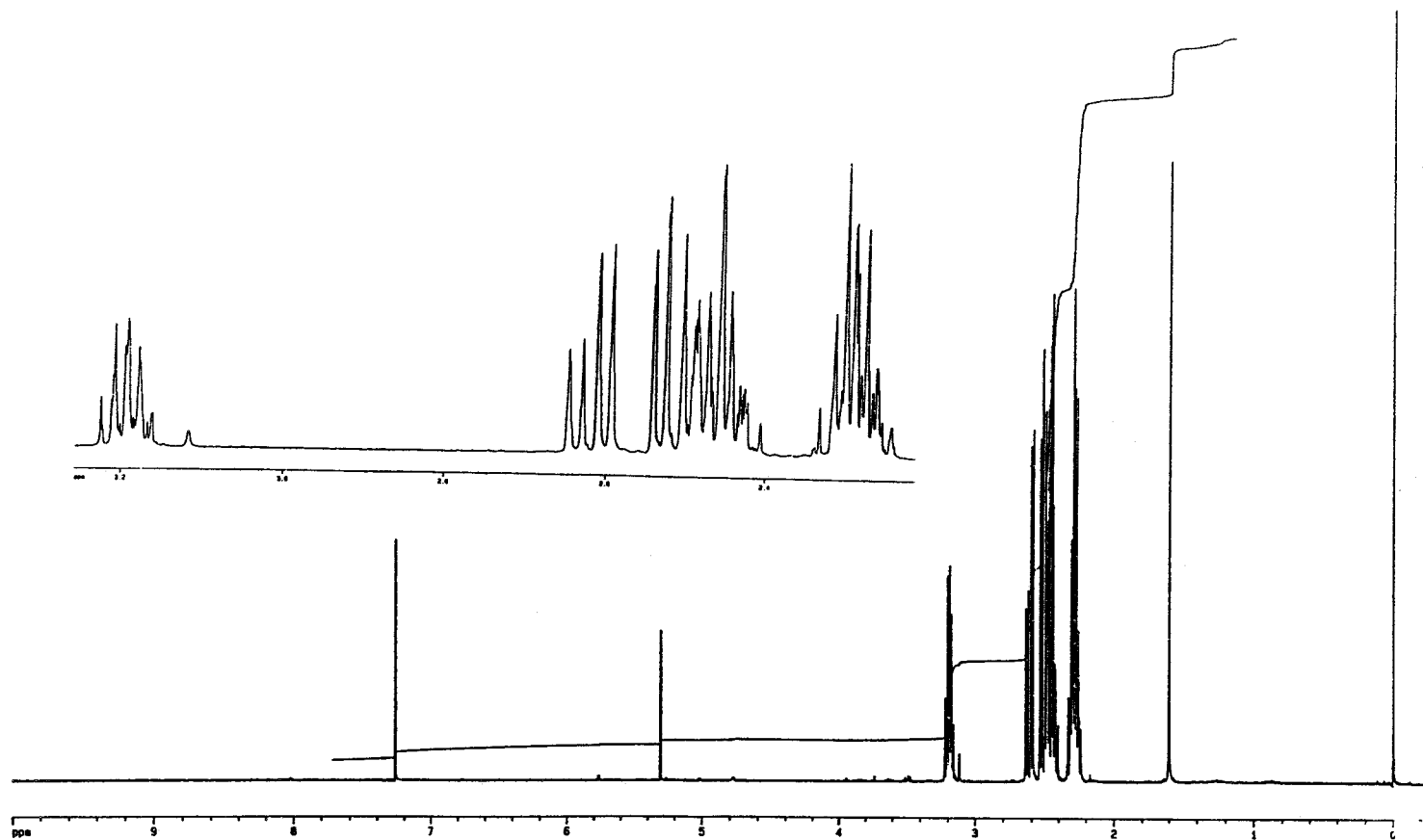


Figura 25. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN a 500 MHz del compuesto 47b.

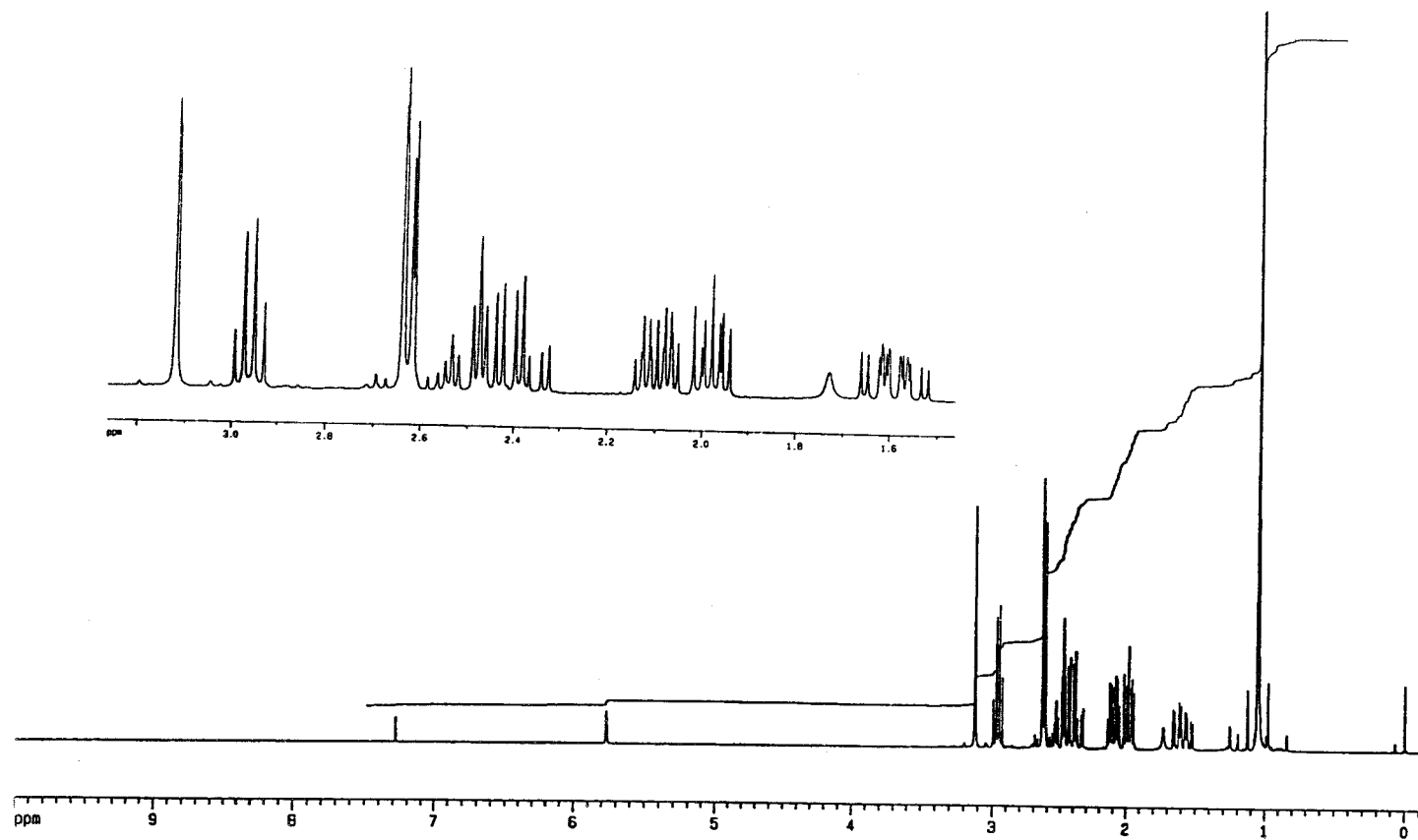


Figura 26. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN a 500 MHz del compuesto 47c.

## V. Conclusiones

### Primera

Se han investigado las posibilidades sintéticas de la *N,N*-dimetilhidrazona del formaldehído (DMHF) como equivalente del anión formilo en reacciones de Michael. El nuevo procedimiento de formilación desarrollado está basado en una secuencia sintética con dos etapas clave que se llevan a cabo con gran eficiencia: 1) Adición de Michael de la DMHF a nitroolefinas y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. 2) Liberación de la función carbonílica mediante ozonólisis de los correspondientes aductos.

### Segunda

Los experimentos realizados demuestran que las ventajas de la DMHF frente a otros equivalentes del anión formilo descritos en la literatura son las siguientes: i) puede ser preparada fácil y económicamente, ii) puede ser almacenada con facilidad y sin requerir cuidados especiales, iii) es un reactivo neutro que, operando en condiciones suaves, resulta ser un nucleófilo de gran eficiencia química frente a los sustratos estudiados, siendo compatible con una amplia variedad de grupos funcionales, iv) puede regenerar el grupo formilo de manera fácil y efectiva bajo condiciones que no afectan a una gran variedad de grupos funcionales ni a centros quirales presentes en los sustratos, y v) el reactivo en exceso puede eliminarse fácilmente de la mezcla de reacción una vez finalizado el proceso por simple



evaporación, lo que simplifica notablemente el aislamiento del producto final.

### Tercera

La reacción de la DMHF con nitroolefinas tiene lugar en diclorometano a temperatura ambiente sin necesidad de base o catalizador, obteniéndose las correspondientes  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas con altos rendimientos. En las reacciones de la DMHF con nitroolefinas de azúcares se observaron altos niveles de estereoselectividad, siendo posible en todos los casos la separación de los diastereoisómeros formados.

### Cuarta

Las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas productos de estas reacciones son moléculas polifuncionales de gran interés, ya que poseen dos grupos carbonilos diferentemente enmascarados que podrían ser transformados de diferentes maneras y en diferentes etapas de una secuencia sintética. La desprotección selectiva del grupo dimetilhidrazona y liberación de la función carbonílica, llevada a cabo mediante ozonólisis, permite la obtención de los correspondientes  $\beta$ -nitroaldehídos. Algunos de estos compuestos han sido caracterizados como sus correspondientes  $\beta$ -nitroalcoholes, obtenidos por reducción con  $\text{NaBH}_4$ .

### Quinta

El tratamiento de las  $\beta$ -nitrodimetilhidrazonas con monoperoxifalato magnésico (MMPP) origina la transformación en los correspondientes  $\beta$ -

nitronitrilos, que se obtienen con rendimientos casi cuantitativos. Así pues, mediante la secuencia 1) adición de Michael a nitroolefinas y 2) desprotección oxidativa con MMPP, la DMHF se muestra adicionalmente como un excelente equivalente del anión cianuro.

### Sexta

La generalidad y selectividad del método, superior a los descritos con anterioridad en la literatura, se ha demostrado mediante el estudio de la reacción de hidrazonas diferentemente funcionalizadas con MMPP. De esta manera se han obtenido nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados, alifáticos simples y funcionalizados, aromáticos y heterocíclicos con excelentes rendimientos.

### Séptima

Adicionalmente, se ha demostrado que el método anteriormente descrito proporciona una ruta "one pot" adecuada para la transformación de aldehídos en nitrilos a través de las correspondientes *N,N*-dimetilhidrazonas, no siendo necesario el aislamiento de estos intermedios. Las ventajas de este procedimiento frente a los descritos en la literatura son: i) los reactivos (dimetilhidrazina y monoperoxifalato magnésico) no son caros, y resultan adecuados para usarse tanto en pequeña como en gran escala, ii) su uso es bastante simple, sin requerirse cuidados especiales, iii) tiempos de reacción cortos y condiciones suaves, como la baja temperatura y la no utilización de medios básicos, permiten la obtención de nitrilos bastante inestables, y iv) después de un procesado de la reacción bastante simple, se aislan con muy buenos rendimientos nitrilos diferentemente funcionalizados, y sin racemización del centro quiral adyacente.

### Octava

Se ha estudiado el transcurso estereoquímico de la adición de la DMHF a nitroolefinas de azúcares. En la reacción de la DMHF con el 3,4,5,5-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-*D*-galacto-1-hepteno, se ha asignado la configuración 2*R* al isómero mayoritario y 2*S* al isómero minoritario en base a los precedentes de adición tipo Cram de diferentes nucleófilos a nitroolefinas derivadas de azúcares de cadena abierta que contienen un grupo nitrometileno terminal. Adicionalmente, se ha confirmado esta hipótesis mediante la comparación de los correspondientes nitrilos con los mismos productos sintetizados en un estudio paralelo a esta Tesis Doctoral a partir de las  $\beta$ -nitrohidrazonas de configuración conocida obtenidas en la adición de las hidrazonas del formaldehído de las (*S*)- y (*R*)-1-amino-2-(metoximetil)pirrolidina (SAMPHF y RAMHFP) a la misma nitroolefina.

### Nóvena

En la reacción de la DMHF con la 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropilidén-6-nitro- $\alpha$ -*D*-xilo-hex-5-enofuranosa, se ha asignado la configuración 2*R* al isómero mayoritario y 2*S* al isómero minoritario por correlación química mediante la transformación de la  $\beta$ -nitrodimetil hidrazona mayoritaria en la 1,2:4,5-di-*O*-isopropilidén-3-*O*-bencil-6-nitro-*pseudo*- $\alpha$ -*D*-glucopiranososa, en el que los valores de las constantes de acoplamiento de <sup>1</sup>H-RMN permiten la determinación enéquivoca de la estereoquímica de los centros de nueva formación. Las asignaciones configuracionales realizadas están de acuerdo con los resultados de la comparación de los  $\beta$ -nitronitrilos obtenidos a partir de ellas con los mismos productos sintetizados a partir de las  $\beta$ -nitrohidrazonas de configuración conocida obtenidas en la adición de las hidrazonas SAMPHF y RAMPHF a la misma nitroolefina.

### Décima

En la reacción de la DMHF con la 6,7-didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro- $\alpha$ -D-*galacto*-hept-6-enopiranososa se ha asignado la configuración 2R al isómero mayoritario y 2S al isómero minoritario por comparación de los  $\beta$ -nitronitrilos obtenidos a partir de ellas con los mismos productos sintetizados a partir de las  $\beta$ -nitrohidrazonas de configuración conocida obtenidas en la adición de las hidrazonas SAMPHF y RAMPHF a la misma nitroolefina.

### Undécima

En la reacción de la DMHF con la 6,7-didesoxi-7-etil-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro- $\alpha$ -D-*galacto*-hept-6-enopiranososa las asignaciones configuracionales se han hecho de manera tentativa considerando un transcurso similar a la de la adición comentada en el Apartado anterior. Se propone la configuración 2R en los dos isómeros mayoritarios y 2S al isómero minoritario.

### Duodécima

Se ha desarrollado una nueva metodología que permite el acceso a compuestos 1,4-dicarbonílicos a través de la adición conjugada de la DMHF, como nuevo equivalente del anión formilo, a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. La reacción de adición se lleva a cabo utilizando como promotor el triflato de dimetiltexilsililo (TfOTDS). Esta metodología es la primera que permite la adición a enonas de un equivalente de anión formilo en condiciones ácidas, y, por tanto constituye una valiosa alternativa a los métodos existentes, siendo el producto primario de esta adición los sililenoléteres de los correspondientes aductos, productos de gran

versatilidad sintética.

### **Décimotercera**

La desprotección con fluoruro de tetrabutilamonio, bien "in situ" o sobre los correspondientes silienoléteres previamente purificados, permite la obtención de las correspondientes 4-oxodimetilhidrazonas con buenos rendimientos.

### **Décimocuarta**

La desprotección efectiva de las 4-oxodimetilhidrazonas para la obtención de los correspondientes compuestos 1,4-dicarbonílicos se ha llevado a cabo por ozonolisis y, alternativamente en algún caso, por tratamiento con HCl 5N. La caracterización de los aldehídos inestables se ha realizado a través de sus correspondientes ácidos carboxílicos, obtenidos por oxidación con el reactivo de Jones.

### **Décimoquinta**

La desprotección oxidativa de las 4-oxodimetilhidrazonas por tratamiento con MMPP ha permitido su transformación en los correspondiente 4-oxonitrilos, en un proceso que transcurre con excelentes rendimientos.

## Bibliografía

1. Ager, D.J. En "*Umpeoled Synthons: A Survey of Sources and Uses in Synthesis*"; Hase, T. A., Ed.; Wiley: New York, 1987; pp 19-72.
2. Leber, O. W. *Tetrahedron* 32 (1976) 1943.
3. Katritzky, A.R.; Yang, Z.; Lam, J.N. *J. Org. Chem.* 56 (1991) 2143 y referencias allí indicadas.
4. Dondoni, A. En "*Advances in the Use of Synthons in Organic Chemistry*", Ed. Jai Press L.T.D., Londres, 1993, pp 2-28.
5. Olah, G.A., Ohannesian, L. y Arvanaghi, M., *Chem. Rev.* 87 (1987) 671.
6. a) Cooke, M.P., *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (1970) 6080; b) Cainelli, G., Manescalchi, F., UmaniRonchi, A. y Panunzio, M., *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1598; c) Collman, J.P., Winter, S.R. y Komoto, R.G., *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 249; d) Siegl, W.O., Collman, J.P., *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 2516; e) Masada, H., Mizuno, M., Suga, S., Watanabe, Y. y Takegami, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 43 (1970) 3824; f) Watanabe, Y., Mitsudo, T., Tanaka, M., Yamamoto, K., Okajima, T. y Takegami, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44 (1971) 2569; g) Takegami, Y., Watanabe, Y., Mitsudo, T. y Masada, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 42 (1969) 202.
7. Baillargeon, V.P. y Stille, J.K., *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7175.
8. Ryang, M., Kwang-Myeong, Sawa, Y. y Tsutsumi, S., *J. Organomet. Chem.* 5 (1966) 305.

9. Brinkman, K.C. y Gladysz, J.A., *Organometallics* 3 (1984) 147.
10. Corey, E.J.; Enders, D. *Chem. Ber.* (1979), 111, 1337, 1362 y referencias allí citadas.
11. Enders, D. En "*Asymmetric Synthesis*", Morrison, J.D. Ed.; Academic Press: Orlando, 1984; Vol 3; pp 275-339.
12. a) Kamitori, Y., Hojo, M., Masuda, R., Fujitani, T., Ohara, S. y Yokohama, T. *J. Org. Chem.* 53 (1988) 129. b) Kamitori, Y., Hojo, M., Masuda, R., Yoshida, T., Ohara, S., Yamada, K. y Yoshikawa, N. *ibid.* 53 (1988) 519.
13. Brehme, R. y Nikolajewski, H. *E. Z. Chem.* 8 (1968) 226.
14. Brehme, R. y Nikolajewski, H. *E. Tetrahedron* 25 (1969) 1159.
15. a) Baldwin, J.E., Adlington, R.M., Bottaro, J.C., Jain, A. U., Kolhe, J. N., Perry, M. W. D. y Newington, I. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1984) 1095. (b) Adlington, R. M., Baldwin, J. E., Bottaro, J. C., Perry, M. W. D. *ibid.* (1983) 1040.
16. a) Field, L. *Synthesis* (1978) 713. b) Gröbel B.-T. y Seebach, D. *Synthesis* (1977) 357. c) Seebach, D. *Synthesis* 17 (1969).
17. Bulman, P. C., van Niel, M. B. y Prodger, J. C. *Tetrahedron* 24 (1989) 7643.
18. Arens, J. F., Fröling, M., Fröling, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 78 (1959) 663.
19. Corey, E. J. y Seebach, D. *J. Org. Chem.* 31 (1966) 4097.
20. Mori, K., Hashimoto, H., Takenaka, Y. y Takigawa, T. *Synthesis* (1975) 720.
21. Ogura, K. y Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* (1971) 3151.
22. Seebach, D. y Corey, E. J. *J. Org. Chem.* 40 (1975) 231.

23. a) Brook, A. G., Duff, J. M., Jones, P. F. y Davis, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 431. b) Corey, E. J., Seebach, D. y Freedman, R. *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 434.
24. Blumbach, J., Hammond, D. A. y Whiting, D. A. *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3949.
25. Fuji, K., Ueda, M., Sumi, K., Kajiwara, K., Fujita, E., Iwashita, T. y Miura, I. *J. Org. Chem.* 50 (1985) 657.
26. Kocienski, P. J. *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1559.
27. Gokel, G. W., Gerdes, H. M., Miles, D. E., Hufnal, J. M. y Zerby, G. A. *Tetrahedron Lett.* (1979) 3375.
28. Tanaka, K. y Matsui, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 53 (1980) 3619.
29. Ager, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1983) 1131.
30. Sachdev, K. y Sanchdev, H. S. *Tetrahedron Lett.* (1976) 4223.
31. Ager, D. J., Gano, J. E. y Parekh, S. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1989) 1256.
32. Carey, F. A., Court, A. S. *J. Org. Chem.* 37 (1972) 939.
33. Rao, A.V.R., Yadav, J.S. y Annapurna, G.S. *Synth. Comm.* 13 (1983) 331; Yadagiri, P. y Yadav, J.S. *Synth. Comm.* 13 (1983) 1067.
34. a) Schollkopf, U. y Blume, E. *Tetrahedron Lett.* 14 (1973) 629; b) O. Oldenzel, H. y van Leusen, A.M. *Tetrahedron Lett.* 15 (1974) 163; c) Oldenzel, O.H. y van Leusen, A.M. *Tetrahedron Lett.* 15 (1974) 167.
35. Katritzky, A.R., Sutharchanadevi, M. y Urogdi, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1990) 1847.



36. Katritzky, A.R., Cheng, Y.-X., Yannakopoulou, K. y Lue, P. *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 6657.
37. a) Katritzky, A.R., Drewniak-Deyrup, M., Lan, X. y Brunner, F., *J. Heterocycl. Chem.* 26 (1989) 829; b) Katritzky, A.R., Yang, Z. y Lam, J.N. *J. Org. Chem.* 56 (1991) 2143.
38. Stork, G., Leong, A. Y. W., Touzin, A. M. *J. Org. Chem.* 41 (1976) 3491.
39. Doleschall, G. *Tetrahedron Lett.* (1975) 1889.
40. Dondoni, A., *Pure y Appl. Chem.* 62 (1990) 643.
41. a) Medici, A., Pedrini, P. y Dondoni, A. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1981) 655; b) Medici, A., Fantin, G., Fogagnolo, M. y Dondoni, A. *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 2091; c) Dondoni, A., Fantin, G., Fogagnolo, M., Medici, A. y Pedrini, P. *J. Org. Chem.* 53 (1988) 1748.
42. Dondoni, A., Dall'Occo, T., Galliani, G., Mastellari, A. y Medici, A. *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3637.
43. Barco, A.; Benetti, S.; De Risi, C.; Pollini, G. P.; Spalluto, G.; Zanirato, V. *Tetrahedron Lett.* 34 (1993) 3907.
44. a) Barrett, A.G.M. y Graboski, G.G. *Chem. Rev.* 86 (1986) 751. b) Varma, R.S. y Kabalka, G.W. *Heterocycles* 24 (1986) 2645. c) Yoshikoshi, A. y Miyashita, M. *Acc. Chem. Res.* 18 (1985) 284. d) Rajappa, S. *Tetrahedron* 37 (1981) 1453. e) Seebach D., Colvin E.W., Lehr F. y Weller T. *Chimia* 33 (1979) 1. f) Rosini, G. y Ballini, R., *Synthesis* (1988) 833.
45. a) A. Gómez-Sánchez, B. Marco, R. Fernández, C. Pascual y J. Bellanato *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1982) 441. b) A. Gómez-Sánchez, J. Galán, M. Rico y J. Bellanato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (1985) 2695. c) M. J. Diáñez, J. Galán, A. Gómez-Sánchez, A. López-Castro y M. Rico, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*

- I, (1987) 581. d) R. Fernández-Fernández, J. Galán y A. Gómez-Sánchez *J. Chem. Res. (S)*, (1987) 222. e) A. Gómez-Sánchez, M. Mancera, F. Rosado, R. Fernández, J. Bellanato y M. Rico, *Carbohydr. Res.* **134** (1984) 75. f) R. Fernández-Fernández, A. Gómez-Sánchez, M. Rico y J. Bellanato, *J. Chem. Res. (S)*, (1987) 220; (M), (1987) 1728.
46. a) Tesis Doctoral M<sup>a</sup> Paz Derri. Universidad de Sevilla, 1994. b) Cabrera Escribano F., Derri Alcántara M.P. y Gómez-Sánchez A. *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 6001. c) Derri Alcántara M.P., Cabrera Escribano F., Gómez-Sánchez A., Diáñez M.J., Estrada M.D., López-Castro A. y Pérez-Garrido S. aceptado en *Synthesis* (1995).
47. a) Gómez-Guillén, M. y Lassaletta, J. M., *Carbohydr. Res.* (1991) 210, 175 y ref. allí indicadas b) Gómez-Guillén, M. y Lassaletta, J. M. *Carbohydr. Res.* (1993) 239, 279 y ref. allí indicadas.
48. a) D. Seebach y H.F. Leitz, *Angew. Chem.* **81** (1969) 1047; *Int. Ed. Engl.* **8** (1969) 983. b) D. Seebach, H.F. Leitz, y V. Ehrig, *Chem. ber.* **108** (1975) 1924. c) Conn, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 4624. d) D. Seebach y W. Langer, *Helv. Chim. Acta* **62** (1979) 1710; *ibid* **62** (1979) 1970.
49. a) Iida, T., Funabashi, M. y Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **46** (1973) 3203. b) Funabashi, M., Yoshimura, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1979) 1425. c) Funabashi, M., Kobayashi, K. y Yoshimura, J. *J. Org. Chem.* **44** (1979) 1618. d) Funabashi, M., Wakai, H., Sato, K. y Yoshimura, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1980) 14.
50. a) H.H. Baer, L. Urbas, En "The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups; H. Feuer, Ed. Interscience Publishers: New York, 1970; Parte 2, pp 179-183. b) Wade P.A., Giuliano R.M. En "Nitro Compounds" Feuer H. y Nielsen A.T., Ed. Board, 1990, Cap. 2, pp 137-265.

51. a) Greene, T.W. y Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991, pp 212-213. b) Bergbreiter, D. E., Momongan, M. En *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Fleming, I. Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1991; Vol. 2, pp 523-526. c) Olah, G.A. y Ho, T. -L. *Synthesis* (1976) 610. d) Enders, D.; Bhushan, V.Z. *Naturforsch., Teil B.* 42 (1987) 1595. e) Narayana, C., Reddy, N. K. y Kabalka, G. W. *Synth. Commun.* 22 (1992) 2587. f) Altamura, A., Curci, R. y Edwards, J. O. *J. Org. Chem.* 58 (1993) 7289 y ref. alli indicadas.
52. a) Erickson, R. E., Andrulis Jr., P. J. y Collins, J. C., Lungle, M. L. y Mercer, G. D. *J. Org. Chem.* 34 (1969) 2961. b) Enders, D., Kipphart, H. y Fey, P. *Org. Synth.* 65 (1987) 183.
53. a) Smith, R. F. y Walker, L. E. *J. Org. Chem.* 27 (1962) 4372; b) Cuvigny, T., Le Borgne, J. F., Larchevêque, M. y Normant, H. *Synthesis* (1977) 237; c) Smith, R. F.; Albright, J. A.; Waring, A. M. *J. Org. Chem.* 31 (1966) 4100; d) Said, S. B., Skarzewski, J. y Mlochowski, J. *Synthesis* (1989) 223.
54. Brougham, P., Cooper, M. S., Cummerson, D. A., Heaney, H. y Thompson, N. *Synthesis* (1987) 1015.
55. Enders, D. y Plant, A. *Synlett* (1990) 725.
56. Harrison, I. T. y Harrison, S. En "*Compendium of Organic Synthetic Methods*"; Interscience Publishers: New York, 1971, vol 1; pp. 457; 1972, vol 2; pp. 185.
57. a) Suzuki, H., Fuchita, T., Iwasa, A., Mishina, T. *Synthesis* (1978) 905. b) Saednya, A. *Synthesis* (1983) 748; c) Olah, G. A., Vankar, Y. D., García-Luna, A. *Synthesis* (1979) 227; d) Olah, G. A., Narang, S. C., García-Luna, A. *Synthesis* (1980) 659.
58. Olah, G. A., Keumi, T. *Synthesis* (1979) 112, Sosnovsky, G., Krogh, J. A. y Umhoefer, S. G. *Synthesis* (1979) 722; Saednya, A. *Synthesis* (1982) 190, Karmarkar, S. N., Kellar, S. L.: Wadia, M. S. *Synthesis* (1985) 510; Dauzonne, D., Demerseman, P. y Royer,

- R. *Synthesis* (1981) 739.
59. a) Fernández R., Gash C., Lassaletta J.M. y Llera J.M., *Tetrahedron Lett.*, 34 (1993) 141. b) D. Enders D., R. Syring R., Raabe G., Fernández R., Gash C., Lassaletta J.M. y Llera J.M., para ser publicado en *Synthesis*. c) Diez E., Fernandez R., Gash C., Lassaletta J.M., Vázquez J. *VIIIth European Carbohydrate Symposium*, Sevilla, 1995, Abstracts A-49.
60. M. Yoshikawa, B. Chean Cha, T. Nakal y I. Kitagawa, *Chem Pharm. Bull.*, 36 (1988) 3714.
61. Saigo, K., Okazaki, M. y Mukaiyama, T., *Chem. Lett.*, (1976) 163; Heathcock, C. H., Norman, M. H. y Uehling, D. E., *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 2797.
62. Mitani, M. y Osakabe, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1994) 1759.
63. Mukaiyama, T., Tamura, M. y Kobayashi, S. *Chem. Lett.* (1986) 1017.
64. Mukaiyama, T. y Hara, R. *Chem. Lett.* (1989) 1171.
65. Grovel, B.-T. y Seebach, D. *Synthesis* (1977) 357.
66. Ogura, K., Yahata, N., Minoguchi, M., Ohtsuki, K., Takahashi, K. y Iida, H. *J. Org. Chem.* 51 (1986) 508.
67. Mandai, T., Yamaguchi, M., Nakayama, Y., Otera, J. y Kawada, M. *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 2675.
68. de Groot, A. y Jansen, B.J., *Synth. Comm.* 13 (1983) 985.
69. Ager, D.J. and East, M.B., *J. Org. Chem.* 51 (1986) 3983.
70. Shiner, C.S., Tsunoda, T., Goodman, B.A., Ingham, S., Lee, S. y Vorndam, P.E. *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 1381.

71. Denmark, S. E., Weber, T. y Piotrowski, D. W., *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 2224.
72. Díez E., Fernández R., Gasch C., Lassaletta J.M., Martín E., resultados sin publicar.
73. Kuwayima I. y Nakamura E., *Acc. Chem. Res.* (1985) 181.
74. Andrews, G.C. *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 697.
75. Roldan F., González A. y Palomo C., *Carbohydr. Res.* 149 (1986) C1.
76. Buckley G.D. y Scarfe C.W., *J. Chem. Soc.*, 1471 (1947).
77. Migashita M., Yanami T. y Yoshikoshi A., *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 4679.
78. Clark J.H., Miller J.M. y Kwok-Hung So, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* (1978), 941.
79. Bass H.B., Susie A.G. y Heider R.L., *J. Org. Chem.*, 15, 1950, 954.
80. Sowden J.C. y Strobach D.R., *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 954.
81. Garbisch E.W., *J. Org. Chem.* 30 (1965) 2109.
82. Fukuda Y., Kitasato H. y Suami T., *Bull Chem. Soc Jpn*, 55 (1982) 880.
83. Tesis Eduardo Vilchez, *Universidad de Sevilla*, pag. 200 (1993).
84. Horton D. y Swanson F.O., *Carbohydr. Res.* 14 (1970) 159 y referencias allí citadas.
85. Brehme R., Nikolajekski H.E., *J. Prakt. Chem.* 324 (1982) 575.

- 
86. Wiley R.H., Slaymaker S.C. y Kraus M., *J. Org. Chem.* 22 (1957) 204.
  87. Beilstein IX, 553.
  88. Beilstein IX, 341.

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. Juan Vázquez Casello titulada Reacciones de adición de Michael de la dimetilhidralona del formaldehído. Un nuevo equivalente sintético del anión formilo acordó otorgarle la calificación de Apto con laude

Sevilla, 29 de Septiembre de 1991

El Vocal,



El Presidente,



El Vocal,



El Secretario,

Carmina Ortiz

El Vocal,



El Doctor etc.,



500657234