

127533633

600697224

R. 5350

T  
442

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE QUIMICA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

"SINTESIS DE NUEVOS C-NUCLEOSIDOS:  
3-, 4- ó 5-(D-LIXO ó D-ARABINOFURANOSIL)PIRAZOLES"

122

38

*José M<sup>a</sup> Lassaletta*

Memoria presentada por el Licenciado  
José M<sup>a</sup> Lassaletta Simon para optar  
al Grado de Doctor en Química.

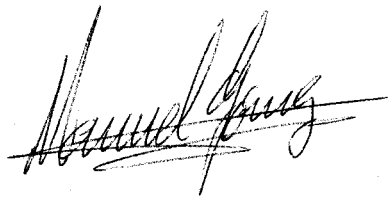
*José M<sup>a</sup> Lassaletta*

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE QUIMICA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

Vº Bº EL DIRECTOR DE LA TESIS

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Manuel Gómez Guillén', with a horizontal line drawn through the bottom of the signature.

Fdo.: Manuel Gómez Guillén, Catedrático del Dpto. de Química Orgánica "Profesor García González" de la Facultad de Química de Sevilla.

El autor desea expresar su agradecimiento:

Al Dr. D. Manuel Gómez Guillén, por su dirección y ayuda.

Al Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla.

Al Departamento de Óptica de la Facultad de Física, por la realización de los estudios cristalográficos.

Al Servicio de Microanálisis de la Universidad de Sevilla, por la realización de los análisis elementales.

A los compañeros del Departamento, por todo.

Y muy especialmente a la Dra. Charo Fernández, por la realización de los espectros de R.M.N., y por todo lo demás.

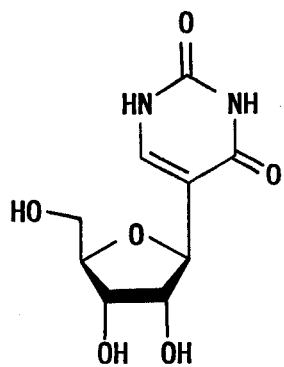
## **1.- INTRODUCCION**

## 1. INTRODUCCION

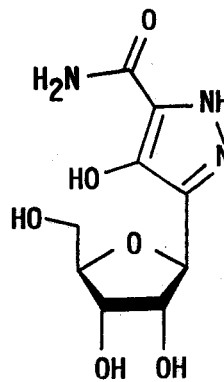
La síntesis de hidratos de carbono y derivados que posean propiedades de interés biológico (farmacológico) y tecnológico es uno de los objetivos generales de la investigación que se lleva a cabo en este Departamento.

Un grupo importante de compuestos de este tipo es el constituido por los *C*-nucleósidos, que se caracterizan por tener un resto de azúcar unido a través del átomo de carbono anomérico a un átomo de carbono de un heterociclo nitrogenado. El primer *C*-nucleósido natural que se aisló fué la pseudouridina (I), en 1959, a partir de ácidos ribonucleicos de transferencia (t-RNA), pero posteriormente se han descubierto algunos más, procedentes de cultivos microbianos. Entre estos últimos existen algunos derivados del pirazol, como la pirazomicina (II), la formicina (III) y la formicina B (IV), cuyas propiedades como antibióticos<sup>1</sup> están bien establecidas. La pirazomicina (II), entre otros *C*-nucleósidos, posee también propiedades antifúngicas, antiviriásicas e incluso antitumorales<sup>2,3</sup>, dada la analogía estructural que presentan con los *N*-nucleósidos, a los que pueden sustituir como sustratos frente a enzimas sintetetasas.

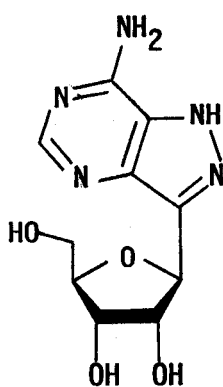
Otros *C*-nucleósidos isósteros de *N*-nucleósidos no son naturales. Así, se han sintetizado<sup>4</sup> los compuestos (V), (VI) y (VII), que presentan el resto de  $\beta$ -D-ribofuranosilo unido a la posición 4 de un anillo pirazólico condensado con otro de pirimidina, que presentan notable actividad antileucémica.



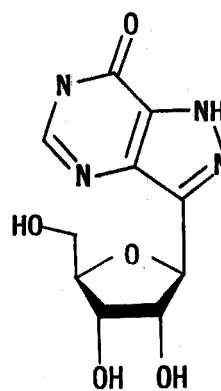
(I)



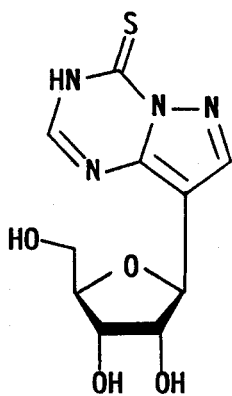
(II)



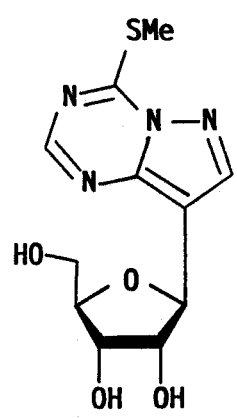
(III)



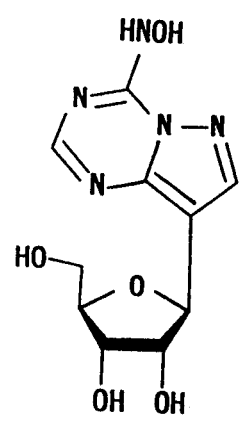
(IV)



(V)



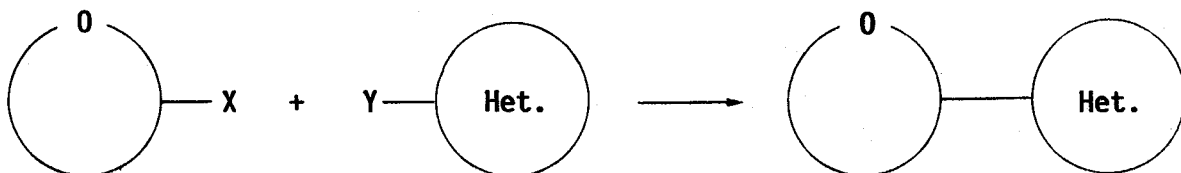
(VI)



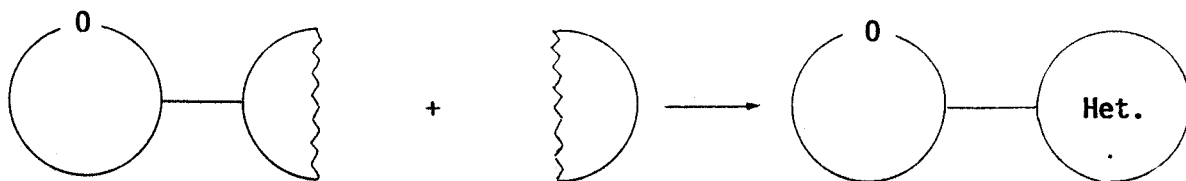
(VII)

Una consulta de la bibliografía de los últimos años confirma el interés de numerosos grupos de investigación por la síntesis de nuevos análogos de los C-nucleósidos naturales. Los procedimientos generales de síntesis de C-nucleósidos pueden ser de tres tipos:

- a) Reacción de un derivado funcionalizado en posición anomérica del azúcar en su forma cíclica con un derivado heterocíclico para formar el enlace C-C "glicosídico":

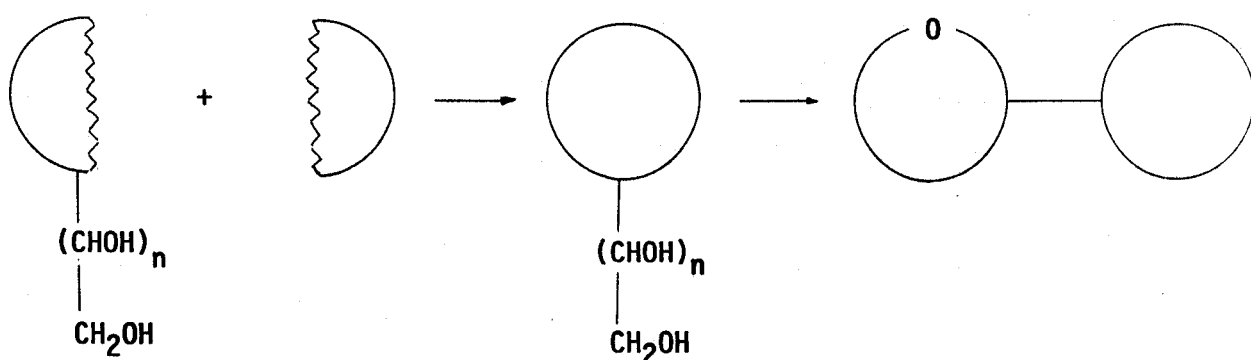


- b) Reacción de un derivado funcionalizado de glicosilo con otro compuesto para cerrar el anillo heterocíclico:





c) Reacción de un derivado reactivo del azúcar en forma cíclica con otro compuesto, formando el anillo heterocíclico, y posterior anhidrización de la cadena de poli-ol. En este procedimiento los (alditol-1-il)heterociclos actúan como precursores de C-nucleósidos:



En esta Tesis Doctoral se ha aplicado el procedimiento general c) del esquema anterior a la síntesis de nuevos C-nucleósidos del pirazol, cubriéndose los objetivos siguientes: Aplicar a nuevos casos la síntesis de 3-(pentitol-1-il)pirazoles establecida previamente en este Departamento<sup>5</sup>, en la que se parte de hidrazonas de aldohexosas y nitroalquenos; en segundo lugar, desarrollar una modificación de la reacción anterior que permite obtener 5-(pentitol-1-il)-1H-pirazoles, utilizando nitroolefinas de azúcares e hidrazonas de aldehídos sencillos como reactivos,

y, por último, establecer condiciones para obtener con buenos rendimientos C-nucleósidos del pirazol a partir de los compuestos anteriores mediante ciclodeshidratación de su cadena pentahidroxipentílica.

En esta Memoria, tras esta Introducción (1.), se expone la Parte Teórica (2.), que se divide en los siguientes apartados:

2.1. Reacciones entre hidrazonas de la D-galactosa y la D-manosa con nitroalquenos.

2.2. Reacciones entre el 3,4,5,6,7-D-galacto-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol e hidrazonas de aldehídos.

2.3. Anhidrización de (D-galacto- y D-mano-pentitol-1-il)-pirazoles: Síntesis de (D-lixo y D-arabinofuranosil)pirazoles.

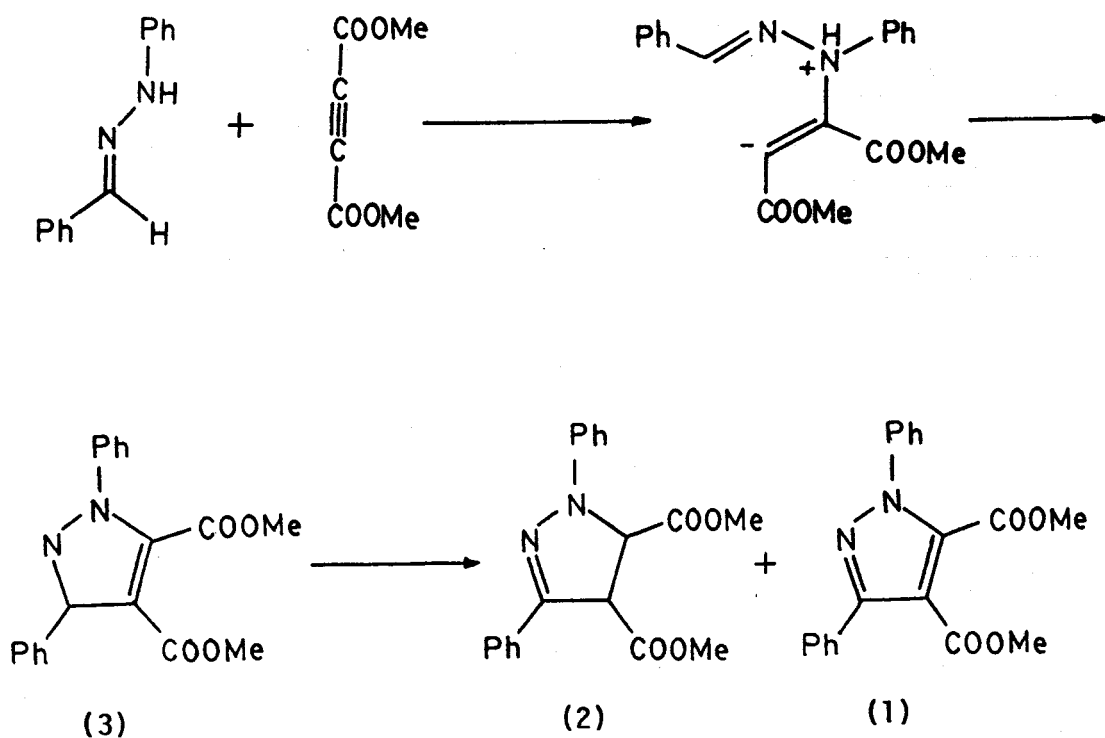
A continuación sigue la Parte Experimental (3.) y, tras las Conclusiones (4.), se dan las referencias bibliográficas (5.).

## 2. PARTE TEORICA

2.1. REACCIONES ENTRE HIDRAZONAS DE LA D-GALACTOSA  
Y LA D-MANOSA CON NITROALQUENOS.

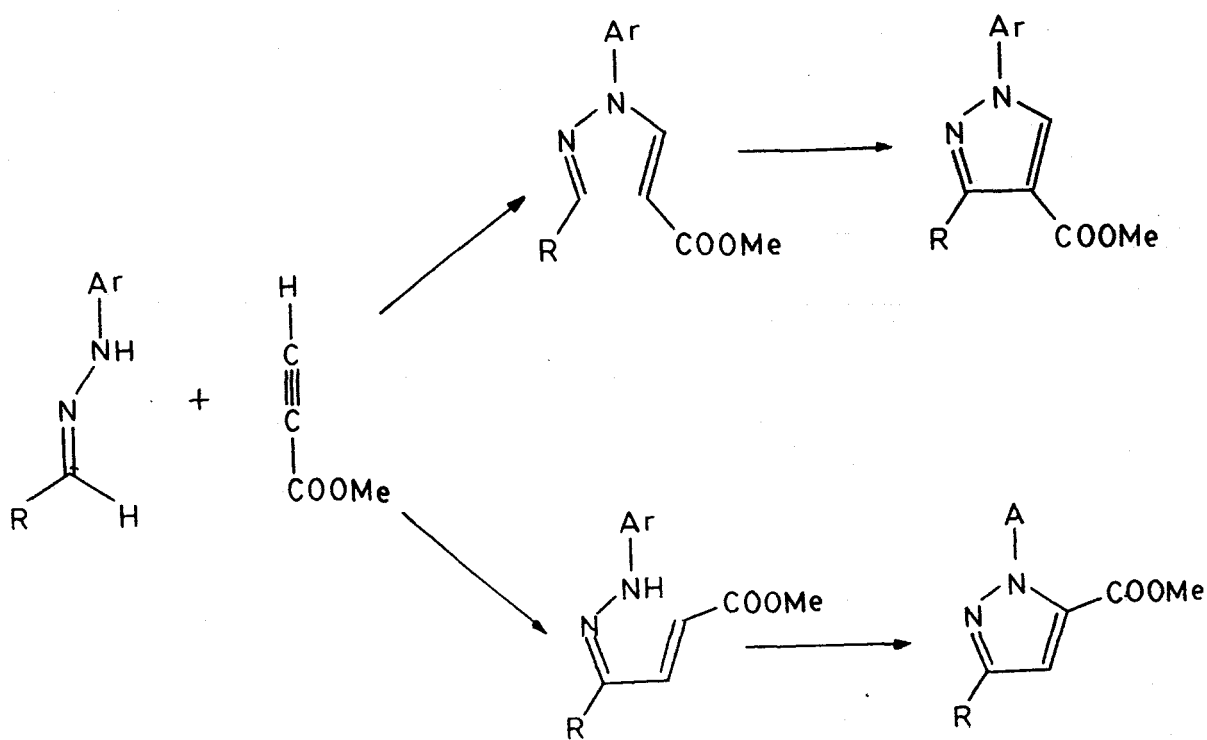
### 2.1.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

En 1973 Saxena y col.<sup>6</sup> describieron la reacción entre la fenilhidrazona del benzaldehído y el acetilendicarboxilato de dimetilo, que dió lugar al pirazol 1 y, como producto secundario, a la pirazolina 2 entre otros. Los autores propusieron un mecanismo que comienza por una adición tipo Michael del nitrógeno amínico de la hidrazona sobre el ADCM y pasa por la pirazolina intermedia 3, según se muestra en el Esquema 1.



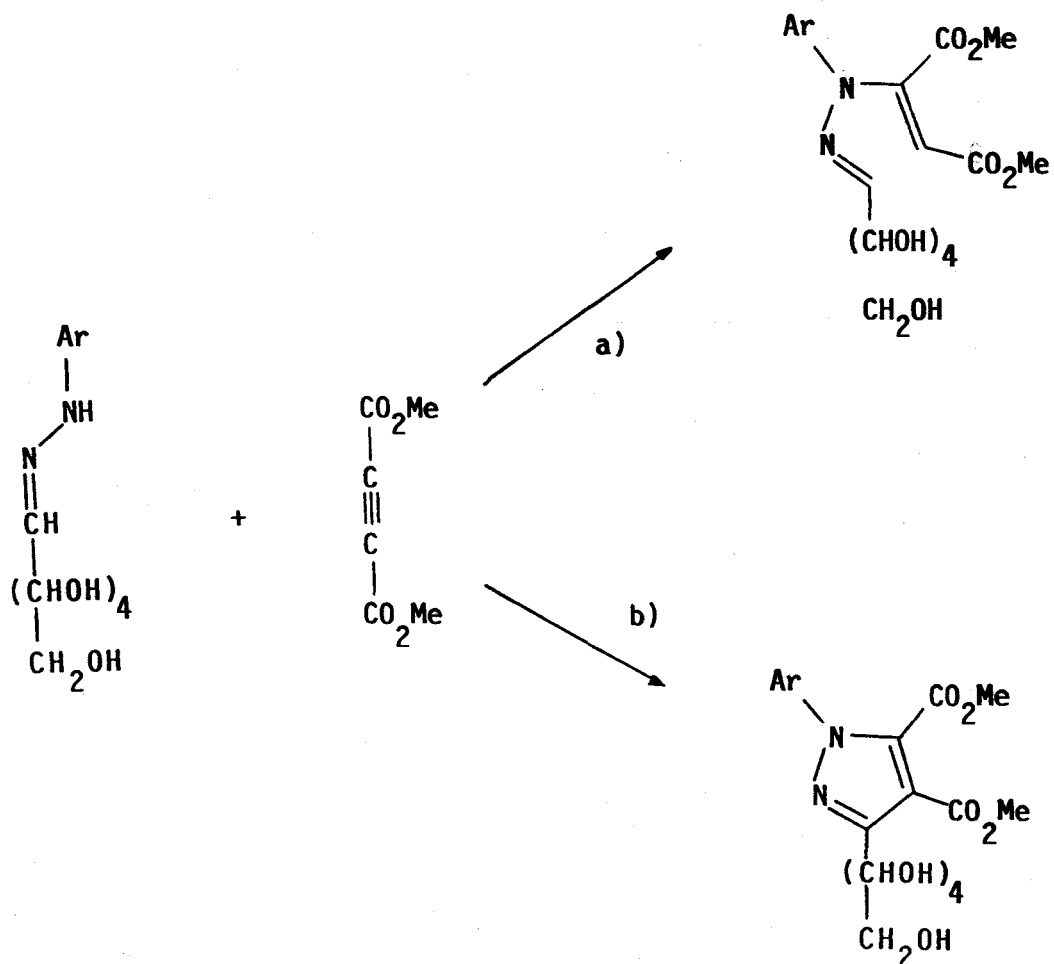
Esquema 1

Un año más tarde Jacquier y col.<sup>7</sup> aislaron pirazoles a partir de arilhidrazonas de aldehídos alifáticos con propiolato de metilo en diversas condiciones, no mostrando la reacción regioselectividad apreciable. Para explicar este hecho los autores propusieron que la reacción comienza por una adición tipo Michael, donde la hidrazona actúa como nucleófilo ambivalente capaz de adicionarse al propiolato por el nitrógeno amínico o por el carbono (Esquema 2).



Esquema 2

Estos trabajos inspiraron las primeras investigaciones sobre la utilización de hidrazonas de azúcares para la síntesis de polihidroxiarilpirazoles, que se iniciaron en la Facultad de Ciencias de Badajoz con el estudio de la reacción entre arilhidrazonas de D-galactosa y D-manosa con acetilendicarboxilato de dimetilo, obteniéndose los N-vinil-derivados de las hidrazonas (4)<sup>6</sup> (Esquema 3a), aductos de tipo Michael.

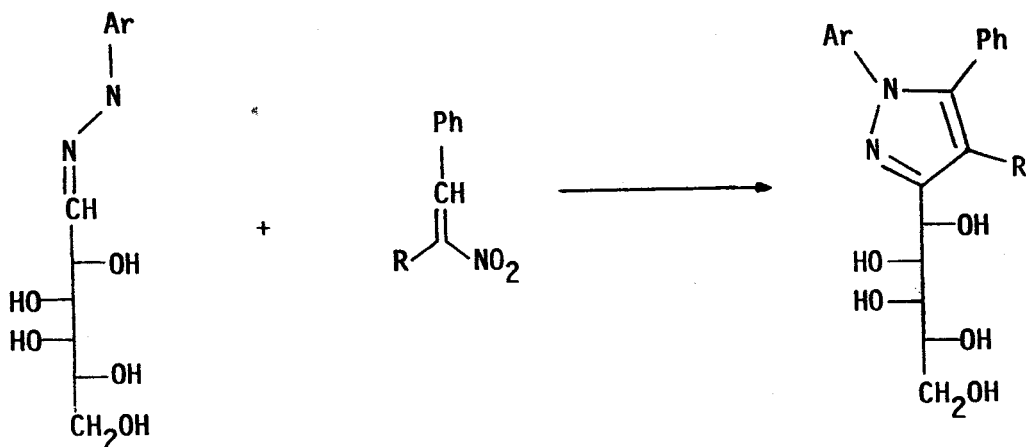


Esquema 3

Más adelante se obtuvieron los 1-aryl-3-(D-galacto-pentitol-1-il)pirazol-4,5-dicarboxilatos de dimetilo <sup>5</sup> a partir de los mismos reactivos en presencia de catalizadores ácidos<sup>9</sup> (Esquema 3b).

Posteriormente se ha comunicado la obtención de 1-aryl-3-(pentitol-1-il)pirazol-5-carboxilatos de metilo<sup>10</sup>, que se obtienen por reacción de las mismas hidrazonas de hexosas con propiolato de metilo.

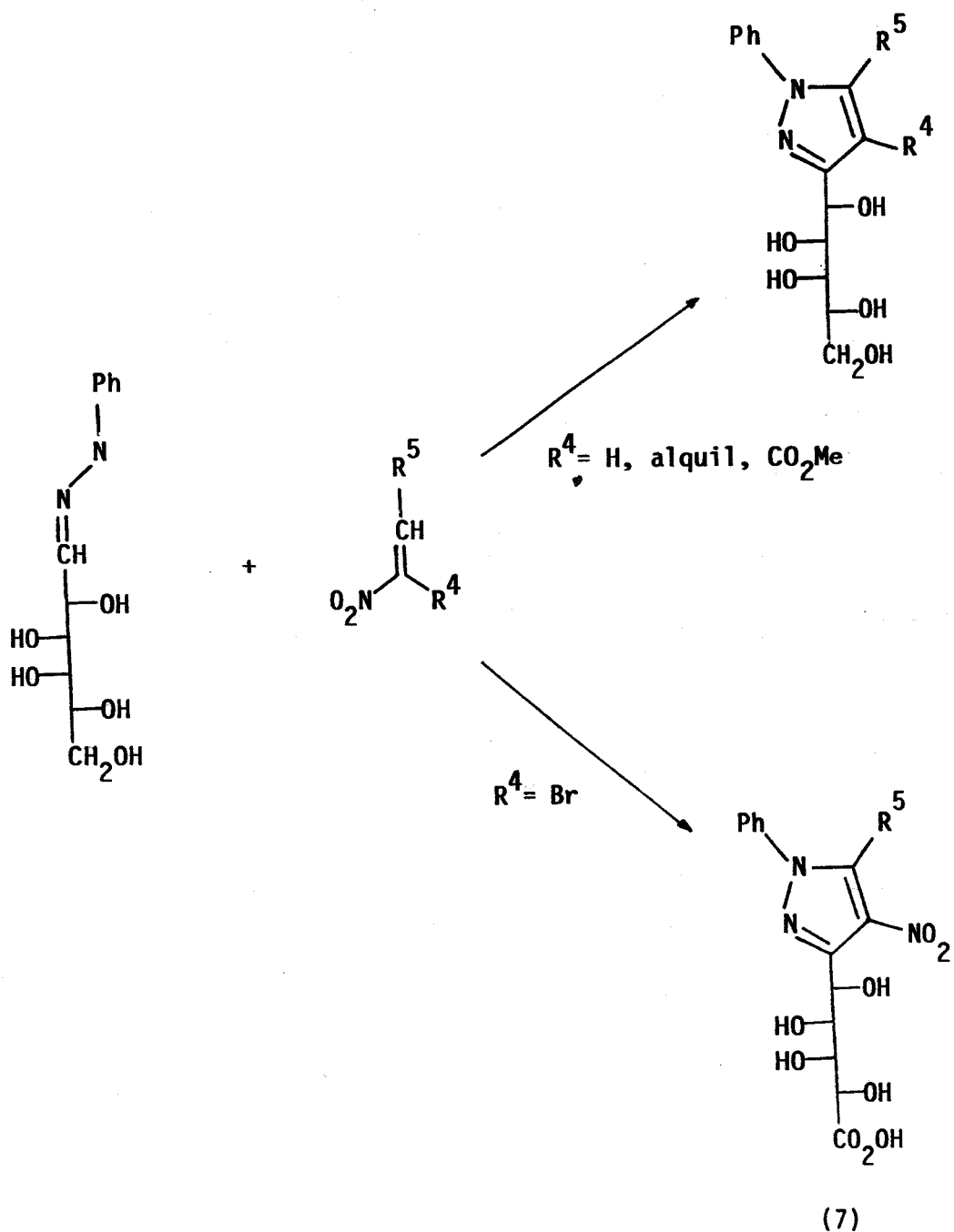
En 1979 Snider y col.<sup>11</sup> estudiaron el comportamiento de la reacción entre arilhidrazonas de aldehídos sencillos y β-nitroestireno, que dió lugar a 4-nitropirazolidinas que posteriormente se oxidaron a 4-nitropirazoles. Este trabajo constituye el punto de partida de una serie de investigaciones que se iniciaron en este Departamento con el estudio de la reacción entre arilhidrazonas de la D-galactosa y 1-fenil-2-nitroalquenos<sup>5a</sup>, que dió lugar a pentahidroxipentilpirazoles (6) que, en oposición con lo observado anteriormente, carecían de grupo nitro (Esquema 4).



Esquema 4



Posteriormente se realizó un amplio estudio de la reacción<sup>5b</sup> usando una amplia gama de nitroalquenos, observándose el mismo comportamiento en todos los casos excepto cuando se utiliza el  $\beta$ -bromo- $\beta$ -nitroestireno, que da lugar al correspondiente 4-nitropirazol (7, Esquema 5).

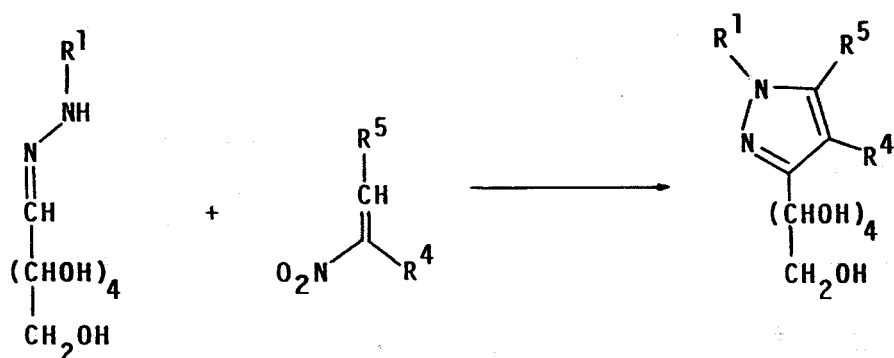


Esquema 5

## 2.1.2. NUEVAS EXPERIENCIAS

### 2.1.2.1. 3-Pentahidroxipentilpirazoles (19a-i).

A la vista de los antecedentes expuestos y con la intención de demostrar la generalidad del comportamiento que siguen las reacciones entre hidrazonas de azúcares y nitroalquenos se han hecho reaccionar las hidrazonas sustituidas (metil-, bencil-) y no sustituidas de azúcar 8-12 con los nitroalquenos 13-18 (Esquema 6).



R <sup>1</sup>	conf.	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	conf.
(8): Me	<u>Galacto</u>	(13): H	Ph	(19a): Me	H	Ph	<u>Galacto</u>
(9): Bn	<u>Galacto</u>	(14): H	<u>p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Me</u>	(19b): Me	H	<u>p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Me</u>	<u>Galacto</u>
(10): Bn	<u>Mano</u>	(15): Me	<u>p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Me</u>	(19c): Me	Me	<u>p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Me</u>	<u>Galacto</u>
(11): H	<u>Galacto</u>	(16): Me	Ph	(19d): Me	H	Me	<u>Galacto</u>
(12): H	<u>Mano</u>	(17): H	Me	(19e): Me	Me	Me	<u>Galacto</u>
		(18): Me	Me	(19f): Bn	H	Ph	<u>Galacto</u>
				(19g): Bn	H	Ph	<u>Mano</u>
				(19h): H	Me	Ph	<u>Galacto</u>
				(19i): H	H	Ph	<u>Mano</u>

Esquema 6

En todos los casos se empleó una mezcla de dimetilformamida y agua en proporción 10:1 como sistema disolvente, habiéndose elegido éste por ser común a ambos reactivos y no producir polimerización del nitroalqueno en las condiciones ensayadas. El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía en capa fina de gel de sílice, utilizándose como eluyentes mezclas de diclorometano y metanol en diversas proporciones. Se detecta de esta manera la formación inicial de un producto que se transforma en el mismo medio de reacción en otro de  $R_F$  ligeramente inferior. En algunos casos (reacciones entre la hidrazona 8 y los nitroalquenos 13, 15 y 17) el primer producto formado cristalizó del medio de reacción y pudo ser filtrado, pero dada su alta inestabilidad no fue posible caracterizarlo satisfactoriamente. No obstante fue posible efectuar alguna medida espectroscópica sobre cuya interpretación se discutirá en el apartado 2.1.3. de esta Memoria.

Si la reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 48 horas la reacción evoluciona hacia la formación del producto de  $R_F$  inferior. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida se obtiene el producto crudo, que se purificó por cristalización de metanol a ebullición para obtener compuestos cristalinos y cromatográficamente puros que fueron identificados como los 3-pentahidroxipentilpirazoles 19a-i.

En todos los casos el grupo nitro se pierde en el transcurso de la reacción, quedando en la posición 4 del heterociclo el sustituyente  $R^4$  que se encontraba inicialmente

sobre el carbono  $\alpha$  del nitroalqueno (13-18) de partida.

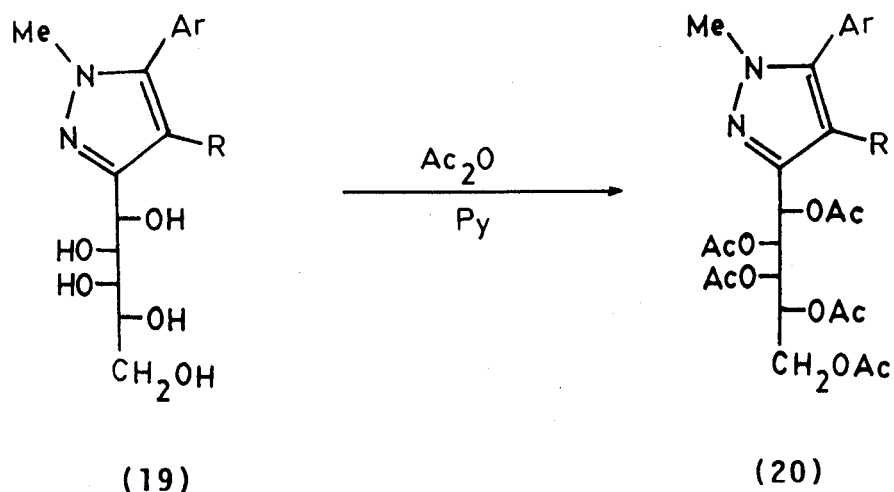
Los rendimientos, puntos de fusión, poderes rotatorios, máximos de absorción en el ultravioleta y análisis elementales calculados y observados se recogen en la Tabla 1.

TABLA 1. Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de los compuestos 19a-i.

Compuesto	Rdto. (%)	P.f.(°C)	$[\alpha]_D^{25}$ (c1,Py)	$\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ ( $\epsilon$ )	Análisis elemental					
					Calculado			Observado		
					C	H	N	C	H	N
19a	87	185-186	+17.1°	240 (18400)	50.43	6.54	9.09	58.37	6.57	9.09
19b	88	182-184	+16.5°	244 (19900)	59.61	6.88	8.69	59.35	7.11	8.89
19c	92	158-160	+4.2°	241 (18100)	60.70	7.19	8.33	60.42	7.37	8.18
19d	79	172-173	+27.2°	219 (4300)	48.77	7.37	11.38	48.70	7.36	11.22
19e	88	145-146	+9.8°	230 (5600)	50.76	7.75	10.76	50.50	7.82	10.93
19f	85	194-195	+14.2°	241 (12400)	65.61	6.29	7.29	65.44	6.26	7.22
19g	81	174-175	-20.0°	240 (11800)	65.61	6.29	7.29	65.51	6.23	7.31
19h	77	179-181	+27.9°	251 (10000)	58.43	6.54	9.09	58.34	6.70	9.00
19i	82	185-186	-31.2°	249 (9300)	57.13	6.16	9.52	57.08	6.20	9.49

### 2.1.2.2. Derivados acetilados (20a-c).

Se han preparado los derivados penta-*O*-acetilados 20a-c de los compuestos 19a-c (Esquema 7). La preparación se llevó a cabo por el procedimiento usual: tratamiento con anhídrido acético-piridina a 0 °C y, tras 48 horas de reacción en frío, insolubilización en agua-hielo.



- a: Ar=Ph, R=H  
b: Ar=p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Me, R=H  
c: Ar=p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Me, R=Me

Esquema 7

Su purificación se efectuó por cristalización de metanol (20b) o etanol-agua (20a,c), obteniéndose compuestos cristalinos cromatográficamente puros.

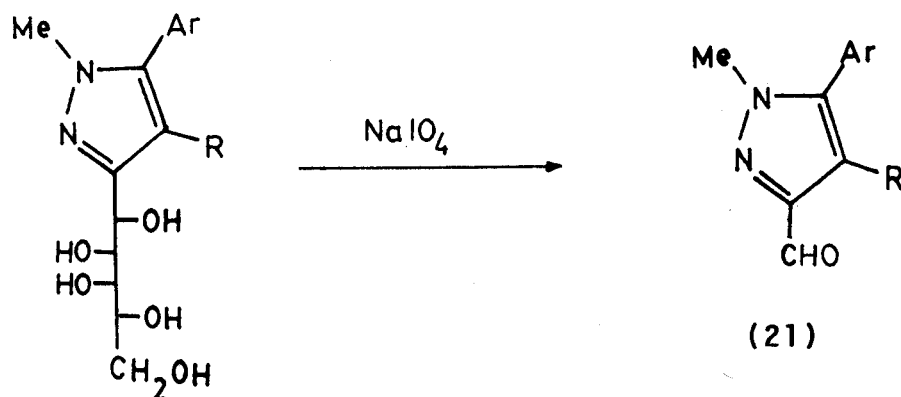
Los rendimientos, puntos de fusión, poderes rotatorios y datos analíticos se recogen en la Tabla 2.

TABLA 2. Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de los compuestos 20a-c.

Comp.	Rto. (%)	P.f. (°C)	$[\alpha]_D^{25}$ (c1, CHCl <sub>3</sub> )	Análisis elemental					
				Calculado			Observado		
				C	H	N	C	H	N
20a	93	96-98	+46.3 <sup>o</sup>	57.92	5.81	5.43	57.68	5.98	5.64
20b	89	100-102	+6.1 <sup>o</sup>	58.65	6.02	5.26	58.20	6.03	5.39
20c	86	55-57	+49.4 <sup>o</sup>	59.34	6.23	5.13	58.96	6.30	4.98

### 2.1.2.3. Pirazol-3-carbaldehídos (21a-c).

Por degradación oxidante de las cadenas poliólicas de los pentitales 19a-c se obtuvieron los correspondientes pirazol-3-carbaldehídos 21a-c (Esquema 8), que cristalizaron del medio de reacción (dioxano-agua). En los casos 20a y 20c se consiguió obtener una fracción adicional por extracción del filtrado con éter etílico. La purificación se llevó a cabo por cristalización de éter etílico-hexano para dar lugar a productos cristalinos.



(19)

a: Ar=Ph, R=H

b: Ar=p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Me, R=H

c: Ar=p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Me, R=Me

(21)

Esquema 8

Los rendimientos, puntos de fusión, máximos de absorción en el ultravioleta y análisis elementales se recogen en la Tabla 3.

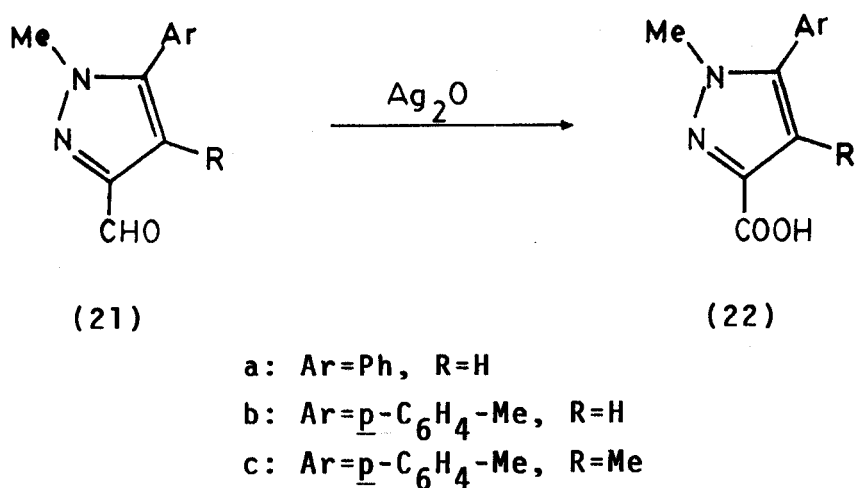


TABLA 3. Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de los compuestos (21a-c).

Comp.	Rto. (%)	P.f. (°C)	$\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ ( $\epsilon$ )	Análisis elemental					
				Calculado			Observado		
				C	H	N	C	H	N
21a	93	102-103	236 (40800)	70.97	5.38	15.05	70.55	5.02	15.11
21b	92	133-134	239 (41300)	72.00	6.00	14.00	71.65	5.97	13.60
21c	90	51-53	237 (42900)	72.90	6.54	13.08	72.40	6.42	12.79
			241 (44500)						
			246 (45300)						
			252 (45400)						
			258 (43000)						

#### 2.1.2.4. Ácidos pirazol-3-carboxílicos (22a-c).

Los ácidos pirazolcarboxílicos 22a-c se obtuvieron por oxidación con óxido de plata húmedo de los correspondientes carboxaldehídos 21a-c (Esquema 9).



Esquema 9

La reacción fue llevada a cabo a reflujo en suspensión acuosa y los ácidos se aislaron a partir de sus sales por neutralización del filtrado en caliente. Su purificación se efectuó por recristalización de etanol-agua (1:1).

Los rendimientos, puntos de fusión, máximos en el ultravioleta y análisis elementales se recogen en la Tabla 4.

TABLA 4. Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de los compuestos 22a-c.

Comp.	Rto. (%)	P.f. (°C)	$\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ ( $\epsilon$ )	Análisis elemental					
				Calculado			Observado		
				C	H	N	C	H	N
22a	50	143-145 <sup>a</sup>	238 (39800)	65.35	4.95	13.86	65.10	4.70	13.95
			240 (41800)						
			246 (43600)						
			252 (44200)						
			258 (42000)						
22b	39	158-160	237 (38900)	66.67	5.56	12.96	66.67	5.61	13.20
			241 (42500)						
			246 (44300)						
			252 (45000)						
			258 (43100)						
22c	38	183-184	222 (36100)	67.83	6.09	12.17	67.58	6.25	12.20
			238 (35400)						

a) Lit.<sup>12</sup> P.f. 143-144°C.

### 2.1.3. DISCUSION DE ESTRUCTURAS.

Como ya se ha indicado en el apartado 2.1.2., de las mezclas de reacción entre la metilhidrazona de la *D*-galactosa **8** y algunos nitroalquenos (13, 15 y 17) se pudo aislar un intermedio de reacción altamente inestable. El espectro de absorción en el infrarrojo de estos compuestos en estado sólido (en pastilla de bromuro potásico) muestra como característica más destacada una banda muy intensa a aprox.  $1545\text{ cm}^{-1}$  que asignamos a la tensión asimétrica del grupo nitro. Se observa además una banda a  $2780\text{ cm}^{-1}$  que se asigna a la tensión del enlace C-H de un grupo azometínico de hidrazona. Esta banda no aparece en uno de los casos (reacción entre **8** y 17), lo cual puede deberse a que dicho intermedio cristalice en la forma isomérica cíclica de glicosilhidracina. Los intentos de registrar los espectros de  $^1\text{H}$ -r.m.n. de estos compuestos resultaron fallidos, pues en disolución empiezan a transformarse dando lugar a espectros de gran complejidad. No obstante, teniendo en cuenta los resultados discutidos en el Apartado 2.1.4., así como los correspondientes a las reacciones análogas que se discuten en el Apartado 2.2.4., asignaremos provisionalmente a estos intermedios la estructura de aldehído *D*-galactosa *N*-metil, *N*-(2-nitroalquil)hidrazona (**23**) (Figura 1).

Las estructuras de los 3-pentahidroxipentilpirazoles (**19a-i**) y sus derivados acetilados (**20a-c**), pirazol-3-carbaldehídos (**21a-c**) y ácidos pirazol-3-carboxílicos (**22a-c**)

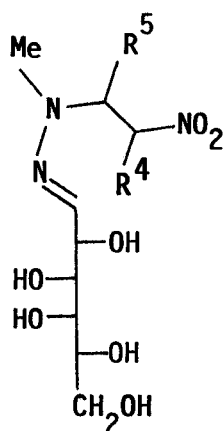


Figura 1

han sido determinadas mediante sus análisis elementales y, fundamentalmente, sus propiedades espectroscópicas (i.r.,  $^1\text{H}$ -y  $^{13}\text{C}$ -r.m.n., UV), que serán analizadas en este Apartado.

#### 2.1.3.1. Espectroscopia de i.r.

Los espectros de todos los compuestos (19a-i, 20a-c, 21a-c y 22a-c) presentan varias bandas de tensión debidas a los anillos aromáticos entre 1610 y 1450  $\text{cm}^{-1}$ , siendo difícil en los casos en que hay sustituyentes de tipo fenilo sobre el pirazol distinguir cuál de los anillos las originan. No obstante, se observa la presencia de una banda a 1460-1465  $\text{cm}^{-1}$  que se halla presente en los casos en que no existen dichos sustituyentes y que asignaremos en cualquier caso a una de las tensiones del anillo de pirazol.

Otra banda característica de éste se observa entre 1315 y 1335  $\text{cm}^{-1}$  en los compuestos en que  $\text{R}^4 = \text{H}$  y se asigna a la

tensión del enlace C-H pirazólico.

Por último, el heterociclo origina una banda entre 900 y 940  $\text{cm}^{-1}$ , generalmente débil y a veces ancha, que engloba los dos modos de flexión en el plano del anillo.

Los compuestos con cadena polihidroxílica (19a-i) originan una banda muy ancha e intensa, centrada a 3300  $\text{cm}^{-1}$  aproximadamente, que se asigna a las tensiones de los enlaces O-H ligados intermolecularmente por puentes de hidrógeno. La Figura 2 muestra el espectro del compuesto 19g como ejemplo representativo.

Los espectros de los compuestos con cadena penta-acetoxílica (20a-c) presentan como características más importantes una banda ancha a 1740  $\text{cm}^{-1}$ , con un sobretono entre 3450 y 3500  $\text{cm}^{-1}$ , que engloba las tensiones C=O de los grupos acetilo y otra de intensidad semejante pero algo más ancha, centrada a 1220  $\text{cm}^{-1}$  aprox., que se asigna a las tensiones asimétricas de los enlaces C-O-C.

Los espectros de los pirazol-3-carbaldehídos 21a-c presentan como bandas más características las debidas a la función aldehído, que son:

\* Una banda intensa localizada entre 1675 y 1690  $\text{cm}^{-1}$  debida a la tensión del enlace C=O del carbono aldehídico. Esta banda aparece claramente desdoblada, con una separación de 5 a 7  $\text{cm}^{-1}$  entre los máximos, atribuyéndose este hecho a la presencia de los conformeros *s-cis* (banda a mayor frecuencia) y *s-trans*.

\* La tensión característica de los enlaces C-H de

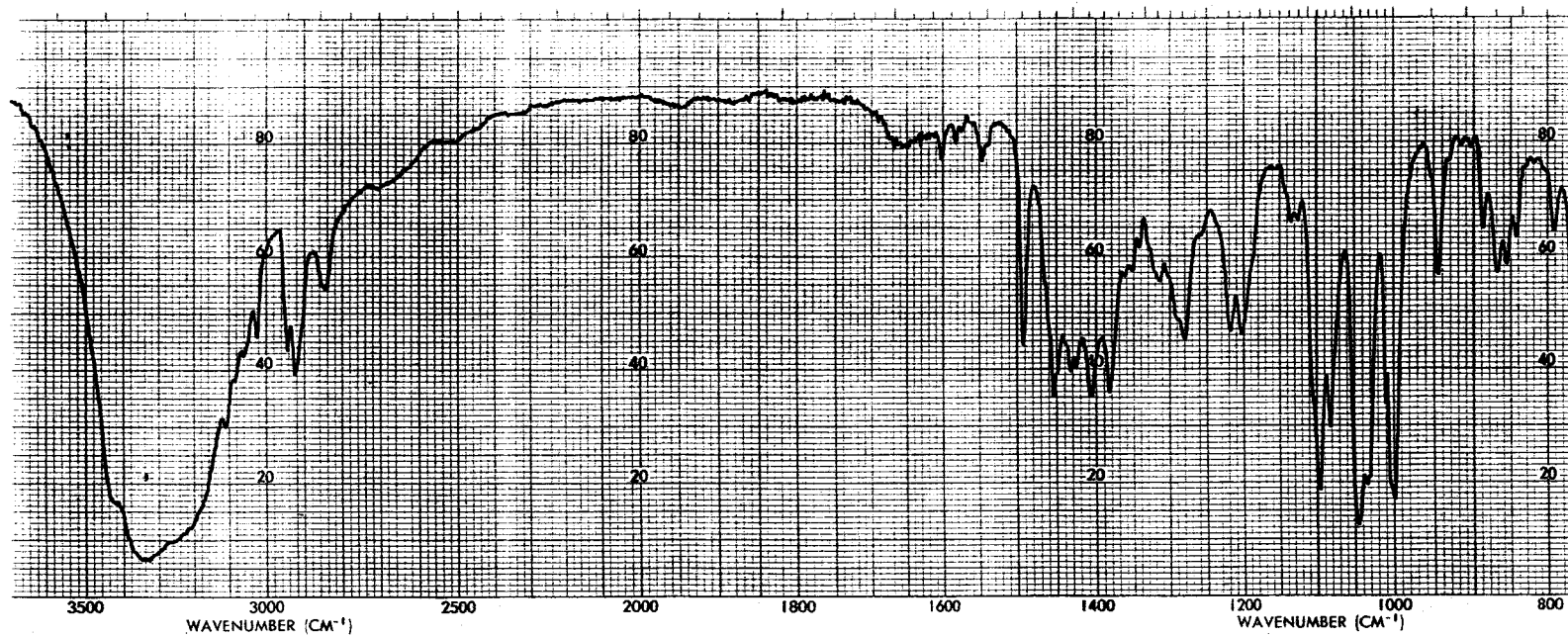


Figura 2: Espectro de i.r. (KBr) de 19g.

aldehído a aprox.  $2820\text{ cm}^{-1}$ .

Por último, los espectros de los ácidos pirazol-3-carboxílicos 22a-c presentan como bandas más importantes las que origina el grupo carboxilo:

\* Una banda anchísima entre  $3300$  y  $2300\text{ cm}^{-1}$  asignada a la tensión O-H de dicho grupo.

\* Una banda de intensidad muy fuerte entre  $1720$  y  $1680\text{ cm}^{-1}$  que se debe a la tensión del enlace C=O.

\* Un par de bandas comprendidas en los intervalos  $1420-1410$  y  $1255-1225\text{ cm}^{-1}$ , que se asignan al acoplamiento de la flexión en el plano del enlace O-H y la tensión C=O en la forma dimérica del ácido.

\* Una absorción ancha de intensidad media entre  $940$  y  $900\text{ cm}^{-1}$  debida a la flexión en el plano del enlace O-H.

#### 2.1.3.2. Espectroscopia de $^1\text{H}$ -r.m.n.

Dadas las similitudes estructurales de los compuestos estudiados en este apartado, se hace posible un análisis conjunto de sus espectros, organizado según los diferentes sustituyentes presentes sobre el anillo de pirazol:

##### a) Cadena poliólica.

Para la interpretación de los espectros de  $^1\text{H}$ -r.m.n. de los pentahidroxipentilpirazoles 19a-i se realizaron experimentos de intercambio con óxido de deuterio y doble resonancia. De esta manera se consigue asignar en la mayoría de los casos las señales correspondientes a la parte de



azúcar. Los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento se recogen en la Tabla 5.

De todas ellas, la de multiplicidad más simple, es decir, la correspondiente al protón H-1', es invariablemente la que resuena a campo más bajo, sin duda debido al efecto desapantallante del heterociclo vecino. Esta señal resuena entre 4.86 y 5.07 ppm en los compuestos de configuración *galacto* (19a-f,h) y a 4.67 en los de configuración *mano* (19g,i). El resto de los protones de la cadena resuena a campo considerablemente más alto, en el intervalo comprendido entre 4.0 y 3.5 ppm. El orden que siguen de mayor a menor desplazamiento químico es: H-4' > H-2' > H-3' > H-5' > H-5'' para los compuestos de configuración *galacto* y H-2' > H-3' > H-5', H-4' > H-5'' para los de configuración *mano*. Las Figuras 3-6 muestran, como ejemplos representativos, los espectros de los compuestos 19d, 19f, 19g y 19i, respectivamente. La forma de las señales es la esperada según las multiplicidades (dobles dobles para H-2', H-3', H-5' y H-5'' y multiplete para H-4'), pero distorsionadas por ser la mayoría de los acoplamientos de segundo orden. La medida de las constantes de acoplamiento permite un análisis de la conformación de la cadena, que resulta ser, en concordancia con lo observado anteriormente, plana y totalmente extendida en zig-zag.

#### b) Cadena pentaacetoxílica.

Al igual que ocurre en el caso de las cadenas poliódicas, el protón H-1' de las cadenas pentaacetoxílicas en los

TABLA 5. Desplazamientos químicos ( $\delta$  en p.p.m.) y constantes de acoplamiento ( $J$  en Hz) de  $^1\text{H}$ -r.m.n. (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) de los compuestos 19a-19i.

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Configur.	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-5"	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
19a	Me	H	Ph	<u>D-galacto</u>	4.89	3.68	3.59	3.79	3.50	3.44	3.81	6.40	
19b	Me	H	<u>p</u> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	<u>D-galacto</u>	4.87	3.70	3.60	3.81	3.52	3.46	3.78	6.35	2.36 7.33, 7.41
19c	Me	Me	<u>p</u> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	<u>D-galacto</u>	4.94	3.75	3.61	3.81	3.51	3.45	3.65	1.96	2.35 7.27, 7.34
19d	Me	H	Me	<u>D-galacto</u>	4.97	3.69	3.62	3.82	- 3.52 -		3.85	6.27	2.35
19e	Me	Me	Me	<u>D-galacto</u>	4.87	3.74	3.62	3.79	- 3.50 -		3.75	2.04	2.23
19f	Bn	H	Ph	<u>D-galacto</u>	5.00	3.76	3.66	3.88	- 3.53 -		5.44 7.0-7.6	6.5	7.0-7.6
19g	Bn	H	Ph	<u>D-mano</u>	4.67	3.98	3.81	-3.6-3.7-	3.51		5.45 7.0-7.6	6.51	7.0-7.6
19h	H	H	Ph	<u>D-galacto</u>	5.07	3.76	3.66	3.86	- 3.54 -			6.70	7.4-7.9
19i	H	Me	Ph	<u>D-mano</u>	4.67	-----	3.5	- 4.0	-----		12.70	2.28	7.4-7.8

Comp.	J <sub>-1',2'</sub>	J <sub>-2',3'</sub>	J <sub>-3',4'</sub>	J <sub>-4',5'</sub>	J <sub>-4',5"</sub>	J <sub>-5',5"</sub>	J <sub>-o,m</sub> (Ar-5)
19a	0.2	9.2	≈ 0	6.6	6.5	11.9	
19b	1.5	9.2	1.2	6.0	6.9	10.9	8.3
19c	1.8	8.6	1.2	5.8	7.0	11.0	7.9
19d	1.4	9.1	1.1				
19e	2.3	8.6	1.3				
19f	1.6	9.2	≈ 0				
19g	8.6	1.0	8.3				
19h	1.4	7.6	1.0				
19i	8.8	≈ 0					

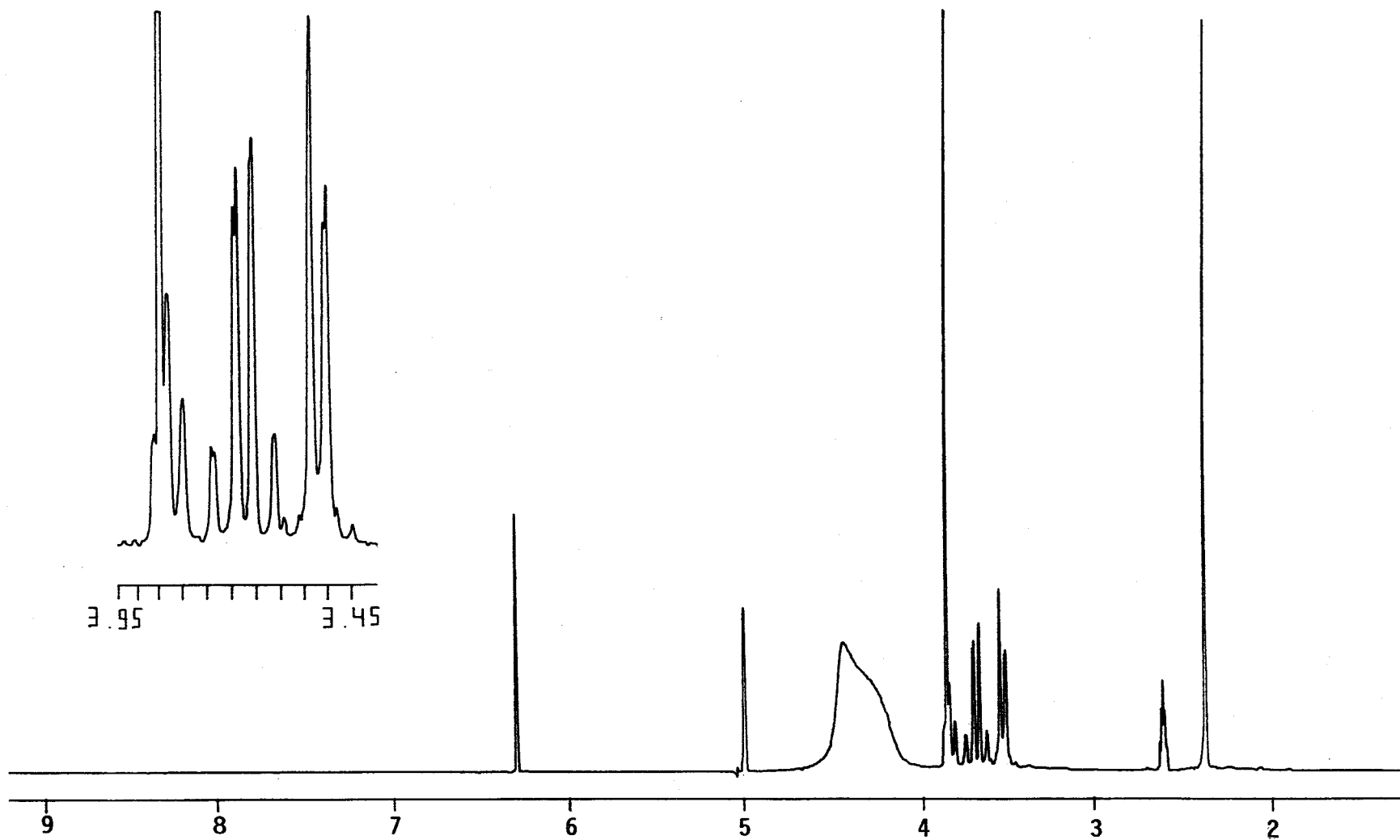


Figura 3: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6$ , 200 MHz) del compuesto 19d.

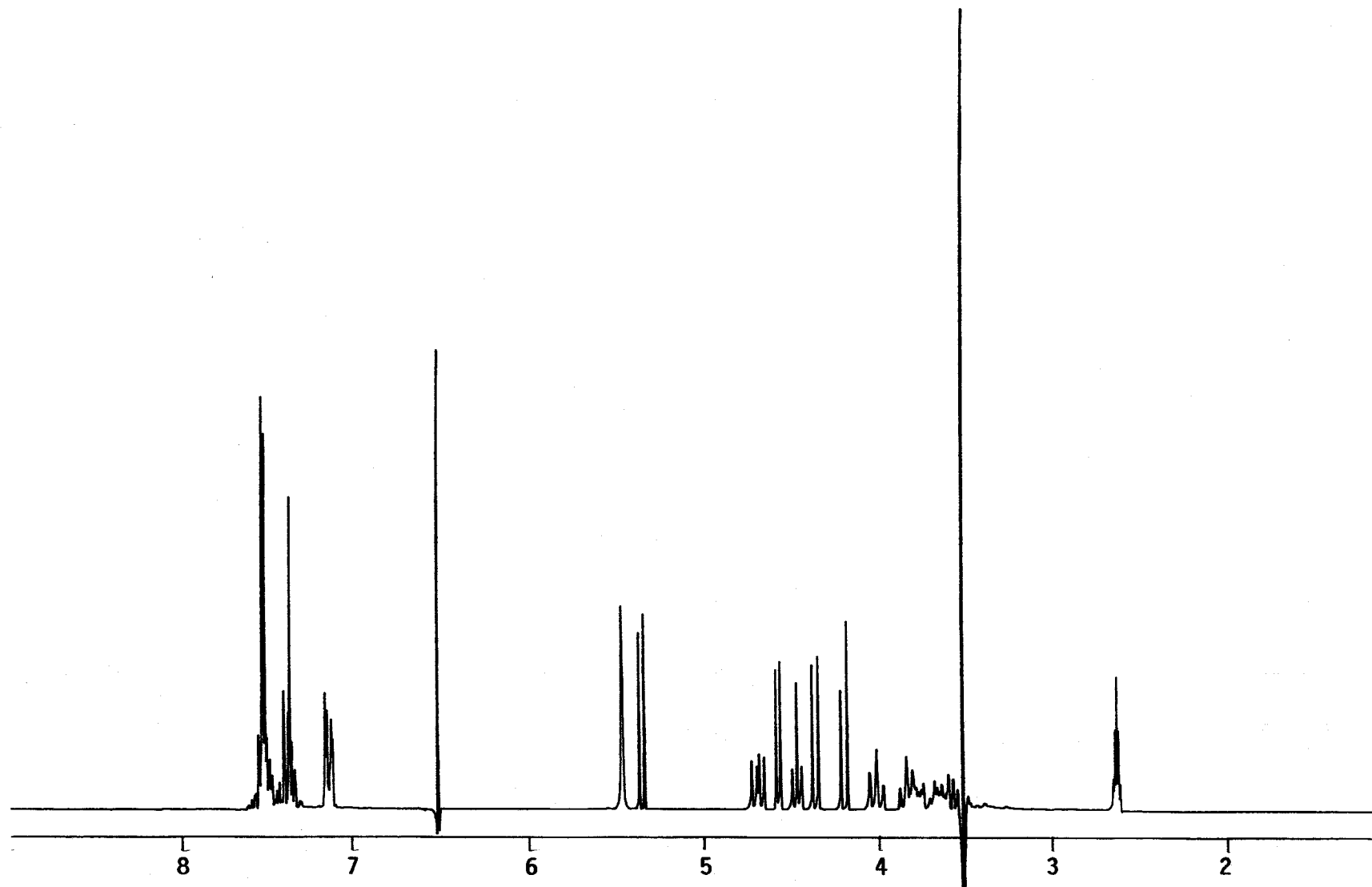


Figura 4: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6$ , 200 MHz) del compuesto 19f.

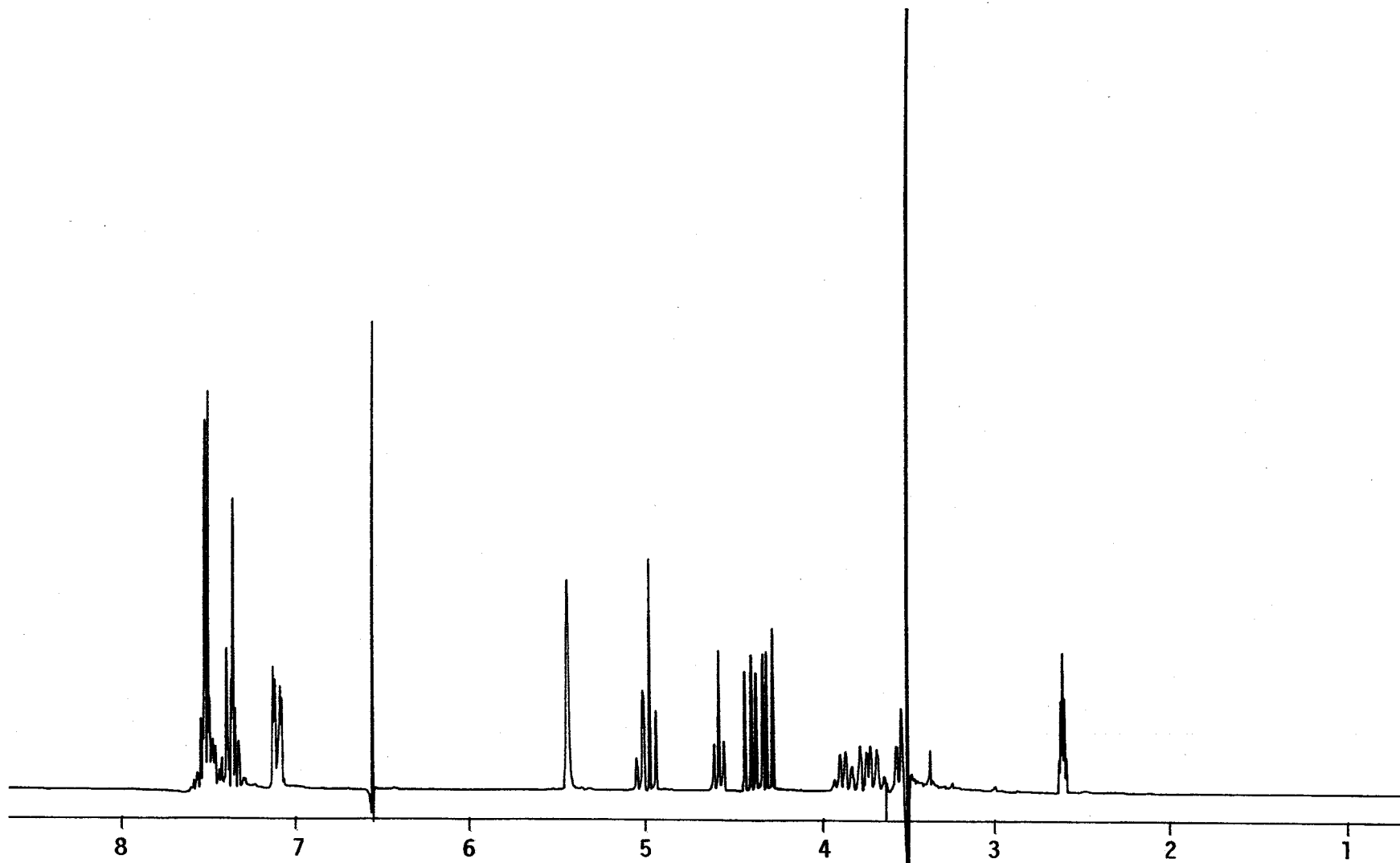


Figura 5: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6$ , 200 MHz) del compuesto 19g.

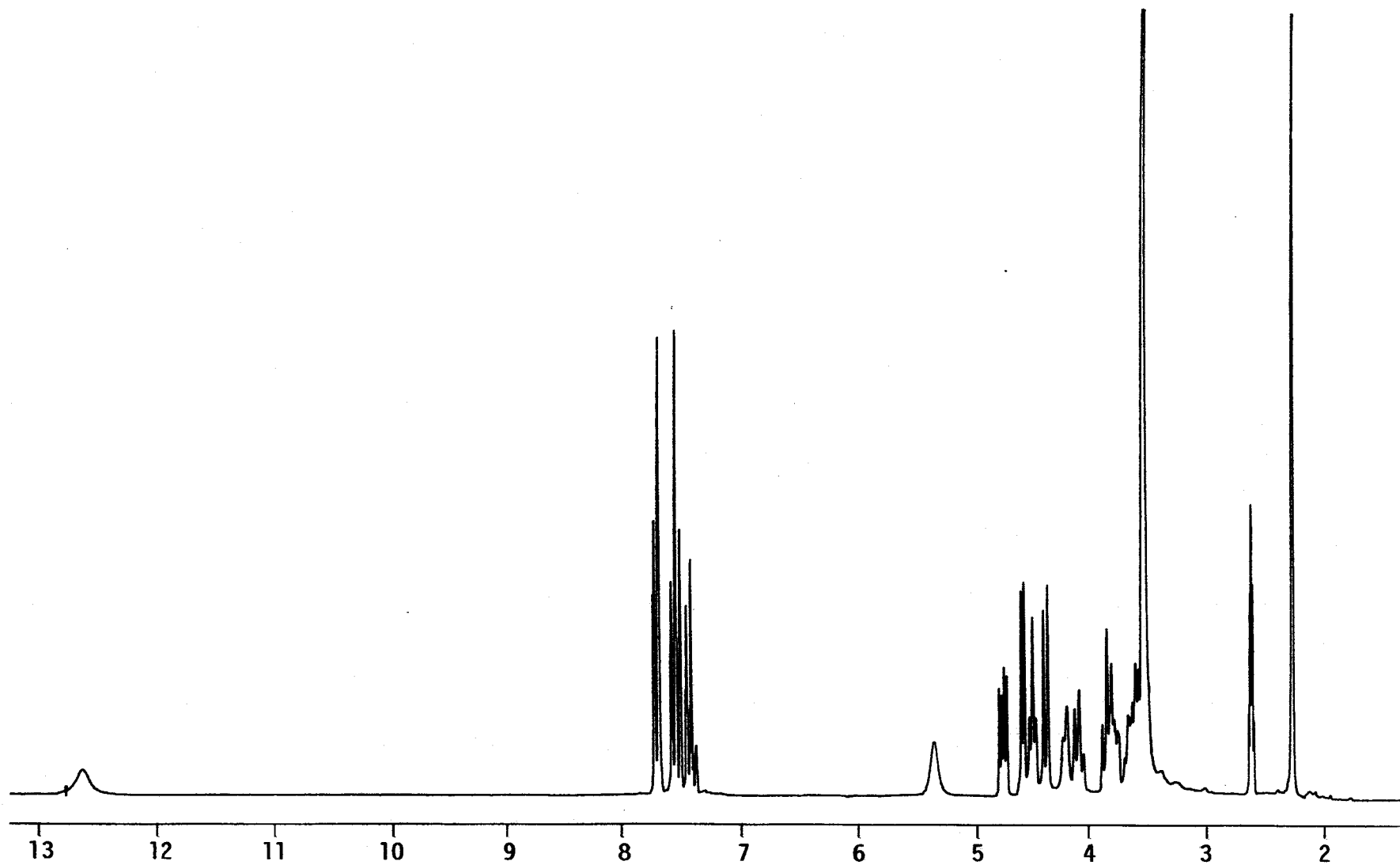


Figura 6: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) de 19i.

compuestos 20a-c vuelve a ser el más desapantallado de todos, y resuena entre 6.09 y 6.93 ppm. El resto de protones de dicha cadena resuena entre 5.6 y 3.9 ppm, fuertemente desplazados a campos más bajos que los correspondientes a los compuestos con la cadena desprotegida, como cabía esperar debido al mayor poder desapantallante de los sustituyentes acetoxilo respecto a los hidroxilo. Las señales se encuentran mejor resueltas en estos derivados por disminuir el carácter de segundo orden del espectro. La Figura 7 presenta, como ejemplo, la parte del espectro de 20c donde resuenan los protones de la cadena pentaacetoxílica. Finalmente, se observa un cambio en la secuencia de desplazamientos químicos, pasando a ser el orden en que resuenan de menor a mayor campo: H-2' > H-3' > H-4' > H-5' > H-5". Los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los compuestos 20a-c se exponen en la Tabla 6.

Por otra parte, aparece en el espectro un conjunto de singuletes, entre 2.01 y 2.13 ppm, que se atribuye a los metilos de los grupos acetoxilo de la cadena.

### c) Formilo, carboxilo.

El sustituyente formilo de los pirazol-3-carbaldehídos 21a-c origina una única señal muy característica a 10.0 ppm aproximadamente.

La función de ácido carboxílico, presente en los compuestos 22a-c da lugar a una única señal muy ancha entre 7.3 y 8.4 ppm. El valor extraordinariamente bajo de desplazamiento químico se puede explicar por la presencia de

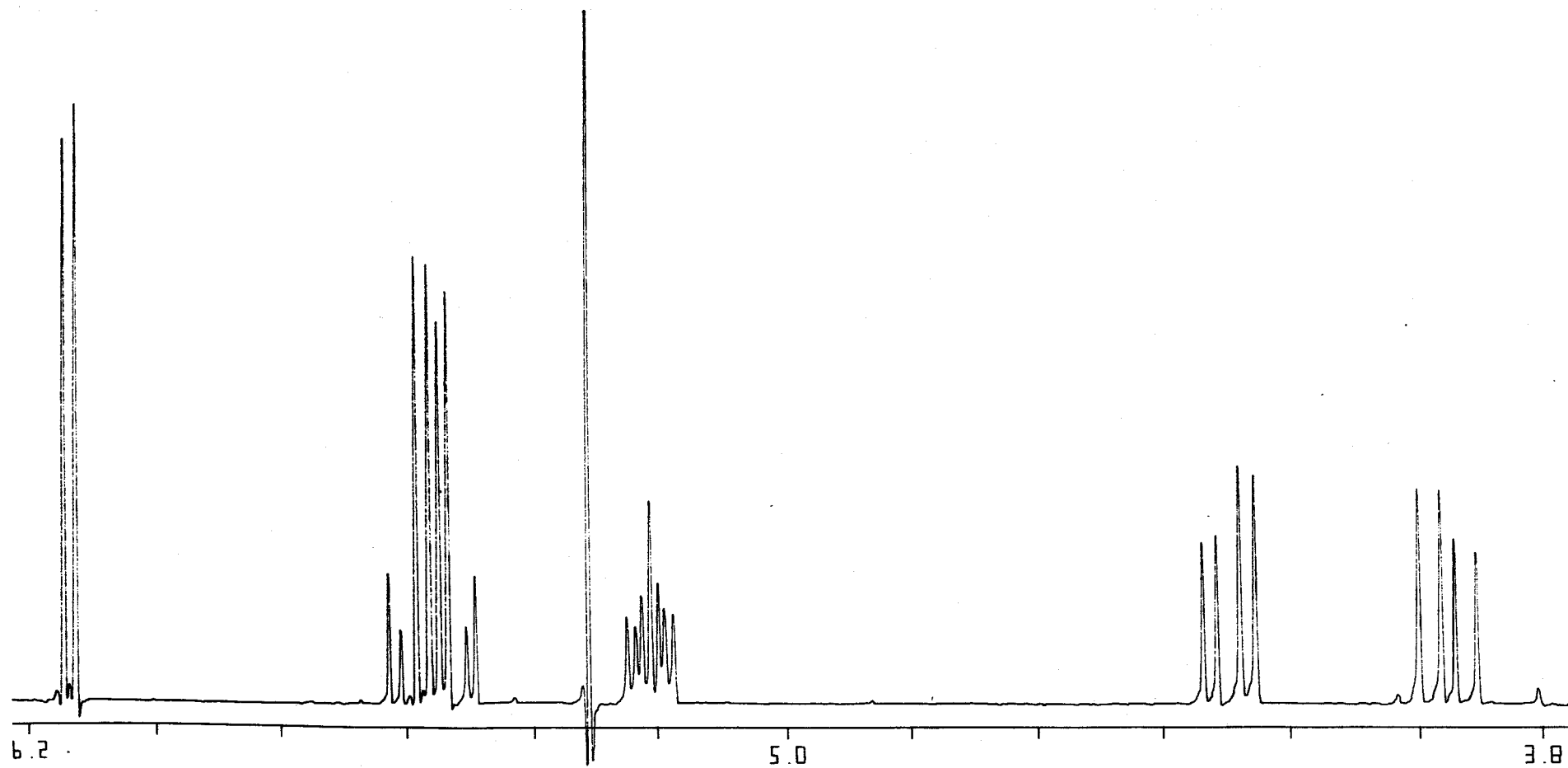


Figura 7: Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) de 20c.



TABLA 6. Desplazamientos químicos ( $\delta$  en p.p.m.) y constantes de acoplamiento ( $J$  en Hz) de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) de los compuestos 20a-c.

Comp.	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-5'	OAc	N-Me	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
20a	6.09d	5.58dd	5.51dd	5.32ddd	4.32dd	3.92dd	2.02s	3.82s	6.22s	7.30-7.50m
	$\underline{J}_{1,2}$ 2.4	$\underline{J}_{2,3}$ 9.6	$\underline{J}_{3,4}$ 1.9	$\underline{J}_{4,5}$ 5.0 $\underline{J}_{4,5'}$ 7.4	$J_{5,5'}$ 11.6		2.03s 2.07s 2.14s (6H)			
20b	6.09d	5.57dd	5.51dd	5.31ddd	4.31dd	3.91dd	2.02s	3.80s	6.18s	2.40s
	$\underline{J}_{1,2}$ 2.4	$\underline{J}_{2,3}$ 9.5	$\underline{J}_{3,4}$ 1.8	$\underline{J}_{4,5}$ 5.0 $\underline{J}_{4,5'}$ 7.4	$\underline{J}_{5,5'}$ 11.6		2.04s 2.07s 2.13s (6H)			7.24s
20c	6.13d	5.59dd	5.52dd	5.31ddd	4.29dd	3.95dd	2.01s	3.68s	2.12s <sup>a)</sup>	2.41s
	$\underline{J}_{1,2}$ 3.8	$\underline{J}_{2,3}$ 8.4	$\underline{J}_{3,4}$ 2.7	$\underline{J}_{4,5}$ 4.8 $\underline{J}_{4,5'}$ 7.2	$\underline{J}_{5,5'}$ 11.8		2.03s 2.04s 2.05s 2.11s			7.15d 7.28s 7.28d $\underline{J}$ 8.2

a) Esta asignación puede estar intercambiada con una de las señales de OAc

una sal interna en solución, que puede estar en equilibrio rápido con la forma de ácido (Figura 8). La Tabla 7 resume los desplazamientos químicos de los compuestos 21a-c y 22a-c.

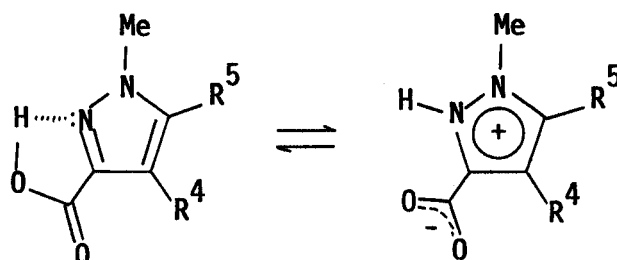


Figura 8

d) Sustituyentes en posición 1:

\*R<sup>1</sup> = H: El protón pirazólico sólo se pudo observar en el espectro del compuesto 19h, como un singulete ancho, a 13.7 ppm. En el caso del compuesto 19i, la señal queda englobada junto con las correspondientes a los protones hidroxílicos de la cadena poliólica.

\*R<sup>1</sup> = Metilo: Los metilos en posición 1 de los compuestos 19a-e, 20a-c, 21a-c y 22a-c originan en sus respectivos espectros un singulete para tres protones que resuenan entre 3.65 y 3.85 ppm para los compuestos de tipo 19 y 20, y a campo algo más bajo, entre 3.83 y 4.00 ppm, para los compuestos tipo 21 y 22, debido al efecto desapantallante del carbonilo en 3.

\*R<sup>1</sup> = Bencilo: En los espectros de 19f,g encontramos singuletes

TABLA 7. Desplazamientos químicos ( $\delta$  en p.p.m.) y constantes de acoplamiento ( $J$  en Hz) de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) de los compuestos 21a-c y 22a-c.

Comp.	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	N-Me	H-4	4-Me	R <sup>5</sup>	CHO	CO <sub>2</sub> H
21a	H	Ph	3.98s	6.84s		7.3-7.5m	9.99s	
21b	H	<u>p</u> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	3.97s	6.81s		2.43s	7.31s	9.98a
21c	Me	<u>p</u> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	3.84s		2.23s	2.44s	7.20d	10.06s
						7.33d		
						$J_{-o,m} 8.2$		
22a	H	Ph	4.00s	6.94s		7.4-7.5m		8.40 <sup>a</sup>
22b	H	<u>p</u> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	3.98s	6.89s		2.42s	7.30s	8.34 <sup>a</sup>
22c	Me	<u>p</u> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	3.83s		2.22s	2.43s	7.19d	7.3 <sup>a</sup>
						7.31d		
						$J_{-o,m} 8.4$		

a) Señal muy ancha

para dos protones a 5.44 y 5.45 ppm, respectivamente, que se asignan a los protones del metileno del grupo bencilo. Además, el multiplete complejo que aparece entre 7.0 y 7.6 ppm se asigna a los protones aromáticos de este sustituyente.

e) Sustituyentes en posición 4:

\*R<sup>4</sup> = Metilo: Los espectros de los compuestos 19c, e, h, 20c, 21c y 22c presentan un singulete para tres protones entre 1.96 y 2.28 ppm, que se asigna al sustituyente metilo en 4.

\*R<sup>4</sup> = H: Los espectros de los compuestos 19a, b, d, f, g, i, 20a, b, 21a, b y 22a, b presentan un singulete agudo entre 6.18 y 6.70 ppm para los compuestos de tipo 19 y 20 y a campo algo más bajo, entre 6.84 y 6.94 ppm, para los de tipo 21 y 22, debido al efecto desapantallante del sustituyente formilo o carboxilo en la posición 3 vecina. Esta señal confirma la presencia del heterociclo y la orientación de la reacción, pues el posible regioisómero tendría este átomo de hidrógeno sobre la posición 5, y los desplazamientos químicos de éstos son, como era de esperar teniendo en cuenta las características electrónicas del pirazol, notablemente mayores<sup>13</sup>.

f) Sustituyentes en posición 5.

\*R<sup>5</sup> = Fenilo: En los espectros de los compuestos 19a, f-i aparece un multiplete complejo entre 7.3 y 7.8 ppm, que se asigna a los protones aromáticos del sustituyente fenilo en 5.

\*R<sup>5</sup> = *p*-Tolilo: Análogamente, los compuestos 19b,c, 20b,c, 21b,c y 22b,c presentan entre 7.1 y 7.5 ppm las señales de los protones bencénicos del sustituyente *p*-tolilo, que dan lugar a dos dobletes acoplados entre sí ( $J = 7.9-8.4$  Hz) en los casos 19b,c, 20c, 21c y 22c, y como singulete en los casos 20b, 21b y 22b. El metilo en posición *para* origina un singulete para tres protones entre 2.36 y 2.44 ppm.

\*R<sup>5</sup> = Metilo: Los protones de los grupos metilo que portan los compuestos 19d,e en la posición 5 resuenan como singuletes a 2.35 y 2.23 ppm, respectivamente.

#### 2.1.3.3. Espectroscopia de <sup>13</sup>C-r.m.n.

Los espectros de <sup>13</sup>C-r.m.n. de los compuestos 19d-i se registraron con desacoplamiento total de protones y fueron interpretados con ayuda de experimentos APT. Las Figuras 9-11 muestran los espectros de los compuestos 19e, 19d y 19f como ejemplos representativos. Los desplazamientos químicos se recogen en la Tabla 8 y su comportamiento sigue las siguientes generalidades:

a) Carbonos del anillo de pirazol: Ordenados de menor a mayor campo aparecen sucesivamente las señales correspondientes a los carbonos C-3, C-5 y C-4 del heterociclo, encontrándose este último notablemente más apantallado que los anteriores, de acuerdo con los datos existentes en la bibliografía<sup>14</sup>. Los intervalos en que resuenan son: 150.2-155.1 ppm para C-3,

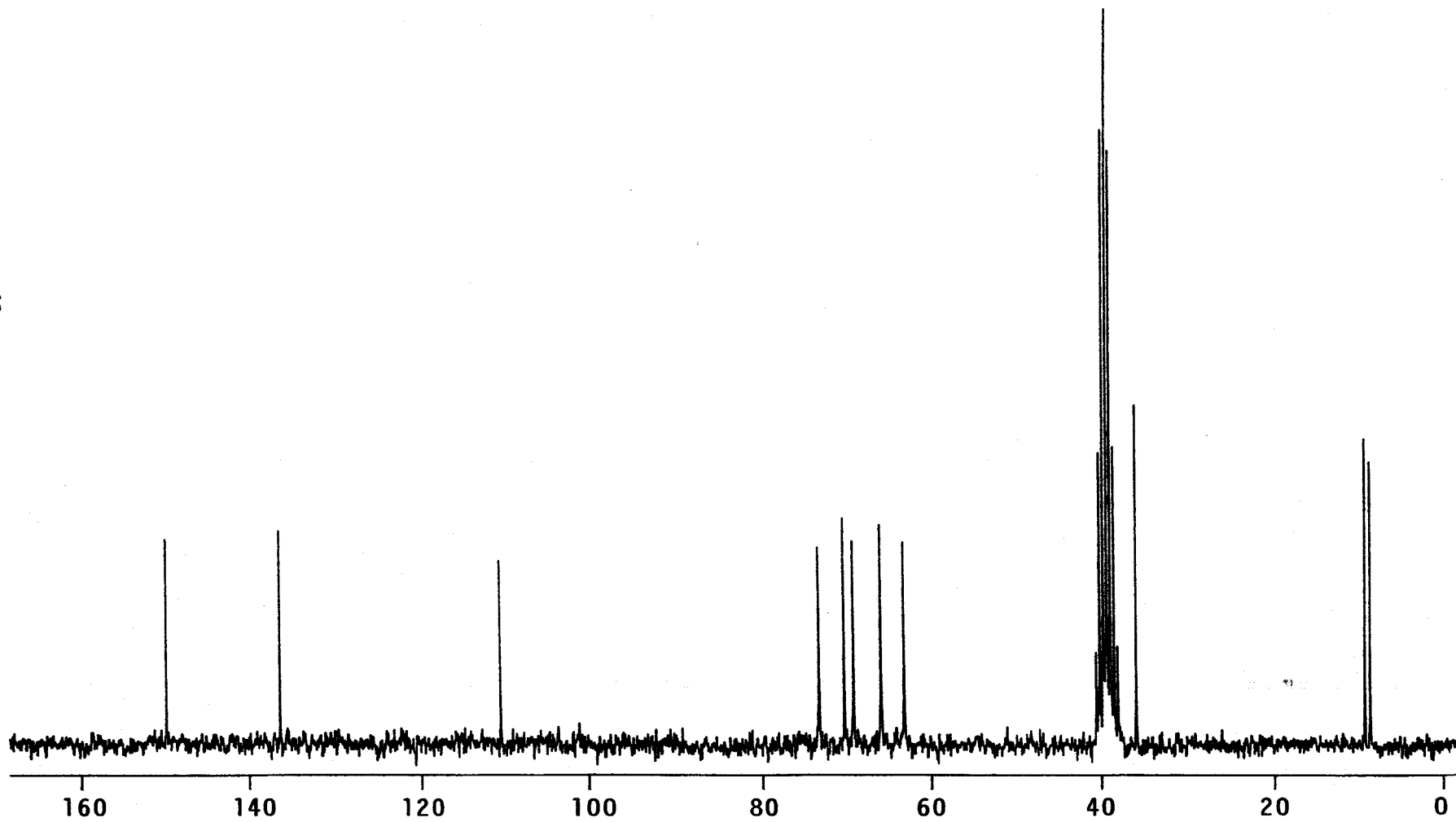


Figura 9: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. (DMSO- $\text{d}_6$ , 50.3 MHz) de 19e.

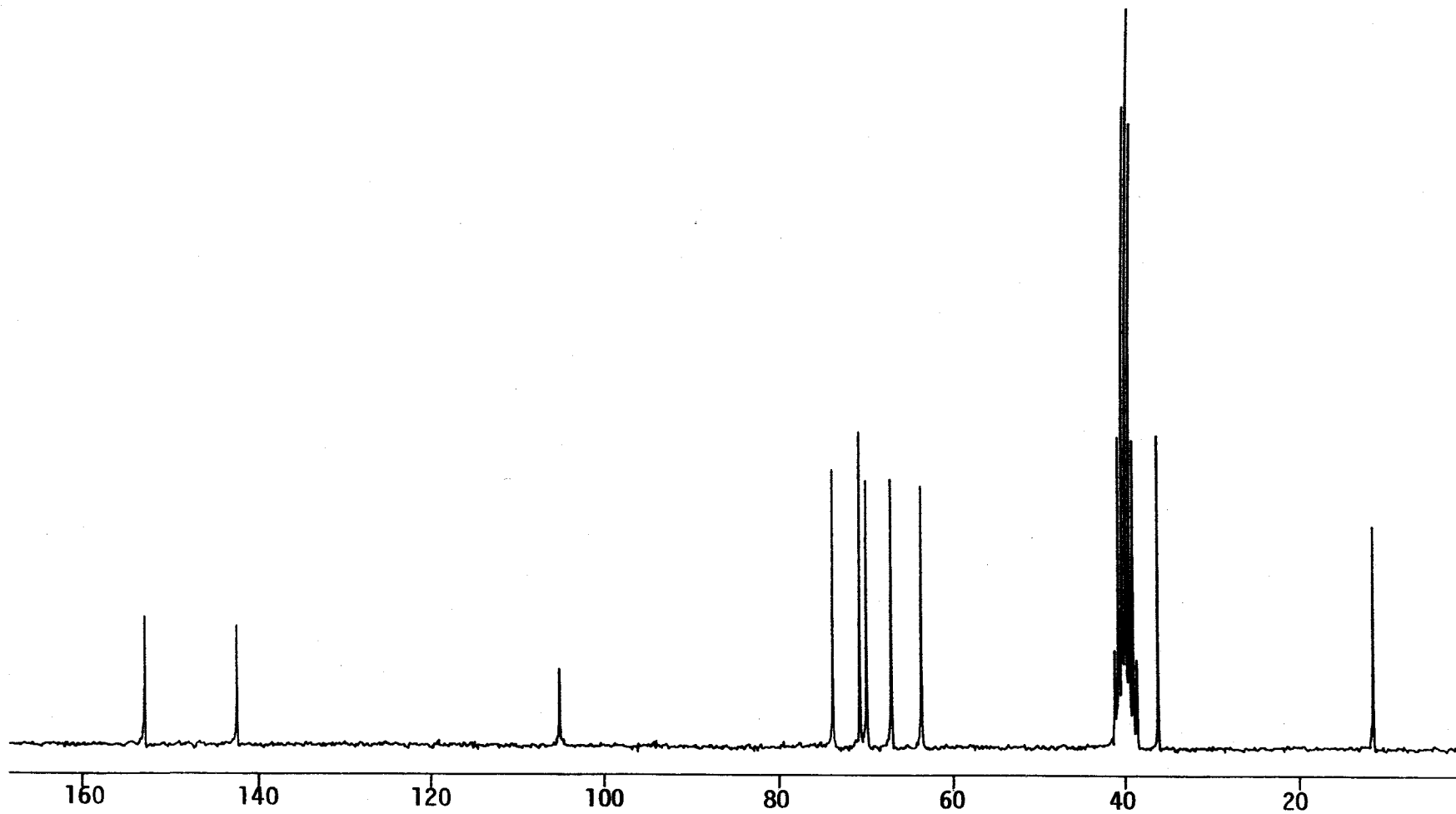


Figura 10: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. (DMSO- $\text{d}_6$ , 50.3 MHz) de 19d.

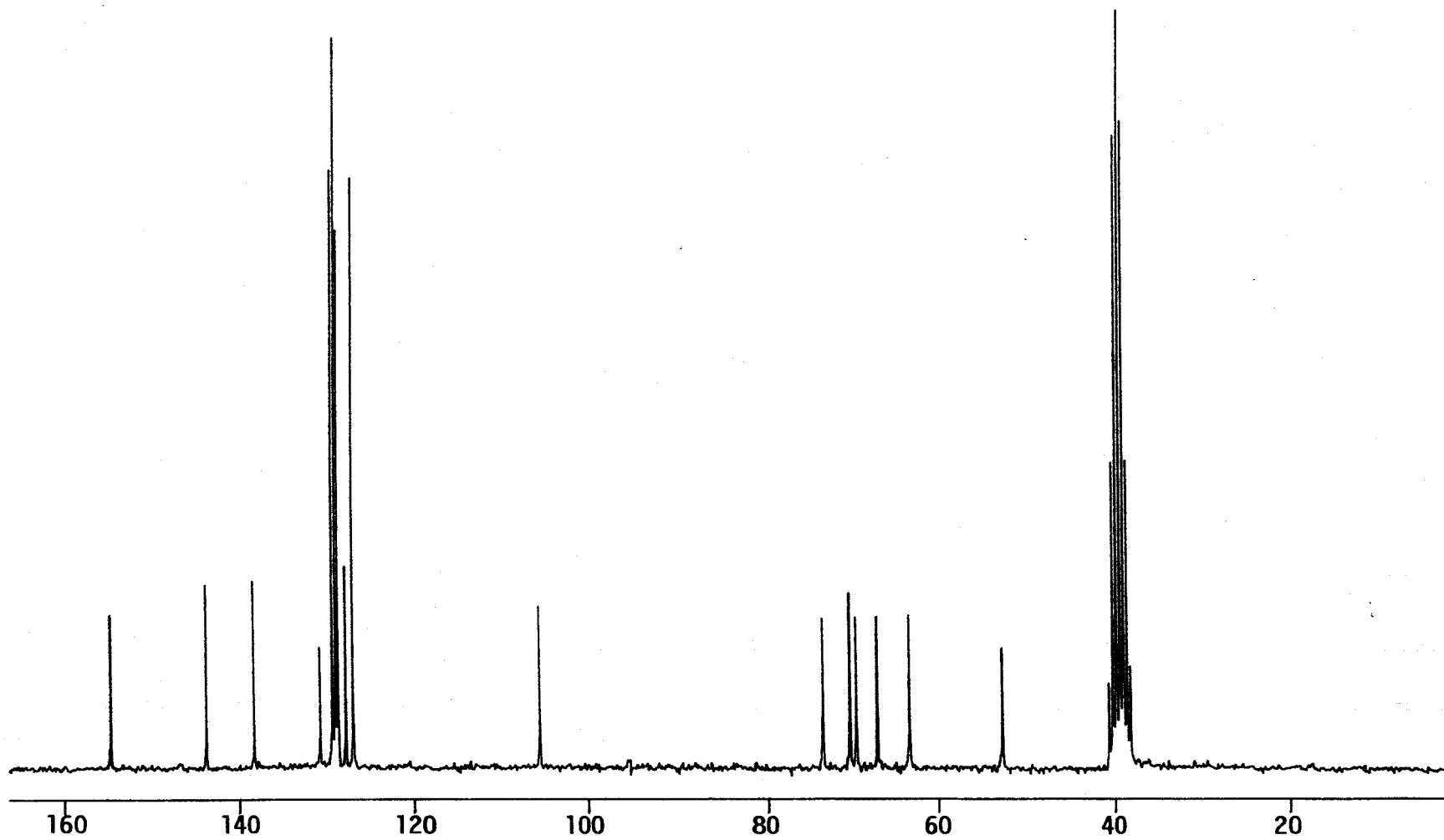


Figura 11: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. (DMSO- $\text{d}_6$ , 50.3 MHz) de 19f.



TABLA 8. Desplazamientos químicos ( $\delta$  en p.p.m.) de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) de los compuestos 19d-i.

43

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	C-3	C-4	C-5	C-1'—C-4'	C-5'	R <sup>1</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>5</sup>	
									<i>i</i>	<i>o,m,p</i> <sup>a)</sup>	<i>i</i>	<i>o,m,p</i> <sup>a)</sup>	<i>i</i>	<i>o,m,p</i> <sup>a)</sup>
19d	Me	H	Me	152.6	105.0	142.1	73.4, 70.5 69.7, 67.0	63.5	35.8			11.3		
19e	Me	Me	Me	150.3	110.9	136.4	73.4, 70.3 69.2, 65.9	63.3	36.1		8.5	9.2		
19f	Bn	H	Ph	155.1	105.6	143.9	73.4, 70.3 69.5, 67.1	63.3	52.7	138.2	128.6 128.9		130.7	126.8 127.7 129.3
19g	Bn	H	Ph	155.1	104.9	144.3	71.9, 71.6 70.0, 68.1	64.1	52.9	138.3	128.7 129.0 129.1		130.8	127.0 127.8 129.4
19h	H	H	Ph	150.2	100.4	147.8	73.1, 70.2 69.5, 66.0	63.3					132.9	127.9 129.2
19i	H	Me	Ph		110.5		71.6, 71.3 69.9, 65.5							-127.2, 128.7-

a) Estas asignaciones pueden estar intercambiadas

136.4-147.8 para C-5 y 100.4-110.9 para C-4. Es de destacar que, para el compuesto 19h, las señales de los carbonos C-3 y C-5 se hacen notablemente más anchas, llegando incluso a ser inobservables en el espectro de 19i. En este último caso se efectuó, además, el espectro a baja temperatura (-20 °C), pero no se observó ninguna modificación. Este hecho ha sido observado con anterioridad<sup>15</sup> y se ha relacionado con la posibilidad de tautomería en el heterociclo.

b) Cadena poliólica: Los carbonos C-1' a C-4' de la cadena de azúcar originan un grupo de cuatro señales que aparecen entre 73.4 y 65.5 ppm, sin que sea posible asignarlas individualmente. El carbono terminal C-5', sin embargo, puede distinguirse fácilmente a la vista de los espectros APT, y es el que resuena a campo más alto, entre 63.3 y 64.1 ppm.

c) Sustituyentes en 1:

\*R<sup>1</sup> = Metilo: Los espectros correspondientes a 19d y 19e presentan una señal característica a 35.8 y 36.1 ppm, respectivamente, que se asigna al metilo sobre el N-1 del heterociclo.

\*R<sup>1</sup> = Bencilo: Los compuestos 19f,g originan en sus respectivos espectros un singulete a aprox. 53 ppm, que asignamos al metileno del grupo bencilo sobre la posición 1. Los carbonos aromáticos *orto*, *meta* y *para* de dicho sustituyente originan un conjunto de señales entre 128 y 129 ppm, no siendo posible distinguirlas entre sí ni de las producidas por el

sustituyente fenilo en 5. El carbono *ipso*, sin embargo, resuena a campo más bajo, a 138.3 y 138.4 ppm, respectivamente. Estas señales se distinguen de las correspondientes a los C-*ipso* del fenilo en 5 por la notable diferencia en el valor de desplazamiento químico<sup>16</sup>.

d) Metilo sobre C-4: Los espectros de los compuestos 19e,h presentan singuletes a 8.5 y 9.7 ppm, respectivamente, que se asignan al sustituyente metilo sobre C-4.

e) Sustituyentes en C-5:

\*R<sup>5</sup>= Metilo: Los espectros de los pirazoles 19d,e presentan singuletes a 11.3 y 9.2 ppm, respectivamente, que se asignan al metilo sobre la posición 5. En el caso 19e, las asignaciones de esta señal y la correspondiente al metilo sobre C-4 pueden intercambiarse dada la proximidad de ambas en el espectro.

\*R<sup>5</sup>= Fenilo: Los carbonos aromáticos del grupo fenilo en 5 de los compuestos 19f-i dan lugar a un conjunto de señales entre 127 y 130 ppm, que se asignan a los carbonos *orto*, *meta* y *para* del anillo. Estas señales no pudieron distinguirse de las correspondientes a estas mismas posiciones en el sustituyente bencilo cuando está presente (19f,g). En cualquier caso, podemos distinguir el carbono *ipso* por ser cuaternario (espectro APT) y resonar a campo más bajo (130.7-132.9 ppm).

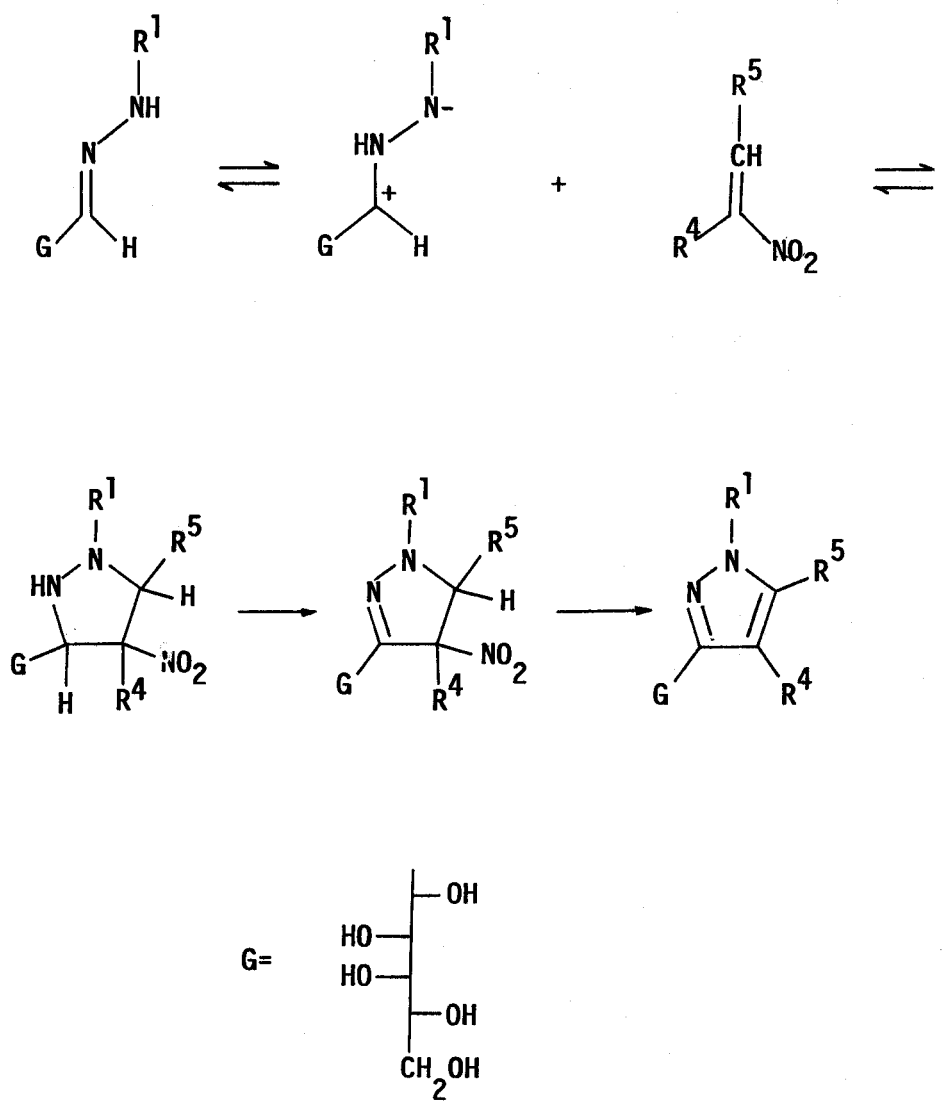
#### 2.1.4. DISCUSION DE RESULTADOS

Para dar cuenta de la pérdida del grupo nitro en el transcurso de la reacción y la formación del anillo de pirazol con la orientación observada se pueden proponer en principio dos mecanismos posibles:

A) Cicloadición 1,3-dipolar, actuando el nitroalqueno como dipolarófilo y una forma tautómera de la hidrazona como dipolo. La reacción transcurriría a través de una nitropirazolidina intermedia que pierde finalmente el grupo nitro como ácido nitroso o equivalente para dar lugar a la aromatización del ciclo (Esquema 10).

B) Adición nucleófila de tipo Michael por parte del nitrógeno amínico de la hidrazona, seguido de un ataque del carbono azometínico al portador del grupo nitro (probablemente en la forma de ácido nitrónico), deficiente en electrones. Simultáneamente se produce la reducción del grupo nitro a dihidroxilamino, que se elimina fácilmente como ácido hiponitroso y agua para dar lugar al pirazol (Esquema 11).

El mecanismo A fué propuesto inicialmente para la reacción entre arilhidrazonas de la D-galactosa y  $\beta$ -nitroestireno<sup>7</sup>, pero posteriormente se descartó por no detectarse ácido nitroso en el medio de reacción mediante el ensayo de Griess-Ilosvay<sup>17</sup>.



Esquema 10



Proponemos, pues, el mecanismo B para la reacción, que explica la regioselectividad observada en todos los casos, así como la notable diferencia de reactividad observada al cambiar el grupo arilo sobre el nitrógeno amínico de la hidrazona por un grupo alquilo (metilo, bencilo). La consecuencia de este cambio es un aumento notable de la nucleofilia del sistema, con lo que la reacción se ve favorecida en sus dos etapas principales: el ataque nucleófilo del propio nitrógeno amínico y el paso de la ciclación por ataque del carbono azometínico, cuya nucleofilia depende asimismo del sustituyente del nitrógeno amínico en virtud de la deslocalización del sistema.

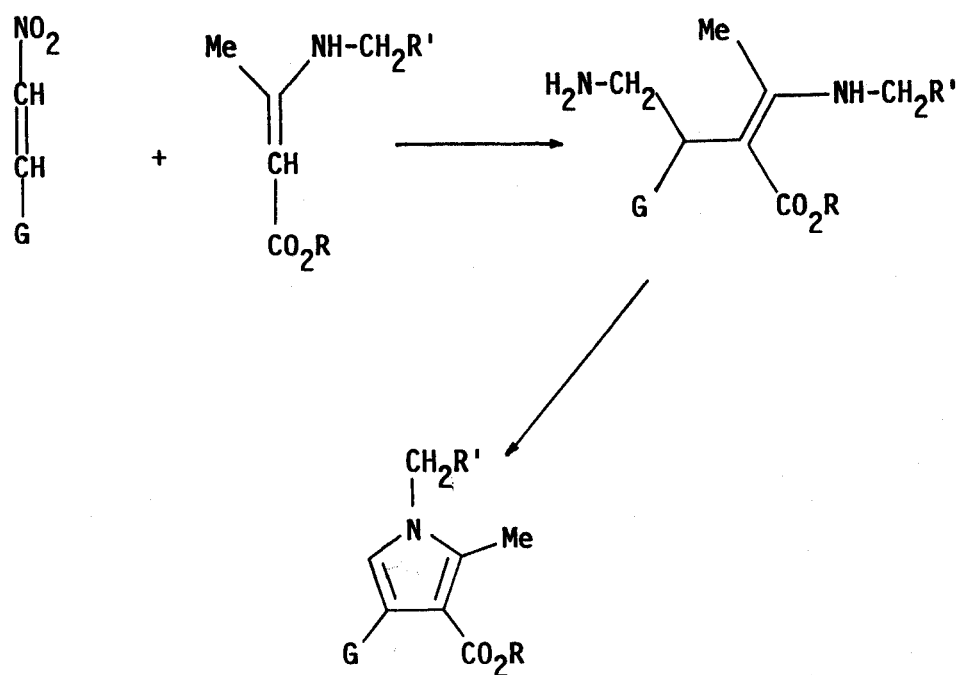
2.2. REACCIONES ENTRE EL 3,4,5,6,7-D-GALACTO-  
PENTA-O-ACETIL-1,2-DIDESOXI-1-NITROHEPT-  
1-ENITOL E HIDRAZONAS DE ALDEHIDOS.



### 2.2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

Un aspecto destacable de la química de las nitroolefinas, que ilustra su versatilidad sintética, es la facilidad con que estos compuestos sufren reacciones de adición de tipo nucleófilo. Los aductos tipo Michael así formados pueden ser intermedios útiles si poseen funciones que permitan su ciclación para originar C-(alditol-1-il) y C-glicosil derivados de heterociclos.

En este contexto, Gómez-Sánchez y col. han descrito<sup>18</sup> un método fácil para la obtención de derivados de 3-(pentaacetoxipentil)pirroles mediante una reacción de



R= Me, Et

R'= Ph, 3,4-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-(OMe)<sub>2</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

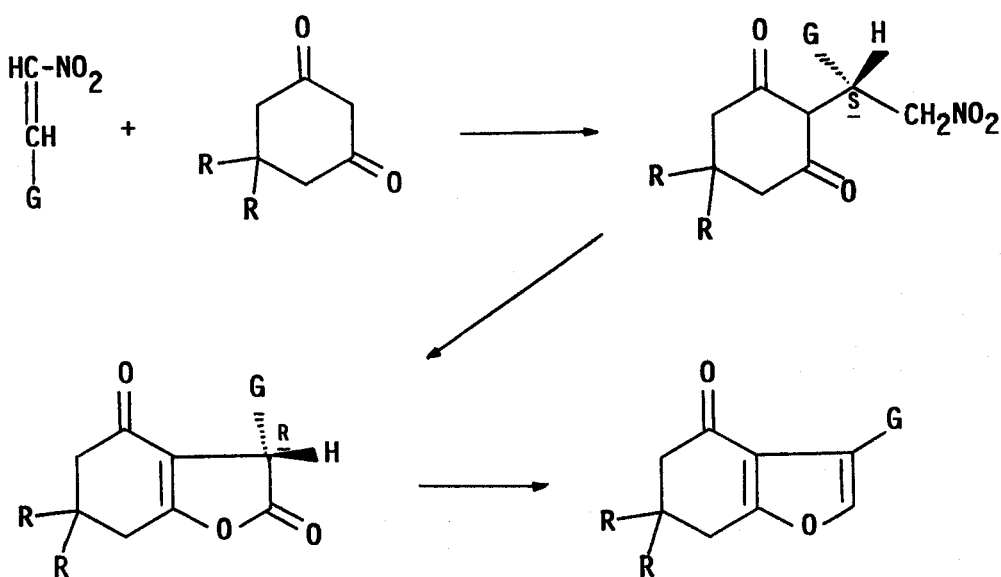
G= D-galacto- (gluco)-pentaacetoxipentilo

Esquema 12

adición tipo Michael de ésteres 3-aminocrotónicos a pentaacetoxi-1-nitrohept-1-enos y posterior ciclación de los aductos intermedios (Esquema 12)

Estos mismos autores han descrito otros ejemplos de reacciones anormales de Michael entre nitroolefinas de azúcares de cadena abierta con compuestos 1,3-dicarbonílicos, que conducen a compuestos heterocíclicos de diverso tipo.

Así, por reacción con ciclohexano-1,3-dionas se obtienen C-(alditol-1-il)benzofuranonaoximas<sup>19</sup> a través de los correspondientes aductos de Michael. Estos compuestos han sido transformados en los derivados de 3-(alditol-1-il)indolonas<sup>20</sup> (Esquema 13).



R=H, Me

G=D-galacto- (gluco)pentaacetoxipentil

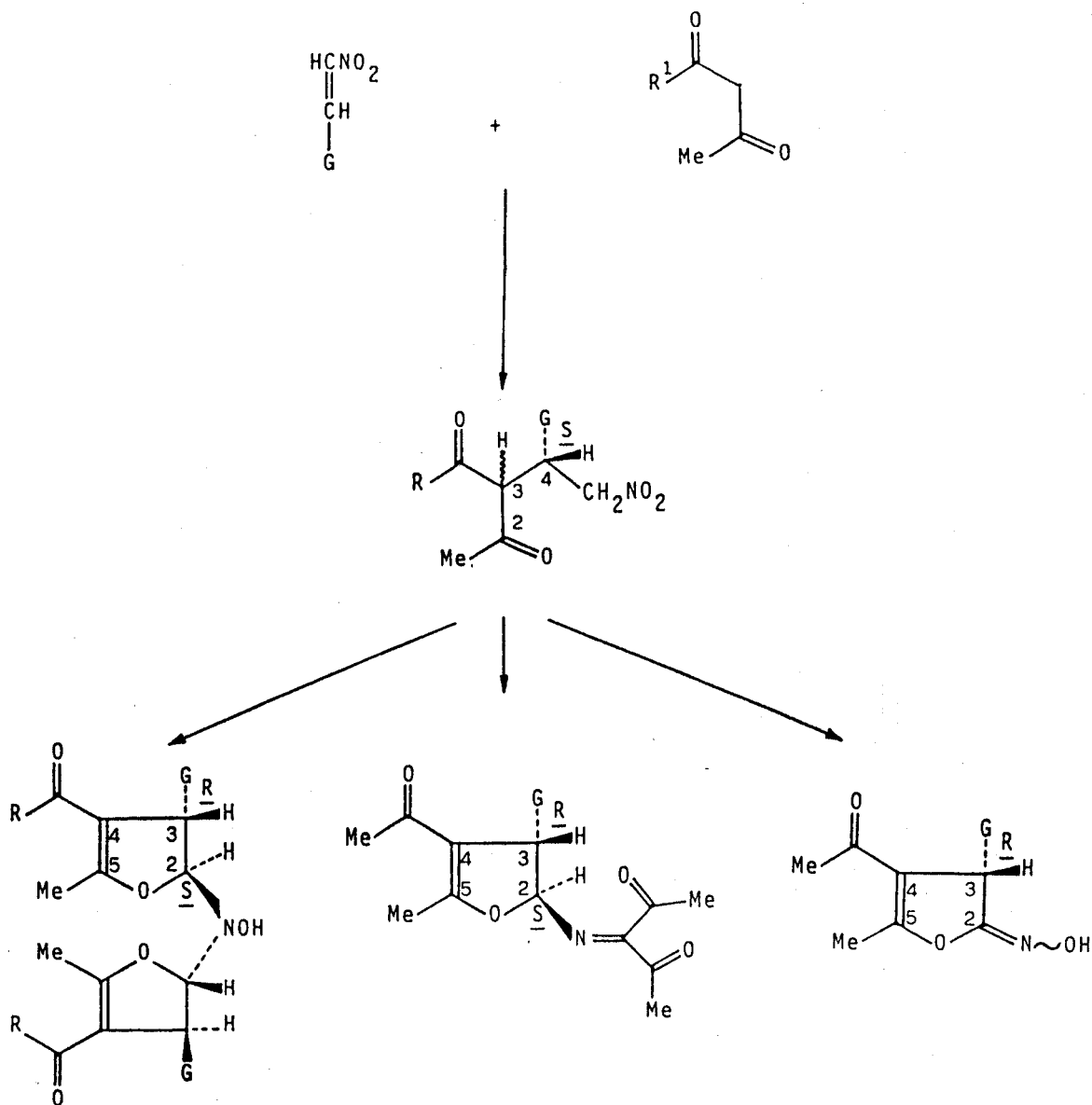
Esquema 13

Por otra parte, en la reacción de estas mismas nitroolefinas con compuestos 1,3-dicarbonílicos acíclicos se obtienen diversos compuestos heterocíclicos<sup>21</sup>, siempre a través de los aductos de Michael, inestables en las condiciones de reacción (Esquema 14).

Los resultados de estos trabajos indican que las adiciones de diferentes nucleófilos a derivados de azúcares que contienen un grupo 2-nitrovinilo terminal son estereoselectivas<sup>19,21,22</sup>, en grado dependiente del volumen y naturaleza del nucleófilo y de la configuración del azúcar (la estereoselectividad es más marcada en la serie *D-galacto* que en la *D-gluco*)<sup>18</sup>. En todos los casos los estereoisómeros predominantes son los esperados según la regla de Cram<sup>23</sup>.

Otro aspecto importante de la química de las nitroolefinas de azúcares es su potencialidad como aceptores (o dipolarófilos) en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares. Así, Baer y col.<sup>24</sup> han estudiado las reacciones entre nitroolefinas de azúcar con grupo nitrovinilo terminal y diazometano, obteniendo 3-nitropirazolin-4-sustituídas con rendimientos moderados (Esquema 15).

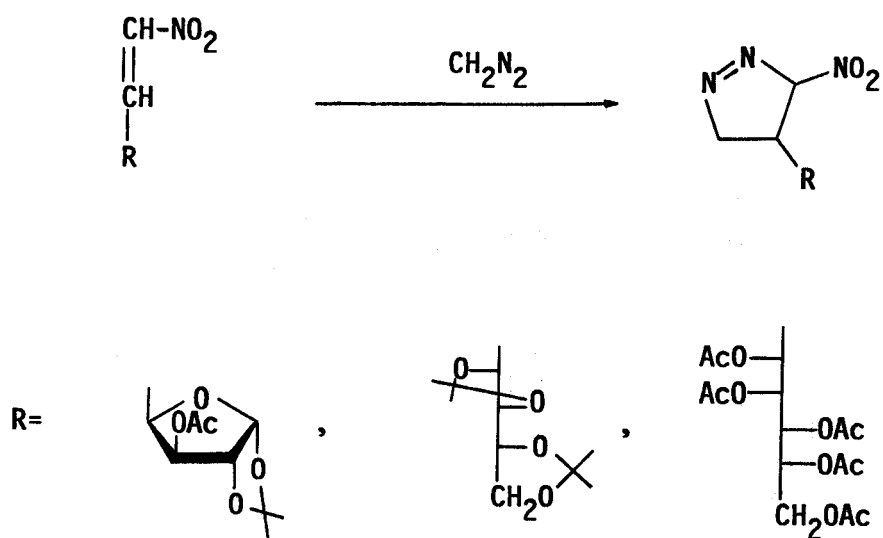
En este mismo contexto, Galbis y col.<sup>25</sup> han estudiado la cicloadición de diazocompuestos a nitroolefinas derivadas de azúcares. Las reacciones de éstas con diazometano, diazoetano y diazoacetato de etilo resultan ser altamente regioselectivas, originando 3-nitro-1-pirazolin-4-sustituídas que en medio ácido ciclan con pérdida del grupo nitro para dar lugar a los correspondientes pirazoles (Esquema 16).



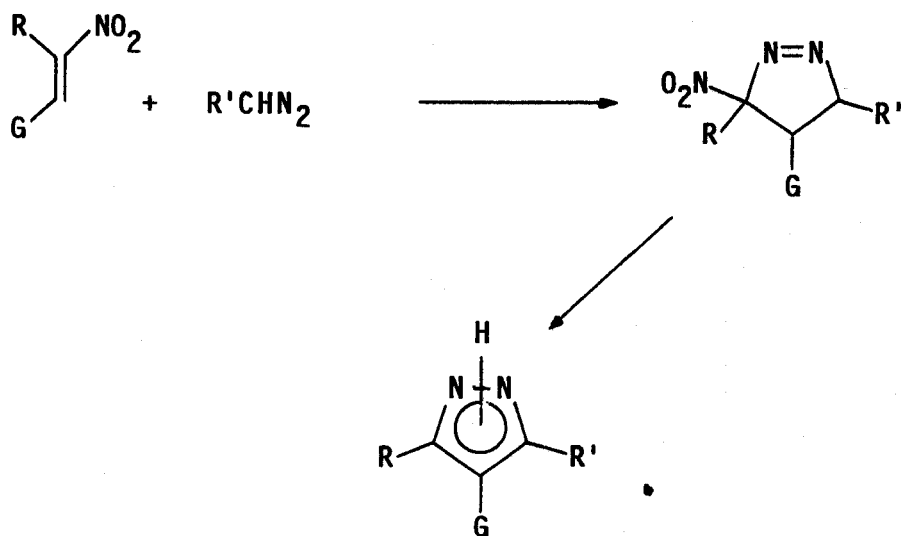
R= Me, OMe

G= D-(galacto)- (gluco)-pentaacetoxipentilo

Esquema 14



Esquema 15



$\text{G} = \text{D-galacto- (mano)pentaacetoxipentil}$

$\text{R} = \text{H, Me, Br}$

$\text{R}' = \text{H, Me, CO}_2\text{Et}$

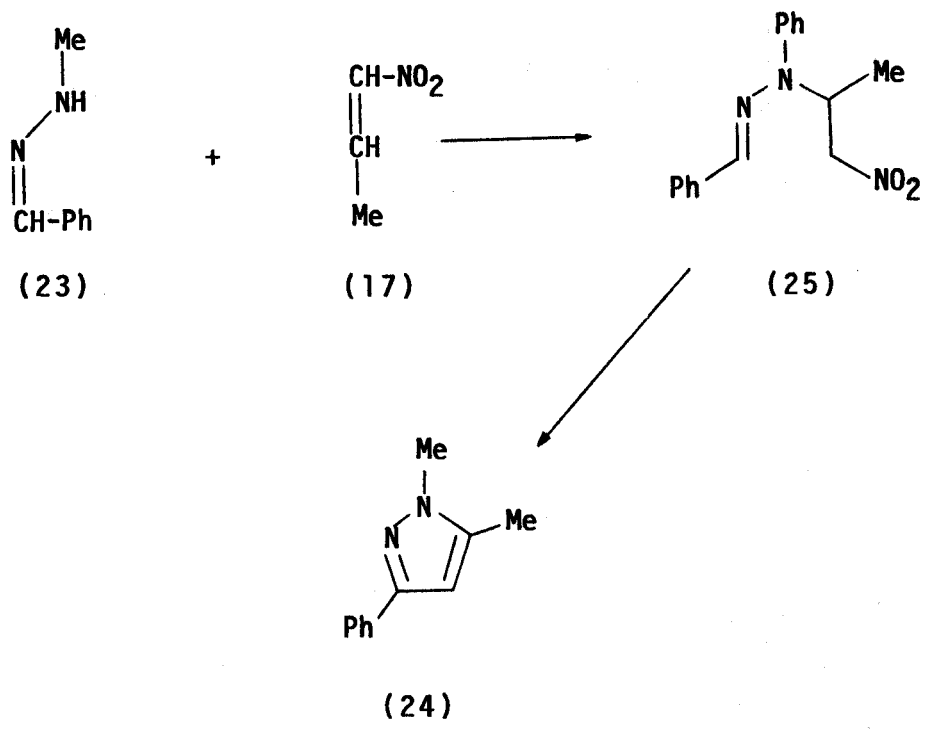
Esquema 16

Por otra parte, la presencia de la cadena de azúcar unida a uno de los carbonos olefínicos hace que la reacción sea altamente estereoselectiva, aislándose en cada caso un solo estereoisómero.

## 2.2.2. NUEVAS EXPERIENCIAS.

### 2.2.2.1. Reacción entre benzaldehído metilhidrazona (23a) y 1-nitropropeno (17).

Para comprobar si el comportamiento observado por Snider y col.<sup>11</sup> en la adición de fenilhidrazonas de aldehídos sencillos a nitroalquenos es el mismo cuando se utilizan metilhidrazonas análogas y con la intención de aislar algún intermedio de reacción que permitiera extraer conclusiones mecanísticas, se hizo reaccionar la metilhidrazona 23a con el nitroalqueno 17, en metanol a temperatura ambiente. La reacción dio lugar al pirazol 24, carente de grupo nitro, como producto final. No obstante, el control cromatográfico en capa fina (éter etílico-hexano 1:1) permitió detectar un intermedio a  $R_f$  superior al del producto final, que se aisló por cromatografía en columna y se caracterizó como benzaldehído *N*-metil,*N*-(1-nitroprop-2-il)hidrazona (25). Este producto evoluciona en las condiciones de reacción para dar lugar al correspondiente pirazol (24) (Esquema 17). Es decir, el mecanismo es análogo al propuesto por Snider y col.<sup>11</sup> en el caso del  $\beta$ -nitroestireno: adición tipo Michael seguida de ciclación, pero posteriormente, quizás debido a las diferentes condiciones de reacción, no hay oxidación al aire, sino pérdida formal de ácido nitroso.



Esquema 17



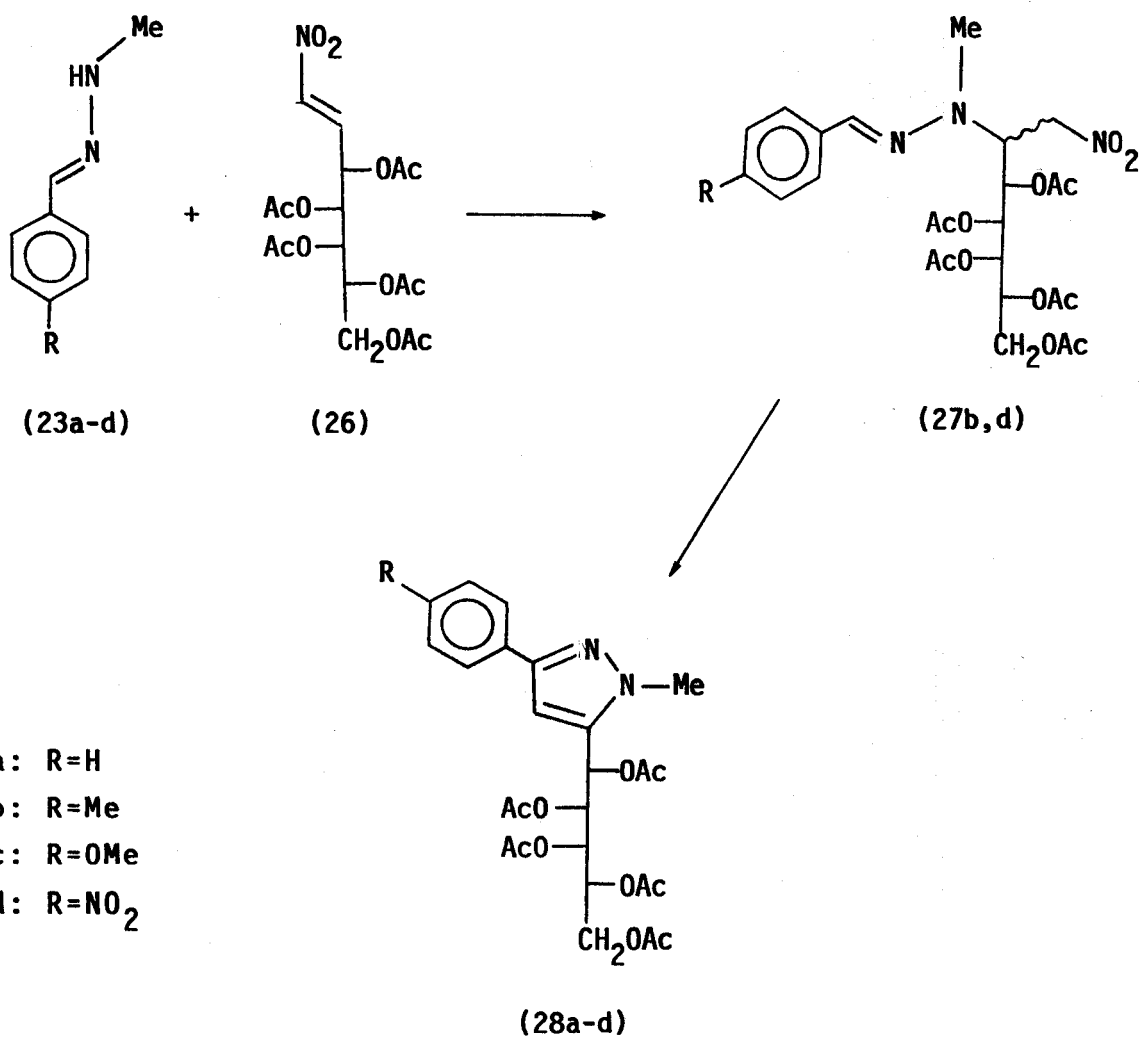
2.2.2.2. Reacciones entre hidrazonas de aldehídos sencillos y 3,4,5,6,7-*D*-galacto-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-hept-1-enitol (26).

A la vista de los resultados expuestos en la parte 2.1. de esta Memoria y con la intención de obtener una serie de *C*-nucleósidos acíclicos que contengan el resto de azúcar sobre la posición 5 del heterociclo, en lugar de la 3, se efectuó la reacción invirtiendo la funcionalidad de los reactivos. Para ello se han hecho reaccionar diversas hidrazonas de aldehídos sencillos con el 3,4,5,6,7-*D*-galacto-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-hept-1-enitol 26. Esta modalidad de la reacción permite asimismo estudiar los efectos que sobre la reacción ejercen los cambios en la naturaleza de dichas hidrazonas, en función de la cual dividiremos este apartado.

A: Metilhidrazonas de aldehídos aromáticos.

En primer lugar se han hecho reaccionar una serie de metilhidrazonas de benzaldehídos diversamente sustituidos en *para* (23a-d) con la nitroolefina (26) (Esquema 18).

Las reacciones se llevaron a cabo en disolución metanólica a reflujo, y su seguimiento se efectuó por cromatografía en capa fina, utilizándose mezclas de éter etílico y hexano en diversa proporción como eluyentes. Los tiempos de reacción variaron entre 5 y 24 horas dependiendo de la hidrazona utilizada, y el empleo de catalizadores básicos no proporcionó ventaja alguna, siendo por otra parte su efecto desfavorable por acelerar la ya de por sí rápida



Esquema 18

descomposición de las hidrazonas.

En los casos R= H, OMe, se obtuvieron los 3-aryl-1-metil-5-D-galacto-pentaacetoxipentilpirazoles (28a,c) como único producto de reacción, mientras que cuando R= Me, además del correspondiente (28b), se consiguió aislar una pequeña cantidad (7%) de un producto que se caracterizó como la 4-metilbenzaldehído N-metil,N-(1-nitro-3,4,5,6,7-D-galacto-

pentaacetoxihept-2-il)hidrazona (27b), de la que se obtiene un único diastereoisómero, si bien la configuración del nuevo centro C-2 no ha podido ser establecida.

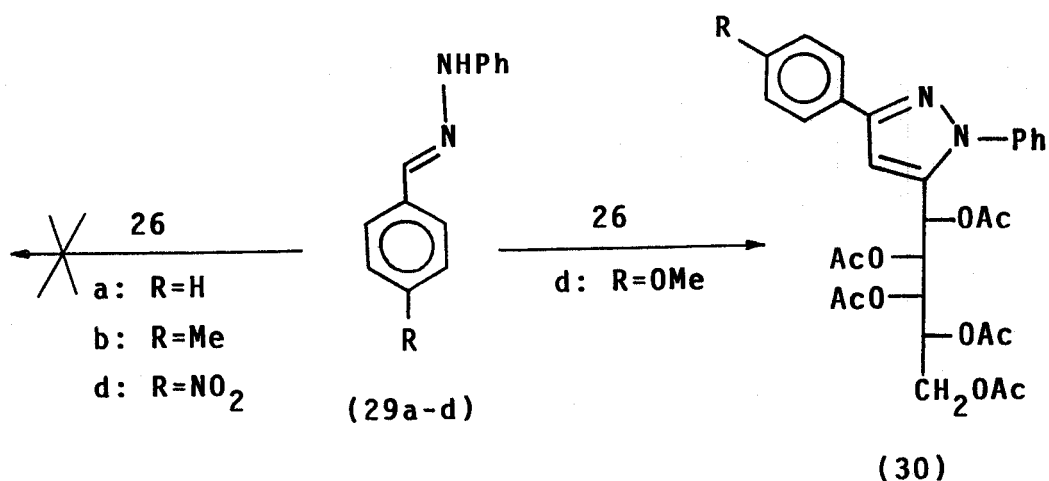
Su carácter de intermedio en la reacción se comprobó porque, en las condiciones de reacción, el producto evolucionó hacia el correspondiente pirazol (28b). Por otra parte se observó que la transformación estaba catalizada por ácidos, pero no así la reacción global, de lo cual se deduce inmediatamente que dicha transformación no es el paso determinante de la velocidad de la reacción.

Finalmente, cuando  $R=NO_2$  se aisló de la reacción un agregado cristalino que se caracterizó como una mezcla del pirazol (28d) y la 4-nitrobenzaldehído *N*-metil,*N*-(1-nitro-3,4,5,6,7-*D*-galacto-pentaacetoxihept-2-il)hidrazona (27d) en relación 1:1. El compuesto (28d) puro se obtuvo mediante un proceso de desacetilación-reacetilación, durante el cual se completa la transformación del intermedio (o su desacetilado correspondiente) en el pirazol.

#### B: Fenilhidrazonas de aldehídos aromáticos.

En segundo lugar se estudiaron las reacciones entre el mismo nitroalqueno y las fenilhidrazonas de aldehídos aromáticos (29a-d), que se mostraron notablemente menos reactivas, y dieron lugar a mezclas complejas de descomposición de las hidrazonas de partida y otros productos no identificados. Únicamente se obtuvo el pirazol deseado (30) cuando se utilizó la hidrazona más rica en electrones

(29c), que contiene un grupo donador de electrones conjugado a través del anillo bencénico con los centros reactivos de la molécula y por tanto activante para una reacción de adición nucleofílica (Esquema 19).



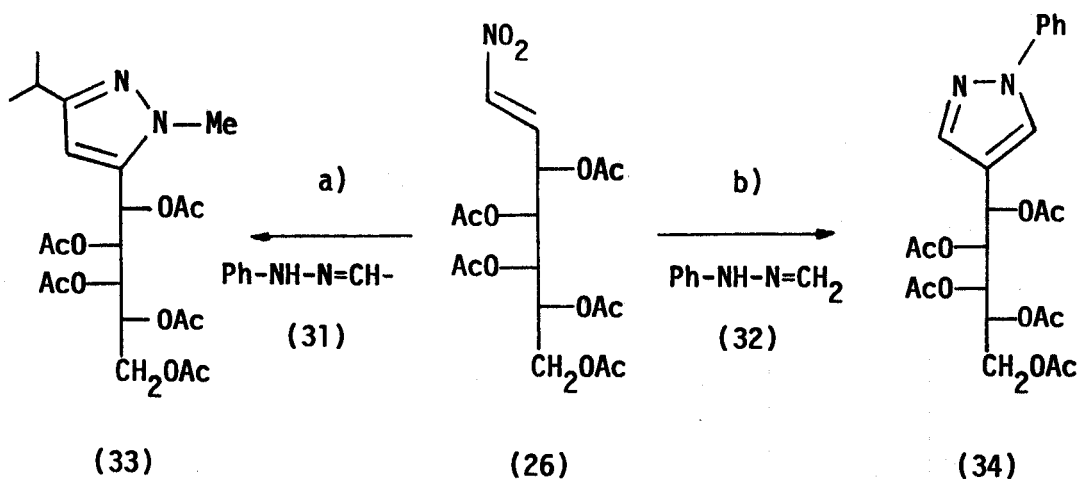
Esquema 19

### C: Fenilhidrazonas de aldehídos alifáticos.

A continuación se ensayaron las reacciones entre el mismo nitroalqueno (26) y fenilhidrazonas de aldehídos alifáticos, con el objeto de estudiar las modificaciones que el enriquecimiento de densidad electrónica en el sistema, derivado del cambio aril-alquil, produce en la reactividad.

Debido a la inestabilidad que las hidrazonas de los aldehídos alifáticos más sencillos exhiben, fueron preparadas *in situ*, añadiendo el correspondiente aldehído sobre una disolución de fenilhidrazona en acetato de *n*-butilo. Así, se hicieron reaccionar las fenilhidrazonas del isobutiraldehído (31) y formaldehído (32) con diferentes resultados: La primera

dio lugar al pirazol de orientación "normal" (33) con rendimiento moderado, de acuerdo con lo esperado (Esquema 20a).



Esquema 20

Sin embargo, la reacción con la fenilhidrazona del formaldehído condujo también a un pirazol (34), pero en esta ocasión con la orientación invertida, es decir, con la cadena pentaacetoxílica en posición 4 y no en la 5 como habitualmente (Esquema 20b).

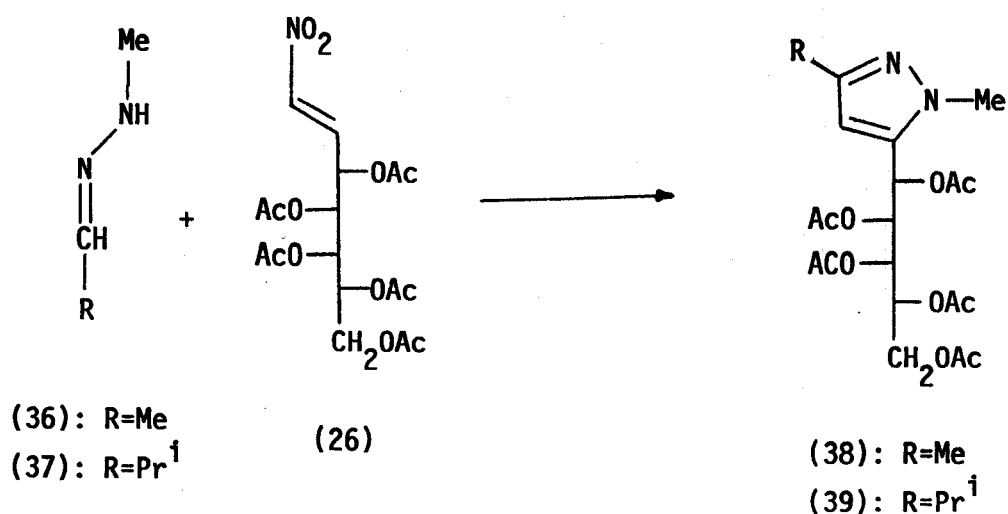
Se ha ensayado, además, la reacción entre la nitroolefina (26) y la 2,4-dinitrofenilhidrazona del isobutiraldehído (35), que no dio lugar a producto alguno de reacción.

D: Metilhidrazonas de aldehídos alifáticos.

Finalmente, las metilhidrazonas de aldehídos alifáticos como acetaldehído (36) e isobutiraldehído (37) se comportaron

como las más reactivas frente al nitroalqueno (26), de acuerdo con lo esperado por ser las de mayor densidad electrónica, junto con la activada (23c).

Al igual que en el caso de las fenilhidrazonas (31) y (32), su precaria estabilidad obligó a efectuar sus síntesis *in situ*, añadiendo el correspondiente aldehído sobre una disolución de metilhidrazina en acetato de *n*-butilo. La adición posterior de (26) dio lugar a los pirazoles (38) y (39) (Esquema 21).



Esquema 21

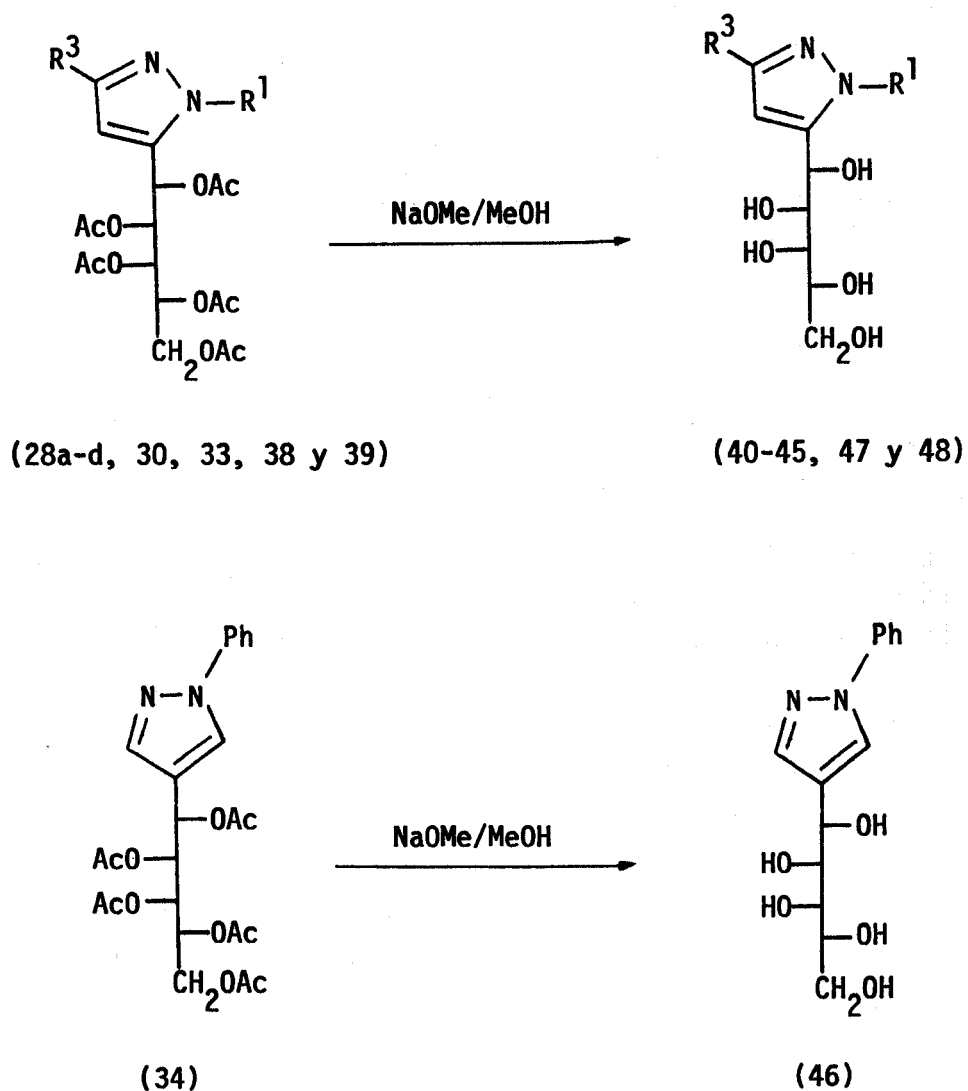
Los rendimientos, puntos de fusión, poderes rotatorios y máximos de absorción en el ultravioleta de los nuevos pentaacetoxipentilpirazoles (28a-d, 30, 33, 34, 38, 39) sintetizados se recogen en la Tabla 9.

TABLA 9. Constantes físicas y rendimientos de los compuestos 28a-d, 30, 33, 34, 38 y 39.

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	Rto. (%)	P.f. (°C)	[α] <sub>0</sub> <sup>25</sup> (c1, CHCl <sub>3</sub> )	λ <sub>máx</sub> <sup>MeOH</sup> (nm)	ε (Lmol <sup>-1</sup> )
28a	Me	Ph	64	109-110	+68.6 <sup>0</sup>	252	7800
28b	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	68	92-93	+72.4 <sup>0</sup>	256	11900
28c	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	81	119-120	+74.0 <sup>0</sup>	262	21600
28d	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub>	81 <sup>a</sup>	92-94	+76.1 <sup>0</sup>	317	14400
30	Ph	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	37	99-101	+16.2 <sup>0</sup>	270	13600
33	Ph	Pr <sup>i</sup>	42	104-105	+12.2 <sup>0</sup>	239	8800
34	Ph	H	45	154-155	+49.7 <sup>0</sup>	245	14200
38	Me	Me	70	132-133	+51.6 <sup>0</sup>	224	3300
39	Me	Pr <sup>i</sup>	75	77-78	+48.5 <sup>0</sup>	222	5400

### 2.2.2.3. Reacciones de desacetilación.

Por tratamiento de los pentaacetatos (28a-d, 30, 33, 34, 38 y 39) con metóxido de sodio en metanol y posterior neutralización con resina ácida IRA 120(H<sup>+</sup>) se obtuvieron los correspondientes pentahidroxipentilpirazoles (40-48) (Esquema 22).



Esquema 22



Los rendimientos, puntos de fusión y poderes rotatorios de los derivados desacetilados (40-48) se resumen en la Tabla 10.

Las estructuras de los nuevos productos sintetizados (40-48) se determinaron sobre la base de sus análisis elementales, que se recogen asimismo en la Tabla 10, y sus propiedades espectroscópicas, cuya interpretación se discute en el siguiente Apartado.

TABLA 10. Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de los compuestos 40-48.

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	Rto. (%)	P.f. (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> (c1,Py)	Análisis elemental					
						Calculado			Observado		
						C	H	N	C	H	N
40	Me	Ph	92	150-152	+17.8 <sup>o</sup>	58.43	6.54	9.09	58.32	6.48	8.99
41	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	87	165-167	+14.7 <sup>o</sup>	59.61	6.88	8.69	59.55	6.91	8.50
42	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	95	141-142	+13.8 <sup>o</sup>	56.80	6.55	8.28	56.59	6.52	8.22
43	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub>	40	243-244	+13.6 <sup>o</sup>	50.99	5.42	11.89	50.81	5.46	11.81
44	Ph	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	95	155-156	-12.1 <sup>o</sup>	62.99	6.04	7.00	62.96	6.00	6.97
45	Ph	Pr <sup>i</sup>	80	159-160	-1.1 <sup>o</sup>	60.70	7.19	8.33	60.81	7.23	8.30
46	ph	H	98	166-168	+11.4 <sup>o</sup>	57.13	6.16	9.52	57.02	6.16	9.45
47	Me	Me	93	149-150	+4.2 <sup>o</sup>	48.77	7.37	11.38	48.90	7.35	11.32
48	Me	Pr <sup>i</sup>	89	145-146	+8.5 <sup>o</sup>	52.54	8.08	10.21	52.28	8.15	10.23

## 2.2.3. DISCUSION DE ESTRUCTURAS

### 2.2.3.1. *N*-Metil,*N*-(1-nitroprop-2-il)hidrazona (25).

La estructura del aducto 25 es acorde con el análisis elemental efectuado (Parte Experimental) y sus propiedades espectrales, cuyas características más importantes son:

A) Espectro de infrarrojos: destaca una banda muy intensa a  $1550\text{ cm}^{-1}$  que se asigna a la tensión asimétrica del grupo nitro alifático y otra de intensidad media a  $1570\text{ cm}^{-1}$  que se puede asignar a la tensión del doble enlace C=N.

B) Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. (Figura 12): en la zona baja del espectro encontramos en primer lugar un multiplete para 6 protones entre 7.2 y 7.6 ppm, que asignamos al sustituyente fenilo y el protón del grupo azometino. A continuación resuenan dos dobles dobletes a 4.95 y 4.39 ppm, que se asignan a los protones diastereotópicos del grupo nitrometilo H-1 y H-1', acoplados entre sí ( $J_{1,1'} = 12.4\text{ Hz}$ ), y cada uno de ellos con H-2 ( $J_{1,2} = 8.5\text{ Hz}$ ,  $J_{1',2} = 5.4\text{ Hz}$ ), que a su vez resuena como multiplete complejo a 4.12 ppm, acoplado ( $J_{2,3} = 6.7\text{ Hz}$ ) con los protones del metilo-3, que originan el correspondiente doblete a 1.23 ppm. El singulete a 2.89 ppm se asigna al *N*-metilo.

C) Espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n.: en primer lugar aparece a campo bajo una señal a 136.5 ppm que se asigna al C-*ipso* del fenilo.

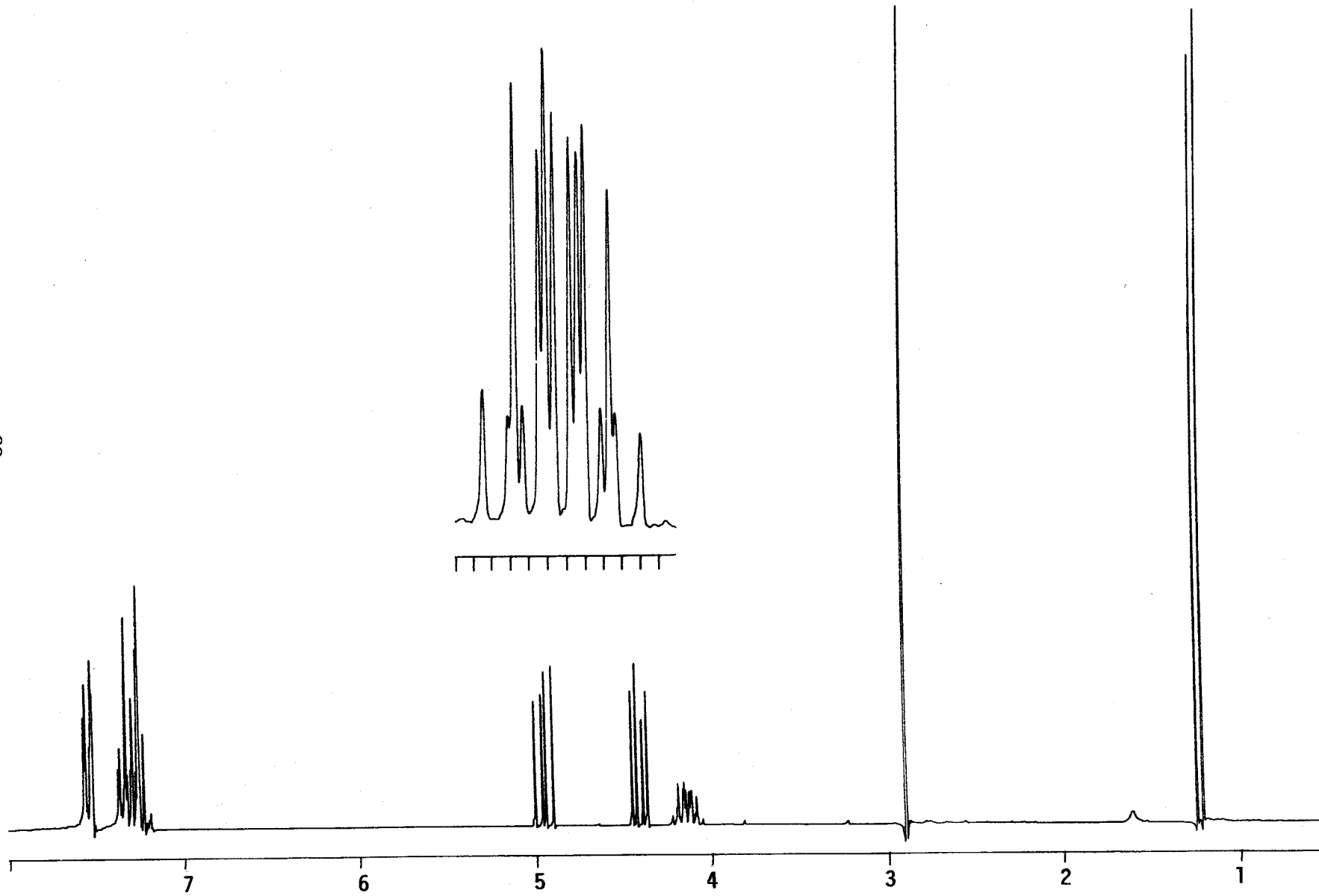


Figura 12: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) de 25.

La correspondiente al carbono del grupo hidrazono (133.4 ppm) se distingue gracias al experimento APT. Las señales a 128.3 y 125.6 ppm se asignan a los carbonos *orto* y *meta*, mientras la que resuena a 127.5 ppm es atribuida al C-*para*. Los carbonos C-1, C-2 y C-3 del sustituyente 1-nitro-2-propilo aparecen a 78.3, 60.3 y 14.8 ppm, respectivamente, mientras que el N-metilo lo hace a 36.6 ppm. Los datos espectrales se recogen en la Parte Experimental.

#### 2.2.3.2. Pentaacetoxipentilpirazoles (28a-d, 30, 33, 34, 38 y 39).

Las estructuras de los nuevos 5-D-*galacto*-pentaacetoxipentilpirazoles (28a-d, 30, 33, 38 y 39) y el compuesto de orientación anómala (34) fueron determinadas sobre la base de sus análisis elementales, que se recogen en la Parte Experimental, y sus propiedades espectroscópicas, que se analizarán dentro de este apartado. Además se dispone de datos de difracción de Rayos X de los compuestos 28a y 34, quedando así sus estructuras inequívocamente determinadas. Las Figuras 13-16 representan los diagramas de difracción y las proyecciones de Newman de los enlaces entre los carbonos C-2 a C-5 de la cadena.

#### A) Espectrometría de Masas.

En la Tabla 11 se recogen los picos correspondientes a las fragmentaciones más frecuentes observadas para este tipo de compuestos, que suceden fundamentalmente sobre la cadena

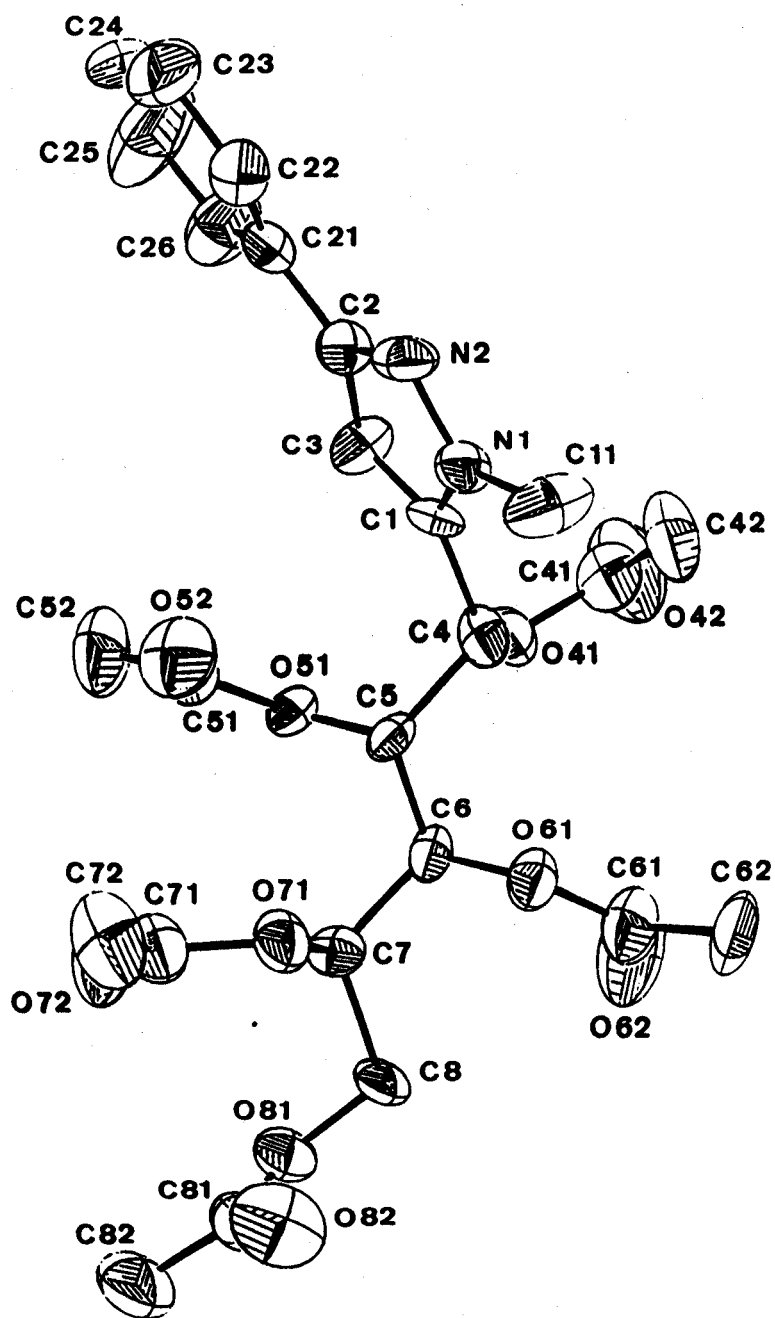


Figura 13: Diagrama de difracción de RX de 28a.

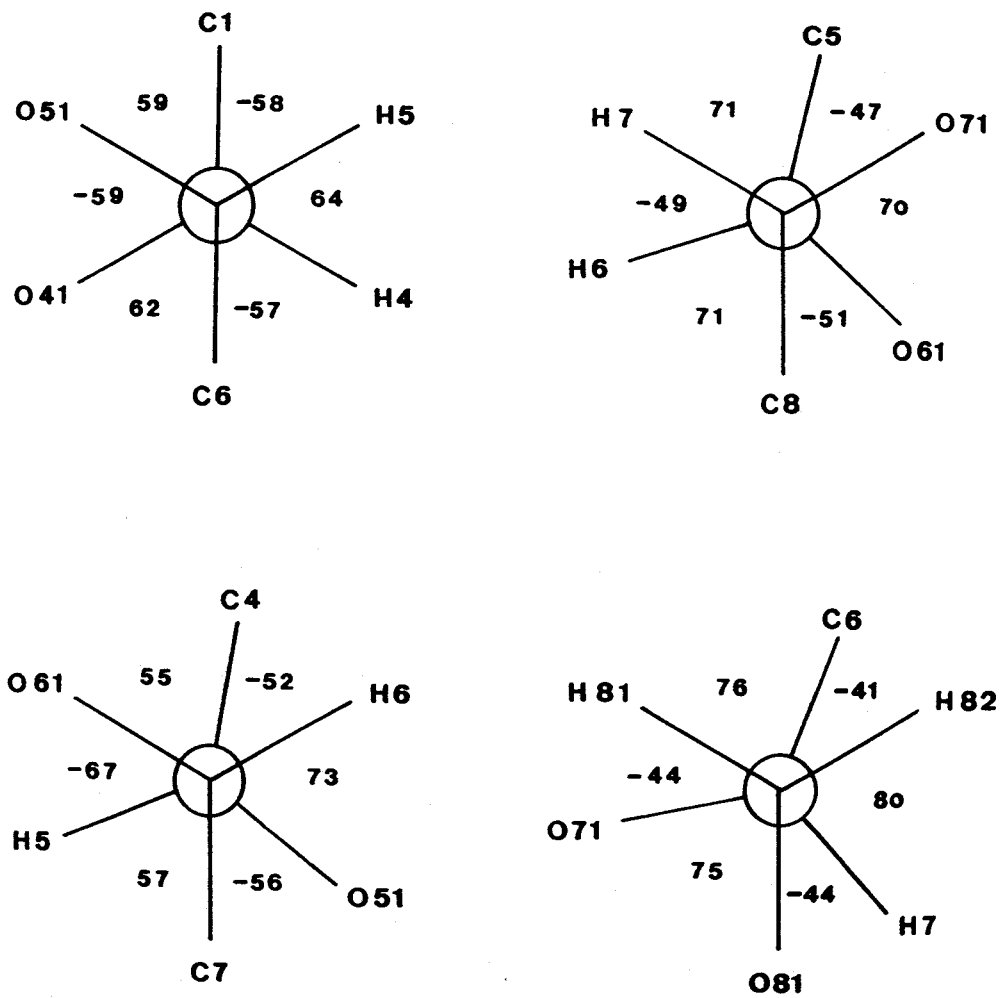


Figura 14: Proyecciones de Newman de los enlaces C-2 a C-5 de 28a.

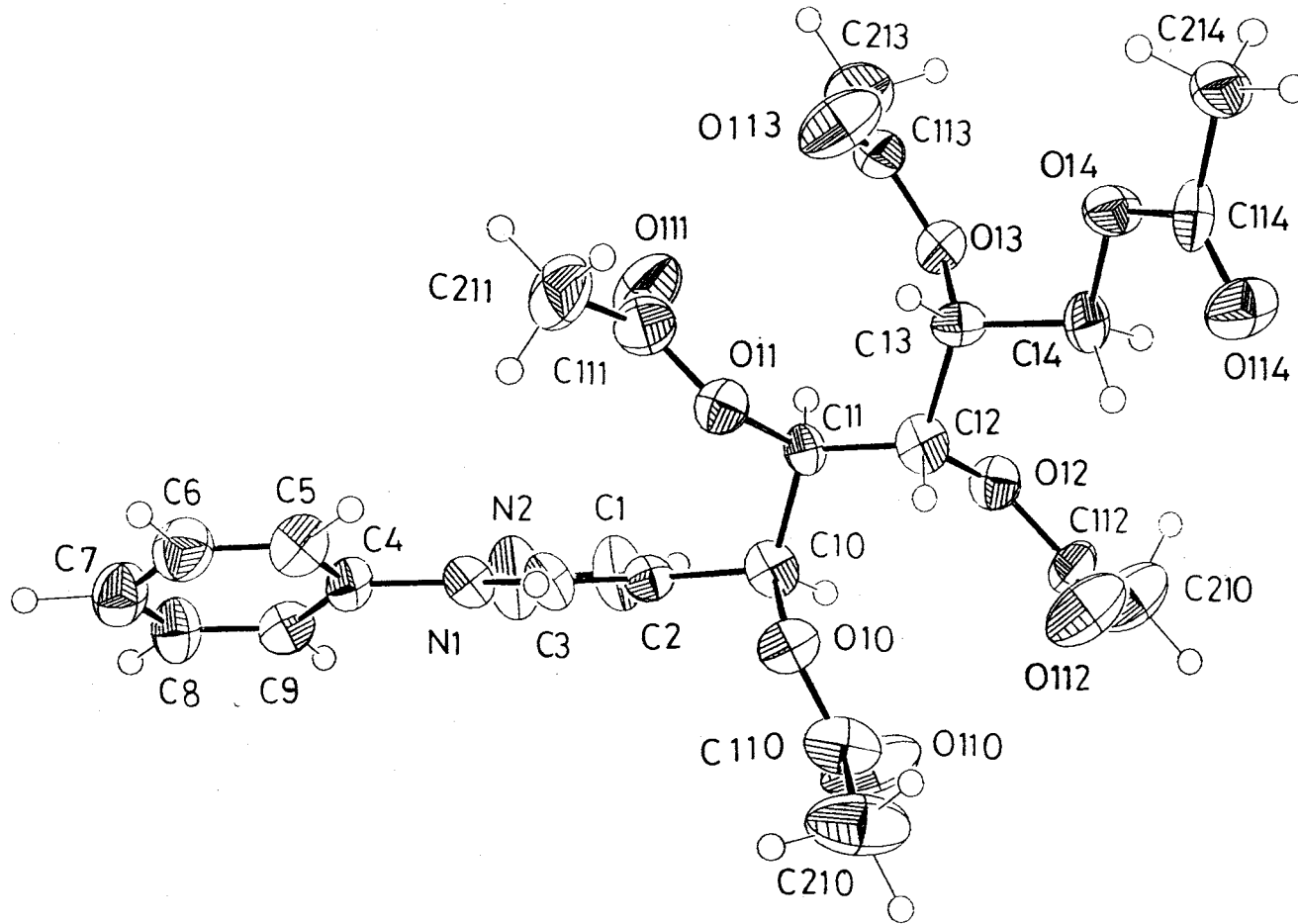
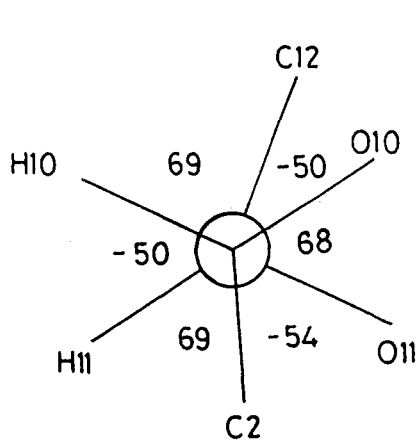
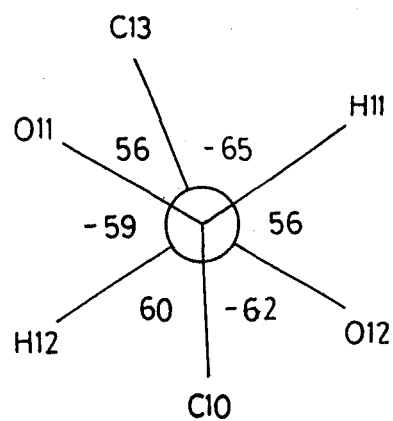


Figura 15: Diagrama de difracción de RX de 34.

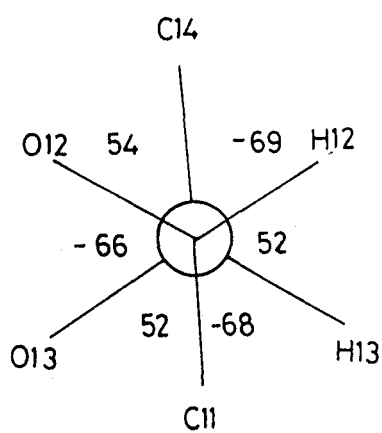




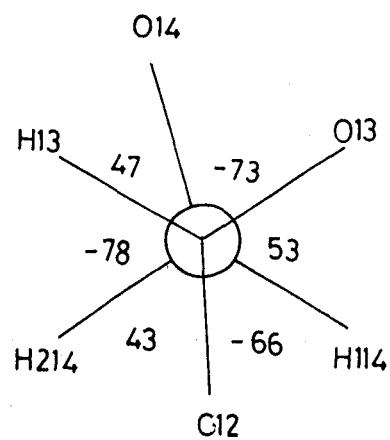
C10-C11



C11-C12



C12-C13



C13-C14

Figura 16: Proyecciones de Newman de los enlaces C-2 a C-5 de 34.

TABLA 11. Datos de los espectros de masas (70 eV) de los compuestos 28a-d, 30, 33, 34, 38 y 39.  
Relaciones m/e (abundancia relativa en %).

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	M	M+1	M+2	B+14	B+30	M-264	M-217	M-205	M-162	M-161	M-145	M-102
28a	Me	Ph	518 (34)	519 (10)	520 (2)	171 (5)	187 (64)	254 (6)	271 (7)	313 (3)	356 (6)	357 (8)	373 (2)	416 (3)
28b	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	532 (84)	533 (25)	534 (4)	185 (8)	201 (100)	268 (5)	285 (10)	327 (4)	370 (10)	371 (12)	387 (2)	430 (7)
28c	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	548 (100)	549 (30)	550 (7)	201 (14)	217 (69)	284 (1)	301 (5)	343 (1)	386 (4)	387 (7)	403 (1)	446 (1)
28d	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub>	563 (29)	564 (8)	565 (1)	216 (19)	232 (51)	299 (32)	316 (19)	358 (4)	401 (19)	402 (13)	418 (1)	461 (8)
30	Ph	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	610 (100)	611 (35)	612 (8)	263 (4)	279 (81)	346 (1)	363 (4)	405 (1)	448 (7)	449 (6)	465 (1)	508 (2)
33	Ph	i-Pr	546 (45)	547 (14)	548 (3)	199 (12)	215 (100)	282 (6)	299 (9)	341 (2)	384 (4)	385 (5)	401 (1)	444 (1)
34	Ph	H	504 (1)			157 (8)	173 (100)	240 (16)	257 (10)	299 (3)	342 (7)	343 (6)	359 (1)	402 (9)
38	Me	Me	456 (8)	457 (2)	458 (1)	109 (5)	125 (100)	192 (22)	209 (14)	251 (5)	294 (8)	295 (11)	311 (2)	354 (9)
39	Me	i-Pr	484 (59)	485 (14)	486 (3)	137 (13)	153 (100)	220 (21)	237 (11)	279 (6)	322 (9)	323 (11)	339 (2)	382 (8)

pentaacetoxílica. En primer lugar observamos la presencia del ión molecular (M), que resulta ser bastante intenso en la mayoría de los casos, apareciendo asimismo los correspondientes picos M+1 y M+2. El pico más intenso en la mayoría de los espectros corresponde al fragmento B+30, que contiene al heterociclo más un grupo formilo protonado. Su formación se interpreta en el Esquema 23, que explica asimismo la formación de otros fragmentos característicos para este tipo de compuestos<sup>26</sup>.

#### B) Espectroscopia de infrarrojo

Los espectros en el infrarrojo de los nuevos compuestos sintetizados confirman la presencia de los grupos funcionales asignados. En la Parte Experimental se recogen las bandas más importantes de los espectros y las Figuras 17 y 18 representan, a modo de ejemplos, los espectros de 28b y 39, respectivamente.

#### C) Espectroscopia de <sup>1</sup>H-r.m.n.

Los espectros de <sup>1</sup>H-r.m.n. de los nuevos pentaacetoxipentilpirazoles 28a-d, 30, 33, 34, 38 y 39 sintetizados son perfectamente acordes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento se recogen en la Tabla 12, cuyo examen permite extraer las siguientes características generales:

\*Cadena pentaacetoxílica: Los protones de la cadena de azúcar resuenan en un amplio intervalo comprendido entre 3.8 y



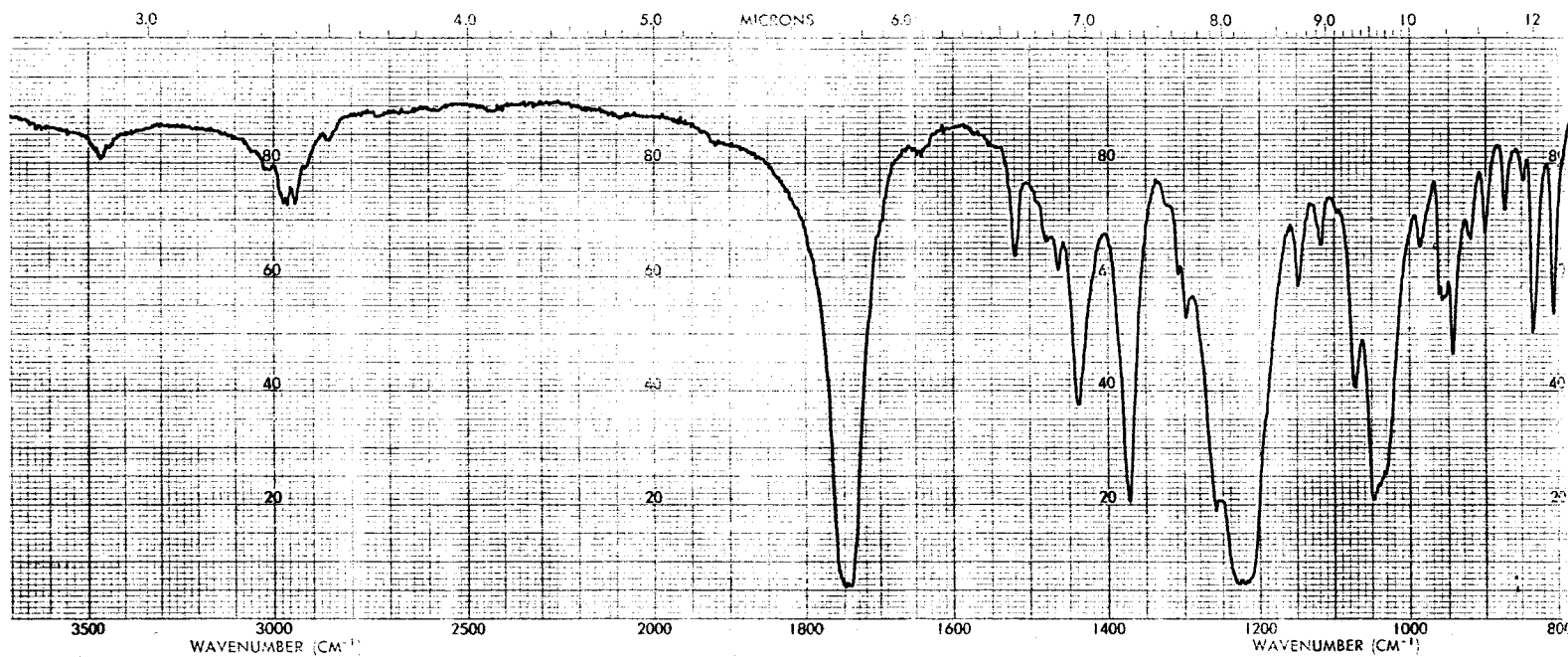


Figura 17: Espectro de i.r. (KBr) de 28b.



Figura 18: Espectro de i.r. (KBr) de 39.

TABLA 12. Desplazamientos químicos ( en p.p.m.) y constantes de acoplamiento ( $J$  en Hz) de  $^1\text{H-r.m.n.}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) de los compuestos 28a-d, 30, 33, 34, 38 y 39.

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-5 <sup>n</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	H-4	H-5	OAc
28a	Me	Ph	6.07	- 5.5 -		5.34	4.25	3.86	3.99	7.2-7.8	6.51		1.99, 2.01, 2.03, 2.07, 2.11
28b	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	6.07	- 5.5 -		5.33	4.24	3.85	3.97	2.35 7.17 7.61	6.49		1.98, 2.01, 2.02, 2.07, 2.10
28c	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	6.07	- 5.5 -		5.34	4.25	3.87	3.97	3.82 6.91 7.66	6.46		1.99, 2.01, 2.03, 2.07, 2.10
28d	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub>	6.07	- 5.5 -		5.33	4.27	3.87	4.02	7.89 8.24	6.62		1.99, 2.02, 2.06, 2.07, 2.13
30	Ph	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	6.00	5.04	5.40	5.23	4.18	3.79	7.5-7.7	3.83 6.91 7.72	6.55		1.93, 1.94, 1.95, 1.99, 2.14
33	Ph	<sup>i</sup> Pr	5.98	4.94	5.38	5.34	4.18	3.78	7.4-7.6	1.25 2.99	6.13		1.93, 1.94, 1.95, 2.00, 2.14
34 <sup>a</sup>	Ph	H	6.07	- 5.5 -		5.30	4.26	3.85	7.2-7.7	7.62		7.87	2.01, 2.03, 2.06, 2.08, 2.09
38	Me	Me	6.00	- 5.5 -		5.28	4.27	3.87	3.86	2.19	6.00		2.00, 2.03, 2.05, 2.06, 2.08
39	Me	<sup>i</sup> Pr	5.99	5.36	5.45	5.28	4.23	3.85	3.84	2.87 1.18	5.99		1.96, 2.00, 2.03, 2.03, 2.07

Comp.	$J_{1',2}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$	$J_{4',5^n}$	$J_{5',5^n}$	$J_{o,n}$ (Ar-3)	$J(^i\text{Pr})$
28a	4.4			5.2	7.2	11.6		
28b	4.4			5.0	7.5	11.7	8.0	
28c	4.4			5.4	7.2	11.5	8.9	
28d	2.1			5.1	7.3	11.6	8.9	
30	2.5	9.7	2.2	5.2	7.6	11.6	8.9	
33	2.4	9.9	2.1	5.0	7.5	11.6		7.0
34	3.1			5.1	7.3	11.5		
38				5.3	7.7	11.9		
39	3.9	9.3	2.1	5.1	7.3	11.5		6.9

a) Resto de azúcar en C-4.

6.1 ppm. En todos los casos el protón H-1', fuertemente desapantallado por el heterociclo vecino, es el que resuena a campo más bajo (5.98-6.07 ppm), mientras que los protones diastereotópicos H-5' y H-5'' son los que resuenan a campos más altos, en los intervalos 4.18-4.27 y 3.78-3.89 ppm, respectivamente. La secuencia de resonancia del resto de protones varía según los casos: para los compuestos 28a-d, 30 y 34 la ordenación en campo creciente es: H-2'  $\cong$  H-3' ( $\delta$ = 5.4-5.5 ppm) > H-4' ( $\delta$ = 5.28-5.34 ppm), siendo sus espectros de segundo orden (Ej.: espectro de 28d; Figura 19). El compuesto 39 presenta un mayor carácter de primer orden, separándose las señales correspondientes a H-2' y H-3', que resuenan a 5.36 y 5.45 ppm, respectivamente (Figura 20). Finalmente, en el caso de los compuestos 30 y 33, se produce un fuerte desplazamiento a campos más altos de la señal correspondiente a H-2', que pasa a resonar a 5.04 y 4.94 ppm, respectivamente, por encima de H-4' (5.23 y 5.34 ppm, respectivamente) (Ej.: espectro de 33; Figura 21). La diferencia de desplazamiento químico de dicho protón en los dos grupos citados puede explicarse por la presencia en los compuestos de este segundo grupo de un sustituyente fenilo sobre el N-1, cuyo cono de apantallamiento, en la conformación que adopta preferentemente la molécula, debe englobar de manera efectiva a dicho protón. Observando los diagramas de RX de los compuestos 28a y 34 análogos (Figuras 13 y 15), se observa que las posiciones relativas del sustituyente en 1 y el H-2' son las más adecuadas para que, de ser un fenilo dicho



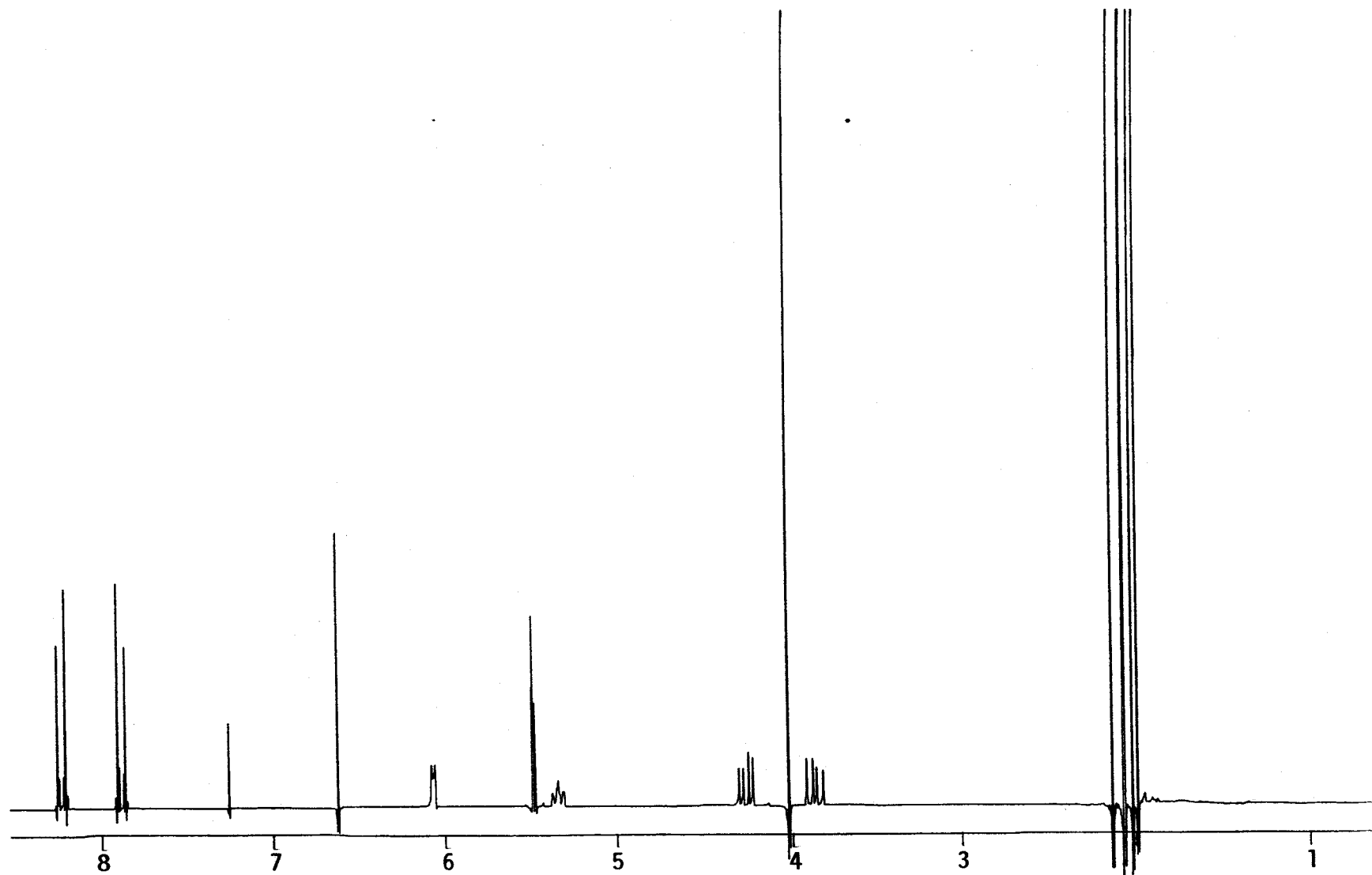


Figura 19: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) de 28d.

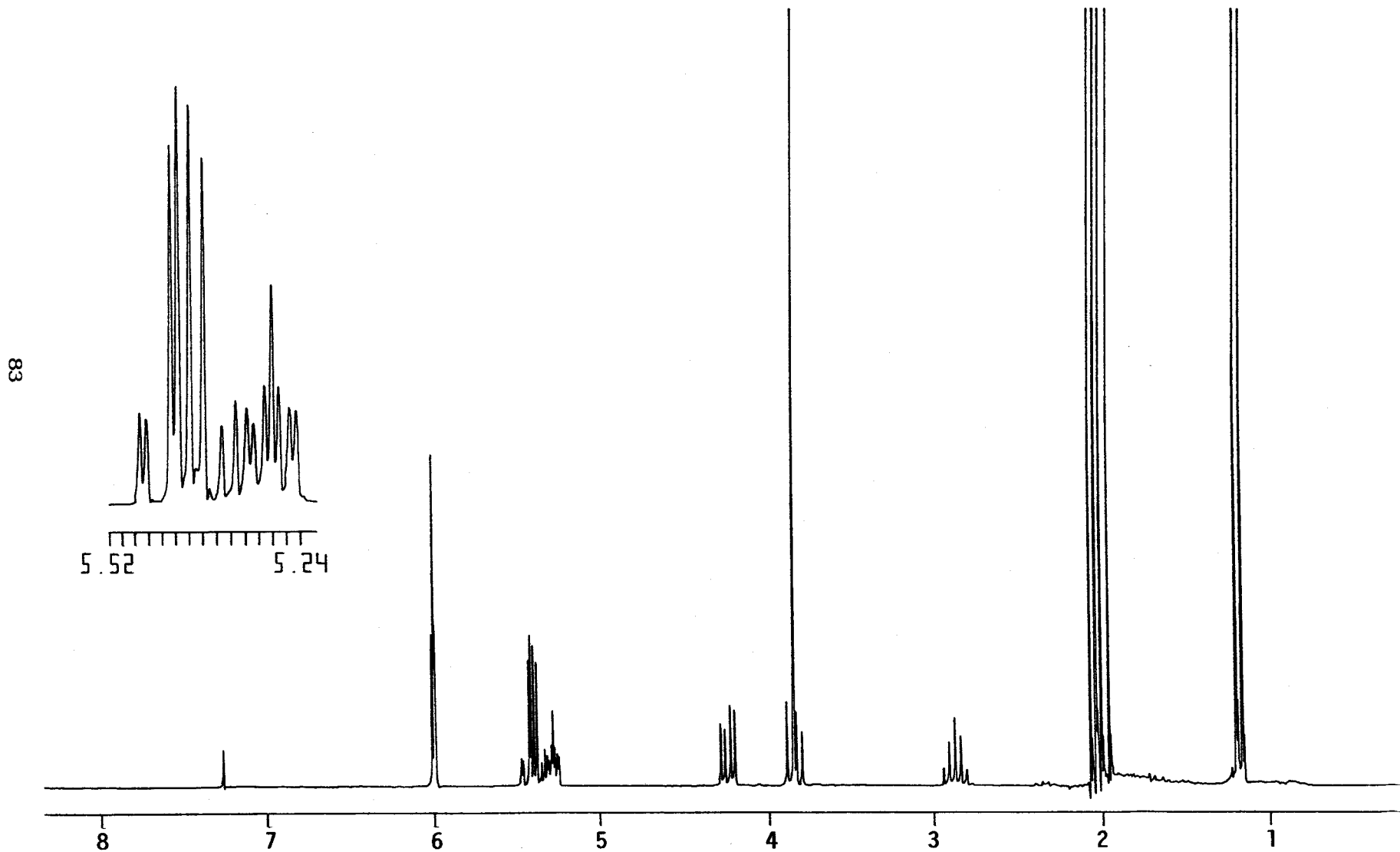


Figura 20: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) de 39.

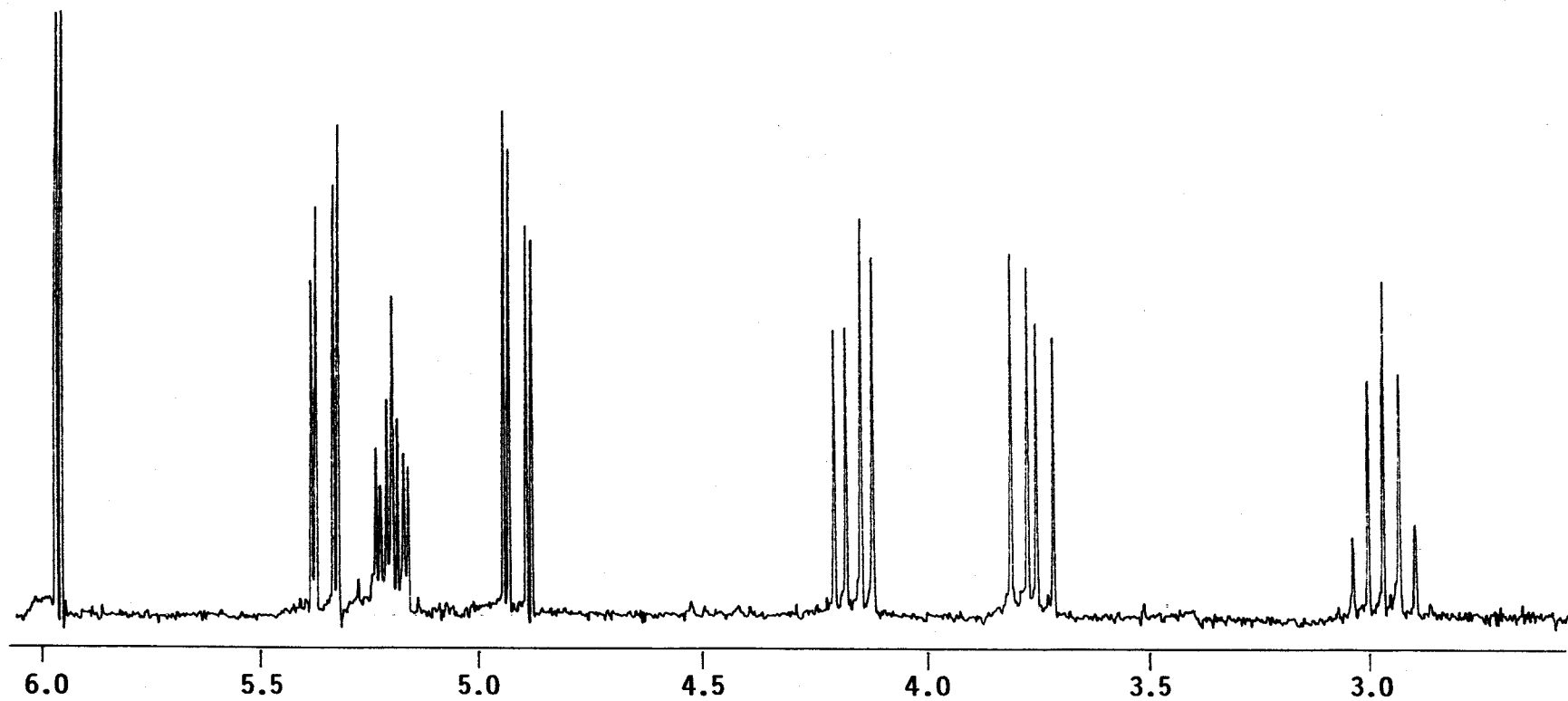


Figura 21: Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) de 33

sustituyente y asemejarse las conformaciones en estado sólido y en disolución, se produjera el citado efecto de pantalla. En el caso del compuesto 34, la posición de la cadena en 4, más alejada, impide que se produzca el apantallamiento, mientras que los demás no poseen dicho sustituyente.

Las constantes de acoplamiento sólo pudieron medirse en algunos casos, y sus valores concuerdan con los teóricos para una conformación plana, totalmente extendida en *zig-zag*, como ocurre en los casos de los compuestos 20a,c, ya analizados (ver Apartado 2.1.3.). Los diagramas de Rayos X de 28a y 34 muestran, además, que la conformación en estado sólido se aproxima notablemente a la conformación en *zig-zag* propuesta en disolución.

\*Sustituyentes sobre el N-1:

a) Metilo: Los espectros de los compuestos 28a-d, 38 y 39 presentan un singulete para tres protones entre 3.84 y 4.02 ppm, que se asigna al metilo sobre la posición 1 del heterociclo.

b) Fenilo: Los protones aromáticos del sustituyente fenilo de los compuestos 30, 33 y 34 dan lugar a un multiplete complejo entre 7.2 y 7.7 ppm.

\*Sustituyentes sobre la posición 3:

a) Aromáticos: Los sustituyentes de tipo bencénico sobre la posición 3 originan la señales habituales: un multiplete complejo para 5 protones entre 7.2 y 7.8 ppm en el caso de 28a (Ar= Ph) y un par de dobletes entre 6.9 y 8.2 ppm ( $J = 8.0-8.9$  Hz), para dos protones cada uno, cuando dicho sustituyente se

encuentra *para* disustituido. Los compuestos 28b y 28c presentan, además, un singulete para tres protones a 2.35 y 3.82 ppm, que se asignan a sus respectivos grupos metilo y metoxilo.

b) Alifáticos: El sustituyente metilo en la posición 3 de 38 produce un singulete para tres protones a 2.19 ppm. Por otra parte, en los espectros correspondientes a los compuestos 33 y 39 aparece un quintete a 2.87 y 2.88 ppm, respectivamente, que asignamos al metino del grupo isopropilo en 3. Por su parte, los protones metílicos de dicho grupo resuenan degenerados como un único doblete a 1.18 ppm para el compuesto 33, y como un par de dobletes ligeramente separados, ambos a 1.25 ppm, para 34. Las constantes de acoplamiento son 6.8 y 7.0 Hz, respectivamente.

c) Por último, en el caso del compuesto 34 (Figura 22), la posición 3 no esta sustituida, asignándose el singulete a 7.62 ppm al protón de dicha posición, mientras que otro singulete a 7.87 ppm es asignado al protón H-5, que, de acuerdo con la bibliografía<sup>13</sup>, se encuentra desapantallado por el sustituyente fenilo en 1. La multiplicidad de ambas señales y su desplazamiento químico constituyen un nuevo apoyo a la asignación de la orientación anómala de dicho compuesto.

\*H-4: El protón de la posición 4 del anillo de pirazol resuena a campo considerablemente más alto que el correspondiente a H-3 y H-5, debido a la mayor densidad electrónica en dicha posición<sup>13</sup>. De acuerdo con esto, los protones H-4 de los compuestos 28a-c, 30, 33, 38 y 39 resuenan

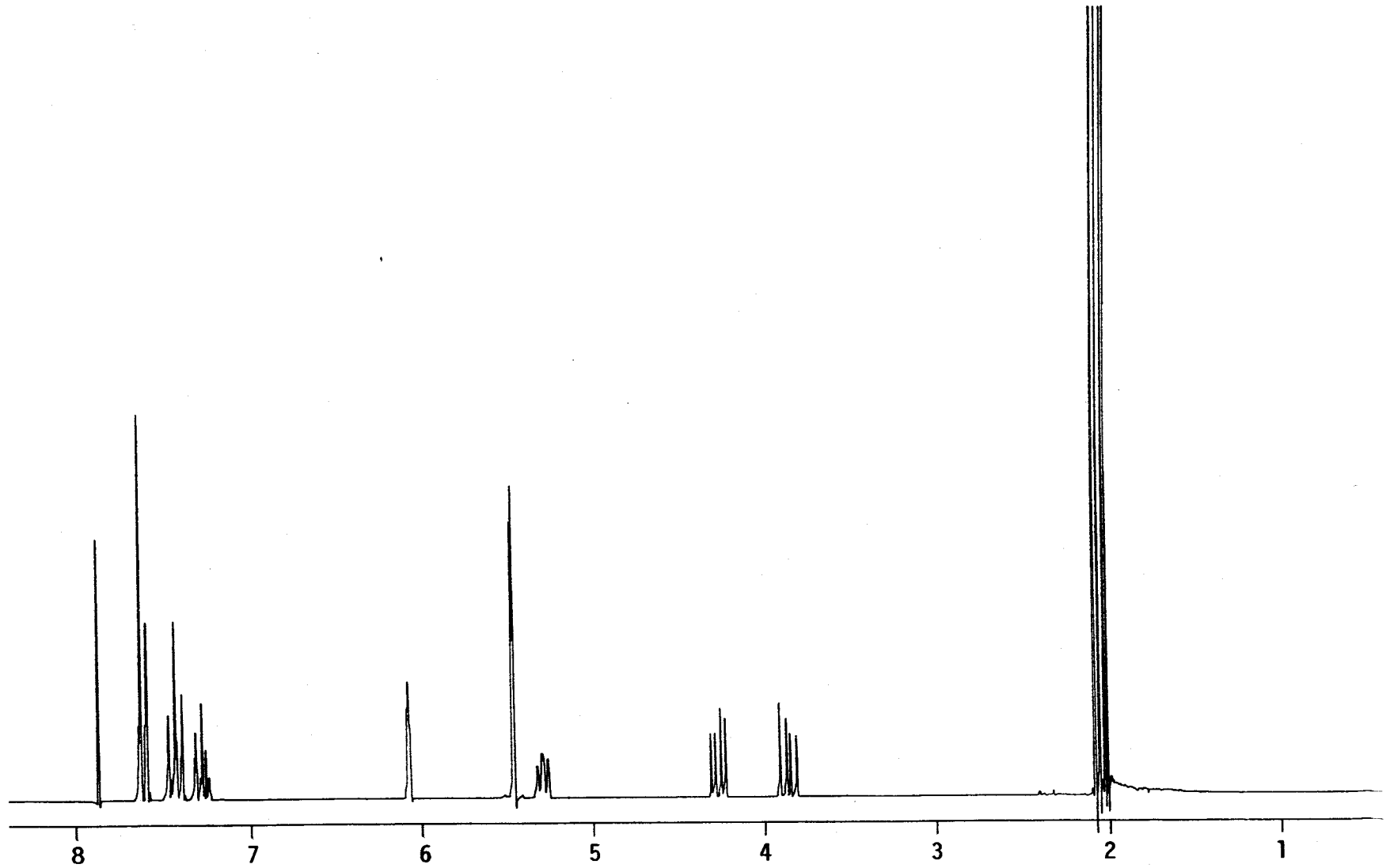


Figura 22: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) de 34.

entre 6.0 y 6.6 ppm, un valor muy por debajo del rango que correspondería a los posibles regioisómeros.

#### D) Espectroscopía de $^{13}\text{C}$ -r.m.n.

Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. de los nuevos compuestos sintetizados fueron interpretados con ayuda de los datos previamente recogidos en la bibliografía<sup>14,27-28</sup> y con ayuda de experimentos APT para distinguir entre carbonos de distinta multiplicidad. Los desplazamientos químicos se recogen en la Tabla 13, de la cual se pueden extraer las siguientes características comunes:

\*Carbonos del anillo de pirazol: Los carbonos del heterociclo resuenan, ordenados de mayor a menor campo, según la secuencia C-3 > C-5 > C-4<sup>28</sup>. Siguiendo este criterio, asignamos al carbono C-3 la señal que resuena entre 147.1 y 159.6 ppm para los compuestos 28a-d, 30, 33, 38 y 39 [Ej.: espectros de 28c (Figura 23) y 39 (Figura 24)], mientras que se desplaza a campo más alto (139.4 ppm) en el caso de 34 (Figura 25), debido a que no se encuentra sustituido<sup>14,28</sup>. Otro tanto sucede con la señal correspondiente a C-5, que resuena entre 137.0 y 139.3 ppm para los primeros, mientras que el correspondiente al compuesto 34 se desplaza de nuevo a campos más altos (125.6 ppm). Este hecho y el examen de los espectros APT confirman las orientaciones asignadas para todos ellos: la cadena pentaacetoxílica queda sobre la posición 4 en el compuesto 34, mientras que en los demás queda sobre C-5.

El carbono C-4, por su parte, se comporta de modo

68

TABLA 13. Desplazamientos químicos ( $\delta$  en p.p.m.) de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) de los compuestos 28a-d, 30, 33,34, 38 y 39.

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	C-3	C-4	C-5	C-1'--C-4'	C-5'	R <sup>1</sup>				R <sup>3</sup>					
								<i>i</i>	<i>o</i>	<i>m</i>	<i>p</i>	<i>i</i>	<i>o</i>	<i>m</i>	<i>p</i>		
28a	Me	Ph	150.2	102.9	138.1	68.1, 68.0 67.5, 65.0	61.6	37.0						132.7	125.2	128.4	127.5
28b	Me	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	150.3	102.8	138.0	68.2, 68.1 67.5, 65.0	61.6	37.0					21.2	129.9	125.1	129.1	137.3
28c	Me	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	150.2	102.5	138.0	68.1, 68.0 67.5, 65.0	61.6	37.0					55.1	125.6	126.5	113.8	159.2
28d	Me	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub>	147.9	103.8	139.0 <sup>a</sup>	68.1, 67.9 67.5, 64.8	61.6	37.4						138.8 <sup>a</sup>	125.6	123.9	146.9
30	Ph	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	151.5	102.9	139.3 <sup>a</sup>	68.0, 67.7 67.5, 65.3	61.8		139.1 <sup>a</sup>	126.3 <sup>b</sup>	128.8	129.1	55.2	125.4	126.8 <sup>b</sup>	113.9	159.5
33	Ph	<i>i</i> Pr	159.6	103.0	138.2 <sup>a</sup>	68.2, 67.7 67.6, 65.4	62.0		139.2 <sup>a</sup>	126.2	128.6	129.2	27.8(CH) 20.6(CH <sub>3</sub> ) 20.5(CH <sub>3</sub> )				
34	Ph	H	139.4	118.5	125.6	69.7, 68.1 67.6, 65.4	61.9		139.5	119.0	126.7	129.3					
38	Me	Me	147.1	105.2	137.1	68.2, 67.9 67.4, 64.8	61.5	36.4					13.0				
39	Me	<i>i</i> Pr	158.1	102.4	137.0	68.3, 68.0 67.6, 64.9	61.7	36.6					27.5(CH) 22.8(CH <sub>3</sub> ) 22.7(CH <sub>3</sub> )				

a,b) Estas asignaciones pueden estar intercambiadas. c) Resto de azúcar en C-4



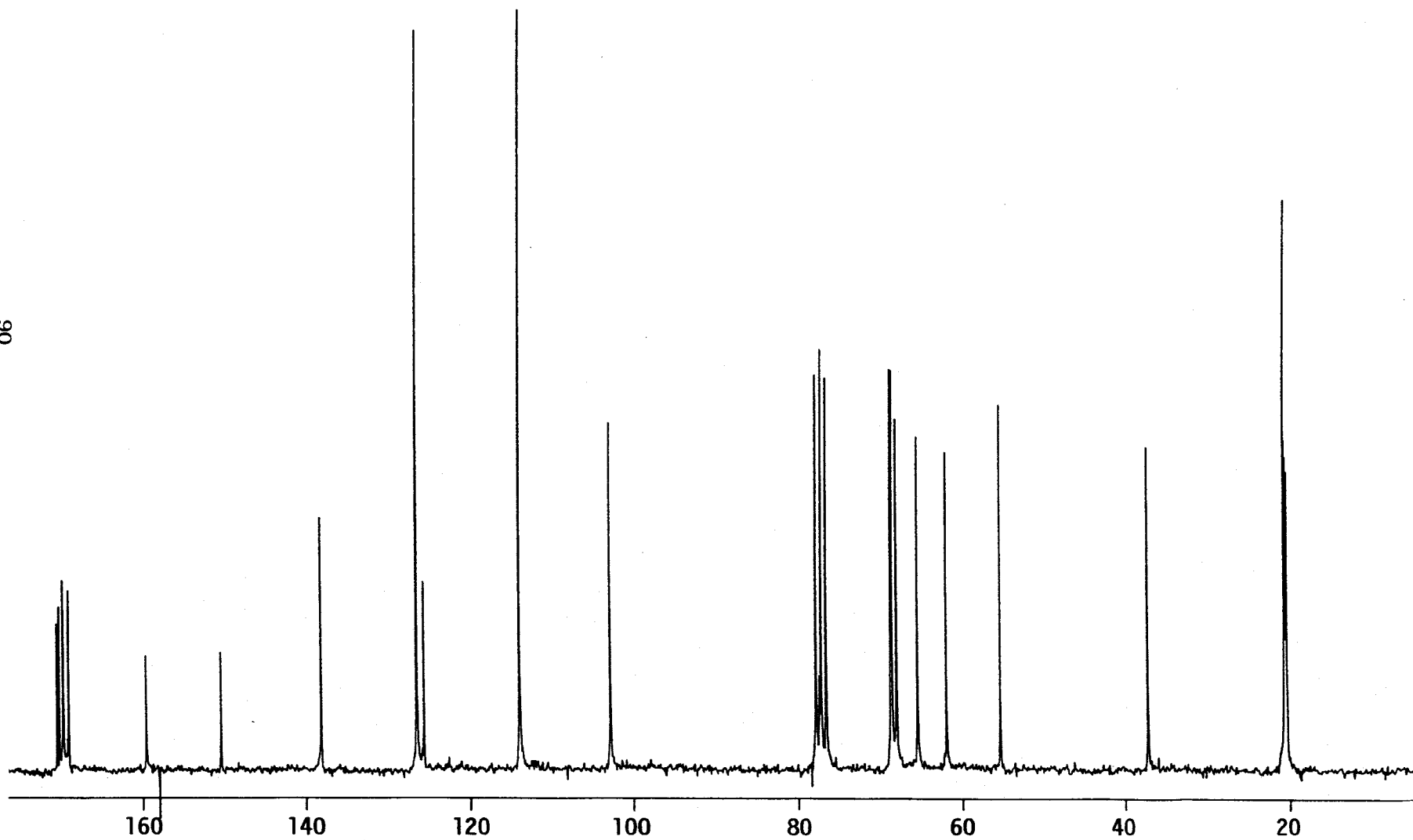


Figura 23: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) de 28c.

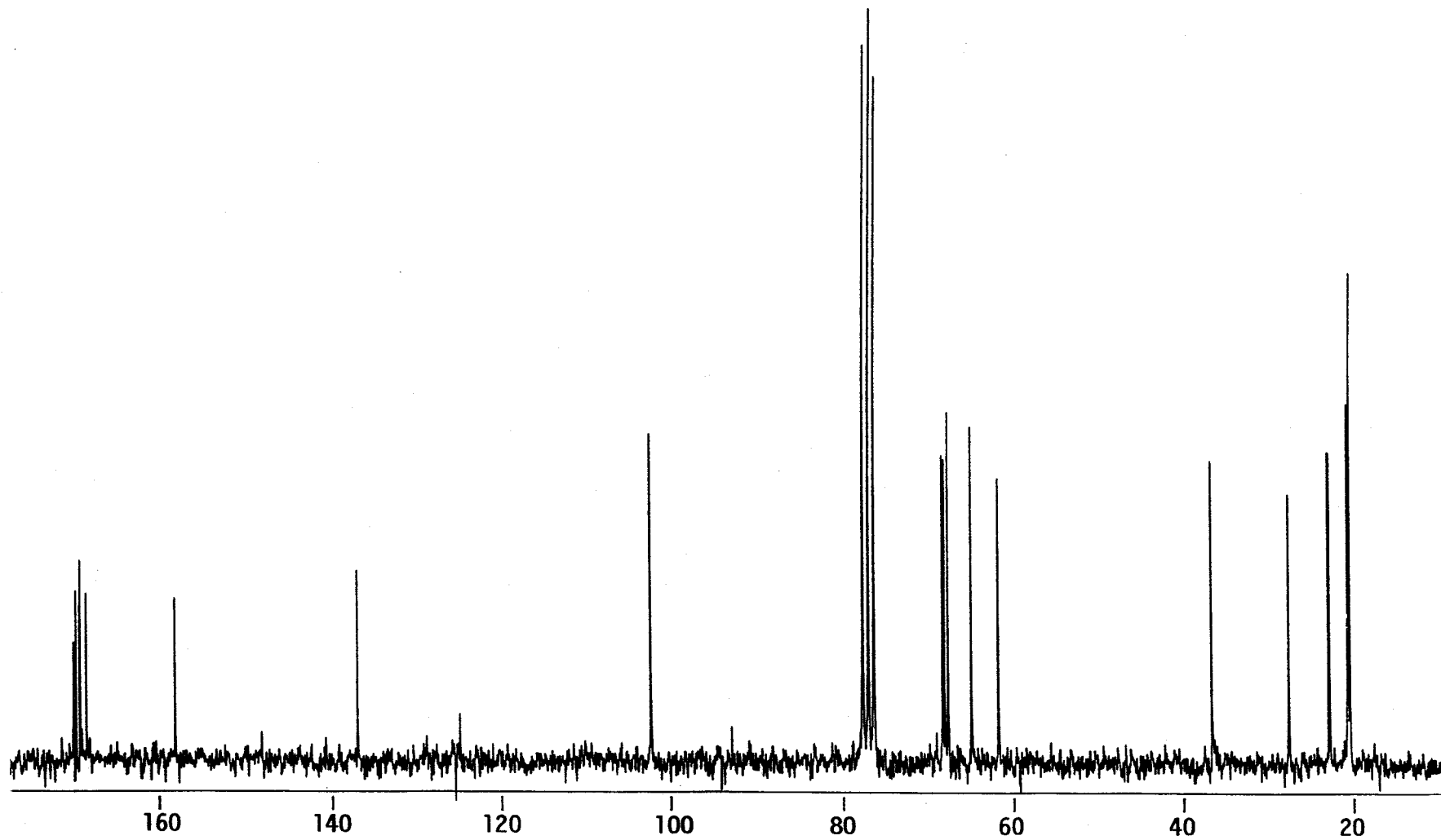


Figura 24: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) de 39.

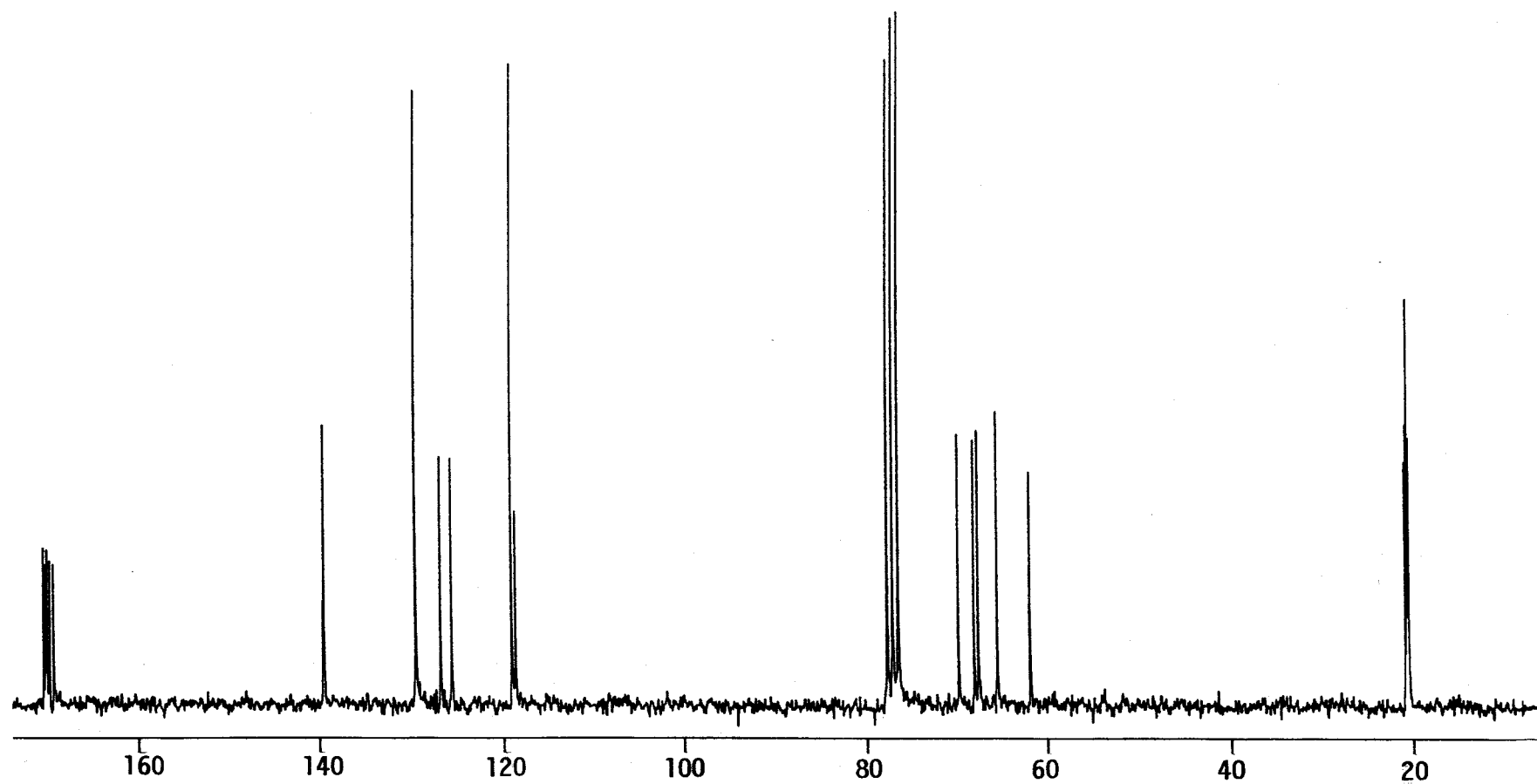


Figura 25: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) de 34.

inverso: aparece a campo más bajo (118.5 ppm) en el espectro correspondiente a 34, en que está sustituido, que para los demás (102.4-105.2 ppm).

\*Cadena pentaacetoxílica: Los carbonos terciarios de la parte de azúcar (C-1' a C-4') originan un conjunto de señales entre 69.7 y 64.8 ppm, no siendo posible la asignación individualizada. Sin embargo, el carbono secundario C-5' se distingue fácilmente en el espectro APT, y resuena a campo ligeramente más alto, entre 61.5 y 62.0 ppm.

\*Sustituyentes sobre N-1:

a) Metilo: El sustituyente metilo sobre la posición 1 de los compuestos 28a-d, 38 y 39 produce un singulete característico entre 36.4 y 37.4 ppm.

b) Fenilo: Los espectros de los compuestos 30, 33 y 34 muestran un conjunto de señales en la zona baja del espectro que asignamos a los carbonos aromáticos del sustituyente fenilo. El espectro APT indica que la señal a campo más bajo (139.1-139.5 ppm) corresponde al carbono *ipso* del sustituyente, que en los casos de los compuestos 30 y 33 puede confundirse con la muy próxima debida al C-5 del heterociclo. Las señales correspondientes a los carbonos *orto* y *meta* son las más intensas del grupo, y se asignan considerando siempre  $\delta_{meta} > \delta_{orto}$ . Los carbonos *meta* resuenan entre 129.1 y 129.3 en todos los casos, pero la sustitución en 5 hace que el desplazamiento químico de los correspondientes *orto* sea mucho mayor para los compuestos 30 y 33 (129.1 y 129.2 ppm, respectivamente) que para 34. Este hecho se ha

relacionado<sup>27</sup> con el impedimento estérico a la coplanaridad de ambos anillos y, por tanto, a la deslocalización, constituyendo una nueva prueba de la orientación asignada a este compuesto.

Finalmente, la señal del carbono *para*, menos intensa, aparece entre 126.7 y 128.8 ppm.

\*Sustituyentes en 3:

a) Aromáticos: En primer lugar asignamos las señales del compuesto 28a, a partir del cual serán asignadas con facilidad las señales de los restantes (28b-d). Las señales que aparecen a 128.4 y 125.2 ppm se asignan a los carbonos *orto* y *meta* del sustituyente, no siendo posible en principio distinguirlas entre sí. La señal del carbono *para* se distingue porque, a pesar de tener la misma multiplicidad, se le supone un tiempo de relajación similar a los anteriores, y por tanto debe originar una señal de intensidad aproximadamente mitad, que se identifica con la que resuena a 127.5 ppm. Por comparación con el valor de 128.5 ppm del benceno, se deduce que el anillo de pirazol en *ípro* provoca un desplazamiento de -1.0 ppm en el carbono *para*. La señal a 132.7 ppm se asigna fácilmente al C-*ípro* gracias al espectro APT, deduciéndose un efecto de desplazamiento: +4.2 ppm en dicho carbono respecto al benceno.

Los efectos teóricos producidos<sup>27</sup> por un segundo sustituyente permiten, en primer lugar, distinguir las señales *orto* y *meta*, pues los valores teóricos de dichos efectos sólo coinciden con los observados si se asigna la señal a 125.2 ppm al carbono *orto* y la de 128.4 ppm al *meta*. La Tabla 14

TABLA 14. Efectos producidos por la sustitución en para del grupo fenilo en C-3 sobre los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. de los carbonos aromáticos en los compuestos 28a-d.

Comp.	28a		28b		28c		28d		$\Delta\delta_{(\text{H}-\text{NO}_2)}$	
	R=H	R=Me	$\Delta\delta_{(\text{H}-\text{Me})}$		R=OMe	$\Delta\delta_{(\text{H}-\text{OMe})}$		R=NO <sub>2</sub>	exp.	teor.
R			exp.	teor.		exp.	teor.		exp.	teor.
i	132.7	129.9	-2.8	-3.1	125.6	-7.1	-8.1	138.8	6.1	6.0
o	125.2	125.1	-0.1	0.0	126.5	1.3	0.9	125.6	0.4	0.8
m	128.4	129.1	0.7	0.6	113.8	-14.6	-14.7	123.9	-4.5	-5.3
p	127.5	137.3	9.8	9.3	159.2	31.7	30.2	146.9	19.4	19.6

presenta los  $\Delta\delta$  teóricos y experimentales derivados de la sustitución en *para* y permite asignar todas las señales de los carbonos aromáticos en los compuestos 28b-d. Las correspondientes a 30 se asignan fácilmente por su analogía con las del compuesto 28d, ya que la sustitución en 1 del grupo metilo por fenilo no produce alteraciones significativas.

Además de estas señales aparecen las correspondientes a los *p*-metoxilo de 28c y 30, a 55.1 y 55.2 ppm, respectivamente, y otra a 21.2 en el espectro de 28b, debida al *p*-metilo.

b) Alifáticos: En los espectros de 33 y 39 aparecen señales a 27.8 y 27.5 ppm que se asignan al carbono terciario del sustituyente isopropilo en 3. Los metilos diastereotópicos de estos grupos dan lugar a dos señales a 22.8 y 22.7 ppm para 39 y a 20.6 y 20.5 ppm para 33. Por último, la señal a 13.0 ppm que se observa en el espectro de 38 se asigna al metilo en posición 3.

#### 2.2.3.3. *N*-Metil, *N*-(1-nitro-3,4,5,6,7-*D*-galacto-pentaacetoxi-hept-2-il)hidrazonas intermedias (27b,d).

Las estructuras de las hidrazonas intermedias 27b,d se determinaron a la vista de sus propiedades espectroscópicas, que en el caso del compuesto 27d se obtuvieron por comparación de los espectros de la mezcla (27d + 28d) y del pirazol puro 28d. El análisis elemental de este último fue acorde con el calculado (ver Parte Experimental).

#### A) Espectrometría de Masas.

Los espectros de masas de 27b y el agregado que contiene a 27d mostraron, en ambos casos, un ión molecular de baja intensidad (<1% respecto al pico base) que aparece a m/e 581 y 612, respectivamente. El resto de los espectros no proporciona información útil, dada su complejidad y la ausencia de antecedentes.

#### B) Espectroscopia de infrarrojos

Las bandas habituales que producen las cadenas pentaacetoxílicas y los restos aromáticos, en su caso, son idénticas a las producidas por las mismas agrupaciones en los compuestos 20a-c y, habiendo sido ya discutidas en el apartado 2.1.3. de esta Memoria, prescindiremos aquí de repetir su análisis. No obstante, se observa como característica más importante del espectro una fuerte banda a  $1555\text{ cm}^{-1}$ , ausente en los espectros de los correspondientes pirazoles 28b,d, que asignamos a la tensión asimétrica de un grupo nitro alifático. Como ejemplo, la Figura 26 representa el espectro del compuesto 27b.

#### C) Espectroscopia de $^1\text{H}$ -r.m.n.

Los espectros de  $^1\text{H}$ -r.m.n de los compuestos 27b,d son perfectamente acordes con la estructura propuesta para estos intermedios. Así, el espectro de 27b presenta una zona comprendida entre 3.7 y 5.2 ppm (Figura 27) donde aparecen un conjunto de señales para 9 protones que asignamos a los



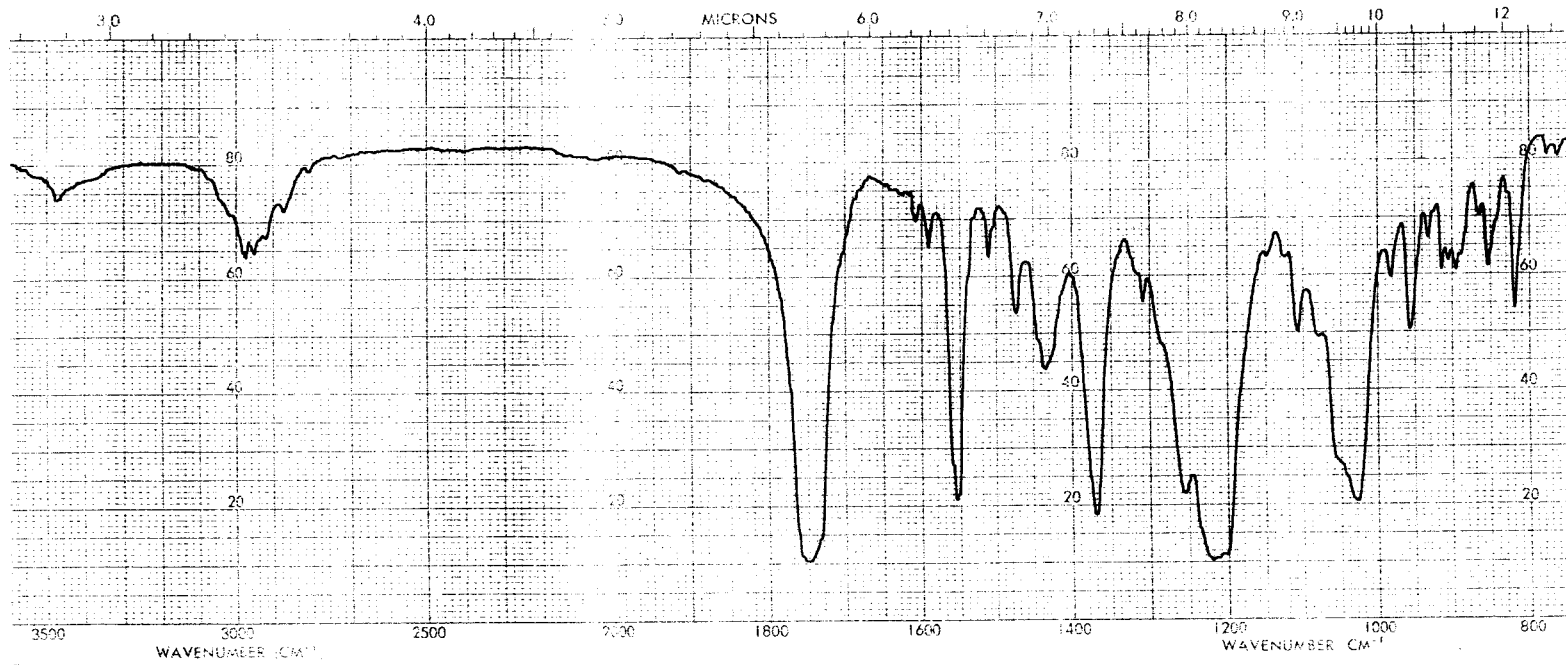


Figura 26: Espectro de i.r. (KBr) de 27b.

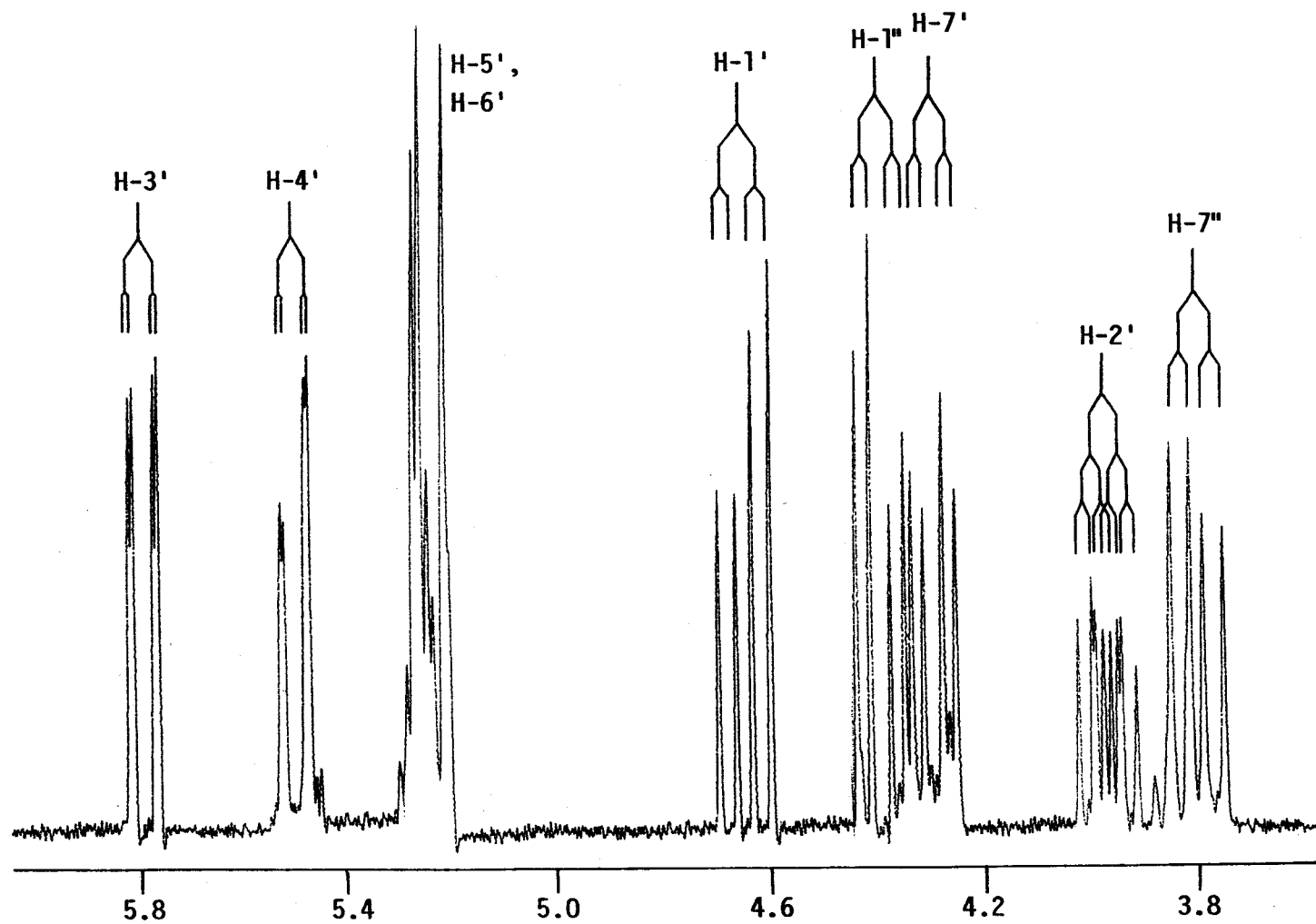


Figura 27: Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) de 27b.

protones de la parte de azúcar. La más desapantallada de todas ellas es un doble doblete que resuena a 5.78 ppm, y se asigna al protón H-3' de la cadena, que se encuentra acoplado con H-4' ( $J_{3',4'} = 1.3$  Hz), al que asignamos la señal que resuena como doble doblete a 5.49 ppm, y con H-2', que a su vez resuena como un doble doblete a 3.95 ppm. Este último se encuentra, por otra parte, acoplado a los protones diastereotópicos H-1' y H-1'' del grupo nitrometilo, que resuenan como dobles dobletes a 4.64 y 4.38 ppm, respectivamente, acoplados entre sí con una constante geminal ( $J_{1',1''}$ ) de 13.0 Hz.

El protón H-4' se encuentra, a su vez, acoplado con H-5' ( $J_{4',5'} = 9.7$  Hz), que resuena junto con la señal correspondiente a H-6' como un multiplete complejo entre 5.20 y 5.26 ppm. Finalmente, los protones diastereotópicos H-7' y H-7'' aparecen como sendos dobles dobletes a 4.28 y 3.79 ppm, respectivamente, acoplados entre sí ( $J_{7',7''} = 11.6$  Hz) y cada uno de ellos con H-6' ( $J_{6',7'} = 4.7$  Hz y  $J_{6',7''} = 6.6$  Hz).

Los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento que se obtienen a partir del espectro de la mezcla de 27d y 28d son muy similares (ver Tabla 15), siendo la diferencia más significativa la de los desplazamientos químicos de los protones H-2', sobre el C que porta el resto de hidrazona y, por tanto, se encuentran más desapantallados ( $\delta = 4.10$  ppm) cuando en la posición *para* se encuentra el grupo nitro (que origina una deficiencia electrónica importante en el nitrógeno directamente unido al C-2') que cuando dicha posición la ocupa



un metilo ( $\delta = 3.95$  ppm) (Figura 28).

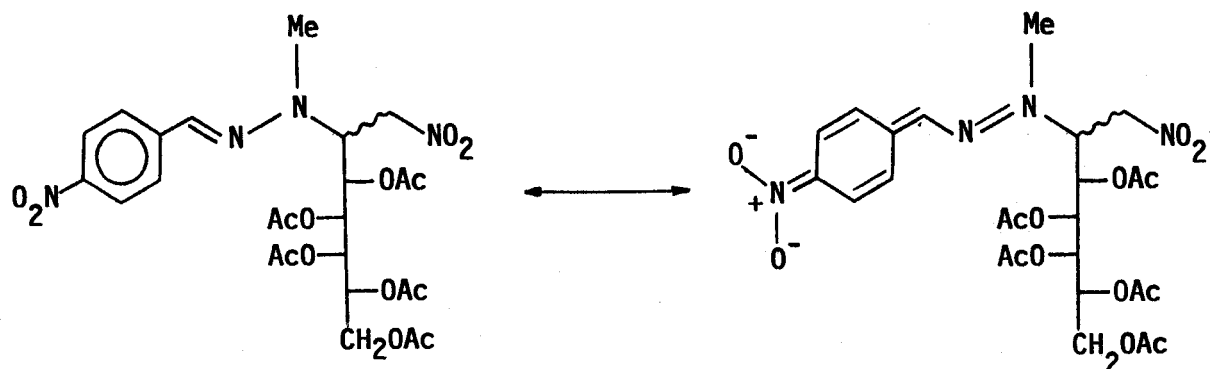


Figura 28

Los grupos acetoxilo de ambos compuestos dan lugar en sus respectivos espectros a un conjunto de 5 señales para 3 protones cada una, que resuenan entre 2.0 y 2.2 ppm.

Al igual que ocurre con el H-2' de la cadena, los protones del N-metilo se encuentran ligeramente más desapantallados para 27d ( $\delta = 3.02$  ppm) que para 27b ( $\delta = 2.92$  ppm), y ambos resuenan a campo mucho más alto que los correspondientes a los respectivos pirazoles ( $\Delta\delta \cong 1$  ppm).

Una señal muy característica del espectro aparece como un singulete ligeramente ensanchado a 7.27 y 7.24 ppm para 27b y 27d, respectivamente. Esta señal se asigna al protón del grupo azometino de la hidrazona. Obsérvese que dicho protón tiene aproximadamente el mismo valor de desplazamiento químico para ambos aductos, debido a que la resonancia con el grupo nitro en *para* puede explicar la deficiencia electrónica relativa en el nitrógeno amínico de la hidrazona, pero nunca en el

carbono azometínico.

D) Espectroscopia de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n.

Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. de los aductos 27b (Figura 29) y 27d se muestran acordes con las estructuras propuestas. Los carbonos C-2' a C-6' de la cadena de azúcar resuenan entre 64 y 70 ppm, no siendo posible asignar las señales individualmente. No obstante, los carbonos C-7' y C-1' se distinguen claramente gracias al examen de los espectros APT. El primero de ellos, teniendo en cuenta que el desplazamiento químico no debe diferir mucho del equivalente C-5' en los correspondientes pirazoles (28b,d), se asigna a la señal que aparece a campo más bajo, a 62.2 y 62.0 ppm para 27b y 27d, respectivamente. Por otro lado, el C-1' aparece desplazado a campos más bajos ( $\cong 75$  ppm), como corresponde a un carbono portador de un grupo nitro respecto a los portadores de acetoxilo.

Finalmente, los 5 carbonos carbonílicos de los grupos acetato resuenan entre 169 y 171 ppm, mientras que los metilos de estos mismos sustituyentes lo hacen entre 20 y 21 ppm.

Las señales asignadas al *N*-metilo aparece a 38.2 y 38.6 ppm para 27d y 27b, respectivamente, mientras que el carbono azometínico se asigna (con ayuda del espectro APT) a la señal que resuena a 134.6 y 130.4 ppm, respectivamente.

Finalmente, los carbonos aromáticos *orto* y *meta* de 27b resuenan a 129.2 y 125.7 ppm, mientras que para 27d aparecen a 125.6 y 124.0 ppm, respectivamente. Los carbonos *para* resuenan

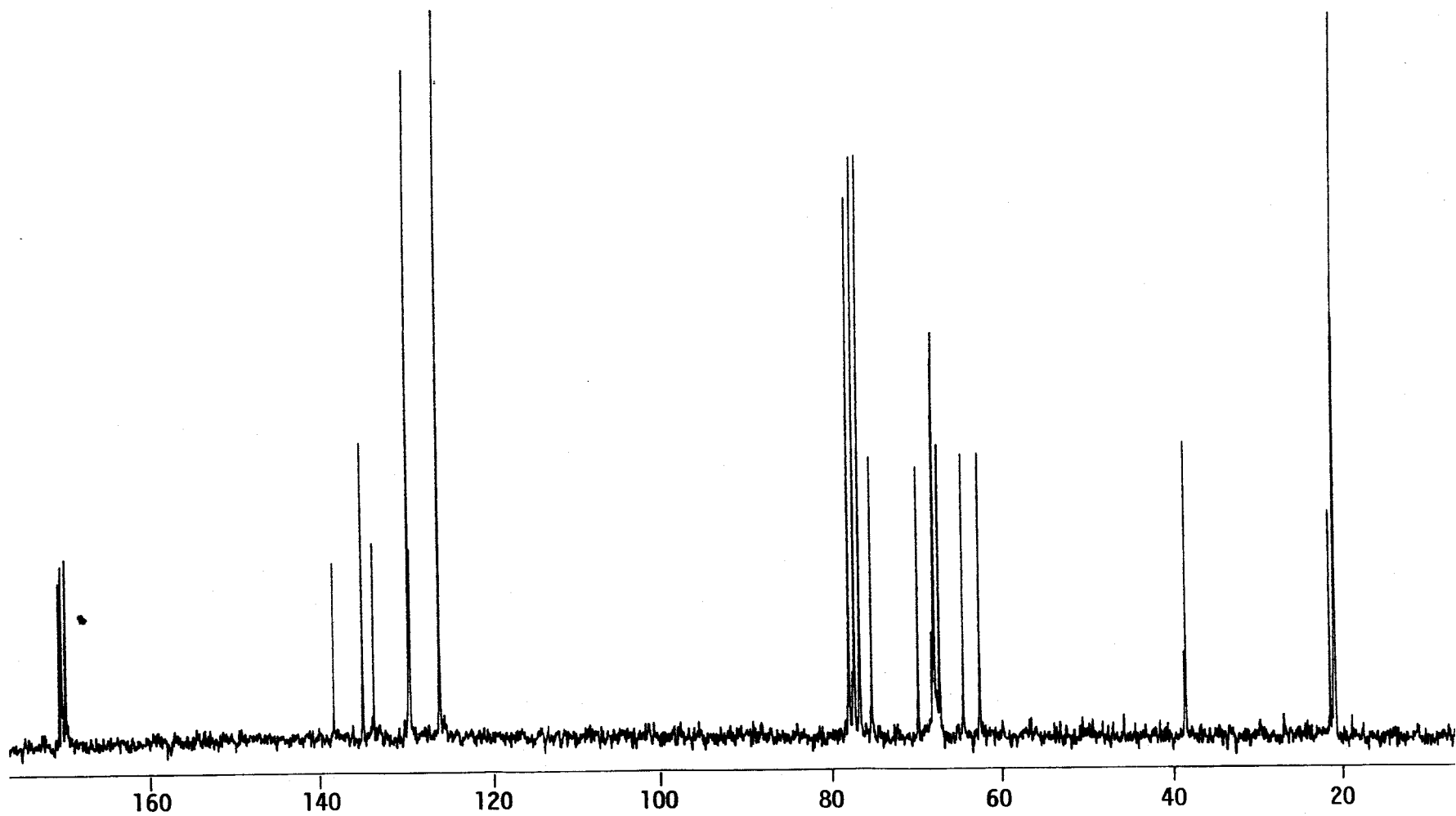


Figura 29: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) de 27b.

a valores muy similares a los de los correspondientes pirazoles (28b,d), a 138.0 ppm ( $\Delta\delta= 0.7$  ppm) para 27b y a 146.6 ppm ( $\Delta\delta= 0.3$  ppm) para 27d, mientras que los *ipso* se encuentran a 133.3 y 142.2 ppm, respectivamente, desplazados a campo más bajo en relación con los pirazoles respectivos ( $\Delta\delta= 3.4$  ppm). Por otra parte, el desplazamiento de las señales a campo más bajo que se produce al cambiar el sustituyente metilo por nitro concuerda bien con el valor teórico esperado<sup>27</sup>, siendo de 8.9 ppm en el carbono *ipso* (teórico= 9.1 ppm) y de 8.6 ppm en el *para* (teórico= 10.3 ppm). La Tabla 16 recoge los desplazamientos químicos de ambos compuestos

#### 2.2.3.4. Derivados desacetilados (40-48).

Las estructuras de los derivados desacetilados se determinaron sobre la base de sus análisis elementales, que se recogen en la Parte Experimental, y propiedades espectroscópicas. Dado que la parte de azúcar requiere un análisis idéntico al efectuado para los compuestos descritos en el Apartado 2.1. y que la parte heterocíclica es común a las de los compuestos que acabamos de estudiar en el Apartado 2.2.3.3., no es necesario incidir sobre éstas. Las constantes espectroscópicas de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-r.m.n. se recogen en las Tablas 17 y 18.



TABLA 16. Desplazamientos químicos ( $\delta$  en p.p.m.) de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) de los compuestos 27b y 27d

Comp.	R	C-1	C-2-C-6	C-7	N-CH <sub>3</sub>	-CH=N-	$\text{p-C}_6\text{H}_4\text{-R}$			R	OCOCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>
							<i>i</i>	<i>o,m</i>	<i>p</i>			
27b	Me	74.9	69.5	62.2	38.2	134.6	133.3	129.2	138.0	21.2	20.8	171.0
			67.7					125.7			20.7	170.8
			67.6								20.7	170.6
			67.1								20.6	170.4
			64.2								20.5	169.0
27d	NO <sub>2</sub>	75.1	69.0	62.0	38.6	130.4	142.2	125.6	146.6		20.6	171.0
			67.5					124.0			20.5	170.7
			67.5								20.5	170.3
			66.9								20.4	169.8
			64.2								20.3	169.1

TABLA 17. Desplazamientos químicos ( en p.p.m.) y constantes de acoplamiento ( $J$  en Hz) de  $^1\text{H}$ -r.m.n. (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) de los compuestos 40-48.

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5',5''	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	H-4	H-5	OH-1'	OH-2',3',4'	OH-5'
40	Me	Ph	5.14	3.78	3.68	3.88	3.55	3.98	7.3-7.9	6.78			- 4.3 -- 5.3 -	
41	Me	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	5.10	3.77	3.67	3.89	3.55	3.96	2.42 7.29, 7.73	6.73			- 4.3 -- 5.3 -	
42	Me	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	5.10	3.76	3.66	3.88	3.54	3.95	3.88 7.06, 7.77	6.69		5.24	4.77, 4.44, 4.37	4.62
43	Me	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub>	5.14	3.78	3.68	3.88	3.55	4.03	8.11, 8.37	6.98		5.37	4.84, 4.46, 4.39	4.63
44	Ph	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	5.00	3.75	3.64	3.88	3.54	7.5-7.8	3.91 7.12, 7.87	7.15		5.27	4.99, 4.32, 4.30	4.59
45	Ph	<i>i</i> Pr	4.92	3.63	3.54	3.81	3.48	7.4-7.6	1.31 3.01	6.60			- 3.5 -- 4.0 -	
46 <sup>a</sup>	Ph	H	5.01	- 3.66 -		3.86	3.54	7.3-8.0	7.80		8.41		- 4.3 -- 5.2 -	
47	Me	Me	5.01	3.68	3.61	3.84	3.52	3.81	2.20				- 4.3 -- 5.2 -	
48	Me	<i>i</i> Pr	5.02	3.69	3.61	3.85	3.52	3.84	1.27 2.91			5.12	4.64, 4.39, 4.35	4.60

Comp.	$J_{-1',2'}$	$J_{-2',3'}$	$J_{-3',4'}$	$J_{-1',OH}$	$J_{-2',OH'}$	$J_{-3',OH'}$	$J_{-4',OH}$	$J_{-5',OH}$	$J_{-o,m}$ (Ar-3)	$J_{-}(\textit{i}Pr)$
40	1.2	8.3	≈0							
41	1.4	9.4	0.8						8.2	
42	≈0	9.8	≈0	7.3	7.5, 7.5, 6.4			5.5	8.8	
43	1.6	9.3	1.0	7.3	7.5, 7.6, 6.3			5.5	8.9	
44	1.5	9.0	1.2	7.3	7.5, 7.6, 6.6			5.3	8.9	
45	1.1	9.0	1.1						7.0	
46	≈0									
47	1.2	9.3	≈0							
48	1.3	9.2	1.1	7.5	7.6, 7.3, 6.2			5.6		6.9

a) Resto de azúcar en C-4.

TABLA 18. Desplazamientos químicos ( $\delta$  en p.p.m.) de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. (DMSO- $d_6$ , 50.3 MHz) de los compuestos 40-48.

Comp.	$R^1$	$R^3$	C-3	C-4	C-5	C-1'--C-4'	C-5'	$R^1$				$R^3$					
								<i>i</i>	<i>o</i>	<i>m</i>	<i>p</i>	<i>i</i>	<i>o</i>	<i>m</i>	<i>p</i>		
40	Me	Ph	148.7	102.5	146.9	72.2, 70.1 69.6, 64.6	63.3	37.5					133.9	129.2, 125.3	127.8		
41	Me	$p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Me}$	148.6	102.1	146.7	72.1, 70.1 69.6, 64.5	63.3	37.4					21.2	136.9	129.7, 125.2	131.1	
42	Me	$p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$	148.2	101.5	146.3	71.8, 69.8 69.3, 64.2	62.9	37.0					55.2	126.3	126.3	114.2	158.7
43	Me	$p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$	147.6 <sup>a</sup>	103.9	140.3	72.1, 70.0 69.5, 64.6	63.2	37.9					140.0	125.9, 124.6	146.6 <sup>a</sup>		
44	Ph	$p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$	150.2	103.7	147.3	72.2, 70.0 69.4, 63.2	63.2		139.9	125.0	129.2	127.7	55.3	126.0	114.3	159.2	
45	Ph	<i>i</i> Pr	158.0	103.8	146.0	72.2, 69.9 69.4, 62.8	63.1		140.1	124.8	129.0	127.2	27.5(CH) 22.9(CH <sub>3</sub> )				
46 <sup>b</sup>	Ph	H	140.6	127.4	126.7 <sup>a</sup>	73.5, 70.6 70.0, 65.3	63.4		140.3	118.7	130.3	126.1 <sup>a</sup>					
47	Me	Me	145.7 <sup>a</sup>	104.6	145.5 <sup>a</sup>	72.2, 70.1 69.6, 64.4	63.2	36.8					13.6				
48	Me	<i>i</i> Pr	156.4	101.8	145.5	72.3, 70.2 69.7, 64.4	63.4	36.9					27.6(CH) 23.4(CH <sub>3</sub> )				

a) Estas asignaciones pueden estar intercambiadas. b) Resto de azúcar en C-4.

#### 2.2.4. DISCUSION DE RESULTADOS

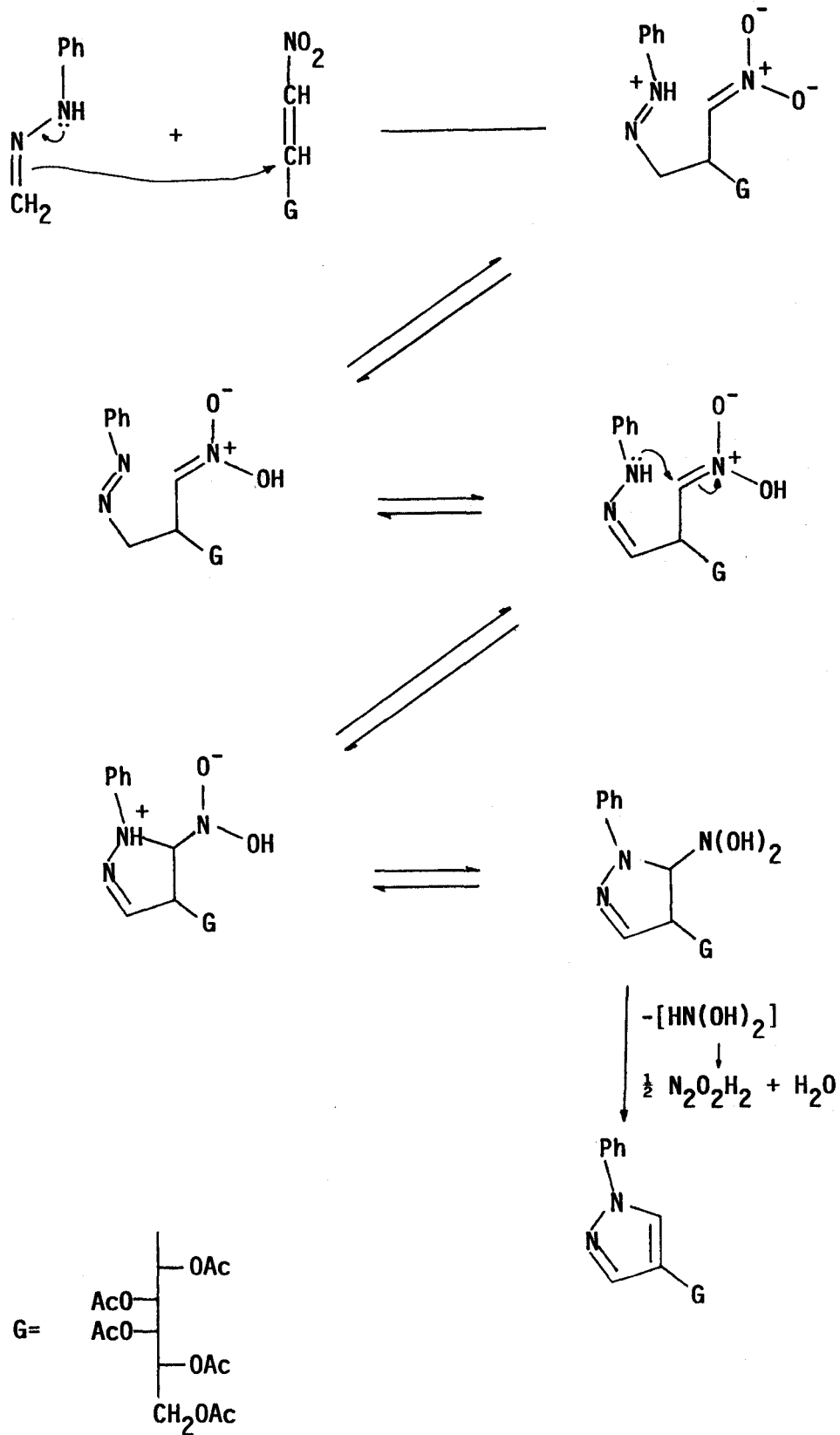
El experimento preliminar efectuado con sustratos simples, es decir, la reacción entre la metilhidrazona del benzaldehído (23a) y 1-nitropeno (17), permite confirmar una vez más la generalidad de comportamiento de estas reacciones, observada previamente para la reacción entre hidrazonas de azúcares y nitroalquenos sencillos: a diferencia de lo observado por Snider<sup>11</sup>, se llega a un pirazol que carece de grupo nitro. De esta manera queda además aclarado que la diferencia de comportamiento que acabamos de mencionar es independiente de la existencia de hidroxilos libres en la hidrazona. Por otro lado, el aislamiento del intermedio 25, así como posteriormente los análogos 27b y 27d derivados de azúcar, nos permite apoyar el mecanismo de adición tipo Michael propuesto en el Apartado 2.1.4. (Esquema 11). Este mecanismo explica el efecto observado de los sustituyentes presentes en la hidrazona sobre la reactividad de las mismas: los sustituyentes donadores de electrones aumentan la nucleofilia del sistema y, por tanto, favorecen la reacción, mientras que los atractores de electrones llegan a impedirla totalmente, efecto que se deja sentir, en virtud de la deslocalización del sistema, tanto si se encuentran sobre el nitrógeno amínico como sobre el carbono del grupo hidrazono. También se explica de esta manera la orientación observada en los productos finales de la reacción: la cadena pentaacetoxílica queda finalmente sobre la posición 5 del

pirazol, quedando la 4 sin sustituir. La única excepción a este comportamiento es la formación del compuesto 34 de orientación "anómala": la cadena pentaacetoxílica queda sobre la posición 4 del anillo, y la 5 queda libre.

De forma tentativa se puede suponer que la formación de dicho compuesto sucede a través de un mecanismo similar al formulado en el Esquema , pero donde se invierte el orden en que los dos centros nucleófilos de la hidrazona atacan a la nitroolefina, es decir, que la reacción comienza por el ataque del carbono azometínico al carbono  $\beta$  del nitroalqueno para ciclar posteriormente por condensación entre el nitrógeno amínico y la forma *aci* del nitrocompuesto intermedio, con eliminación de "dihidroxilamina" (ácido hiponitroso más agua) (Esquema 24).

La diferencia de comportamiento en este caso se puede atribuir a la baja reactividad del nitrógeno amínico (que soporta un anillo aromático) y la diferencia de impedimento estérico entre ambos centros nucleófilos. Este fenómeno ha sido observado con anterioridad para otras arilhidrazonas de aldehídos<sup>29</sup>.

En cuanto al curso estereoquímico de la reacción, es importante resaltar la estereoselectividad observada en la formación de los intermedios 27b y 27d, de los que sólo se detecta uno de los dos posibles epímeros en C-2. A la vista de los antecedentes expuestos en el Apartado 2.2.1. podemos suponer *a priori* que los aductos deben ser los predichos por la regla de Cram<sup>29</sup>, pero hasta la fecha no ha sido posible



Esquema 24

determinar la estereoquímica del nuevo centro quiral originado en C-2.

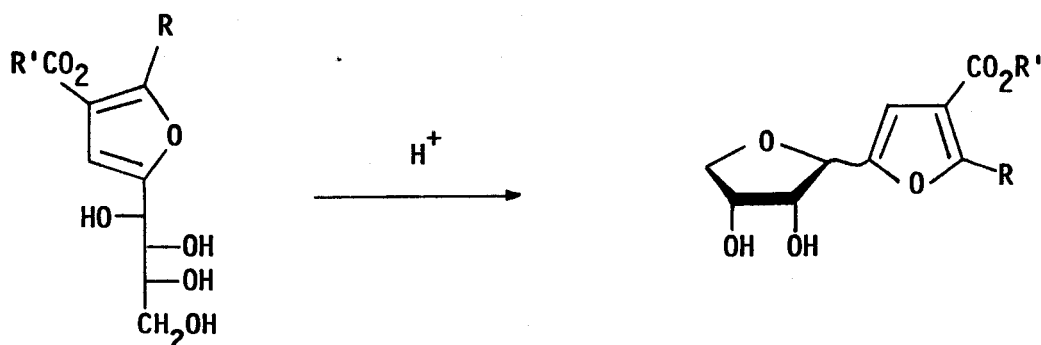
2.3. ANHIDRIZACION DE (D-GALACTO- Y D-MANO-PENTITOL-  
1-IL)PIRAZOLES: SINTESIS DE (D-LIXO- y D-ARABI-  
NOFURANOSIL)PIRAZOLES



### 2.3.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

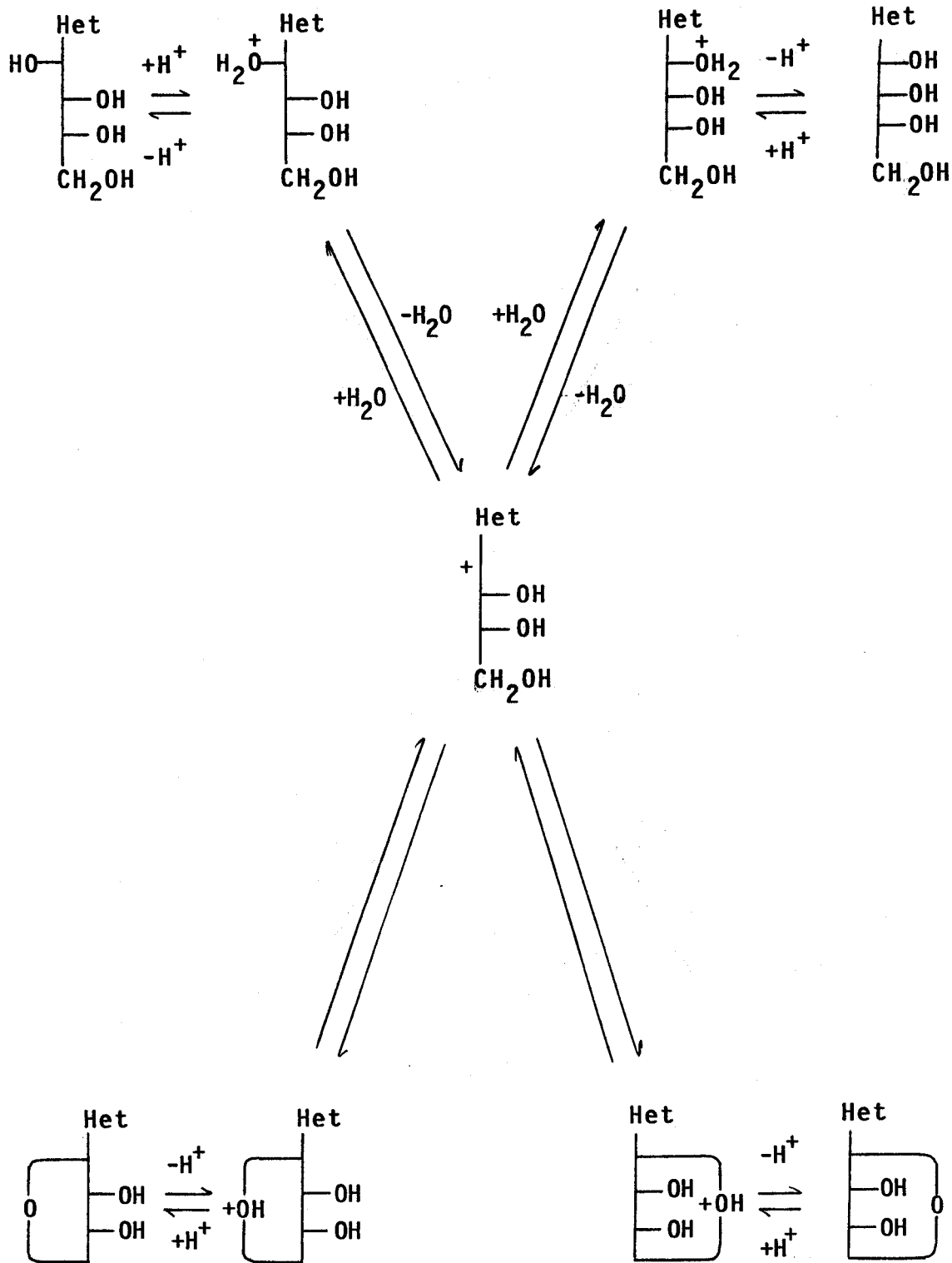
Uno de los métodos generales más ampliamente utilizado para la síntesis de C-nucleósidos es la anhidrización de polihidroxiálquilheterociclos catalizada por ácidos.

Los primeros estudios realizados sobre este tipo de reacción se deben a García González<sup>30</sup>, que demostró ya en 1945 que el tratamiento con ácidos de los 2-D-arabino-tetra-hidroxi-butilfuranos (49) conduce a la deshidratación intramolecular, que sucede entre los hidroxilos 1' y 4' de la cadena poliólica, dando lugar a los correspondientes  $\alpha$  y  $\beta$ -D-eritrofuranosilfuranos (50) (Esquema 25).



Esquema 25

Más tarde, Gómez Sánchez y col.<sup>31</sup> propusieron para la reacción un mecanismo reversible, con formación de un intermedio con estructura de carbocatión en C-1', estabilizado por resonancia con el heterociclo, y posterior ataque nucleófilo intramolecular del hidroxilo primario en 4'. (Esquema 26).



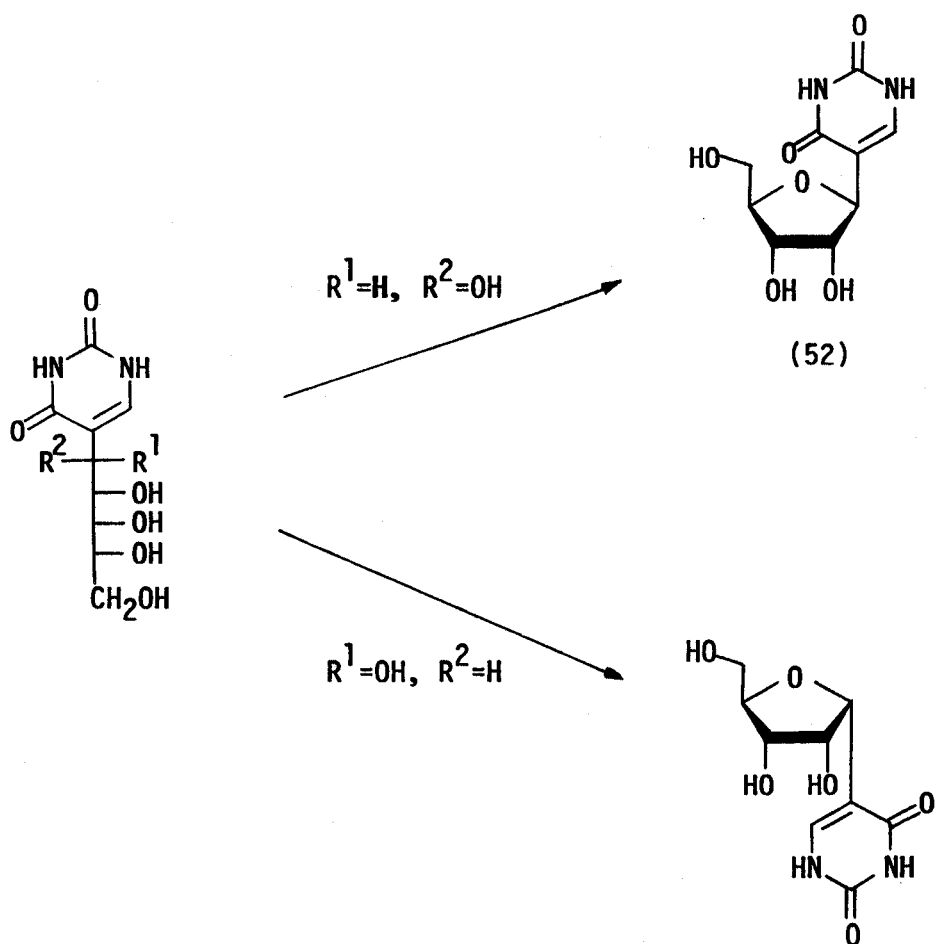
Esquema 26

Se han descrito posteriormente anhidrizaciones análogas de otros polihidroxiálquilheterociclos como pirrol<sup>32-35</sup>, bencimidazol<sup>36</sup>, triazol<sup>37</sup>, pirazolo[3,4-b]quinoxalinas<sup>38,39</sup> y una amplia gama de imidazolina-2-tionas.

Estas últimas han sido objeto de una serie de publicaciones por Fernández-Bolaños y col.<sup>40</sup>, que consiguen dirigir la reacción hacia la formación del anómero  $\alpha$  o  $\beta$  en función de las condiciones de reacción.

Se ha descrito además la anhidrización en medio ácido de 5-(pentitol-1-il)uracilos (51), para los que Moffat y col.<sup>41</sup> proponen un mecanismo de tipo  $S_N2$  intramolecular, basándose para ello en el hecho de que los compuestos con cadenas de configuración *altro* y *alo* dieron lugar, respectivamente, a la pseudouridina 52 y a su anómero  $\alpha$  como productos predominantes, es decir, que la reacción transcurre con inversión en la configuración de C-1' (Esquema 27).

La naturaleza del heterociclo es un factor importante que marca el comportamiento de las anhidrizaciones cuando la cadena de azúcar tiene más de cuatro eslabones: cuando éste es  $\pi$ -excedente, la reacción conduce a 1',4' y/o 1',5' anhidroderivados, dependiendo de las condiciones de reacción; sin embargo, cuando el heterociclo es  $\pi$ -deficiente, el carbono C-1' no suele estar implicado en la anhidrización y la ciclación da lugar a 2',5'-anhidroderivados<sup>42-44</sup>. Este hecho se atribuye al menor grado de estabilización del carbocación adyacente al heterociclo.



Esquema 27

La configuración de la cadena es asimismo un factor determinante del comportamiento de la reacción. García González y col.<sup>45</sup> estudiaron las reacciones de anhidrización con ácido trifluoroacético de una serie de 2-pentahidroxipentil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-onas, y encontraron que cuando la configuración es *D-glucó* o *D-mano* se obtiene en primer lugar el correspondiente 2-( $\alpha$ -*D*-arabinofuranosil) derivado, que se puede transformar en la forma piranósica por calentamiento en solución acuosa. El furanósido se forma más

rápídamente y es el producto de control cinético, mientras que el piranósido es el de control termodinámico.

En cambio, cuando emplearon el sustrato de configuración *D-galacto* obtuvieron el 2-( $\beta$ -*D*-lixopiranosil) derivado. Este hecho fue explicado por la desestabilización por repulsiones estéricas entre el voluminoso grupo hidroximetilo y los hidroxilos en 2' y 3', que se originarían en la conformación necesaria para la aproximación del hidroxilo en 4' a C-1', al quedar todos orientados hacia la misma región de la molécula. (Figura 30).

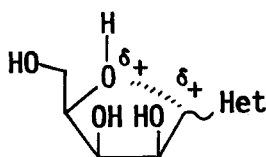
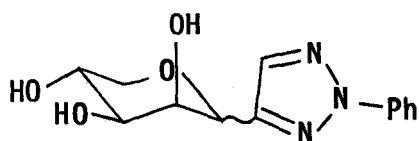


Figura 30

Otras anhidrizaciones de polihidroxiálquilheterociclos comunicadas con posterioridad apoyaban esta suposición<sup>46</sup>, y, de acuerdo con esta idea, Galbis demostraba<sup>47</sup> que las estructuras de 4-[ $\alpha$ ( $\beta$ )-*D*-lixofuranosil]-2-fenil-1,2,3-triazol propuestas por Sallam<sup>48</sup> para los productos provenientes de la anhidrización de cadenas de configuración *D-galacto* eran inconsistentes con los datos de <sup>1</sup>H-r.m.n., que, por contra, son acordes con estructuras piranósicas (53) (Figura 31).



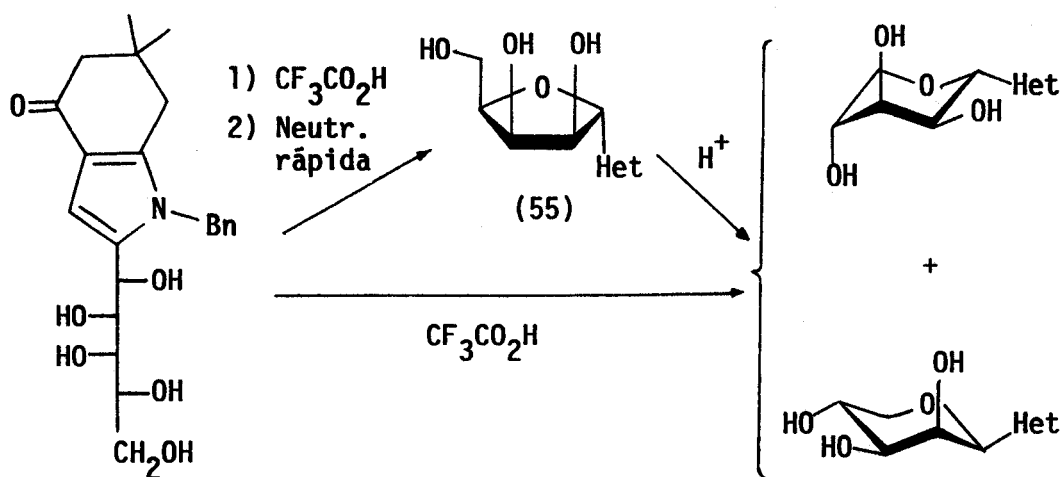
(53)

Figura 31

No obstante fue el mismo Galbis<sup>35</sup> quien, posteriormente, comunicó los resultados de la anhidrización catalizada con ácido trifluoroacético de la tetrahydroindolona 54, encontrando que, si se neutraliza rápidamente la mezcla de reacción en cuanto se consume el producto de partida, se obtiene un compuesto al que se asignó la estructura de  $\alpha$ -D-lixofuranosil tetrahydroindolona (55), si bien la anomería fue asignada tentativamente considerando que en el correspondiente anómero  $\beta$  operarían tensiones estéricas demasiado elevadas.

Por otra parte, si la reacción no se neutraliza inmediatamente, se obtiene una mezcla de los compuestos  $\alpha$  y  $\beta$  piranósicos, que puede obtenerse también por calentamiento de una solución acuosa de 55 en medio ácido (Esquema 28).

En cuanto a derivados del pirazol se refiere, se recoge en la literatura un ensayo efectuado por Buchanan y col.<sup>49</sup> que trataron el 3(5)-(D-manno-pentitol-1-il)pirazol ( ) con ácido clorhídrico 0.5 M a reflujo durante varias horas, no



Esquema 28

observándose la formación de producto alguno de reacción. Este hecho ha sido explicado por la basicidad del heterociclo, que sufre la protonación en medio ácido, siendo el resultante catión pirazolio desactivante para la formación de un carbocatión en C-1'. De acuerdo con esto, los intentos de anhidrización en medio ácido de pentahidroxipentilimidazoles fueron asimismo infructuosos<sup>50</sup>.

Sin embargo, ensayos realizados en nuestro Departamento mostraron que el tratamiento de 5-fenil-3-(*D-mano*-pentitol-1-il)-1-metilpirazoles con  $\text{HCl}$   $2\text{M}$  a ebullición da lugar a la formación de cuatro nuevos productos que no pudieron ser separados. No obstante, el tratamiento de los mismos

compuestos con ácido trifluoroacético en etanol permitió aislar los  $\beta$ -D-arabinofuranosil derivados<sup>51</sup> correspondientes.



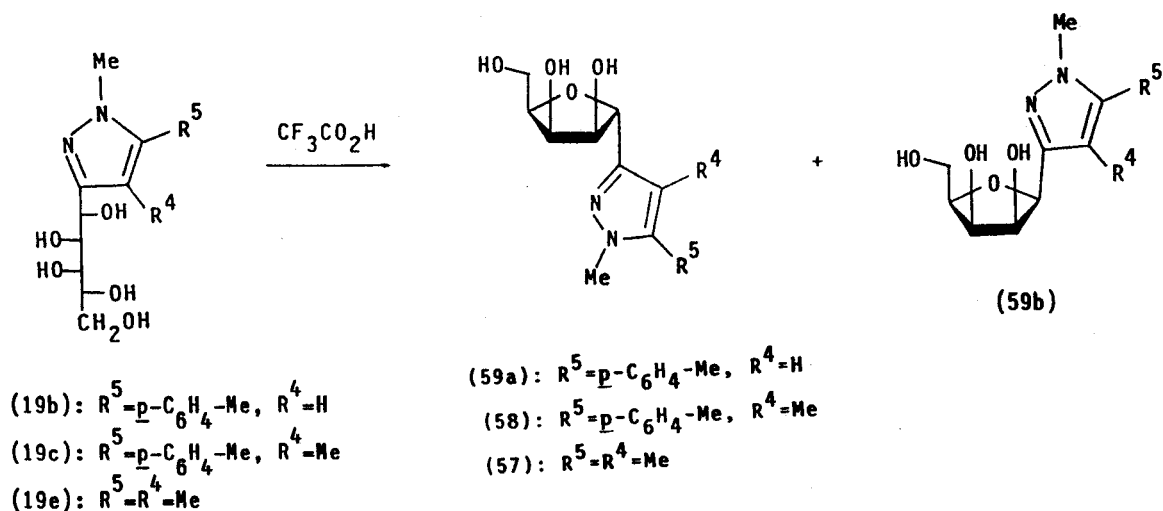
### 2.3.2. NUEVAS EXPERIENCIAS.

Dado el interés que los C-nucleósidos suscitan (ver Introducción) y la disponibilidad de las materias primas adecuadas, como son los pentahidroxipentilpirazoles descritos en los Apartados 2.1 y 2.2. de esta Memoria, se proyectó la síntesis de nuevos arabino- y lixo-C-nucleósidos del pirazol por anhidrización catalizada por ácido de las cadenas poliólicas. El ácido elegido como catalizador fué el trifluoroacético, que se ha mostrado como el más efectivo en este tipo de reacciones.

#### 2.3.2.1. Anhidrización de 3-(D-galacto-pentitol-1-il)pirazoles: Preparación de 3-(D-lixofuranosil)pirazoles (57, 58 y 59a, b).

El tratamiento con ácido trifluoroacético de los 1-metil-3-(D-galacto-pentitol-1-il)pirazoles 19e y 19c a temperatura ambiente durante 24 horas dio lugar a los correspondientes 1-metil-3-( $\alpha$ -D-lixofuranosil)pirazoles 57 y 58 con excelentes rendimientos (69 y 73%, respectivamente).

El 1-metil-3-(D-galacto-pentitol-1-il)-5-( $p$ -tolil)pirazol 19b dio lugar, en las mismas condiciones, a una mezcla de los 3-( $\alpha$  y  $\beta$ -D-lixofuranosil)-1-metil-5-( $p$ -tolil)pirazoles 59a y 59b en relación  $\alpha:\beta \cong 3:1$  (por integración del espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  de la mezcla) (Esquema 29).



### Esquema 29

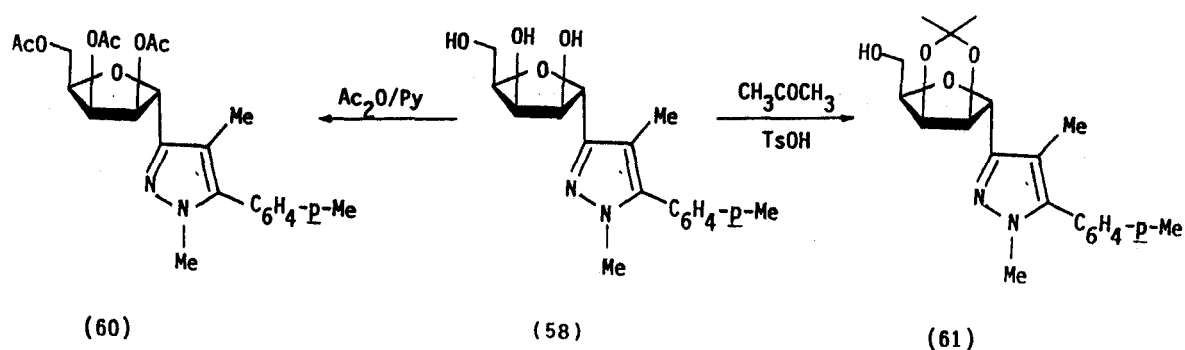
Las reacciones se controlaron por cromatografía en capa fina, utilizando como eluyente diclorometano-metanol 3:1. Finalizada la reacción, se eliminó el ácido por evaporación a presión reducida, y las trazas resultantes se eliminaron redisolviendo el residuo en etanol y concentrando a sequedad, operación que se repitió varias veces. El producto crudo así obtenido se purificó por cristalización de metanol (57), por cromatografía en columna (diclorometano-metanol 15:1) (58) o por cromatografía sobre capa fina preparativa (diclorometano-metanol 4:1) (59a,  $R_F = 0.62$ ; 59b,  $R_F = 0.59$ ), obteniéndose los productos como sólido cristalino (57, 58 y 59a) o como sirupo incoloro (59b).

Las estructuras propuestas para los nuevos productos sintetizados 57, 58 y 59a son acordes con los análisis elementales encontrados, que se recogen en la Parte

Experimental, mientras que el espectro de masas realizado en condiciones de alta resolución de **59b** indica que la masa exacta medida para el ión molecular sólo es compatible con la composición atómica asignada.

Por otra parte, el análisis de sus propiedades espectroscópicas, que será abordado en el siguiente capítulo, es perfectamente acorde con dichas estructuras.

A partir del compuesto **58** se han preparado además su tri-*O*-acetil derivado **60** y el 2',3'-isopropilidén derivado **61** por tratamiento convencional con anhídrido acético/ piridina y acetona/ ácido *p*-toluensulfónico, respectivamente (Esquema 30), que han sido caracterizados de la misma manera.



**Esquema 30**

Los rendimientos, puntos de fusión y poderes rotatorios se recogen en la Tabla 19.

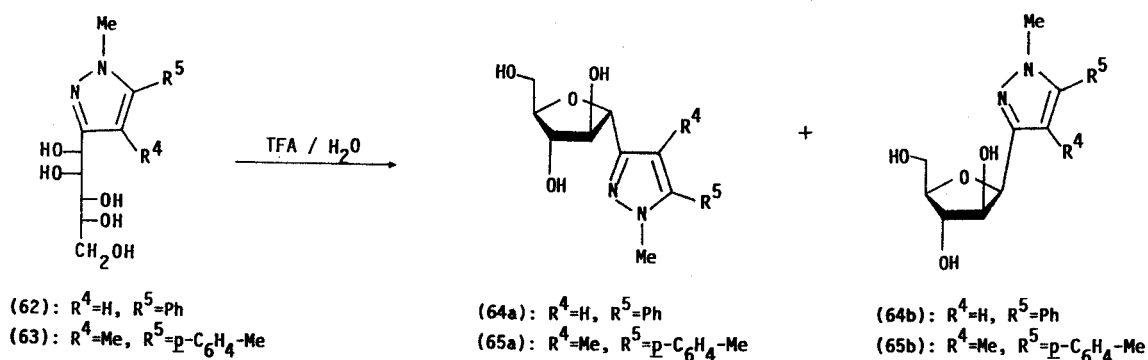
TABLA 19. Constantes físicas y rendimientos de los compuestos 57-61.

Comp.	Conf.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R	R'	Rto. (%)	P.f. (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> (c1)
57	α	Me	Me	Me	H	H	69	167-168	+63.1 <sup>0a)</sup>
58	α	Me	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	H	73	175-176	+62.8 <sup>0a)</sup>
59a	α	Me	H	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	H	41	139-140	+63.8 <sup>0a)</sup>
59b	β	Me	H	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	H	14	-	+6.7 <sup>0a)</sup>
60	α	Me	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	Ac	Ac	83	-	+49.5 <sup>0b)</sup>
61	α	Me	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	Ipn	H	96	108-109	+24.5 <sup>0b)</sup>

a) En piridina. b) En cloroformo.

2.3.2.2. Anhidrización de 3-(D-mano-pentitol-1-il)pirazoles:  
Preparación de 3-( $\alpha$  y  $\beta$ -D-arabinofuranosil)pirazoles (64a, b y 65a, b).

Por tratamiento de los 3-(D-mano-pentitol-1-il)-1-metilpirazoles 62 y 63 con ácido trifluoroacético en agua (10%) a ebullición obtuvieron las correspondientes mezclas de los 3-( $\alpha$  y  $\beta$ -D-arabinofuranosil)pirazoles (64a, b y 65a, b), que fueron purificadas por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-metanol 10:1). Los espectros de  $^1\text{H}$ -r.m.n. de ambas mezclas mostraron, por integración de la señal correspondiente al protón H-1', relaciones  $\alpha:\beta \cong 15:85$  y  $40:60$  para (64a, b y 65a, b), respectivamente (Esquema 31).



Esquema 31

Por cristalización de acetato de etilo de la mezcla 64a, b se obtuvo el anómero  $\beta$  (64b) puro, y las aguas madres de cristalización, enriquecidas en el anómero  $\alpha$ , se sometieron a cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano-metanol 4:1) obteniéndose una nueva porción del anómero  $\beta$  y el anómero  $\alpha$  (64a) puro.

La separación de la pareja 65a,b se llevó a cabo directamente por cromatografía sobre capa fina preparativa (diclorometano-metanol 4:1), obteniéndose ambos anómeros en estado puro.

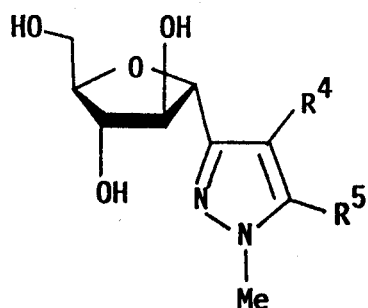
Por acetilación de los compuestos 64 y 65 con anhídrido acético en piridina a 0°C durante 48 horas y posterior insolubilización en agua-hielo se obtuvieron los correspondientes derivados tri-O-acetilados 66a,b y 67a,b (Esquema 32).

Las estructuras de los compuestos 64 y 65 y sus derivados 66 y 67 son acordes con los datos analíticos, recogidos en la Parte Experimental, y espectroscópicos, que se discutirán en el siguiente Apartado.

Los rendimientos, puntos de fusión y poderes rotatorios se recogen en la Tabla 20.

**2.3.2.3. Anhidrización de 3-anisil-5-(D-galacto-pentitol-1-il)pirazoles y 1-fenil-4-(D-galacto-pentitol-1-il)pirazol: Preparación de 5- y 4-(D-lixofuranosil)pirazoles (68a,b, 69a,b y 70).**

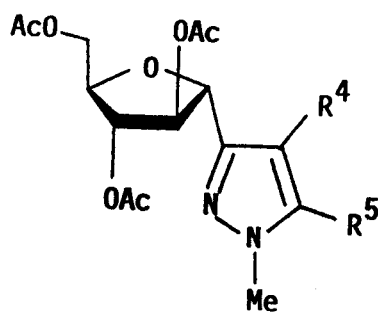
El tratamiento de los 3-anisil-5-(D-galacto-pentitol-1-il)pirazoles 42 y 44 con exceso de ácido trifluoroacético acuoso durante 4 días dio lugar, además de una pequeña cantidad de producto de partida recuperado, a mezclas de los 3-anisil-5-( $\alpha$  y  $\beta$ -D-lixofuranosil)pirazoles 68a,b y 69a,b. Estas mezclas fueron purificadas por cromatografía en columna de gel de sílice, y sus espectros de  $^1\text{H}$ -r.m.n. mostraron



64a:  $R^4=H$ ,  $R^5=Ph$

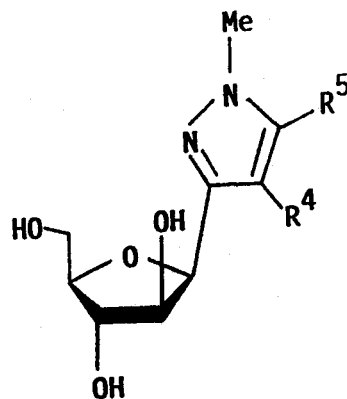
65a:  $R^4=Me$ ,  $R^5=p-C_6H_4-Me$

$Ac_2O/Py$



66a:  $R^4=H$ ,  $R^5=Ph$

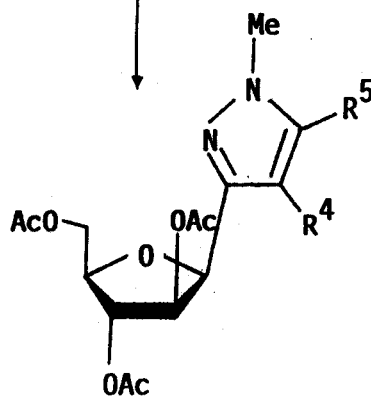
67a:  $R^4=Me$ ,  $R^5=p-C_6H_4-Me$



64b:  $R^4=H$ ,  $R^5=Ph$

65b:  $R^4=Me$ ,  $R^5=p-C_6H_4-Me$

$Ac_2O/Py$



66b:  $R^4=H$ ,  $R^5=Ph$

67b:  $R^4=Me$ ,  $R^5=p-C_6H_4-Me$

Esquema 32

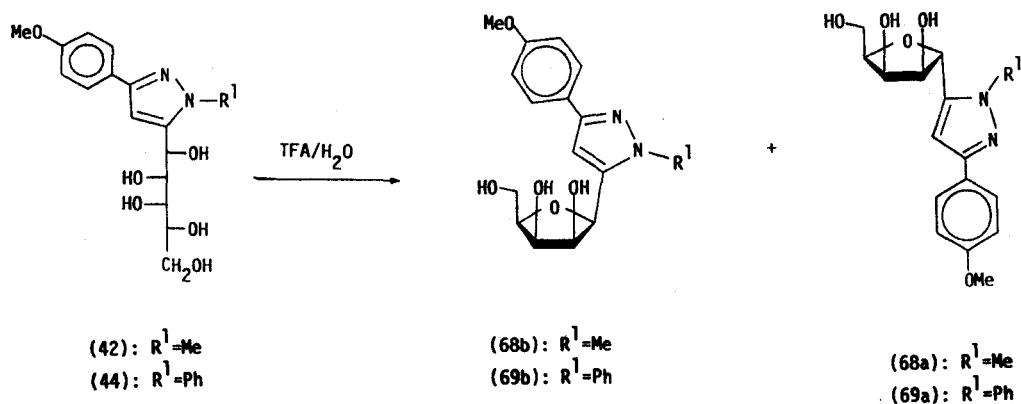
TABLA 20. Constantes físicas y rendimientos de los compuestos 64a,b-67a,b.

Comp.	Conf.	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R	Rto.(%)	P.f.(°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> (c1)
64a	α	H	Ph	H	10	-	+33.6 <sup>o</sup> a)
64b	β	H	Ph	H	64	136-137	-17.0 <sup>o</sup> a)
65a	α	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	30	-	+58.8 <sup>o</sup> a)
65b	β	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	43	152-153	-4.3 <sup>o</sup> a)
66a	α	H	Ph	Ac	80	-	+55.2 <sup>o</sup> b)
66b	β	H	Ph	Ac	74	102-104	+12.5 <sup>o</sup> b)
67a	α	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	Ac	89	-	+56.2 <sup>o</sup> b)
67b	β	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	Ac	72	81-83	+23.0 <sup>o</sup> b)

a) En piridina. b) En cloroformo.



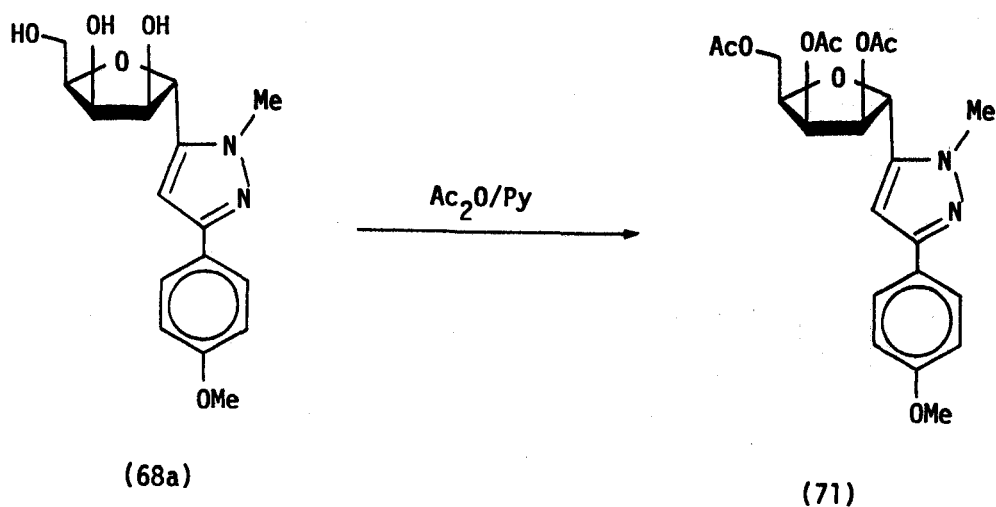
relaciones  $\alpha:\beta = 60:40$  y  $65:35$  para **68** y **69**, respectivamente (Esquema 33).



### Esquema 33

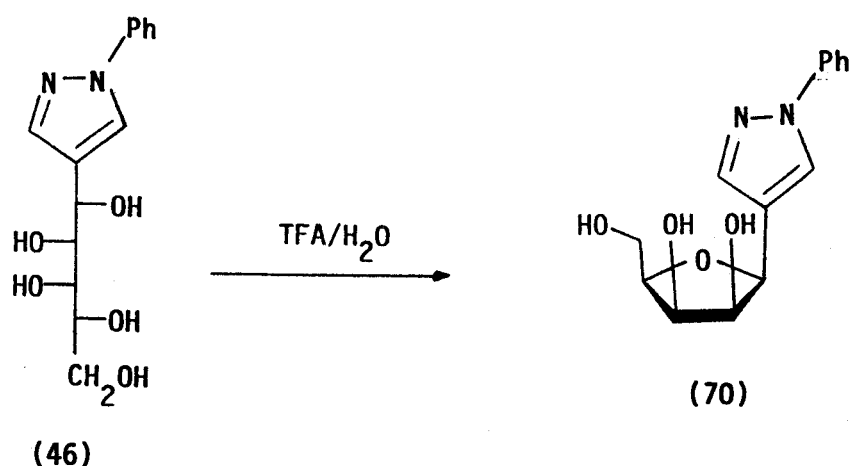
Las parejas de anómeros (**68a, b** y **69a, b**) pudieron ser separadas por cromatografía sobre capa fina preparativa (diclorometano-metanol 5:1).

Por otra parte, por acetilación en condiciones usuales (con anhídrido acético-piridina a  $0^\circ\text{C}$ ) del compuesto **68a** se obtuvo el correspondiente derivado tri-*O*-acetilado **71** (Esquema 34).



### Esquema 34

Finalmente, la anhidrización del 1-fenil-4-(*D*-galactopentitol-1-il)pirazol (46) en las mismas condiciones dio lugar a un único producto para el que se propone la estructura de 1-fenil-4-( $\beta$ -*D*-lixofuranosil)pirazol (70) (Esquema 35).



Esquema 35

Las estructuras propuestas para los nuevos productos sintetizados son acordes con los análisis elementales (68a, 70) efectuados, o con las composiciones atómicas deducidas de la masa exacta del ión molecular en el espectro de masas, registrado en condiciones de alta resolución (68b, 69a, b, 71: ver Parte Experimental). Asimismo, el análisis de sus propiedades espectrales, que se comenta en el siguiente Apartado, confirma dichas estructuras.

Los rendimientos, puntos de fusión y poderes rotatorios se recogen en la Tabla 21.

TABLA 21. Constantes físicas y rendimientos de los compuestos 68-71.

Comp.	Conf.	R <sup>1</sup>	R	Rto. (%)	P.f. (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> (c1)
68a	α	Me	H	28	146-147	+30.6 <sup>o a)</sup>
68b	β	Me	H	18	-	+14.3 <sup>o a)</sup>
69a	α	Ph	H	26	-	+36.4 <sup>o a)</sup>
69b	β	Ph	H	14	-	+14.8 <sup>o a)</sup>
70	β	Ph	H	58	120-122	+10.6 <sup>o a)</sup>
71	α	Me	Ac	86	-	+63.2 <sup>o b)</sup>

a) En piridina. b) En cloroformo

### 2.3.3. DISCUSION DE ESTRUCTURAS.

#### 2.3.3.1. 3-(p-Lixofuranosil)pirazoles (57, 58, 59a,b) y derivados acetilado (60) y acetinado (61).

La determinación de las estructuras de los nuevos compuestos 57-59 sintetizados y de sus derivados 60 y 61 se realizó gracias a los análisis elementales y, fundamentalmente, al examen de sus propiedades espectrales.

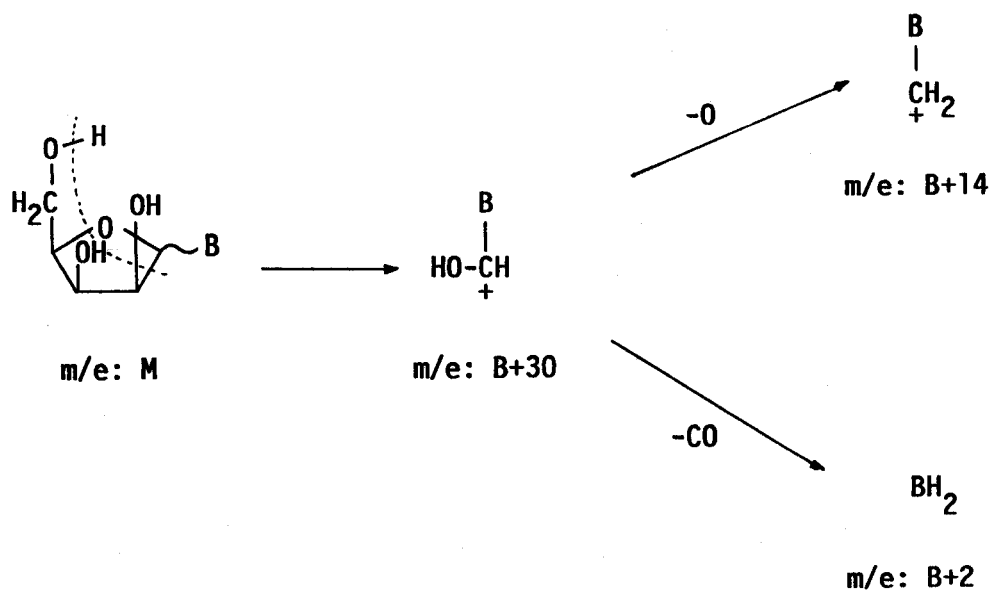
#### A) Espectrometría de Masas

a) C-Nucleósidos libres: Los espectros de los compuestos 57, 58 y 59a,b presentan el ión molecular M con una intensidad relativa al pico base de aprox. 5%. Aparece asimismo el correspondiente M+1, con intensidad menor al 1%, mientras que el M+2 no es observable en ningún caso. El pico a m/e M-18, correspondiente a la pérdida de una molécula de agua, aparece igualmente en todos los casos; las intensidades relativas se recogen en la Tabla 22. El pico base del espectro corresponde a una relación m/e B+30, (B= masa del fragmento heterocíclico) y se atribuye al heterociclo más un grupo formilo protonado. Su formación puede explicarse según se muestra en el Esquema 36, que da cuenta asimismo de la formación de los picos de relación m/e B+14 (BCH<sub>2</sub>) y B+2 (BH<sub>2</sub>), que se forman a partir del primero por pérdidas de O y CO, respectivamente.

El segundo pico más abundante del espectro (40-60%) aparece a m/e B+44 y representa al heterociclo más un fragmento que contiene dos átomos de carbono de la parte de

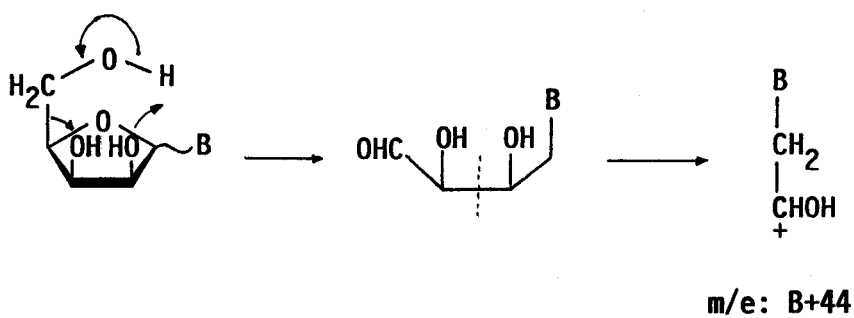
TABLA 22. Datos de los espectros de masas (70 eV) de los compuestos 57-59.  
Relaciones m/e (abundancia relativa en %).

Comp.	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Conf.	M	M+1	M-18	B	B+2	B+14	B+30	B+44
57	Me	Me	α	242 (5)	243 (1)	224 (15)	109 (6)	111 (8)	123 (18)	139 (100)	153 (49)
58	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	α	318 (5)	319 (1)	300 (9)	185 (14)	187 (7)	199 (43)	215 (100)	229 (60)
59a	H	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	α	304 (5)	305 (1)	286 (14)	171 (5)	173 (7)	185 (18)	201 (100)	215 (58)
59b	H	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	β	304 (4)	305 (1)	286 (6)	171 (3)	173 (6)	185 (31)	201 (100)	215 (43)



Esquema 36

azúcar. Una ruta para su formación se muestra en el Esquema 37.



Esquema 37

Todos estos picos son característicos para C-nucleósidos<sup>48,52</sup> y suelen ser los más abundantes de sus espectros. Por último señalaremos la baja frecuencia con que aparecen los picos de m/e B+1 (<5%) y B+2 (7-8%), lo que constituye una diferenciación respecto de los N-nucleósidos, donde esos iones son predominantes.

b) Derivados acetilado (60) y acetonado (61):

El espectro del derivado acetilado 60 presenta las fragmentaciones características para este tipo de compuestos<sup>26,38,48</sup>. El ión molecular M aparece a m/e 444 con baja intensidad (< 1%) y el pico de m/e 384 (9%) corresponde a la pérdida de ácido acético. El pico base del espectro aparece a m/e 265. Su formación y la de los picos más característicos, así como su abundancia relativa, se representa en el Esquema 38.

El espectro del derivado acetonado 61 presenta el pico correspondiente al ión molecular, que aparece con abundancia relativa del 3%, y por pérdida de agua se forma el fragmento de m/e 340 (7%). El pico base del espectro aparece a m/e 215 y corresponde al fragmento B+30, cuya formación, así como la de los picos B+14 (m/e 199, 27%, BCH<sub>2</sub>), se explican de la misma manera que para el nucleósido libre (Esquema 36). El pico que aparece a m/e 185 corresponde a la parte heterocíclica B, que aparece con intensidad relativamente alta (31%) respecto a los derivados desprotegidos. Las relaciones m/e e intensidades de los picos más abundantes se recogen en la Parte Experimental.





## B) Espectroscopía de infrarrojos

Mediante esta técnica se confirma la presencia de los grupos funcionales asignados a la molécula. Siendo éstos los mismos que los de los correspondientes precursores de cadena abierta, su análisis es idéntico y se hace innecesaria su repetición en este punto. Las bandas más características se recogen en la Parte Experimental. Las Figuras 32 y 33 muestran, como ejemplos, los espectros de los compuestos 58 y 61.

## C) Espectroscopía de $^1\text{H}$ -r.m.n.

a) Heterociclo: Las señales que origina la parte heterocíclica de la molécula son prácticamente las mismas que las debidas a los precursores de cadena abierta (19b, c, e) respectivos, lo cual indica que no sufre modificación alguna durante la reacción de anhidrización. Los desplazamientos químicos medidos se exponen en la Tabla 23.

b) Cadena de azúcar: Las señales que producen los protones hidroxílicos de los compuestos 57-59 en sus respectivos espectros (Figuras 34-37) son fácilmente identificables por desaparecer en los experimentos de intercambio con deuterio (Figuras 38-41). Estas señales son de gran importancia para la determinación de la estructura de la parte de azúcar, ya que, aunque en algunos casos (57, 59b) aparecen como señales anchas (Figuras 35 y 37), en otros (58 y 59a) resuenan como un triplete y dos dobletes (Figuras 34 y

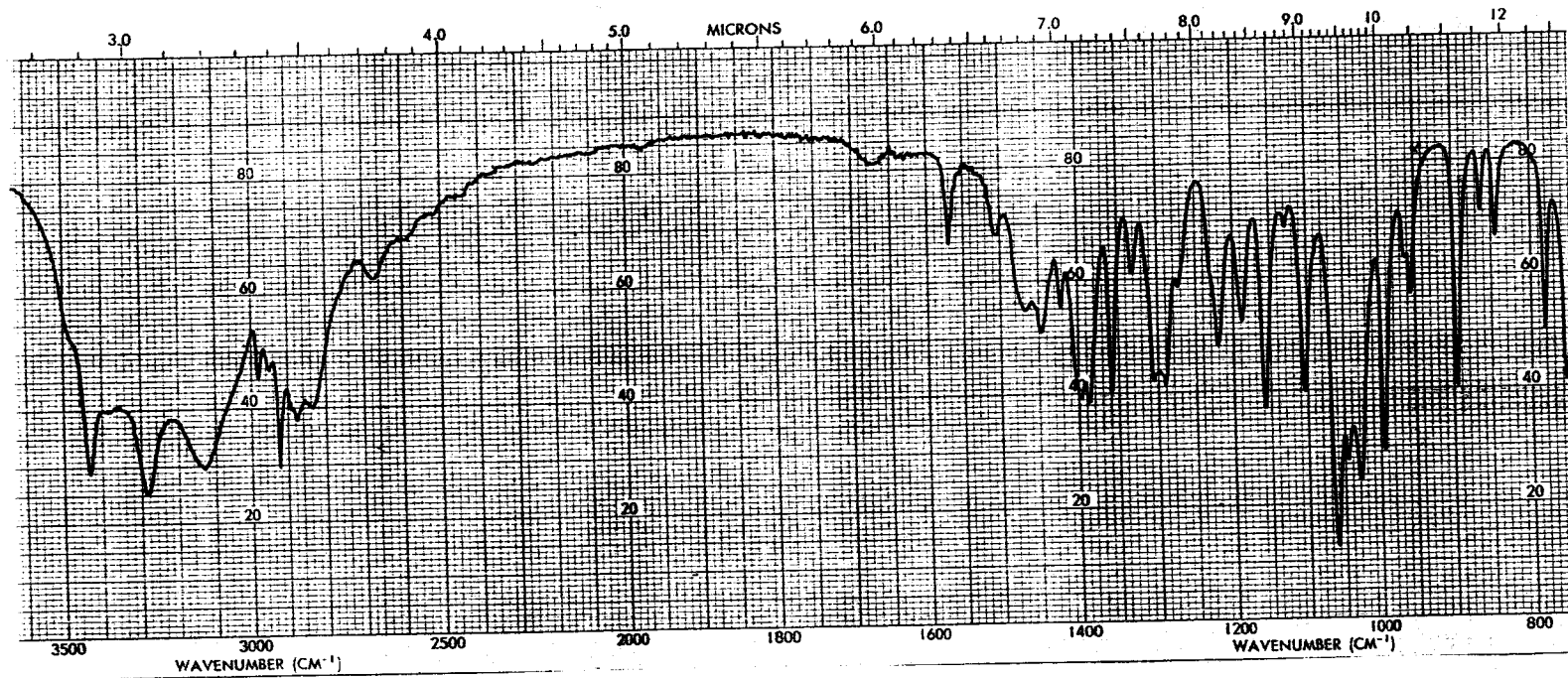


Figura 32: Espectro de i.r. (KBr) de 57.

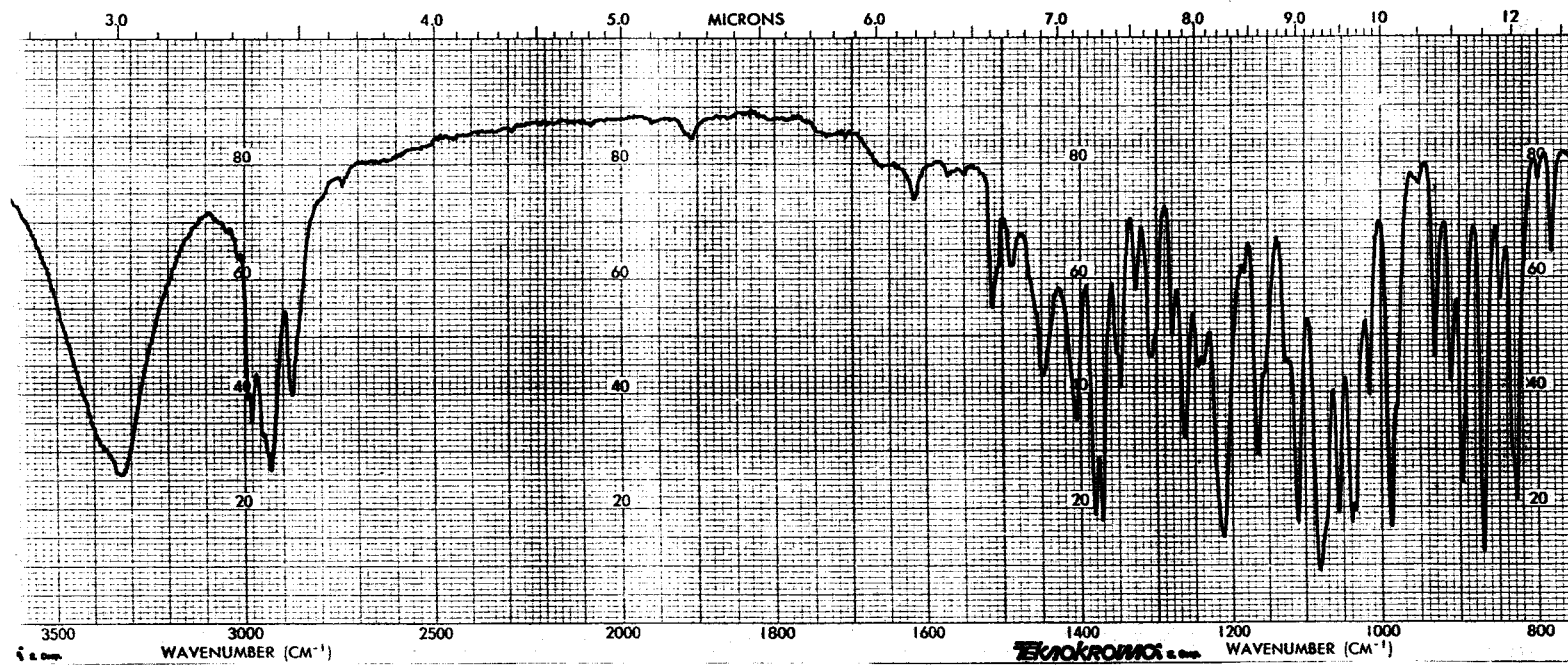


Figura 33: Espectro de i.r. (KBr) de 61.

TABLA 23. Desplazamientos químicos ( $\delta$  en p.p.m.) y constantes de acoplamiento ( $J$  en Hz) de  $^1\text{H}$ -r.m.n. (200 MHz) de los compuestos 57-61.

Comp.	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R	R'	Conf.	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-5''	OH-1'	OH-3'	OH-5'	N-CH <sub>3</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	OAc	Ipn
57 <sup>a</sup>	Me	Me	H	H	$\alpha$	4.69	4.41	4.17	4.08	3.73	3.57	- 4.8	- 5.1	-	3.71	1.98	2.19		
58 <sup>a</sup>	Me	<u>p</u> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	H	$\alpha$	4.79	4.54	4.21	4.13	- 3.5-3.7	-	5.06	4.91	4.66	3.76	2.03	2.49	7.37	
																		7.44	
59a <sup>a</sup>	H	<u>p</u> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	H	$\alpha$	4.71	4.36	- 4.1-4.2	-	3.75	3.63	5.11	4.92	4.68	3.88	6.45	2.46	7.35	
																		7.49	
59b <sup>a</sup>	H	<u>p</u> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	H	$\beta$	4.88	4.18	4.43	4.01	- 3.5-3.7	-	- 4.9	- 5.1	-	3.89	6.51	2.47	7.41	
																		7.50	
60 <sup>b</sup>	Me	<u>p</u> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	OAc	OAc	$\alpha$	5.17	5.75	5.81	4.64	- 4.2-4.3	-				3.68	2.05 <sup>c</sup>	2.40	7.15	1.99 <sup>c</sup>
																		7.25	2.05 <sup>c</sup>
																			2.13 <sup>c</sup>
61 <sup>a</sup>	Me	<u>p</u> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	Ipn	H	$\alpha$	5.12	5.32	4.93	3.93	3.80	3.63			4.74	3.77	2.06	2.49	7.39	1.42
																		7.45	1.55

Comp.	J <sub>-1',2'</sub>	J <sub>-2',3'</sub>	J <sub>-3',4'</sub>	J <sub>-4',5'</sub>	J <sub>-4',5''</sub>	J <sub>-5',5''</sub>	J <sub>-2',OH</sub>	J <sub>-3',OH</sub>	J <sub>-5',OH</sub>	J <sub>-o,m</sub> (Ar-3)
57	8.3	4.1	3.4	5.2	6.4	11.4				
58	8.0	4.3	3.5	5.4	6.1		4.3	7.3	5.6	7.8
59a	7.8	4.2		4.8	6.4	11.4	3.9	7.3	5.8	8.1
59b	4.8	4.8	6.5	4.0	5.1					8.2
60	5.9	4.8	4.8	6.2	6.2					8.3
61	0	5.9	3.8	5.5	6.6	11.4				8.4

a) En DMSO-d<sub>6</sub>. b) En CDCl<sub>3</sub>. c) Estas asignaciones pueden estar intercambiadas

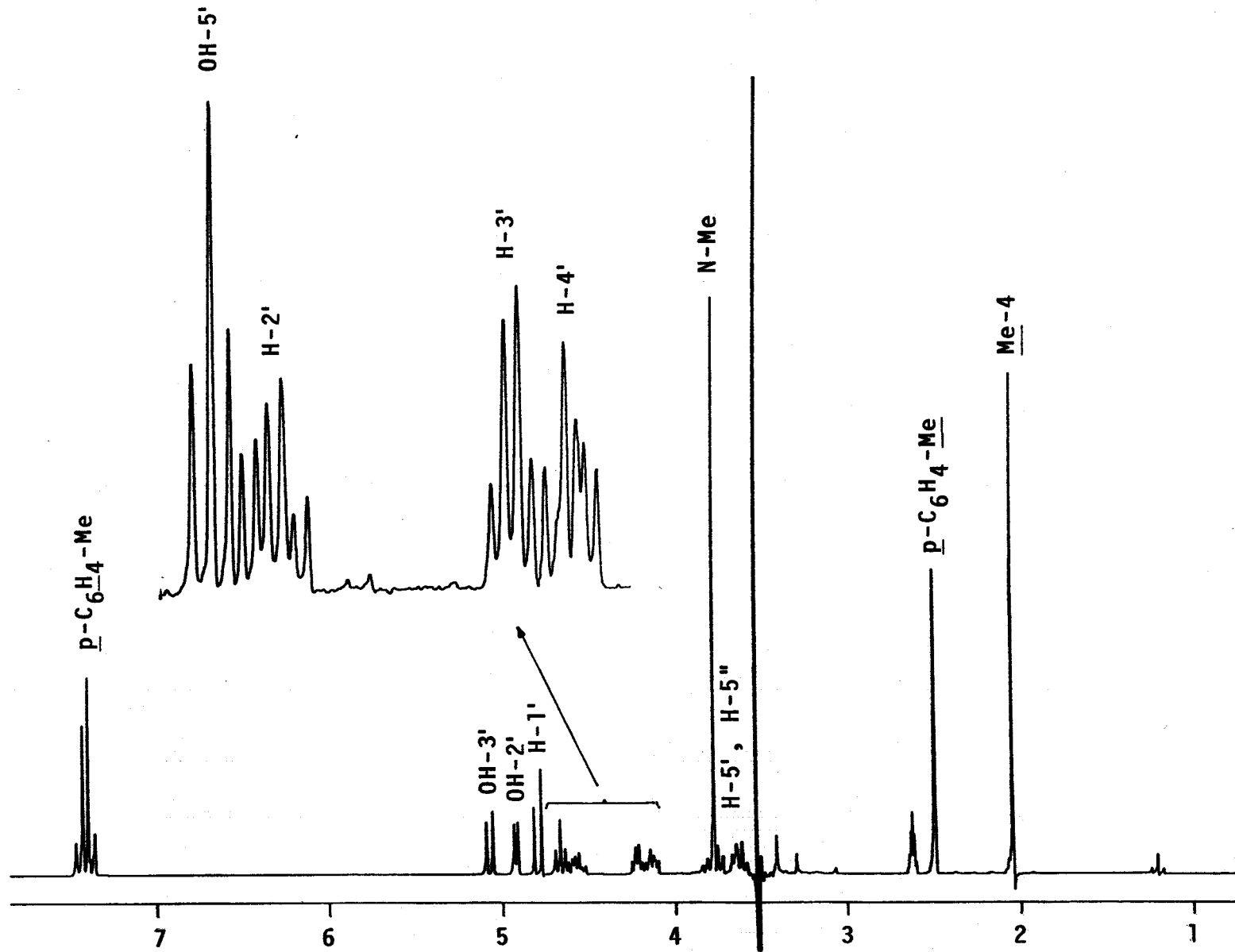


Figura 34: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6$ , 200 MHz) de 58.

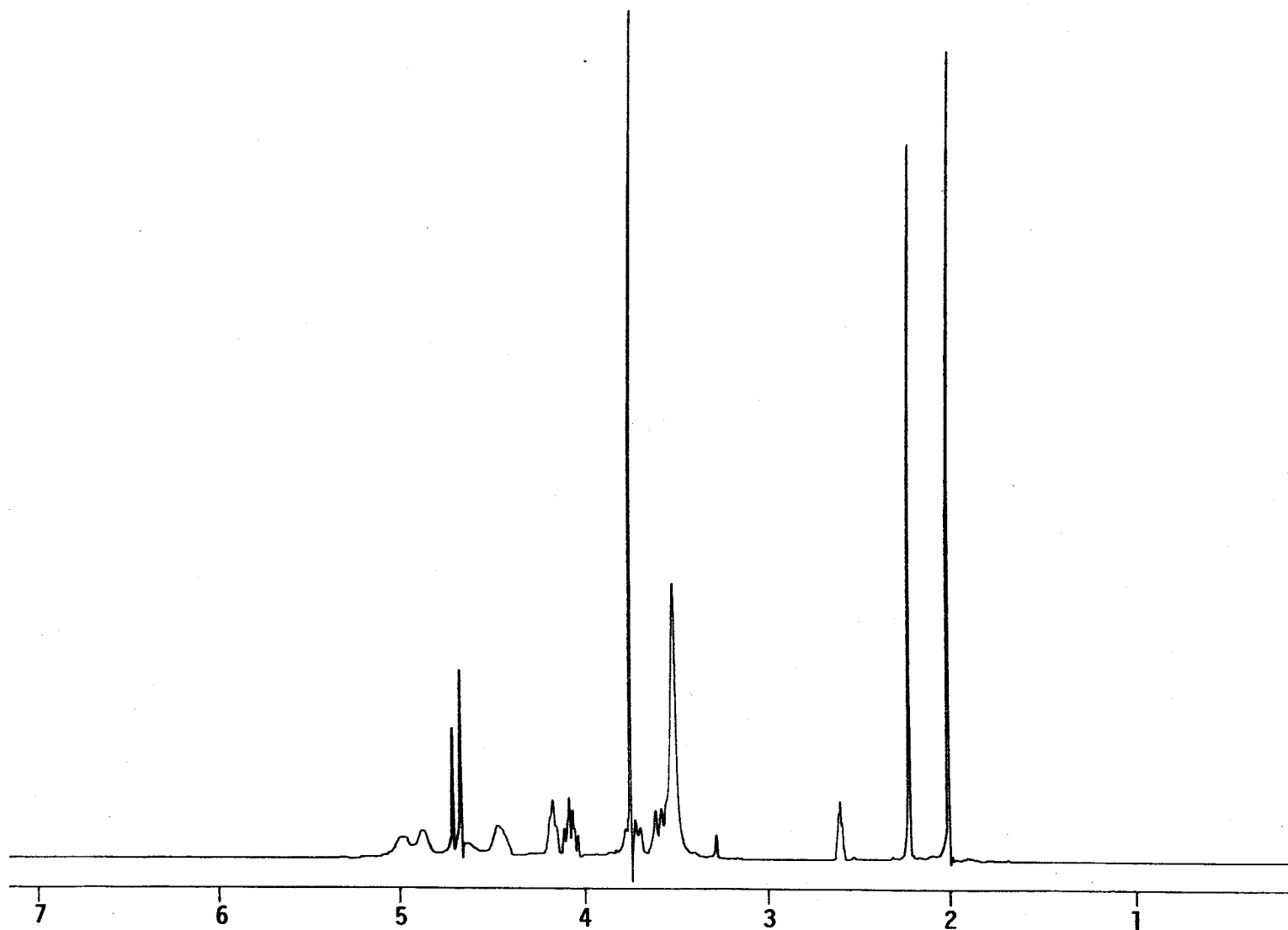


Figura 35: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6$ , 200 MHz) de 57.

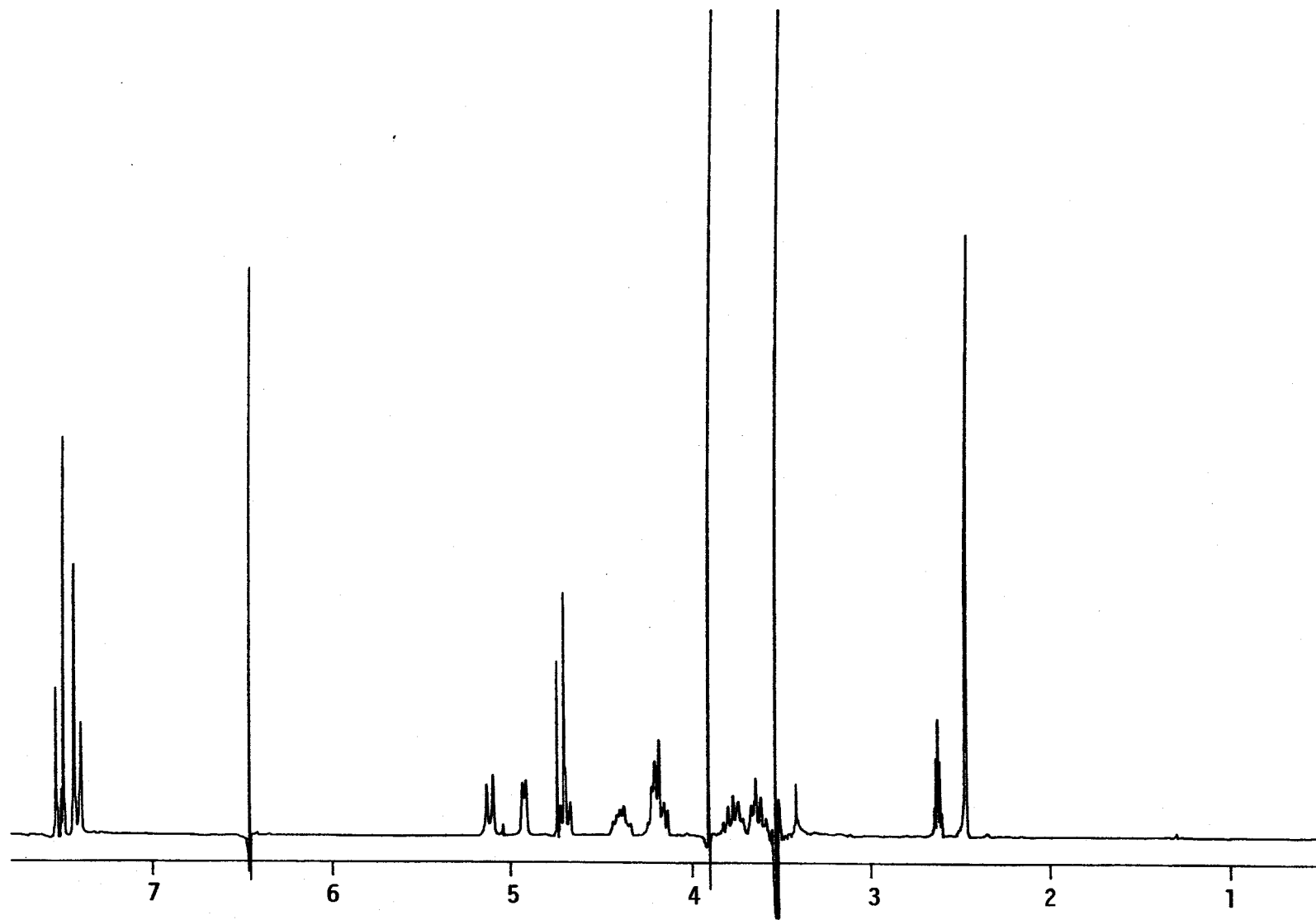


Figura 36: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6$ , 200 MHz) de 59a.

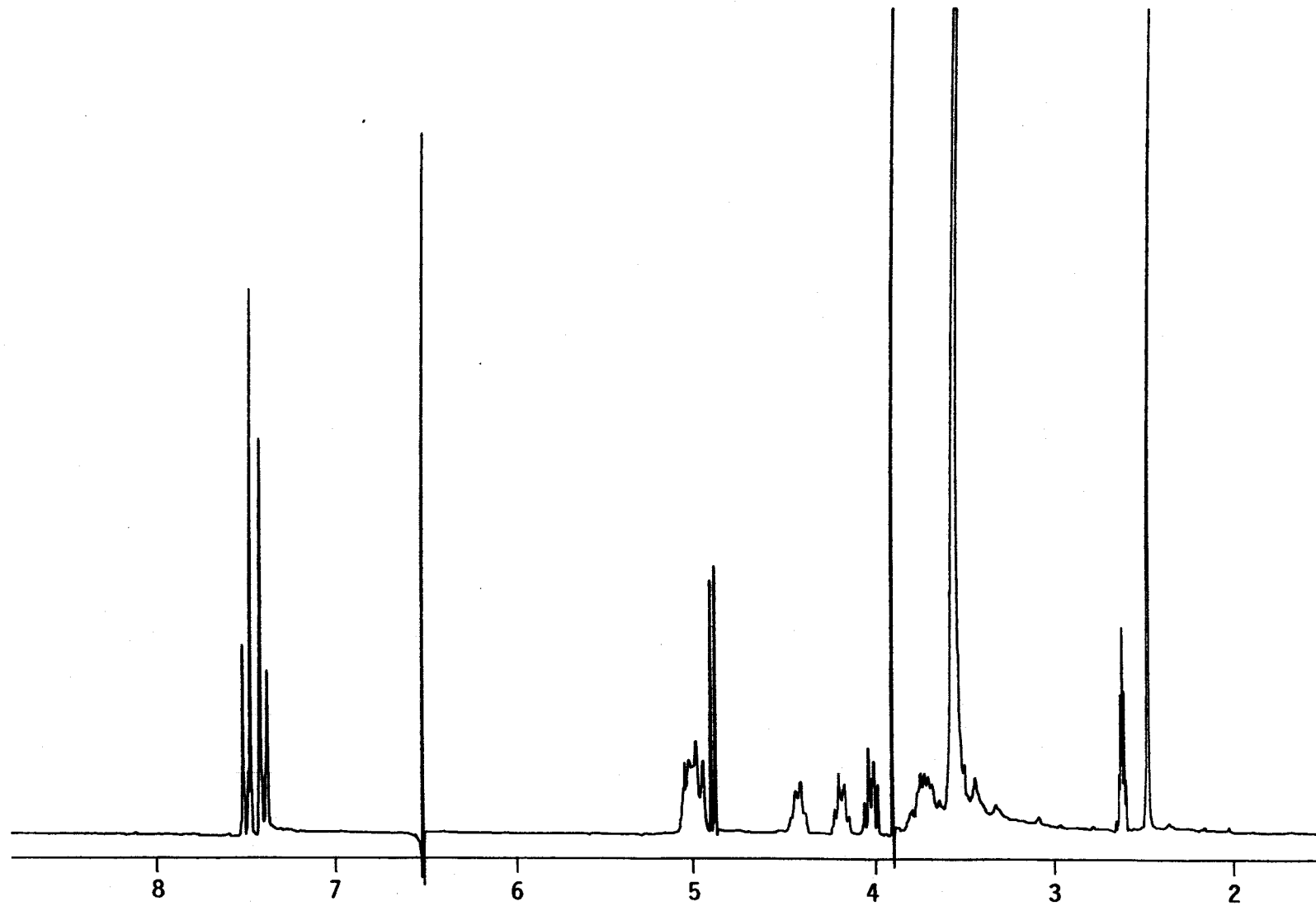


Figura 37: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6$ , 200 MHz) de 59b.



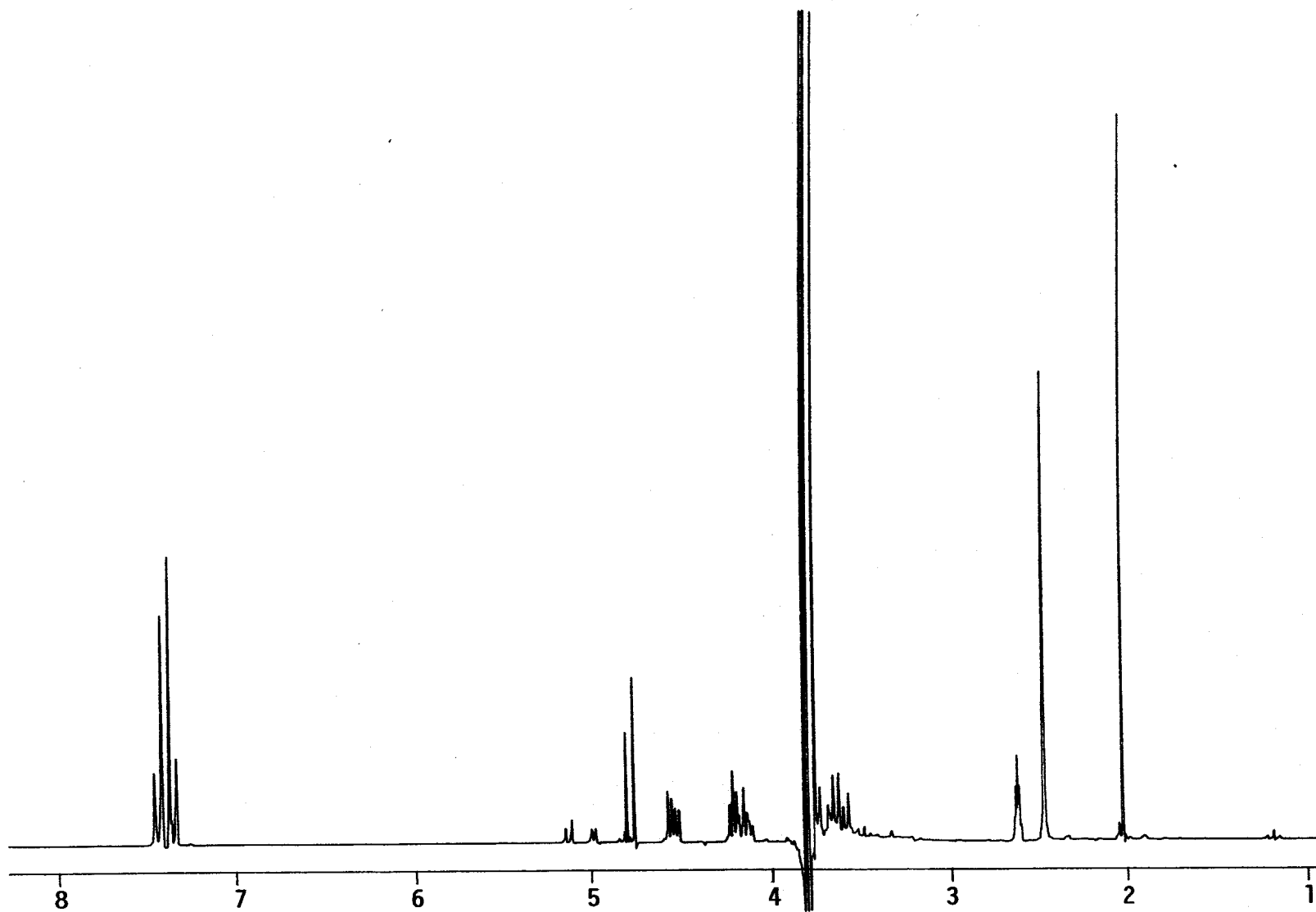


Figura 38: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ , 200 MHz) de 58.

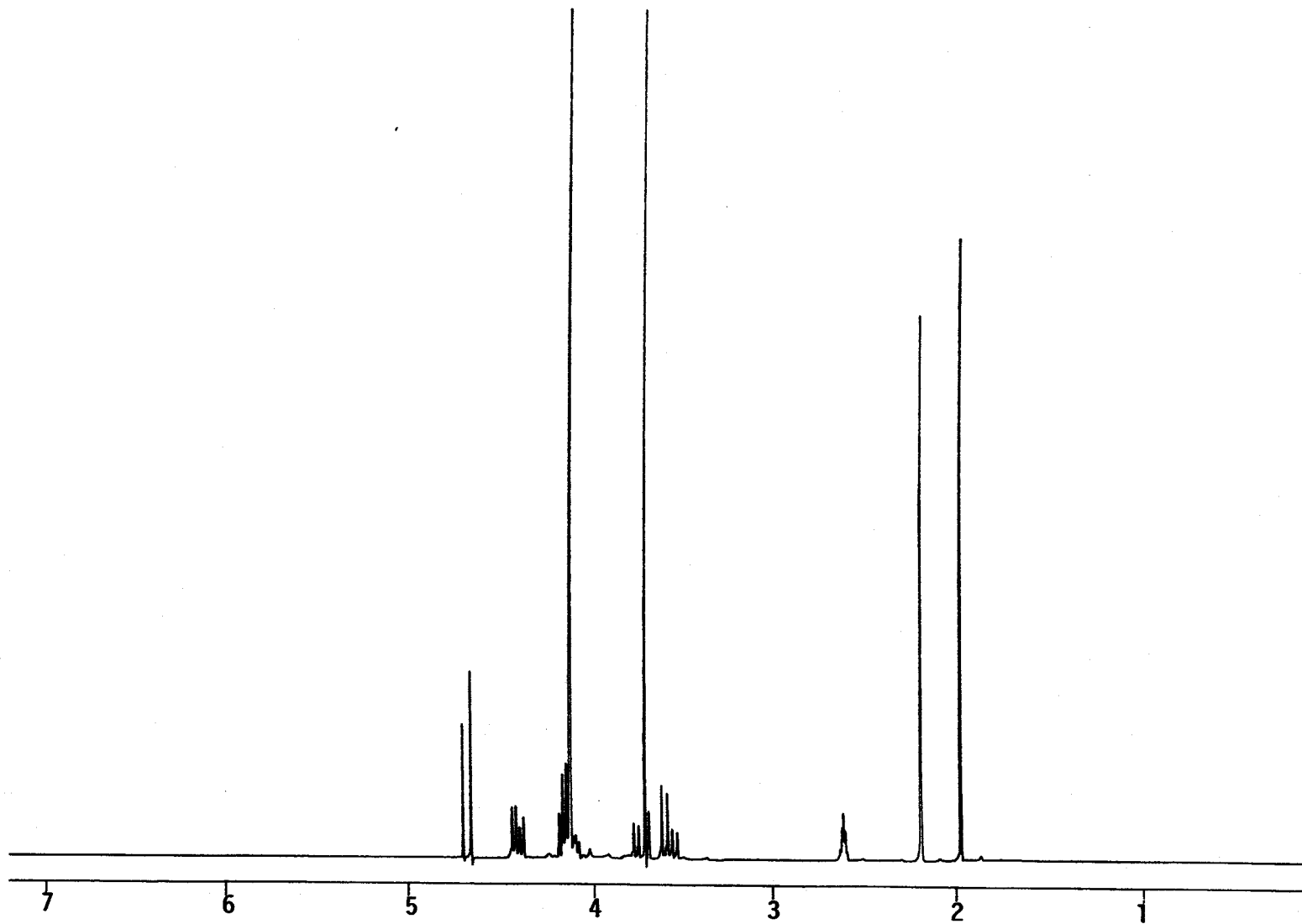


Figura 39: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ , 200 MHz) de 57.

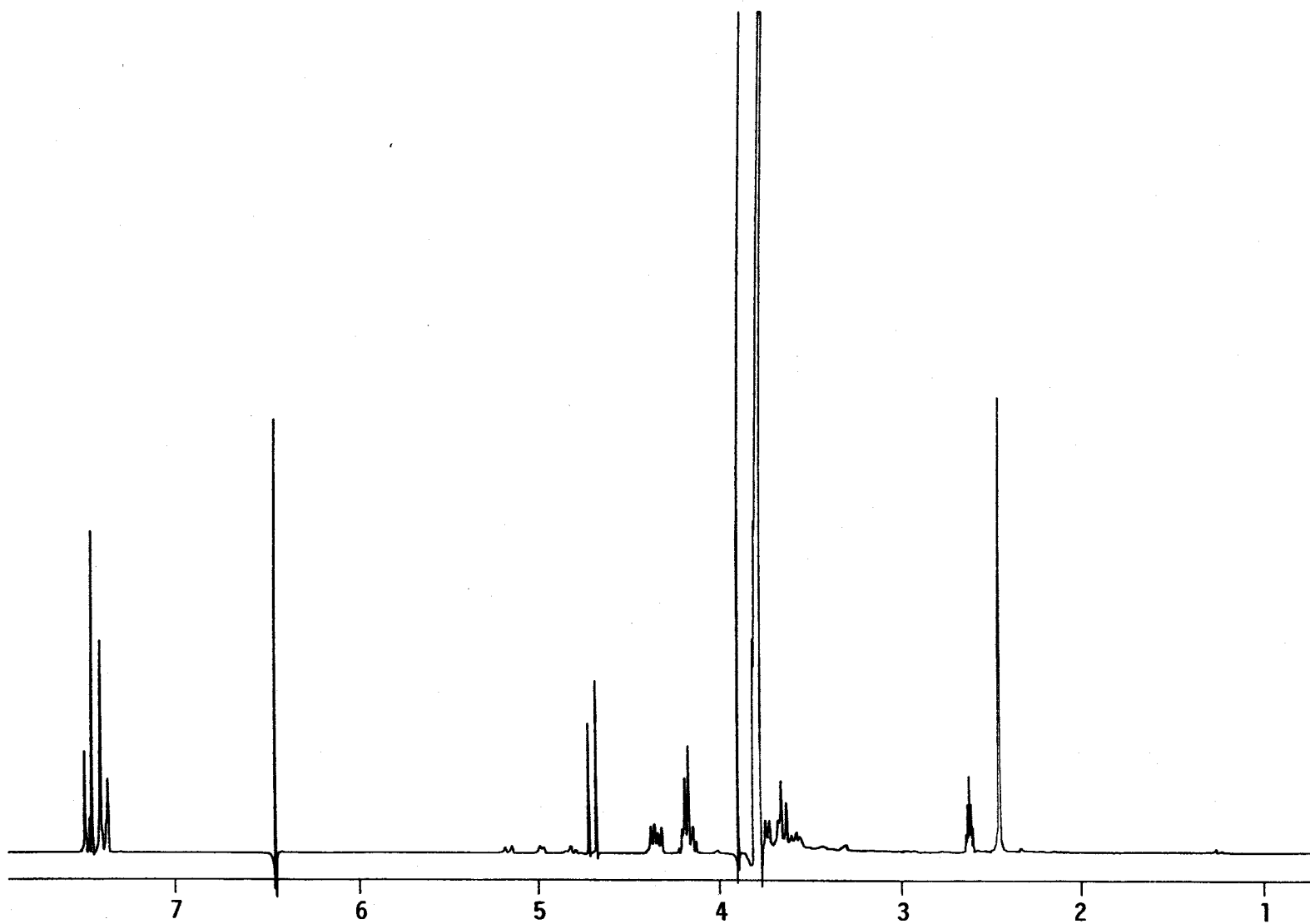


Figura 40: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ , 200 MHz) de 59a.

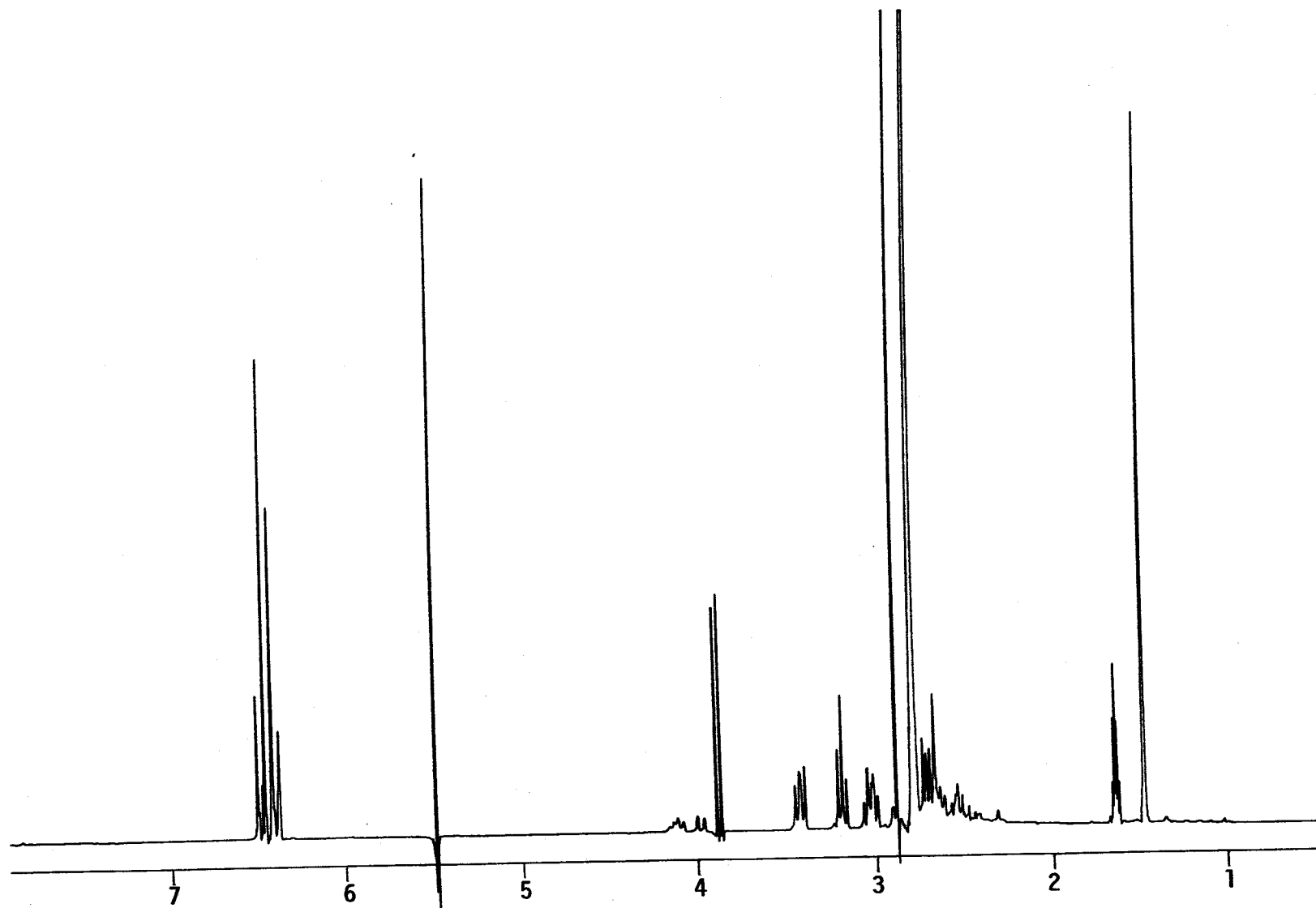


Figura 41: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ , 200 MHz) de 59b.

36), que se llegan a asignar individualmente (OH-5' porque resuena como triplete y OH-2', OH-3' por sus constantes de acoplamiento y por experimentos de doble resonancia) y que sólo son compatibles con una estructura de 1',4'-anhidro, pues tanto en las estructuras piranósicas como en los 2',5'-anhidros, los protones hidroxílicos deberían resonar como tres dobletes. Además, incluso en los casos en que los hidroxilos aparecen como señales anchas, sin poderse apreciar su multiplicidad, las señales que se asignan a H-1' (doblete a 4.7-4.9 ppm) y H-4' (multiplete a 4.0-4.2 ppm) son las únicas cuya forma permanece inalterada tras la adición de óxido de deuterio a la muestra. Este hecho indica que dichos protones no se encuentran acoplados a protones hidroxílicos, y, por tanto, deben estar implicados en el puente de oxígeno.

La cuestión de la anomería se resuelve gracias a la disponibilidad de la pareja de anómeros 59a y 59b, cuyos espectros presentan notables diferencias. En primer lugar se observa que el doblete asignado al protón H-1' aparece a campo más alto (4.71 ppm) para el compuesto 59a que para su anómero 59b (4.88 ppm). De acuerdo con la bibliografía<sup>53</sup>, el valor más alto (4.71 ppm) debe corresponder, en el caso de la configuración *D*-liso, al anómero  $\alpha$ , debido al efecto apantallante del grupo hidroxilo vecino en *cis*. Por otra parte, el valor de las constantes de acoplamiento  $J_{1,2}$  (7.8 y 4.8 Hz para 59a y 59b, respectivamente) confirma la asignación efectuada, pues el valor de 7.8 Hz está fuera del rango en que se mueven las constantes de acoplamiento entre

protones en disposición cisoidal.<sup>54</sup>

Otra diferencia notable entre los espectros de ambos anómeros es la posición relativa del resto de protones de la cadena. En el espectro de 59a, el orden de resonancias observado, de menor a mayor campo es: H-2' ( $\delta = 4.36$  ppm) > H-3', H-4' ( $\delta = 4.10-4.25$  ppm). En cambio, el orden en el espectro de su anómero  $\beta$  59b pasa a ser: H-3' ( $\delta = 4.43$  ppm) > H-2' ( $\delta = 4.18$  ppm) > H-4' ( $\delta = 4.01$  ppm). Esto supone, al pasar del anómero  $\alpha$  al  $\beta$ , un desplazamiento de  $-0.18$  ppm en el desplazamiento químico de H-2' y de  $\cong +0.2$  ppm en el de H-3', lo que se atribuye al efecto anisotrópico del heterociclo.

Las señales de la parte de azúcar en los espectros de los compuestos 57 y 58 son muy similares a las correspondientes al anómero  $\alpha$  59a, siendo las  $J_{1',2'}$  del mismo orden (8.3 y 8.0 Hz para 57 y 58, respectivamente) y la secuencia H-2' > H-3' > H-4' (Tabla 23). La constante  $J_{2',3'}$  es ligeramente inferior (4.1-4.3 Hz) que la del anómero  $\beta$  59b (4.8 Hz) y la  $J_{3',4'}$ , medida directamente sobre el espectro y asumiendo el error cometido por ser el acoplamiento de segundo orden, resultó muy inferior a la correspondiente al mismo anómero  $\beta$  (6.5 Hz). Dadas estas analogías y diferencias, asignamos configuración  $\alpha$  a los compuestos 57 y 58.

Por otra parte, el espectro del derivado tri-*O*-acetilado 60 (Figura 42) confirma la estructura de 1',4'-anhidro, pues mientras que las señales asignadas a H-2' y H-3' resuenan a campo muy bajo (5.75 y 5.81 ppm, respectivamente), la correspondiente al protón H-4' lo hace a campo relativamente

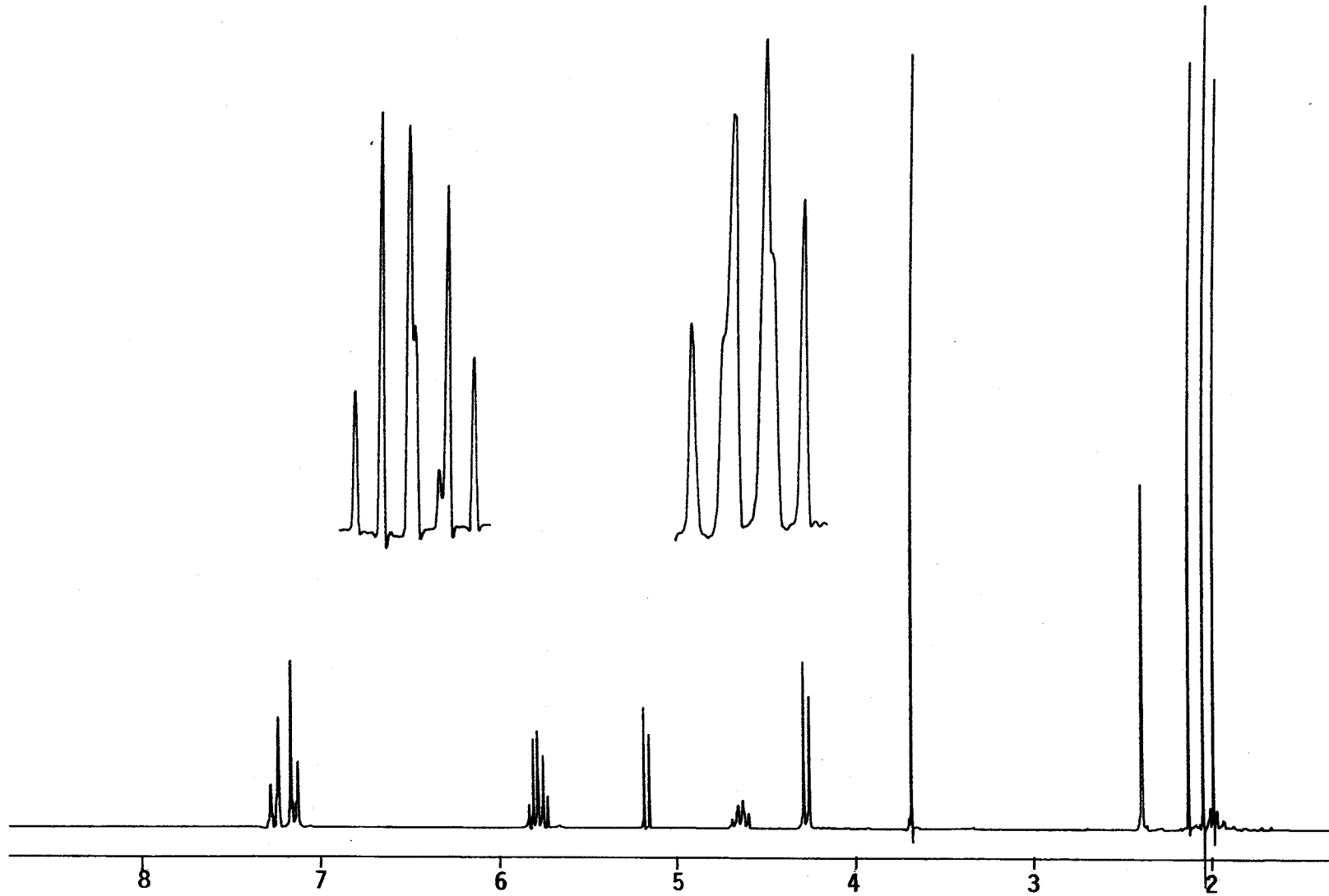


Figura 42: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) de 60.

alto (4.64 ppm), debido a la ausencia de grupo acetoxilo en la posición 4'. Los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento se resumen en la Tabla 23.

Algo similar ocurre con el 2',3'-isopropilidenderivado 61, cuyo espectro (Figura 43) muestra, además, un triplete a 4.74 ppm que desaparece en presencia de óxido de deuterio y que asignamos al hidroxilo libre en la posición 5'. La anomería queda, además, demostrada por la constante de acoplamiento  $J_{1,2'} \cong 0$  Hz, cuyo valor corresponde, según la ecuación de Karplus<sup>55</sup> o la modificación de Altona,<sup>56</sup> a un ángulo diedro de  $\sim 90^\circ$ , y sólo puede asignarse a una disposición 1',2'-*trans*, es decir, al anómero  $\alpha$ .<sup>58,54,57</sup> Sin embargo, la diferencia de desplazamiento químico entre los metilos del grupo isopropilideno ( $\Delta\delta: 1.55-1.42= 0.13$  ppm) no resulta de utilidad en cuanto a la asignación de la configuración en C-1', pues para este tipo de compuestos no ha sido establecido un equivalente de la regla de Imbach.<sup>58,59</sup> Los desplazamientos químicos se recogen en la Tabla 23.

#### D) Espectroscopía de $^{13}\text{C}$ -r.m.n.

a) Heterociclo: Las señales que producen los carbonos de la parte heterocíclica de la molécula se asignan de la forma habitual y no difieren particularmente de las correspondientes a los derivados de cadena abierta. Los desplazamientos químicos se recogen en la Tabla 24.

b) Parte de azúcar: En cambio se observan diferencias



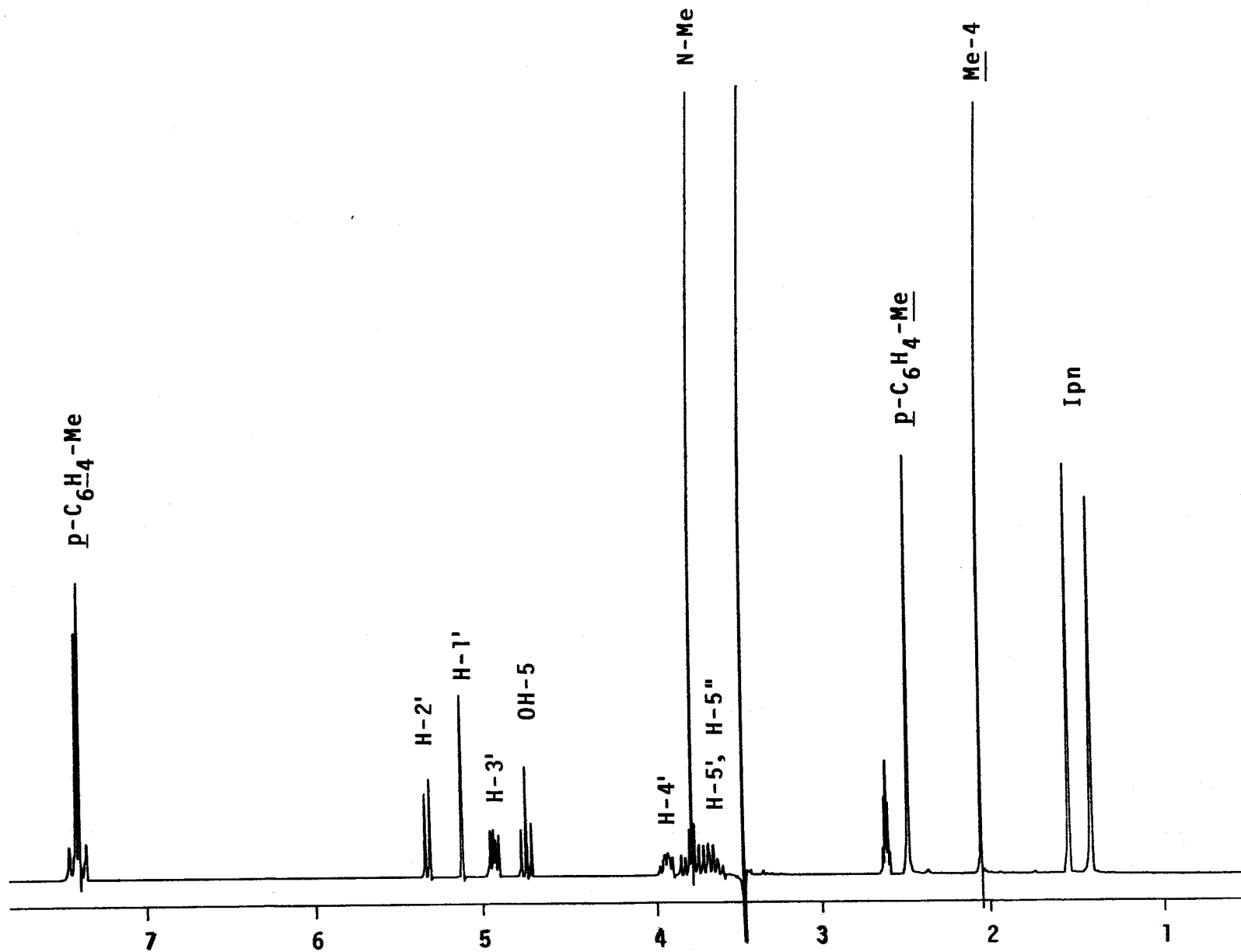


Figura 43: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6$ , 200 MHz) de 61.

154

TABLA 24. Desplazamientos químicos ( $\delta$  en p.p.m.) de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. (50.3 MHz) de los compuestos 57-61.

Comp.	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R	R <sup>1</sup>	Conf.	C-3	C-4	C-5	C-1'- -C-4'	C-5'	N-CH <sub>3</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>			OCOCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
													<i>i</i>	<i>o,m</i>	<i>p</i>				
57 <sup>a</sup>	Me	Me	H	H	$\alpha$	147.9	112.3	137.9	81.5 76.8 76.2 72.1	61.0	36.5	8.6 <sup>c</sup>	9.6 <sup>c</sup>						
58 <sup>a</sup>	Me	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	H	$\alpha$	148.2	112.6	141.4	81.2 76.4 75.6 71.6	60.5	37.2	8.6	21.2	138.3	129.7	127.2			
59a <sup>a</sup>	H	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	H	$\alpha$	151.3	104.2	144.1	81.3 77.2 71.6	60.6	37.7		21.2	138.5	129.9 128.7	127.7			
59b <sup>a</sup>	H	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	H	$\beta$	149.3	106.5	143.4	80.3 77.1 72.5 72.2	60.5	37.7		21.2	138.3	129.9 128.6	127.8			
60 <sup>a</sup>	Me	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	OAc	OAc	$\alpha$	145.4	113.0	141.9	75.8 75.1 74.6 71.6	62.5	37.1	8.1	21.1 <sup>c</sup>	138.2	129.4 129.2	126.9	20.7 <sup>c</sup> 20.5 <sup>c</sup> 20.4 <sup>c</sup>	170.4 169.6 169.5	
61 <sup>b</sup>	Me	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	Ipn	$\alpha$	146.6	112.8 <sup>c</sup>	141.8	83.9 81.1 80.8 78.0	59.6	37.5	8.6	21.3	138.6	129.9	127.0		26.5 25.0	111.9 <sup>c</sup>

a) En DMSO-d<sub>6</sub>. b) En CDCl<sub>3</sub>. c) Estas asignaciones pueden estar intercambiadas.

notables en lo que a la parte de azúcar se refiere: mientras que el conjunto de señales debidas a los carbonos C-1' a C-4' resuenan entre 73.5 y 65.9 ppm en compuestos de cadena abierta, las debidas a los mismos carbonos en los espectros de los correspondientes 1',4'-anhidro derivados (Figuras 44-47) se encuentran notablemente desplazadas a campo más bajo, resonando entre 81.5 y 71.6 ppm. En cambio, el carbono C-5' del grupo hidroximetilo se desplaza a campo alto, pasando de resonar entre 63 y 64 ppm a hacerlo entre 60 y 61 ppm.

El espectro del derivado acetilado 60 (Figura 48) presenta las señales de los carbonos C-1'-C-4' entre 71.6 y 75.8 ppm, mientras que la correspondiente al C-5' aparece a 62.5 ppm. Los carbonos carbonílicos de los grupos acetilo originan tres señales entre 169 y 171 ppm, mientras que los metilos de estos mismos grupos resuenan entre 20 y 21 ppm.

Las señales correspondientes a los carbonos C-1' a C-4' del derivado acetinado 61 (Figura 49) aparecen entre 78.0 y 83.9 ppm, mientras que C-5' se encuentra mucho más apantallado y resuena a 59.6 ppm. El carbono acetálico del grupo isopropilideno aparece a 111.9 ppm, mientras que sus metilos resuenan a 26.5 y 25.0 ppm. Al igual que ocurre con los datos de  $^1\text{H}$ -r.m.n., no hay referencias en la bibliografía para la configuración *D*-lixo que permitan asociar estos valores con la anomería del compuesto.

#### E) Polarimetría

Una última confirmación de las anomerías asignadas al par

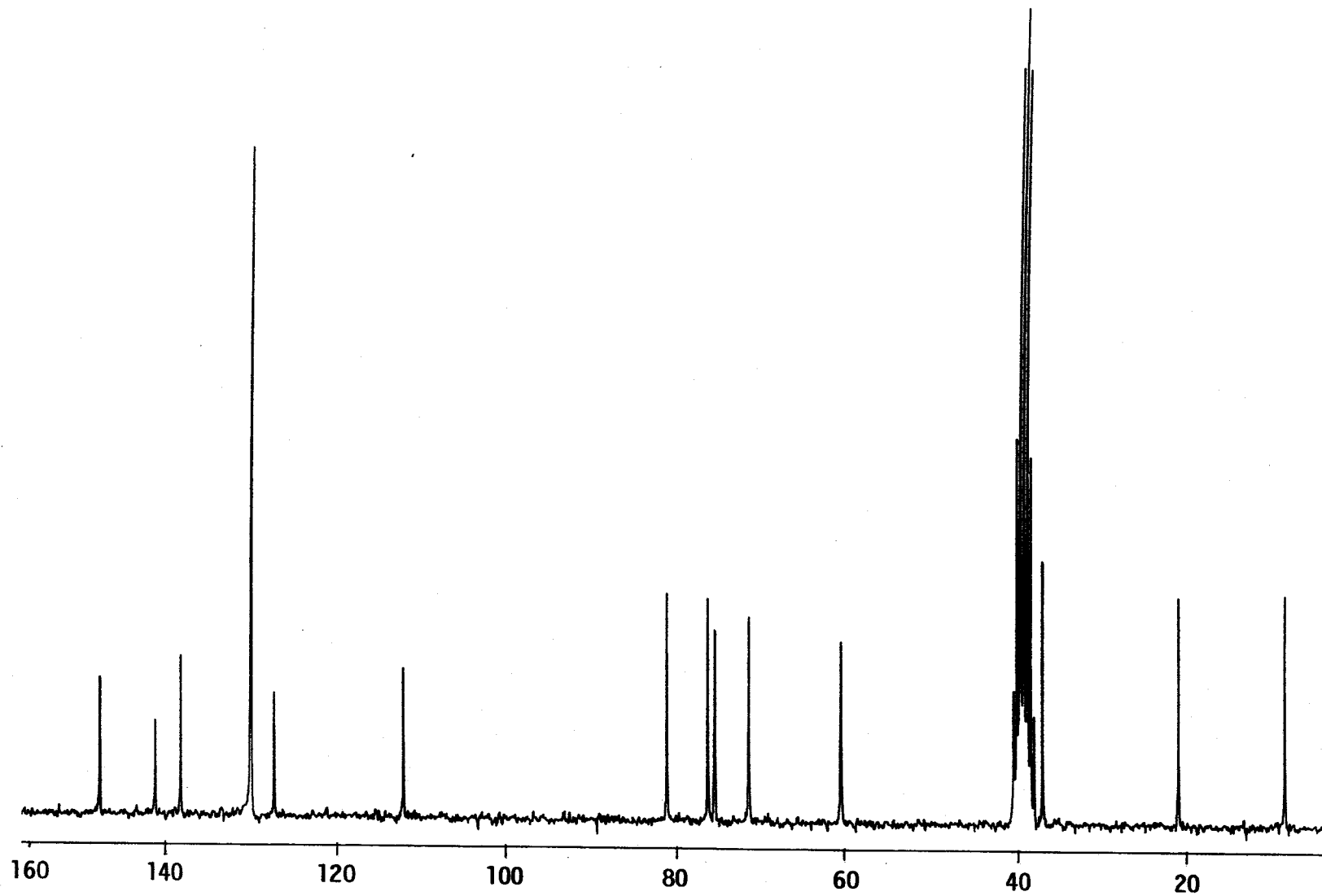


Figura 44: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. (DMSO- $\text{d}_6$ , 50.3 MHz) de 58.

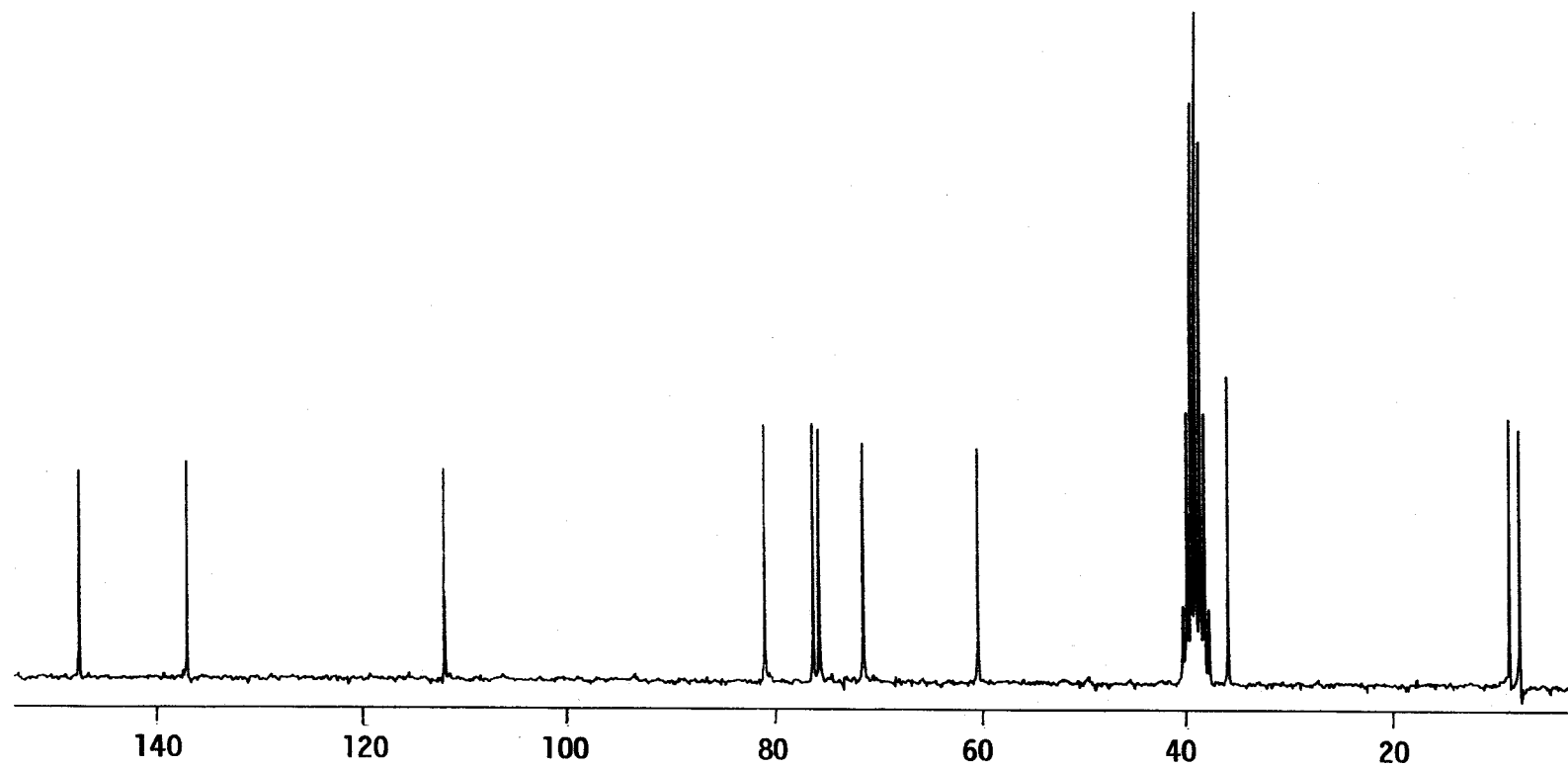


Figura 45: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. (DMSO- $\text{d}_6$ , 50.3 MHz) de 57.

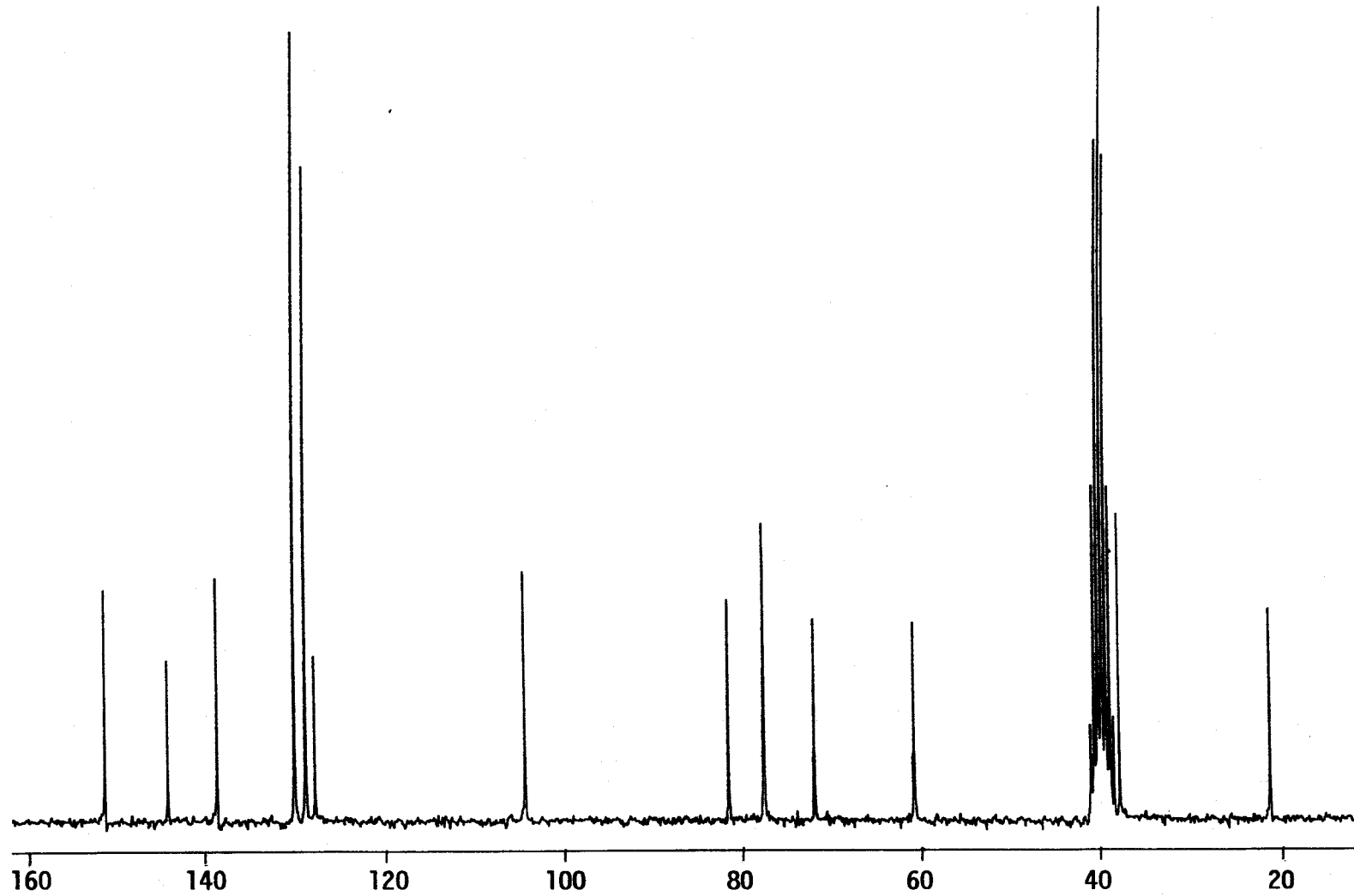


Figura 46: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. (DMSO- $\text{d}_6$ , 50.3 MHz) de 59a.

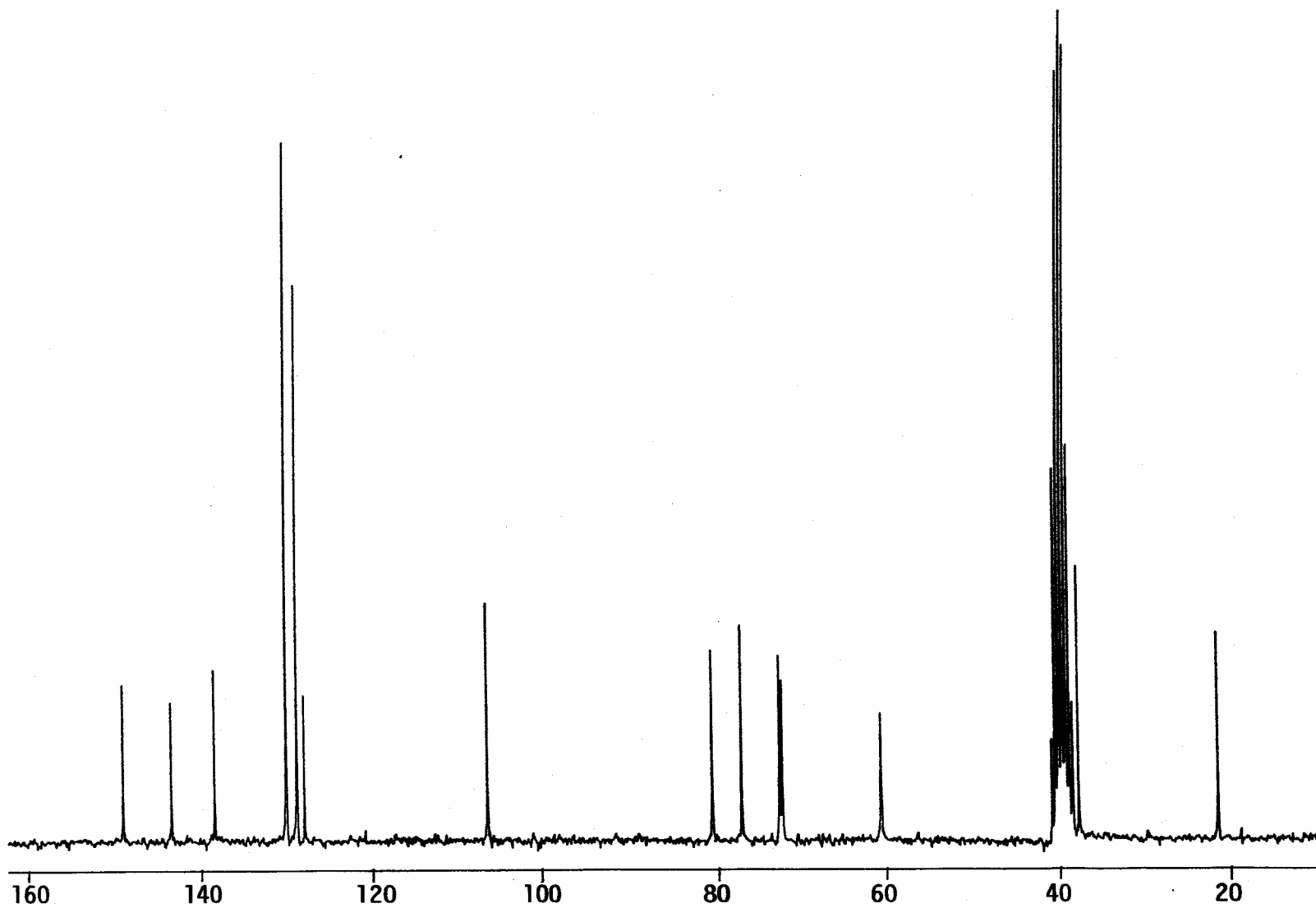


Figura 47: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. (DMSO- $\text{d}_6$ , 50.3 MHz) de 59b.

160

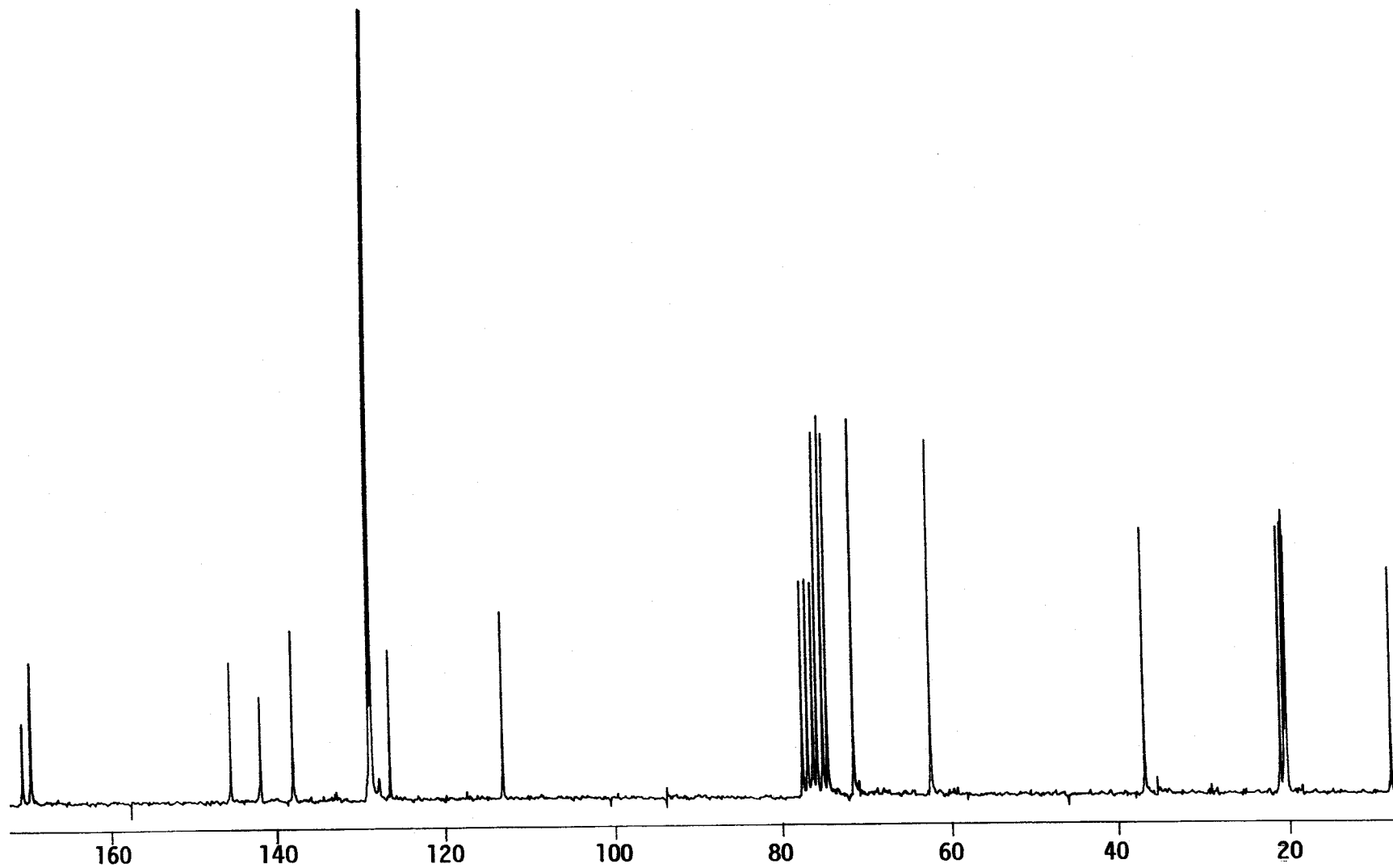


Figura 48: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) de 60.



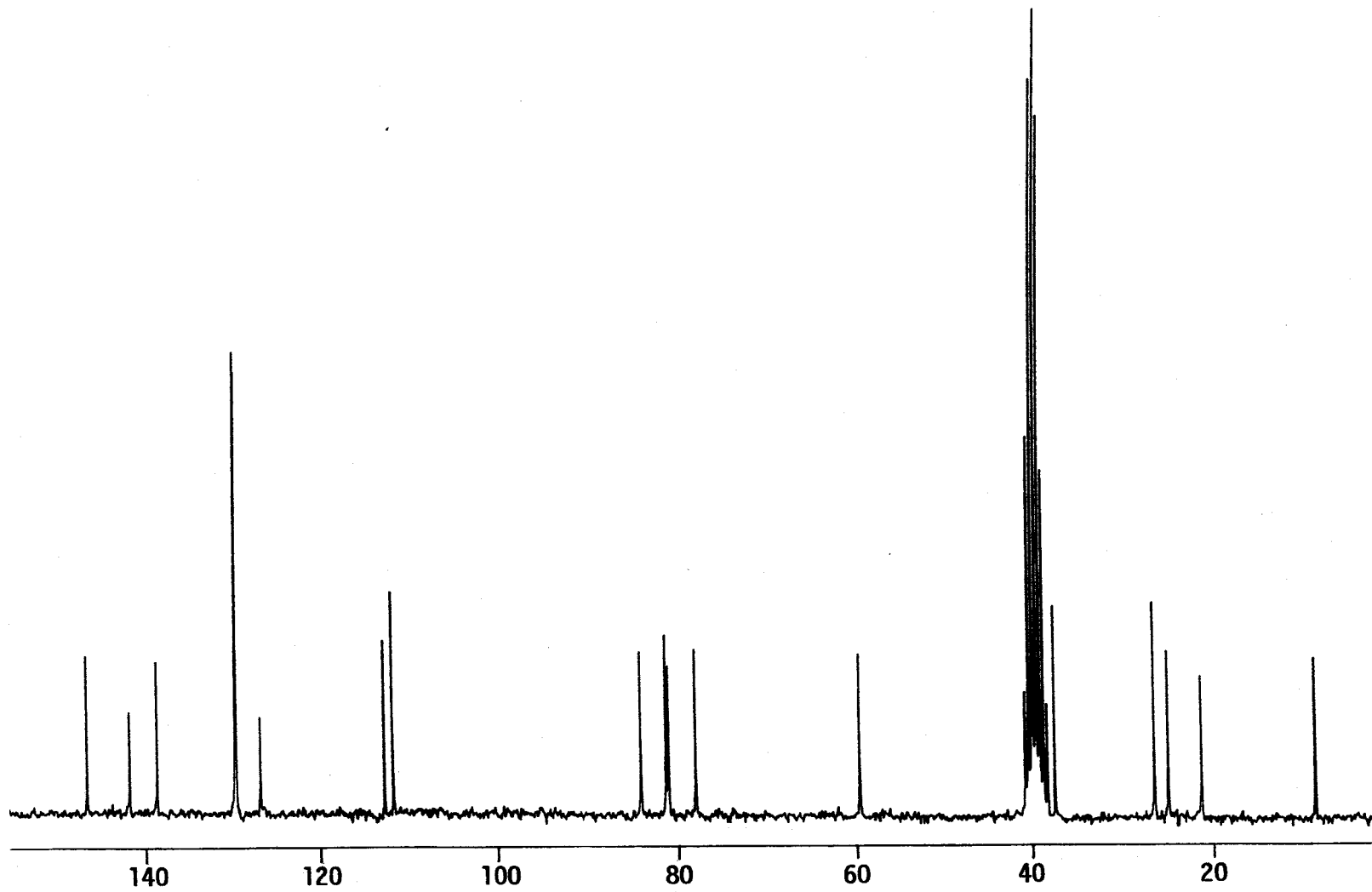


Figura 49: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. (DMSO- $d_6$ , 50.3 MHz) de 61.

59a,b proviene de la medida de sus poderes rotatorios, que se comportan según lo esperado al aplicar la regla de Hudson a este tipo de compuestos<sup>60</sup>: para pares de anómeros en la serie D, el anómero  $\alpha$  es más dextrorrotatorio ( $[\alpha]_D^{25} +63.8^\circ$  (c 1, Py)) que el  $\beta$  ( $[\alpha]_D^{25} +6.7^\circ$  (c 1, Py)).

### 2.3.3.2. 3-(D-Arabinofuranosil)pirazoles (64-65) y derivados tri-O-acetilados (66-67).

Las estructuras de los nuevos compuestos sintetizados 64a,b y 65a,b, así como de sus derivados tri-O-acetilados 66a,b y 67a,b, se determinaron gracias a sus análisis elementales y propiedades espectroscópicas.

#### A) Espectrometría de Masas

Los pares de epímeros 64a,b y 65a,b muestran el mismo tipo de fragmentación y sólo se diferencian en las intensidades relativas de los picos más abundantes (ver Tabla 25). El ión molecular M aparece a m/e 290 y 318 para los pares 64a,b y 65a,b, respectivamente, observándose además una pequeña proporción de los correspondientes M+1 y M+2. El pico base del espectro para los anómeros  $\alpha$  (64a y 65a) aparece a m/e 201 y 229, respectivamente, y corresponde al fragmento B+44 ( $BCH_2CHOH$ ), siendo B la masa del fragmento heterocíclico. Por el contrario, el pico base en los espectros de los anómeros  $\beta$  (64b y 65b) aparece a m/e 187 y 215, respectivamente, y corresponde al fragmento B+30 ( $B-CH=OH^+$ ), que contiene al heterociclo más un grupo formilo protonado. La formación de estos picos se puede explicar según los esquemas de fragmentación que se muestran en el Apartado 2.3.3.1. para los compuestos análogos de configuración D-LIXO (Esquemas 36 y 37).

Igualmente, es de resaltar la baja intensidad de los picos B+1 y B+2, que en el caso de los N-nucleósidos son

TABLA 25. Datos de los espectros de masas (70 eV) de los compuestos 64a,b y 65a,b.  
Relaciones m/e (abundancia relativa en %).

Comp.	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Conf.	M	M+1	M+2	B+1	B+2	B+14	B+30	B+44
64a	H	Ph	α	290 (9)	291 (2)	292 (<1)	158 (3)	159 (7)	171 (20)	187 (93)	201 (100)
64b	H	Ph	β	290 (9)	291 (2)	292 (<1)	158 (2)	159 (6)	171 (15)	187 (100)	201 (44)
65a	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	α	318 (4)	319 (1)		186 (3)	187 (5)	199 (19)	215 (62)	229 (100)
65b	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	β	318 (7)	319 (1)		186 (3)	187 (5)	199 (18)	215 (100)	229 (63)

predominantes.

#### B) Espectroscopía de infrarrojos

Los espectros en el infrarrojo de estos compuestos muestran las bandas características de los grupos funcionales presentes en las moléculas, muy similares a los de sus precursores de cadena abierta. Las bandas más características se recogen en la Parte Experimental.

#### C) Espectroscopía de $^1\text{H}$ -r.m.n.

a) Heterociclo: la parte heterocíclica origina prácticamente las mismas señales que en los precursores de cadena abierta, puesto que dicha parte no sufre modificación alguna durante la reacción de anhidrización. La Tabla 26 recoge los desplazamientos químicos medidos.

#### b) Cadena de azúcar

\* Nucleósidos libres: las señales debidas a los protones hidroxílicos se reconocen por experimentos de intercambio con deuterio. Estas señales aparecen en todos los casos como dos dobletes y un triplete, multiplicidades que son sólo compatibles con una estructura de 1',4'-anhidro, puesto que las demás posibilidades, es decir, estructuras piranósicas o 2',5'-anhidros, deberían originar un conjunto de tres dobletes para estos protones.

En cuanto a la determinación de la anomería, el problema se resuelve, como en el caso del par 59a,b (Apartado 2.3.3.1),

TABLA 26. Desplazamientos químicos ( $\delta$  en p.p.m.) y constantes de acoplamiento ( $J$  en Hz) de  $^1\text{H}$ -r.m.n. (200 MHz) de los compuestos 64a,b-67a,b.

Comp.	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R	Conf.	H-1'	H-2'	H-3'	H-4	H-5'	H-5''	OH-2',3'	OH-5'	N-CH <sub>3</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	OAc	
64a <sup>a</sup>	H	Ph	H	$\alpha$	4.68	4.25	3.96	3.86	3.65	3.56	5.37, 5.45	4.84	3.91	6.50	7.6-7.7		
64b <sup>a</sup>	H	Ph	H	$\beta$	4.89	3.95	3.85	3.72	-3.51-3.58-		4.90, 5.27	4.98	3.78	6.36	7.4-7.5		
65a <sup>a</sup>	Me	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	$\alpha$	4.73	4.43	3.96	3.85	-3.50-3.70-		4.46, 5.25	4.81	3.77	2.06	2.49	7.3-7.5	
65b <sup>a</sup>	Me	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	$\beta$	4.80	4.06	3.87	-	3.50 - 3.70 -		4.85, 5.13	4.92	3.69	1.97	2.35	7.2-7.3	
66a <sup>b</sup>	H	Ph	OAc	$\alpha$	5.17	5.65	5.24	-	4.30 - 4.50 -				3.86	6.37	7.3-7.5	2.08, 2.12, 2.13	
66b <sup>b</sup>	H	Ph	OAc	$\beta$	5.26	5.43	5.12	4.17	4.41	4.31			3.84	6.35	7.4-7.5	2.01, 2.11, 2.14	
67a <sup>b</sup>	Me	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	OAc	$\alpha$	5.16	5.85	5.26	-	4.30 - 4.50 -				3.71	2.01	2.41	7.1-7.3	2.10, 2.11, 2.12
67b <sup>b</sup>	Me	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	OAc	$\beta$	5.30	5.48	5.18	4.05	4.51	4.34			3.69	1.98	2.42	7.2-7.3	2.03, 2.10, 2.14

Comp.	J <sub>-1',2'</sub>	J <sub>-2',3'</sub>	J <sub>-3',4'</sub>
64a	6.7	5.9	6.5
64b	3.4	1.9	2.5
65a	7.6	6.3	7.2
65b	3.6	1.8	2.3
66a	4.8	3.1	4.2
66b	3.6	1.2	3.1
67a	5.6	3.6	4.0
67b	4.1	1.5	4.1

a) En DMSO-d<sub>6</sub>. b) En CDCl<sub>3</sub>.

por comparación de los desplazamientos químicos de los protones H-1': en la configuración *D-arabino*, el valor más alto (campo más bajo), debe corresponder al anómero  $\beta$ , debido al efecto apantallante del grupo hidroxilo vecino en *cis*<sup>54,61</sup>.

Por tanto, se asigna configuración  $\beta$  a los compuestos 64b y 65b, en cuyos espectros el protón H-1', fácilmente identificable por su multiplicidad y posición relativa, aparece con desplazamiento químico  $\delta_{\text{H-1}'} = 4.89$  y 4.80 ppm, respectivamente, y la configuración  $\alpha$  a sus anómeros 65a y 65b ( $\delta_{\text{H-1}'} = 4.68$  y 4.73 ppm, respectivamente). La Figura 50 muestra el espectro de 65a en presencia de óxido de deuterio.

El valor de la constante de acoplamiento  $J_{1,2}$  puede asimismo ser de utilidad para la asignación de la configuración del centro anomérico, pues los valores encontrados para los anómeros  $\alpha$  (6.7 y 7.6 Hz para 64a y 65a, respectivamente) difieren notablemente de los correspondientes a los  $\beta$  (3.4 y 3.6 Hz), y estos últimos se encuentran fuera del rango en que pueden encontrarse los correspondientes a una disposición 1,2-cisoidal<sup>54</sup>.

Otra diferencia notable entre ambas series la constituye el desplazamiento químico del protón H-2', que resuena a 4.25 y 4.43 ppm para los anómeros  $\alpha$  (64a y 65a), respectivamente, y notablemente más apantallado (3.95 y 4.06 ppm) para los correspondientes anómeros  $\beta$  (64b y 65b). Esta diferencia se atribuye a los efectos de pantalla del heterociclo vecino. El resto de protones de la cadena (H-3', H-4', H-5' y H-5'') resuenan entre 3.5 y 4.0 ppm (Tabla 26).

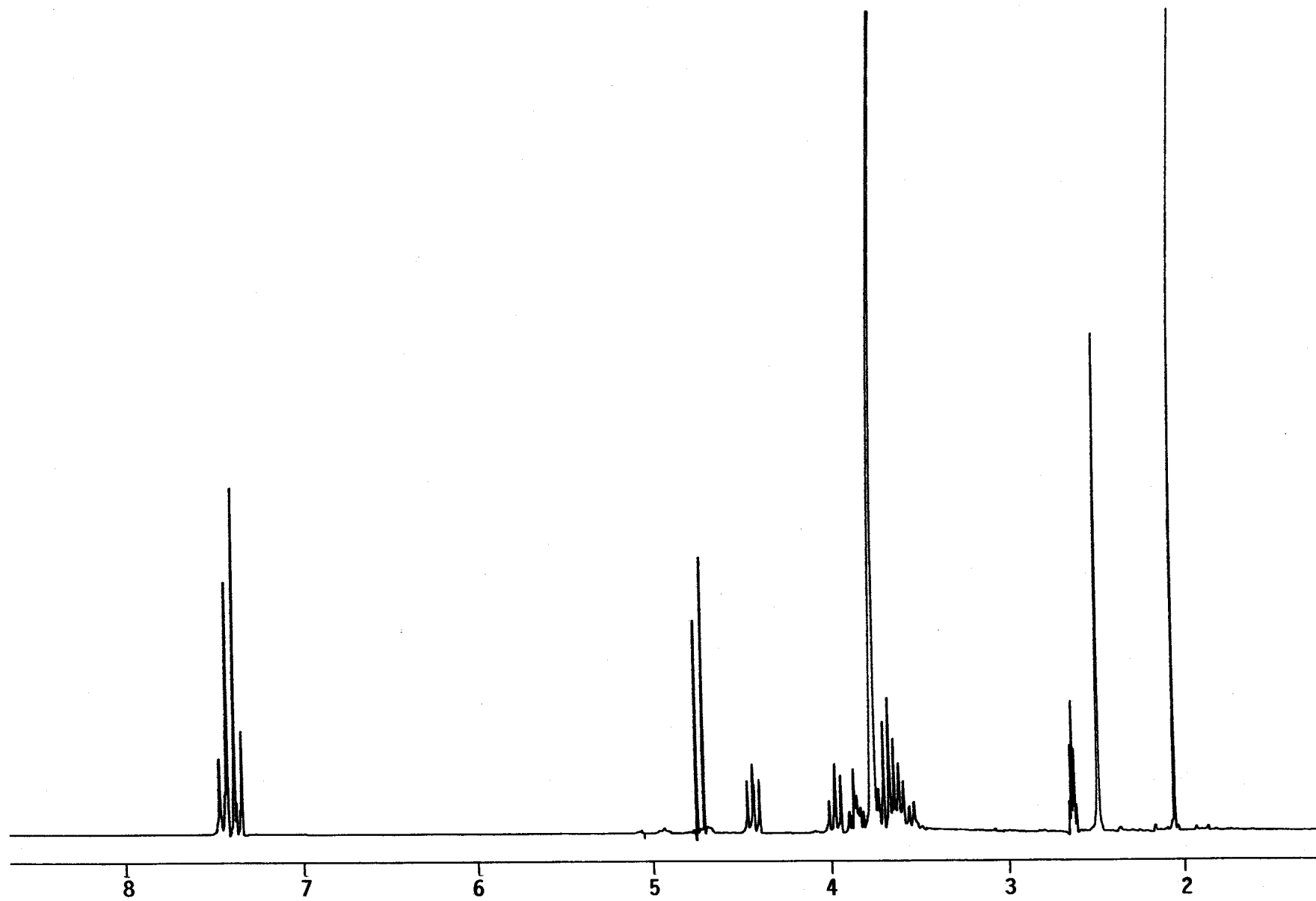


Figura 50: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ , 200 MHz) de 65a.



Finalmente, es notable la diferencia que se observa en las constantes de acoplamiento  $J_{2,3}$  y  $J_{3,4}$  para ambos pares de anómeros: para los  $\alpha$  (64a y 65a) los valores de  $J_{2,3}$  son de 5.8 y 6.3 Hz, y los de  $J_{3,4}$  de 6.5 y 7.2 Hz, respectivamente; los anómeros  $\beta$  (64b y 65b) presentan  $J_{2,3} = 1.9$  y  $1.8$  Hz y  $J_{3,4} = 2.5$  y  $2.3$  Hz, respectivamente. Estas fuertes diferencias deben ser el reflejo de un notable cambio conformacional en el anillo de furano, derivado de las diferentes interacciones estéricas que actúan en una y otra configuración.

\* Derivados tri-O-acetilados

Los espectros de los derivados tri-O-acetilados 66a,b y 67a,b (Tabla 26) confirman las estructuras de 1',4'-anhidros propuestas, pues las señales asignadas a los protones H-2' y H-3' resuenan a campo muy bajo: 5.43-5.85 ppm para H-2' y 5.12-5.26 ppm para H-3', en tanto que la correspondiente a H-4' se mantiene a campo relativamente alto ( $\delta < 4.5$  ppm), como consecuencia de la presencia de grupos acetoxilo, fuertemente desapantallantes, en las posiciones 2' y 3', y de su ausencia en la 4'. La Figura 51 muestra, como ejemplo, el espectro del compuesto 67a.

Las relaciones encontradas para los nucleósidos libres ( $\delta_{H-1'}^{\beta} > \delta_{H-1'}^{\alpha}$  y  $J_{1',2'}^{\alpha} > J_{1',2'}^{\beta}$ ) se mantienen en los derivados acetilados. Así, los desplazamientos químicos del protón H-1' son de 5.26 y 5.30 ppm para los anómeros  $\beta$  (66b y 67b), respectivamente, y de 5.17 y 5.16 ppm para los correspondientes  $\alpha$  (66a y 67a). Las diferencias de las

170

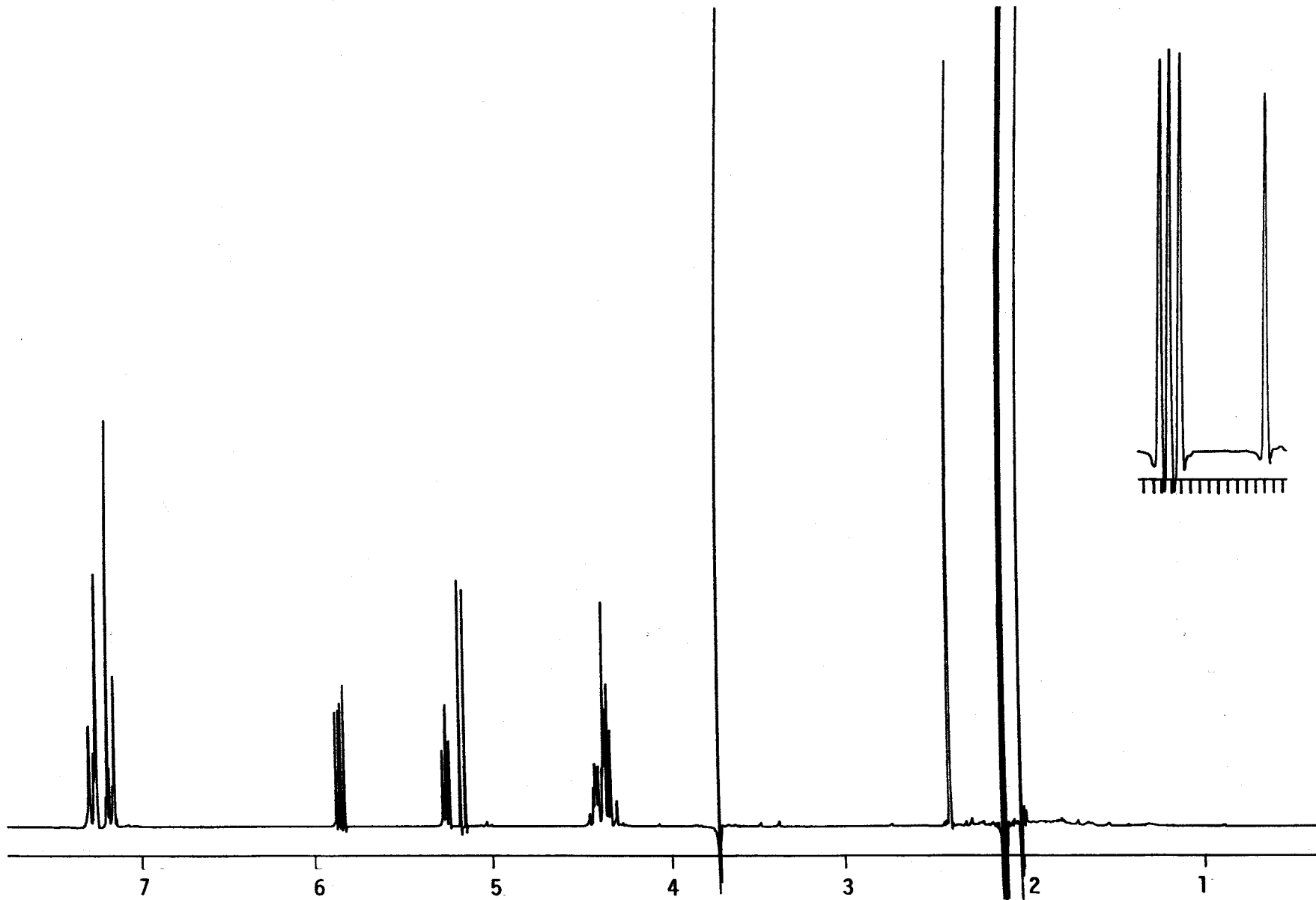


Figura 51: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) de 67a.

constante  $J_{1,2}$  son menos significativas: los anómeros  $\alpha$  (66a y 67a) presentan valores de 4.8 y 5.6 Hz, respectivamente; para los  $\beta$  (66b y 67b),  $J_{1,2} = 3.6$  y 4.1 Hz. Estos valores se encuentran fuera de los márgenes que permitirían por sí solos una asignación inequívoca de la configuración del centro anomérico<sup>53,54,57</sup>.

De nuevo observamos una diferencia apreciable en los desplazamientos químicos de H-2', que se encuentra más apantallado en los anómeros  $\beta$  (66b y 67b) ( $\delta_{\text{H-2}'}$  = 5.43 y 5.48 ppm), que en los  $\alpha$  (66a y 67a) (5.65 y 5.85 ppm), debido a los efectos de pantalla del heterociclo.

#### D) Espectroscopía de $^{13}\text{C}$ -r.m.n.

Las asignaciones de las señales en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. de estos compuestos se efectúan de la forma habitual, y con ayuda de experimentos APT (ver Apartados 2.1.3. y 2.3.3.1.). Los desplazamientos químicos se recogen en la Tabla 27. Como ejemplo representativo, la Figura 52 muestra el espectro de 64a.

#### E) Polarimetría

Los poderes rotatorios confirman la anomería asignada, pues cumplen la regla de Hudson aplicada a este tipo de compuestos<sup>60</sup>: para pares de la serie D, el anómero  $\alpha$  es el más dextrorrotatorio. Así, para el par 64a,b, los poderes rotatorios  $[\alpha]_D^{25}$  (c 1, Py) son de +33.6° y -17.0°; para el par 65a,b son de +58.8° y -4.3°, respectivamente.

TABLA 27. Desplazamientos químicos ( $\delta$  en p.p.m.) de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. (50.3 MHz) de los compuestos 64a,b-67a,b.

Comp.	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R	Conf.	C-3	C-4	C-5	C-1'—C-4'	C-5'	N-CH <sub>3</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>			OCOCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	
												<i>i</i>	<i>o,m</i>	<i>p</i>			
64a <sup>a</sup>	H	Ph	H	$\alpha$	151.1	104.5	143.9	83.7, 81.6 78.8, 77.3	61.9	37.7			130.4	129.2	128.8		
64b <sup>a</sup>	H	Ph	H	$\beta$	148.4	106.4	142.3	86.1, 78.6 78.2, 78.0	62.3	37.5			130.5	129.0	128.6		
65a <sup>a</sup>	Me	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	$\alpha$	148.1	112.5	141.5	83.3, 80.0 77.8, 77.3	62.0	37.3	8.7	21.2	138.3	129.8	127.1		
65b <sup>a</sup>	Me	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	H	$\beta$	148.7	111.6	140.9	86.7, 78.9 78.1, 77.9	62.2	37.6	8.5	20.7	137.5	128.2	127.1		
66a <sup>b</sup>	H	Ph	OAc	$\alpha$	157.6	104.1	148.2	80.9, 80.2 78.9, 78.5	63.2	37.4				128.5		20.8	170.6
																20.7	170.1
																20.7	169.8
66b <sup>b</sup>	H	Ph	OAc	$\beta$	153.6	106.3	149.5	83.2, 82.9 79.1, 78.7	63.4	37.3			130.2	128.8	128.1	21.3	170.3
														128.2		21.2	169.9
																20.9	169.7
67a <sup>b</sup>	Me	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	OAc	$\alpha$	145.3	112.9	142.0	80.1, 79.6 78.5, 77.5	62.9	37.1	8.2	21.2	138.2	129.4	127.0	21.2	170.6
														129.2		20.8	170.3
																20.7	169.9
67b <sup>b</sup>	Me	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	OAc	$\beta$	144.9	112.3	143.5	83.4, 82.8 79.5, 78.9	63.1	37.6	8.4	20.9	137.8	129.6	128.0	21.4	170.5
																21.3	170.2
																20.8	169.8

a) En DMSO-d<sub>6</sub>. b) En CDCl<sub>3</sub>

173

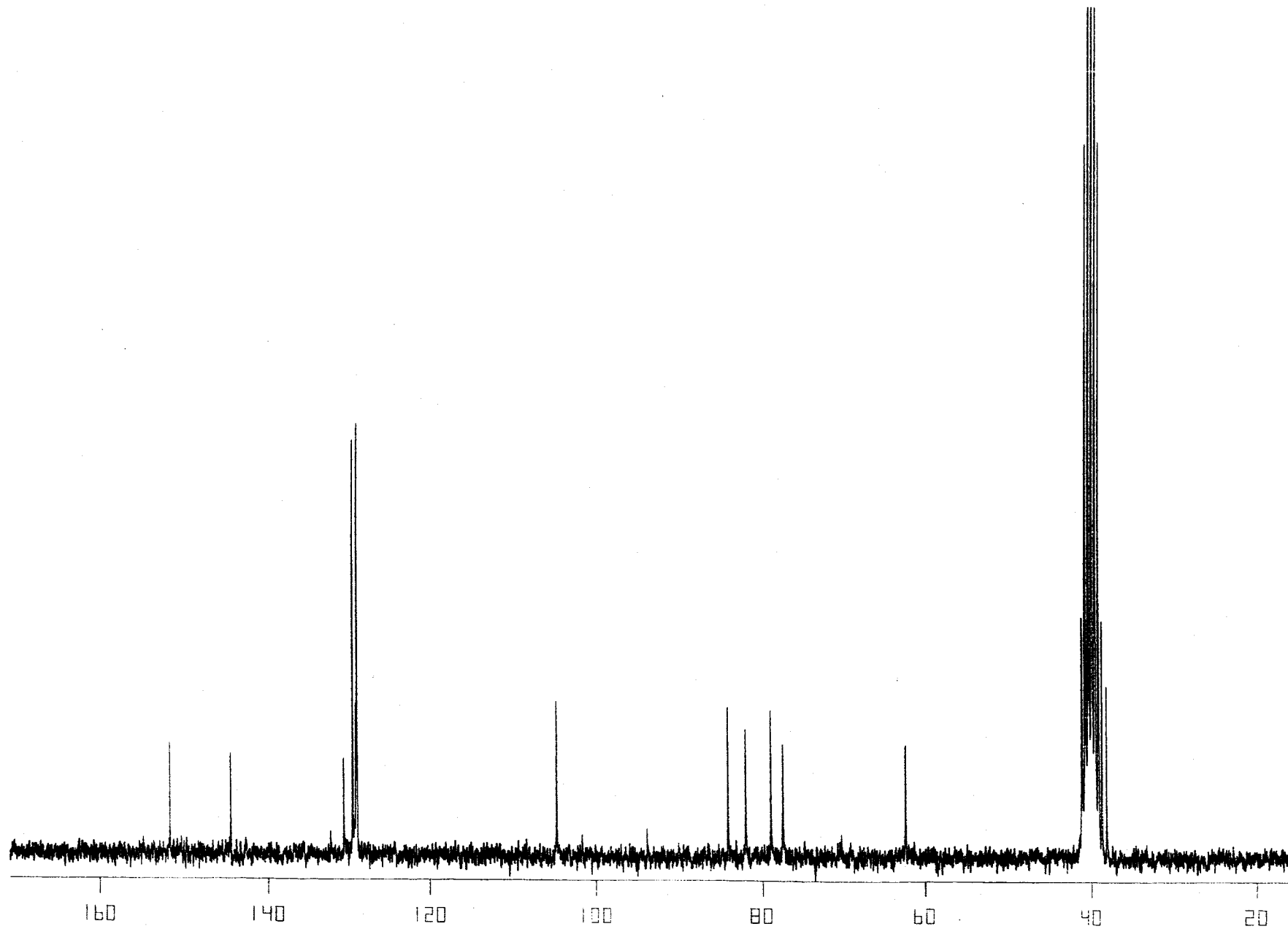


Figura 52: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6$ , 50.3 MHz) de 64a.

La regla se cumple igualmente en el caso de los derivados tri-*O*-acetilados: el par 66a,b presenta poderes rotatorios  $[\alpha]_D^{25}$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>) de +55.2° y +12.5°, respectivamente; los correspondientes al par 67a,b son de +56.2° y +23.1°.

2.3.3.3. 5-( $\alpha$ -Lixofuranosil)pirazoles (68a,b, 69a,b) y 1-fenil-4-( $\beta$ - $\alpha$ -lixofuranosil)pirazol (70).

Las estructuras de los nuevos compuestos sintetizados fueron acordes con los análisis elementales (68a, 70) o, en el caso de los compuestos siruposos (68b, 69a,b), con las composiciones atómicas del ión molecular en el espectro de masas de alta resolución.

Sus propiedades espectroscópicas, cuyas particularidades comentaremos en este apartado, coinciden asimismo con las esperadas para las estructuras propuestas.

A) Espectrometría de Masas

Como era de esperar, los espectros de masas de los  $\alpha$  y  $\beta$  ( $\alpha$ -lixofuranosil)pirazoles (68-70) son muy similares a los de los análogos (57-59) descritos en el Apartado 2.3.3.1., presentando el mismo tipo de fragmentación característico para C-nucleósidos<sup>48,52</sup> (ver Esquemas 36 y 37). La única diferencia destacable respecto a los primeros consiste en la presencia de los picos de de m/e B+29 y B+43, que se deben formar a partir de los correspondientes B+30 y B+44, respectivamente, por pérdida de H. La Tabla 28 recoge las asignaciones e intensidades relativas de los picos más característicos.

Por su parte, el derivado acetilado 71 presenta el ión molecular M a m/e 446 con abundancia del 84%, observándose además los correspondientes M+1 (m/e 447, 21%) y M+2 (m/e 448, 4%). Los picos a m/e 404 (9%) y 386 (3%) se asignan a pérdidas características de cetena y acético, respectivamente. El pico

TABLA 28. Datos de los espectros de masas (70 eV) de los compuestos 68-70.

Relaciones m/e (abundancia relativa en %).

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	Conf.	M	M+1	M+2	M-18	B	B+2	B+14	B+29	B+30	B+43	B+44
68a	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	α	320 (37)	321 (9)	322 (1)	302 (1)	187 (12)	189 (7)	201 (51)	216 (51)	217 (25)	230 (35)	231 (12)
68b	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	β	320 (100)	321 (19)	322 (3)	302 (2)	187 (11)	189 (18)	201 (25)	216 (51)	217 (53)	230 (20)	231 (13)
69a	Ph	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	α	382 (100)	383 (25)	384 (4)	364 (6)	249 (10)	251 (11)	263 (34)	278 (44)	279 (69)	292 (41)	293 (19)
69b	Ph	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	β	382 (100)	383 (25)	384 (4)	364 (1)	249 (4)	251 (9)	263 (15)	278 (23)	279 (63)	292 (17)	293 (19)
70 <sup>a)</sup>	Ph	H	β	276 (47)	277 (1)		258 (20)	143 (1)	145 (5)	157 (41)	172 (12)	173 (100)	186 (12)	187 (5)

a) Resto de azúcar en C-4



base del espectro aparece a m/e 267 y su formación, así como la de los picos de m/e 285 (M -AcOH -AcO -CH<sub>2</sub>=C=O, 3%), 284 (M -2 AcOH -CH<sub>2</sub>C=O, 4%), 217 (B-CH=OH<sup>+</sup>, 19%) y 201 (BCH<sub>2</sub>, 11%), característicos en C-nucleósidos acetilados<sup>26,38,48</sup>, se pueden explicar según un esquema de fragmentaciones análogo al descrito para el compuesto similar 60 (ver Apartado 2.3.3.1.). Los picos más importantes se recogen en la Parte Experimental.

#### B) Espectroscopia de infrarrojos

Los espectros en el infrarrojo de los nuevos compuestos 68-71 presentan las bandas características de los grupos funcionales presentes. Las asignaciones se efectúan en la forma habitual. Las bandas más importantes se recogen en la Parte Experimental.

#### C) Espectroscopia de <sup>1</sup>H-r.m.n.

Los espectros de <sup>1</sup>H-r.m.n. se muestran como la herramienta más poderosa para la asignación de las estructuras de los nuevos compuestos 68-71.

a) Heterociclo: las señales correspondientes a la parte aromática de los productos son prácticamente idénticas a la de los precursores de cadena abierta (42, 44, 46), indicando que dicha parte no sufre modificaciones durante la reacción de anhidrización. El correspondiente análisis es idéntico al discutido en la Parte 2.2.3. de esta Memoria y no será repetido en este punto. Los desplazamientos químicos se resumen en la Tabla 29.

TABLA 29. Desplazamientos químicos ( $\delta$  en p.p.m.) y constantes de acoplamiento ( $J$  en Hz) de  $^1\text{H}$ -r.m.n. (200 MHz) de los compuestos 68-71.

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R	Conf.	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-5''	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	H-3	H-4	OAc
68a <sup>a</sup>	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	H	$\alpha$	4.87	4.35	- 4.2 -		3.76	3.64	3.90	3.85		7.05 7.77	6.72
68b <sup>a</sup>	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	H	$\beta$	5.07	4.35	4.42	4.04	- 3.7 -		3.92	3.88		7.05 7.77	6.69
69a <sup>a</sup>	Ph	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	H	$\alpha$	4.71	4.53	- 4.2 -		3.72	3.58	7.5-7.8	3.89		7.11 7.90	7.14
69b <sup>a</sup>	Ph	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	H	$\beta$	4.93	4.21	4.35	3.98	3.81	3.70	7.5-7.7	3.91		7.10 7.86	7.06
70 <sup>a,c</sup>	Ph	H	H	$\beta$	4.92	4.11	4.46	4.00	- 3.6-3.8 -		7.3-8.0		7.83	8.47	
71 <sup>b</sup>	Me	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	OAc	$\alpha$	5.12	5.59	5.65	4.53	4.31	4.22	3.91	3.80		6.88 7.64	6.42 2.15 2.05 2.03

Comp.	J <sub>1',2'</sub>	J <sub>2',3'</sub>	J <sub>3',4'</sub>	J <sub>4',5'</sub>	J <sub>4',5''</sub>	J <sub>5',5''</sub>	J <sub>o,m</sub> (Ar-3)
68a	8.3	4.0		5.0	5.9	11.4	8.6
68b	4.7	5.0	6.2	3.8	5.4		8.9
69a	8.6	4.0		5.0	6.0	11.4	8.9
69b	5.2	4.9	5.9	4.2	5.4	11.3	8.8
70	4.4	4.9	6.7	4.0	4.9		
71	7.1	4.6	4.5	6.6	5.5	11.6	8.9

a) En DMSO-d<sub>6</sub>. b) En CDCl<sub>3</sub>. c) resto de azúcar en C-4.

b) Cadena de azúcar

\* Nucleósidos libres: Las señales de los protones hidroxílicos presentan una forma ancha y mal resuelta, por lo que resulta imposible identificar sus multiplicidades; este hecho dificulta la determinación del tamaño de anillo. No obstante, la comparación entre los espectros obtenidos en ausencia y presencia de óxido de deuterio (Figura 53) revela que las señales ensanchadas asignadas a los protones H-2', H-3', H-5' y H-5" se resuelven en este último, al tiempo que desaparecen las correspondientes a los protones hidroxílicos. Por otra parte, la forma de las señales correspondientes a los protones H-1' y H-4', que se identifican fácilmente por sus multiplicidades (doblete y doble doblete, respectivamente), no sufre alteración, lo cual constituye una evidencia clara de que no se encuentran directamente acoplados a protones hidroxílicos y, por lo tanto, las posiciones 1' y 4' deben hallarse implicadas en el puente de oxígeno. Este hecho, unido a los resultados de la valoración oxidante con metaperyodato de sodio (se consume aprox. un mol de metaperyodato por mol de compuesto polihidroxílico), permite asegurar que se trata de 1',4'-anhidros.

La cuestión de la configuración del centro anomérico se resuelve con facilidad en los casos de los pares de anómeros 68a,b y 69a,b, cuyos espectros se representan en las Figuras 54-57. De acuerdo con la Literatura<sup>53,54</sup>, para los derivados de D-lixofuranosa se puede asignar configuración  $\alpha$  a los

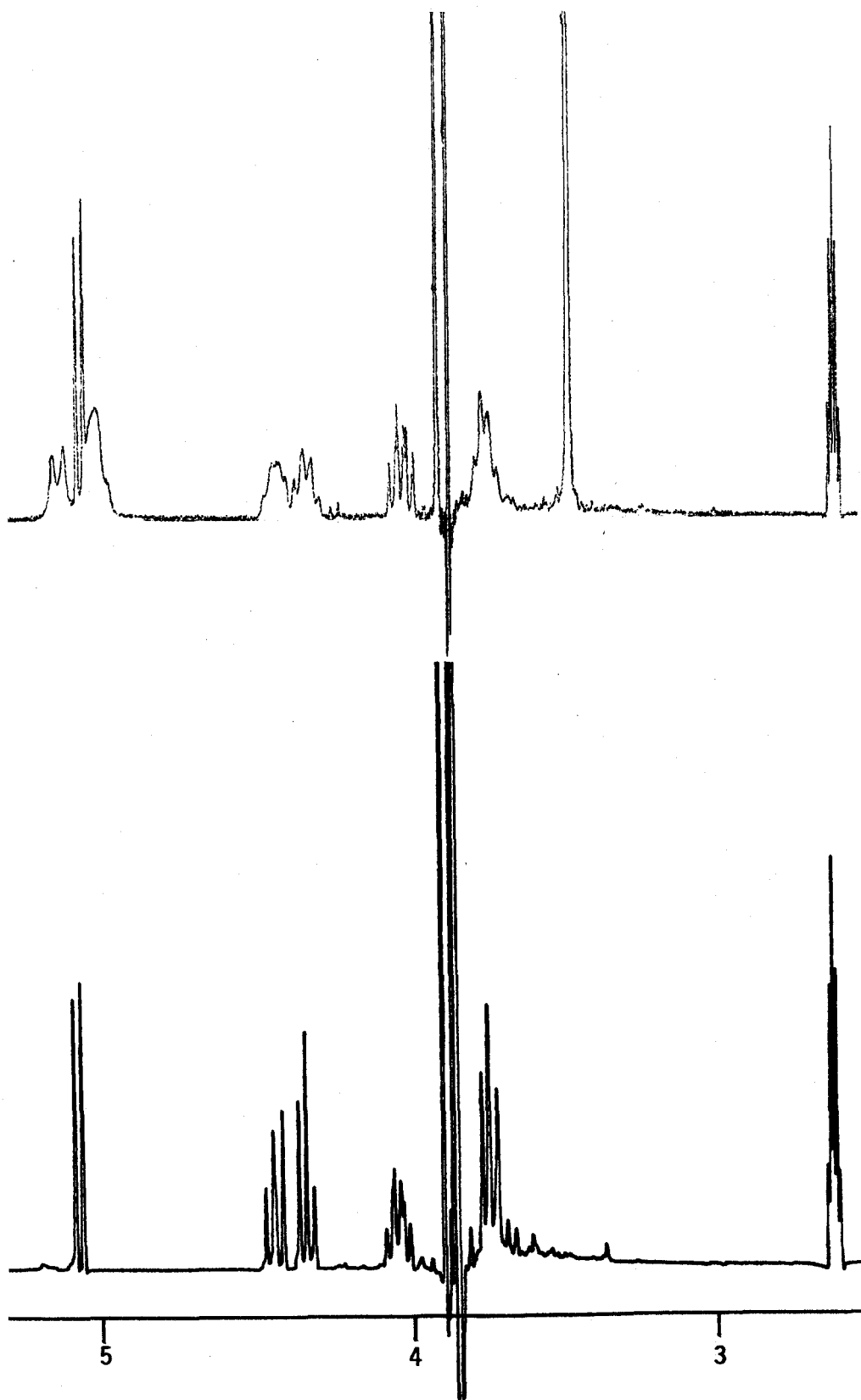


Figura 53: Espectros de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6$  y  $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$ , 200 MHz) de 68b.

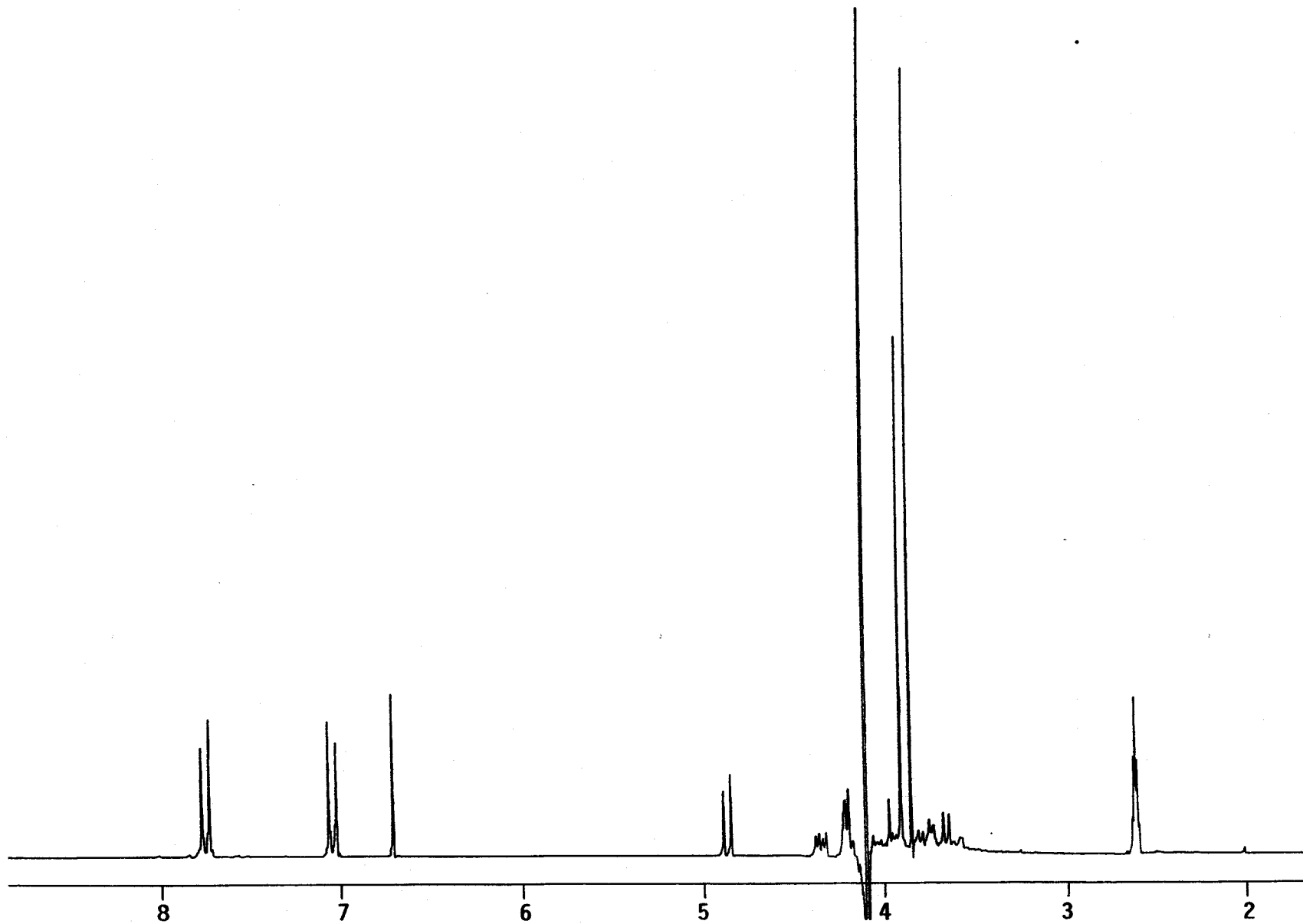


Figura 54: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ , 200 MHz) de 68a.

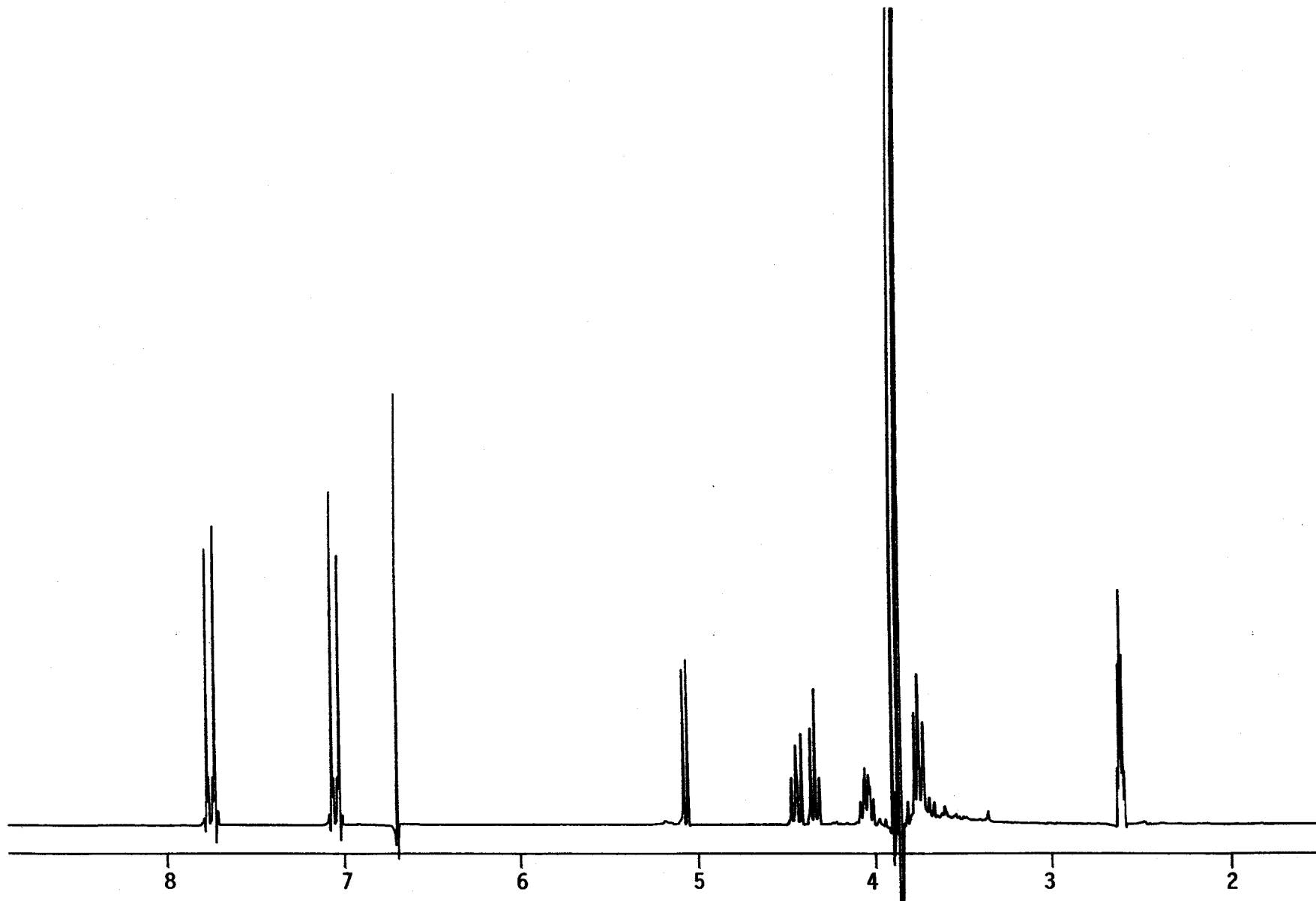


Figura 55: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ , 200 MHz) de 68b.

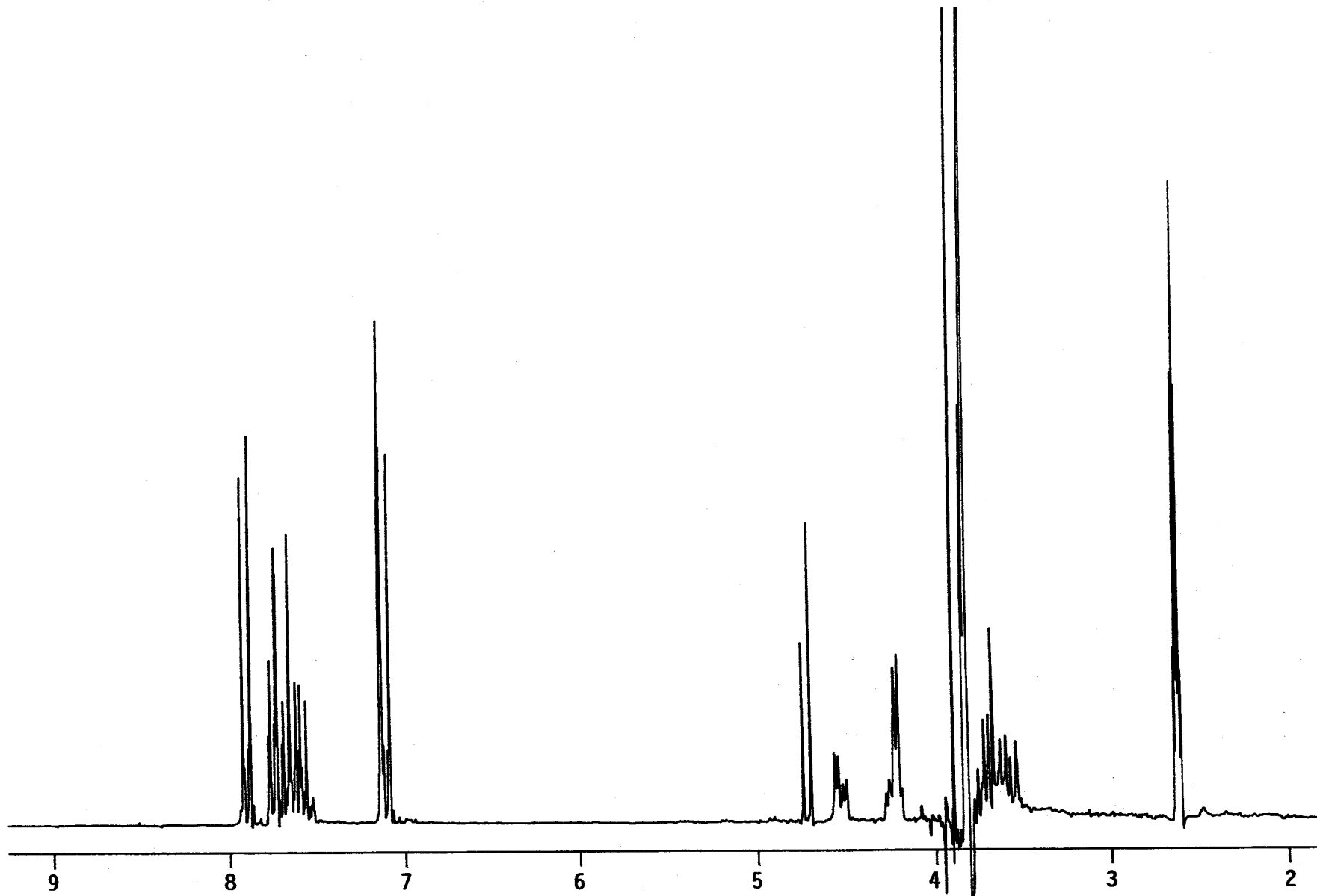


Figura 56: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ , 200 MHz) de 69a.

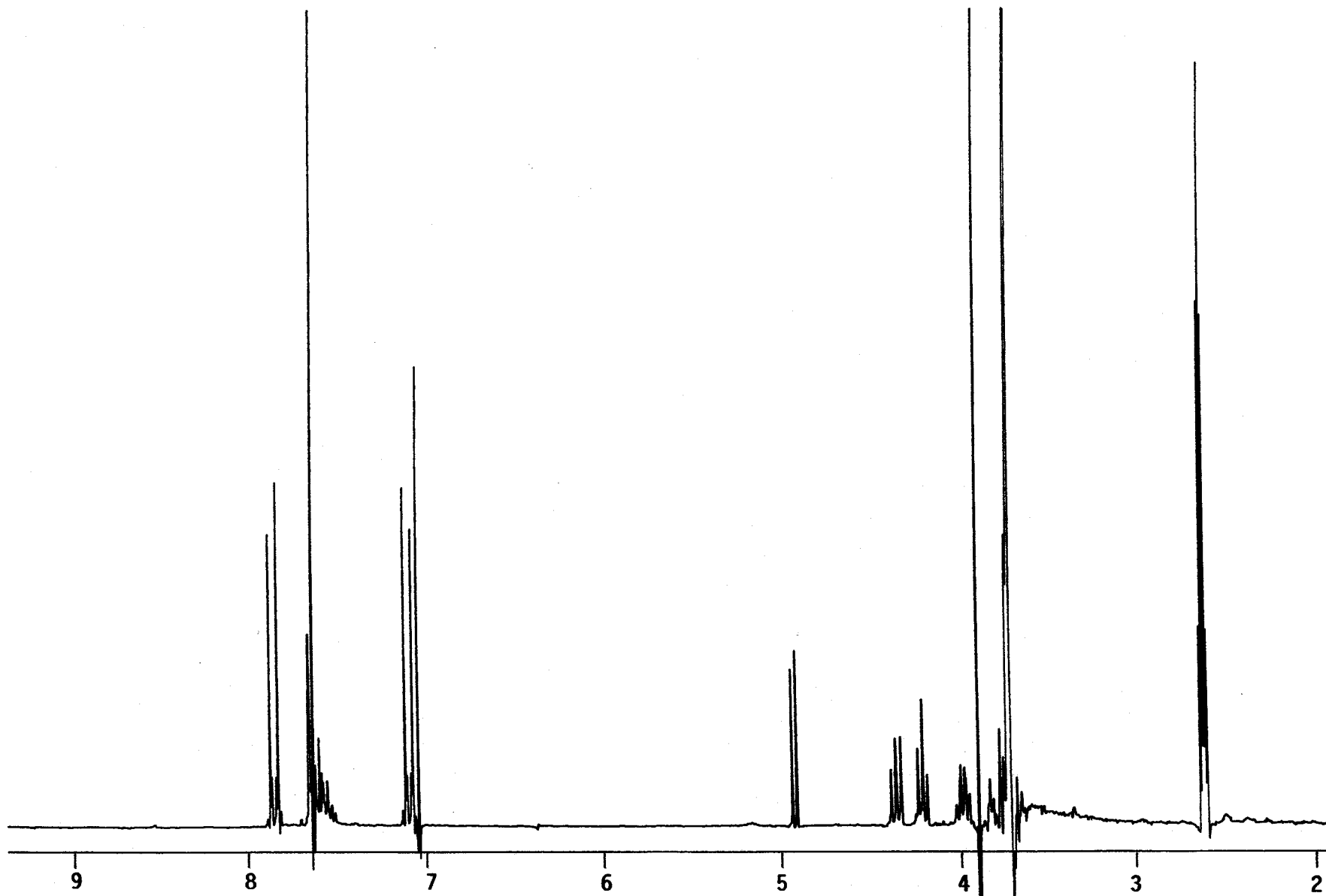


Figura 57: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. (DMSO- $\text{d}_6$ + $\text{D}_2\text{O}$ , 200 MHz) de 69b.



epímeros que presentan el valor más pequeño de desplazamiento químico del protón H-1', por encontrarse desapantallados por el hidroxilo vecino en *cis*. Así, asignamos configuración  $\alpha$  a los compuestos 68a y 69a ( $\delta_{\text{H-1'}}$  4.87 y 4.71 ppm, respectivamente) y  $\beta$  a los 68b ( $\delta_{\text{H-1'}}$  5.07 ppm) y 69b ( $\delta_{\text{H-1'}}$  4.93 ppm) (Tabla 29). Además, el valor de la constante de acoplamiento  $J_{1',2'}$  para los primeros (8.3 y 8.6 Hz, respectivamente) se encuentra fuera del rango admitido para protones en disposición cisoidal<sup>54</sup>, mientras que el correspondiente a los segundos (4.7 y 5.2 Hz, respectivamente) es mucho menor y debe corresponder a los  $\beta$ .

Otra diferencia notable entre los espectros de ambos anómeros consiste en la secuencia de resonancias de los protones H-2', H-3' y H-4': en el caso de los anómeros  $\alpha$  la secuencia es  $\delta_{\text{H-2'}} > \delta_{\text{H-3'}} \cong \delta_{\text{H-4'}}$  (ver Tabla 29), mientras que para los  $\beta$  el orden pasa a ser  $\delta_{\text{H-3'}} > \delta_{\text{H-2'}} > \delta_{\text{H-4'}}$ . Este hecho se atribuye al efecto anisotrópico del heterociclo.

Se observa, además, una ligera diferencia en el valor de la constante de acoplamiento  $J_{2',3'}$ , que resulta ser de 4.0 Hz para los anómeros  $\alpha$  (68a y 69a) y de 4.9-5.0 Hz para los  $\beta$  (68b y 69b), respectivamente.

En cuanto al compuesto 70, la configuración  $\beta$  se asigna tentativamente, teniendo en cuenta fundamentalmente el valor de la constante  $J_{1',2'}$  (4.4 Hz) y la similitud del resto de constantes con las medidas para los anómeros  $\beta$ .

\* Derivado tri-*O*-acetilado: el espectro del derivado acetilado 71 (Figura 58) corrobora la estructura de furanósido

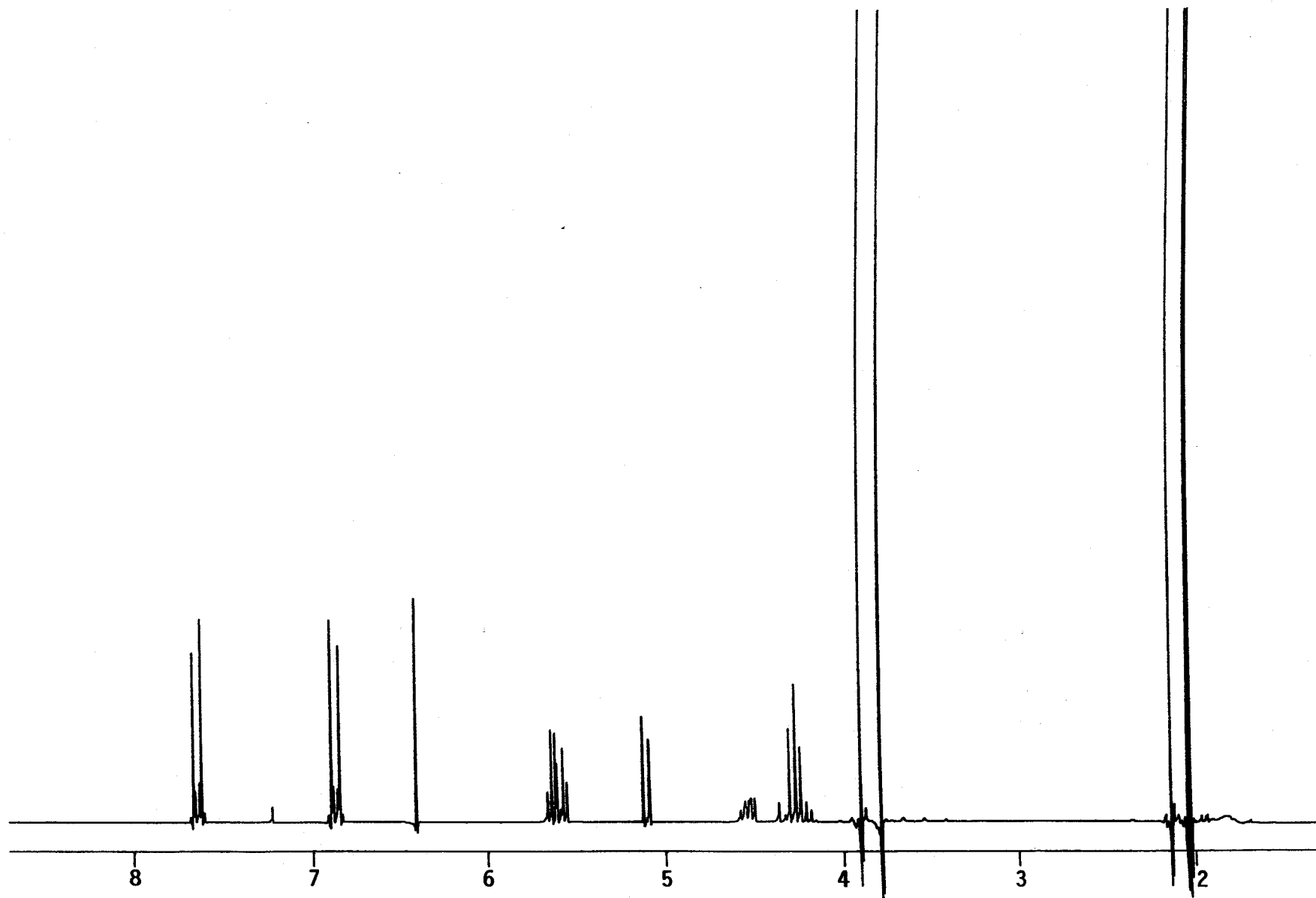


Figura 58: Espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) de 71.

asignada, pues los protones H-2' y H-3' se encuentran mucho más desapantallados ( $\delta_{\text{H-2'}}$  5.59 ppm,  $\delta_{\text{H-3'}}$  5.56 ppm) que el H-4' ( $\delta_{\text{H-4'}}$  4.53 ppm), como consecuencia de la presencia de grupos acetoxilo en las posiciones 2' y 3'. Los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento se recogen en la Tabla 29.

#### D) Espectroscopia de $^{13}\text{C}$ -r.m.n.

Los desplazamientos químicos de los carbonos de la parte aromática son muy similares a los correspondientes a sus precursores de cadena abierta y no repetiremos ahora su interpretación (ver Apartado 2.2.3.).

Por otra parte, las señales del resto de azúcar no difieren de las producidas por el mismo en los compuestos análogos (57-60) descritos en el Apartado 2.3.3.1.

La Tabla 30 recoge los desplazamientos químicos y las Figuras 59 y 60 muestran, como ejemplos, los espectros de los compuestos 68b y 71, respectivamente.

TABLA 30. Desplazamientos químicos ( $\delta$  en p.p.m.) de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. (50.3 MHz) de los compuestos 68-71.

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R	Conf.	C-3	C-4	C-5	C-1'- -C-4'	C-5'	R <sup>1</sup>				R <sup>3</sup>				OCOCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>		
										<i>i</i>	<i>o</i>	<i>m</i>	<i>p</i>	<i>i</i>	<i>o</i>	<i>m</i>	<i>p</i>				
68a <sup>a</sup>	Me	<u>p</u> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	H	$\alpha$	149.1	101.5	144.6	81.8 77.3 74.2 71.7	60.8	37.4					55.8	126.3	127.1	114.8	159.5		
68b <sup>a</sup>	Me	<u>p</u> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	H	$\beta$	148.6	103.3	142.2	80.1 75.4 72.2 72.0	60.5	37.6					55.6	126.7	126.7	114.6	159.1		
69a <sup>a</sup>	Ph	<u>p</u> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	H	$\alpha$	151.1	103.4	144.5	81.6 77.4 73.2 71.4	60.6		139.5	127.1	129.7	128.4	55.6	125.8	125.2	114.7	159.6		
69b <sup>a</sup>	Ph	<u>p</u> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	H	$\beta$	150.4	105.4	142.7	80.5 74.5 72.1 71.7	60.1		139.7	126.8	129.5	128.3	55.4	125.9	125.3	114.4	159.2		
70 <sup>a,c</sup>	Ph	H	H	$\beta$	141.4	121.4	127.0	80.0 74.7 72.3 72.1	60.2		139.9	118.1	129.7	126.0							
71 <sup>b</sup>	Ph	<u>p</u> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OMe	OAc	$\alpha$	150.0	101.0	139.9	76.3 74.4 72.5 71.0	62.0	36.9					55.1	125.7	126.6	113.8	159.2	20.6 20.4 20.4	170.5 169.5 169.4

a) En DMSO-d<sub>6</sub>. b) En CDCl<sub>3</sub>. c) Resto de azúcar en C-4.

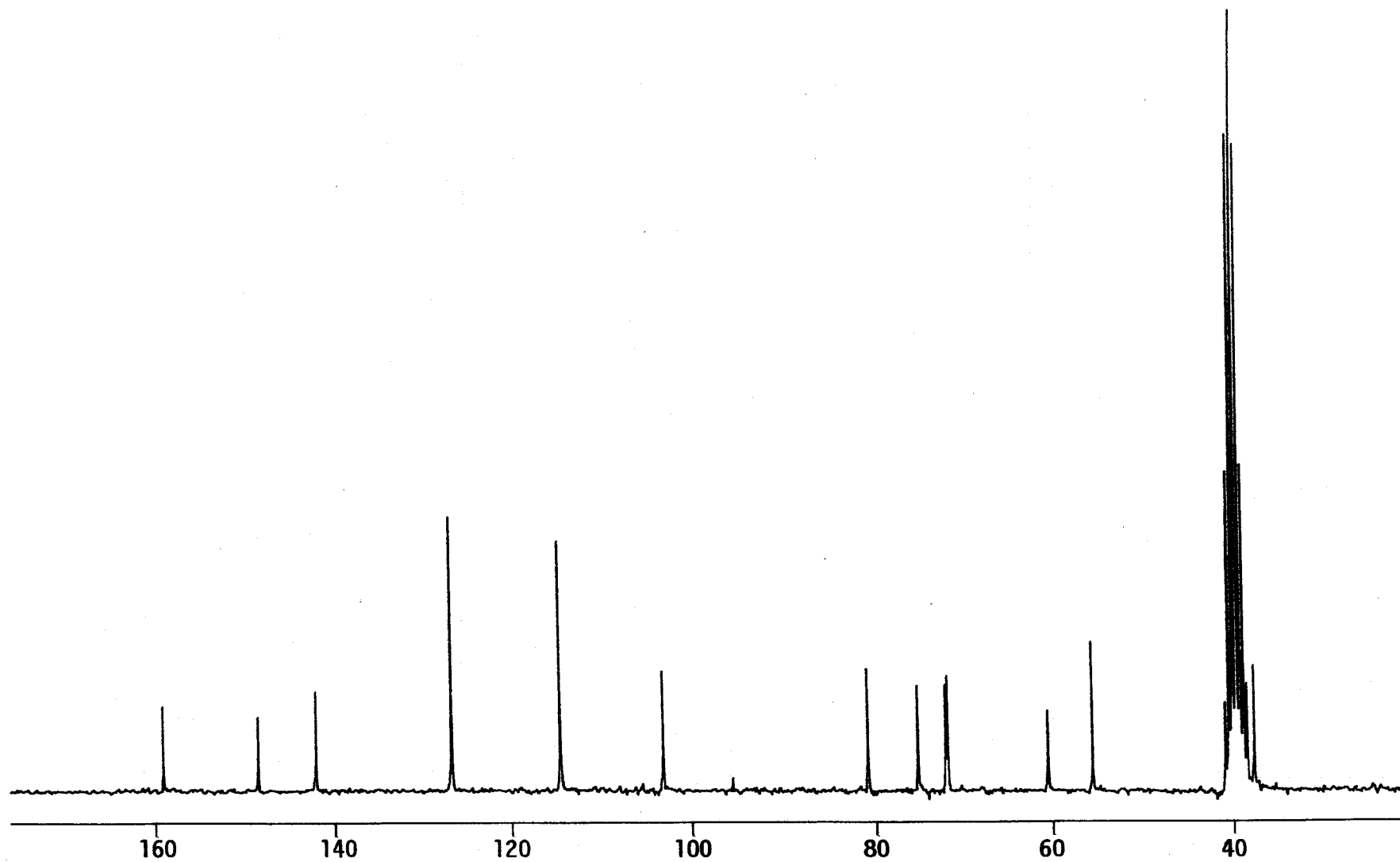


Figura 59: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. ( $\text{DMSO-d}_6$ , 50.3 MHz) de 68b.

190

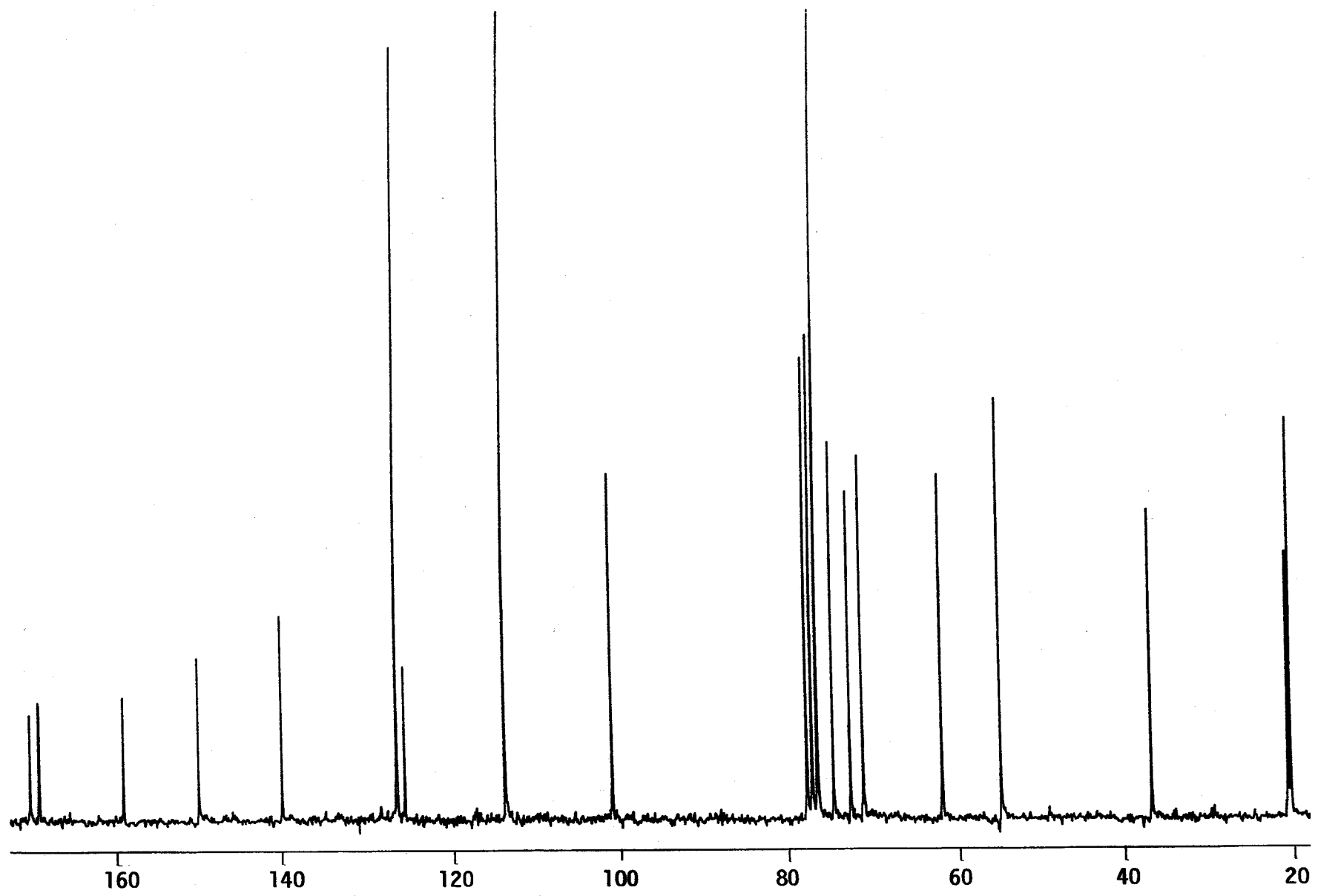
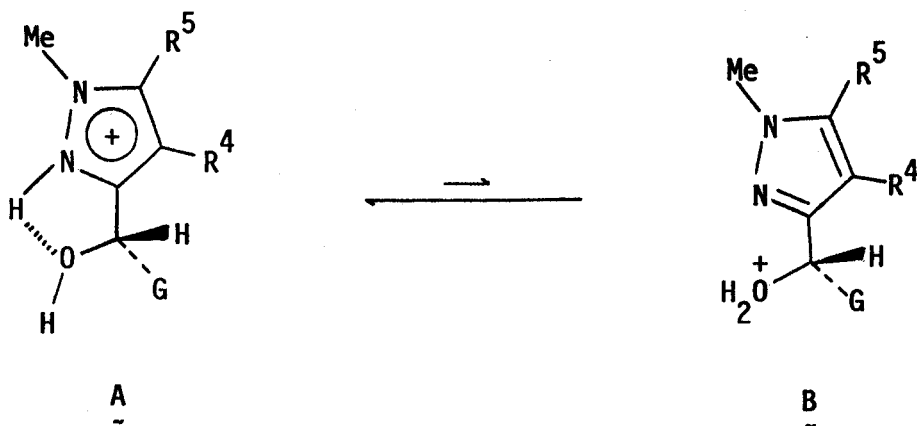


Figura 60: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) de 71.

### 2.3.4. DISCUSION DE RESULTADOS

Los resultados negativos comunicados por Buchanan<sup>49</sup> y Galbis<sup>50</sup> en sus respectivos intentos de anhidrizar (pentitol-1-il)pirazoles e imidazoles sugieren que la basicidad del heterociclo influye negativamente en la reacción de anhidrización catalizada por ácidos. En efecto, si comparamos la basicidad de diversos heterociclos, el pirazol resulta ser más básico que el pirrol [cuyos (pentitol-1-il)-derivados se deshidratan con facilidad en medio ácido<sup>32-35</sup>] en virtud del par de electrones disponible sobre el nitrógeno "pirimidínico", pero menos básico que el imidazol<sup>62</sup>.

En el caso de los compuestos 19b,c,e, 62 y 63, la presencia de la cadena en la posición 3 permite formular un equilibrio entre una forma del catión pirazolio estabilizada por puente de hidrógeno intramolecular (A), y el derivado protonado en el oxígeno (B) (Esquema 39), y se puede admitir entonces fácilmente que el equilibrio se encuentra muy



Esquema 39

desplazado hacia la izquierda, ya que el pirazol es mucho más básico que cualquier alcohol alifático.

A partir de la forma B se puede producir el desplazamiento de la molécula de agua por el hidroxilo de la posición 4', dando lugar al anómero  $\beta$  en un proceso  $S_N2$  interno<sup>41</sup>, que debe competir con un mecanismo  $S_N1$  vía carbocationes<sup>31</sup> para dar cuenta de la formación del correspondiente anómero  $\alpha$ .

La concentración de la especie reactiva B dependerá de la estabilidades relativas de ambas especies, y, por tanto, cuanto más básico sea el heterociclo, más desplazado se encontrará el equilibrio hacia la izquierda y más difícil será la reacción de deshidratación.

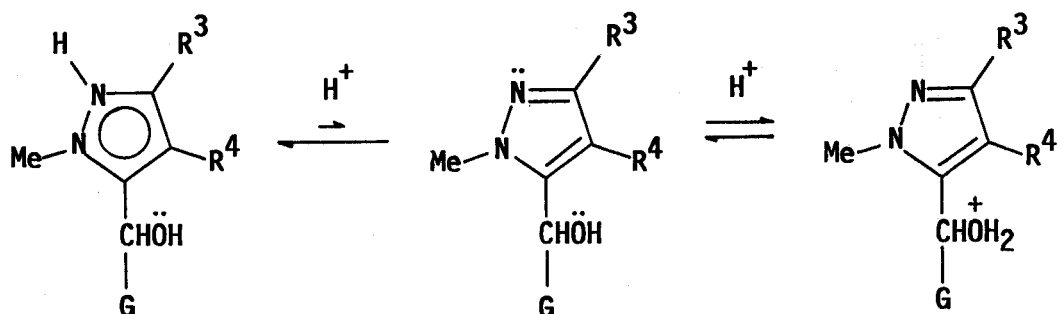
Se sabe que la metilación sobre el N-1 de derivados del pirazol produce un aumento de la basicidad de éstos en fase gaseosa, como es lógico teniendo en cuenta que dicho grupo tiene carácter de donador de electrones, y por tanto aumenta la densidad electrónica en el heterociclo. No obstante, en solución acuosa se ha observado un ligero descenso de la basicidad como consecuencia de dicha sustitución, lo que se atribuye a fenómenos de solvatación: los cationes 1-metilpirazolio se solvatan en menor extensión que la base correspondiente.<sup>63</sup>

Por otra parte, se sabe que la C-sustitución por grupos arilo disminuye también ligeramente la basicidad del pirazol, y, por tanto, ambos efectos son aditivos. Así, el 1-metilpirazol<sup>64</sup> y el 1-metil-3,5-difenilpirazol<sup>65</sup> son bases



más débiles que el propio pirazol, y, por analogía, los compuestos estudiados deben ser menos básicos que el 3(5)-(D-mano-pentitol-1-il)pirazol sobre el que Buchanan y col.<sup>49</sup> ensayaron infructuosamente la anhidrización.

De esta manera se explica la mayor facilidad con que se forman los nuevos compuestos 57-59, 64 y 65 sintetizados. En cuanto a los compuestos 42, 44 y 46, que poseen el resto de alditol en la posiciones 5 ó 4, se puede proponer en cualquier caso un equilibrio análogo, si bien la transferencia del protón entre los cationes pirazolio y oxonio no podría efectuarse de forma directa, y probablemente suceda a través de la forma neutra (Esquema 40), mediante catálisis ácido-base.



Esquema 40

Este hecho puede ser responsable, en parte, de que los rendimientos sean inferiores en este último caso.

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

### 3.1. METODOS GENERALES.

Los puntos de fusión han sido medidos en un aparato Gallenkamp MFB-595 y se dan sin corregir.

Los disolventes fueron eliminados a vacío, manteniéndose las temperaturas por debajo de 40 °C.

Las rotaciones ópticas se han determinado en un polarímetro Perkin-Elmer 241 MC, utilizándose luz de sodio de longitud de onda 258 nm (raya D del espectro de sodio). Las muestras se prepararon a concentraciones de 0.5 ó 1%.

Los espectros de absorción en el ultravioleta se han registrado en un espectrofotómetro Beckman DU-7, usándose disoluciones metanólicas de concentraciones comprendidas entre  $4.5 \times 10^{-5}$  y  $5 \times 10^{-5}$  M.

Los espectros de absorción en el infrarrojo se registraron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 299, utilizándose las técnicas de pastilla de bromuro potásico y película.

Los espectros de resonancia magnética de protón se registraron a 200 MHz en un espectrómetro Varian XL-200. Los disolventes utilizados fueron deuterocloroformo, benceno- $d_6$ , dimetilsulfóxido- $d_6$  y metanol- $d_4$ . Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (p.p.m.) respecto al tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento (J) en hertz (Hz). En algunos casos se efectuaron experimentos de intercambio con óxido de deuterio y de doble resonancia para apoyar las asignaciones efectuadas.

Las multiplicidades de las señales se expresan con las abreviaturas habituales: s (singulete), d (doblete), t (triplete), h (heptete), m (multiplete), dd (doble doblete), etc.

Los espectros de resonancia magnética de carbono-13 se han registrado a 50.3 MHz en un espectrómetro Varian XL-200 y con desacoplamiento total de protones. Los desplazamientos químicos se expresan en p.p.m. respecto al TMS. En algunos casos se efectuaron experimentos APT para apoyar las asignaciones efectuadas.

Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro KRATOS MS-80RFA. 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:

a) Ionización por impacto electrónico a 70 eV; corriente de ionización de 100  $\mu$ A; voltaje acelerador de 4 kV; resolución 1.000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10 s/dec.

b) Ionización por impacto electrónico a 70 eV; corriente de ionización de 100  $\mu$ A; voltaje acelerador de 4 kV, resolución 10.000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10 s/dec.

c) Ionización química a 150 eV, usando como gas reactivo isobutano, a una presión de 0.8 bar; corriente de ionización de 500  $\mu$ A; voltaje acelerador de 4 KV; velocidad de barrido de 3 s/dec.

La cromatografía en columna de gel de sílice (Merck 60,

0.063-0.200 mm) se ha empleado con fines preparativos, utilizándose como eluyentes mezclas de éter etílico-hexano y diclorometano-metanol en diversas proporciones.

La cromatografía en capa fina se ha empleado con fines preparativos (Merck, PSC-60 F<sub>254</sub> s) y analíticos cualitativos (MN, ALUGRAM SIL G/UV<sub>254</sub>), efectuándose la visualización de las manchas por exposición a la luz ultravioleta (254 nm), quemado con sulfúrico y adsorción de yodo.

### 3.1.1. Procedimiento de valoración oxidante de cadenas poliólicas con metaperyodato de sodio.

Se toman muestras de aproximadamente 10 mg de compuesto polihidroxiílico pesadas hasta la cuarta cifra decimal y se disuelven en 10 mL de dioxano-agua (1:1). A continuación se añaden 10 mL de metaperyodato de sodio 0.1 N y se deja reposar en ausencia de luz durante 1 hora, tras lo cual se adiciona una pequeña cantidad de bicarbonato de sodio para mantener un pH ligeramente básico y 2 mL de disolución acuosa de yoduro potásico al 10%. Se agita y se mantiene tapado durante 5 minutos, se añade almidon soluble como indicador y se valora con arsenito sódico 0.100 N hasta desaparición del color azul.

Los resultados se contrastan con los obtenidos valorando un blanco en las mismas condiciones, calculándose el consumo molar de metaperyodato según la expresión:

$$\frac{(V_1 - V_2)NM}{2m}$$

donde  $V_1$  y  $V_2$  son los volúmenes de arsenito en mL consumidos por el blanco y la muestra, respectivamente; N es la normalidad exacta del arsenito sódico, M el peso molecular del compuesto poliólico y m su peso exacto en mg.

### 3.2. MATERIAS PRIMAS

Las sustancias empleadas como materias primas fueron productos comerciales o se sintetizaron según métodos descritos en la bibliografía:

#### 3.2.1. Nitroolefinas.

\* 3,4,5,6,7-*D*-galacto-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol<sup>66</sup>

\*  $\beta$ -Nitroestireno<sup>67</sup>

\* 2-Nitro-1-(*p*-tolil)etileno: se siguió un procedimiento análogo al descrito para el  $\beta$ -nitroestireno,<sup>67</sup> partiendo de *p*-tolualdehído y nitrometano.

\* 1-Nitropropeno<sup>68</sup>

\* 1-Fenil-2-nitropropeno<sup>69</sup>

\* 2-Nitro-1-(*p*-tolil)propeno<sup>69</sup>

\* 2-Nitro-2-buteno<sup>70</sup>

#### 3.2.2. Hidrazonas.

\* Aldehído *D*-galactosa metilhidrazona<sup>71</sup>

\* Aldehído *D*-galactosa bencilhidrazona: Se sintetizó por reacción a temperatura ambiente entre cantidades equimoleculares de oxalato de bencilhidrazina y *D*-galactosa en disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, purificándose el sólido que cristaliza por recristalización de MeOH (80%). El producto presentó propiedades idénticas a las descritas en la literatura<sup>71</sup> para este producto.

\* Aldehído *D*-manosa bencilhidrazona: Se sintetizó por un procedimiento similar al empleado para la síntesis de la hidrazona de *D*-galactosa análoga, obteniéndose (84%) un producto cuyas propiedades físicas coincidieron con las

descritas en la literatura.<sup>71</sup>

\* Aldehído D-galactosa hidrazona<sup>72</sup>

\* Aldehído D-manosa hidrazona<sup>72</sup>

\* Benzaldehído metilhidrazona<sup>73,74</sup>

\* p-Tolualdehído metilhidrazona<sup>75</sup>

\* p-Metoxibenzaldehído metilhidrazona<sup>76</sup>

\* p-Nitrobenzaldehído metilhidrazona<sup>77</sup>

\* Acetaldehído metilhidrazona<sup>74</sup>

\* 2-Metilpropanal metilhidrazona<sup>78</sup>

\* Benzaldehído fenilhidrazona<sup>79</sup>

\* p-Tolualdehído fenilhidrazona<sup>79</sup>

\* p-Metoxibenzaldehído fenilhidrazona<sup>79</sup>

\* p-Nitrobenzaldehído fenilhidrazona<sup>79</sup>

\* 2-Metilpropanal fenilhidrazona<sup>80</sup>

\* Formaldehído fenilhidrazona<sup>74,81</sup>

\* 2-Metilpropanal 2,4-dinitrofenilhidrazona<sup>79</sup>



### 3.3. NUEVAS EXPERIENCIAS.

#### 3.3.1. Reacciones entre hidrazonas de D-galactosa (8,9,11) y D-manosa (10,12) con nitroalquenos (13-18): Preparación de 3-[D-galacto- (mano)-pentitol-1-il]pirazoles (19a-e).

Se disuelven 10 mmol de la hidrazona de azúcar (8-12) en la menor cantidad posible de dimetilformamida-agua 10:1 con ayuda de un suave calentamiento y se añaden 10 mmol de nitroalqueno (13-18). Se mantiene la mezcla con agitación a temperatura ambiente y se controla el avance de la reacción por c.c.f. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 3:1 a 8:1). Al cabo de 48 horas se elimina el disolvente a presión reducida ( $<0.4$  torr Hg) y el residuo resultante se lava sucesivamente con EtOH a 0 °C, AcOEt y  $\text{Et}_2\text{O}$ . El producto crudo se cristaliza de MeOH a ebullición, obteniéndose de esta manera el producto (19a-e) cromatográficamente puro. Para conseguir pureza analítica se toman 0.1 g de este producto y se vuelve a cristalizar de MeOH.

Los rendimientos, puntos de fusión, poderes rotatorios, máximos de absorción en el ultravioleta y análisis elementales se recogen en la Tabla 1.

Los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los espectros de  $^1\text{H}$ -r.m.n. se recogen en la Tabla 5.

Los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. se recogen en la Tabla 8.

**3.3.2. Acetilación de los 3-(D-galacto-pentitol-1-il)pirazoles (19a-c) Preparación de los 3-(D-galacto-pentaacetoxipentil)pirazoles (20a-c).**

Se disuelven 0.2 g del compuesto polihidroxílico (19a-c) en 2mL de piridina anhidra, se enfría la disolución a 0 °C y se añaden 2 mL de anhídrido acético exento de ácido.

Se deja la mezcla reaccionar durante 48 horas y a continuación se vierte sobre 50 mL de agua-hielo, formándose un aceite que solidifica por tratamiento mecánico. El sólido se filtra, se lava con agua y se purifica por cristalización.

Los rendimientos, puntos de fusión y poderes rotatorios, así como los resultados de los análisis elementales se resumen en la Tabla 2.

Los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los espectros de <sup>1</sup>H-r.m.n. se recogen en la Tabla 6.

### 3.3.3. Preparación de los pirazol-3-carbaldehídos (21a-c).

Se disuelve 1.00 g de 3-(*D*-galacto-pentitol-1-il)pirazol (19a-c) en 120 mL de dioxano-agua y, por separado, un exceso del 3% sobre la cantidad estequiométrica necesaria de metaperyodato de sodio (4 moles/mol) en 160 mL de agua.

Se mezclan ambas disoluciones a temperatura ambiente con agitación y se deja reaccionar durante 1 hora; se filtra y se lava con varias porciones de agua fría.

El filtrado se extrae con éter etílico (4 x 5 mL) y los extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose una segunda fracción de producto.

Su purificación se efectúa por cristalización de éter-hexano.

Los rendimientos, puntos de fusión, máximos de absorción en el ultravioleta y análisis elementales se resumen en la Tabla 3.

Los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$ -r.m.n. se recogen en la Tabla 7.

### 3.3.4. Preparación de los ácidos pirazol-3-carboxílicos (22a-c).

Se disuelven 0.5 g ( $\cong$  3 mmol) de nitrato de plata en 0.9 mL de agua y se añaden 4.4 mL de hidróxido de sodio 1N. Se añaden inmediatamente 1.5 mmol del pirazol-3-carbaldehído (21a-c) y se calienta a reflujo con agitación durante 45 minutos.

Se filtra en caliente y se lava el residuo con 10 mL de agua a abullición. Se neutraliza el filtrado con ácido nítrico (1:4) hasta franca acidez, cristalizando un producto que se filtra en frío y se lava con agua.

La purificación se efectúa por recristalización de etanol-agua 1:1.

Los rendimientos, puntos de fusión, máximos de absorción en el ultravioleta y análisis elementales se recogen en la Tabla 4.

Los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$ -r.m.n. se recogen en la Tabla 7.

3.3.5. Reacción entre 1-nitropropeno (17) y benzaldehído metilhidrazona (23a): Preparación de 3-fenil-1,5-dimetilpirazol (24) y benzaldehído *N*-metil, *N*-(1-nitro-2-propil)hidrazona (25).

Se disuelven 1.34 g (10 mmol) de la hidrazona (23a) en 10 mL de MeOH y se añaden 0.87 g (10 mmol) del nitroalqueno (17). La mezcla se deja a temperatura ambiente durante 1 hora, tras lo cual se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice para obtener una primera fracción que contiene 1.28 g (rto.: 58%) de (25). P.f. 55-56 °C.

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{11}H_{15}N_3O_2$ : C, 59.71%; H, 6.83%; N, 18.99%

Encontrado: C, 59.62%; H, 6.90%; N, 18.91%

IR (KBr): 1590(f), 1570(hm), 1550(F), 1490(d), 1380(f),  
760(f), 700(f).

$^1H$ -r.m.n. (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.2-7.6 (m, 6H, Ph + -CH=N-), 4.95 (dd, 1H,  $J_{1,1'} = 12.4$ ,  $J_{1,2} = 8.5$ , H-1), 4.39 (dd, 1H,  $J_{1',2} = 5.4$  Hz, H-1'), 4.12 (ddq, 1H,  $J_{2,9} = 6.7$  Hz, H-2), 2.89 (s, 3H, *N*-Me), 1.23 (d, 3H, Me-3).

$^{13}C$ -r.m.n. (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  136.5 (C-1'), 133.4 (-CH=N-), 128.3, 125.6 (C-2', C-3'), 127.5 (C-4'), 78.3 (C-1), 60.3 (C-2), 36.6 (*N*-Me), 14.8 (C-3).

En segundo lugar se eluyen 0.55 g (32%) del pirazol (24),

p.f. 37-38 °C, (Lit.<sup>12</sup> 36 °C)

El control cromatográfico de una disolución de (25) en metanol indica que se transforma cuantitativamente en (24), proceso que se acelera adicionando cantidades catalíticas de ácido (AcOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

3.3.6. Reacciones entre 3,4,5,6,7-D-galacto-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol (26) e hidrazonas de aldehidos (23a-d, 29a-d, 31, 32, 36 y 37).

3.3.6.1. Preparación de 3-fenil-1-metil-5-(D-galacto-penta-acetoxipentil)pirazol (28a).

Se suspenden 1.73 g (4 mmol) de 3,4,5,6,7-D-galacto-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol (26) en 20 mL de MeOH y se añaden 4.4 mmol (10% exc.) de benzaldehído metilhidrazona (23a). Se calienta la mezcla y se mantiene a reflujo, controlándose el avance de la reacción por la evolución del producto que aparece a  $R_F=0.45$  en c.c.f. (Et<sub>2</sub>O-hexano 3:1). Al cabo de 8 horas se da por finalizada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida y se extrae el residuo con Et<sub>2</sub>O. El extracto se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentra y el residuo resultante se cromatografía en columna de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O-hexano 3:2), obteniéndose de esta manera 1.33 g (rto.: 64%) de (28a), producto blanco de p.f. 109-110 °C,  $[\alpha]_D^{25} +68.6^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  251.5 ( $\epsilon$  7800).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: C, 57.91%; H, 5.83%; N, 5.40%.

Encontrado: C, 57.68%; H, 6.01%; N, 5.38%.

IR (KBr): 3120(d), 1750(aF), 1600(d), 1480(m), 1370(f),  
1230(aF), 950(m), 700(m).

<sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-r.m.n.: Ver Tablas 12 y 13.

E.M.: Ver Tabla 11.

3.3.6.2. Reacción entre 3,4,5,6,7-*D*-galacto-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol (26) y 4-metilbenzaldehído metilhidrazona (23b): Preparación de 1-metil-5-(*D*-galacto-penta-acetoxipentil)-3-(*p*-tolil)pirazol (28b) y 4-metilbenzaldehído *N*-metil, *N*-(1-nitro-3,4,5,6,7-*D*-galacto-penta-acetoxihept-2-il)hidrazona (27b).

Se suspenden 1.73 g (4 mmol) de 3,4,5,6,7-*D*-galacto-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol (26) en 20 mL de MeOH y se añaden 4.4 mmol (10% exc.) de 4-metilbenzaldehído metilhidrazona (23b). Se calienta la mezcla y se mantiene a reflujo, controlándose el avance de la reacción por la evolución del producto que aparece a  $R_f = 0.48$  en c.c.f. (Et<sub>2</sub>O-hexano 3:2). Al cabo de 5 horas se da por finalizada la reacción; se elimina el disolvente a presión reducida y se extrae el residuo con Et<sub>2</sub>O. El extracto se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentra y el sirupo resultante se cromatografía en columna de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O-hexano, gradiente). Se eluyen así en primer lugar ( $R_f = 0.67$ , c.c.f., Et<sub>2</sub>O-hexano 3:1) 163mg (rto.: 7%) de 4-metilbenzaldehído *N*-metil, *N*-(1-nitro-3,4,5,6,7-*D*-galacto-pentaacetoxihept-2-il)hidrazona (27b). P.f. 93-95 °C,  $[\alpha]_D^{25} -45.2^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>: C, 53.70%; H, 6.07%; N, 7.22%.

Encontrado: C, 53.69%; H, 6.05%; N, 6.85%.

IR (KBr): 1750(aF), 1590(d), 1555(F), 1470(m), 1370(F),  
1255(h), 1220(aF), 820(m).

<sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-r.m.n.: Ver Tabla 15 y 16.



A continuación se eluye el producto mayoritario de la reacción (28b) (1.45 g, rto.: 68%) como sólido blanco de p.f. 92-93 °C,  $[\alpha]_D^{25} +72.4^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  255.5 ( $\epsilon$  11900).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: C, 58.84%; H, 6.06%; N, 5.26%.

Encontrado: C, 58.42%; H, 6.22%; N, 5.27%.

IR (KBr): 1745(aF), 1520(m), 1465(m), 1370(f), 1225(aF),  
900(d), 830(m).

<sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-r.m.n.: Ver Tablas 12 y 13.

E.M.: Ver Tabla 11.

3.3.6.3. Preparación de 3-anisil-1-metil-5-(D-galacto-penta-acetoxipentil)pirazol (28c).

Se suspenden 1.73 g (4 mmol) de 3,4,5,6,7-D-galacto-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol (26) en 20 mL de MeOH y se añaden 4.4 mmol (0.86 g, 10% exc.) de anisaldehído metilhidrazona (23c). Se calienta la mezcla de reacción a reflujo, controlándose su avance por la evolución del producto que aparece en c.c.f. a  $R_F=0.36$  (Et<sub>2</sub>O-hexano 3:1). Al cabo de 8 horas se da por finalizada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida y se extrae el residuo con Et<sub>2</sub>O. El extracto se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose de esta manera 1.78 g (rto. 81%) del producto (28c) cristalino. P.f. 119-120°C,  $[\alpha]_D^{25} +74.0^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{max}^{MeOH}$  261.5 ( $\epsilon$  21600).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>: C, 56.93%; H, 5.88%; N, 5.11%.

Encontrado: C, 56.70%; H, 5.89%; N, 5.03%.

IR (KBr): 3460(d), 1745(F), 1610(m), 1580(d), 1520(f),  
1465(h), 1370(f), 1220(aF), 930(m), 820(m).

<sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-r.m.n.: Ver Tablas 12 y 13.

E.M.: Ver Tabla 11.

#### 3.3.6.4. Preparación de 1-metil-3-(4-nitrofenil)-5-(*D*-galactopentaacetoxipentil)pirazol (28d).

Se suspenden 1.73 g (4 mmol) de 3,4,5,6,7-*D*-galactopenta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol (26) en 20 mL de MeOH y se añaden 4.4 mmol (10% exc.) de 4-nitrobenzaldehído metilhidrazona (23d). Se calienta la mezcla y se mantiene a reflujo, controlándose el avance de la reacción por la evolución de la mancha que aparece a  $R_f = 0.48$  en c.c.f. (Et<sub>2</sub>O-hexano 3:1). Al cabo de 24 horas se da por finalizada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose de esta manera 1.20 g de un compuesto cristalino de p.f. 115-116 °C, que muestra una sola mancha en c.c.f. y cuyo espectro de <sup>1</sup>H-r.m.n. (Tablas 12 y 15) muestra que se trata de una mezcla de (28d) y *p*-nitrobenzaldehído *N*-metil, *N*-(1-nitro-3,4,5,6,7-*D*-galactopentaacetoxihept-2-il)hidrazona (27d) en relación 1:1 (por integración de las señales correspondientes a los *N*-metilos de ambos compuestos). El tratamiento con metóxido de sodio según se describe en el apartado 3.3.7. condujo únicamente a 0.56 g (rto. global: 40%) de 1-metil-3-(4-nitrofenil)-5-(*D*-galactopentitol-1-il)pirazol (43), cuyas constantes físicas, análisis elemental y datos de <sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-r.m.n. se recogen en las Tablas 10, 17 y 18.

100 mg (0.28 mmol) de este compuesto (43) se disuelven en 1 mL de piridina a 0 °C y se añade 1 mL de anhídrido acético exento de ácido. Se deja reaccionar la mezcla durante 48 a 0 °C y se vierte sobre 30 mL de agua-hielo, insolubilizándose un

sirupo amarillo que solidifica por tratamiento mecánico. Se filtra y se cristaliza de Et<sub>2</sub>O-hexano para obtener 129 mg (rto. 81%) de un producto (28d) blanco amarillento. P.f. 92-94 °C,  $[\alpha]_D^{25} +76.1^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  316.5 ( $\epsilon$  14400).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>: C, 53.28%; H, 5.19%; N, 7.46%.

Encontrado: C, 53.02%; H, 5.15%; N, 7.38%.

IR (KBr): 1745(aF), 1600(m), 1515(f), 1370(f), 1350(am),  
1220(aF), 960(m), 850(m).

<sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-r.m.n.: Ver Tablas 12 y 13.

E.M.: Ver Tabla 11.

### 3.3.6.5. Preparación de 3-anisil-1-fenil-5-(D-galacto-penta-acetoxipentil)pirazol (30).

Se suspenden 1.73 g (4 mmol) de 3,4,5,6,7-D-galacto-penta-O-acetil-1,2 didesoxi-1-nitrohept-1-enitol (26) en 20 mL de MeOH y se añaden 4.4 mmol (0.99 g, 10% exc.) de anisaldehído fenilhidrazona (29c) recién cristalizada. Se calienta la mezcla y se mantiene a reflujo bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 8 horas, controlándose el avance de la reacción por la evolución del producto que aparece en c.c.f a R<sub>F</sub> = 0.50 (Et<sub>2</sub>O-Hexano 3:1).

Al cabo de 8 horas se da por finalizada la reacción; se trata con carbón activo a ebullición, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Por cromatografía en columna de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O-hexano 3:2) del residuo resultante se obtienen 0.93 g (rto.: 37%) del producto (30). P.f. 99-101 °C,  $[\alpha]_D^{25} +16.2^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  270.0 ( $\epsilon$  13600).

#### Análisis elemental:

Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>: C, 60.98%; H, 5.61%; N, 4.59%.

Encontrado: C, 60.77%; H, 5.49%; N, 4.45%.

IR (KBr): 1750(F), 1610(d), 1590(d), 1555(d), 1520(m),  
1500(m), 1370(f), 1250(f), 1215(aF), 950(m).

<sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-r.m.n.: Ver Tablas 12 y 13.

E.M.: Ver Tabla 11.

3.3.6.6. Ensayo de reacción entre el 3,4,5,6,7-*D*-galactopenta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol (26) y las fenilhidrazonas de benzaldehído (29a), *p*-tolualdehído (29b) y *p*-nitrobenzaldehído (29d).

Se suspenden 1.73 g (4mmol) de 3,4,5,6,7-*D*-galactopenta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol (26) en 20 mL de MeOH y se añaden 4.4 mmol de la correspondiente fenilhidrazona (29a, b, d). Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 8 días sin que la c.c.f. revele la aparición de producto alguno de reacción, más que los de descomposición de la hidrazona de partida. Los intentos de cambio en las condiciones de reacción dieron lugar a idéntico resultado.

**3.3.6.7. Preparación de 1-fenil-5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-3-isopropilpirazol (33).**

Se disuelven 5 mmol (0.49 mL) de fenilhidrazina en 3 mL de acetato de *n*-butilo a 0 °C y se añaden 5 mmol (0.46 mL) de isobutiraldehído. Se agita durante 10 minutos a 0 °C y después durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añaden 1.73 g (4 mmol) de 3,4,5,6,7-D-galacto-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-hept-1-enitol (26) disueltos en 20 mL de acetato de *n*-butilo y se mantiene la mezcla a reflujo bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, controlándose el avance de la reacción por la evolución del producto que aparece a R<sub>F</sub> = 0.52 (c.c.f., Et<sub>2</sub>O-hexano 3:1). Al cabo de 8 horas se da por finalizada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 0.90 g (rto.: 42%) de (33) como sólido blanco. P.f. 104-105 °C y  $[\alpha]_D^{25} +12.2^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  239.0 ( $\epsilon$  8800).

**Análisis elemental:**

Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: C, 59.33%; H, 6.27%; N, 5.13%.

Encontrado: C, 59.17%; H, 6.27%; N, 5.00%.

IR (KBr): 1750(aF), 1595(d), 1550(d), 1500(m), 1460(d),  
1370(f), 1220(aF), 945(m), 775(m), 705(m).

<sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-r.m.n.: Ver Tablas 12 y 13.

E.M.: Ver Tabla 11.

3.3.6.8. Preparación de 1-fenil-4-(*D*-galacto-pentaacetoxipentil)pirazol (34).

Se disuelven 5 mmol (0.49 mL) de fenilhidrazina en 3 mL de acetato de *n*-butilo a 0 °C y se añaden 5 mmol de formaldehído (0.38 mL, 37% en agua) y 1 g de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, agitándose la mezcla durante 10 minutos a 0° C y después durante 1 hora a temperatura ambiente ambiente, tras lo cual se decanta y se lava con acetato de *n*-butilo (2 x 1 mL). Sobre esta disolución se añaden 1.73 g (4 mmol) de 3,4,5,6,7-*D*-galacto-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol (26) disueltos en 20 mL de acetato de *n*-butilo y se mantiene la mezcla de reacción a reflujo bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, controlándose el avance de la reacción por la evolución del producto que aparece a R<sub>F</sub> = 0.31 en c.c.f. (Et<sub>2</sub>O-hexano 3:1). A continuación se trata la mezcla en caliente con carbón activo, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo siruposo que se cromatografía en columna de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O-hexano 3:2) para obtener 0.91 g (rto.: 45%) de (34) cristalino. P.f. 154-155 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +49.7 ° (c 1, CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub><sup>MeOH</sup> 245.0 (ε 14200).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: C, 57.14%; H, 5.59%; N, 5.55%.

Encontrado: C, 56.96%; H, 5.49%; N, 5.53%.

IR (KBr): 3110(d), 1740(aF), 1590(m), 1560(d), 1495(m),  
1370(f), 1220(aF), 915(d), 750(m), 700(m).



3.3.6.9. Ensayo de reacción entre el 3,4,5,6,7-*D*-galactopenta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol (26) e isobutiraldehído 2,4-dinitrofenilhidrazona (35).

Se suspenden 1.73 g (4mmol) de (26) en 20 mL de MeOH y se añaden 1.11 g (4.4 mmol) de (35). Se calienta la mezcla de reacción y se mantiene a reflujo durante 8 días, sin que la c.c.f. revele la formación de más producto de reacción que los de descomposición de la hidrazona de partida. Los intentos de cambiar las condiciones de reacción dieron lugar a idéntico resultado.

**3.3.6.10. Preparación de 1,3-dimetil-5-(*D*-galacto-penta-acetoxipentil)pirazol (38).**

Sobre una disolución de MeNHNH<sub>2</sub> (5 mmol, 0.25 mL) en acetato de *n*-butilo (3 mL) a 0 °C se añaden con agitación 5 mmol de acetaldehído (0.28 mL) y se agita a 0 °C durante 10 minutos y después durante 1 hora a temperatura ambiente. A la suspensión así formada se añaden 1.73 g (4 mmol) de 3,4,5,6,7-*D*-galacto-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol (26) disueltos en 20 mL de acetato de *n*-butilo y se mantiene la mezcla a reflujo bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, controlándose el avance de la reacción por la evolución del producto a R<sub>F</sub>= 0.22. Al cabo de 8 horas se elimina la mayor parte del disolvente, resultando una disolución muy concentrada de la que cristalizan en varias cosechas 1.48 g (rto.: 81%) de producto crudo (p.f. 129-130 °C) que se purificó por recristalización de Et<sub>2</sub>O-hexano, obteniéndose de esta manera 1.28 g (70%) de (34). P.f. 132-133 °C,  $[\alpha]_D^{25} +51.6^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  223.5 ( $\epsilon$  3300).

**Análisis elemental:**

Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: C, 52.63%; H, 6.18%; N, 6.14%.

Encontrado: C, 52.42%; H, 6.16%; N, 6.24%.

IR (KBr): 1750(aF), 1545(d), 1370(f), 1230(F), 1210(aF), 945(m).

<sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-r.m.n.: Ver Tablas 12 y 13.

E.M.: Ver Tabla 11.

3.3.6.11. Preparación de 1-metil-5-(*D*-galacto-pentaacetoxipentil)-3-isopropilpirazol (39).

Se disuelven 5 mmol (0.28 mL) de metilhidrazina en 3 mL de acetato de *n*-butilo a 0 °C y se añaden 5 mmol (0.36 mL) de isobutiraldehído. Se agita la mezcla durante 10 minutos a 0 °C y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añaden entonces 1.73 g (4 mmol) de 3,4,5,6,7-*D*-galacto-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol (26) disueltos en 20 mL de acetato de *n*-butilo y se mantiene a reflujo bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, controlándose el avance de la reacción por la evolución del producto que aparece a R<sub>F</sub> = 0.20 en c.c.f. (Et<sub>2</sub>O-hexano 3:1). A continuación se trata la mezcla en caliente con C activo, se filtra y se concentra el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo siruposo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O-hexano 2:1) para obtener 1.45 g (rto.: 75%) de (39). P.f. 77-78 °C,  $[\alpha]_D^{25} +48.5^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  222.0 (ε 5400).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: C, 54.54%; H, 6.66%; N, 5.78%.

Encontrado: C, 54.31%; H, 6.62%; N, 5.73%.

IR (KBr): 1750(F), 1535(d), 1470(d), 1370(f), 1220(F),  
1200(F), 920(m).

<sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-r.m.n.: Ver Tablas 12 y 13.

E.M.: Ver Tabla 11.

3.3.7. Procedimiento general de desacetilación de los (5- y 4-D-galacto-pentaacetoxipentil)pirazoles (28a-d, 30, 33, 34, 38 y 39): Preparación de los (5- y 4-D-galacto-pentitol-1-il)pirazoles (40-48).

Se disuelven 200 mg del compuesto acetilado en 10 mL de metanol seco y se añaden unas gotas de metóxido de sodio 2N en metanol a temperatura ambiente. Se deja reaccionar durante 1 hora, tras lo cual se trata con resina ácida IRA 120 ( $H^+$ ) hasta neutralización completa. A continuación se filtra la resina y se lava con 5 mL de metanol que se reúnen con el filtrado. Se elimina el disolvente a presión reducida y se recrystaliza el producto del disolvente adecuado.

Los rendimientos, puntos de fusión y poderes rotatorios, así como los resultados de los análisis elementales se recogen en la Tabla 10.

Los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los espectros de  $^1H$ -r.m.n. se recogen en la Tabla 17.

Los desplazamientos químicos de  $^{13}C$ -r.m.n. se recogen en la Tabla 18.

3.3.8. Anhidrización de las cadenas polihidroxílicas:  
Preparación de D-lixo- (arabino)furanosilpirazoles y  
derivados.

3.3.8.1. Preparación de 3- $\alpha$ -D-lixofuranosil-1,4,5,-trimetil-  
pirazol (57).

Se disuelven 0.5 g (1.92 mmol) de 3-(D-galacto-pentitol-  
1-il)-1,4,5-trimetilpirazol (19e). en 1.5 mL de ácido  
trifluoroacético y se deja reaccionar durante 24 horas a  
temperatura ambiente. A continuación se evapora la mayor parte  
del ácido a presión reducida y las trazas restantes se  
eliminan disolviendo el residuo en etanol y evaporando de  
nuevo, operación que se repite varias veces. Por  
cristalización de MeOH se obtienen 340 mg (rto.: 73%) de (57)  
cromatográficamente puro. P.f. 174-176 °C. 100 mg De éste  
se recrystalizaron de nuevo de MeOH para obtener 86 mg de  
p.f. 175-176°C,  $[\alpha]_D^{25} +62.8^\circ$  (c 1, Py).

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{11}H_{18}N_2O_4$ : C, 54.53%; H, 7.49%; N, 11.56%.

Encontrado: C, 54.41%; H, 7.46%; N, 11.32%.

IR (KBr): 3430(af), 3380(af), 3140(af), 1570(m), 1505(d),  
1470(m), 1385(m), 1360(m), 900(f).

$^1H$ - y  $^{13}C$ -r.m.n.: Ver Tablas 23 y 24.

E.M.: Ver Tabla 22.

Valoración con metaperyodato de sodio: Consumo teórico  
(mol/mol): 1.00; experimental: 1.10.

3.3.8.2. Preparación de 3- $\alpha$ -D-lixofuranosil-1,4-dimetil-5-(*p*-tolil)pirazol (58).

Se disuelven 0.5 g (1.49 mmol) de 3-(D-*galacto*-pentitol-1-il)-1,4-dimetil-5-(*p*-tolil)pirazol (19c) en 1 mL de ácido trifluoroacético y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 24 horas, tras lo cual se elimina la mayor parte del ácido por evaporación a presión reducida. Las trazas restantes se eliminan disolviendo el residuo resultante en EtOH y concentrando, operación que se repite varias veces.

A continuación se cromatografía la mezcla en columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 15:1), obteniéndose de esta manera 328 mg (rto.: 69%) de (58). P.f. 167-168 °C,  $[\alpha]_D^{25} +63.1^\circ$  (c 1, Py).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 64.13%; H, 6.97%; N, 8.80%.

Encontrado: C, 63.93%; H, 7.00%; N, 8.56%.

IR (KBr): 3350(aF), 3120(ah), 1615(d), 1510(d), 1490(m),  
1460(m), 1385(m), 915(m), 830(f).

<sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-r.m.n.: Ver Tablas 23 y 24.

E.M.: Ver Tabla 22.

Valoración con metaperyodato de sodio: Consumo teórico (mol/mol): 1.00; experimental: 0.94.

3.3.8.3. Preparación de 3-( $\alpha$ - y  $\beta$ -D-lixofuranosil)-1-metil-5-(*p*-tolil)pirazoles (59a) y (59b).

Se disuelven 0.5 g (1.64 mmol) de 1-metil-3-(D-galactopentitol-1-il)-5-(*p*-tolil)pirazol (19b) en 1 mL de ácido trifluoroacético y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 24 horas. Se elimina entonces la mayor parte del ácido por evaporación a presión reducida y las trazas restantes se eliminan disolviendo el residuo resultante en EtOH y concentrando, operación que se repite varias veces. La c.c.f. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 6:1) de la mezcla de reacción muestra la presencia de dos productos a R<sub>F</sub> = 0.59 y R<sub>F</sub> = 0.62, además del producto de partida sin reaccionar (R<sub>F</sub> = 0.40). La separación de los productos se lleva a cabo por c.c.f. preparativa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 4:1), obteniéndose de esta manera 205 mg (rto.: 41%) del anómero  $\alpha$  (59a) (R<sub>F</sub> = 0.62) como sólido blanco de p.f. 139-140 °C y  $[\alpha]_D^{25} +63.8^\circ$  (c 1, Py).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 63.14%; H, 6.62%; N, 9.20%.

Encontrado: C, 62.97%; H, 6.65%; N, 9.11%.

IR (KBr): 3420(aF), 3280(aF), 1550(d), 1515(m), 1475(m),  
1380(m), 960(m), 820(m).

<sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-r.m.n.: Ver Tablas 23 y 24.

E.M.: Ver Tabla 22.

Valoración con metaperyodato de sodio: Consumo teórico (mol/mol): 1.00; experimental: 0.91.

Por otra parte se extraen 68 mg (rto.: 14%) del anómero  $\beta$  (59b) ( $R_F = 0.59$ ) como sirupo incoloro.  $[\alpha]_D^{25} +6.7^\circ$  (c 1, Py).

IR (pelíc.): 3380(aF), 1610(d), 1510(m), 1470(m), 1380(f),  
940(m), 810(f).

$^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -r.m.n.: Ver Tablas 23 y 24.

E.M.: Ver Tabla 22.

Valoración con metaperyodato de sodio: Consumo teórico  
(mol/mol): 1.00; experimental: 1.06.



3.3.8.4. Acetilación de 3-( $\alpha$ -D-lixofuranosil)-1,4-dimetil-5-(*p*-tolil)pirazol (58): Preparación de 3-(2',3',5'-tri-*O*-acetil- $\alpha$ -D-lixofuranosil)-1,4-dimetilpirazol (60).

Se disuelven 50 mg (0.16 mmol) de (58) en 0.5 mL de piridina a 0 °C y se añaden 0.5 mL de anhídrido acético exento de ácido. Se mantiene la mezcla de reacción a 0 °C durante 48 horas y a continuación se vierte sobre 30 mL de agua-hielo, separándose un aceite que no solidifica. Se extrae entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 x 20 + 2 x 10 mL), se decanta la fase orgánica y se lava sucesivamente con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2M, NaHCO<sub>3</sub> al 5%, y agua destilada. Se seca la disolución sobre MgSO<sub>4</sub>, se decanta y se elimina el disolvente a presión reducida, y el residuo siruposo incoloro se purifica por c.c.f. preparativa sobre gel de sílice (Et<sub>2</sub>O-hexano 4:1) para obtener 60 como sirupo incoloro, que una vez seco pesa 58 mg (rto.: 83%).  $[\alpha]_D^{25} +49.5^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

IR (pelíc.): 1745(aF), 1510(d), 1460(a), 1370(f), 1230(aF), 825(m).

<sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-r.m.n.: Ver Tablas 23 y 24.

E.M.: m/z 444 (< 1), 384 (9), 325 (16), 324 (8), 283 (13), 282 (11), 265 (100), 257 (2), 215 (29), 199 (9).

**3.3.8.5. Preparación de 3-(2',3'-O-isopropilidén- $\alpha$ -D-lixofuranosil)-1,4-dimetil-5-(*p*-tolil)pirazol (61).**

Se disuelven 50 mg (0.16 mmol) de 3-( $\alpha$ -D-lixofuranosil)-1,4-dimetil-5-(*p*-tolil)pirazol (58) en 7 mL de acetona y se tratan con 70 mg de ácido *p*-toluensulfónico (monohidrato). Se deja la mezcla reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente, comprobándose por c.c.f. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 10:1) que el producto de partida se consume totalmente. A continuación se vierte la mezcla de reacción sobre 75 mL de disolución de  $\text{NaHCO}_3$  a 0 °C y se deja evaporar la mayor parte de la acetona. Cristaliza así un sólido blanco que se filtra, se lava con abundante agua y se recrystaliza de MeOH para dar 54 mg (96%) del producto. P.f. 108-109 °C,  $[\alpha]_D^{25} +24.5^\circ$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Análisis elemental:**

Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 67.02%; H, 7.31%; N, 7.82%.

Encontrado: C, 67.06%; H, 7.30%; N, 7.35%.

IR (KBr): 3680(d), 3330(aF), 1620(d), 1515(m), 1490(d),  
1380(F), 1370(F), 1215(f), 930(m), 900(f),  
830(F).

$^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -r.m.n.: Ver Tablas 23 y 24.

E.M.: m/z 358 (3), 340 (7), 283 (9), 269 (52), 255 (31), 240  
(63), 227 (27), 215 (100), 199 (27), 185 (31).

### 3.3.8.6. Preparación de 3-( $\alpha$ - y $\beta$ -D-arabinofuranosil)-5-fenil-1-metilpirazoles (64a y 64b).

Se disuelven 0.5 g (1.62 mmol) de 5-fenil-1-metil-3-(D-*mano*-pentitol-1-il)pirazol (62) en 25 mL de agua y se añaden 2.5 mL de ácido trifluoroacético. Se calienta la mezcla y se mantiene a reflujo durante 4 días, tras lo cual se elimina la mayor parte del ácido a presión reducida. El residuo se disuelve en EtOH y se concentra varias veces hasta que se eliminan las trazas de ácido. Finalmente se cromatografía la mezcla en columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 10:1), obteniéndose de esta manera una mezcla de los 3-( $\alpha$ - y  $\beta$ -D-arabinofuranosil)pirazoles (64a y 64b) en proporción 15:85. La recristalización de AcOEt de esta mezcla da lugar a 249 mg del anómero  $\beta$  (64b) y las aguas madres, enriquecidas en el anómero  $\alpha$ , fueron sometidas a separación por c.c.f. preparativa sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 4:1), obteniéndose de esta manera 60 mg más de (64b) (total 303 mg, rto.: 64%), como producto sólido. P.f. 136-137 °C,  $[\alpha]_D^{22}$ -17° (c 1, Py),  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  240 nm.

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 62.06%; H, 6.25%; N, 9.65%.

Encontrado: C, 62.50%; H, 5.98%; N, 9.27%.

IR (KBr): 3350(aF), 3120(d), 1610(d), 1490(m), 1470(m),  
1380(m), 940(f), 930(f).

<sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-r.m.n.: Ver Tablas 26 y 27.

E.M.: Ver Tabla 25.

Se separan además 49 mg (rto.: 10%) del anómero  $\alpha$  (64a) como un sirupo incoloro.  $[\alpha]_D^{25} +33.6^\circ$  (c 1, Py),  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  240 nm.

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 62.06%; H, 6.25%; N, 9.65%.

Encontrado: C, 62.22%; H, 6.09%; N, 9.58%.

IR (pelíc.): 3300(aF), 1490(m), 1460(m), 1370(m), 920(d).

$^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -r.m.n.: Ver Tablas 26 y 27.

E.M.: Ver Tabla 25.

3.3.8.7. Preparación de 3-( $\alpha$ - y  $\beta$ -D-arabinofuranosil)-1,4-dimetil-5-(*p*-tolil)pirazoles (65a y 65b).

Se disuelven 0.4 g (1.19 mmol) de 1,4-dimetil-3-(*D*-*mano*-pentitol-1-il)-5-(*p*-tolil)pirazol (63) en 20 mL de agua y se añaden 2 mL de ácido trifluoroacético. Se calienta la mezcla a ebullición y se mantiene a reflujo durante 2 días, tras lo cual se elimina la mayor parte del ácido por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en EtOH y se concentra varias veces, hasta que no quedan trazas de ácido. A continuación se cromatografía la mezcla en columna de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 10:1), obteniéndose así 306 mg (rto.: 81%) de una mezcla que contiene los anómeros  $\alpha$  (65a) y  $\beta$  (65b) en relación  $\alpha$ : $\beta$ = 40:60. Por cromatografía de capa fina preparativa ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 4:1) de esta mezcla se obtuvieron 164 mg (rto.: 43%) de (65b) ( $R_F$ = 0.63, c.c.f.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 6:1) cristalino. P.f. 152-153°,  $[\alpha]_D^{22}$  -4.3° (c 1, Py),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  241 nm.

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 64.13%; H, 6.97%; N, 8.80%.

Encontrado: C, 63.82%; H, 7.13%; N, 8.52%.

IR (KBr): 3340(aF), 1540(d), 1500(m), 1470(m), 940(d),  
810(m).

$^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -r.m.n.: Ver Tablas 26 y 27.

E.M.: Ver Tabla 25.

Por otra parte se aislan 106 mg (rto.: 30%) del anómero  $\alpha$  (65a) ( $R_F = 0.58$ , c.c.f.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 6:1) como sirupo incoloro.  $[\alpha]_D^{25} +58.8^\circ$  (c 1, Py),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  241 nm.

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 64.13%; H, 6.97%; N, 8.80%.

Encontrado: C, 64.04%; H, 7.01%; N, 8.53%.

IR (pelíc.): 3360(aF), 1620(d), 1515(m), 1490(m), 1460(m),  
1380(m), 920(d), 830(f).

$^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -r.m.n.: Ver Tablas 26 y 27.

E.M.: Ver Tabla 25.

**3.3.8.8. Preparación de 3-(2',3',5'-tri-O-acetil- $\alpha$ -D-arabino-furanosil)-5-fenil-1-metilpirazol (66a).**

Se disuelven 50 mg (0.17 mmol) de 3-( $\alpha$ -D-arabino-furanosil)-5-fenil-1-metilpirazol (64a) en 0.5 mL de piridina a 0 °C y se añaden 0.5 mL de Ac<sub>2</sub>O. Se deja reaccionar durante 48 horas a 0 °C y se reparte entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se decanta la fase orgánica y se lava sucesivamente con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2M, NaHCO<sub>3</sub> al 5% y agua destilada. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente a presión reducida para obtener (66a) como sirupo incoloro que se purifica por c.c.f. preparativa (Et<sub>2</sub>O-hexano 7:1) dando lugar a 60 mg (rto.: 80%) de producto (66a) puro.  $[\alpha]_D^{25} +55.2^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

**Análisis elemental:**

Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: C, 60.57%; H, 5.81%; N, 6.72%.

Encontrado: C, 60.60%; H, 5.96%; N, 6.57%.

IR (pelíc.): 1740(aF), 1490(d), 1465(d), 1370(f), 1230(aF),  
915(d), 770(m), 700(m).

<sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-r.m.n.: Ver Tablas 26 y 27.

**3.3.8.9. Preparación de 3-(2',3',5'-tri-O-acetil- $\alpha$ -D-arabino-furanosil)-1,4-dimetil-5-(*p*-tolil)pirazol (67a).**

Se disuelven 50 mg (0.16 mmol) de 3-( $\alpha$ -D-arabino-furanosil)-1,4-dimetil-5-(*p*-tolil)pirazol (65a) en 5 mL de piridina a 0 °C y se añaden 0.5 mL de Ac<sub>2</sub>O. Se mantiene la mezcla a 0 °C durante 48 horas y se vierte sobre 10 mL de agua-hielo, insolubilizándose un aceite que se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 x 5 + 3 x 3 mL). La fase orgánica se decanta, se lava sucesivamente con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N, NaHCO<sub>3</sub> al 5% y agua y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. A continuación se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose así un sirupo incoloro que se purifica por c.c.f. preparativa (Et<sub>2</sub>O-hexano 7:1) dando lugar a 62 mg (rto.: 88%) de producto (67a) puro. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +56.2° (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

**Análisis elemental:**

Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: C, 62.15%; H, 6.35%; N, 6.30%.

Encontrado: C, 61.88%; H, 6.42%; N, 6.22%.

IR (pelíc.): 1745(aF), 1620(d), 1510(d), 1460(h), 1370(f),  
1230(aF), 920(d), 820(m).

<sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-r.m.n.: Ver Tablas 26 y 27.



**3.3.8.10. Preparación de 3-anisil-5-( $\alpha$  y  $\beta$ -D-lixofuranosil)-1-metilpirazoles (68a y 68b).**

Se disuelven 0.25 g (0.74 mmol) de 3-anisil-1-metil-5-(*D*-galacto-pentitol-1-il)pirazol (42) en 20 mL de agua caliente y se añaden 0.5 mL de ácido trifluoroacético. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 48 horas, se elimina el disolvente a presión reducida y se cromatografía la mezcla en columna de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 10:1), obteniéndose de esta manera, además de 96 mg de producto de partida (42) recuperado, 120 mg (rto.: 51%, respecto al producto consumido: 82%) de una mezcla de (68a) y (68b) en proporción 60:40 ( $^1\text{H}$ -r.m.n.). La mezcla se somete a separación por cromatografía de capa fina ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 5:1), obteniéndose de esta manera 66 mg (rto.: 28%) de (68a). P.f. 146-147 °C,  $[\alpha]_D^{24} +30.6^\circ$  (c 1, Py).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 60.00%; H, 6.29%; N, 8.74%.

Encontrado: C, 59.83%; H, 6.40%; N, 8.66%.

IR (KBr): 3320(aF), 1610(f), 1570(m), 1515(f), 840(m).

$^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -r.m.n.: Ver Tablas 29 y 30.

E.M.: Ver Tabla 28.

Valoración con metaperyodato de sodio: Consumo teórico (mol/mol): 1.00; experimental: 0.99.

Se separan además 43 mg (rto.: 18%) de (68b) como sirupo incoloro.  $[\alpha]_D^{25} +14.3$  (c 1, Py).

IR (pelíc): 3300(aF), 1610(f), 1565(d), 1510(m), 830(m).

$^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -r.m.n.: Ver Tablas 29 y 30.

E.M.: Ver Tabla 28.

Valoración con metaperyodato de sodio: Consumo teórico (mol/mol): 1.00; experimental: 0.90.

3.3.8.11. Preparación de  $\alpha$  y  $\beta$  3-anisil-1-fenil-5-(*D*-lixo-furanosil)pirazoles (69a y 69b).

Se disuelven 0.15 g (0.37 mmol) de 3-anisil-1-fenil-5-(*D*-galacto-pentitol-1-il)pirazol (44) en 20 mL de agua caliente y se añaden 0.3 mL de ácido trifluoroacético. Se mantiene la mezcla de reacción a reflujo durante 4 días, se elimina el disolvente a presión reducida y se cromatografía la mezcla en columna sobre gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 10:1) para separar, además de 60 mg de producto de partida (44), 65 mg (rto.: 45%, respecto al producto consumido: 76%) de una mezcla que contiene (69a) y (69b) en proporción 65:35 ( $^1\text{H}$ -r.m.n.). Su separación por c.c.f. preparativa ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 5:1) da lugar a 38 mg (rto.: 26%) de (69a) como sirupo incoloro.  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +36.4^\circ$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (pelíc.): 3300(aF), 1605(f), 1590(m), 1570(m), 1510(m),  
1495(h), 1430(am), 830(m).

$^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -r.m.n.: Ver Tablas 29 y 30.

E.M.: Ver Tabla 28.

Valoración con metaperyodato de sodio: Consumo teórico (mol/mol): 1.00; experimental: 0.95.

Se separan por otra parte 20 mg (rto.: 14%) de (69b),  
sirupo de  $[\alpha]_D^{25} +14.8^\circ$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (pelíc.): 3300(aF), 1610(m), 1590(m), 1575(d), 1515(m),  
1495(f), 1430(am), 835(m).

$^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -r.m.n.: Ver Tablas 29 y 30.

E.M.: Ver Tabla 28.

Valoración con metaperyodato de sodio: Consumo teórico  
(mol/mol): 1.00; experimental: 0.97.

3.3.8.12. Preparación de 1-fenil-4-( $\beta$ -D-lixofuranosil)pirazol (70).

Se disuelven 0.25 g (0.85 mmol) de 1-fenil-4-(D-galactopentitol-1-il)pirazol (46) en 20 mL de agua y se añaden 0.5 mL de ácido trifluoroacético. Se calienta la mezcla a ebullición y se mantiene a reflujo durante 4 días, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 10:1) para obtener, además de 74 mg de producto de partida recuperado, 136 mg (rto.: 58%, respecto al producto consumido: 82%) del producto (70). P.f. 120-122 °C,  $[\alpha]_D^{25} +10.6^\circ$  (c 1, Py).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 60.86%; H, 5.84%; N, 10.14%.

Encontrado: C, 60.79%; H, 5.91%; N, 9.96%.

IR (KBr): 3480(m), 3250(aF), 1600(m), 1575(d), 1565(d),  
1500(m), 1465(m), 1410(m), 900(m), 770(m).

$^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -r.m.n.: Ver Tablas 29 y 30.

E.M.: Ver Tabla 28.

3.3.8.13. Preparación de 3-anisil-1-metil-5-(2',3',5'-tri-O-acetil- $\alpha$ -D-lixofuranosil)pirazol (71).

Se disuelven 50 mg de 3-anisil-1-metil-5-( $\alpha$ -D-lixofuranosil)pirazol (68a) en 0.5 mL de piridina a 0 °C y se añaden 0.5 mL de anhídrido acético. Se mantiene a 0 °C durante 48 horas y se somete a reparto entre agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , decantándose a continuación la fase orgánica que se lava sucesivamente con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2M,  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y agua. Se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre capa fina preparativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ -hexano 10:1), obteniéndose 60 mg (rto.: 86%) de (71) como sirupo incoloro.  $[\alpha]_D^{25} +63.2$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (pelíc.): 1740(aF), 1605(m), 1570(d), 1510(m), 1455(h),  
1430(am), 1365(f), 1230(aF), 900(d), 830(m).

$^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -r.m.n.: Ver Tablas 29 y 30.

E.M.: m/z 446 (84), 447 (21), 448 (4), 404 (9), 386 (3), 285  
(3), 284 (4), 267 (100), 217 (19), 216 (17), 201 (11),  
189 (3), 187 (4).

#### **4. CONCLUSIONES**

#### 4. CONCLUSIONES.

Primera. Por reacción entre hidrazonas monoalquilsustituidas (metil-, bencil-) y no sustituidas de aldosas (D-galactosa y D-manosa) con nitroalquenos sencillos se obtuvieron 3-pentahidroxi-pentilpirazoles carentes de grupo nitro. Las reacciones se mostraron altamente regioselectivas presentando en posición 4 el sustituyente que se encuentra inicialmente sobre el carbono portador del grupo nitro ( $\alpha$ ) en el nitroalqueno, mientras que el sustituyente del carbono  $\beta$  de éste queda en posición 5.

Segunda. Para dar cuenta de la pérdida del grupo nitro y la regioselectividad, así como de la diferencia de reactividad observada respecto a cuando se utilizan como reactivos las fenilhidrazonas análogas, se propone un mecanismo de adición tipo Michael, que comienza con ataque del nitrógeno amínico de la hidrazona sobre el carbono  $\beta$  del nitroalqueno, seguido de la ciclación por ataque del carbono azometínico al portador del grupo nitro (probablemente en su forma  $\alpha$ ci), con reducción simultánea de éste a dihidroxilamino, que se elimina finalmente como ácido hiponitroso y agua.

Tercera. Por acetilación de algunos pentahidroxi-pentilpirazoles se obtuvieron los correspondientes penta-O-acetil derivados.



Cuarta. La degradación de las cadenas poliólicas de esos mismos pentahidroxipentilpirazoles con metaperyodato de sodio conduce a pirazol-3-carbaldehídos, que se oxidan a su vez con óxido de plata húmedo para obtener los correspondientes ácidos pirazol-3-carboxílicos.

Quinta. Por reacción entre el 3,4,5,6,7-*D*-galacto-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol e hidrazonas sencillas (alifáticas y aromáticas) de aldehídos alifáticos y aromáticos se obtiene una serie de 5-(*D*-galacto-penta-acetoxipentil)pirazoles carentes de grupo nitro. En el transcurso de la reacción se detectaron, y en algún caso se aislaron y caracterizaron, aductos tipo Michael intermedios, que apoyan un mecanismo similar al propuesto para las reacciones de hidrazonas de azúcares con nitroalquenos sencillos.

Sexta.- De la reacción entre la metilhidrazona del benzaldehído y 1-nitropropeno se aísla y caracteriza, además del 1,5-dimetil-5-fenilpirazol esperado, la *N*-metil,*N*-(1-nitroprop-2-il)hidrazona como intermedio de la reacción, confirmándose una vez más la generalidad del mecanismo propuesto.

Séptima.- La reacción entre el 3,4,5,6,7-*D*-galacto-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol y la fenilhidrazona del formaldehído conduce a la formación de 1-fenil-4-(*D*-

*galacto*-pentaacetoxipentil)pirazol, que presenta orientación invertida respecto al resto de los casos. Se propone un mecanismo similar tipo Michael, pero en que los centros nucleófilos de la hidrazona (nitrógeno amínico y carbono azometínico) reaccionan en orden inverso: adición inicial del carbono sobre la posición  $\beta$  de la nitroolefina y ciclación posterior por ataque del nitrógeno sobre el carbono del ácido nitrónico intermedio. Esta excepción al comportamiento general se puede explicar por la baja reactividad del nitrógeno en hidrazonas arilsustituidas y por la notable diferencia de congestión estérica entre ambos centros nucleófilos.

**Octava.** - La reactividad se relaciona con la estructura de las hidrazonas de partida: los sustituyentes donadores de electrones aumentan la densidad electrónica en el sistema y, por tanto la nucleofilia de la hidrazona.

**Novena.** - Por tratamiento con metóxido de sodio de los nuevos pentaacetoxipentilpirazoles se obtuvieron los correspondientes derivados desacetilados.

**Décima.** - La anhidrización catalizada por ácido trifluoroacético de 1-metil-3-(*D-galacto*-pentitol-1-il)pirazoles conduce a 3-( $\alpha$ -*D*-lixofuranosil)pirazoles o a mezclas de éstos con sus anómeros  $\beta$ . Los análogos de configuración *mano* conducen a mezclas de 3-( $\alpha$ - y  $\beta$ -*D*-arabinofuranosil)pirazoles. Los anómeros puros pudieron obtenerse a partir de las mezclas por

cromatografía sobre capa fina preparativa.

**Undécima.** - La mayor reactividad frente a la reacción de anhidrización de los sustratos estudiados en esta Tesis respecto de los análogos no sustituidos en el N-1, se puede atribuir a la menor basicidad de los primeros, que a su vez deriva de fenómenos de solvatación. De esta manera, el equilibrio que se propone entre el sustrato protonado en el N-2 y el protonado en el oxígeno del OH-1 podrá estar suficientemente desplazado hacia éste último (especie reactiva).

**Duodécima.** - A partir del 3-( $\alpha$ -D-lixofuranosil)-1,4-dimetil-5-(*p*-tolil)pirazol se obtienen, por procedimientos convencionales, los tri-*O*-acetil- y 2',3'-isopropiliden derivados.

**Décimotercera.** - Por acetilación de los 3-(D-arabino-furanosil)-1-metilpirazoles se obtuvieron los correspondientes derivados tri-*O*-acetilados.

**Decimocuarta.** - La anhidrización catalizada por ácido trifluoroacético de 3-anisil-5-(D-galacto-pentitol-1-il)pirazoles conduce a las correspondientes mezclas de 3-anisil-5-( $\alpha$ - y  $\beta$ -D-lixofuranosil)pirazoles, que se separaron por cromatografía de capa fina preparativa.

Decimoquinta.- Por acetilación del 3-anisil-1-metil-5-( $\alpha$ -D-lixofuranosil)pirazol se obtuvo su correspondiente derivado tri-O-acetilado.

Decimosexta.- La anhidrización catalizada por ácido trifluoroacético de 1-fenil-4-(D-galacto-pentitol-1-il)pirazol da lugar a 4-( $\beta$ -D-arabinofuranosil)-1-fenilpirazol como único producto de reacción.

## 5. BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA

1. J.S. Glasby, *Enciclopedia de Antibióticos*; Editorial AC (1978).
2. K. Gerzon, D.C. DeLong y J.C. Cline, *Pure Appl. Chem.*, **28**, 489-497 (1971).
3. S.Y.K. Tam, J.S. Hwang, F.J. de las Heras, R.S. Klein y J.J. Fox, *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 1305 (1976).
4. S.Y.K. Tam, I. Wempem y J.J. Fox, *J. Org. Chem.*, **44**, 4547-4553 (1979).
5. a) M. Gómez Guillén, J.L. Conde Jiménez y V. Podio Lora, *An. Quím.*, **82C**, 204 (1986); b) M. Gómez Guillén y J.L. Conde Jiménez; *Carbohydr. Res.*, **180**, 1-17 (1988).
6. M.K. Saxena, M.N. Gudi y M.V. George, *Tetrahedron*, **29**, 101-105 (1973).
7. R. Baumes, R. Jacquier y G. Tarrago, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2547-2555 (1974).
8. M. Gómez Guillén, L.M. Vázquez de Miguel y J.C. Palacios Albarrán, *An. Quím. Ser. C*, **76**, 34-40 (1980); M. Gómez Guillén, L.M. Vázquez de Miguel y J. Velázquez Jiménez, *An. Quím. Ser. C*, **78**, 89-92 (1982).
9. M. Gómez Guillén, L.M. Vázquez de Miguel y J. Velázquez Jiménez, *Carbohydr. Res.*, **108**, 51 (1982), *Id.*, *An. Quím. Ser. C*, **79**, 152-157 (1983).
10. L.M. Vázquez de Miguel, J. Velázquez Jiménez y M. Gómez Guillén, XX Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química (Castellón, 1984), Symposium 26, Comunicación 168.

11. B.B. Snider, R.S.E. Conn y S. Sealfon, *J. Org. Chem.*, **44**, 218-221 (1979).
12. K. von Auwers y C. Mausolf, *Ber.*, **60**, 1730-1736 (1927).
13. J. Elguero, R. Jacquier y H.C.N. Tien Duc. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3727-3743 (1966).
14. J. Elguero, C. Marzin y J.D. Roberts, *J. Org. Chem.*, **39**, 357-363 (1974).
15. C.M. Gupta, G.H. Jones y J.G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **41**, 3000-3009 (1976).
16. M. Begtrup, *Acta Chem. Scand.*, **27**, 3101-3110 (1973).
17. A.I. Vogel, *Química Analítica Cualitativa*, Kapelus, Buenos Aires, 1974, pp. 264-265.
18. A. Gómez Sánchez, M. Mancera y F. Rosado, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1199-1205 (1980).
19. A. Gómez Sánchez, J. Galán, M. Rico y J. Bellanato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2695-2700 (1985).
20. M.J. Diáñez, J. Galán, A. Gómez Sánchez. A. López Castro y M. Rico, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 581-588 (1987).
21. R. Fernández Fernández, J. Galán y A. Gómez Sánchez, *J. Chem. Res. (S)*, 222-223 (1987); *(M)*, 1748-1762 (1987); A. Gómez Sánchez, M. Mancera, F. Rosado, R. Fernández, J. Bellanato y M. Rico, *Carbohydr. Res.*, **134**, 75-82 (1984).
22. R. Fernández Fernández, A. Gómez Sánchez, M. Rico y J. Bellanato, *J. Chem. Res. (S)*, 220-221 (1987); *(M)*, 1728-1747 (1987).
23. H.H. Baer y L. Urbas, *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, ed. H. Feuer, Interscience Publishers,

- Nueva York, Parte 2 (1980), pp. 179-181.
24. H.H. Baer e I. Gilron, *Carbohydr. Res.*, **164**, 486-492 (1987).
  25. M. Mancera, E. Rodríguez, I. Roffé y J. A. Galbis, *J. Org. Chem.*, **53**, 5648-5651 (1988); E. Rodríguez, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 1989.
  26. O.S. Chizhov, N.K. Kochetkov, N.N. Malysheva, A.I. Shiyonok y V.L. Chaskchin, *Organic Mass Spectrom.*, **5**, 1145-1155 (1971).
  27. E. Pretsh, T. Clerc, J. Seibl y W. Simon, "Tagellen zur Strukturaufklärungen organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden", Springer Verlag. Berlin-Heidelberg, Nueva York (1976).
  28. M. Begtrup, *Acta Chem. Scand.*, **27**, 3101-3110 (1973).
  29. G. Le Fevre y J. Hamelin, *Tetraedron*, **36**, 887-891 (1980).
  30. F. García González y C. Sequeiros, *An. Fís. y Quím.*, **41B**, 1463-1484 (1945).
  31. A. Gómez Sánchez y A. Rodríguez Roldán, *Carbohydr. Res.*, **22**, 53-62 (1972).
  32. F. García González y A. Gómez Sánchez, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **20**, 303-355 (1965).
  33. A. Gómez Sánchez, E. Toledano y M. Gómez Guillén, *J. Chem. Soc.*, 1237-1243 (1974).
  34. J. Fernández Bolaños, J. Fuentes Mota e I. Robina, *An. Quím.*, **80C**, 123-126 (1984).
  35. E. Román Galán, J.A. Galbis Pérez y M.A. Arévalo Arévalo, *Carbohydr. Res.*, **116**, 255-262 (1983) y referencias allí



citadas.

36. R.K. Robins, L.B. Townsend, F. Cassidy, J.F. Gerster, A.F. Lewis y R.L. Miller, *J. Heterocycl. Chem.*, **3**, 110 (1966).
37. El Khadem; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **18**, 99-121 (1963).
38. M.A.E. Sallam, *Carbohydr. Res.*, **67**, 79-89 (1978).
39. M.A.E. Sallam, *Carbohydr. Res.*, **87**, 87-97 (1980).
40. J. Fernández-Bolaños, J. Fuentes Mota y J. Fernández-Bolaños Guzmán, *An. Quím.*, **79**, 345-349 (1983) y referencias allí citadas.
41. U. Lerch, M.G. Burdon y J.G. Moffat, *J. Org. Chem.*, **36**, 1507-1513 (1971).
42. M. Bobek, J. Farkas y F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **34**, 1673-1683 (1969).
43. J.A. Galbis Pérez, E. Román Galán, M. Bueno Martínez y A. Cert Ventulá, *Carbohydr. Res.*, **170**, 240-248 (1987).
44. M. Bueno Martínez, E. Román Galán y J.A. Galbis Pérez, *Nucleosides Nucleotides*, **7**, 227-248 (1988).
45. F. García González, M. Gómez Guillén, J.A. Galbis Pérez y E. Román Galán, *Carbohydr. Res.*, **80**, 37-43 (1980).
46. M. Gómez Guillén, J.A. Galbis Pérez, E. Román Galán y J. Espinosa García, *An. Quím.*, **75**, 745-748 (1979).
47. J.A. Galbis Pérez, E. Román Galán, J.L. Jiménez Requejo y F. Polo Corrales, *Carbohydr. Res.*, **102**, 111-119 (1982).
48. M.A.E. Sallam, *Carbohydr. Res.*, **85**, 93-105 (1980).
49. J.G. Buchanan, M.E. Chacón Fuertes y R.H. Wightman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 244-248 (1979).

50. J.A. Galbis Pérez, P. Areces Bravo, F. Rebolledo Vicente J.I. Fernández García-Hierro y J. Fuentes Mota, *Carbohydr. Res.*, **176**, 97-106 (1988) y referencias allí citadas.
51. M.E. Martín Zamora, Tesina de Licenciatura, Facultad de Química, Universidad de Sevilla (1988).
52. L.B. Townsend y R.K. Robins, *J. Heterocycl. Chem.*, **6**, 459-464 (1969).
53. C.K. Chu, F.M. El-Kabbani y B.B. Thompson, *Nucleosides Nucleotides*, **3**, 1-31 (1984).
54. J.D. Stevens y H.G. Fletcher Jr., *J. Org. Chem.*, **33**, 1799-1805 (1968).
55. M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2870-2871 (1963).
56. C. Altona y M. Sundaralingam, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2333-2344 (1973).
57. D.R. Bundle y R.U. Lemieux, *Methods in Carbohydr. Chem.*, **7**, 79-86 (1976).
58. J.L. Imbach y B.L. Kam, *Nucleosides Nucleotides*, **1**, 271 (1974).
59. J.L. Imbach, J.L. Barascut, B.L. Kam y C. Tapiero, *Tetrahedron Lett.*, 129-130 (1974).
60. S.J. Angyal, *Carbohydr. Res.*, **77**, 37-50 (1979).
61. L.B. Townsend, *Synth. Proced. Nucleic Acid Chem.*, **2**, 276 (1973).
62. K. Schofield, M.R. Grimmett y B.R.T. Keene, "The Azoles", Cambridge University Press, 1976, p. 23.
63. J. Catalán, J.L.M. Abboud y J. Elguero, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **41**, 187-274 (1987).

64. J. Elguero, E. González y R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 5009-5017 (1968).
65. K. Kostka y M.M. Strawiak, *Pol. J. Chem.*, 56, 895-901 (1982).
66. J. C. Sowden y D. R. Strobach, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 954-955 (1960).
67. J. H. Clark, J. M. Miller y Kwok-Hung So, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 941-946 (1978).
68. G. D. Bucley y C. W. Scarfe, *J. Chem. Soc.*, 1471-1472 (1947).
69. H. B. Bass, A. G. Susie y R. L. Heider, *J. Org. Chem.*, 15, 8-14 (1950).
70. M. Miyashita, T. Yanami y A. Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 4679-4681 (1976).
71. H.- H. Stroh y H.- G. Scharnow, *Chem. Ber.*, 98, 1588-1597 (1965).
72. H.- H. Stroh y H.- G. Scharnow, *Chem. Ber.*, 98, 1404-1410 (1965).
73. D. Todd, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 1353-1355 (1949).
74. M. Begtrup y H. P. Nytoft, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 81-86 (1985).
75. H. Tilles (Stauffer Chemical Co), U.S. 3,712,914, *C. A.*, 78, P97352n (1973).
76. W. Sucrow, M. Slopianska y A. Neophytou, *Chem. Ber.*, 105, 2143-2155 (1972).
77. O. L. Brady y G. P. McHugh, *J. Chem. Soc.*, 121, 1648 (1922).

78. B. V. Ioffe, V. S. Stopski y Z. I. Sergeev, *Zh. Org. Chim.*, **4**, 986 (1968).
79. A. I. Vogel, "A Text-book of Practical Organic Chemistry", Longmans, Green and Co LTD, Londres, 3<sup>a</sup> ed. (1957).
80. A. J. Bellamy y R. D. Guthrie, *J. Chem. Soc. C*, 2090-2091 (1968).
81. C. H. Schmidt, *Chem. Ber.*, **103**, 986-989 (1970).

**INDICE**

## INDICE

	Pág.
1. INTRODUCCION.	1
2. PARTE TEORICA.	7
2.1. Reacciones entre hidrazonas de la D-galactosa y la D-manosa (8-12) con nitroalquenos (13-18).	7
2.1.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.	7
2.1.2. NUEVAS EXPERIENCIAS.	12
2.1.2.1. 3-Pentahidroxipentilpirazoles (19a-i).	12
2.1.2.2. Derivados acetilados (20a-c).	16
2.1.2.3. Pirazol-3-carbaldehídos (21a-c).	18
2.1.2.4. Acidos pirazol-3-carboxílicos (22a-c).	20
2.1.3. DISCUSION DE ESTRUCTURAS.	22
2.1.3.1. Espectroscopia de i.r.	23
2.1.3.2. Espectroscopia de $^1\text{H}$ -r.m.n.	26
2.1.3.3. Espectroscopia de $^{13}\text{C}$ -r.m.n.	39
2.1.4. DISCUSION DE RESULTADOS	46
2.2. Reacciones entre el 3,4,5,6,7-D-galacto-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol (26) e hidrazonas de aldehídos.	50
2.2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.	50
2.2.2. NUEVAS EXPERIENCIAS.	56
2.2.2.1. Reacción entre benzaldehído metilhidrazona (23a) y 1-nitropropeno (17).	56
2.2.2.2. Reacciones entre hidrazonas de aldehídos sencillos (23a-d, 29a-d, 31, 32, 35-37) y 3,4,5,6,7-D-galacto-penta-O-acetil-1,2-di-desoxi-1-nitrohept-1-enitol.	58

2.2.2.3. Reacciones de desacetilación.	85
2.2.3. DISCUSION DE ESTRUCTURAS.	68
2.2.3.1. <i>N</i> -Metil, <i>N</i> -(1-nitroprop-2-il)hidrazona (25).	68
2.2.3.2. Pentaacetoxipentilpirazoles (28a-d, 30, 33, 34, 38 y 39).	70
2.2.3.3. <i>N</i> -Metil, <i>N</i> -(1-nitro-3,4,5,6,7- <i>D</i> -galactopentaacetoxi-hept-2-il)hidrazonas intermedias (27b, d).	96
2.2.3.4. Derivados desacetilados (40-48).	105
2.2.4. DISCUSION DE RESULTADOS.	109
2.3. Anhidrización de ( <i>D</i> -galacto- y <i>D</i> -mano-pentitol-1-il)pirazoles: Síntesis de ( <i>D</i> -lixo- y <i>D</i> -arabinofuranosil)pirazoles.	113
2.3.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.	113
2.3.2. NUEVAS EXPERIENCIAS.	121
2.3.2.1. Anhidrización de 3-( <i>D</i> -galacto-pentitol-1-il)pirazoles: Preparación de 3-( <i>D</i> -lixofuranosil)pirazoles (57, 58 y 59a, b).	121
2.3.2.2. Anhidrización de 3-( <i>D</i> -mano-pentitol-1-il)pirazoles: Preparación de 3-( $\alpha$ y $\beta$ - <i>D</i> -arabinofuranosil)pirazoles (64a, b y 65a, b).	125
2.3.2.3. Anhidrización de 3-anisil-5-( <i>D</i> -galactopentitol-1-il)pirazoles y 1-fenil-4-( <i>D</i> -galactopentitol-1-il)pirazol: Preparación de 5- y 4-( <i>D</i> -lixofuranosil)pirazoles (68a, b, 69a, b y 70).	126
2.3.3. DISCUSION DE ESTRUCTURAS	132
2.3.3.1. 3-( <i>D</i> -Lixofuranosil)pirazoles (57, 58, 59a, b) y derivados acetilado (60) y acetonado (61).	132

2.3.3.2. 3-( $\alpha$ -Arabinofuranosil)pirazoles (64-65) y derivados tri- <i>O</i> -acetilados (66-67).	163
2.3.3.3. 5-( $\alpha$ -Lixofuranosil)pirazoles (68a, b, 69a, b) y 1-fenil-4-( $\beta$ - $\alpha$ -lixofuranosil)pirazol (70).	175
2.3.4. DISCUSION DE RESULTADOS.	191
<b>3. PARTE EXPERIMENTAL.</b>	<b>194</b>
3.1. METODOS GENERALES.	194
3.1.1. Procedimiento de valoración oxidante de cadenas poliólicas con metaperyodato de sodio.	197
3.2. MATERIAS PRIMAS	198
3.2.1. Nitroolefinas	198
3.2.2. Hidrazonas	198
3.3. NUEVAS EXPERIENCIAS.	200
3.3.1. Reacciones entre hidrazonas de $\alpha$ -galactosa (8,9,11) y $\alpha$ -manosa (10,12) con nitroalquenos (13-18): Preparación de 3-( $\alpha$ -galacto- y $\alpha$ -mano-pentitol-1-il)pirazoles (19a-i).	200
3.3.2. Acetilación de los 3-( $\alpha$ -galacto-pentitol-1-il)pirazoles (19a-c) Preparación de los 3-( $\alpha$ -galacto-penta-acetoxipentil)pirazoles (20a-c).	201
3.3.3. Preparación de los pirazol-3-carbaldehídos (21a-c).	202
3.3.4. Preparación de los ácidos pirazol-3-carboxílicos (22a-c).	203
3.3.5. Reacción entre 1-nitropropeno (17) y benzaldehído metilhidrazona (23a): Preparación de 3-fenil-1,5-dimetilpirazol (24) y benzaldehído <i>N</i> -metil, <i>N</i> -(1-nitro-2-propil) hidrazona (25).	204



3.3.6. Reacciones entre 3,4,5,6,7- <i>D-galacto</i> -penta- <i>O</i> -acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol (26) e hidrazonas de aldehidos (23a-d, 29a-d, 31, 32, 36 y 37).	206
3.3.6.1. Preparación de 3-fenil-1-metil-5-( <i>D-galacto</i> -pentaacetoxipentil)pirazol (28a).	206
3.3.6.2. Reacción entre 3,4,5,6,7- <i>D-galacto</i> -penta- <i>O</i> -acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol (26) y 4-metil-benzaldehído metilhidrazona (23b): Preparación de 1-metil-5-( <i>D-galacto</i> -penta-acetoxipentil)-3-( <i>p</i> -tolil)pirazol (28b) y 4-metil-benzaldehído <i>N</i> -metil, <i>N</i> -(1-nitro-3,4,5,6,7- <i>D-galacto</i> -pentaacetoxihept-2-il)hidrazona (27b).	207
3.3.6.3. Preparación de 3-anisil-1-metil-5-( <i>D-galacto</i> -pentaacetoxipentil)pirazol (28c).	209
3.3.6.4. Preparación de 1-metil-3-(4-nitrofenil)-5-( <i>D-galacto</i> -pentaacetoxipentil)pirazol (28d).	210
3.3.6.5. Preparación de 3-anisil-1-fenil-5-( <i>D-galacto</i> -pentaacetoxipentil)pirazol (30).	212
3.3.6.6. Ensayo de reacción entre el 3,4,5,6,7- <i>D-galacto</i> -penta- <i>O</i> -acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-enitol (26) y las fenilhidrazonas de benzaldehído (29a), <i>p</i> -tolualdehído (29b) y <i>p</i> -nitrobenzaldehído (29d).	213
3.3.6.7. Preparación de 1-fenil-5-( <i>D-galacto</i> -pentaacetoxipentil)-3-isopropilpirazol (33).	214
3.3.6.8. Preparación de 1-fenil-4-( <i>D-galacto</i> -pentaacetoxipentil)pirazol (34).	215
3.3.6.9. Ensayo de reacción entre el 3,4,5,6,7- <i>D-galacto</i> -penta- <i>O</i> -acetil-1,2-didesoxi-1-nitrohept-1-	

enitol (26) e isobutiraldehído 2,4-dinitrofenilhidrazo- na (35).	216
3.3.6.10. Preparación de 1,3-dimetil-5-( <i>D</i> -galacto- penta-acetoxipentil)pirazol (38).	217
3.3.6.11. Preparación de 1-metil-5-( <i>D</i> -galacto-penta- acetoxipentil)-3-isopropilpirazol (39).	218
3.3.7. Procedimiento general de desacetilación de los (5- y 4- <i>D</i> -galacto-pentaacetoxipentil)pirazoles (28a-d, 30, 33, 34, 38 y 39): Preparación de los (5- y 4- <i>D</i> -galacto-pentitol-1-il)pirazoles (40-48).	219
3.3.8. Anhidrización de las cadenas polihidroxílicas: Preparación de <i>D</i> -lixo- (arabino)furanosilpirazoles y derivados.	220
3.3.8.1. Preparación de 3- $\alpha$ - <i>D</i> -lixofuranosil-1,4,5,- trimetil- pirazol (57).	220
3.3.8.2. Preparación de 3- $\alpha$ - <i>D</i> -lixofuranosil-1,4-dimetil- 5-( <i>p</i> -tolil)pirazol (58).	221
3.3.8.3. Preparación de 3-( $\alpha$ - y $\beta$ - <i>D</i> -lixofuranosil)-1- metil-5-( <i>p</i> -tolil)pirazoles (59a) y (59b).	222
3.3.8.4. Acetilación de 3-( $\alpha$ - <i>D</i> -lixofuranosil)-1,4-di- metil-5-( <i>p</i> -tolil)pirazol (58): Preparación de 3- (2',3',5'-tri- <i>O</i> -acetil- $\alpha$ - <i>D</i> -lixofuranosil)-1,4-dimetilpi- razol (60).	224
3.3.8.5. Preparación de 3-(2',3'- <i>O</i> -isopropilidén- $\alpha$ - <i>D</i> - lixofuranosil)-1,4-dimetil-5-( <i>p</i> -tolil)pirazol (61).	225
3.3.8.6. Preparación de 3-( $\alpha$ - y $\beta$ - <i>D</i> -arabinofuranosil)-5- fenil-1-metilpirazoles (64a y 64b).	226
3.3.8.7. Preparación de 3-( $\alpha$ - y $\beta$ - <i>D</i> -arabinofuranosil)-	

1,4-dimetil-5-( <i>p</i> -tolil)pirazoles (65a y 65b).	228
3.3.8.8. Preparación de 3-(2',3',5'-tri- <i>O</i> -acetil- $\alpha$ - <i>D</i> -arabinofuranosil)-5-fenil-1-metilpirazol (66a).	230
3.3.8.9. Preparación de 3-(2',3',5'-tri- <i>O</i> -acetil- $\alpha$ - <i>D</i> -arabinofuranosil)-1,4-dimetil-5-( <i>p</i> -tolil)pirazol (67a).	231
3.3.8.10. Preparación de 3-anisil-5-( $\alpha$ y $\beta$ - <i>D</i> -lixofuranosil)-1-metilpirazoles (68a y 68b).	232
3.3.8.11. Preparación de $\alpha$ y $\beta$ 3-anisil-1-fenil-5-( <i>D</i> -lixofuranosil)pirazoles (69a y 69b).	234
3.3.8.12. Preparación de 1-fenil-4-( $\beta$ - <i>D</i> -lixofuranosil)-pirazol (70).	236
3.3.8.13. Preparación de 3-anisil-1-metil-5-(2',3',5'-tri- <i>O</i> -acetil- $\alpha$ - <i>D</i> -lixofuranosil)pirazol (71).	237
4. CONCLUSIONES.	238
5. BIBLIOGRAFIA.	243

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Manejo de Derivados de la glicosa...

Soe M<sup>e</sup> Jassalitta Simon

Sintesis de nuevos O-metilidos

3-, 4- o 5-(D-lixo o D-arabino furanosil) pirazole."

Apto cum laude

21

Febrero

90

~~Muller~~

~~Vickhoff~~

~~Muller~~

~~Humbly~~

Juan Carlos Polo

~~Muller~~