

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE ISOXAZOLINAS POR

CICLOADICION 1,3-DIPOLAR DE OXIDOS DE NITRILO

A OLEFINAS DERIVADAS DE AZUCARES

Memoria presentada por

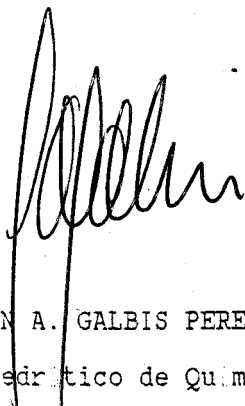
la Licenciada Inmaculada

Ordoñez Rios para optar

al Grado de Licenciado

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

V E LOS DIRECTORES

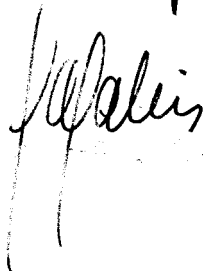


JUAN A. GALBIS PEREZ,
Catedrático de Química Orgánica
en el Departamento de Química
Orgánica y Farmacéutica de la
Universidad de Sevilla.

Manuel Mancera

MANUEL MANCERA CLAVERIA,
Profesor titular de Química
Orgánica en el Departamento
de Química Orgánica y Farma-
céutica de la Universidad
de Sevilla.

Vº Bº Director Departamento:



Esta Tesis de Licenciatura ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, bajo la dirección del Prof. Dr. D. Juan A. Galbis Pérez y del Prof. Dr. D. Manuel Mancera Clavería, a quienes expreso mi más sincero agradecimiento por la confianza y estímulo que me han prestado en todo momento.

Asimismo lo deseo expresar al Ldo. Isaac Roffé Nahón y al Dr. D. Enrique Rodríguez García por la ayuda prestada durante la realización de este trabajo y a todos mis compañeros del Departamento.

A mi madre y a Joaquín

INDICE

INDICE

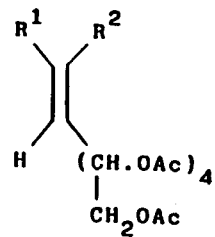
I.	INTRODUCCION	1
II.	PARTE TEORICA	
II.1.	Cicloadiciones 1,3-dipolares: Introduccion	7
II.2.	Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de óxidos de nitrilo a nitroolefinas.	
II.2.1.	Antecedentes.	12
II.2.2.	Cicloadiciones de óxidos de nitrilo a nitroolefinas derivadas de azúcares.	14
II.2.2.1.	Reacción de (E)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2- didesoxi-1-C-nitro-D-galacto-hept-1-enitol (1) y (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-1,2,3- tridesoxi-2-C-nitro-D-galacto-oct-2-enitol (2) con óxido de benzonitrilo. Síntesis de 5(4)-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1- il)-3-fenil-4(5)-nitroisoxazolinas.	16
II.2.2.2.	Reacción de (E)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil- 1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto-hept-1- enitol (1) y (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil- 1,2,3-tridesoxi-2-C-nitro-D-galacto-oct-2- enitol (2) con óxido de mesitonitrilo. Sínte- sis de 5(4)-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol- 1-il)-3-mesitol-4(5)-nitroisoxazolinas.	29

INDICE

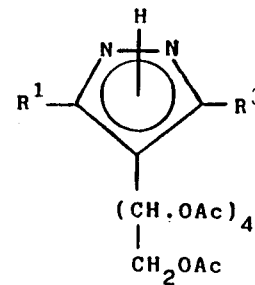
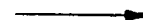
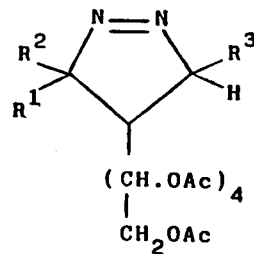
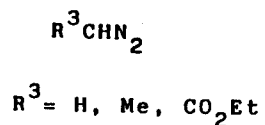
- II.3. *Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de óxidos de nitrilo a monoacilolefinas.*
- II.3.1. *Antecedentes.* 35
- II.3.2. *Cicloadiciones de óxidos de nitrilo a monoacilolefinas derivadas de azúcares.* 38
- II.3.2.1. *Reacción de (E)-5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-D-galacto-non-3-enulosa (3) con óxido de benzonitrilo. Síntesis de 3-fenil-4-acetil-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolinas.* 40
- II.3.2.2. *Reacción de (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de metilo (4) y (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de etilo (5) con óxido de benzonitrilo. Síntesis de 5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-3-fenil-4-acil-2-isoxazolinas.* 44
- II.3.2.3. *Reacción de (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-D-galacto-non-3-enulosa (3) con óxido de mesitonitrilo. Síntesis de 3-mesitil-4-acetil-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina.* 51
- II.3.2.4. *Reacción de (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de metilo (4) y (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de*

INDICE

	<i>etilo (5) con óxido de mesitonitrilo. Síntesis de 5-(D-galacto-penta-O-acetil- pentitol-1-il)-3-mesitol-4-acil-2- isoxazolinas.</i>	55
II.4.	<i>Regioselectividad de las cicloadiciones 1,3- dipolares estudiadas.</i>	61
II.5.	<i>Estereoselectividad en las cicloadiciones 1,3-dipolares estudiadas.</i>	69
II.6.	<i>Espectros tabulados de I.R. y R.M.N.</i>	80
III.	PARTE EXPERIMENTAL	
III.1.	<i>Métodos generales.</i>	87
III.2.	<i>Productos previos.</i>	90
III.3.	<i>Nuevas investigaciones.</i>	96
IV.	CONCLUSIONES	101
V.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	106



+



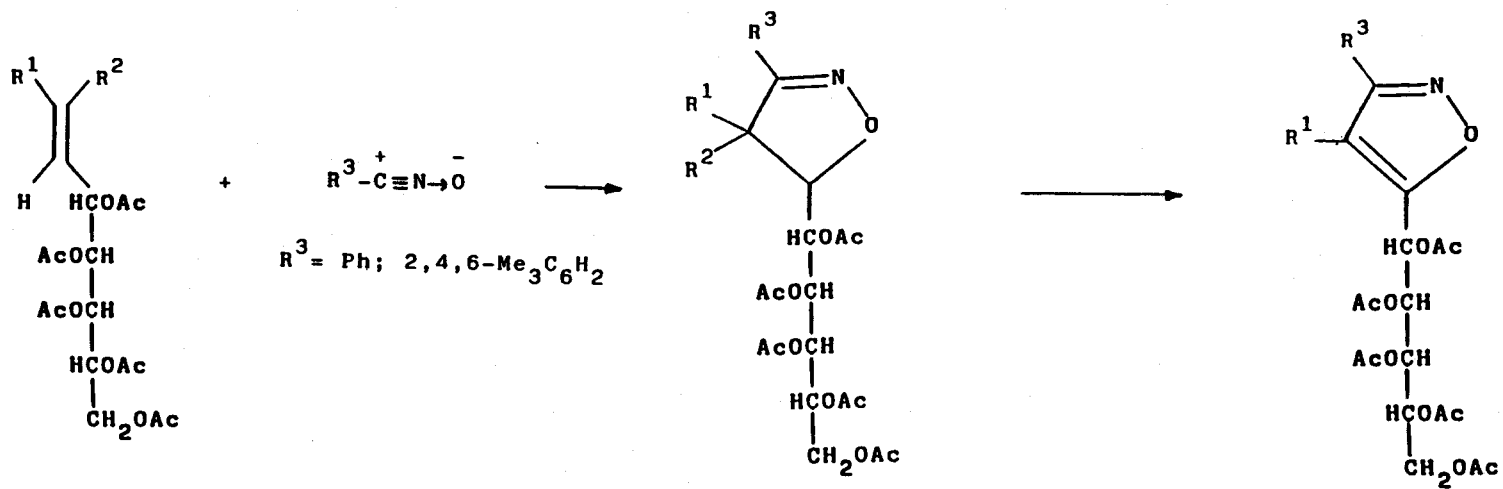
$R^1 = NO_2$	$R^2 = H$	<u>D</u> -galacto
$R^1 = NO_2$	$R^2 = Me$	"
$R^1 = NO_2$	$R^2 = Br$	"
$R^1 = COMe$	$R^2 = H$	"
$R^1 = CO_2Me$	$R^2 = H$	"
$R^1 = CO_2Et$	$R^2 = Me$	"
$R^1 = NO_2$	$R^2 = Me$	<u>D</u> -mano

Esquema 1

Estas reacciones nos permiten la formación de un derivado del pirazol unido al extremo de una cadena pentaacetoxipentílica, es decir, compuestos precursores de los C-nucleósidos, a los que conducirían por desprotección y subsiguiente deshidratación de la cadena polihidroxilica.

Las reacciones estudiadas transcurren con una alta regioselectividad, observándose, asimismo, una alta estereoselectividad que conduce, en la mayoría de los casos, al aislamiento de un solo producto de reacción con rendimientos que oscilan entre el 65% y el 100%. Las pirazolininas obtenidas de acuerdo con el *Esquema 1* se transformaron, mediante diversos procedimientos de aromatización, en los correspondientes C-nucleósidos acíclicos del pirazol.

En la presente Tesis de Licenciatura se inicia una nueva serie de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar empleando como dipolos óxidos de nitrilo que no habían sido anteriormente adicionados a olefinas derivadas de azúcares. Estas reacciones (*Esquema 2*) conducen a pentahidroxipentílderivados del isoxazol y significa una nueva vía de síntesis de C-nucleósidos acíclicos particularmente interesantes, ya que no existe en la bibliografía este tipo de derivados del isoxazol.



- | | | |
|---|----------------|------------|
| 1 | $R^1 = NO_2$ | $R^2 = H$ |
| 2 | $R^1 = NO_2$ | $R^2 = Me$ |
| 3 | $R^1 = COMe$ | $R^2 = H$ |
| 4 | $R^1 = CO_2Me$ | $R^2 = H$ |
| 5 | $R^1 = CO_2Et$ | $R^2 = H$ |

La exposición de la Tesis de Licenciatura se ha organizado como sigue:

La PARTE TEORICA se inicia con una Sección (II.1.) en la que se recoge una breve introducción de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares.

En la Sección II.2. se recogen los antecedentes existentes en la literatura de reacciones de nitroolefinas con óxidos de nitrilos y se describen, asimismo, las reacciones del 3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-hept-1-enitol (1) y 4,5,6,7,8-penta-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-nitro-oct-2-enitol (2) de configuración D-galacto con óxido de benzonitrilo y óxido de mesitonitrilo, estableciéndose las estructuras de (4R,5R)-3-aryl-4-nitro-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolininas (9), (11) y (12) de los productos resultantes.

En la Sección II.3. aparecen los antecedentes de las cicloadiciones de óxidos de nitrilos a monoacilolefinas y se detallan las reacciones de 5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4,-tridesoxi-non-3-enulosa (3), 4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-oct-2-enonato de metilo (4) y 4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-oct-2-enonato de etilo (5), de configuración D-galacto, con óxido de benzonitrilo y óxido de mesitonitrilo. Se establecen las estructuras 3-aryl-4-acyl-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolininas (18 a 23) de los productos resultantes.

En las Secciones II.4. y II.5. se comentan detalladamente la regio y estereoselectividad de las reacciones estudiadas.

En la Sección II.6. aparecen tabulados los datos espectroscópicos.

Posteriormente se describe la PARTE EXPERIMENTAL, se enumeran las CONCLUSIONES y se recogen las REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

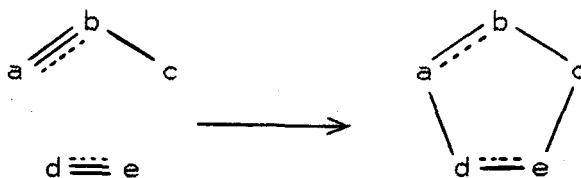
II. PARTE TEORICA

PARTE TEORICA

II.1. Cicloadiciones 1,3-dipolares: Introducción.

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares constituyen uno de los procedimientos más versátiles existentes hoy día para sintetizar heterociclos pentagonales². Su versatilidad en la síntesis de heterociclos es comparable a la de la reacción de Diels-Alder en la formación de sistemas carbocíclicos³.

Una reacción de cicloadición 1,3-dipolar puede definirse, en una primera aproximación, como la unión de un 1,3-dipolo a un sistema de enlaces múltiples (un dipolarófilo) (Esquema 3). A partir de un sistema de cuatro electrones π en el dipolo y dos en el dipolarófilo se crean dos enlaces σ en un sistema cíclico de cinco eslabones. Conceptualmente pues, la reacción es una cicloadición $[3+2] \rightarrow 5$, o bien $[4+2]$.



Esquema 3

El concepto de cicloadición 1,3-dipolar fue sugerido inicialmente por Smith⁴ en un trabajo publicado en 1938 sobre adiciones de ozono, azidas y diazoalcanos a alquenos. Sin embargo, la generalidad y extensión de la reacción no fue considerada hasta la década de los años sesenta por Huisgen y col.⁵, el cual estableció una clasificación para los distintos dipolos. En 1973, Houk⁶ llevó a cabo una racionalización de todas estas especies a nivel de su geometría, estructura electrónica y reactividad. Este estudio fue posteriormente perfeccionado por el mismo autor⁷. En la *Tabla 1* se recogen los dipolos más usuales, tomados de la publicación de Houk.

En el *Esquema 4* puede observarse la existencia de dos tipos de dipolo según su estructura electrónica. El 1,3-dipolo puede o no contener un enlace π adicional en el plano perpendicular al orbital molecular del anión alilo. Por lo general, la aparición de este enlace π extra crea 1,3-dipolos lineales del tipo anión propargenilalilo⁸, mientras que los del tipo alilo son angulares.

El mecanismo de reacción para las cicloadiciones 1,3-dipolares ha sido y sigue siendo objeto de polémica. Así, en sus comienzos, con una base netamente experimental, Huisgen⁵ proponía un mecanismo concertado, más o menos sincronizado según los casos, mientras que Firestone⁸ establecía un mecanismo radicalario.

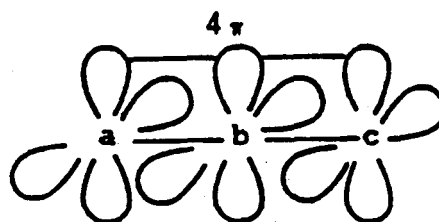
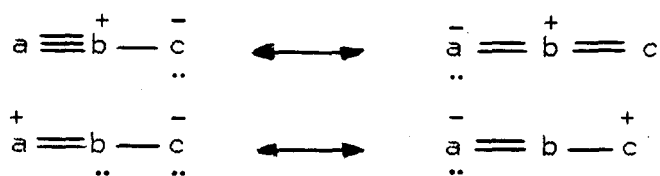
La aplicación de la Teoría de las Perturbaciones a estos procesos⁹ permitió nuevas aproximaciones a su mecanismo. Son de destacar en este sentido las racionalizaciones de Sustmann¹⁰ primero y las más rigurosas de Houk^{6,7,11} y Bastide¹².

Tabla 1

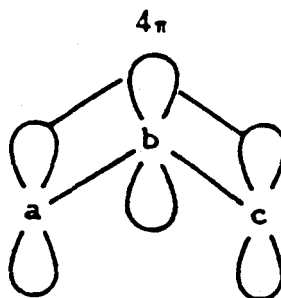
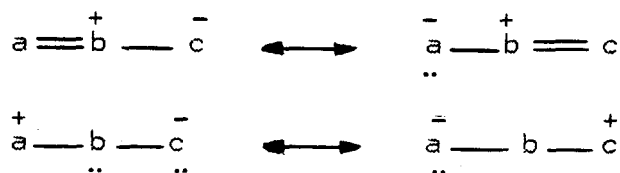
CLASIFICACION DE LOS DIPOLOS

ILUROS DE NITRILO	$RC \equiv N^+ C^- R_2$	$RC^- = N^+ = CR_2$
NITRILIMINAS	$RC \equiv N^+ N^- R$	$RC^- = N^+ = NR$
OXIDOS DE NITRILO	$RC \equiv N^+ O^-$	$RC^- = N^+ = O$
DIAZOALCANOS	$N \equiv N^+ C^- R_2$	$N^- = N^+ = CR_2$
AZIDAS	$N \equiv N^+ N^- R$	$N^- = N^+ = NR$
OXIDO NITROSO	$N \equiv N^+ O^-$	$N^- = N^+ = O$
ILUROS DE AZOMETINA	$R_2 C = N^+ (R) C^- R$	$R_2 C^- N^+ (R) = CR$
AZOMETINIMINAS	$R_2 C = N^+ (R) N^- R$	$R_2 C^- N^+ (R) = NR$
NITRONAS	$R_2 C = N^+ (R) O^-$	$R_2 C^- N^+ (R) = O$
ILUROS DE CARBONILO	$R_2 C = O^+ C^- R_2$	$R_2 C^- O^+ = CR_2$
CARBONILIMINAS	$R_2 C = O^+ N^- R$	$R_2 C^- O^+ = NR$
OXIDOS DE CARBONILO	$R_2 C = O^+ O^-$	$R_2 C^- O^+ = O$
OZONO	$O = O^+ - O^-$	$O^- - O^+ = O$

Tipo anión propargenilalilo



Tipo de anión alilo



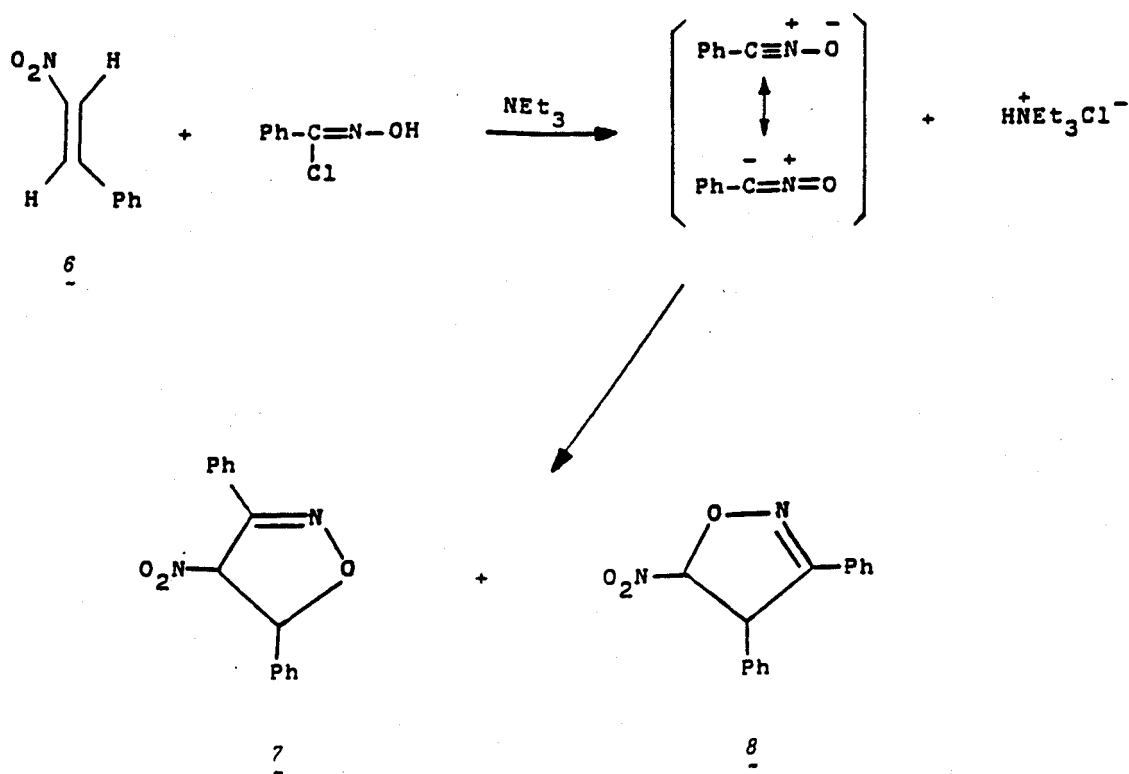
Esquema 4

La naturaleza exacta de los estados de transición de las cicloadiciones 1,3-dipolares es uno de los aspectos de mayor controversia en estas reacciones^{13,14}, y donde se espera que la teoría dé una respuesta inequívoca. Se han llevado a cabo estudios teóricos utilizando distintos métodos semiempíricos (MINDO, CNDO, INDO) y técnicas ab-initio, aunque a veces existen discrepancias entre los resultados obtenidos¹⁵. Actualmente se siguen realizando experimentos con el propósito de aclarar el mecanismo, pudiéndose concluir que el proceso parece concertado en la mayoría de los casos¹⁶, aunque también se han observado procesos en dos etapas¹⁷.

II.2. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de óxidos de nitrilo a nitroolefinas.

II.2.1. Antecedentes.

Los antecedentes bibliográficos que existen de cicloadiciones de óxidos de nitrilo a nitroolefinas son escasos. Huisgen y col.¹⁸ han estudiado la reacción de trans-β-nitroestireno (6) con óxido de benzonitrilo. La reacción, llevada a cabo en éter etílico absoluto, en presencia de trietilamina, conduce a la mezcla de los regioisómeros, 3,5-difenil-4-nitro-2-isoxazolina (7) y 3,4-difenil-5-nitro-2-isoxazolina (8), en proporción 67:33, (Esquema 5).



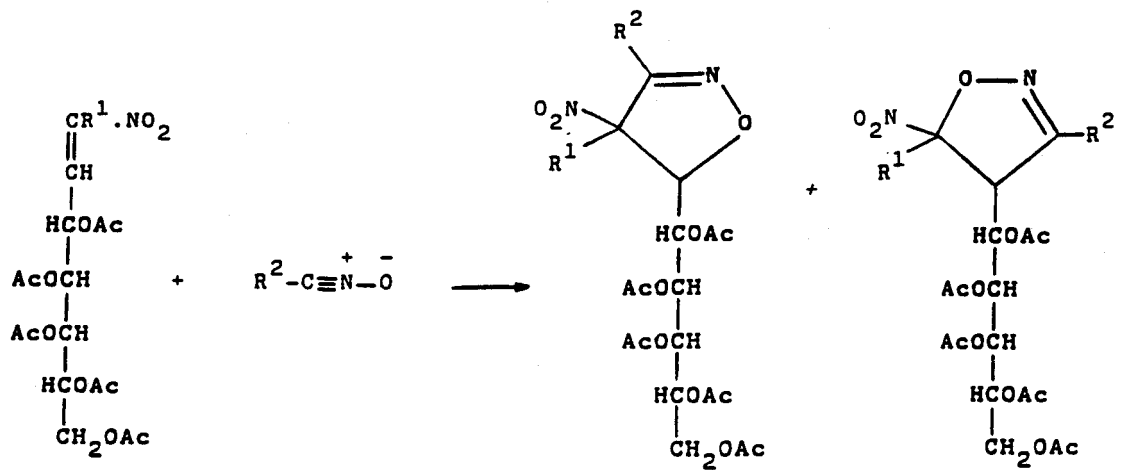
Estos autores indican la formación en la reacción de un subproducto, la difenilnitrilimina, $\text{Ph-C}\equiv\text{N}^+-\text{N}^--\text{Ph}$, en una relación 31:69.

No se han encontrado en la bibliografía antecedentes de cicloadiciones 1,3-dipolares de óxidos de nitrilo en las que las nitroolefinas derivadas de azúcares actúan como dipolarófilos.

II.2.2. Cicloadiciones de óxidos de nitrilo a nitroolefinas derivadas de azúcares.

Como se ha visto en el apartado II.2.1., la cicloadición 1,3-dipolar de óxidos de nitrilo a nitroolefinas constituye un buen procedimiento de síntesis de isoxazolininas. Por lo tanto, el empleo de nitroolefinas de azúcares como dipolarófilo es, potencialmente, una excelente ruta para la preparación de C-nucleósidos acíclicos del isoxazol.

La cicloadición de óxidos de nitrilo a nitroolefinas derivadas de azúcares tiene lugar de manera altamente regio y estereoselectiva en un proceso controlado por la presencia de la cadena de azúcar. En los subapartados II.2.2.1 y II.2.2.2 se describen los productos obtenidos a partir de las nitroolefinas **1** y **2** con óxido de benzonitrilo y óxido de mesitonitrilo (Esquema 6). En el apartado II.4 se justifica la regioselectividad observada de acuerdo con la teoría de orbitales frontera¹⁹, y en el apartado II.5 se estudia la estereoquímica de las isoxazolininas obtenidas.

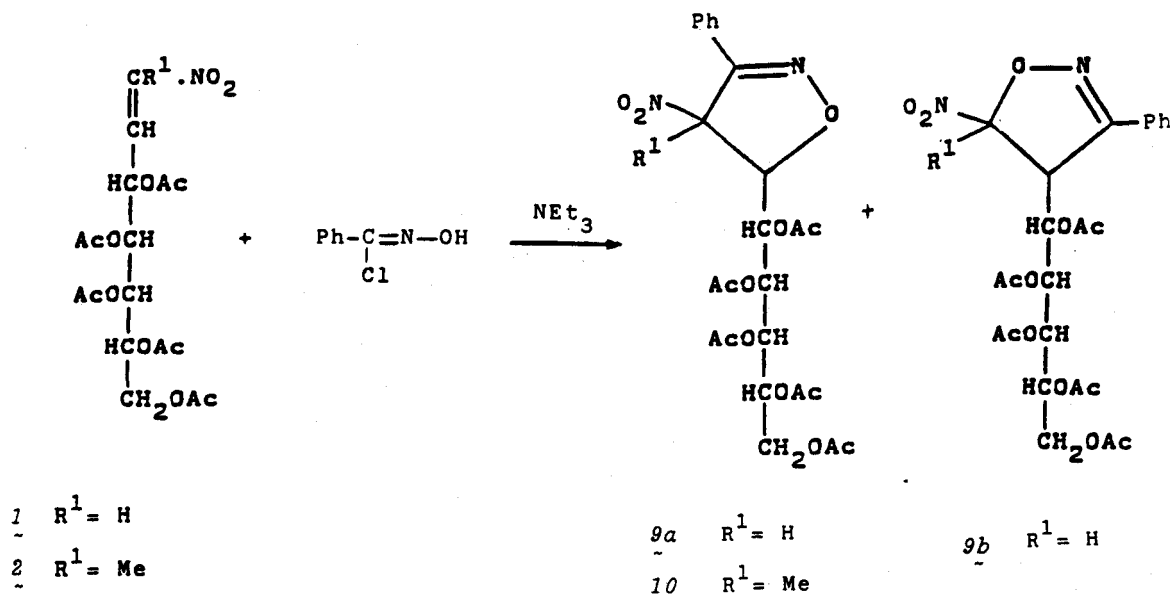


- 1 $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{Ph}; 2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2$
- 2 $\text{R}^1 = \text{Me}$

Esquema 6

II.2.2.1. Reacción de (E)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto-hept-1-enitol (1) y (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-C-nitro-D-galacto-oct-2-enitol (2) con óxido de benzonitrilo. Síntesis de 5(4)-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-3-fenil-4(5)-nitroisoxazolininas

Las reacciones de los dipolarófilos 1 y 2 con óxido de benzonitrilo se llevan a cabo generando "in situ" el dipolo a partir del cloruro de benzhidroximoilo y trietilamina (Esquema 7)

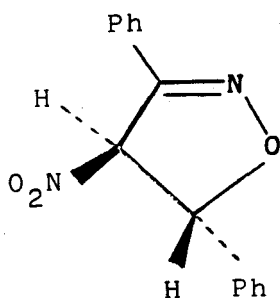


Esquema 7

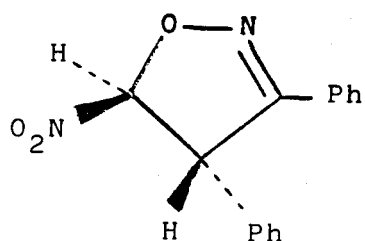
La técnica "in situ" evita la necesidad de aislar el dipolo, bastante inestable. El cloruro de benzhidroximoilo experimenta una deshidrohalogenación casi inmediata con trietilamina²⁰. La amina se añade muy lentamente a una disolución en diclorometano, enfriada con hielo, del haluro y dipolarófilo, de manera que se mantenga una baja concentración del óxido de nitrilo para prevenir su dimerización². La c.c.f. mostró la complejidad de la mezcla de reacción obtenida, observándose la aparición de dos manchas principales, como componentes mayoritarios de la mezcla, de Rf 0.59 y 0.54. El sólido aislado por sucesivas cristalizaciones a partir de etanol resultó ser una mezcla de los dos posibles regioisómeros **9a** y **9b** en la proporción 70:30, como se demostró mediante R.M.N. (Tablas 4 a 6). Sin embargo, ha sido posible la separación y purificación del aducto **9a**, por una parte, y la obtención de una mezcla enriquecida en el regioisómero minoritario (**9b**), por otra. En la Tabla 2 se recoge el rendimiento del isómero puro aislado y el porcentaje de cada regioisómero en la mezcla (deducido del espectro de R.M.N. de ¹H), así como las constantes físicas del compuesto puro.

Los datos espectroscópicos del regioisómero puro confirman la estructura asignada a este compuesto. En el espectro de R.M.N. de ¹H (Tablas 4 y 5) aparecen las señales de los protones H-4 y H-5; el primero aparece a campo más bajo, 6.27 ppm, al estar desapantallado por el grupo nitro, dando un doblete con $J_{4,5} = 3.8$ Hz. El protón H-5 lo hace a 5.16 ppm como doblete doblete acoplado a H-4 y al primer protón de la cadena, H-1', con $J_{5,1'} = 6.5$ Hz. Estos valores concuerdan con los obtenidos por Huisgen y col¹⁸ para la 3,5-

difenil-4-nitro-2-isoxazolina (7) y su regioisómero 3,4-difenil-5-nitro-2-isoxazolina (8).



7



8

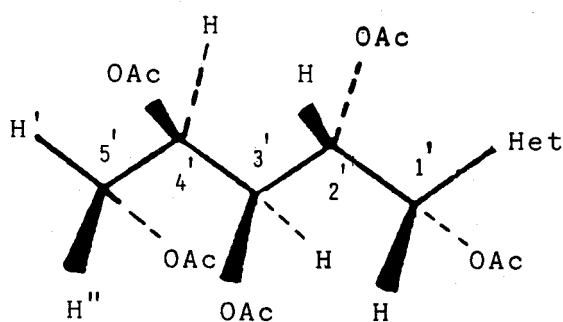
En el espectro de ^1H -RMN (Tablas 4 y 5) de la mezcla de regioisómeros, enriquecida en el isómero **9b**, aparecen claramente las señales de H-5b como doblete a 6.43 ppm ($J_{4,5} = 1.5$ Hz) y H-4b como doblete a 4.34 ppm ($J_{4,1} = 1.0$ Hz).

El análisis de los valores de las constantes de acoplamiento de los protones de la cadena de azúcar es concordante con la conformación P, como se observa, generalmente, en derivados acíclicos de azúcares de configuración D-galacto.

TABLA 2

Puntos de fusión y rendimientos de los comp. 9 a 23

Comp.	P.f. (°C)	Rto (%)
9a	150-152	43
11	156-158	94
18	173-175	64
19	180-182	62
20	174-176	57
21	166-168	88
22	183-185	68
23	176-178	73



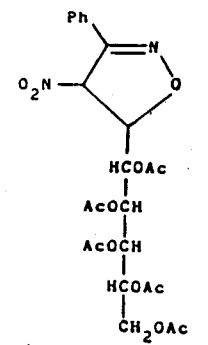
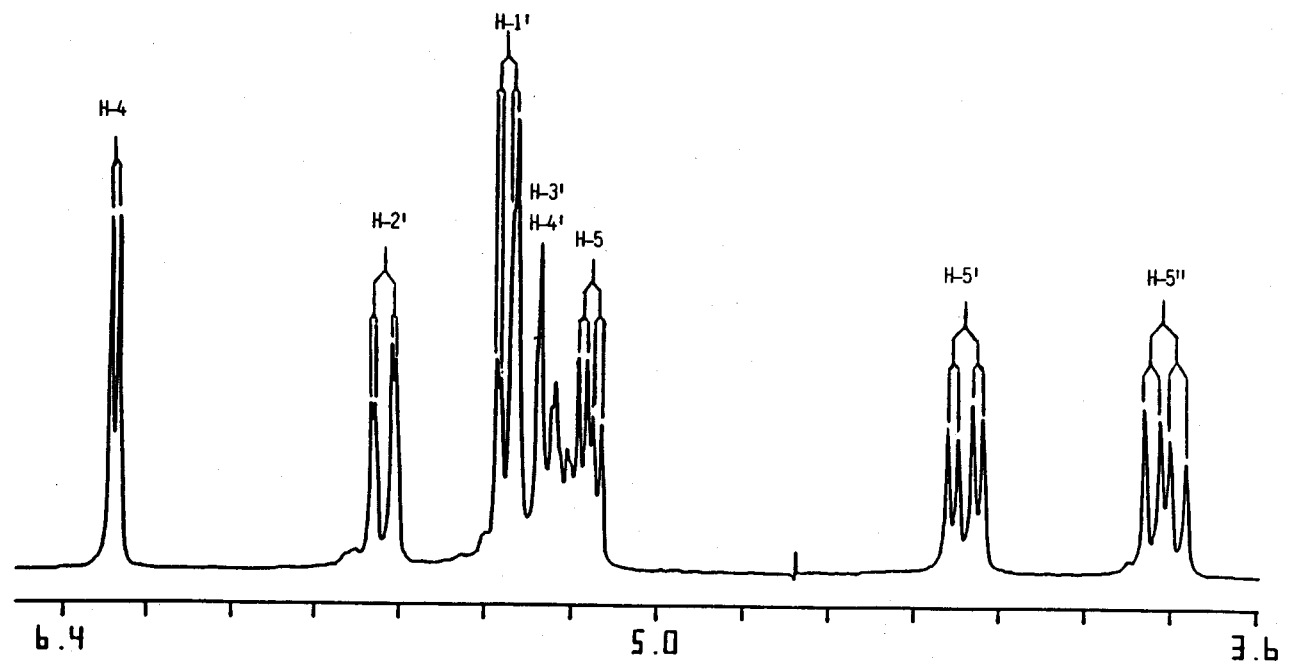
D-galacto

Así, a partir de los valores de $J_{1',2'}$, $J_{2',3'}$ y $J_{3',4'}$ se deduce una disposición gauche para las parejas de protones H-1'/H-2' ($J_{1',2'} = 1.9$ Hz) y H-3'/H-4' ($J_{3',4'} = 1.9$ Hz) y anti-periplanar para H-2'/H-3' ($J_{2',3'} = 9.8$ Hz), características de una conformación plana en zig-zag. Esta disposición está estabilizada ya que no existen interacciones 1,3-paralelas. Por otra parte, los valores de $J_{4',5'} = 5.0$ Hz y $J_{4',5''} = 7.2$ Hz no indican una disposición claramente gauche para H-4' y H-5' o anti-periplanar para H-4' y H-5'', debido al mayor grado de libertad rotacional del enlace C-4'-C-5'.

El espectro de ^{13}C -R.M.N. (Tabla 6) del isómero puro (9a) está de acuerdo con la estructura propuesta. Así, los singuletes a 85.2 y 91.9 ppm, de fase positiva en el DEPT, se asignan a los carbonos C-4 y C-5, respectivamente. El carbono cuaternario C-3 aparece a 151.7 ppm; esta señal desaparece en el DEPT. Las señales correspondientes a los átomos de carbono del anillo bencénico aparecen a 125.9-141.3 ppm, e indican que se trata de anillos monosustituídos. De estas señales, la que aparece a campo más bajo (141.3 ppm) es la que corresponde al átomo de carbono sustituido.

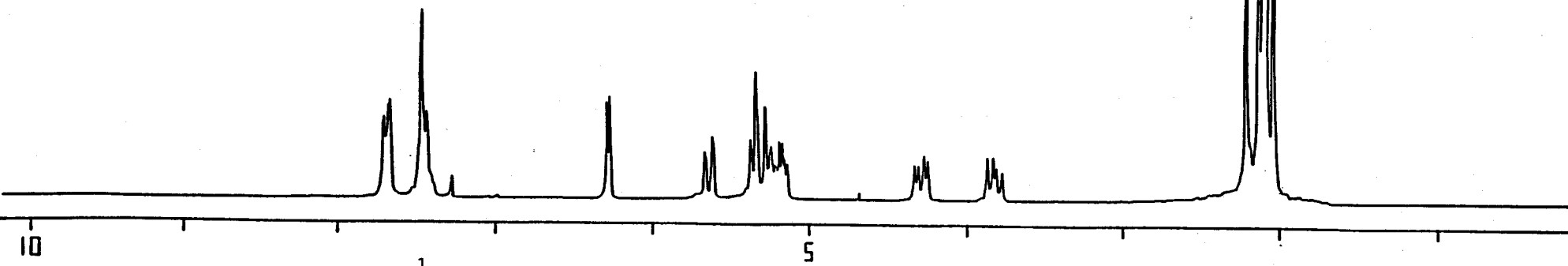
En el espectro de ^{13}C de la mezcla de regioisómeros aparecen con mayor intensidad las señales debidas a los carbonos del isómero **9b**. El carbono del anillo portador de la cadena (C-4) aparece a campo más alto (58.3 ppm) que el del isómero **9a**, por estar más apantallado, mientras que el unido al grupo nitro (C-5) lo hace a 105.9 ppm, debido a la acción electronegativa de dicho grupo y del átomo de oxígeno del anillo. El C-3 aparece a 158.1 ppm.

En la reacción con la metilnitroolefina **2** la transformación resulta ser demasiado lenta, no aislandose el correspondiente cicloaducto después de dos meses de reacción. El tratamiento térmico de la mezcla de reacción en benceno a reflujo no ha conducido a ninguna modificación observable.

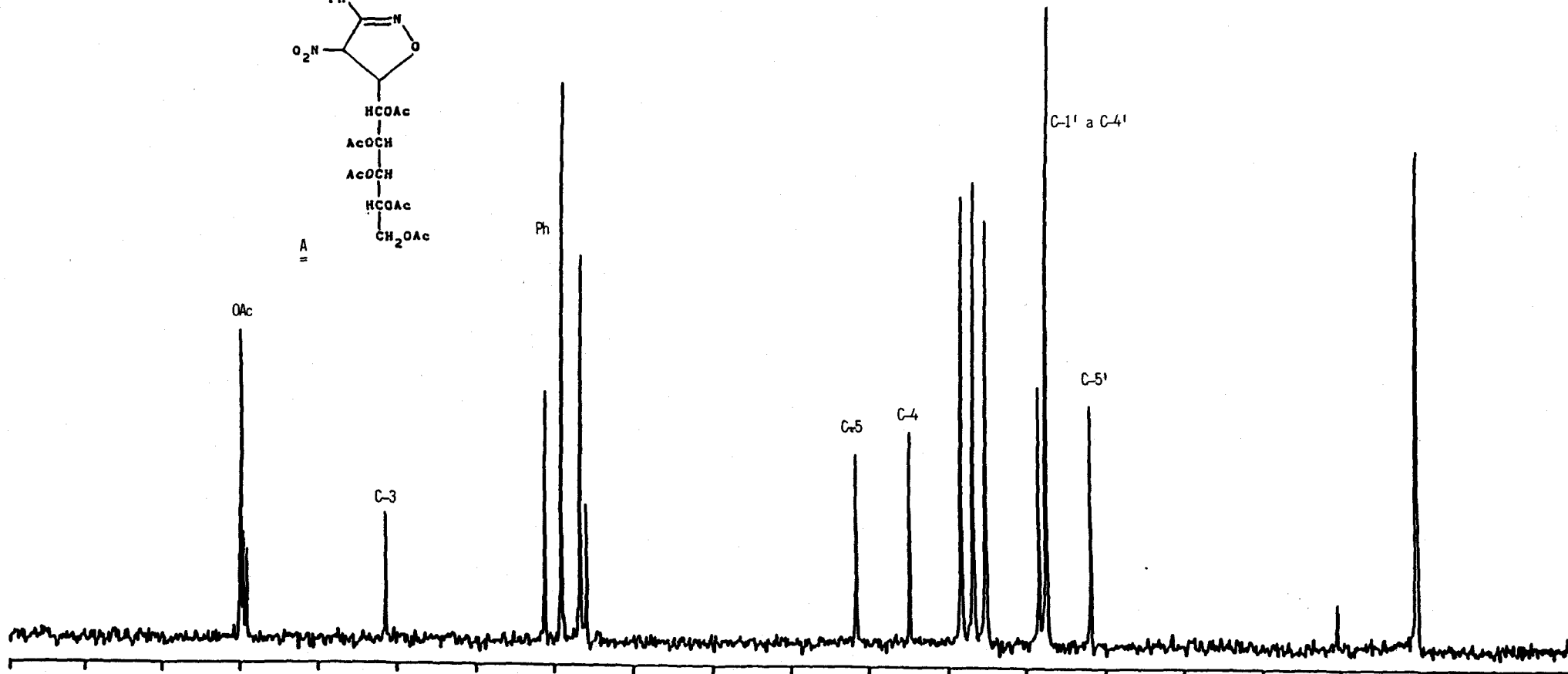
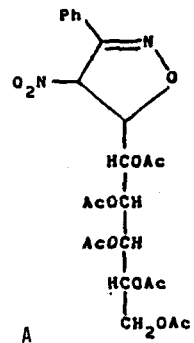
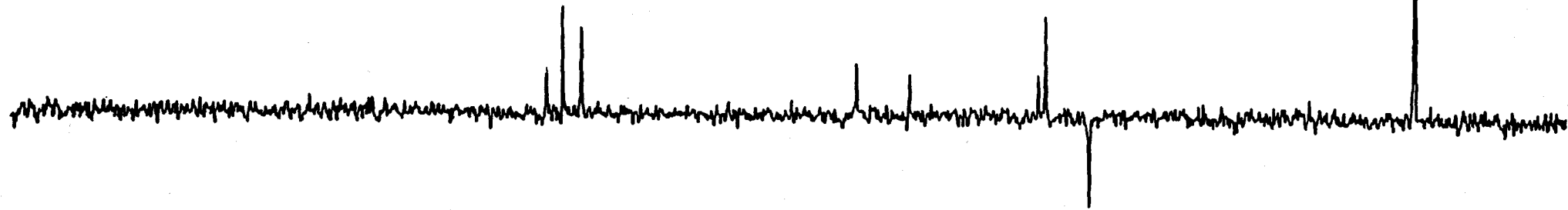


A =

Página 22

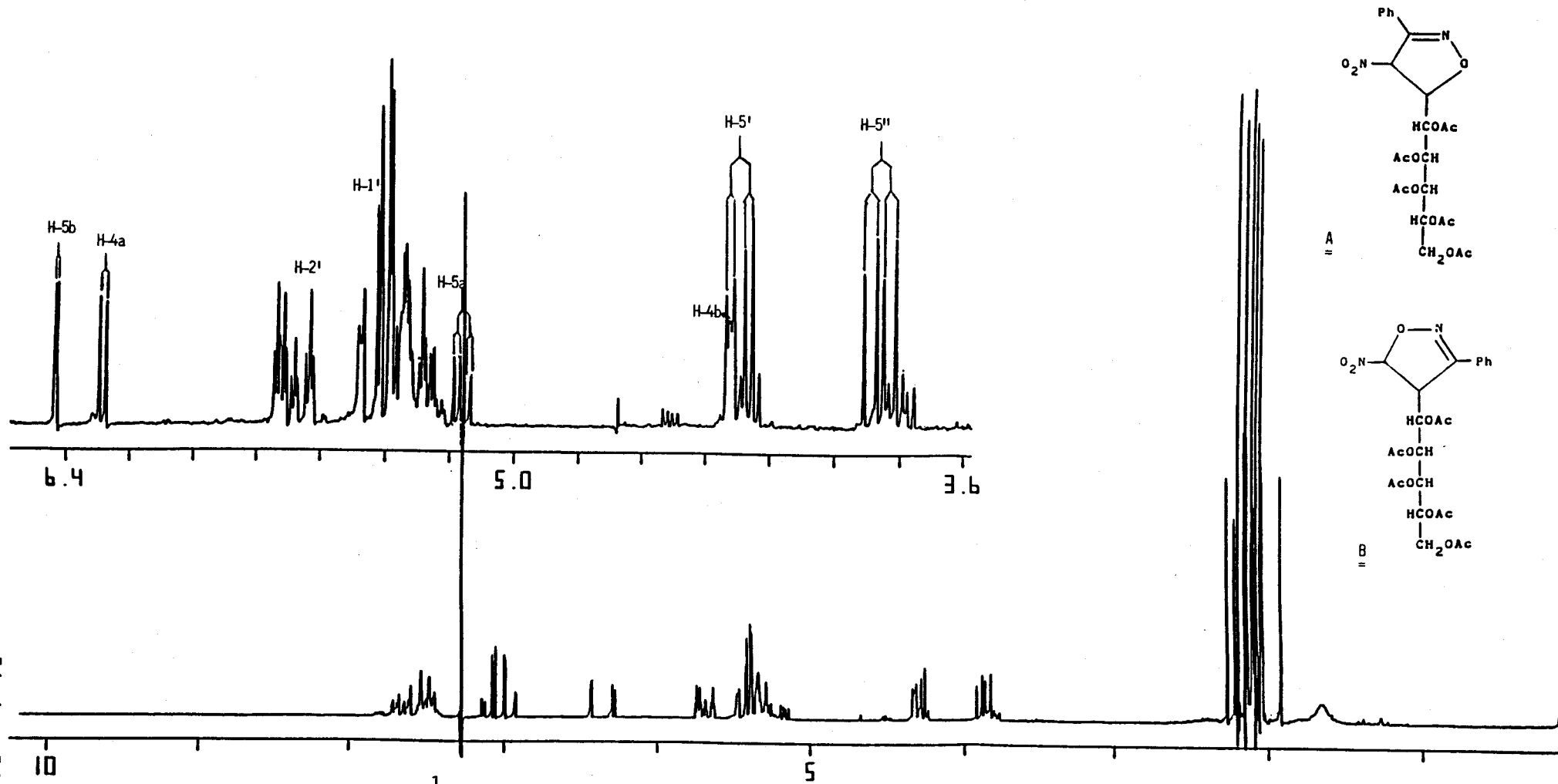


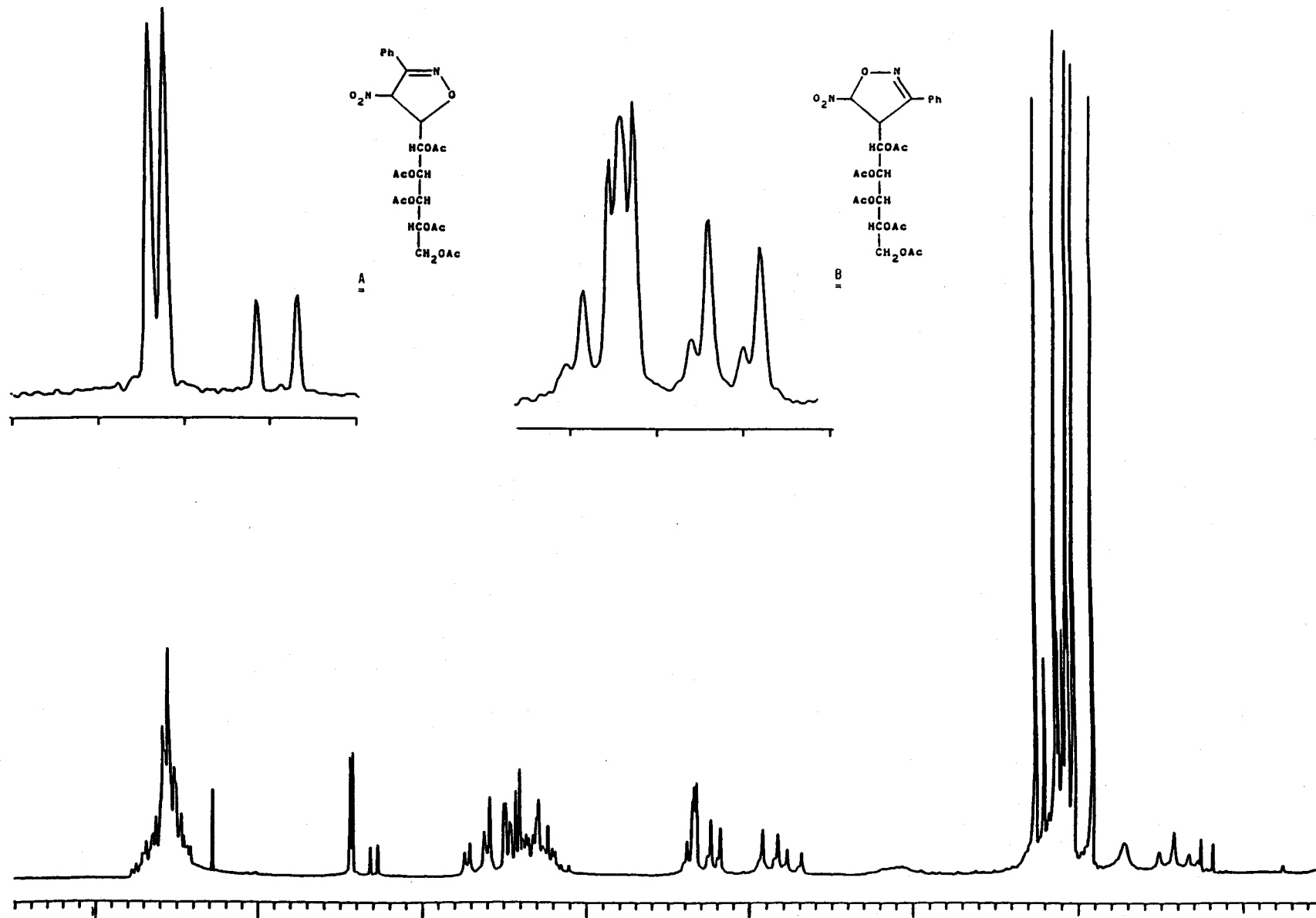
Espectro nº 1: Espectro de ¹H-RMN del compuesto 9a registrado en CDCl₃ a 200 MHz (Tablas 4 y 5).



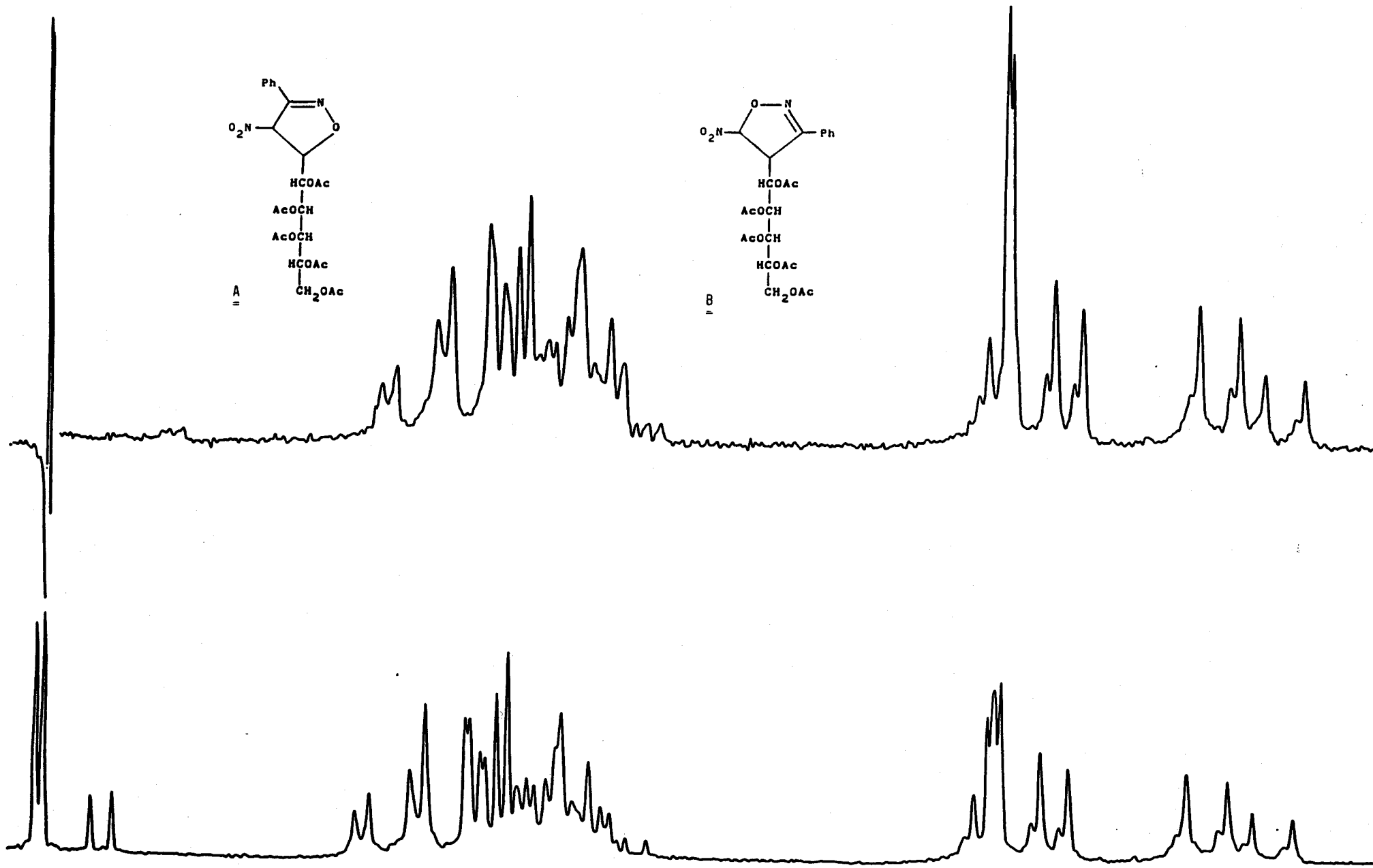
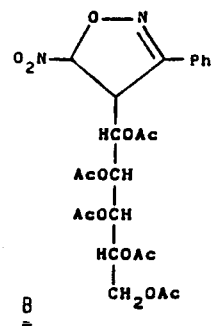
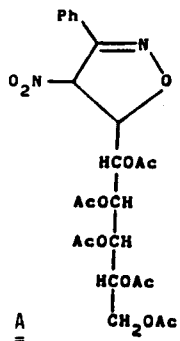
Página 23

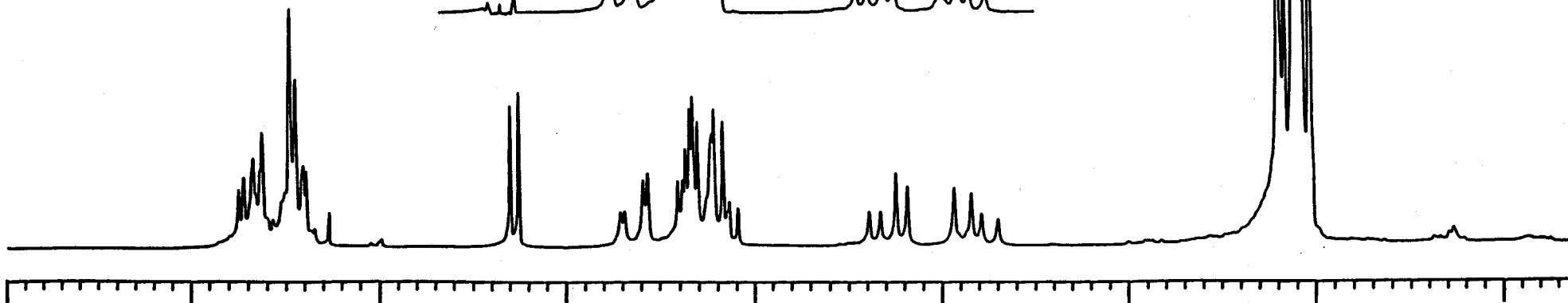
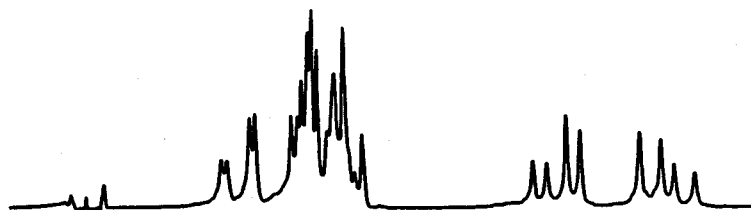
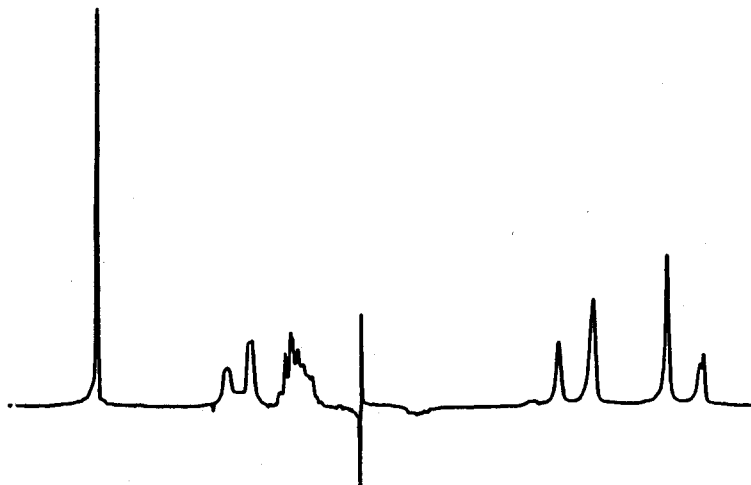
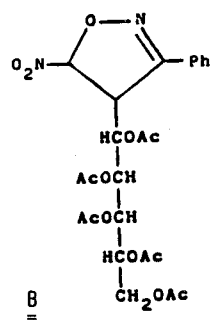
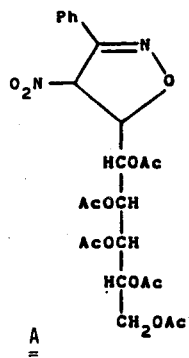
Espectro nº 2: Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 9a registrado en CDCl₃ a 80 MHz (Tabla 6).



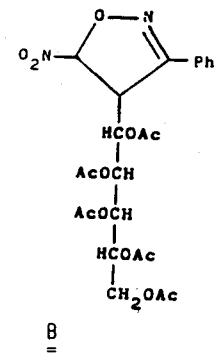
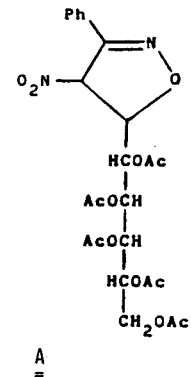
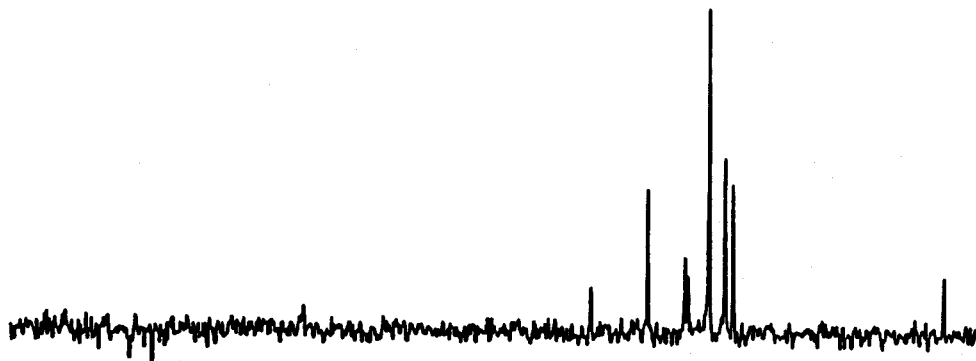


Espectro nº 4: Espectro de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos 9a y 9b registrado en CDCl_3 a 80 MHz (Tablas 4

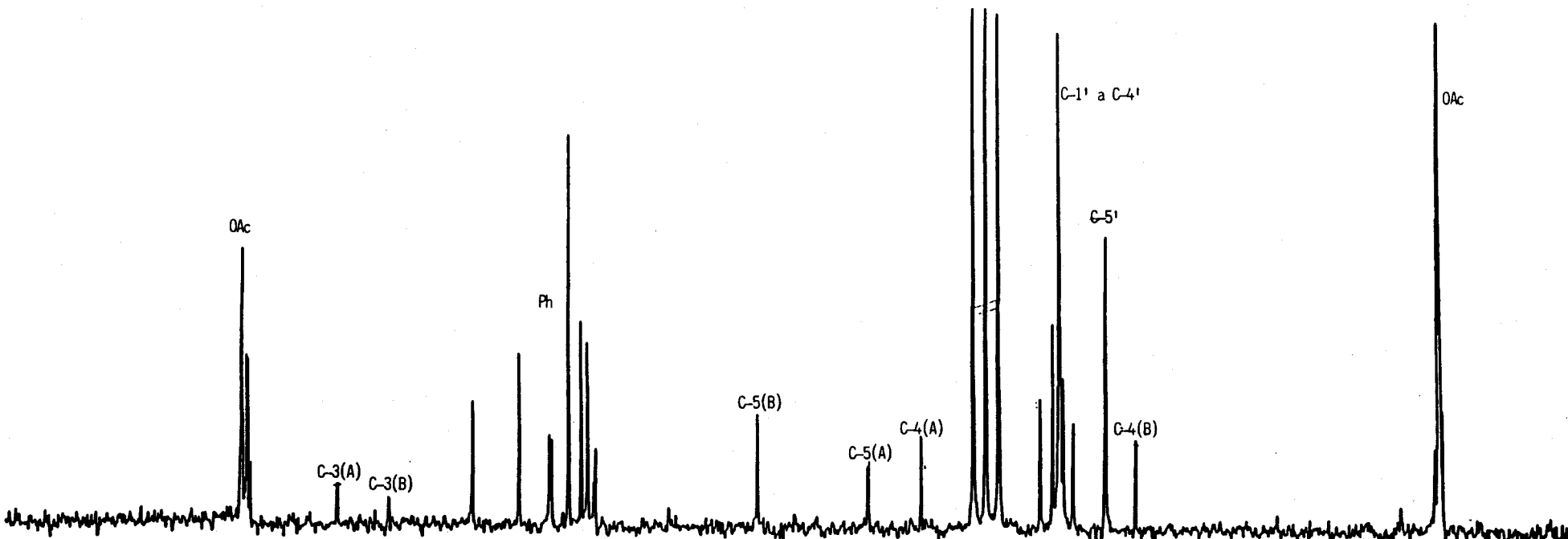




Espectro nº 6: Espectro de ¹H-RMN de los compuestos 9a y 9b registrado en CDCl₃ a 80 MHz (Tablas 4 y 5).



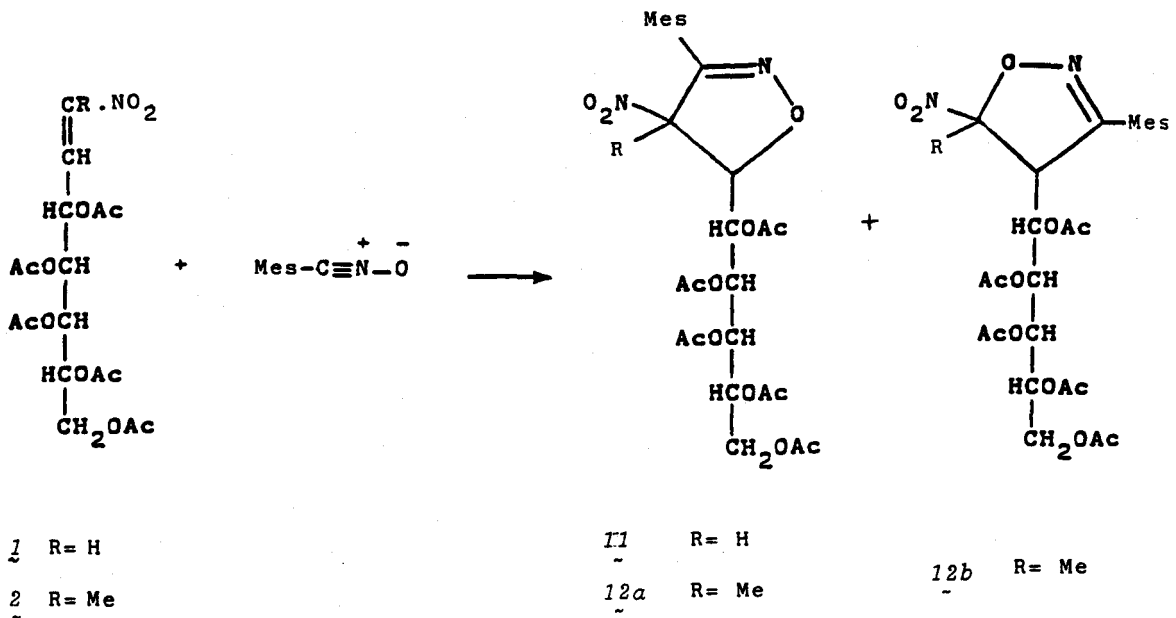
Página 28



Espectro nº 7: Espectro de ^{13}C -RMN de los compuestos 9a y 9b registrado en CDCl_3 a 80 MHz (Tabla 6).

II.2.2.2. Reacción de (*E*)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto-hept-1-enitol (1) y (*E*)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-C-nitro-D-galacto-oct-2-enitol (2) con óxido de mesitonitrilo. Síntesis de 5(4)-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-3-mesitil-4(5)-nitroisoxazolinas.

En este caso, y dada la mayor estabilidad del dipolo, las cicloadiciones se realizan directamente con el óxido de mesitonitrilo disuelto en diclorometano (Esquema 8).



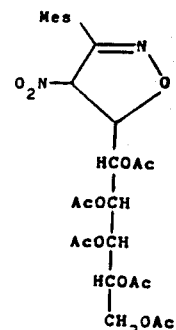
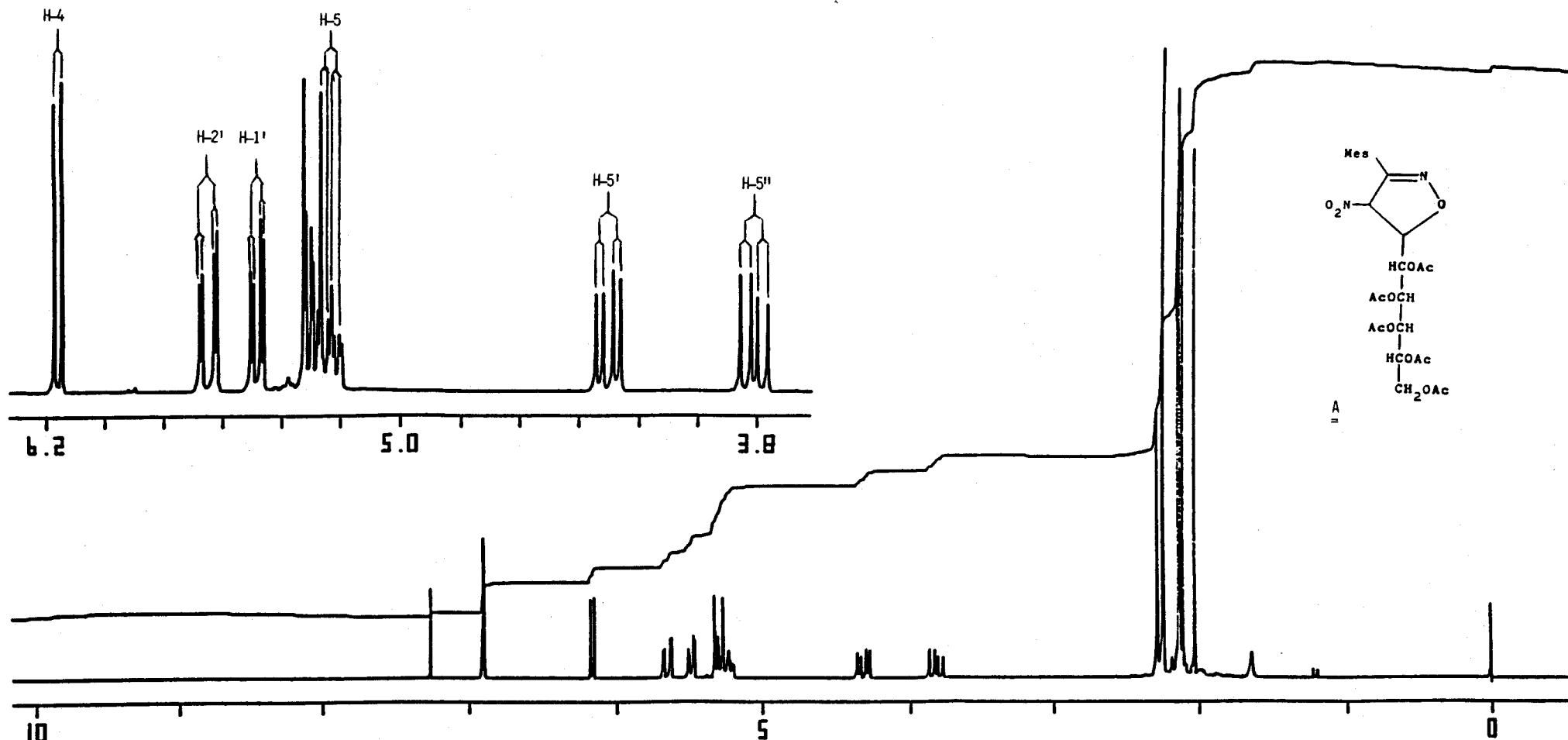
Esquema 8

El estudio cromatográfico de las reacciones puso de manifiesto el transcurso complejo de las mismas. En la reacción con la nitroolefina 1 se formó un producto mayoritario que fue aislado cristalino y que se ha caracterizado como el 3-mesitil-4-nitro-5-(D-galacto-penta-0-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (11).

La estructura 11 pudo asignarse de manera inmediata a partir de los espectros de R.M.N. (Tablas 7 a 9) y por comparación con los del compuesto 9a. En el espectro de protones se observan claramente las señales debidas a los H-4 y H-5. El unido a la posición 4 del anillo aparece a campo más bajo (6.17 ppm) como un doblete ($J_{4,5} = 5.1$ Hz) mientras que el H-5 lo hace a 5.24 ppm como doblete ($J_{4,5} = 5.1$ y $J_{5,1} = 6.6$ Hz). Los protones metínicos y metilénicos de la cadena de azúcar aparecen a los valores de δ y con las multiplicidades previsible. En el espectro de ^{13}C , la señal del carbono C-3 (151.2 ppm) desaparece en el DEPT. Las señales del C-5 y C-4, de fase positiva en el DEPT, se ven a 83.4 y 94.9 ppm, respectivamente.

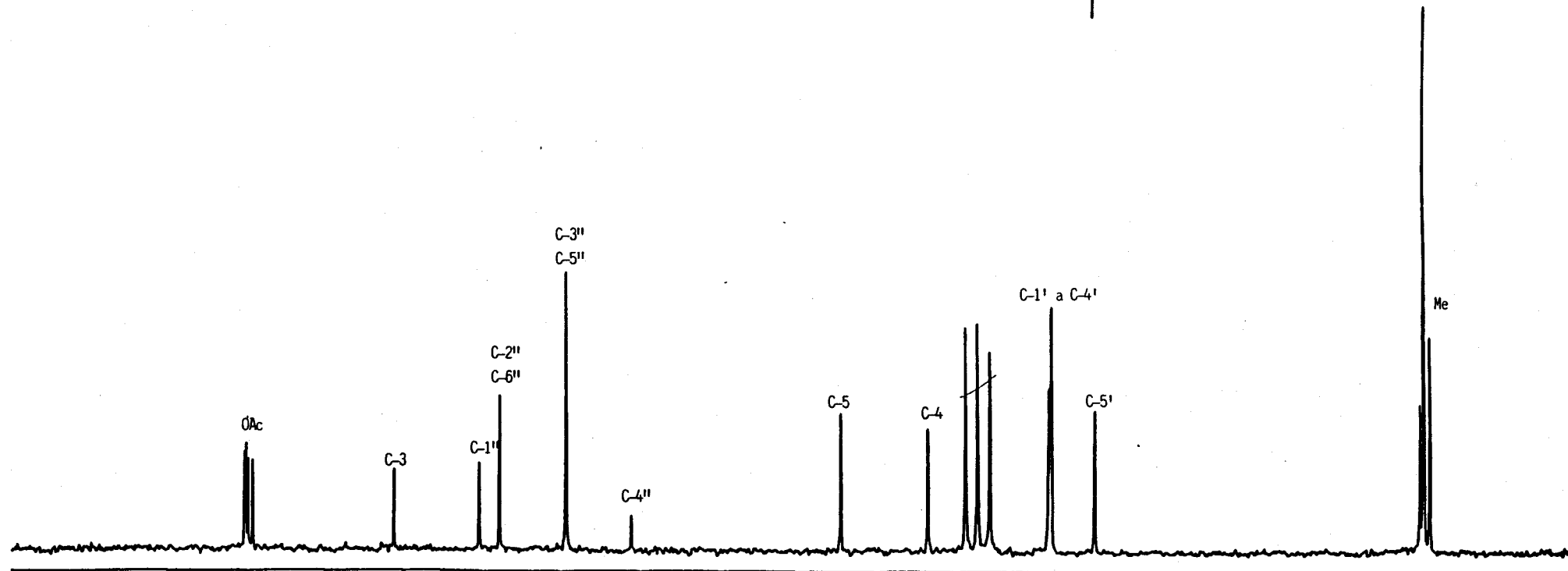
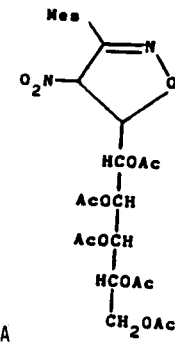
La metilnitroolefina 2 dió lugar, después de someter la reacción a reflujo durante 15 días, a una mezcla compleja de productos, de los que se aisló, tras una cromatografía en columna, un sólido cristalino (32%) que resultó ser la mezcla de los regioisómeros 12a y 12b en relación 2:1. El espectro de R.M.N. de ^1H (Tablas 7 y 8) muestra dos singletes a 2.32 y 2.50 ppm que se asignan al grupo metilo unido al C-5 (compuesto 12b) y C-4 (compuesto 12a), respectivamente. Además aparecen las señales del único protón del anillo; el H-5 (en el compuesto 12a) es el que resuena a campo más bajo, 5.98 ppm, como un doblete algo distorsionado,

mientras que el H-4 (12b) lo hace a 4.59 ppm. El resto de las señales aparecen a los valores de δ y con las multiplicidades previsibles.



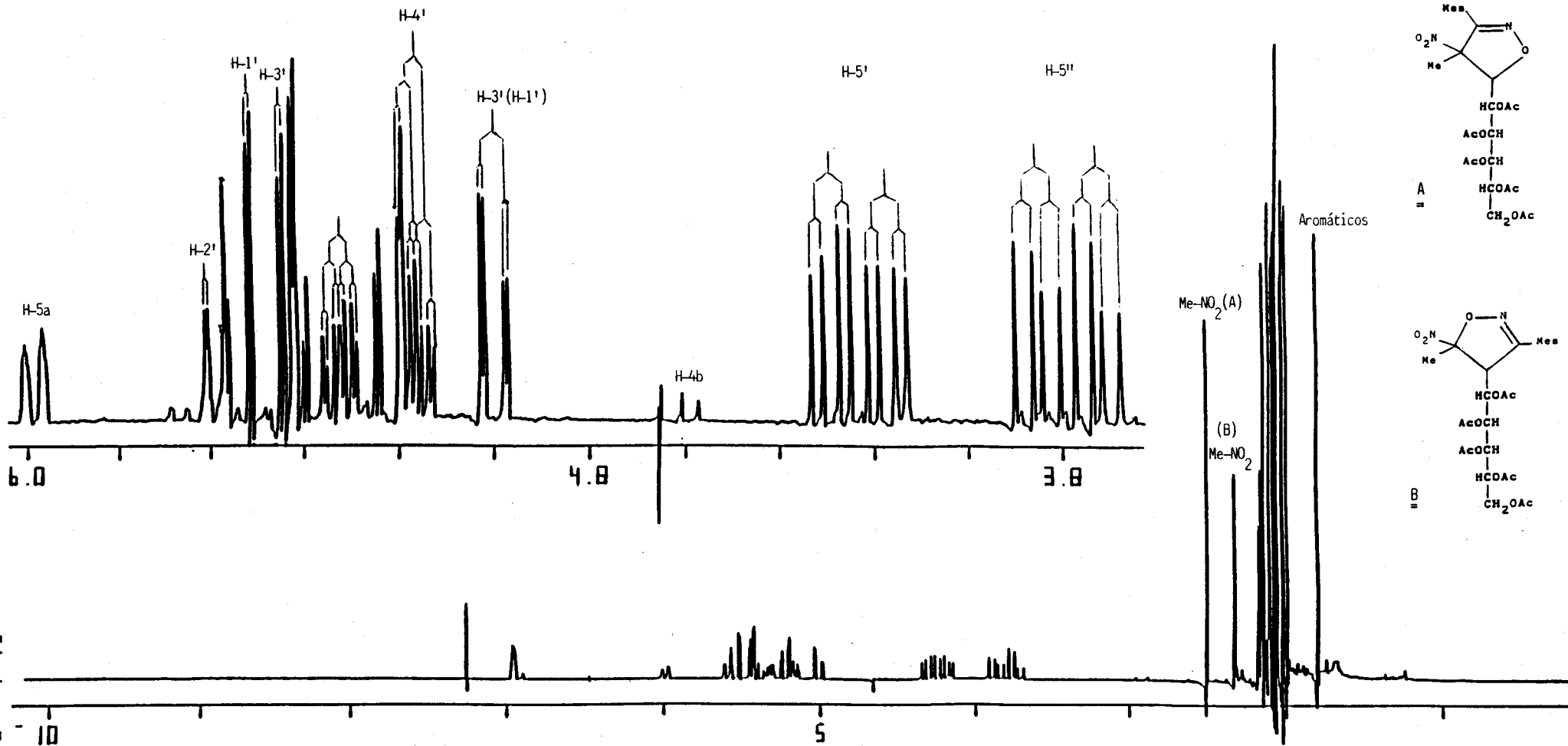
A =

Espectro nº 8: Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto 11 registrado en CDCl_3 a 200 MHz (Tablas 7 y 8).



Página 33

Espectro nº 9: Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 11 registrado en CDCl₂ a 80 MHz (Tabla 9).

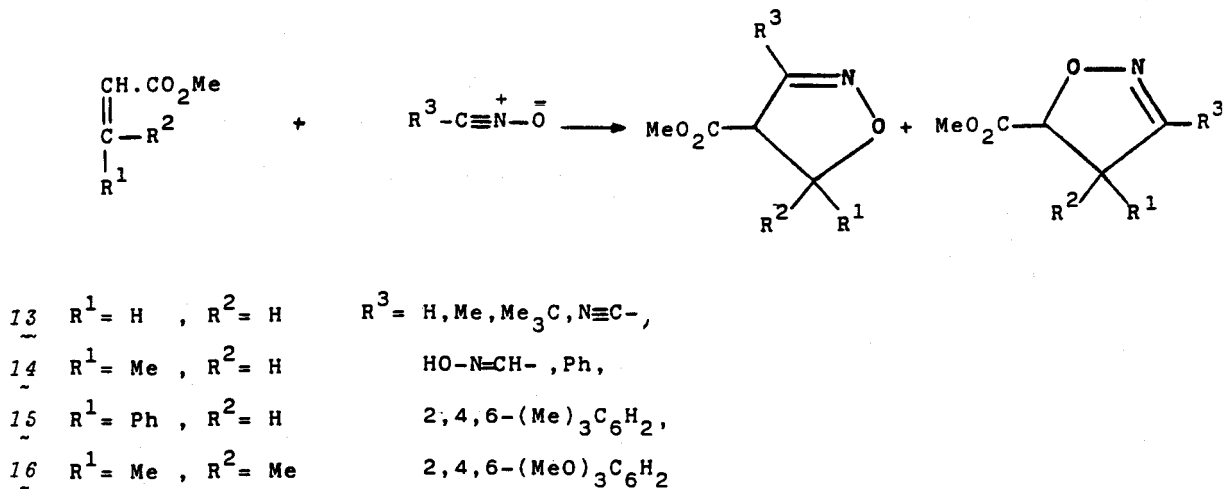


Espectro nº 10: Espectro de ¹H-RMN de los compuestos 12a y 12b registrado en CDCl₃ a 200 MHz (Tablas 7 y 8).

II.3. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de óxidos de nitrilo a monoacilolefinas.

II.3.1. Antecedentes.

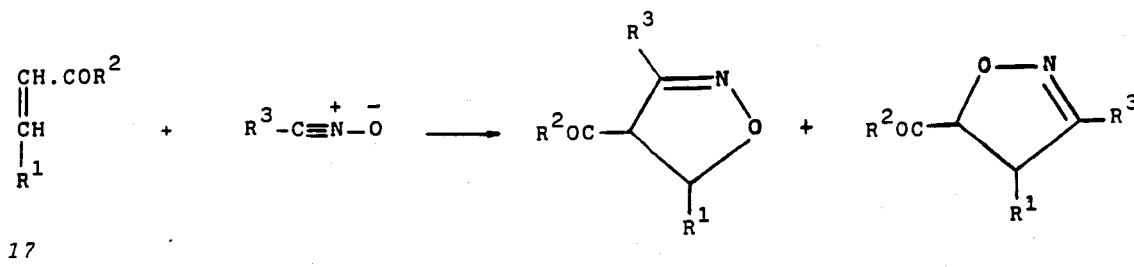
M. Christl y R. Huisgen²¹ han estudiado cicloadiciones de óxidos de nitrilo a acrilato de metilo (13), crotonato de metilo (14), cinamato de metilo (15) y 3,3-dimetilacrilato de metilo (16), con el propósito de determinar la influencia del sustituyente en el 1,3-dipolo sobre la proporción de regioisómeros (Esquema 9).



Esquema 9

Estos autores llegan a la conclusión de que la regioquímica viene determinada principalmente por la estructura electrónica del óxido de nitrilo, y está influenciada, sólo en una menor extensión, por el sustituyente.

G. Bianchi y col²² han llevado a cabo cicloadiciones 1,3-dipolares de óxidos de nitrilo a cetonas α,β -insaturadas (17) (Esquema 10).



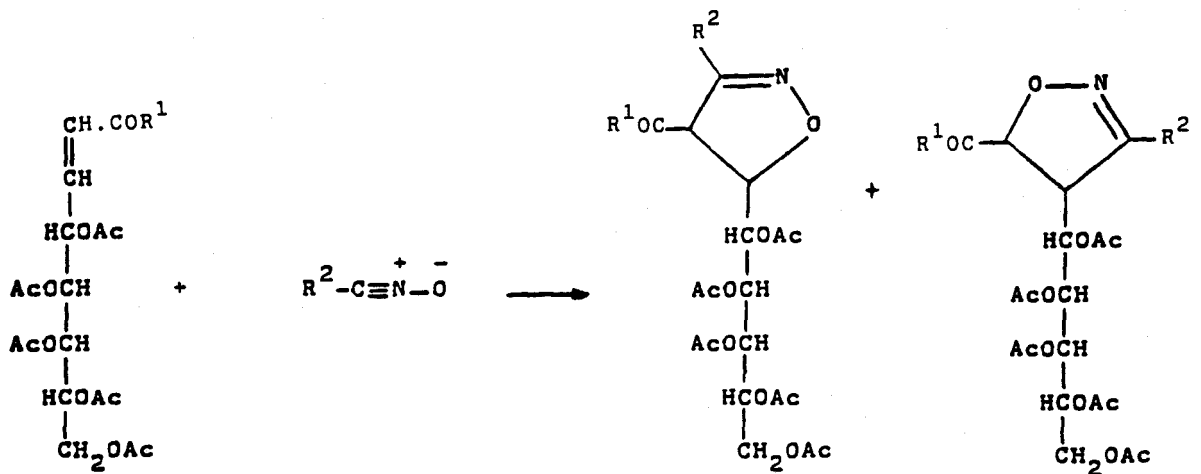
Esquema 10

En la mayoría de los casos obtienen una mezcla de las 4- y 5-acil-2-isoxazolinas 3-sustituidas. Discuten, además, el efecto de los factores estérico y electrónico sobre las cicloadiciones.

No existen antecedentes bibliográficos sobre la adición de óxidos de nitrilo a acilolefinas derivadas de azúcares.

II.3.2. Cicloadiciones de óxidos de nitrilo a monoacilolefinas derivadas de azúcares.

Análogamente a como se ha descrito en el apartado II.2.2. para las nitroolefinas derivadas de azúcares, las monoacilolefinas también sufren cicloadiciones de óxidos de nitrilo de manera altamente regio y estereoselectiva. En los apartados II.3.2.1. a II.3.2.4. se describen los productos obtenidos a partir de las olefinas 3, 4 y 5 (Esquema II). En el apartado II.4. se justifica la alta regioselectividad observada y en el apartado II.5. se estudia la estereoquímica de las isoxazolininas obtenidas. El procedimiento constituye, asimismo, un excelente camino para la obtención de C-nucleósidos acíclicos del isoxazol.

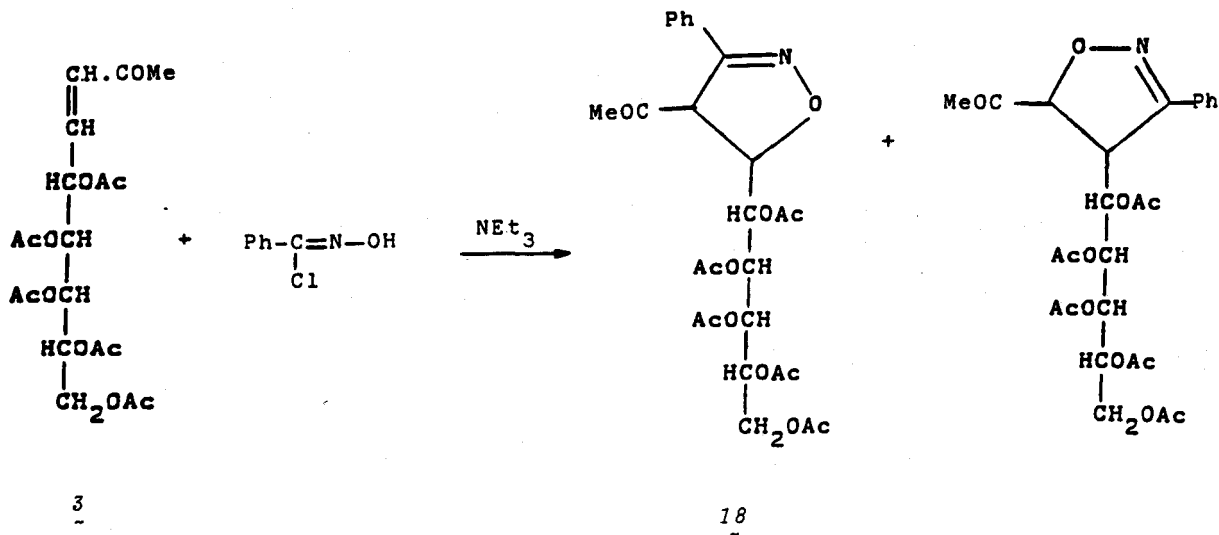


- 3 $\text{R}^1 = \text{Me}$ $\text{R}^2 = \text{Ph}; 2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2$
 4 $\text{R}^1 = \text{OMe}$
 5 $\text{R}^1 = \text{OEt}$

Esquema 11

II.3.2.1. Reacción de (E)-5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-D-galacto-non-3-enulosa (**3**) con óxido de benzonitrilo. Síntesis de 3-fenil-4-acetil-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (**18**).

La reacción del dipolarófilo **3** con cloruro de benzhidroximoilo se llevó a cabo empleando cantidades equimoleculares de los reactivos, en diclorometano a temperatura ambiente y en presencia de trietilamina (Esquema 12).

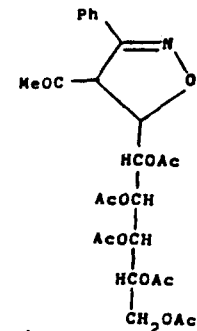
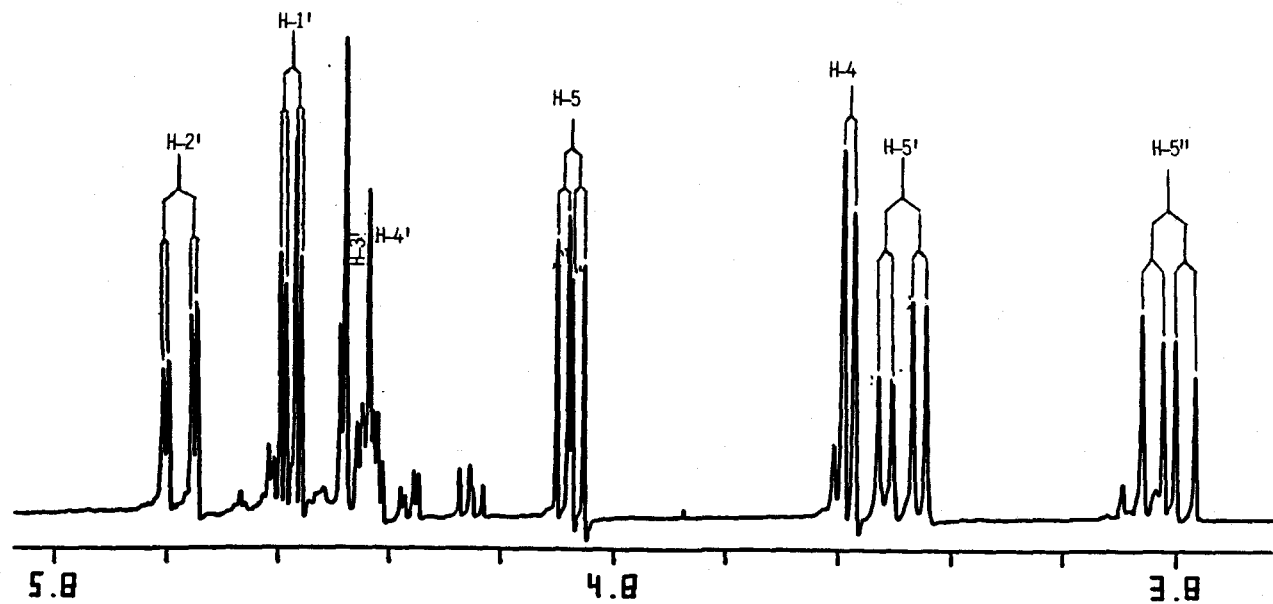


Esquema 12

La c.c.f. permitió seguir la transformación de las sustancias de partida en una mezcla de productos. Después de 24 horas se evaporó el disolvente y el producto bruto de la reacción fue cristalizado de metanol, obteniéndose el producto mayoritario **18**, con un rendimiento del 64%. La asignación de su estructura se hizo en base a sus datos espectroscópicos.

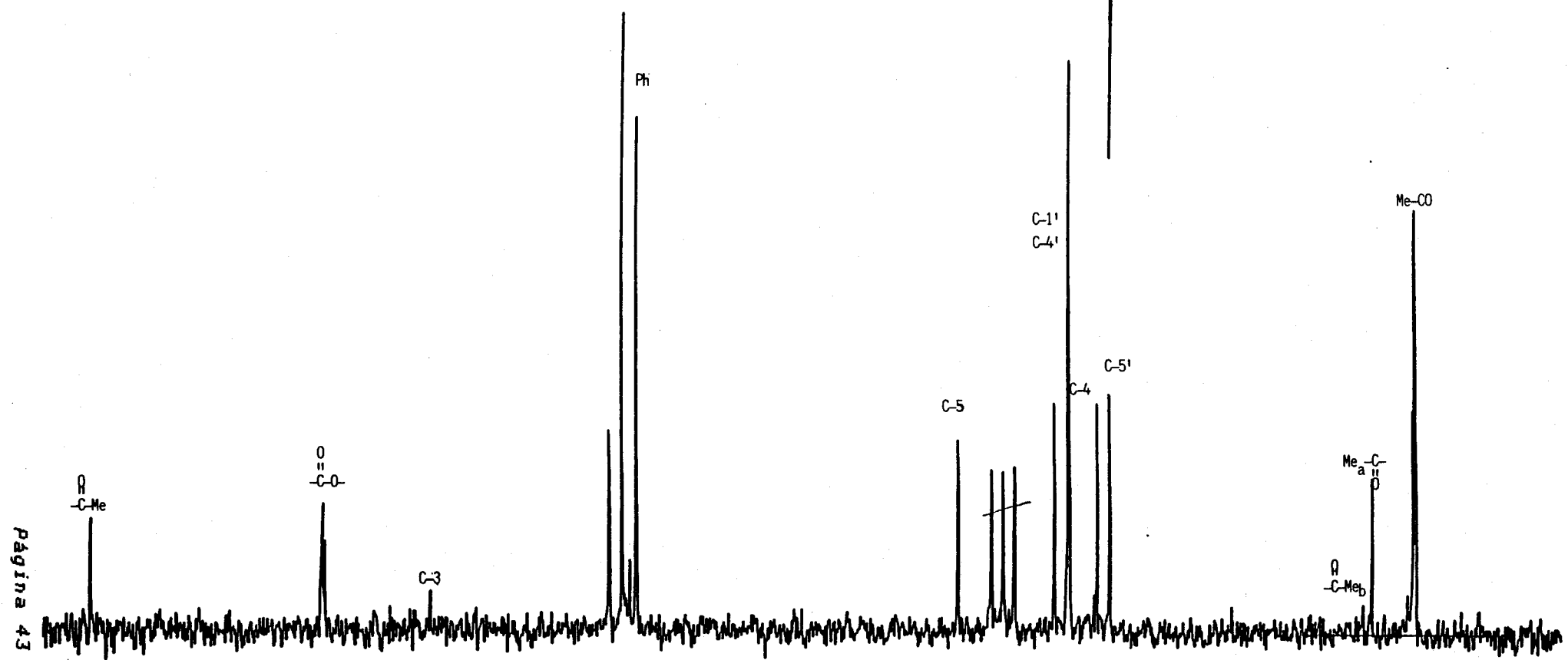
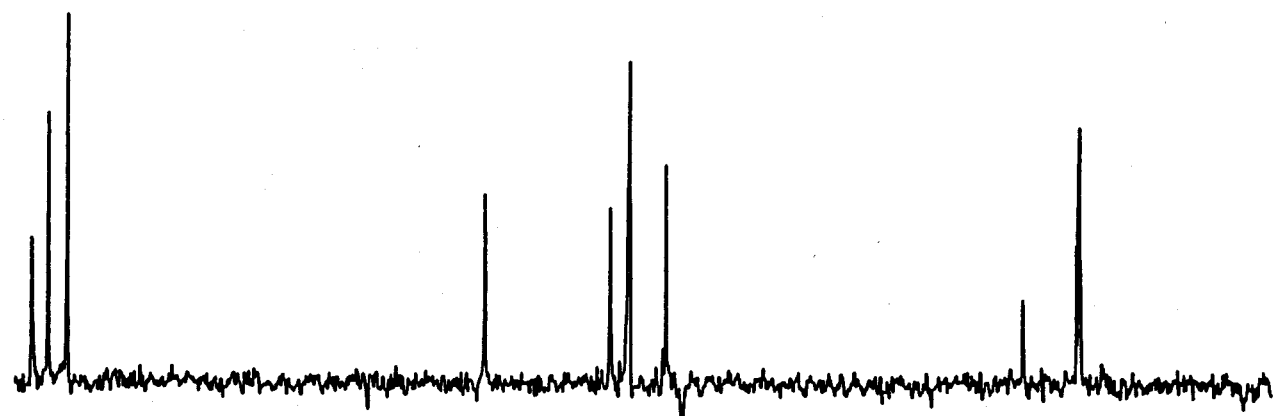
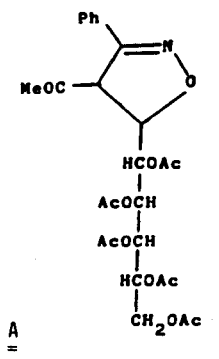
En los espectros de ^1H y ^{13}C (Tablas 4 a 6) aparecen señales fácilmente asignables a los grupos COMe, Ph, H-4 y H-5. En el espectro de protones, el grupo COMe origina un singulete a 2.19 ppm. Los protones H-4 y H-5 del anillo se identifican, respectivamente, con las señales que aparecen a 4.38 ppm (doblete) y 4.88 ppm (doble doblote). El acoplamiento que se mide entre estos protones es $J_{4,5} = 4.1$ Hz. El protón H-5 está acoplado además con H-1' ($J_{5,1'} = 5.6$ Hz).

La señal de los carbonos metínicos que aparece a campo más bajo (83.1 ppm) se asigna al C-5, fuertemente desapantallado por el oxígeno del anillo y la cadena. El C-4 aparece a campo más alto, 63.9 ppm. Los protones y carbonos de la cadena de azúcar aparecen a los valores de δ y con las multiplicidades esperados. La conformación del esqueleto carbonado entre C-5 y el conjunto de carbonos C-1' a C-5', deducida de los acoplamientos medidos entre los protones que portan, es similar a la deducida para la sustancia **9**.



A =

Espectro nº 11: Espectro de ¹H-RMN del compuesto 18 registrado en CDCl₃ a 200 MHz (Tablas 4 y 5).

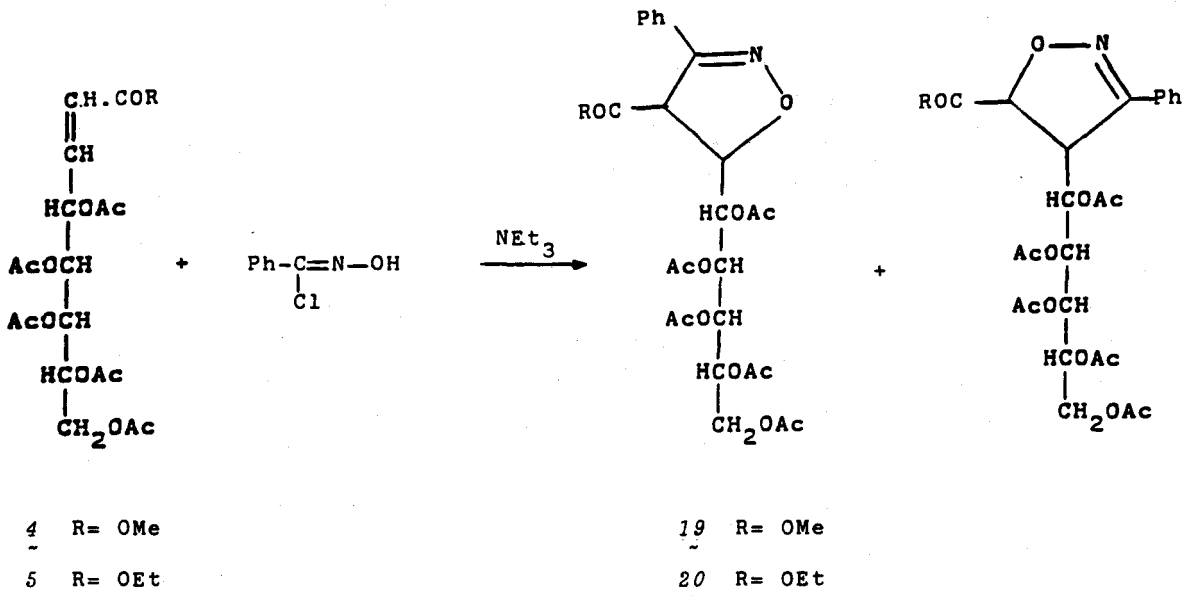


Página 43

Espectron^o 12: Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 18 registrado en CDCl₃ a 80 MHz (Tabla 6).

II.3.2.2. Reacción de (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de metilo (4) y (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de etilo (5) con óxido de benzonitrilo. Síntesis de 3-fenil-4-acil-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolininas (19) y (20).

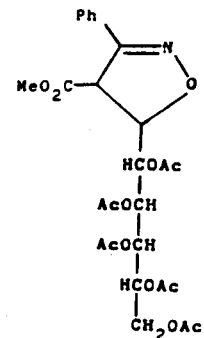
Las cicloadiciones de óxido de benzonitrilo a los ésteres insaturados 4 y 5 se realizan en las mismas condiciones que las descritas para la cetona insaturada 3 (apartado II.3.2.1.). El sólido cristalino obtenido corresponde en ambos casos al producto mayoritario esperado 19 ó 20 (Esquema 13).



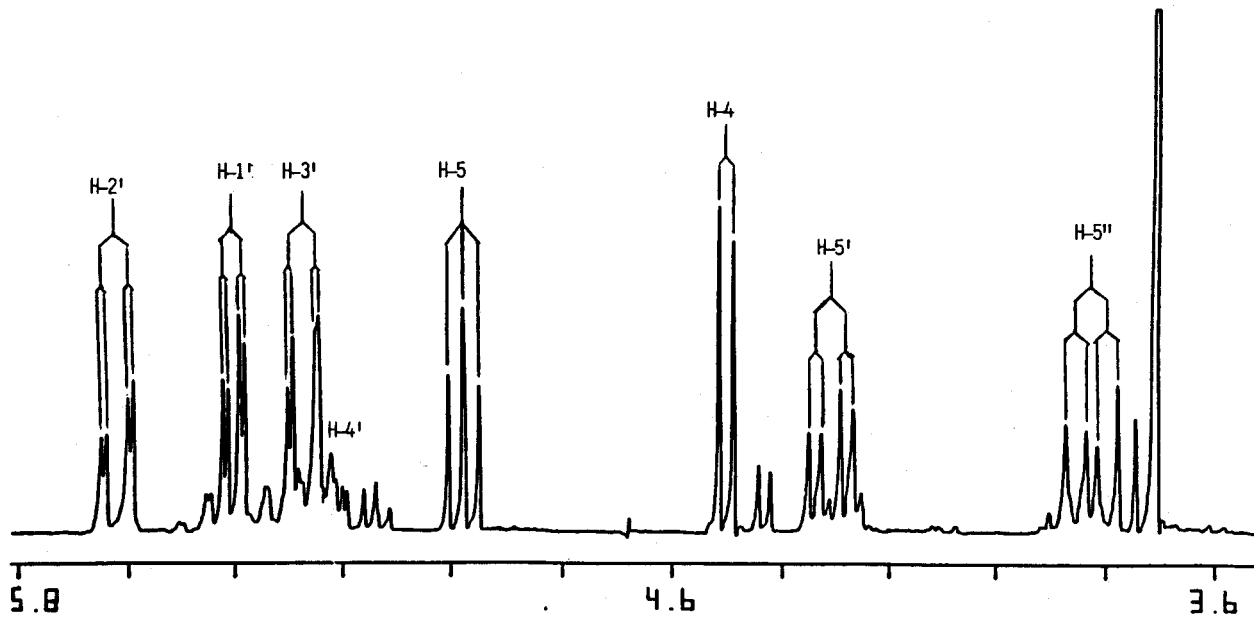
Esquema 13

Las constantes físicas y rendimientos de las sustancias obtenidas se recogen en la *Tabla 2*. La determinación de las estructuras de estos compuestos se ha hecho básicamente a partir de los datos espectroscópicos.

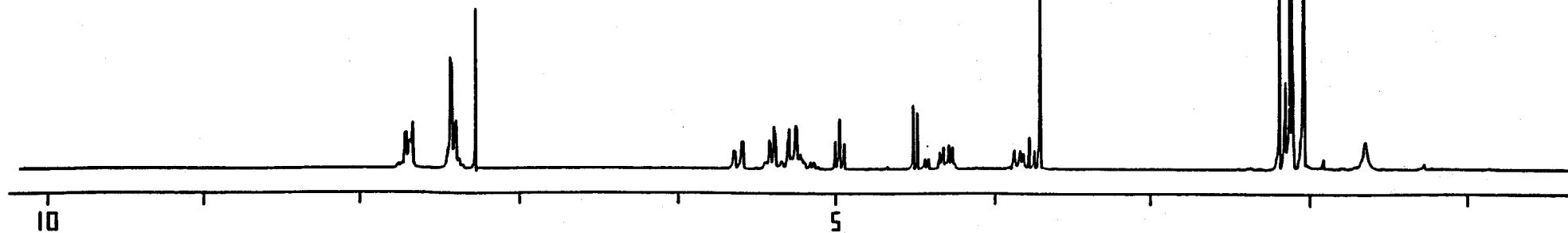
Los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C (*Tablas 4 a 6*) de los aductos que proceden de los ésteres insaturados **4** y **5** están de acuerdo con la formación de sólo uno de los dos regioisómeros esperados, las 2-isoxazolininas **19** y **20**. Así, los espectros de protones muestran las señales características de H-4 y H-5, doblete y triplete, respectivamente. En el aducto **19**, H-4 aparece a 4.50 ppm y H-5 a 4.98 ppm ($J_{4,5} = 5.6$ y $J_{5,1} = 5.8$ Hz), mientras que en **20**, H-4 aparece a 4.46 ppm y H-5 a 5.10 ppm ($J_{4,5} = 5.7$ y $J_{5,1} = 5.7$ Hz). Las señales de los grupos alcóxicarbonilos y fenilos aparecen a los valores de desplazamiento y con las multiplicidades esperadas. En los espectros de ^{13}C , el C-3 da una señal a 154 ppm que desaparece en el ensayo DEPT y los C-4 y C-5 aparecen a 55.5 ppm y 84.0 ppm, respectivamente.



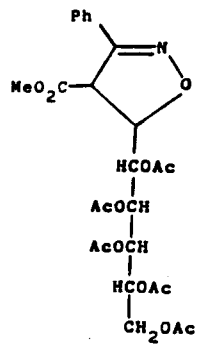
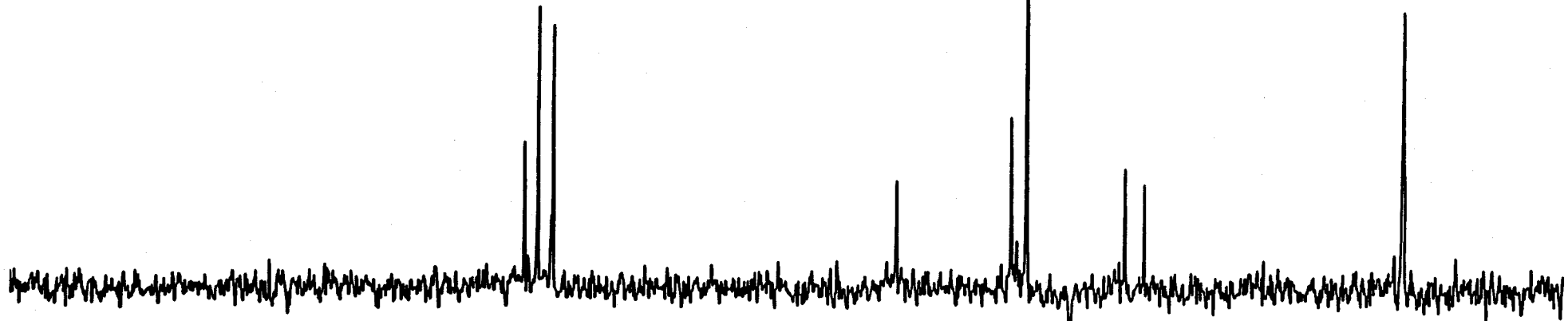
A



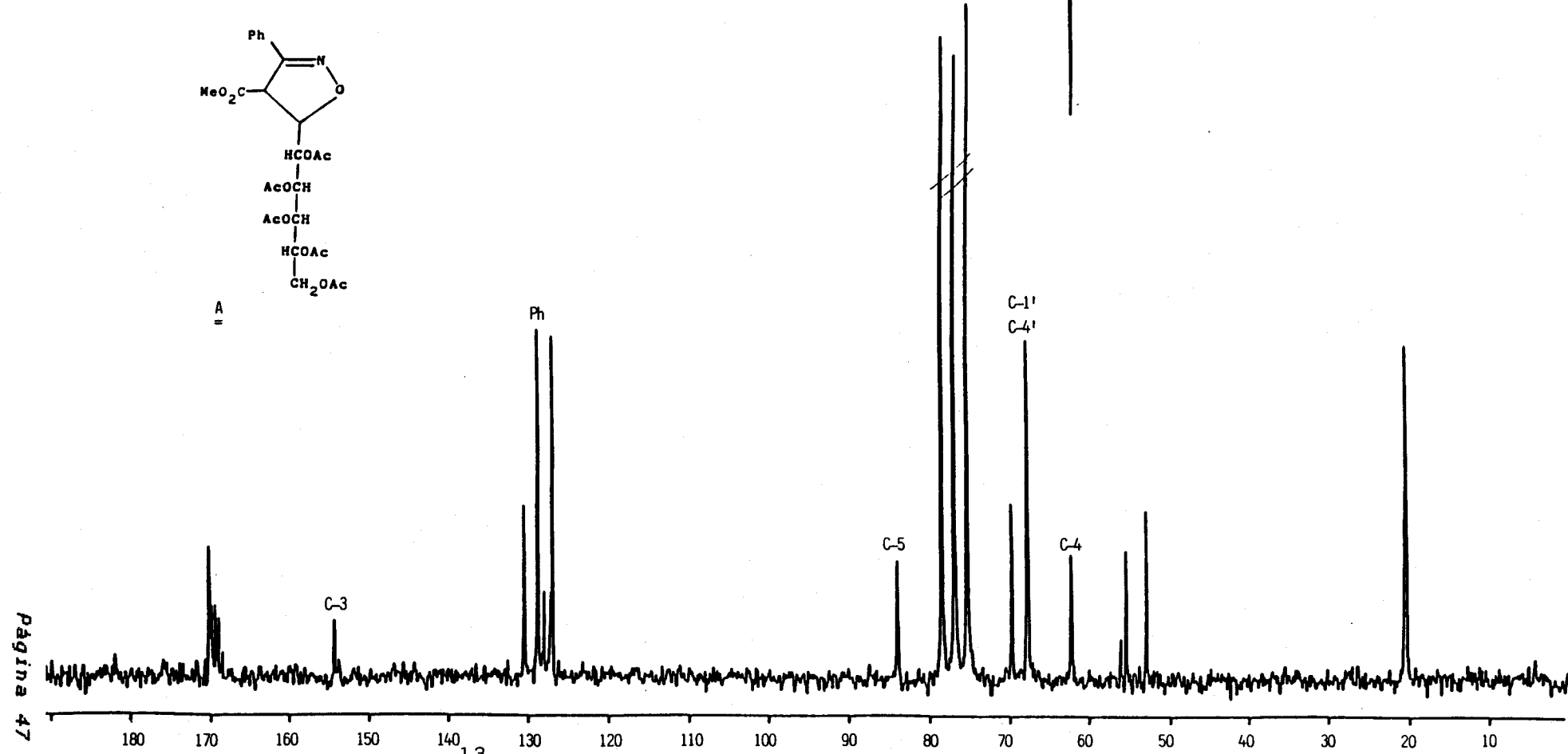
Página 46



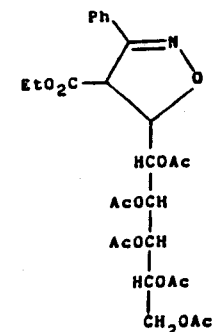
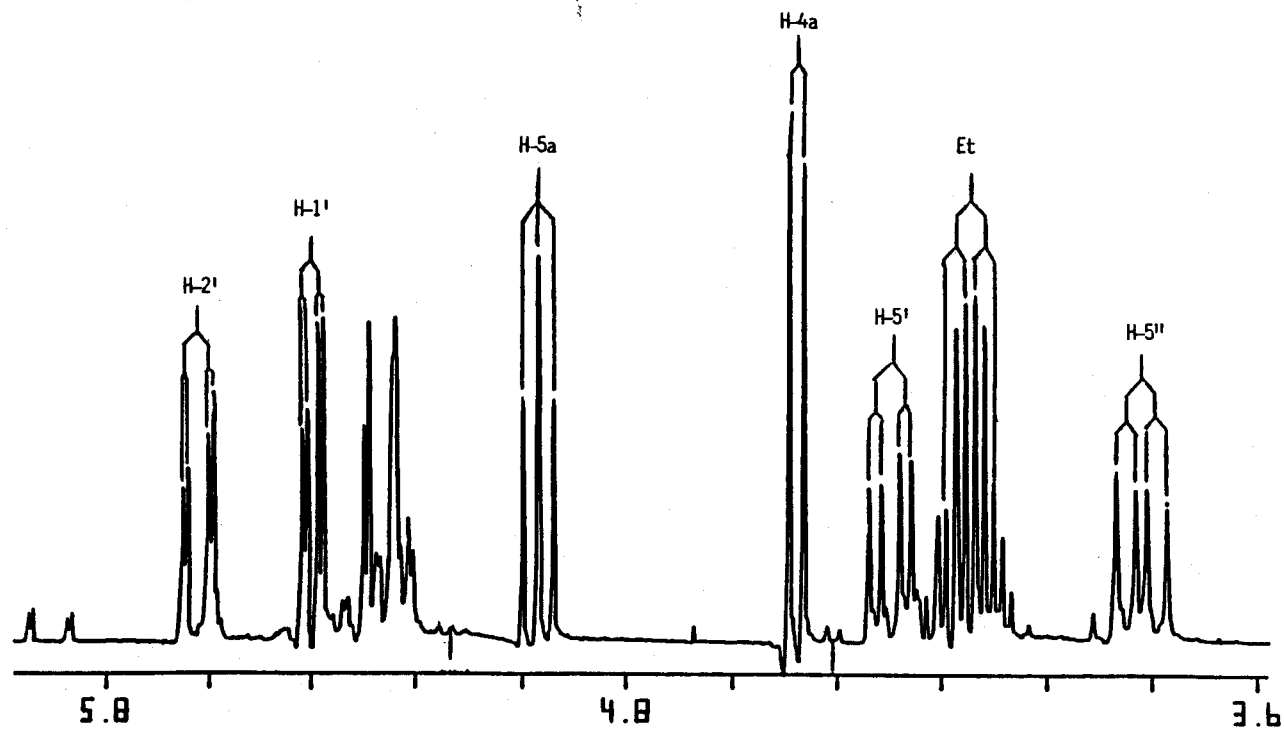
Espectro nº 13: Espectro de ¹H-RMN del compuesto 19 registrado en CDCl₃ a 200 MHz (Tablas 4 y 5).



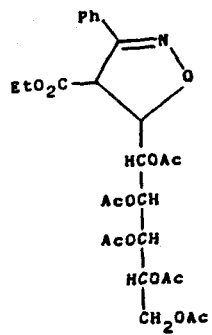
A =



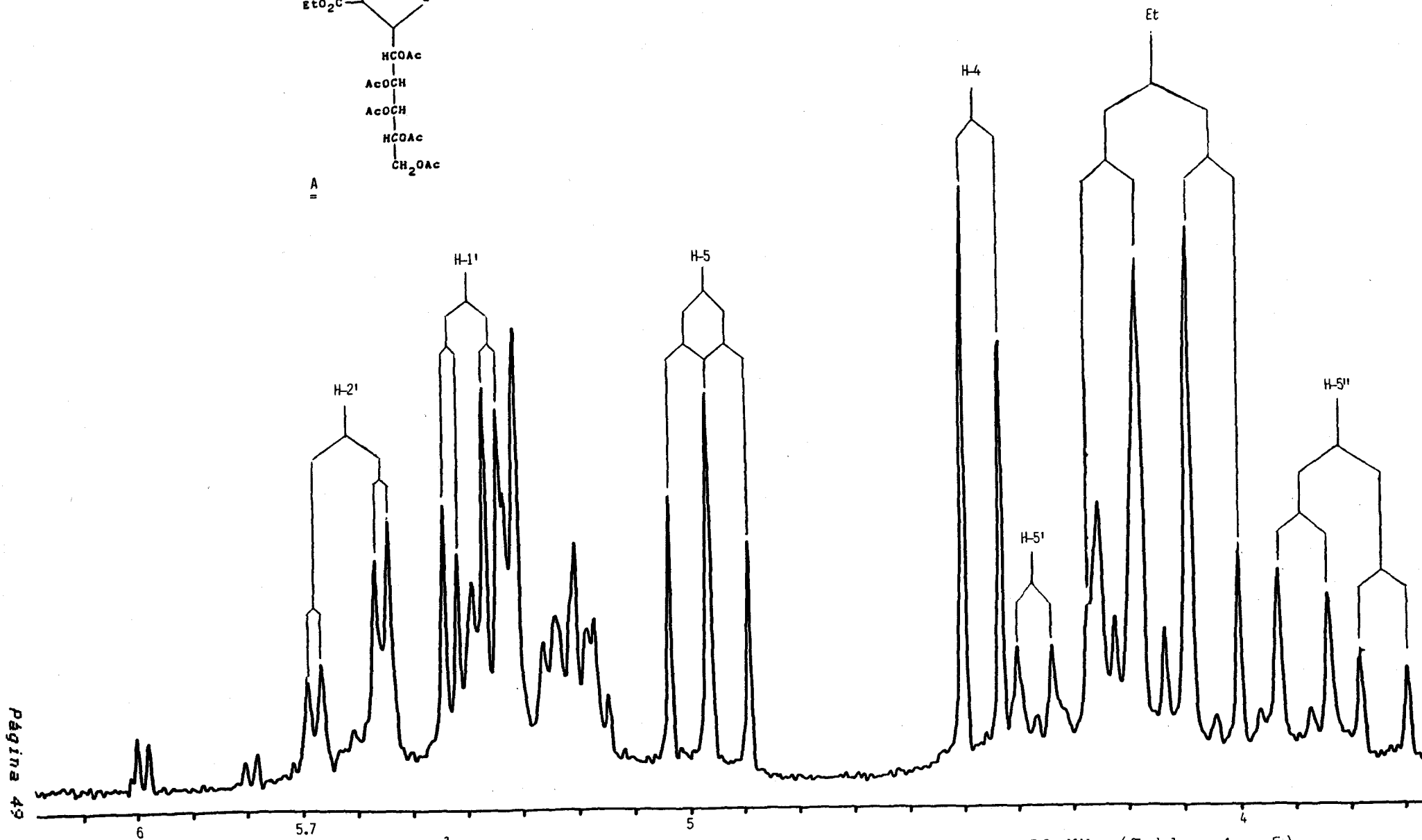
Espectro nº 14: Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 19 registrado en CDCl₃ a 80 MHz (Tabla 6).



A =

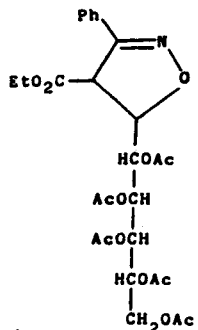
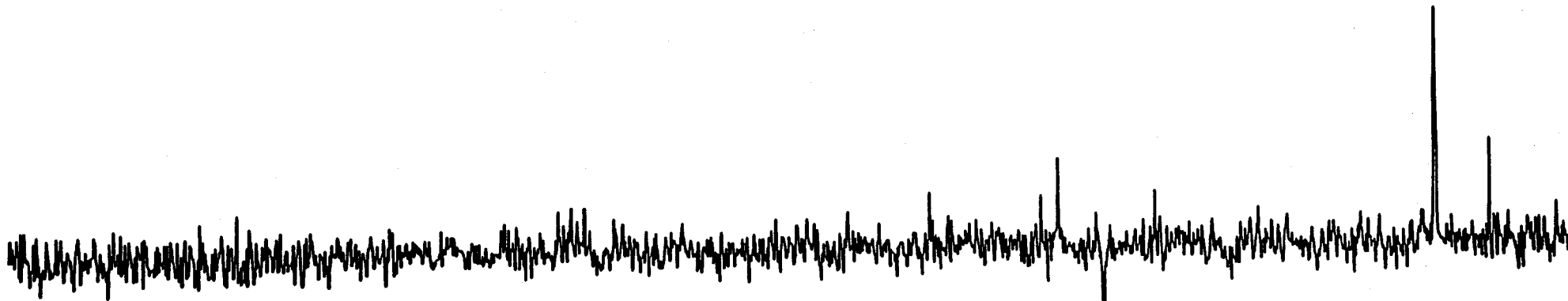


A =

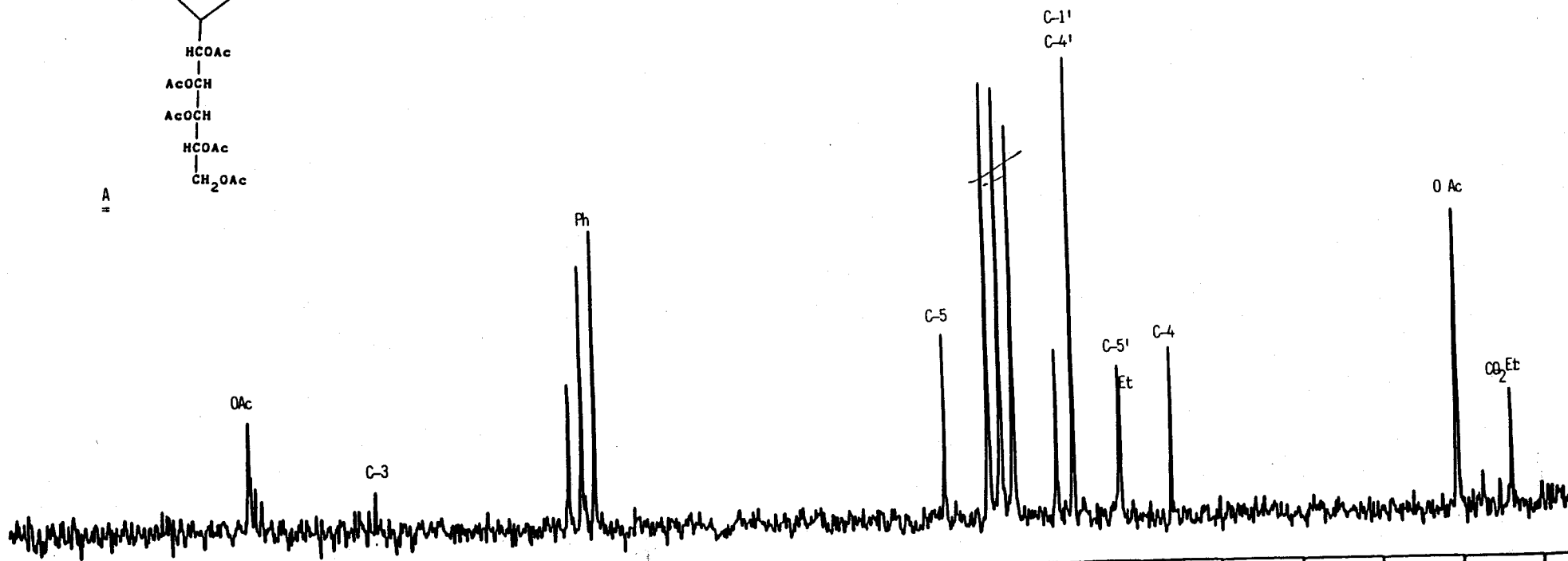


Página 49

Espectro nº 16: Espectro de ^1H -RMN del compuesto 20 registrado en CDCl_3 a 80 MHz (Tablas 4 y 5).

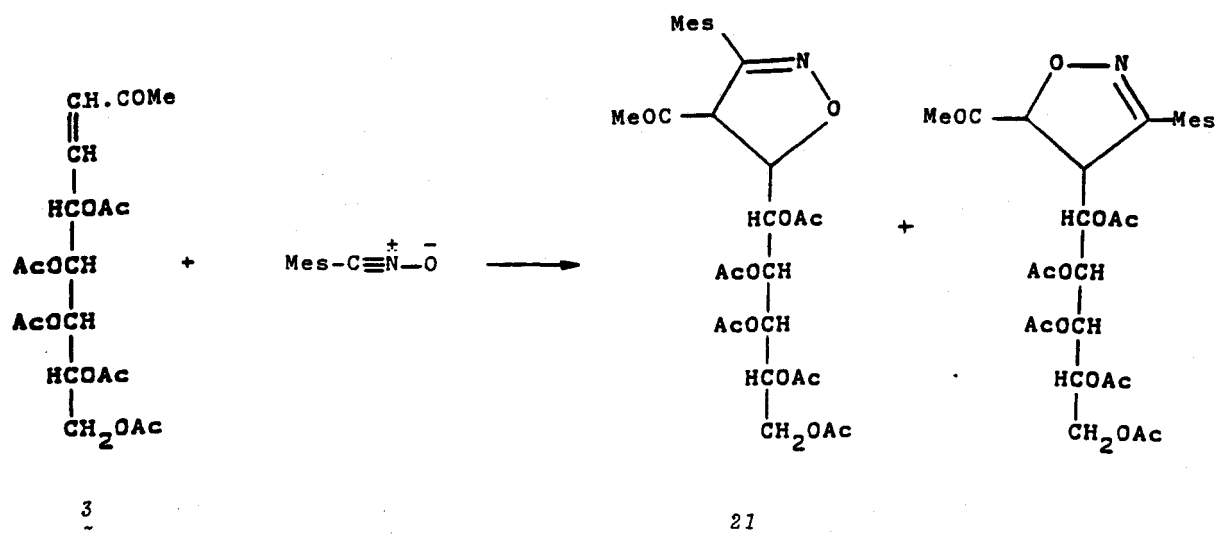


A =



II.3.2.3. Reacción de (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-D-galacto-non-3-enulosa (3) con óxido de mesitonitrilo. Síntesis de 3-mesitil-4-acetil-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (21).

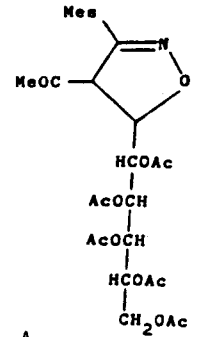
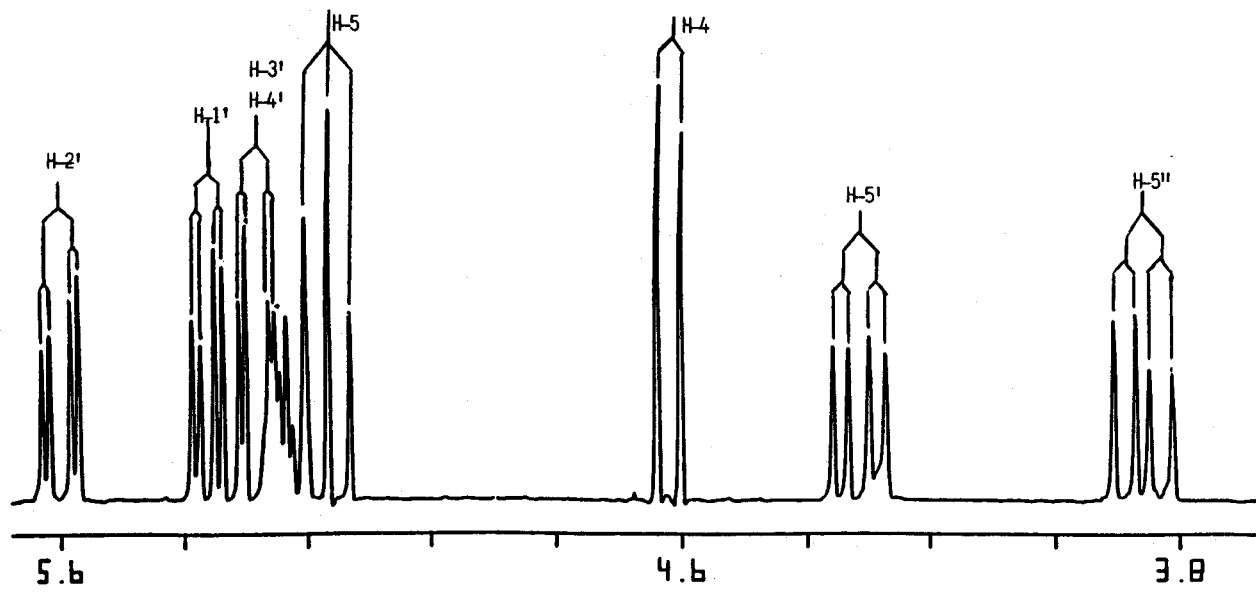
La cetona insaturada 3 también experimenta cicloadición con óxido de mesitonitrilo (Esquema 14), en diclorometano. La c.c.f. mostró la formación, entre otros, de un producto mayoritario después de agitar la mezcla de reacción durante 10 horas a temperatura ambiente. Al concentrar a presión reducida se obtiene un sólido cristalino con un rendimiento del 88 %.



Esquema 14

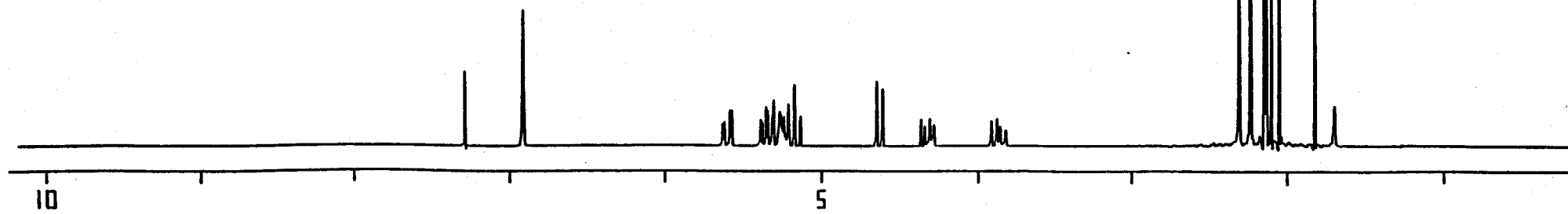
Los espectros de R.M.N. (Tablas 7 a 9) revelan que el producto así aislado corresponde al regioisómero 21. Los protones del grupo COMe aparecen a 2.30 ppm. El doblete a 4.62 ppm corresponde al H-4 y el triplete a 5.17 ppm al H-5, acoplado con H-4 y con el primer protón de la cadena de azúcar, H-1', con igual constante de acoplamiento (7.3 Hz). En el intervalo 6.91-7.28 ppm aparecen señales, con intensidad 2H, asignables al anillo bencénico tetrasustituido.

En el espectro de ^{13}C aparece la señal esperada para el C-3 a 153.0 ppm, que desaparece en experiencia DEPT. Los singuletes a 66.2 y 80.6 ppm, de fases positivas en el DEPT, se asignan a los carbonos C-4 y C-5, respectivamente. El COMe aparece a 199.7 ppm.

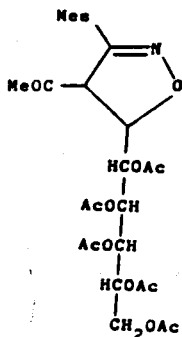


A =

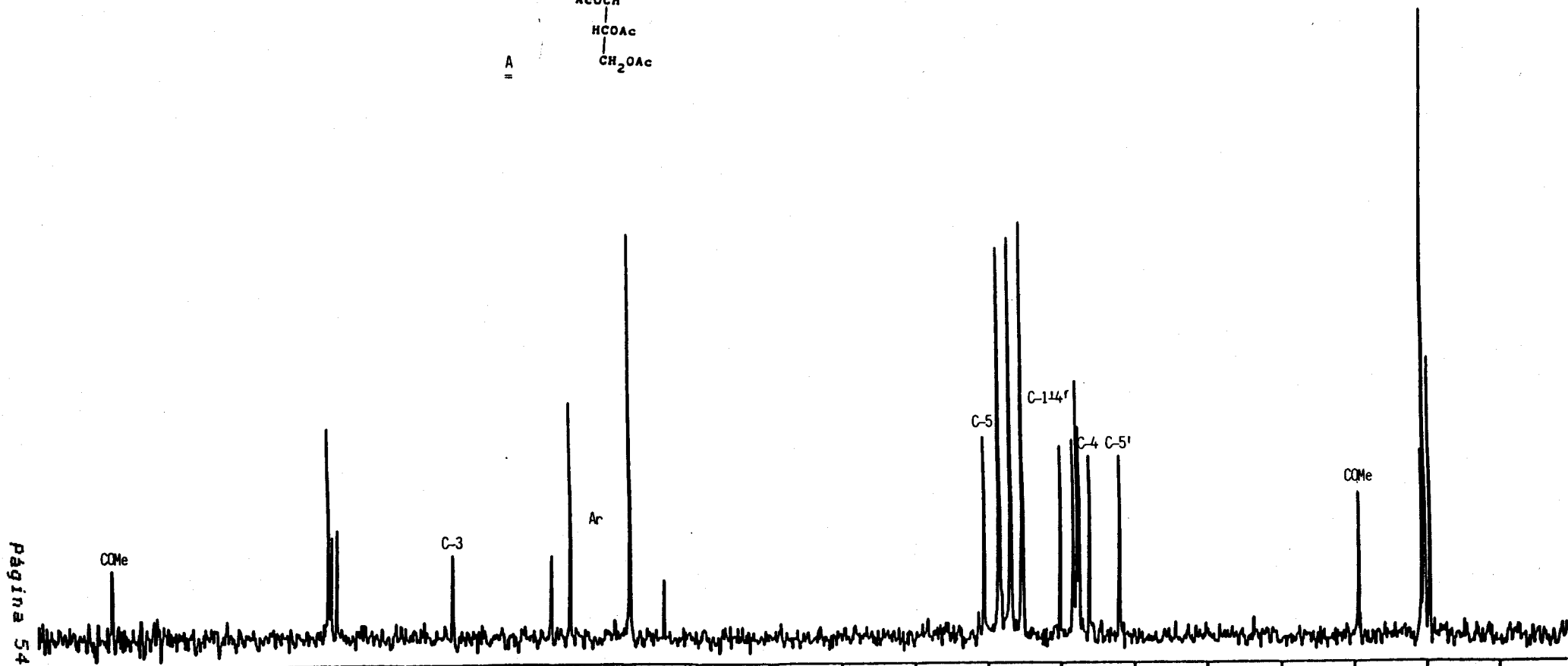
Página 53



Espectro nº 18: Espectro de ¹H-RMN del compuesto 21 registrado en CDCl₃ a 200 MHz (Tablas 7 y 8)



A =

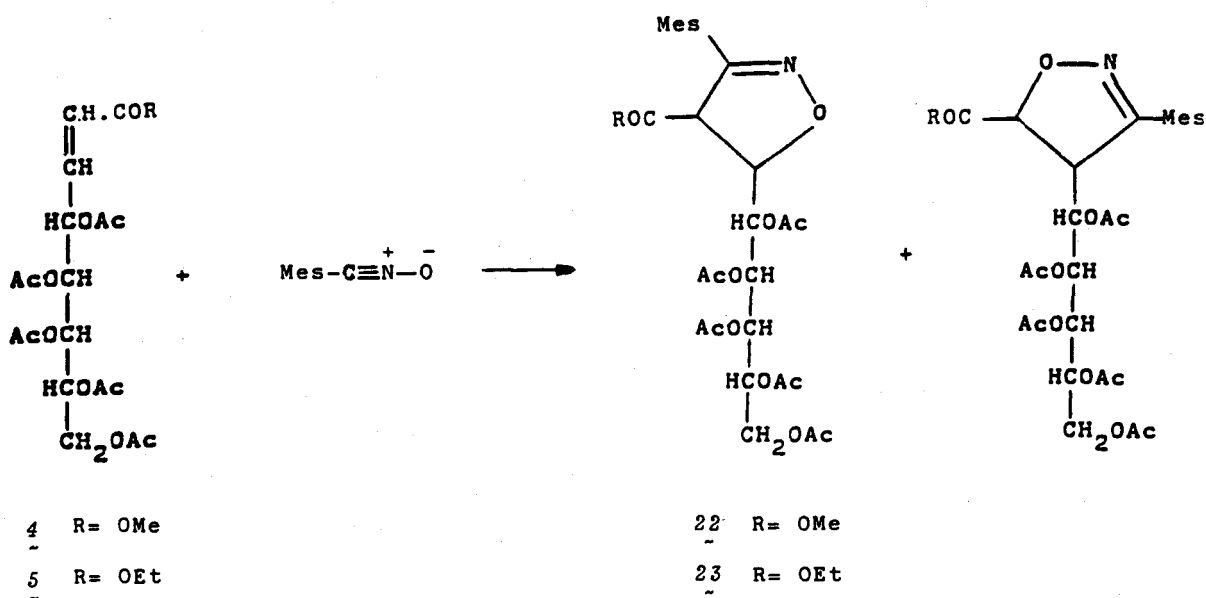


Página 54

Espectro nº 19: Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 21 registrado en CDCl₂ a 80 MHz (Tabla 9).

II.3.2.4. Reacción de (*E*)-4,5,6,7,8-penta-0-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de metilo (4) y (*E*)-4,5,6,7,8-penta-0-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de etilo (5) con óxido de mesitonitrilo. Síntesis de 3-mesitil-4-acil-5 (D-galacto-penta-0-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolininas (22) y (23).

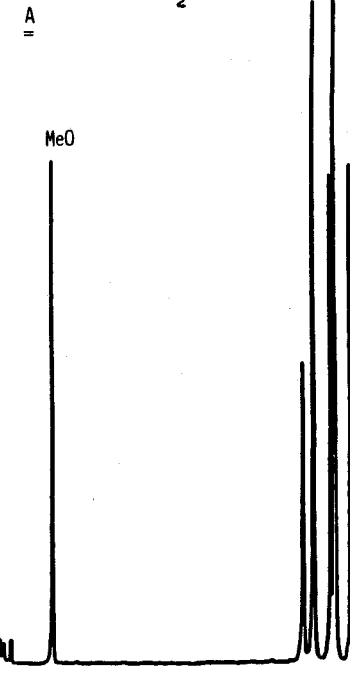
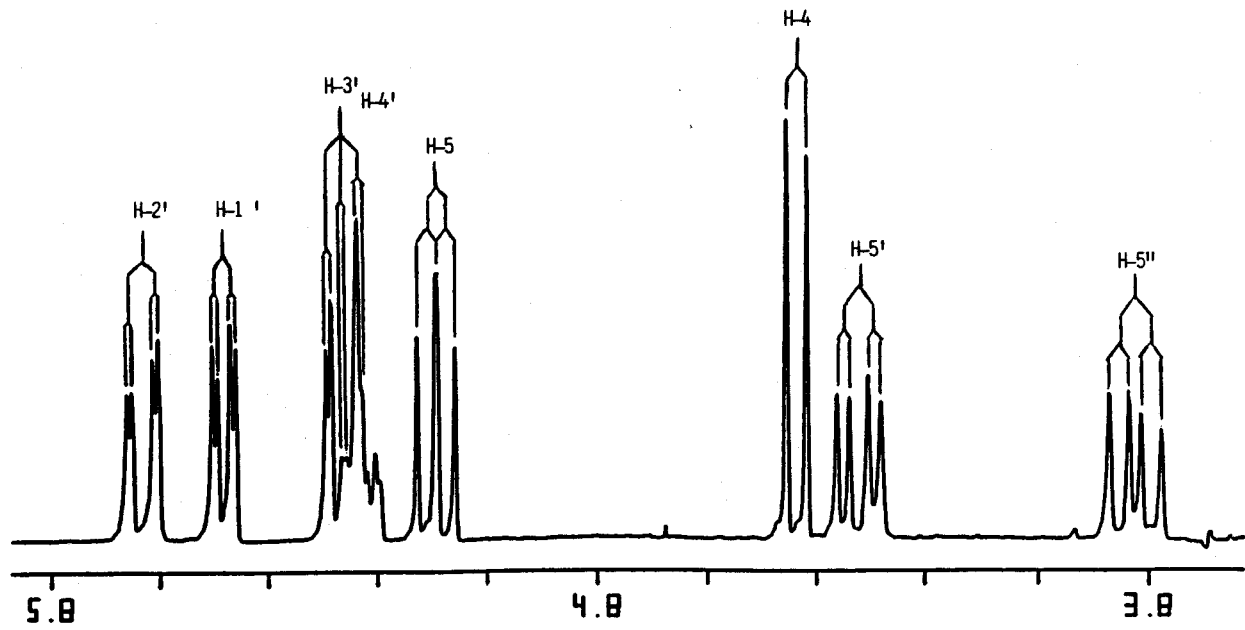
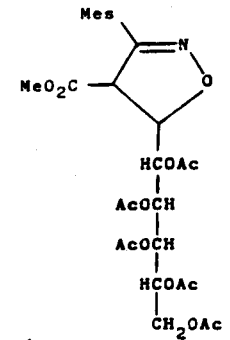
Las cicloadiciones de óxido de mesitonitrilo a los ésteres insaturados 4 y 5 (Esquema 15) se realizan en las mismas condiciones que las descritas para la cetona 3 (apartado II.3.2.3.).



Esquema 15

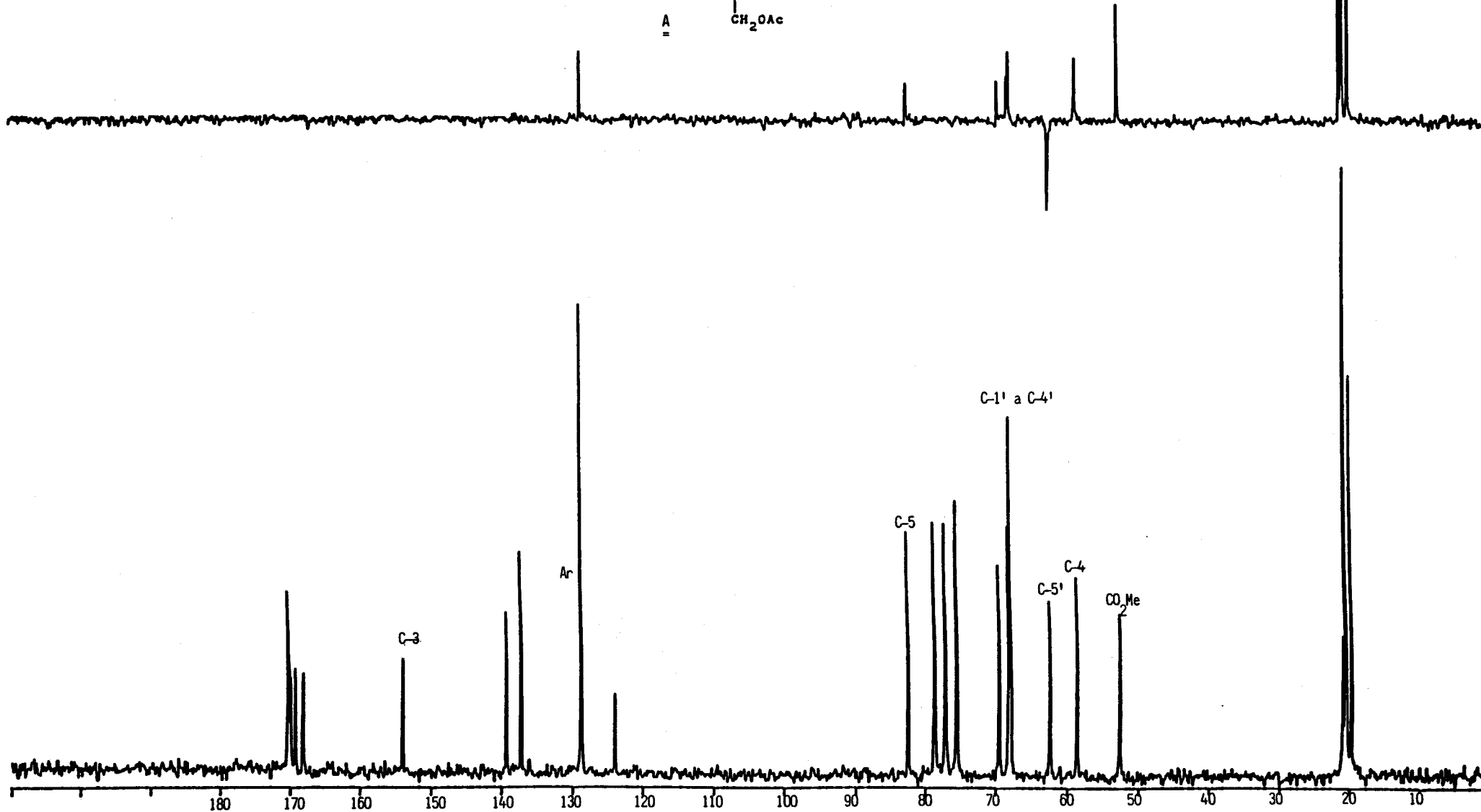
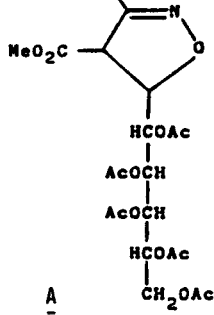
El estudio cromatográfico de las reacciones puso de manifiesto la formación, en ambos casos, de un producto mayoritario que se aisla cristalino al evaporar el disolvente. Las constantes físicas y rendimientos de las sustancias obtenidas se recogen en la *Tabla 2*. Las estructuras de las nuevas sustancias se asignan a partir de sus propiedades espectroscópicas, que se discuten a continuación.

Los espectros de I.R. (*Tabla 3*) muestran bandas asignables a los grupos funcionales existentes en las estructuras. Los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C (*Tablas 7 a 9*) permiten establecer la estructura del compuesto aislado, la cual se corresponde, en ambos casos, con la de 2-isoxazolina (**22**, **23**). El doblete producido por H-4 a 4.44 ppm (para el compuesto **22**) y a 4.48 ppm (para el **23**); el doblete de H-5, a 5.09 ppm ($J_{4,5} = 7.1$ y $J_{5,1} = 6.5$ Hz) en el caso del aducto **22**, y a 4.97 ppm ($J_{4,5} = 6.3$ y $J_{5,1} = 7.1$ Hz) para el **23**; la señal de C-3 a 153.8 ppm (para **22**) y 154.0 ppm (para **23**), que desaparece en el DEPT, así como la de C-4 (~ 58.5 ppm) y C-5 (~ 82.4 ppm) confirman las estructuras propuestas.

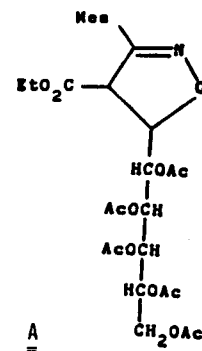
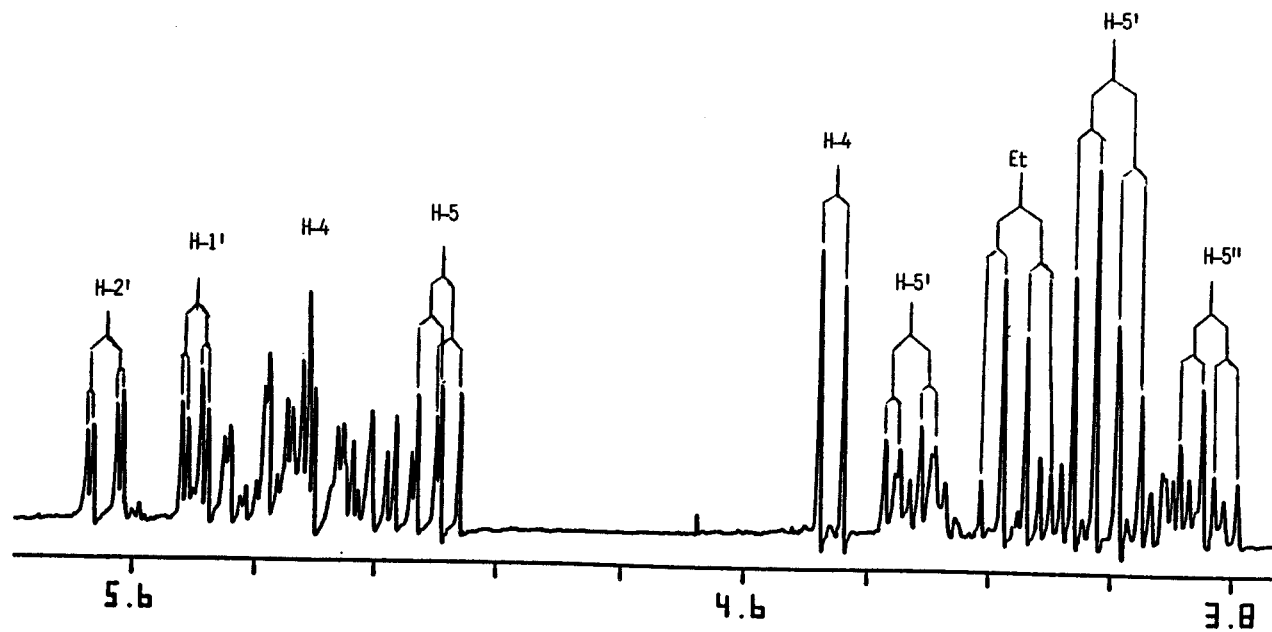


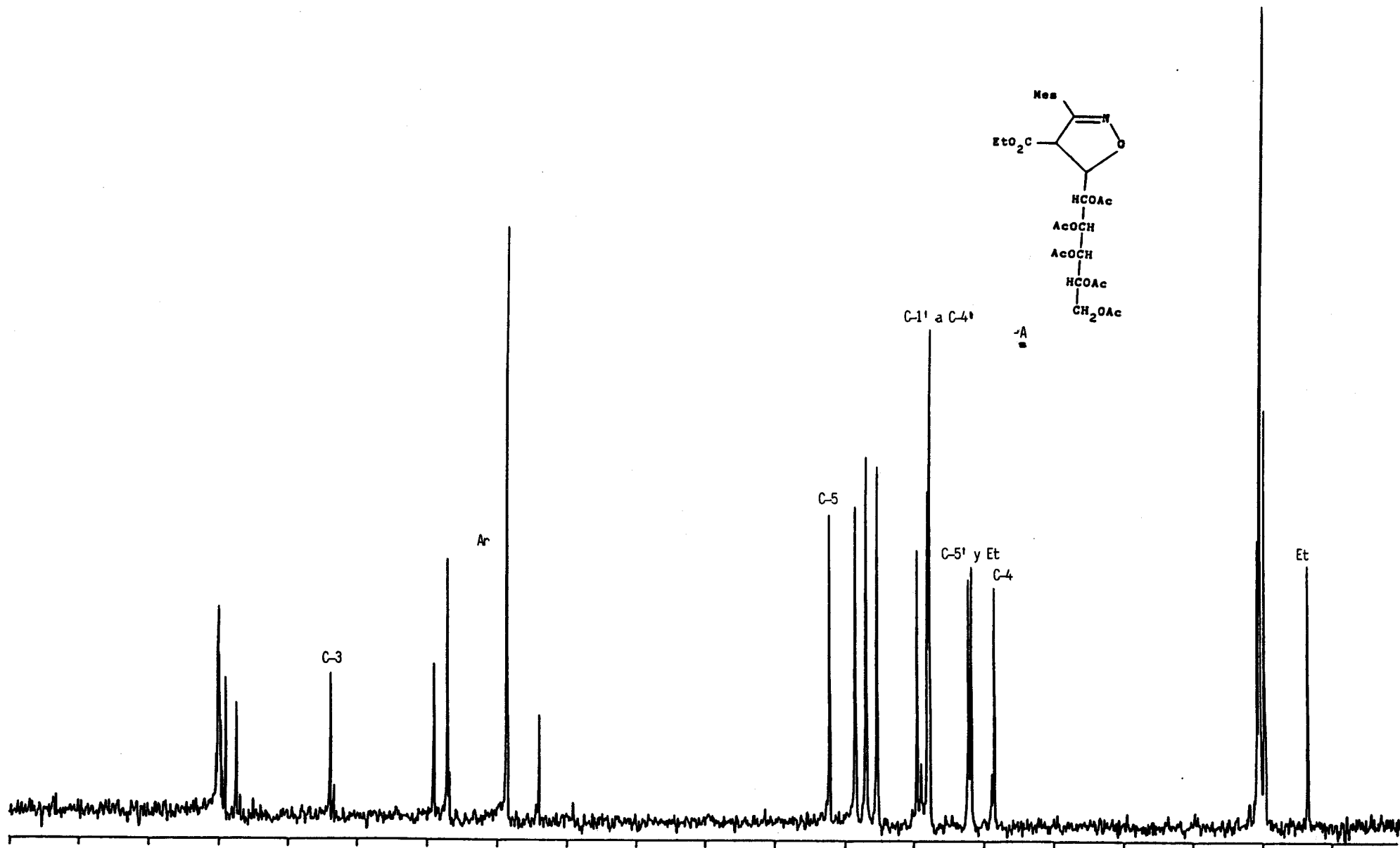
Página 57

Espectro nº 20: Espectro de ¹H-RMN del compuesto 22 registrado en CDCl₃ a 200 MHz (Tablas 7 y 8).



Espectro nº 21: Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 22 registrado en CDCl_3 a 80 MHz (Tabla 9).





Espectro nº 23: Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 23 registrado en CDCl_3 a 80 MHz (Tabla 9).

II.4. Regioselectividad de las cicloadiciones 1,3-dipolares estudiadas.

La regioselectividad es un caso de competencia entre dos modos diferentes de unión de reactivos asimétricos. El problema de la regioselectividad ha sido objeto de numerosos estudios y, en general, se ha racionalizado de acuerdo con la teoría perturbacional. En la *fig. 1* aparecen los valores de las energías para los orbitales fronteras de una serie de óxidos de nitrilo y dipolarófilos con sustituyentes donadores ($D:OR$, $NR_2...$), alquilo (R), conjugado ($C:Ph$, $C=C$) o atractores de electrones ($W: NO_2$, CO_2R , $COR...$). Los sustituyentes donadores aumentan las energías de los orbitales moleculares frontera, mientras que los aceptores las disminuyen.

La primera cosa en que debemos fijarnos al estudiar la regioselectividad de una determinada reacción de cicloadición 1,3-dipolar es en la diferencia de energía existente entre el HOMO (orbital molecular ocupado más elevado) del dipolo y el LUMO (orbital molecular vacío más bajo) del dipolarófilo o entre el LUMO del dipolo y el HOMO del dipolarófilo. Si la primera diferencia es menor que la segunda, que será lo que ocurrirá con dipolarófilos deficientes de electrones, la reacción se denominará dipolo-HO-controlada; si la menor diferencia es la segunda, como es común en dipolarófilos ricos en electrones, la reacción se denominará dipolo-LU-controlada (*Esquema 16*). Volviendo a la *fig. 1*, podemos ver que la diferencia de energía más pequeña, de todas las posibles interacciones entre orbitales frontera, corresponde a la

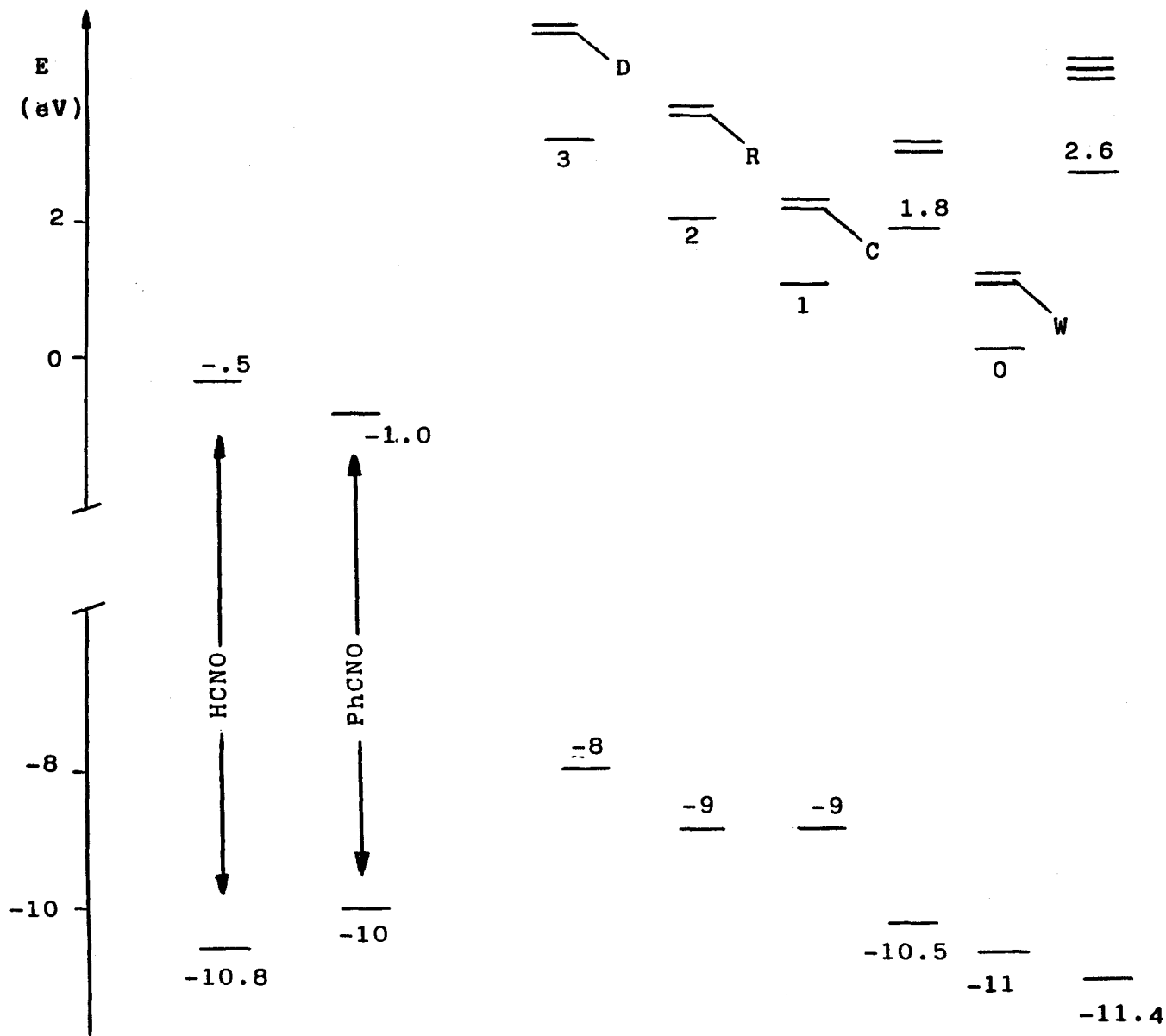
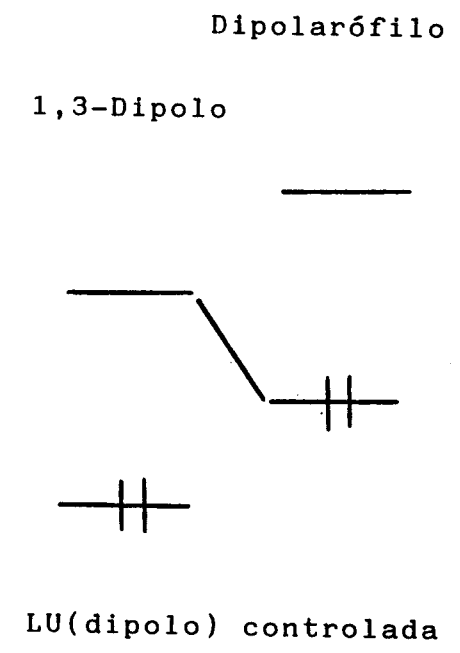
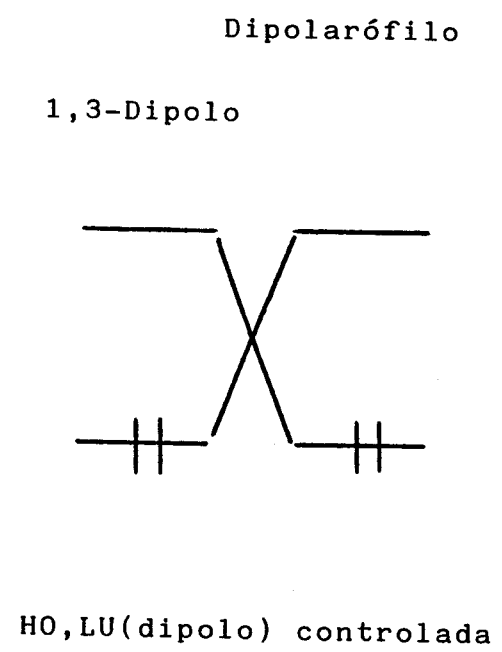
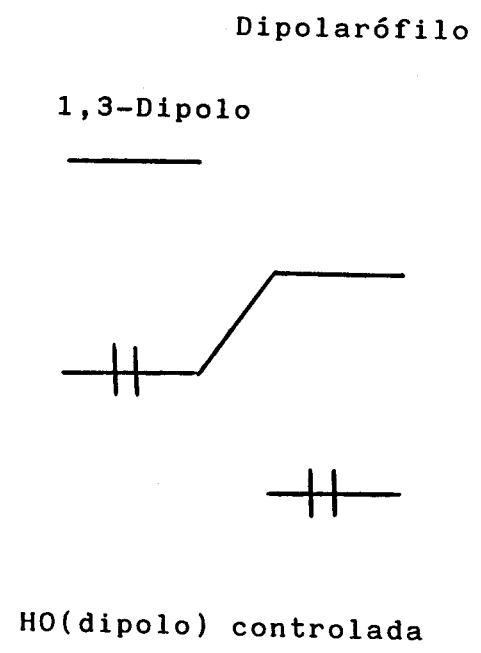


Figura 1



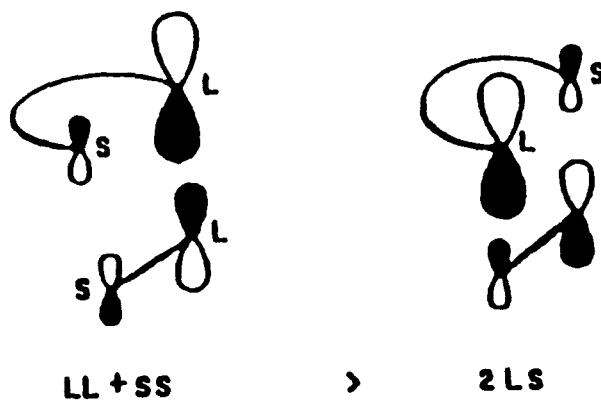
Esquema 16

reacción del dipolo que estamos considerando (óxido de benzonitrilo) con una olefina D-sustituida; en este caso la $E_{\text{LUMO (dipolo)}} - E_{\text{HOMO (dipolarófilo)}} = 7$ e.V. Las reacciones del óxido de benzonitrilo con olefinas ricas en electrones son, por lo tanto, las que transcurren más rápidamente y las más frecuentes. El efecto de los sustituyentes sobre el dipolo se puede predecir de forma similar. Así, sustituyentes donadores (aceptores) aumentan el control HOMO (LUMO), con relación a los dipolos no sustituidos.

Una vez fijada qué interacción es la de importancia primaria, debemos dirigir nuestra atención sobre los coeficientes de los orbitales relevantes. Así, por ejemplo, si la reacción es dipolo-LU-controlada, debemos tener en cuenta los coeficientes del LUMO del dipolo y del HOMO del dipolarófilo. Los efectos de los sustituyentes sobre las formas de los orbitales frontera de dipolarófilos etilénicos han sido explicados por Houk^{a,b} y aparecen en la *fig. 2*. Las magnitudes de los coeficientes se indican como grandes (l), mediana (m) y pequeña (s).

De acuerdo con el principio de máxima solapación (grande-grande/pequeña-pequeña) se puede predecir el isómero preferente ya que la interacción más favorable será aquella en la que los extremos de los reactivos con mayores coeficientes interaccionen entre sí, al mismo tiempo que interaccionan los extremos de menor coeficiente.

En las cicloadiciones de óxidos de nitrilo a alquenos monosustituidos y alquinos se observa un comportamiento casi unidireccional conduciendo a heterociclos 5-sustituidos (*Esquema 17*). Esto prueba el efecto regioselectivo de la interacción LUMO(dipolo)-HOMO(dipolarófilo). Los HOMO del



Representación del solapamiento del HOMO de un dipolo asimétrico con el LUMO de un dipolarófilo asimétrico, en las dos orientaciones posibles.

dipolarófilo tienen los coeficientes mayores en el carbono β con cualquier tipo de sustituyentes y el carbono nitrilico es el que posee el coeficiente más grande en el LUMO del dipolo²³. Así, la unión del extremo no sustituido del dipolarófilo con el carbono del dipolo, donde están localizados los coeficientes HOMO y LUMO más grandes, respectivamente, favorece siempre la formación del regioisómero 5-sustituido.

En los casos estudiados en la presente Tesis de Licenciatura se utilizan como dipolarófilos olefinas 1,2-disustituidas, siendo ambos sustituyentes atractores de electrones, lo que contribuirá a igualar los coeficientes de los carbonos α y β de los orbitales HOMO y LUMO haciéndolos más simétricos. Este hecho hará que el factor orbitalico sea menos determinante de la regioselectividad de estas reacciones. En todo caso, la regioselectividad podría venir gobernada por el solapamiento del orbital LUMO del dipolarófilo, que es el que presenta los coeficientes más dispares, con el HOMO del dipolo. Es decir, la interacción del carbono β de la olefina con el oxígeno del dipolo y del carbono α de la olefina con el carbono del dipolo será la orientación preferente de estas reacciones.

Por otra parte, según Huisgen²⁴ la orientación de estas reacciones es debida tanto a efectos electrónicos como a efectos estéricos, pudiendo éstos últimos llegar a ser dominantes, ya que en numerosos casos es posible predecir la orientación correcta considerando sólo los efectos estéricos. En nuestro caso, los efectos estéricos también apuntan a la obtención preferente de los heterociclos 4-sustituidos, en los que el voluminoso grupo arilo procedente del dipolo estaría lo más alejado posible de la voluminosa cadena de azúcar del

dipolarófilo en el estado de transición.

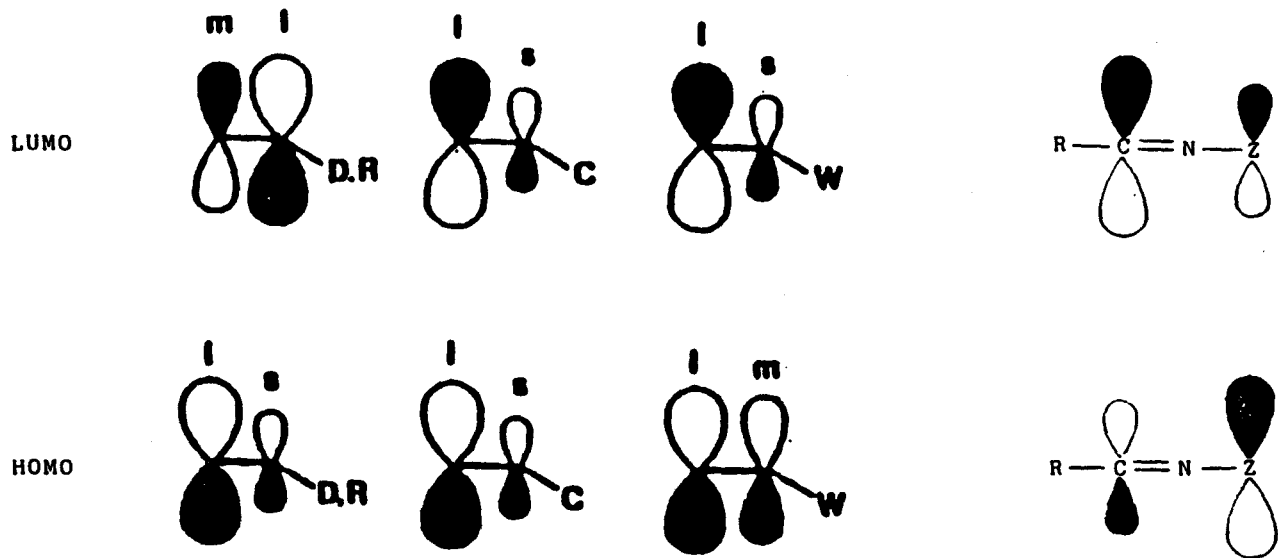
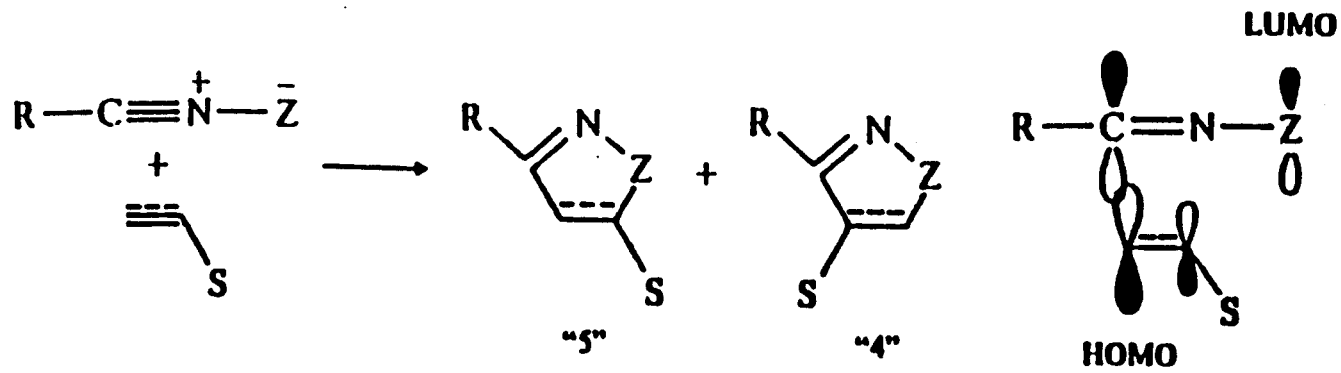


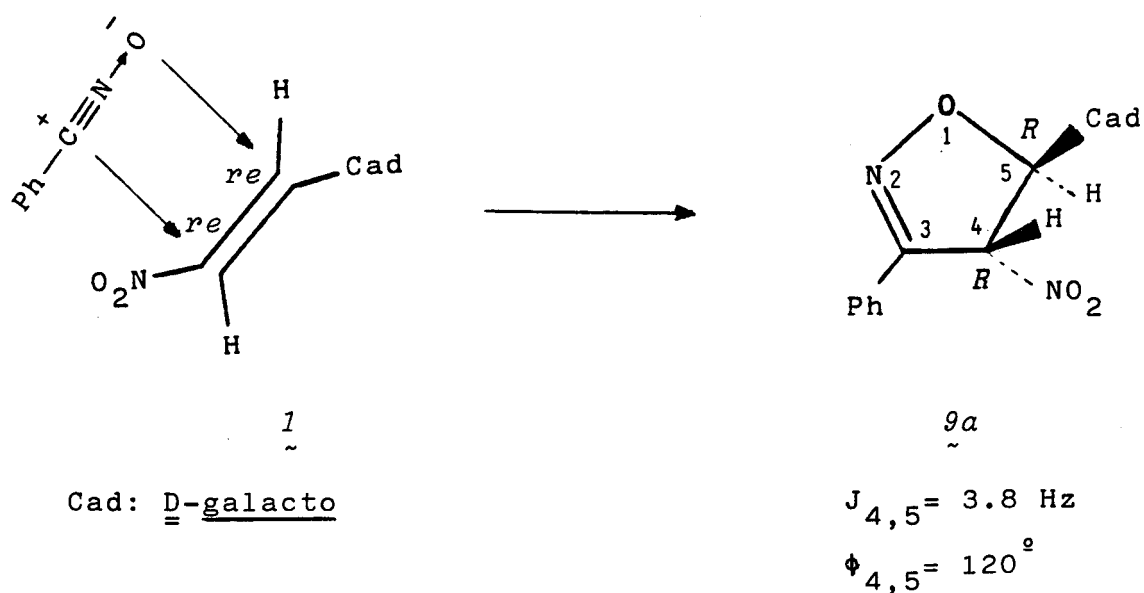
Figura 2



Esquema 17

11.5. Estereoselectividad en las cicloadiciones 1,3-dipolares estudiadas.

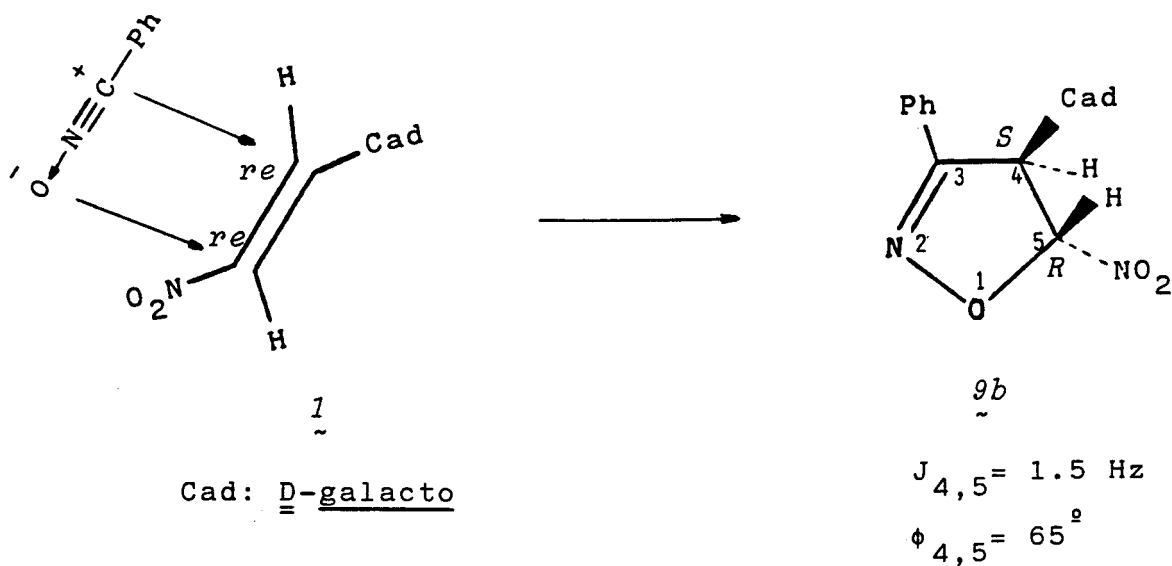
En la reacción de cicloadición de óxido de benzonitrilo a la nitroolefina **1** en diclorometano a temperatura ambiente se obtuvo como producto principal (70%) el compuesto **9a** como un solo estereoisómero. Si la adición se produce por la cara menos impedida¹ (re-re) de la nitroolefina, como se indica en el Esquema 18, la estereoquímica del producto debe ser 4R, 5R.



Esquema 18

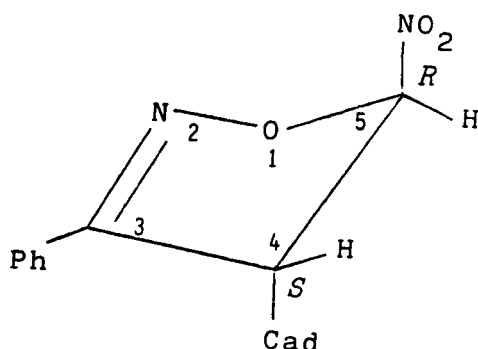
Por otra parte, el valor observado para $J_{4,5}$ (3.8 Hz) indica, de acuerdo con la ecuación de Altona²⁴, un ángulo diedro $\phi_{4,5} = 120^\circ$, lo que quiere decir que el anillo de isoxazolina es aproximadamente planar.

En esta reacción se obtuvo también como producto secundario el regioisómero **9b** como un solo estereoisómero. Por las razones apuntadas anteriormente, y de acuerdo con el Esquema 19, le asignamos la configuración 4S, 5R.

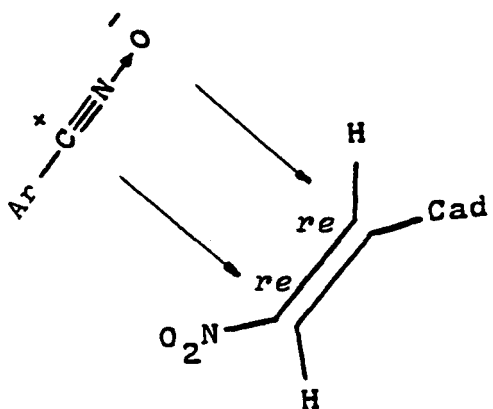


Esquema 19

El ángulo diedro $\phi_{4,5}$ deducido a partir de la constante de acoplamiento $J_{4,5}$ es de 65° , lo que indica una conformación preferente sE , ligeramente aplanada.



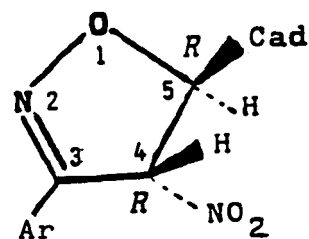
La reacción de la misma nitroolefina con óxido de mesitonitrilo conduce a un único producto (11), que por analogía con lo observado en el compuesto 9a debe poseer la configuración (4R, 5R) en los carbonos procedentes de la nitroolefina (Esquema 20).



I

Cad: D-galacto

Ar: 2,4,6-Me₃C₆H₂



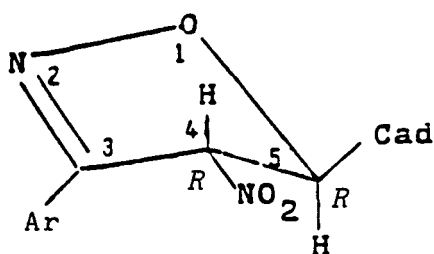
II

$J_{4,5} = 5.1 \text{ Hz}$

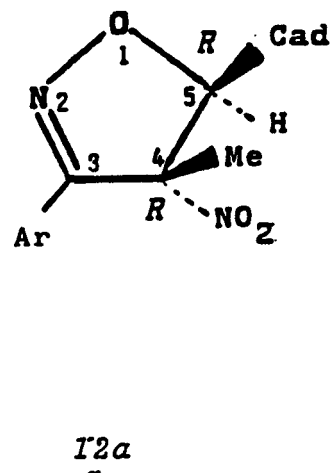
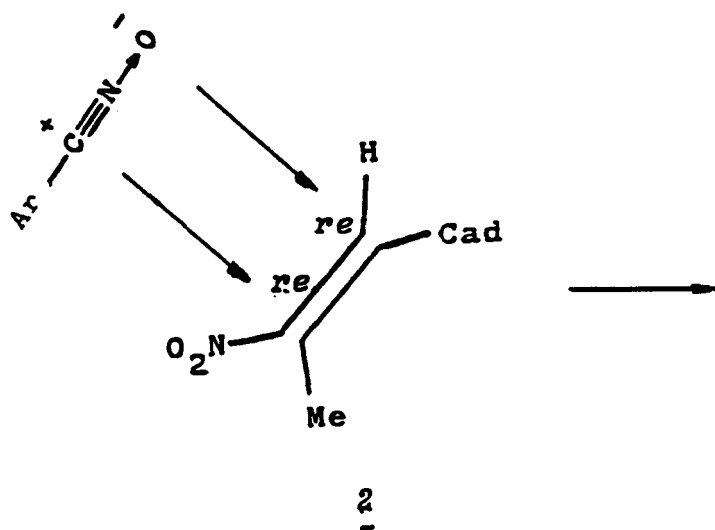
$\phi_{4,5} = 138^\circ$

Esquema 20

La constante de acoplamiento $J_{4,5}$ (5.1 Hz) indica²⁴ un ángulo diedro $\phi_{4,5} = 138^\circ$ concordante con un conformación preferente E_s , ligeramente aplanada.

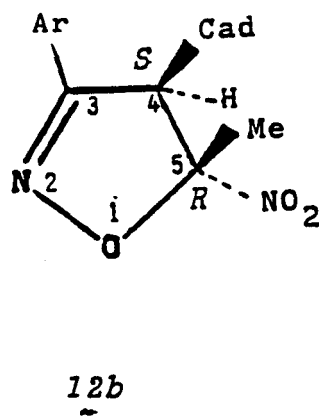
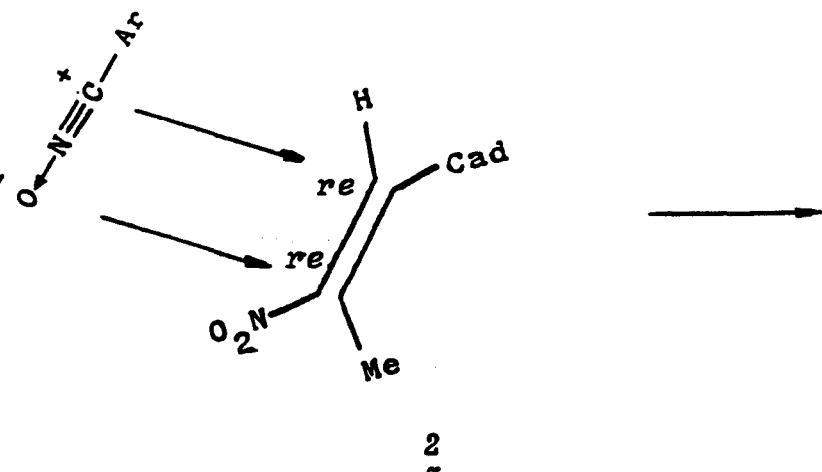


La reacción de cicloadición de óxido de mesitonitrilo a la metilnitroolefina 2 condujo a la mezcla de los regioisómeros 12a y 12b. Como en el caso de la nitroolefina 1, la adición debe ocurrir por la cara menos impedida¹, re-re, lo que controla la estereoquímica de C-4 y C-5 (Esquema 21). Así, el producto mayoritario (12a) debe poseer la configuración (4R, 5R) y el minoritario (12b) la (4S, 5R).



Cad: D-galacto

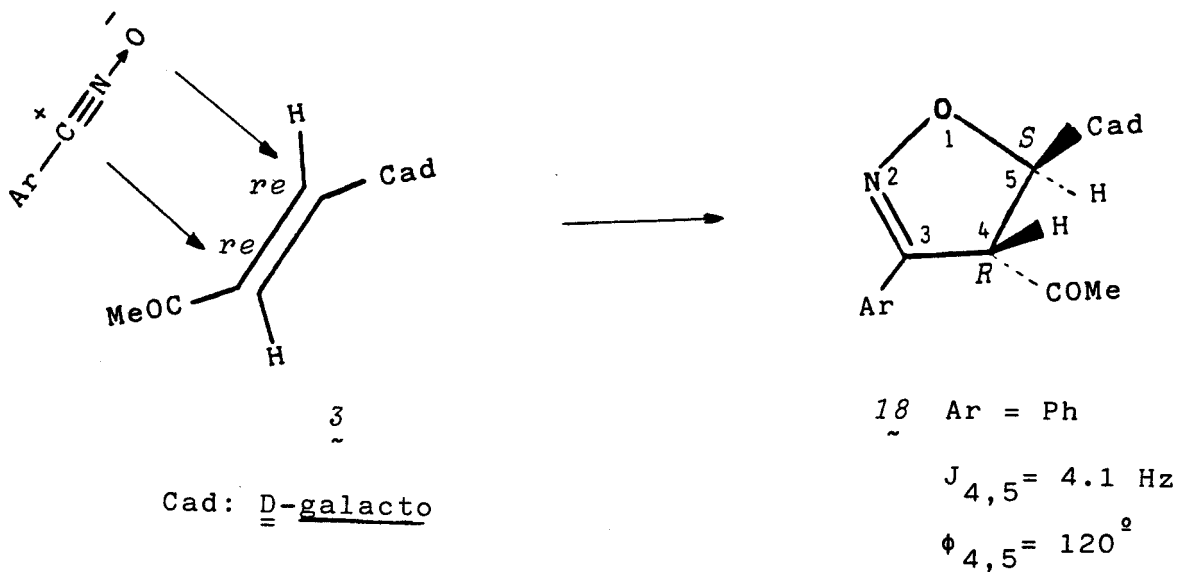
Ar: 2,4,6-Me₃C₆H₂



Cad: D-galacto

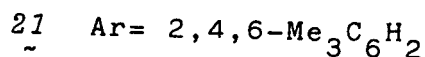
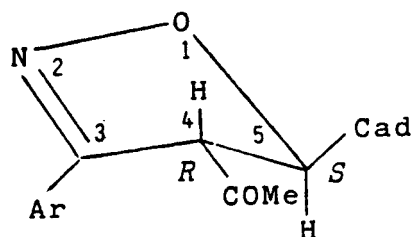
Ar: 2,4,6-Me₃C₆H₂

En las reacciones de cetona insaturada **3** con los óxidos de nitrilo que estamos considerando se obtuvieron exclusivamente las 2-isoxazolininas **18** y **21** con rendimientos del 64 y 88%, respectivamente. La adición¹ a esta olefina debe ocurrir por la cara menos impedida, re-re, conduciendo al diastereómero (4R, 5S) (Esquema 22). En el caso del compuesto **18** el valor observado para la constante de acoplamiento $J_{4,5}$ (4.1 Hz) indica²⁴ un ángulo diedro $\phi_{4,5} = 120^\circ$, que corresponde a una conformación para el anillo de isoxazolina aproximadamente plana.



Esquema 22

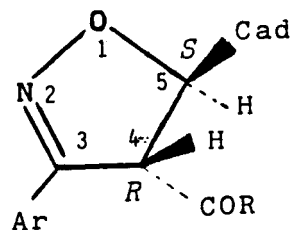
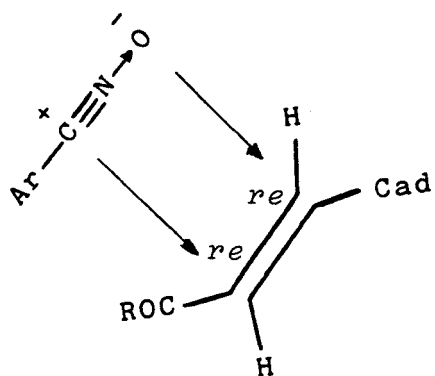
Para el compuesto 21, el valor de $J_{4,5}$ (7.3 Hz) corresponde a un ángulo diedro de 145° , lo que indica una conformación preferente E_s aplanada



$$J_{4,5} = 7.3 \text{ Hz}$$

$$\phi_{4,5} = 145^\circ$$

El comportamiento de los esteres insaturados 4 y 5 con los oxidos de nitrilo es totalmente análogo al de la olefina 3. En todos los casos se obtuvo un solo regioisómero al que, por las razones ya apuntadas, y de acuerdo con el Esquema 23 le asignamos la configuración (4R, 5S).



4 R = OMe

5 R = OEt

Cad: D-galacto

19 Ar= Ph , R= OMe

20 Ar= Ph , R= OEt

22 Ar= 2,4,6-Me₃C₆H₂ , R= OMe

23 Ar= 2,4,6-Me₃C₆H₂ , R= OEt

Esquema 23

Del valor de la constante de acoplamiento $J_{4,5}$ y del correspondiente ángulo diedro (Tabla 10) se deduce que la conformación preferente para estas sustancias debe ser próxima a la E_5 aplanada.

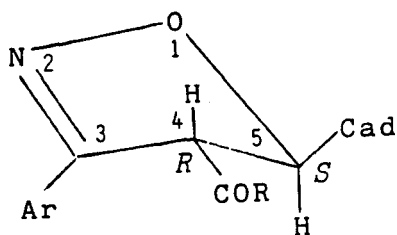


Tabla 10

Comp.	Ar	R	$J_{4,5}$ (Hz)	$\phi_{4,5}$ ($^{\circ}$)
<u>19</u>	Ph	OMe	5.6	131
<u>20</u>	Ph	OEt	5.7	132
<u>22</u>	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	OMe	7.1	142
<u>23</u>	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	OEt	6.3	136

II.6. Espectros tabulados de I.R. y R.M.N.

TABLA 3
 ESPECTROS I.R.* DE LOS PRODUCTOS 9a-23.

Comp.	C=O	C-H	H ₂ O	C-O
9a	1752	1569	1557 (asim) 1377 (sim)	1219
11	1752	1565	1567 (asim) 1371 (sim)	1216
18	1748	1576		1217
19	1747	1574		1217
20	1747	1572		1217
21	1750	1573		1218
22	1752	1574		1218
23	1748	1573		1219

*. Registrados en KBr.

TABLA 4
¹H-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m., 200 MHz)* PARA 9a, 9b, 18, 19 y 20.

Comp.	Cadena							Heterociclo				
	1'	2'	3'	4'	5'	5"	OAc	4	5	Ph	Me	Et
9a	5.35 dd	5.64 dd	5.37-5.20 m		4.28 dd	3.81 dd	2.20 s 3H 2.12 s 3H 2.09 s 3H 2.07 s 3H 2.03 s 3H	6.27 dd	5.16 dd	7.71-7.44 m		
9b								4.43 m	6.43 d			
18	5.38 dd	5.58 dd	5.26 dd	5.24 m	4.29 dd	3.81 dd	2.12 s 3H 2.10 s 3H 2.09 s 3H 2.03 s 3H 2.02 s 3H	4.38 d	4.88 dd	7.63-7.44 m	2.19 s 3H	
19	5.40 dd	5.62 dd	5.27 dd	5.23 m	4.31 dd	3.82 dd	2.19 s 3H 2.13 s 3H 2.11 s 3H 2.04 s 6H	4.50 d	4.98 t	7.82-7.38 m	3.71 s 3H	
20	5.50 dd	5.65 dd	5.42 dd	5.31 m	4.33 dd	3.84 dd	2.24 s 3H 2.13 s 6H 2.05 s 6H	4.46 d	5.10 dd	6.87 s		4.13 q 0.97 t

*Registrados para disoluciones en cloroformo.

TABLA 5
¹H-R.M.N. CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (Hz, 200 MHz)^a PARA 9a, 9b, 18, 19 y 20.

Comp.	J _{H,H} Cadena						Heterociclo		
	1',2'	2',3'	3',4'	4',5'	4',5"	5',5"	4,5	5,1'	4,1'
9a	1.9	9.8	1.9	5.0	7.2	-11.6	3.8	6.5	
9b							1.5		1.0
18	2.0	10.1	1.9	4.7	7.3	-11.7	4.1	5.6	
19	1.9	9.9	2.0	4.6	7.5	-11.7	5.6	5.8	
20	1.9	9.9	1.9	4.7	7.5	-11.7	5.7	5.7	

^aRegistrados para disoluciones en cloroformo.

TABLA 6

¹³C-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m. 20 MHz)^a PARA 9a, 9b, 18, 19 y 20.

Comp.	Cadena						Heterociclo							
	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	Me-COO	Me-COO	C-3	C-4	C-5	Me	Et	Ph	CO
9a		70.3-66.1			62.0	170.3	21.0	151.7	85.2	91.9				141.3
						170.0	20.7							135.5
						169.8	20.5							131.8
						169.6	20.1							129.3
						169.4								126.9
						169.1								126.0
9b		70.3-66.1			62.0	170.3	21.0	158.1	58.3	105.9				141.3
						170.0	20.7							135.5
						169.8	20.5							131.8
						169.6	20.1							129.3
						169.4								126.9
						169.1								126.0
18		69.9-67.8			62.2	170.2	21.5	155.1	63.9	83.1	26.4			130.0
						170.0	20.8							129.0
						169.8	20.4							128.7
						169.6								128.0
														127.0
19		69.8-67.9			62.3	170.3	20.5	154.4	84.0	55.5	53.0			130.6
						170.1								128.9
						169.9								128.1
						169.4								127.2
						169.0								127.0
20		70.0-68.0			62.3	170.1	20.4	154.7	55.9	84.0		62.1	130.4	
						169.8							128.7	
						169.3							127.1	

^a Registrados para disoluciones en cloroformo.

TABLA 7
H-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m., 200 MHz)^a PARA 11, 12a, 12b, 21, 22 y 23.

Comp.	Cadena							Heterociclo				
	1'	2'	3'	4'	5'	5"	OAc	4	5	Ph	Me	Et
11	5.50 dd	5.66 dd	5.34-5.22 m		4.32 dd	3.83 dd	2.25 s 3H 2.15 s 6H 2.14 s 3H 2.12 s 3H	6.17 d	5.24 dd	7.29-6.91 m	2.12 s 3H 2.04 s 6H	
12a			5.00 dd		4.25 dd	3.85 dd	2.17 s 3H 2.15 s 3H 2.14 s 3H 2.10 s 3H 2.08 s 3H		5.98 d	7.00-6.90 m	2.32 s Me-C ₄ 1.80 s 9H (Ar)	
12b								4.59 d			2.50 s Me-C ₃	
21	5.36 dd	5.60 dd	5.28 dd	5.24 dd	4.32 dd	3.86 dd	2.23 s 3H 2.14 s 6H 2.13 s 3H 2.10 s 3H	4.62 d	5.17 dd	7.28-6.91 m	2.30 s 3H 1.82 s 9H (Ar)	
22	5.48 dd	5.63 dd	5.26 dd	5.24 m	4.32 dd	3.83 dd	2.28 s 3H 2.22 s 3H 2.14 s 3H 2.12 s 3H 2.11 s 3H	4.44 d	5.09 dd	7.28-6.87 m	3.56 s 3H 2.04 s 9H (Ar)	
23	5.41 dd	5.63 dd	5.27 dd	5.25 m	4.31 dd	3.82 dd	2.19 s 3H 2.13 s 3H 2.12 s 3H 2.05 s 6H	4.48 d	4.97 t	7.73-7.42 m	2.04 s 9H (Ar)	4.15 q 1.16 t

Registrados para disoluciones en cloroformo.

TABLA 8
¹H-R.M.N. CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (Hz, 200 MHz)^a PARA 11, 12a, 12b, 21, 22 y 23.

Comp.	J _{H,H} Cadena						Heterociclo		
	1',2'	2',3'	3',4'	4',5'	4',5"	5',5"	4,5	5,1'	4,1'
11	2.0	9.6	1.7	4.6	6.9	-11.7	5.1	6.6	
12a	1.9	9.7	1.6	4.8	7.5	-11.5		7.5	
12b									6.8
21	2.5	9.6	1.9	5.0	7.1	-11.7	7.3	7.3	
22	1.9	9.7	1.8	4.7	7.4	-11.7	7.1	6.5	
23	2.1	9.7	1.9	4.7	7.4	-11.6	6.3	7.1	

^aRegistrados para disoluciones en cloroformo.

TABLA 9

¹³C-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m. 20 MHz)* PARA 11, 21, 22 y 23.

Comp.	Cadena							Heterociclo						
	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	Me-COO	Me-COO	C-3	C-4	C-5	Me	Et	Ph	CO
11		68.0-67.6			62.1	170.3 170.1 169.8 169.3	21.0 20.5 19.7	151.2	83.5	94.9			140.3 137.8 129.2 121.1	
21		70.2-67.6			62.1	170.1 169.7 169.0	21.0 20.5 19.8	153.0	66.2	80.6	29.6		139.6 137.0 129.0 124.4	199.
22		69.4-67.8			62.2	170.2 170.0 169.8 169.1 168.0	20.9 20.5 19.7	153.8	58.5	82.5	52.6		139.1 137.1 128.7 123.9	
23		69.6-67.9			62.2	170.5 170.1 170.0 169.8 169.6 169.0 167.5 166.9	20.9 20.5 19.8 19.6	154.0	58.6	82.3		61.8 13.5	139.1 137.2 136.9 128.6 128.5 124.4 123.4	

* Registrados para disoluciones en cloroformo.

III. PARTE EXPERIMENTAL

III.1. Métodos generales.-

La evaporación de disolventes se ha efectuado siempre a temperaturas inferiores a 40°C a presiones estimadas entre 10 y 25 mm de mercurio. Los puntos de fusión se han determinado en un aparato de la casa Electrothermal, y están sin corregir. Las rotaciones ópticas se han medido en un polarímetro automático con luz de sodio (raya D, 589 nm) a una temperatura de 20° ± 5. Se utiliza como símbolo para el poder rotatorio específico la expresión $[\alpha]_D$. Los análisis elementales se han realizado en el Departamento de Química Analítica de la Facultad de Química de la Universidad de Sevilla.

Espectros de absorción en el I.R.- Se han efectuado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 1310. Los espectros de muestras sólidas se han registrado en pastillas de bromuro potásico seco Merck para espectroscopía. Para los espectros de sirupos, la muestra, disuelta en cloroformo, se ha colocado entre dos pastillas de cloruro sódico como una fina película. En la *Tabla 3* se dan los valores de longitud de onda a los que aparecen los máximos de absorción más significativos.

Espectros de RMN.- Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones se han registrado a 80.13 MHz en un espectrómetro Bruker WP-80-SY y a 200 MHz en un Varian XL-200. Los espectros de carbono se han registrado en un Bruker WP-80-SY a 20.15 MHz y en un Varian XL-200 a 50.3 MHz. Como disolventes se han usado deuterocloroformo,

dimetilsulfóxido hexadeuterado, acetona hexadeuterada y óxido de deuterio. Los valores de desplazamiento químico (δ , ppm) se han referido a tetrametilsilano (Me_4Si) como referencia interna ($\delta = 0.00$). La multiplicidad de las señales se indica mediante las abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuartete) dd (doble doblete), dq (doble cuartete) y m (multiplete). La interpretación de los espectros de protones se facilita empleando las técnicas siguientes:

- a) Doble resonancia: técnica de desacoplamiento spin-spin.
- b) Intercambio isotópico con óxido de deuterio.

La interpretación de los espectros de carbono se facilita empleando las técnicas de:

- a) Off-resonance.
- b) DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer).

La longitud de pulsos utilizada, se ha elegido de forma que los carbonos primarios y terciarios aparecen con fase positiva y los secundarios con fase negativa. Los cuaternarios no aparecen.

Cromatografía en capa fina (c.c.f.).— Este método se emplea con carácter analítico cualitativo utilizando gel de sílice Merck 60F-254. Los eluyentes utilizados se indican en cada caso.

Como reveladores se han usado:

- a) Luz ultravioleta de λ_{max} 254 nm.
- b) Yodo
- c) Acido sulfúrico al 50%

Cromatografía en columna.— Se ha usado como método preparativo. Como soporte se ha empleado gel de sílice 60 (400-230 mesh). Se sigue la técnica descrita como "flash chromatography" por Still y col¹⁹. El eluyente empleado se indica en cada caso.

Cromatografía en papel.— Se ha empleado con fines analíticos la técnica ascendente sobre papel Whatman n^o 3, empleando *n*-butanol-piridina-agua como eluyente y como revelador nitrato de plata-hidróxido de sodio.

III.2. Productos Previos

Oxido de benzonitrilo.- Se añaden 0.4 moles de NaOH disuelta en agua al 10% sobre 0.4 moles de hidroxilamina (en forma de clorhidrato). A continuación se añaden 0.38 moles de benzaldehído y se solubiliza todo añadiendo etanol al conjunto. Una vez disuelto se calienta durante 7 horas. A continuación se elimina el etanol, se extrae varias veces con éter y los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el desecante por filtración y el disolvente por destilación a presión reducida, se obtiene un aceite que se destila (t.e.: 130-140°C; p: 650 mm Hg) con lo cual se aísla la oxima. A continuación la oxima se disuelve en cloroformo anhidro y se pasa por la disolución cloro durante 30 minutos. Después de eliminar el cloro sin reaccionar, la disolución se concentra y el sólido obtenido se recristaliza de hexano. Los cristales del cloruro de benzhidroximoilo se conservan humedecidos en hexano. Rto. 45%, p.f. 48-50°C. El óxido de benzonitrilo se genera "in situ" a partir del *cloruro de benzhidroximoilo* por tratamiento con trietilamina.

Oxido de mesitonitrilo.- Se disuelven 13.8 gramos de carbonato sódico en agua destilada y se añaden 0.065 moles de hidroxilamina (en forma de clorhidrato) y 0.065 moles de mesitaldehído. A continuación se añade etanol hasta solubilizar el conjunto. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente y con agitación durante seis horas y media. Pasado este tiempo el crudo de reacción se filtra. El filtrado se

vierte sobre agua-hielo y precipita la oxima del mesitilaldehído. El sólido de la primera filtración, en su mayoría inorgánico, se lava con etanol y éter etílico y los lavados se concentran dando un sólido que se identifica como la oxima. A continuación se trata la oxima (0.06 moles, 10.57 g) con 103 ml de N,N-dimetilformamida. Sobre esta disolución se añade en frío (10-15°C) 11 gramos de N-bromosuccinimida en 63 ml de dimetilformamida. La mezcla experimenta un cambio gradual de color (amarillo-naranja-rojo). A continuación se adicionan 6 gramos (0.06 moles, 8 ml) de trietilamina en 58 ml de dimetilformamida durante 30 minutos. Finalizada la adición, se deja agitar durante 45 minutos más. Se añade agua helada y precipita un sólido blanco el cual se filtra, se lava y se seca en un desecador con cloruro cálcico.

D-galactosa dietilmercaptal.— A una disolución de D galactosa (100 g, 0.55 mol) en ácido clorhídrico concentrado (150 ml) se añade etanotiol (100 ml, 1.35 mol) gota a gota y bajo agitación continua, notándose un ligero aumento de temperatura. Pasados cinco minutos se añade una pequeña cantidad de agua-hielo, solidificándose el medio de reacción. Al cabo de treinta minutos el sólido se filtra con ayuda de agua fría y se cristaliza inmediatamente de agua con algo de bicarbonato para neutralizar la existencia de trazas de ácido. (100 g, 63%). Recristalizado del mismo disolvente da p.f. = 140-142°.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-D-galactosa dietilmercaptal.— A una disolución de D-galactosa dietilmercaptal (100 g, 0.35 mol) en piridina (360 ml), se añade lentamente anhídrido acético (720

ml). Una vez terminada la adición, se deja estar durante dieciocho horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales la disolución se vierte sobre unos cinco litros de agua-hielo precipitando el pentaacetato del título. Cristalizado de metanol (170 g, 98%) y recristalizado del mismo disolvente da p.f.= 77-78°.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-aldehído-D-galactosa.- A una disolución de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-galactosa dietilmercaptal (14 g, 28 mmol) en acetona-agua (5:1, 60 ml) se añade carbonato de cadmio (28 g). La mezcla se agita vigorosamente y, posteriormente, se añade a la suspensión una disolución de cloruro mercúrico (33.6 g) en acetona (50 ml). Al cabo de catorce horas de agitación, la mezcla de reacción se calienta quince minutos a 50° y otros quince minutos a reflujo. Una vez que la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra y los sólidos separados se lavan con porciones de acetona. La acetona de lavado se une a la disolución filtrada y se evapora a sequedad en presencia de una pequeña cantidad de carbonato de cadmio. El residuo resultante se extrae varias veces con cloroformo en caliente (3 x 70 ml). Los extractos clorofórmicos reunidos se lavan con una disolución de yoduro potásico al 10% y agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran a presión reducida, junto con acetona para eliminar los posibles restos de agua, obteniéndose un aceite que solidifica de mezclas acetona-éter-hexano. Cristalizado de tolueno (7 g, 64%) y recristalizado del mismo disolvente da p.f.= 119-120°.

(E)-5,6,7,8,9-Penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-D-galacto-

non-3-enulosa (3)..- A una disolución de 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-aldehído-*D*-galactosa (1.5 g, 3.77 mmol) en benceno (12 ml) se añade acetil-metilidén-trifenilfosforano (1.45 g, 4.52 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante dos horas. La c.c.f. (éter-hexano 3:1) muestra la desaparición de los reactantes y su conversión en un único producto de R_f 0.45. La disolución se filtra para eliminar una pequeña cantidad de sólido y se evapora a sequedad para dar un aceite (1.2 g, 70%), que cristaliza de isopropanol. Recristalizado del mismo disolvente da p.f. = 140-142°.

1,2-Didesoxi-2-C-nitro-D-treo-L-talo (y D-treo-L-gulo) octitol..- A una suspensión de *D*-galactosa (25 g, 139 mmol) en metanol absoluto (100 ml) y nitroetano (130 ml, 182 mmol) enfriada exteriormente con hielo se añade una disolución de metóxido de sodio (28 g en 250 ml de metanol) y se agita mecánicamente durante 24 h. Al cabo de este tiempo, la cromatografía ascendente en papel Whatman num. 3 (*n*-butanol-piridina-agua 1:1:1) muestra la presencia de un producto principal de R_f (0.26) inferior al del azúcar de partida. Después de separar la *D*-galactosa que no ha reaccionado, la disolución de las sales sódicas de los nitrooctitales se desioniza con Dowex-50. Al evaporar el disolvente a presión reducida se obtiene la mezcla de los nitrooctitales (6:4) como un sólido (8.5 g, 24%). Recristalizado de metanol da p.f. 166-168°.

3,4,5,6,7,8-Hexa-O-acetil-1,2-didesoxi-2-C-nitro-D-treo-L-talo (y D-treo-L-gulo) octitol..- Una disolución de la mezcla de los nitrooctitales (1.3 g, 5.09 mmol) en

anhidrido acético (10 ml) se trata con una gota de ácido sulfúrico concentrado y se deja estar a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de los hexaacetatos y se aísla por precipitación en agua enfriada a 0°, y se cristaliza en etanol (rendimiento global, 96%). La cristalización fraccionada permite la separación de ambos isómeros. El primero en cristalizar fue el producto minoritario (33%): p.f.= 110-112°; $[\alpha]_D^{20} +19^\circ$ (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.43 (éter-hexano 2:1).

El producto mayoritario (52%) cristaliza en segundo lugar. Recristalizado de etanol da p.f.= 121-123°; $[\alpha]_D^{20} -4^\circ$ (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.45 (éter-hexano 2:1).

(E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-C-nitro-D-galacto-oct-2-enitol (2).- Una disolución de la mezcla de hexaacetatos y (3 g, 5.9 mmol) en benceno (25 ml) se calienta a reflujo durante 2.5 h con bicarbonato sódico (15 g). Transcurrido este tiempo, el filtrado se concentra a presión reducida obteniéndose la nitroolefina (2.38 g, 90%). Recristalizada de etanol da p.f.= 143-145°; $[\alpha]_D^{20} -13^\circ$ (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.55 (éter-hexano 2:1).

(E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de metilo (4).- Este compuesto se prepara a partir de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehído-D-galactosa (1.5 g, 3.77 mmol) y metoxicarbonil-metilidén-trifenilfosforano (1.5 g, 4.52 mmol). El producto obtenido (1.47 g, 86%), recristalizado de isopropanol, da p.f.= 129-131°; $[\alpha]_D^{20} +9^\circ$ (c, 0.5, diclorometano).

(E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de etilo (5).- Se prepara a partir de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehído-D-galactosa (1 g, 2.5 mmol) y etoxicarbonil-metilidén-trifenilfosforano (1.45 g, 2.99 mmol). El compuesto obtenido (850 mg, 70%), cristalizado de isopropanol, da p.f.= 156-158°C.

III.3. Nuevas Investigaciones.

(4R,5R)-3-Fenil-4-nitro-5-(D-galacto-penta-O-acetil-pentitol-1-il)-2-isoxazolina (9a).— A una disolución de 1 (1.0 g, 2.31 mmol) y fenilcloroxima (360 mg, 2.31 mmol) en diclorometano (10 ml) se adiciona lentamente y con agitación trietilamina (0.3 ml, 2.28 mmol). La c.c.f. (éter-hexano 3:1) muestra la formación inmediata de varios productos entre los que destaca los de Rf 0.59 y 0.54. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas aunque no se observa modificación con relación al inicio de la misma. El disolvente se evapora y el residuo cristalino obtenido se lava con metanol frío para solubilizar el clorhidrato de trietilamina y el sólido restante se somete a sucesivas cristalizaciones en etanol, aislándose el aducto **9a** (547 mg, 43%); p.f. 150-152°C; Rf 0.59 (éter-hexano 3:1). Los datos de I.R. y R.M.N. aparecen en las *Tablas 3 a 6*.

Análisis: Calculado para $C_{24}H_{28}N_2O_{13}$: C, 52.77; H, 5.07; N, 5.07. Encontrado: C, 52.52; H, 5.51; N, 4.91.

(4R,5R)-3-Mesitil-4-nitro-5-(D-galacto-penta-O-acetil-pentitol-1-il)-2-isoxazolina (11).— A una disolución de 1 (2.16 g, 4.99 mmol) en diclorometano (10 ml) se añade una disolución de óxido de mesitonitrilo (800 mg, 4.97 mmol) en diclorometano (5 ml). Al igual que con el anterior dipolo, la c.c.f. confirma la formación inmediata, entre otros, de un producto mayoritario. No obstante, se mantuvo la mezcla de reacción agitando a temperatura ambiente durante 15 horas.

Transcurrido este tiempo, la c.c.f. es muy parecida a la del inicio de la reacción, por lo que se da la reacción por terminada, aunque quedan reactivos sin consumir. Después de evaporar el disolvente, se somete el sólido obtenido a una cristalización fraccionada en etanol, separando el compuesto mayoritario, de Rf 0.84 (acetato de etilo-diclorometano 1:4), que resulta ser el aducto 11 (2.78 g, 94%); p.f. 156-158°C. Los datos de I.R. y R.M.N. aparecen en las Tablas 3, 7 a 9.

Análisis. Calculado para $C_{27}H_{34}N_2O_{13}$: C, 54.54; H, 5.72; N, 4.71. Encontrado: C, 54.57; H, 6.07; N, 4.56.

(4R,5R)3-Mesitil-4-metil-4-nitro-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (12a) y (4S,5R)-3-mesitil-5-metil-5-nitro-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (12b).-A una disolución de 2 (1.5 g, 3.35 mmol) en diclorometano (15 ml) se añade una disolución de óxido de mesitonitrilo (1.08 g, 6.70 mmol) en diclorometano (7 ml). Manteniendo la reacción bajo agitación y a temperatura ambiente no se observa ningún cambio aparente por c.c.f. Sin embargo, tras calentamiento a reflujo durante 15 días se forman mayoritariamente dos productos de Rf 0.5 y 0.4, no llegándose a consumir la olefina de partida. Tras evaporación del disolvente, el residuo se somete a una cromatografía en columna de sílica-gel, usando como eluyente la mezcla éter-hexano 1:1. De este modo se obtienen los aductos 12a y 12b (650 mg, 31.86%); Rf 0.5 y 0.4 (éter-hexano 2:1). Los datos de I.R. y R.M.N. aparecen en las Tablas 3, 7 a 8.

(4R,5S)-3-Fenil-4-acetil-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (18).—A una disolución de **3** (2.8 g, 6.51 mmol) y fenilcloroxima (1.0 g, 6.45 mmol) en diclorometano (20 ml) se adiciona lentamente y con agitación trietilamina (0.9 ml, 6.53 mmol). Al igual que en los casos ya comentados, la reacción fue inmediata aunque sin llegar a consumirse totalmente los reactivos de partida. Después de agitar la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente se aísla, por sucesivas recristalizaciones de etanol, el producto mayoritario de Rf 0.54 (éter-hexano 3:1) que resulta ser el aducto **18** (2.3 g, 64%); p.f. 173-175°C. Los datos de I.R. y R.M.N. aparecen en las *Tablas 3 a 6*.

Análisis. Calculado para $C_{26}H_{31}NO_{12}$: C, 56.83; H, 5.64; N, 2.55. Encontrado: C, 56.56; H, 5.67; N, 2.29.

(4R,5S)-3-Fenil-4-metoxicarbonil-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (19).— Se prepara a partir del éster insaturado **4** (2.8 g, 6.28 mmol), fenilcloroxima (0.97 g, 6.26 mmol) y trietilamina (0.8 ml, 6.24 mmol) como se describe para la isoxazolina **18**. Después de eliminar el disolvente, se obtiene un sólido cristalino que se purifica por sucesivas recristalizaciones de etanol (2.2 g, 62%); p.f. 180-182°C; Rf 0.47 (éter-hexano 3:1). Los datos de I.R. y R.M.N. se dan en las *Tablas 3 a 6*.

Análisis. Calculado para $C_{26}H_{31}NO_{13}$: C, 55.22; H, 5.48; N, 2.47. Encontrado: C, 54.88; H, 5.44; N, 2.14.

(4R,5S)-3-Fenil-4-etoxicarbonil-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (20). - Se prepara a partir de **5** (460 mg, 1mmol), fenilcloroxima (150 mg, 1 mmol) y trietilamina (0.1 ml, 1 mmol) como ya se ha comentado. Tras 24 horas de agitación a temperatura ambiente, se separa el producto mayoritario de Rf 0.56 (éter-hexano 3:1) después de varias recristalizaciones de etanol (330 mg, 57%); p.f. 174-176°C. Los datos de I.R. y R.M.N. aparecen en las *Tablas 3 a 6*.

(4R,5S)-3-Mesitil-4-acetil-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (21). - Se hace reaccionar la cetona insaturada **3** (2.0 g, 4.64 mmol) y el óxido de mesitonitrilo (740 mg, 4.60 mmol), en la cantidad mínima de diclorometano necesaria para solubilizar los reactivos (15 ml) y a temperatura ambiente. Se mantiene el sistema agitando durante 10 horas al cabo de las cuales se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el aducto **21** por cristalización fraccionada de etanol (2.43 g, 88%); p.f. 166-168°C; Rf 0.86 (acetato de etilo-diclorometano 1:4). Los datos de I.R. y R.M.N. se dan en las *Tablas 3, 7 a 9*.

Análisis. Calculado para $C_{29}H_{37}NO_{12}$: C, 58.88; H, 6.26; N, 2.36. Encontrado: C, 58.92; H, 6.27; N, 2.24.

(4R,5S)-3-Mesitil-4-metoxicarbonil-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (22).- Se prepara a partir de **4** (1.0 g, 2.24 mmol) y óxido de mesitonitrilo (360 mg, 2.24 mmol) como se describe para **21**. El compuesto obtenido (**22**, 926 mg, 68%) por cristalización fraccionada en etanol da p.f. 183-185°C; Rf 0.70 (acetato de etilo-diclorometano 1:4). Los datos de I.R. y R.M.N. aparecen en las Tablas 3, 7 a 9.

Análisis. Calculado para $C_{29}H_{37}NO_{13}$: C, 57.33; H, 6.09; N, 2.30. Encontrado: C, 57.26; H, 6.25; N, 2.14.

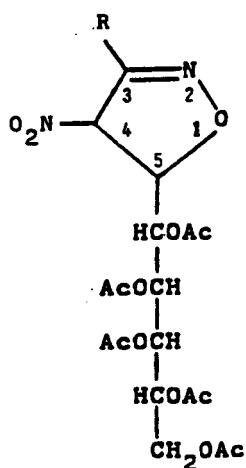
(4R,5S)-3-Mesitil-4-etoxicarbonil-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (23).- Se prepara a partir de **5** (1.70 g, 3.69 mmol) y óxido de mesitonitrilo (590 mg, 3.66 mmol) como se describe para **21**. El sólido obtenido por cristalización fraccionada en etanol (1.68 g, 73%) da p.f. 176-178°C; Rf 0.80 (acetato de etilo-diclorometano 1:4). Los datos de I.R. y R.M.N. aparecen en las Tablas 3, 7 a 9.

Análisis. Calculado para $C_{30}H_{39}NO_{13}$: C, 57.97; H, 6.28; N, 2.25. Encontrado: C, 57.60; H, 6.60; N, 2.58.

IV. CONCLUSIONES

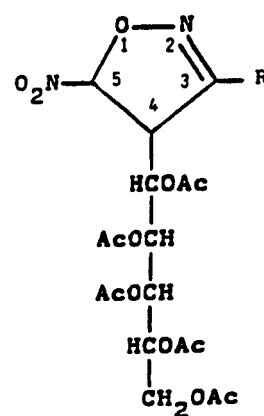
CONCLUSIONES

PRIMERA.- Se estudia la cicloadición 1,3-dipolar de óxido de benzonitrilo y óxido de mesitonitrilo a (E)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto-hept-1-enitol. En la reacción con óxido de benzonitrilo se forma una mezcla de 2-isoxazolininas en proporción aproximada 7:3 y que corresponde a los regioisómeros 3-fenil-4-nitro-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (9a) y 3-fenil-5-nitro-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (9b), mayoritaria y minoritaria respectivamente. Por sucesivas cristalizaciones se pudieron separar puros ambos isómeros. La reacción con óxido de mesitonitrilo da lugar sólo a uno de los dos regioisómeros esperados: 3-mesitil-4-nitro-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (11).



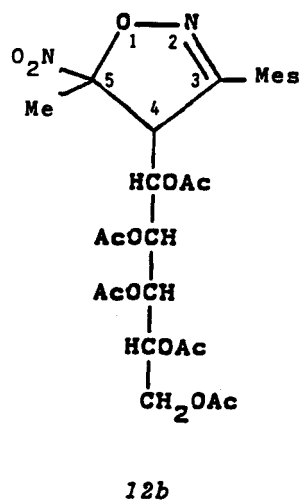
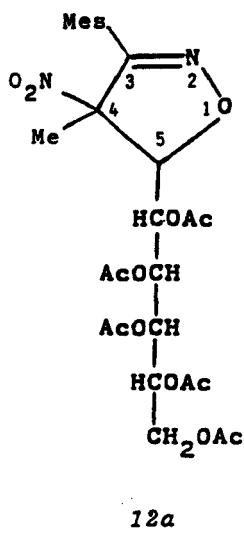
9a R = Ph

11 R = 2,4,6-Me₃C₆H₂

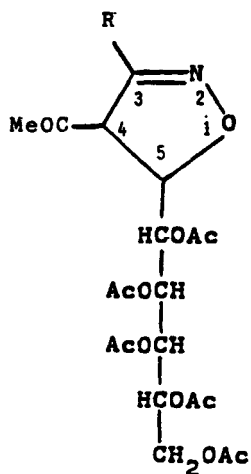


9b R = Ph

SEGUNDA.- Se estudian las reacciones de los mismos dipolos con (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-C-nitro-D-galacto-oct-2-enitol. En la reacción con óxido de benzonitrilo no se consiguió obtener el correspondiente cicloadducto incluso después de un largo tratamiento térmico. La reacción con óxido de mesitonitrilo conduce a la mezcla de 2-isoxazolininas en proporción aproximada 2:1 y que corresponden a los regioisómeros 3-mesitil-4-metil-4-nitro-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (12a) y 3-mesitil-5-metil-5-nitro-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (12b).



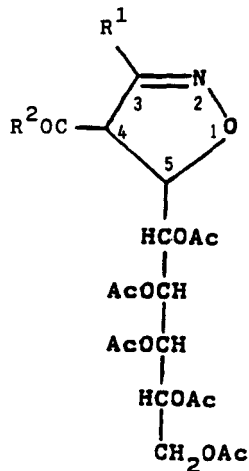
TERCERA.- Se estudia la cicloadición de óxido de benzonitrilo y óxido de mesitonitrilo a la cetona insaturada (E)-5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-D-galacto-3-enulosa. En ambos casos se forma un solo regioisómero: 3-fenil 4-acetil-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (18) y 3-mesitil-4-acetil-5-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-isoxazolina (21).



18 R = Ph

21 R = 2,4,6-Me₃C₆H₂

CUARTA.- Se estudian las cicloadiciones de los mismos óxidos a dos ésteres: (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de metilo y (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de etilo. En todos los casos el producto aislado de la reacción corresponde a un solo regioisómero conteniendo el grupo alcóxicarbonilo en la posición 4 del anillo.



- $\underline{19}$ R¹ = Ph , R² = OMe
 $\underline{20}$ R¹ = Ph , R² = OEt
 $\underline{22}$ R¹ = 2,4,6-Me₃C₆H₂, R² = OMe
 $\underline{23}$ R¹ = 2,4,6-Me₃C₆H₂, R² = OEt

QUINTA.- Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar estudiadas en esta Tesis de Licenciatura transcurren de manera altamente estereoselectiva, habiéndose observado, en todos los casos, la formación de un solo estereoisómero. Las configuraciones se asignaron sobre la base de los antecedentes conocidos sobre este tipo de reacciones y estudios de R.M.N.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. a) M. Mancera, E. Rodríguez, I. Roffé y J. A. Galbis, "Stereoselective Syntheses of Nitropyrazolines by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Diazoalkanes to Sugar Nitro Olefins", *J. Org. Chem.*, **53**, 5648-5651 (1988).
- b) M. Mancera, E. Rodríguez, I. Roffé y J. A. Galbis, "Stereoselective Synthesis of Pyrazoline Derivatives by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Diazoalkanes to α,β -Unsaturated Carbonyl Derivatives of Sugars", *Carbohydr. Res.*, en prensa.
- c) M. Mancera, E. Rodríguez, I. Roffé y J. A. Galbis, "Stereoselective Synthesis of Nitropyrazolines: 1,3-Dipolar Cycloaddition of Diazoalkanes to (E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-1,2,3-trideoxy-2-C-nitro-D-manno-oct-2-enitol", *Carbohidr. Res.*, en prensa.
2. R. Huisgen, "kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2**, 742-754 (1963).
3. M. Serajul, "Concertedness of 1,3-Dipolar Cycloadditions", *J. Chem. Ed.*, **61**, 490-494 (1984).
4. L. I. Smith, "Aliphatic Diazo Compounds, Nitrones, and Structurally Analogous Compounds. Systems Capable of Undergoing 1,3-Additions", *Chem. Rev.*, **23**, 193-285 (1938).

5. R. Huisgen, "1,3-Dipolar Cycloadditions", *Proc. Chem. Soc.*, 357-359 (1961).
6. a) K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Strozier y J. K. George, "Frontier Molecular Orbitals of 1,3 Dipoles and Dipolarophiles", *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7287-7301 (1973).
b) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts y L. J. Luskus, "The Origin of Reactivity, Regioselectivity, and Periselectivity in 1,3-Dipolar Cycloadditions", *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7301-7315 (1973).
7. a) P. Caramella, R. Wells Gandour, J. A. Hall, C. Gray Deville y K. N. Houk, "A Derivation of the Shapes and Energies of the Molecular Orbitals of 1,3-Dipoles. Geometry Optimizations of These Species by MINDO/2 and MINDO/3", *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 385-392 (1977).
b) P. Caramella y K. N. Houk, "Geometries of Nitrilium Betaines. The Clarification of Apparently Anomalous Reactions of 1,3-Dipoles", *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6397-6399 (1976).
8. a) R. Huisgen, "The Concerted Nature of 1,3-Dipolar Cycloadditions and the Question of Diradical Intermediates¹", *J. Org. Chem.*, **41**, 403-419 (1976).
b) R. A. Firestone, "On the Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions", *Ibid*, **33**, 2285-2290 (1968).
c) R. Huisgen, "On the Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. A Reply", *Ibid*, **33**, 2291-2297 (1968).
d) R. A. Firestone, "The Diradical Mechanism for 1,3

- Dipolar Cycloadditions and Related Thermal Pericyclic Reactions", *Tetrahedron*, **33**, 3009-3039 (1977).
9. K. Fukui, "Recognition of Stereochemical Paths by Orbital Interaction", *Acc. Chem. Res.*, **4**, 57-64 (1971).
 10. R. Sustmann, "Orbital Energy Control of Cycloaddition Reactivity", *Pure Appl. Chem.*, **40**, 569-593 (1975).
 11. K. N. Houk, *Topics in Current Chemistry vol. 79*, pag. 1-40.
 12. J. Bastide, W. El Ghandour y D. Henri-Rousseau, "Etude de l'Orientation de la Cycloaddition Dipolaire 1,3", *Tetrahedron Lett.*, 4225-4228 (1972).
 13. a) R. Sustmann, "A Simple Model for Substituent Effects in Cycloaddition Reactions. I. 1,3-Dipolar Cycloadditions", *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2717-2720 (1971).
b) R. Sustmann y H. Trill, "Substituent Effects in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Phenyl Azide", *Angew. Chem. Intl. Ed.*, **11**, 838-840 (1972).
 14. R. Huisgen, "Cycloadditions-Definition, Classification and Characterization", *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.*, **7**, 321-328 (1968).

15. P. Caramella, K. N. Houk y L. M. Domelsmith, "On the Dichotomy between Cycloaddition Transition States Calculated by Semiempirical and ab Initio Techniques", *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4511-4514 (1977).
16. K. N. Houk, R. A. Firestone, L. L. Muchausen, P. H. Mueller, B. H. Arison y L. A. Garcia, "Stereospecificity of 1,3-Dipolar Cycloadditions of p-Nitrobenzotrile Oxide to cis and trans-Dideuterioethylene", *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 7227-7228 (1985).
17. R. Huisgen, G. Mloston, E. Langhals, "The First Two-Step 1,3-Dipolar Cycloadditions: Interception of an Intermediate", *J. Org. Chem.*, **51**, 4085-4087 (1986).
18. K. Bast, M. Christl, R. Huisgen, W. Mack y R. Sustmann, "Additionen des Benzonitriloxids an olefinische und Acetylenische Dipolarophile", *Chem. Ber.*, **106**, 3258-3274 (1973).
19. I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley and Sons, London (1976), pag. 23-32.
20. P. Beltrame, A. Dondoni, G. Barbaro, G. Gelli, A. Loi y S. Steffé, "Kinetics and Mechanism of the Dehydrohalogenation of 3,5-Dichloro-2,4,6-trimethylbenzohydroxamoyl Chloride and Bromide by Tertiary Amines and Silver Nitrate", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **2**, 607-612 (1978).

21. M. Christl y R. Huisgen, "Alte und Neue Cycloadditionen der Nitriloxide", *Tetrahedron Lett.*, **50**, 5209-5213 (1968).
22. G. Bianchi, C. De Micheli, R. Gandolfi, P. Grünanger, P. Vita Finzi y O. Vajna de Pava, "Isoxazoline Derivatives. Part VI. Regioselectivity in the 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides to $\alpha\beta$ -Unsaturated Ketones", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, 1148-1155 (1973).
23. K. N. Houk, "Regioselectivity and Reactivity in the 1,3-Dipolar Cycloadditions of Diazonium Betaines (Diazoalkanes, Azides, and Nitrous Oxide)", *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8953-8955 (1972).
24. C. A. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw y C. Altona, "The Relationship Between Proton-Proton NMR Coupling Constants and Substituent Electronegativities-I", *Tetrahedron*, **36**, 2783-2792 (1980).