

R-10452

T 885

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

REACCIONES DE CICLOADICION 1,3-DIPOLAR DE DIAZOALCANOS
Y OXIDOS DE NITRILO A NITRO- Y CARBONIL-OLEFINAS DERIVA-
DAS DE AZUCARES



Memoria presentada por el Licenciado
Isaac Roffé Nahón para optar al Grado
de Doctor en Farmacia

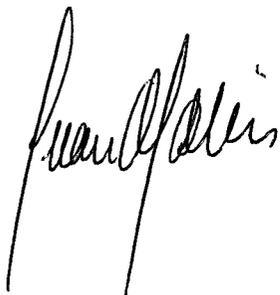
1

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

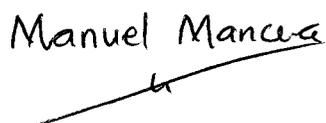
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

Vº Bº LOS DIRECTORES



JUAN A. GALBIS PEREZ

Catedrático de Química Orgánica en el
Departamento de Química Orgánica y
Farmacéutica de la Universidad de Se-
villa



MANUEL MANCERA CLAVERIA

Profesor Titular de Química Orgánica
en el Departamento de Química Orgá-
nica y Farmacéutica de la Universidad
de Sevilla

Esta Tesis Doctoral 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. Don Juan Antonio Galbis Pérez y del Prof. Dr. Don Manuel Mancera Clavería, a quienes expreso mi más sincero agradecimiento por la confianza y estímulo que me han prestado en todo momento.

Asímismo lo deseo expresar:

Al Prof. Dr. Don Felipe Alcudia González, Director del Departamento, por las facilidades otorgadas.

Al Departamento de Química-Física de la Universidad de Sevilla por el registro de los espectros de UV.

Al Dr. Enrique Rodríguez García por la ayuda prestada en la realización de este trabajo.

A todos mis compañeros del Departamento.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 205 número 201 del libro
correspondiente,
Sevilla, 7 JUN. 1994

El Jefe del Negociado de Tesis,

Alena Raffo

A mi familia

Capítulo I : Introducción	1
Capítulo II : Cicloadiciones 1,3-dipolares	17
1. Introducción	19
2. Reactividad	29
3. Regioselectividad	35
Capítulo III : Cicloadición 1,3-dipolar de diazoalcanos a nitro- y carbonil-olefinas derivadas de azúcares	40
1. Antecedentes	42
2. Cicloadiciones de diazoalcanos a bromonitro-olefinas derivadas de azúcares	51
2.1. Síntesis de (Z)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1-C-bromo-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto-hept-1-enitol y (Z)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1-C-bromo-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-mano-hept-1-enitol	53
2.2. Cicloadición de diazoalcanos	56
Capítulo IV : Cicloadición 1,3-dipolar de óxidos de nitrilo a nitro- y carbonil-olefinas derivadas de azúcares	67
1. Antecedentes	69
2. Cicloadiciones a nitro-olefinas	74
3. Cicloadiciones a carbonil-olefinas	85
3.1. Reacciones de la (E)-5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-D-galacto-non-3-enulosa	85
3.2. Reacciones del (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de metilo	90
3.3. Reacciones del (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de etilo	96
4. Reacciones de desacetilación	104
Capítulo V : Parte Experimental	115

Capítulo VI : Conclusiones	142
Capítulo VII : Bibliografía	152
Apendice : Espectros de RMN	158

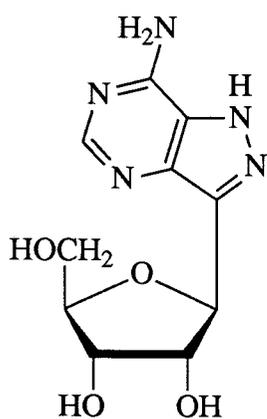
I. INTRODUCCION

El problema del diseño de fármacos es un desafío interesante, particularmente en áreas como la quimioterapia del cáncer o vírica, donde existen pocos fármacos carentes de toxicidad, mutagenicidad o inactividad por metabolismo celular. Por tanto, en el diseño de este tipo de fármacos es básico conocer cómo se pueden eliminar las células o inhibir su proliferación.

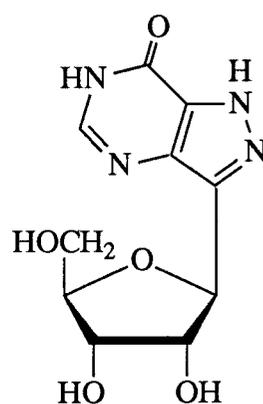
Un inhibidor debe producir su efecto por asociación con un constituyente celular (complejación con el sustrato) o por incorporación dentro de él y, como resultado, debilitar el funcionamiento normal de este constituyente y, de ese modo, la capacidad de la célula para dividirse. El constituyente puede ser cualquier especie nuclear presente en la célula, desde pequeñas moléculas a proteínas, ácidos nucleicos o polisacáridos. Es lógico pensar que el más sensible sea aquel constituyente celular asociado a procesos biosintéticos de la célula.

A partir del descubrimiento de la actividad antibacteriana de las sulfonamidas en los años treinta, aumentó notablemente el conocimiento de las rutas bioquímicas de las células, en particular, la biosíntesis de los ácidos nucleicos. La importancia de los ácidos nucleicos en la síntesis de proteínas, la división celular y la síntesis intracelular de los nucleótidos esenciales, ha hecho que la modificación química de los componentes moleculares de los ácidos nucleicos se desarrolle como una aproximación adecuada para la quimioterapia de las infecciones bacterianas, así como del cáncer.

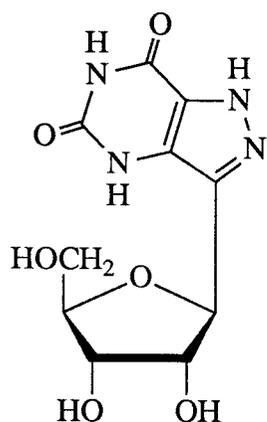
En la búsqueda de antimetabolitos que puedan afectar la biosíntesis de ácidos nucleicos y proteínas, se han desarrollado procedimientos de síntesis de *C*-nucleósidos naturales y de sus análogos, conteniendo una unidad de β -D-ribofuranosilo unida a un átomo de carbono de una base heterocíclica. Entre ellos destacamos los que poseen un anillo pirazólico tales como formicinas (**1-3**) y pirazomicinas (**4**), que poseen propiedades antibióticas.



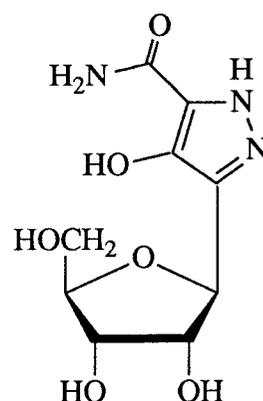
1



2



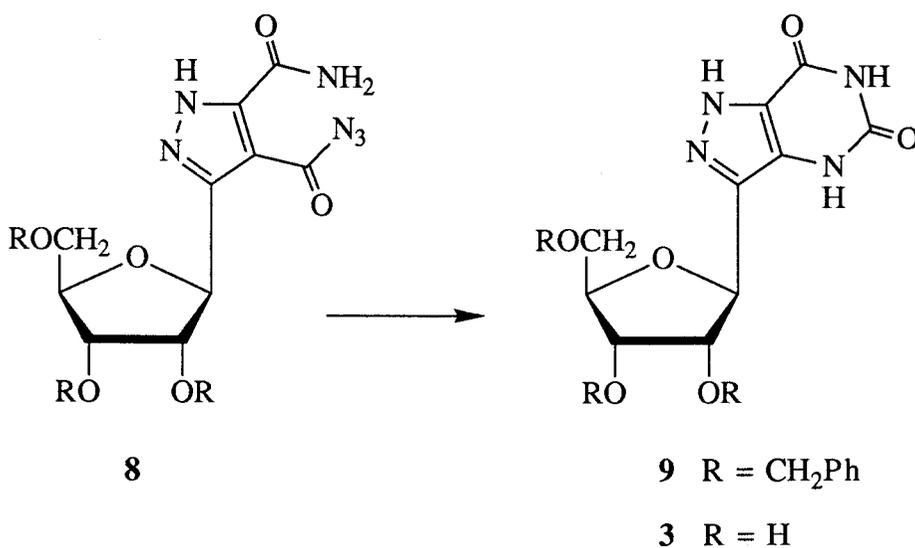
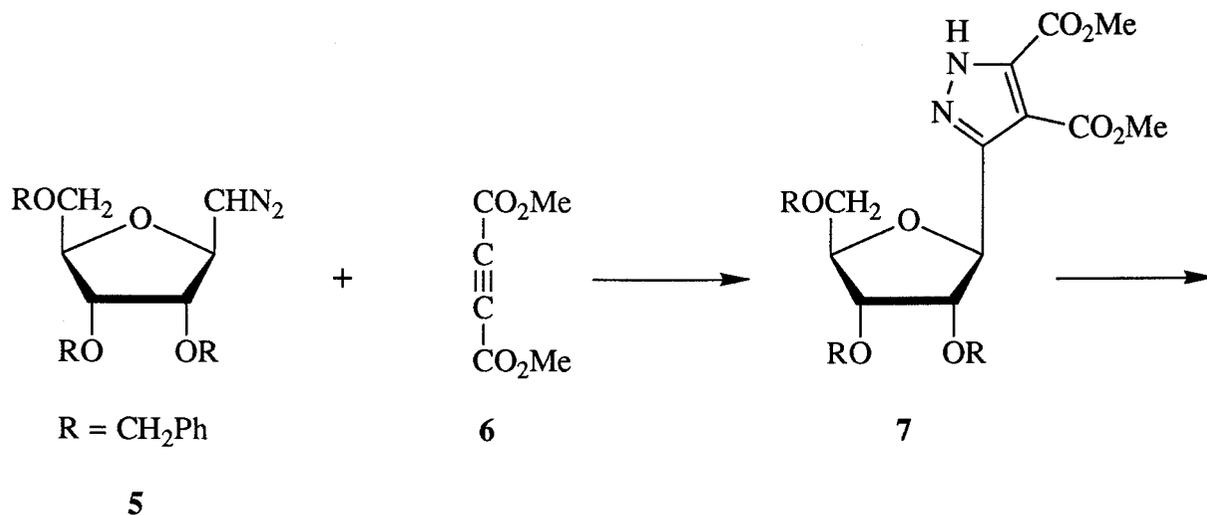
3



4

La pirazomicina (4) y formicina B (2), tienen un gran parecido estructural, y excepto por la presencia de un grupo hidroxilo en lugar de un grupo amino en el anillo de pirazol, la primera puede ser considerada como una formicina biosintéticamente incompleta. Sin embargo, ambos antibióticos tienen diferentes modos de acción. La oxoformicina (3), un metabolito de formicina y formicina B, se preparó¹ por cicloadición de *C*-(2,3,5-tri-*O*-bencil-β-*D*-ribofuranosil)diazometano (5) al acetilendicarboxilato de dimetilo (6) dando el pirazol

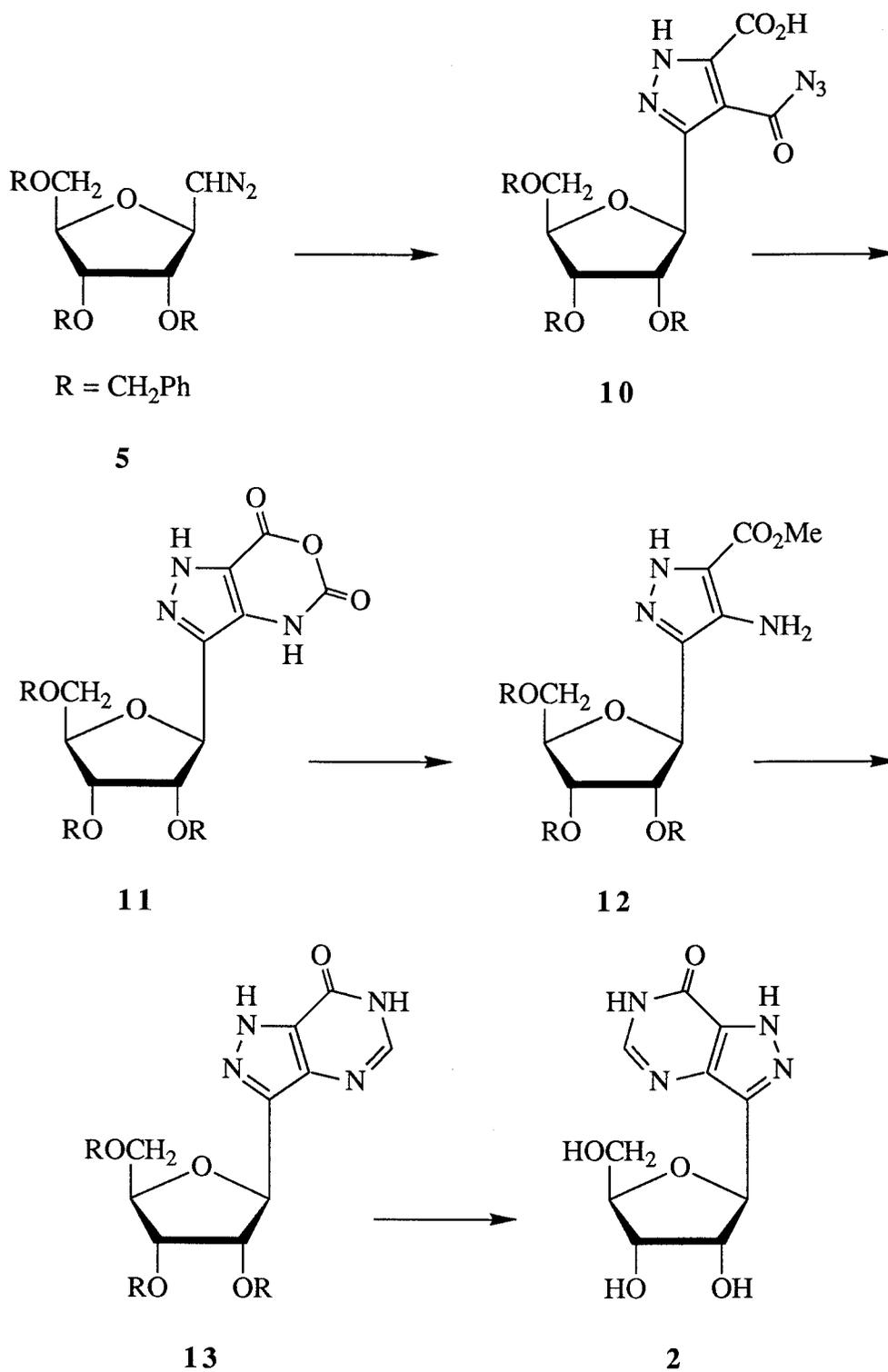
derivado **7**, que fue ciclado a tri-*O*-bencil-oxoformicina B (**9**) a través de la azida intermedia **8**. Desbencilación con sodio en amoníaco líquido dio oxoformicina B (**3**) (*Esquema 1*).



Esquema 1

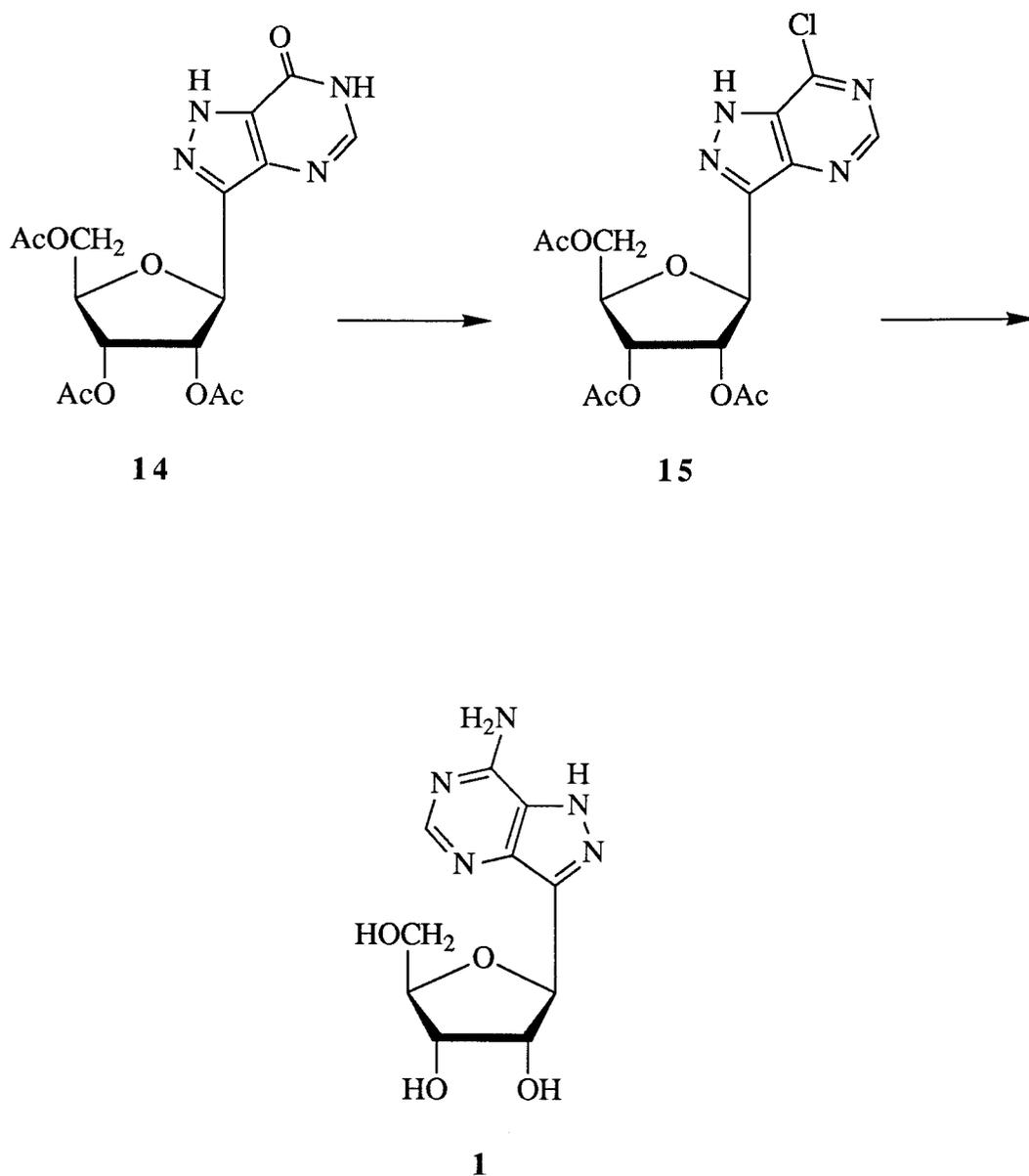
La formicina B (**2**) también se sintetizó mediante reacciones de cicloadición². Se usó el azidocarboxilato **10** para evitar la formación del núcleo de oxoformicina durante el reordenamiento de Curtius de la azida **8**. Este condujo al N-carboxianhidrido **11**, probablemente por ciclación del isocianato intermedio. La apertura del anillo de anhídrido y

esterificación dio el éster **12**, que fue ciclado en presencia de formamida dando tri-*O*-bencilformicina B (**13**); desbencilación hidrogenolítica condujo a la formicina B (**2**) (*Esquema 2*).



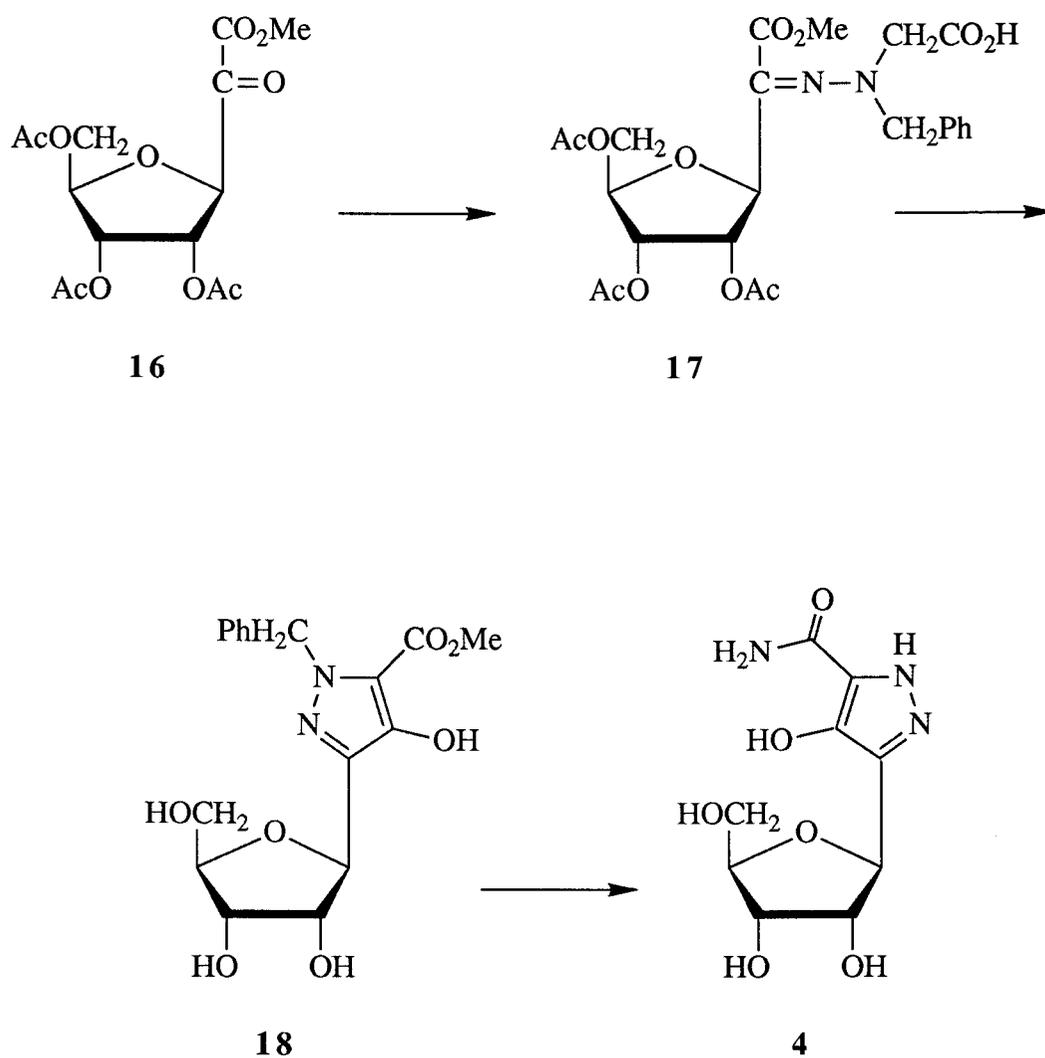
Esquema 2

La formicina (**1**) no se obtuvo por síntesis directa sino por transformación química³ de la formicina B. Así, la tri-*O*-acetilformicina B (**14**) se transformó en el 7-cloro derivado **15** por tratamiento con cloruro de fosforilo, el cual se hizo reaccionar con amoníaco para dar formicina (**1**) (*Esquema 3*). La 7-cloroformicina y otros derivados 7-sustituídos han sido utilizados en la síntesis de varios análogos.



Esquema 3

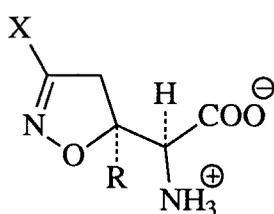
El producto de partida en la síntesis⁴ de pirazomicina (4) fue el ceto éster 16, el cual se transformó en la hidrazona 17; ésta se cicló, y el producto de ciclación se esterificó para dar el pirazol derivado 18. Tratamiento con amoniaco metanólico, seguido de desbencilación, dio pirazomicina (4) cristalina (Esquema 4).



Esquema 4

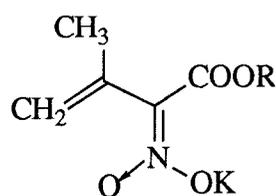
Cabe destacar que la mayor parte de los intermedios utilizados en la síntesis de 3-glicosilpirazolopirimidinas, tales como las formicinas y sus análogos, son C-β-D-pentafuranosilpirazoles (**7** y **10**), los cuales fueron obtenidos por reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

Estas cicloadiciones constituyen uno de los procedimientos más versátiles existentes hoy día para la síntesis de heterociclos pentagonales con propiedades biológicas. Así, un metabolito de *Streptomyces sirceus* con actividad antibacteriana y antitumoral, conocido como AT-125, posee estructura de 2-isoxazolina **19a**⁵. Su 3-bromo análogo, que muestra propiedades farmacológicas similares, se preparó generando directamente el óxido de bromonitrilo en presencia de vinilglicina⁶. Se produce tanto el compuesto **19b** como su isómero *treo*. Desafortunadamente, el óxido de cloronitrilo es bastante menos reactivo por lo que no se observó cicloadición a la vinilglicina. Sin embargo, la reacción sí tiene lugar con el nitronato **20**, que tras posterior reducción conduce al 5-metil homólogo, **19c**, de AT-125⁷.



19

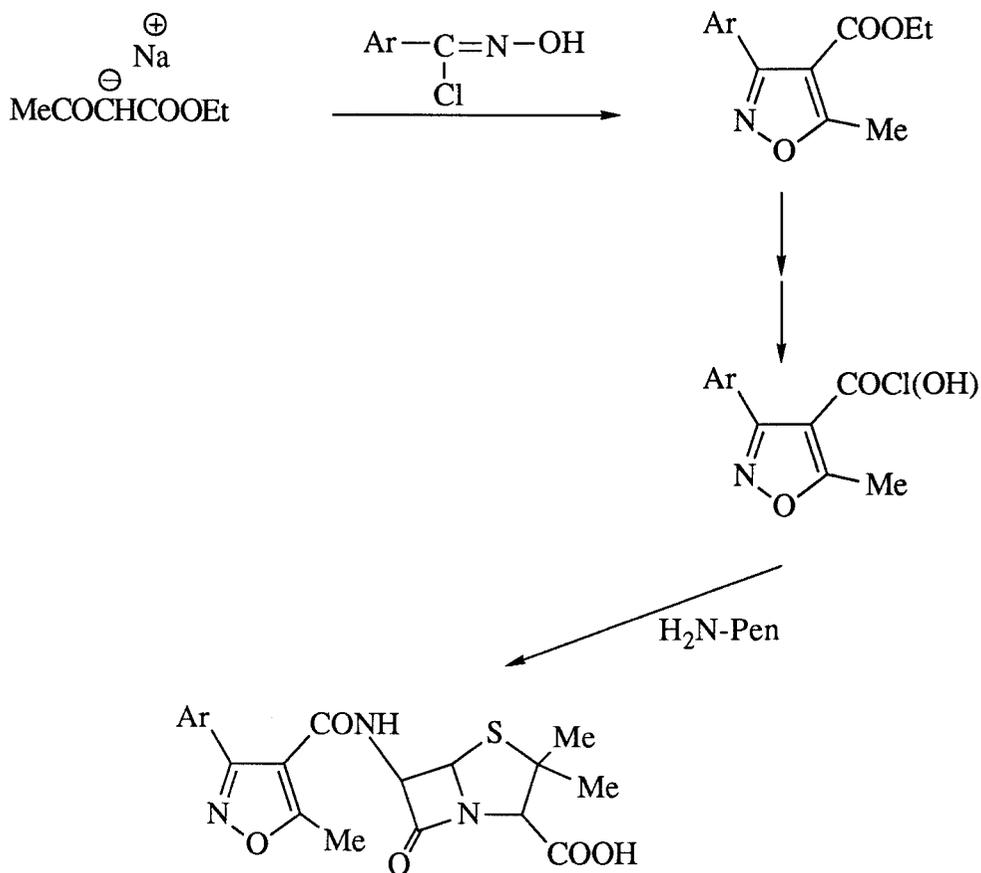
- a X = Cl, R = H
- b X = Br, R = H
- c X = Cl, R = CH₃



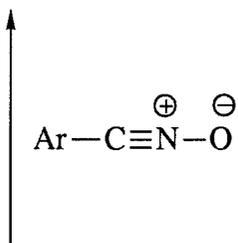
20

La oxacilina, **21a**, cloxacilina, **21b**, y dicloxacilina, **21c**, son penicilinas semisintéticas ampliamente usadas debido a su acción antibiótica de amplio espectro. La síntesis de estas moléculas y derivados análogos implica la cicloadición del correspondiente óxido de nitrilo aromático, generado *in situ*, por uno de los dos caminos siguientes (*Esquema 5*) :

- 1) Con acetoacetato sódico, y subsiguiente transformación al ácido isoxazol 4-carboxílico o su cloruro, que finalmente reacciona con el ácido 6-aminopenicilánico⁸.
- 2) Con el propinoil derivado del ácido 6-amino penicilánico formado previamente⁹.



- 21** **a** Ar = C₆H₅
 b Ar = 2-Cl-C₆H₄
 c Ar = 2,6-Cl₂C₆H₃

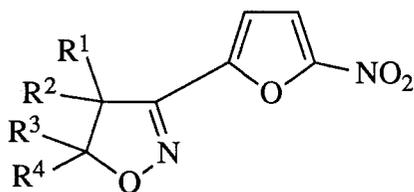


MeC≡C-CONH-Pen

Pen = Ac. Penicilánico

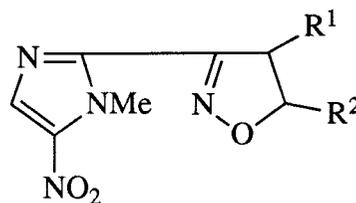
Esquema 5

Las isoxazolininas derivadas del óxido de 5-nitro-2-furonitrilo (**22**)¹⁰ o del óxido de 5-nitro-1-metil-2-imidazonitrilo (**23**)¹¹ son de interés por su actividad antibacteriana.



22

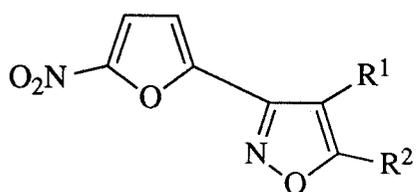
R¹ = H, Me
 R² = H, Me, CO₂Ph, CO₂Et, Et
 R³ = H, Me, Et, Ph
 R⁴ = H, CH₂Cl, CH₂CN, CO₂Et



23

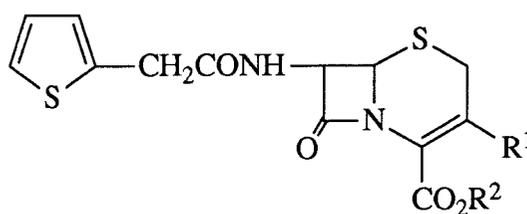
R¹ = H, Me, Et
 R² = H, Me, Et, CO₂Me, CONH₂, Ph

También lo son los nitrofurilisoxazoles (**24**)¹², obtenidos por cicloadición de cloruros de ácido hidroxímico a sales sódicas de sistemas β-dicarbonílicos, y pirazol e isoxazol cefalosporina preparados a partir de dipolos conteniendo sustituyentes cefalosporínicos (**25**)¹³.



24

R¹ = H, Me, Et, Ph, (CH₂)₄
 R² = H, Et, Ph, (CH₂)₄



25

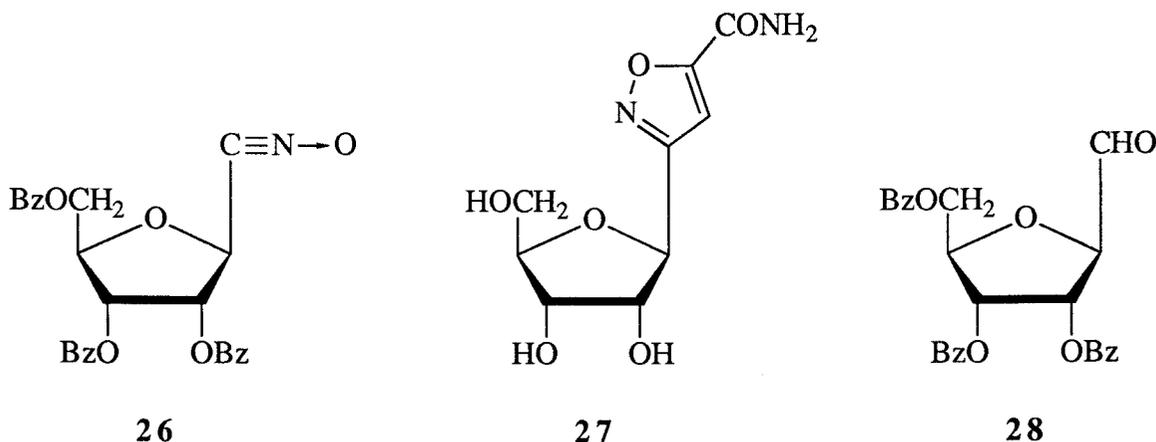
R¹ = 5-metoxicarbonil-3-pirazolil
 4,5-dihidro-5-cianoisoxazol-3-il
 R² = Ph₂CH, H

Se ha dedicado un extenso y exhaustivo programa de investigación a la síntesis de análogos de *C*-glicósidos naturales, conteniendo un anillo de isoxazol (o sus dihidro derivados) unido directamente al resto de azúcar. El diseño sintético utiliza cualquiera de las dos combinaciones siguientes:

1) Cicloadición de un óxido de nitrilo o nitrilimina obtenido a partir del correspondiente aldehído azúcar, a un alqueno o alquino. La reacción es generalmente regioespecífica y procede con buenos rendimientos.

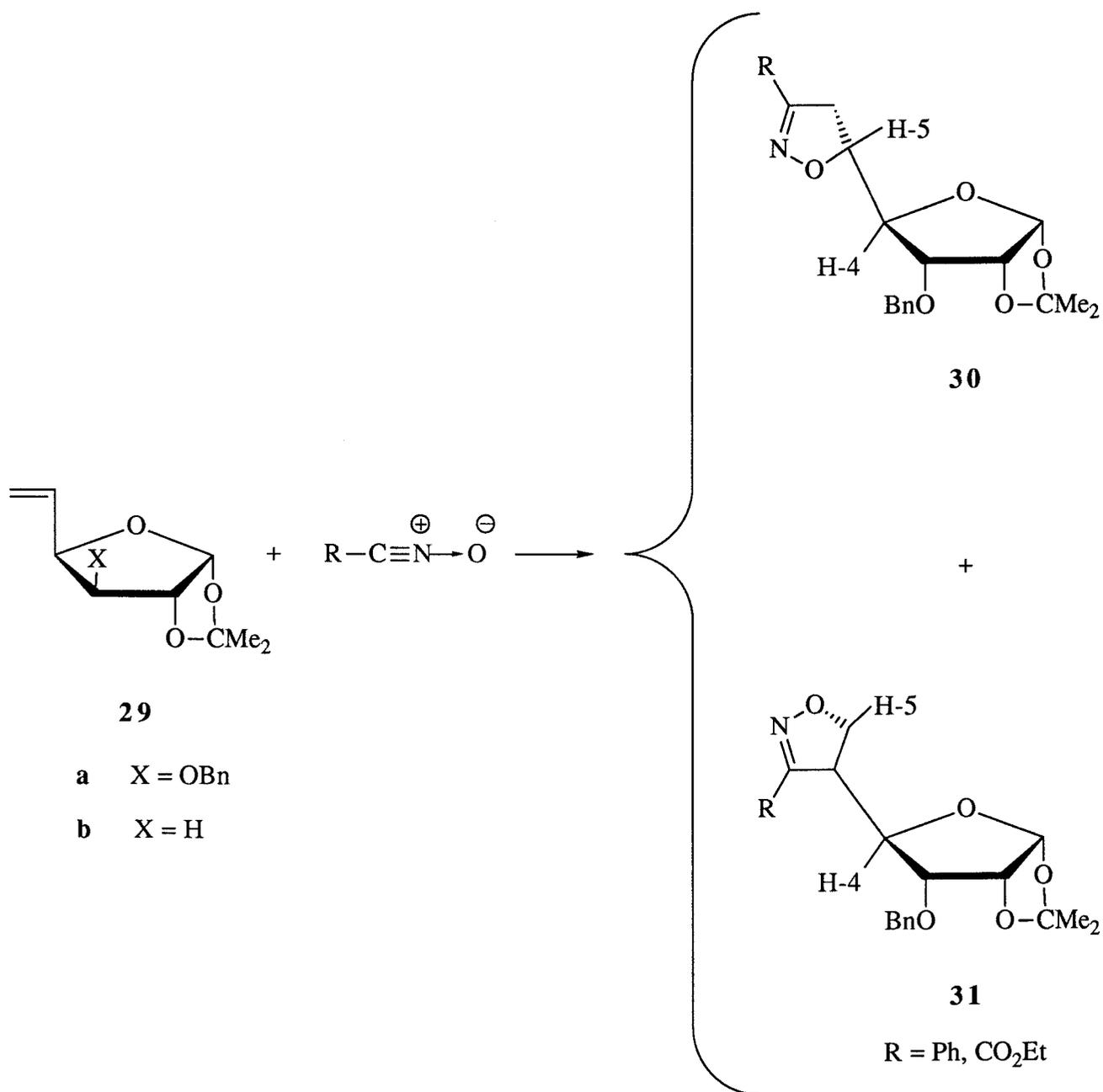
2) Cicloadición de un derivado insaturado (acetilénico o vinílico) del azúcar a un óxido de nitrilo.

Un ejemplo de cicloadición utilizando la ruta 1 lo constituye la adición dipolar del propiolato de etilo al óxido de nitrilo **26**, preparado por cloración de la correspondiente oxima, la cual conduce, después de separar los grupos protectores, al *C*-glicosil-isoxazol (**27**)¹⁴. Estas reacciones demostraron además la utilidad de los *C*-β-*D*-ribofuranosil derivados anómicamente funcionalizados que pueden ser preparados a partir del versátil aldehído **28**.



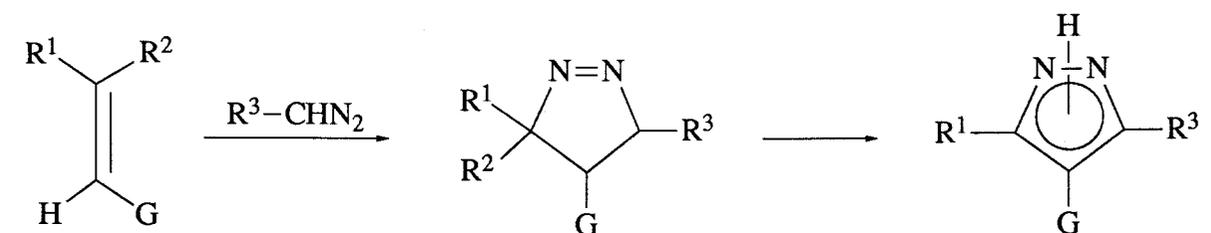
Un ejemplo de cicloadición utilizando la segunda combinación es la cicloadición¹⁵ de óxido de benzonitrilo y óxido de etoxicarbonilformonitrilo a 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropiliden-α-*D*-ribo-hex-5-enofuranosa (**29**), obteniendo una mezcla de 3-fenil (o etoxicarbonil) (*5R*)- y (*5S*)-5-(3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden-β-*D*-ribo-tetrafuranos-4-il)-

2-isoxazolina (30 y 31) (Esquema 6).



Esquema 6

Como parte de nuestro programa de investigación dirigido a la síntesis de aciclonucleósidos conteniendo un anillo de pirazol o isoxazol (o sus dihidro derivados), hemos llevado a cabo la síntesis de derivados del pirazol con una cadena pentaacetoxipentílica por reacción de cicloadición 1,3-dipolar de diazoalcanos a nitro- y carbonil-olefinas derivadas de azúcares ^{16, 17,18} (Esquema 7).



R ¹	R ²
NO ₂	H
NO ₂	Me
COMe	H
CO ₂ Me	H
CO ₂ Et	Me

R ³
H
Me
CO ₂ Et

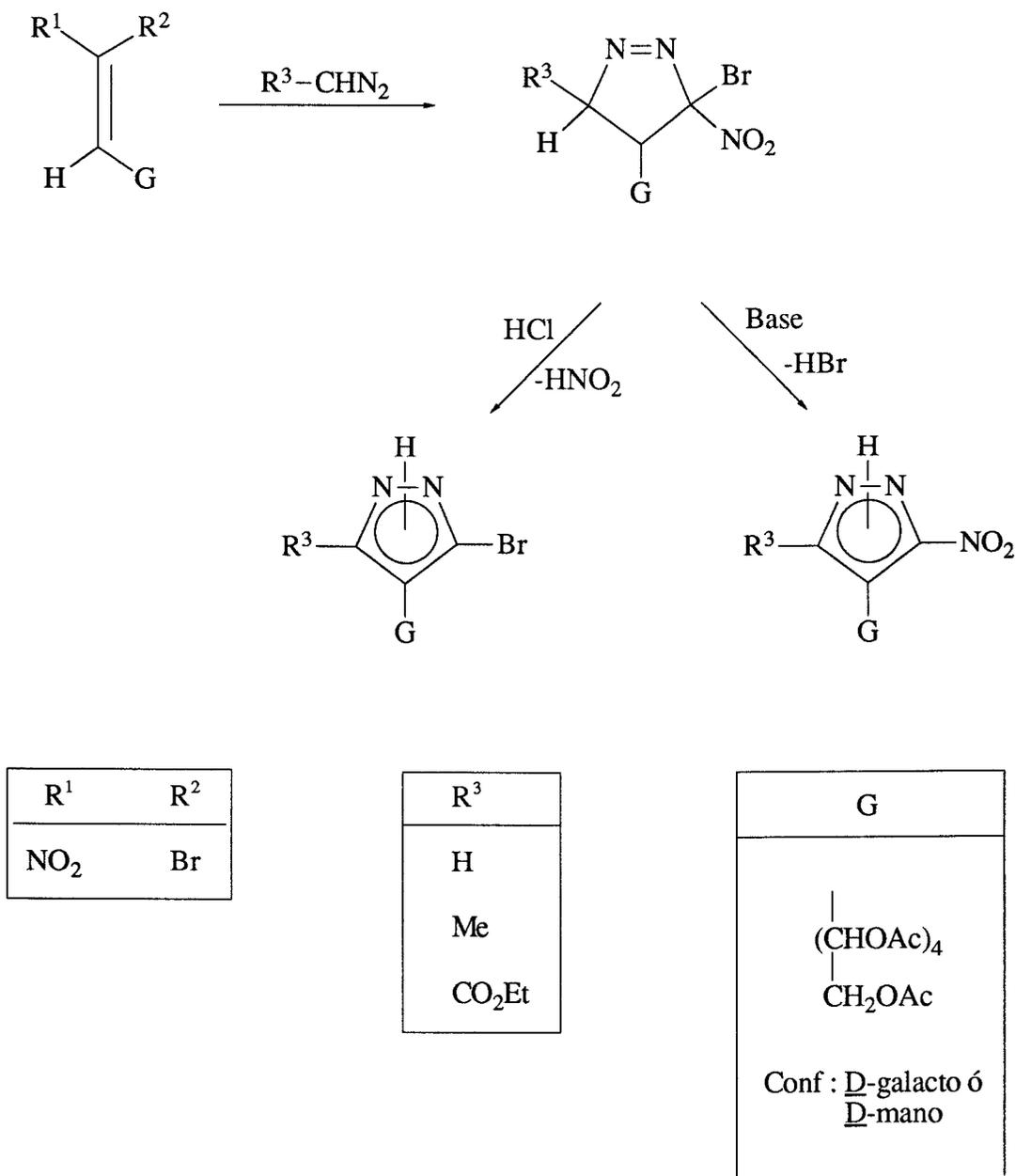
G
$\begin{array}{c} \\ (\text{CHOAc})_4 \\ \\ \text{CH}_2\text{OAc} \end{array}$
Conf : <u>D</u> -galacto ó <u>D</u> -mano

Esquema 7

Las reacciones estudiadas transcurren con una alta regioselectividad, observándose, asimismo, una alta estereoselectividad, llevando, en la mayoría de los casos, al aislamiento de un solo producto de reacción con rendimientos que oscilan entre el 75% y el 100%. Las pirazolininas obtenidas se transformaron, mediante diversos procedimientos de aromatización, en los correspondientes C-nucleósidos acíclicos del pirazol.

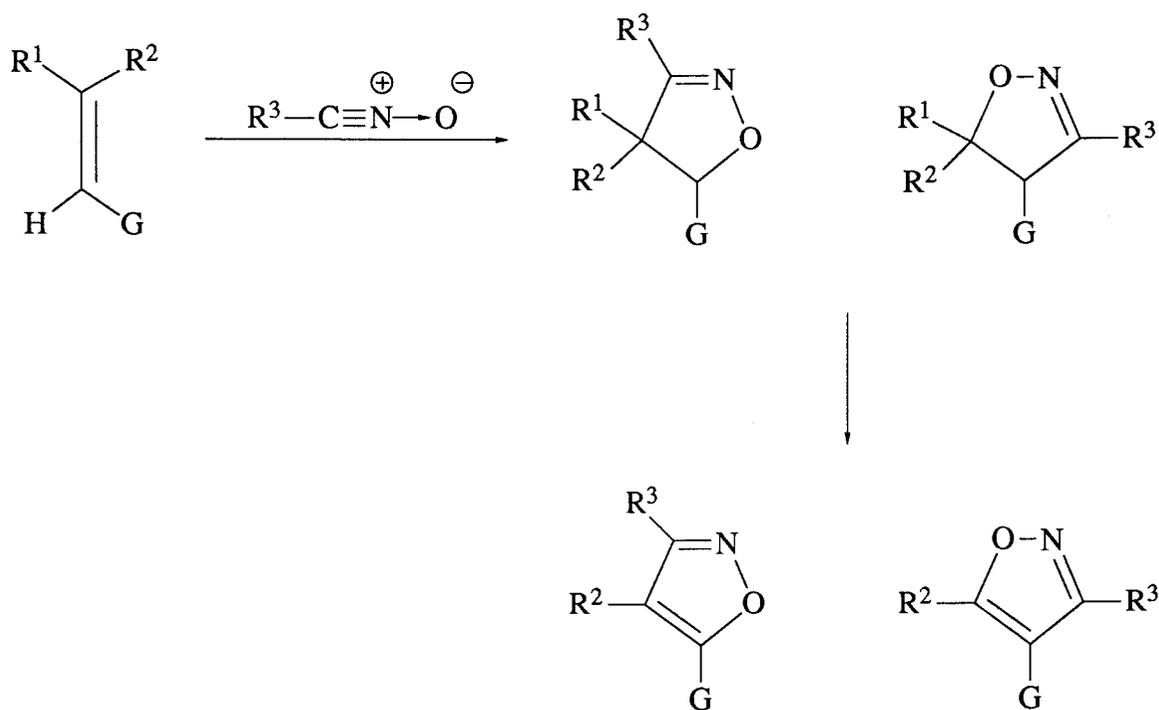
En la presente Tesis nos hemos planteado los siguientes objetivos:

1º) Completar la síntesis de pentaacetoxipentilpirazoles con cierta funcionalidad en el anillo, utilizando como dipolarófilos 1-bromo-1-nitro-*D-galacto* (y *D-mano*)-hept-1-enoles y como dipolos, diazometano, diazoetano y diazoacetato de etilo (*Esquema 8*).



Esquema 8

2º) Aplicar las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar para obtener acilonucleósidos derivados del isoxazol. Para ello se han usado como dipolos óxidos de nitrilo y como dipolarófilos nitro-olefinas y compuestos carbonílicos α,β -insaturados derivados de azúcares (*Esquema 9*).



R ¹	R ²
NO ₂	H
NO ₂	Me
COMe	H
CO ₂ Me	H
CO ₂ Et	H

R ³
Ph
2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂
Br
Me

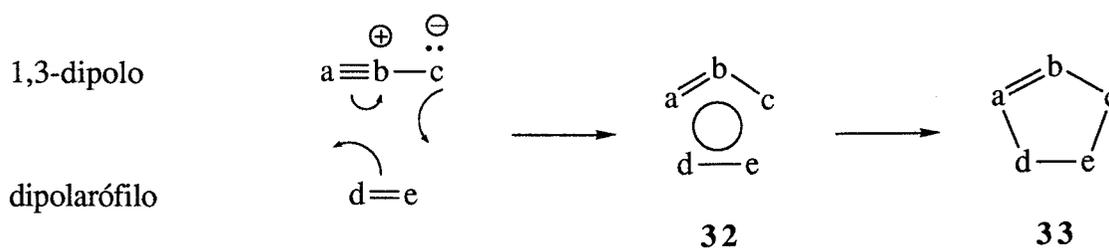
G

Esquema 9

II. CICLOADICIONES 1,3-DIPOLARES

INTRODUCCION

El concepto de cicloadición 1,3-dipolar fue establecido en los años sesenta por R. Huisgen¹⁹, aunque ya existían en la literatura²⁰ precedentes aislados de este tipo de proceso. Según Huisgen, un 1,3-dipolo experimenta una adición 1,3 a un compuesto insaturado (dipolarófilo), a través de un estado de transición de cuatro centros (32), para formar un cicloaducto (33) (Esquema 10). Los cuatro electrones π del 1,3-dipolo junto con los dos del dipolarófilo crean dos enlaces σ en un sistema cíclico de cinco eslabones. Conceptualmente pues, la reacción es una cicloadición [$\pi_s^4 + \pi_s^2$]

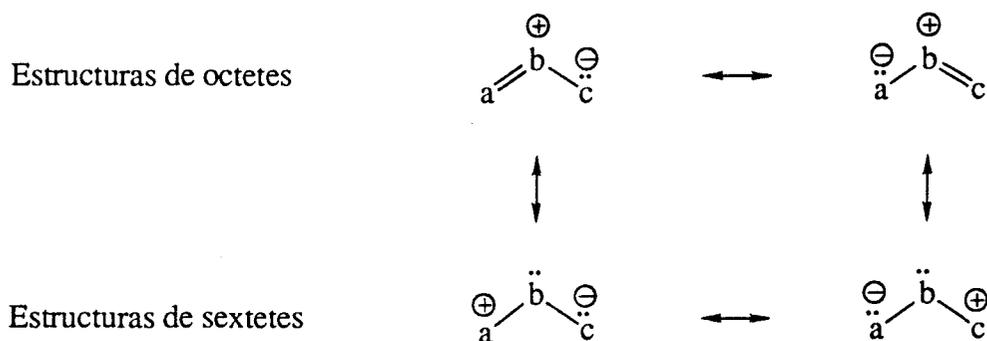


Esquema 10

Esta reacción constituye un procedimiento muy útil para la síntesis de heterociclos de cinco miembros ya que los 1,3-dipolos son especies fácilmente asequibles y son reactivos frente a una gran variedad de olefinas²¹.

Un 1,3-dipolo se define²² como un sistema π^4 tipo anión alilo, esto es, cuatro electrones en tres orbitales atómicos π paralelos. Sin embargo, a diferencia del anión alilo, donde el átomo central está libre de carga formal, los 1,3-dipolos contienen en ese átomo una carga formal positiva que compensa la carga negativa distribuida en los átomos extremos (estructura de oc-

tete). La cancelación de la carga positiva del 1,3-dipolo por localización sobre el átomo central (b) de dos de los cuatro electrones π alílicos, da lugar a sextetes electrónicos en los átomos a y c (*Esquema 11*). Esto permite que los centros terminales del 1,3-dipolo puedan ser a la vez nucleófilos y electrófilos, a diferencia de los del anión alilo que son siempre nucleófilos.



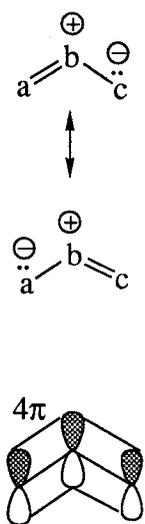
Esquema 11

La ambivalencia de los 1,3-dipolos es de gran importancia para comprender el mecanismo, reactividad y regioquímica de las cicloadiciones 1,3-dipolares. Así, la difenilnitrilimina ($\text{Ph}-\text{C}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{N}}-\text{Ph} \leftrightarrow \text{Ph}-\overset{-}{\text{C}}=\overset{+}{\text{N}}=\text{N}-\text{Ph}$) o el diazoacetato de metilo ($\text{MeO}_2\text{C}-\overset{-}{\text{C}}\text{H}-\overset{+}{\text{N}}\equiv\text{N}$) reaccionan rápidamente con dobles enlaces electrófilos y nucleófilos. Sin embargo, en compuestos tales como iluros de nitrilo ($\text{R}-\text{C}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{C}}\text{R}_2$) o diazometano ($\text{N}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{C}}\text{H}_2$), el carácter nucleófilo es más fuerte que su cualidad electrófila, lo que se traduce en una cicloadición más rápida a dipolarófilos deficientes en electrones que a dobles enlaces ricos en electrones. Por el contrario, en el caso del ozono ($\text{O}=\overset{+}{\text{O}}-\overset{-}{\text{O}}$) la adición preferente es a estos últimos dipolarófilos.

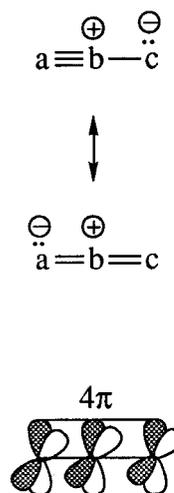
Lo anterior también se cumple en numerosos dipolarófilos cuyos extremos son estructuralmente diferentes, tales como etilenos con sustituyentes aceptores o donadores de electrones, en los que el carbono β es el centro electrófilo o nucleófilo, respectivamente.

En el *Esquema 12* se representan los dos tipos de 1,3-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 alilo²³. Generalmente, la aparición de este enlace π extra crea un 1,3-dipolo lineal del tipo anión propargenilalilo, mientras que los del tipo alilo son angulares.

Tipo anión alilo



Tipo anión propargenilalilo



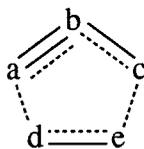
Esquema 12

Aunque ya Huisgen estableció una clasificación para los distintos dipolos²³, se debe a Houk, en 1973, una racionalización de todas estas especies a nivel de su geometría, estructura electrónica y reactividad²⁴. Este estudio fue posteriormente perfeccionado por el mismo autor²⁵. En la *Tabla 1* se recogen los dipolos más usuales, tomados de la publicación de Houk.

Tabla 1 : CLASIFICACION DE LOS DIPOLOS

ILUROS DE NITRILO	$R-C \equiv \overset{\oplus}{N} - \overset{\ominus}{C}R_2$	$R-C \overset{\ominus}{=} \overset{\oplus}{N} = CR_2$
NITRILIMINAS	$R-C \equiv \overset{\oplus}{N} - \overset{\ominus}{N} - R$	$R-C \overset{\ominus}{=} \overset{\oplus}{N} = \overset{\ominus}{N} - R$
OXIDOS DE NITRILO	$R-C \equiv \overset{\oplus}{N} - \overset{\ominus}{O}:$	$R-C \overset{\ominus}{=} \overset{\oplus}{N} = \overset{\ominus}{O}:$
DIAZOALCANOS	$N \equiv \overset{\oplus}{N} - \overset{\ominus}{C}R_2$	$:\overset{\ominus}{N} = \overset{\oplus}{N} = CR_2$
AZIDAS	$N \equiv \overset{\oplus}{N} - \overset{\ominus}{N} - R$	$:\overset{\ominus}{N} = \overset{\oplus}{N} = \overset{\ominus}{N} - R$
OXIDO NITROSO	$:\overset{\ominus}{N} \equiv \overset{\oplus}{N} - \overset{\ominus}{O}:$	$:\overset{\ominus}{N} = \overset{\oplus}{N} = \overset{\ominus}{O}:$
ILUROS DE AZOMETINA	$R_2C = \overset{\oplus}{N} - \overset{\ominus}{C}R_2$ R	$R_2C - \overset{\oplus}{N} = CR_2$ R
AZOMETINIMINAS	$R_2C = \overset{\oplus}{N} - \overset{\ominus}{N} - R$ R	$R_2C - \overset{\oplus}{N} = \overset{\ominus}{N} - R$ R
NITRONAS	$R_2C = \overset{\oplus}{N} - \overset{\ominus}{O}:$ R	$R_2C - \overset{\oplus}{N} = \overset{\ominus}{O}:$ R
ILUROS DE CARBONILO	$R_2C = \overset{\oplus}{O} - \overset{\ominus}{C}R_2$	$R_2C - \overset{\oplus}{O} = CR_2$
CARBONILIMINAS	$R_2C = \overset{\oplus}{O} - \overset{\ominus}{N} - R$	$R_2C - \overset{\oplus}{O} = \overset{\ominus}{N} - R$
OXIDOS DE CARBONILO	$R_2C = \overset{\oplus}{O} - \overset{\ominus}{O}:$	$R_2C - \overset{\oplus}{O} = \overset{\ominus}{O}:$
OZONO	$:\overset{\ominus}{O} = \overset{\oplus}{O} - \overset{\ominus}{O}:$	$:\overset{\ominus}{O} - \overset{\oplus}{O} = \overset{\ominus}{O}:$

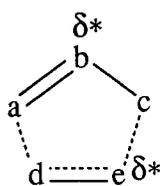
El mecanismo de reacción para las cicloadiciones 1,3-dipolares ha sido y sigue siendo objeto de polémica. Así, en sus comienzos Huisgen²¹ propuso un mecanismo a través de un estado de transición concertado (34).



34

Sin embargo, el propio Huisgen²² reconoció que el grado de formación de los dos nuevos enlaces no es necesariamente el mismo, y la sincronía perfecta en la formación de ambos enlaces se debe considerar solo como caso límite. Esta sincronía solo puede darse en sistemas muy simétricos tanto en el 1,3-dipolo como en el dipolarófilo, como es el caso de la adición de ozono a etileno.

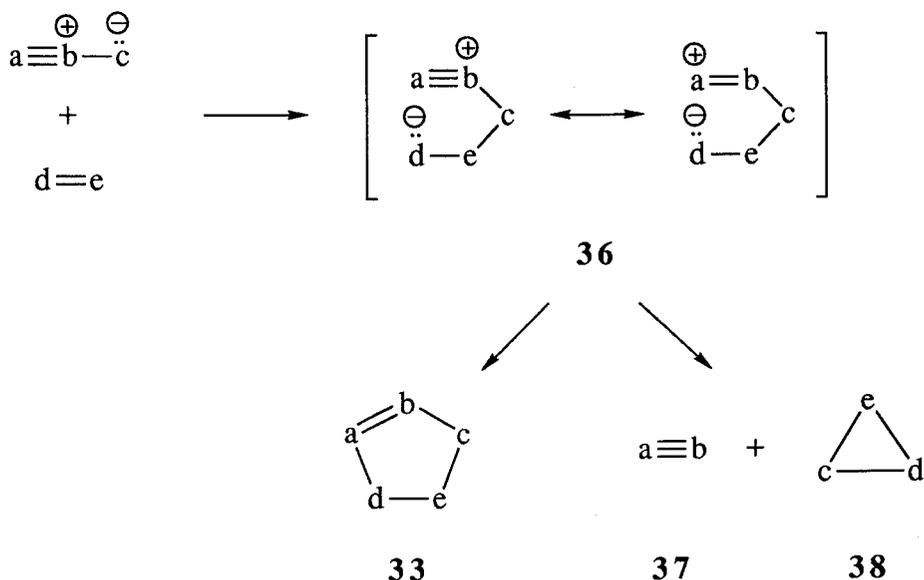
Por el contrario, los 1,3-dipolos cuyos extremos difieren en propiedades electrófilas y nucleófilas, y los dipolarófilos polarizados por algún sustituyente, experimentan cicloadiciones concertadas, pero no necesariamente sincronizadas. La formación de un enlace σ puede retrasar el cierre del segundo enlace σ en el estado de transición, estabilizándose cargas parciales o electrones desapareados en los centros del enlace incipiente (35).



35

Aunque el mecanismo propuesto por Huisgen encajó perfectamente con las reglas de selección para cicloadiciones concertadas de Woodward y Hoffmann²⁶, estas reglas no prohíben un mecanismo en etapas. Un proceso a través de un intermedio en el que sólo se ha formado un enlace puede ser también un mecanismo alternativo para las cicloadiciones. El intermedio puede ser un zwitterión (iónico) o un biradical.

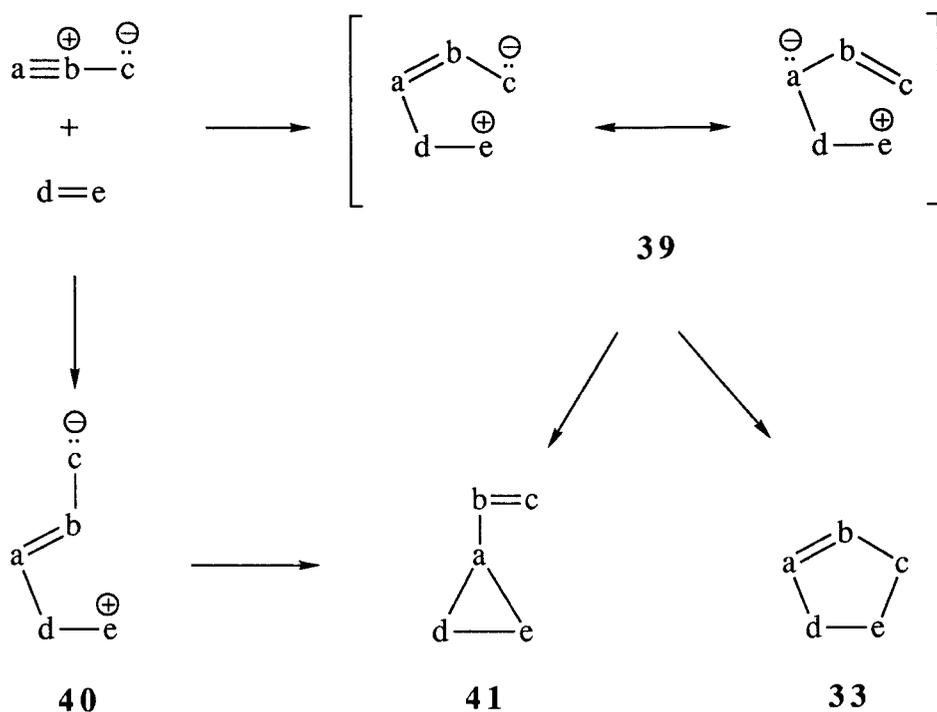
Una alternativa podría ser el mecanismo del siguiente esquema, que llamaremos 1:



Esquema 13

El proceso, en dos etapas comienza con un ataque nucleofílico del 1,3-dipolo al dipolarófilo, $\text{d}=\text{e}$, para dar el intermedio zwitteriónico **36**. La unión de **a** con **d** en este intermedio conduce al cicloaducto **33**, mientras que la unión **c-d** causa la fragmentación a los compuestos **37** y **38**. Sin embargo, este camino es algo inusual ya que el doble enlace de la olefina es, asimismo, nucleófilo.

Por el contrario, otro mecanismo en etapas, que llamaremos mecanismo 2, presenta al 1,3-dipolo como un electrófilo. La unión del extremo **a** del dipolo con el **d** del dipolarófilo conduce a los intermedios **39** y **40**, que difieren en la orientación *cis* o *trans* del resto de heteroalilo. El primer intermedio lleva al anillo de cinco miembros **33**, o al de tres **41**. Mientras que el intermedio **40** solo puede dar **41** ya que la unión **e-c** generaría un anillo de cinco miembros con un enlace $\text{a}=\text{b}$ *trans*. Sólo en un caso²⁷ se ha obtenido el ciclopropilderivado del tipo **41**, en cicloadiciones intramoleculares de óxidos de nitrilo (Esquema 14).



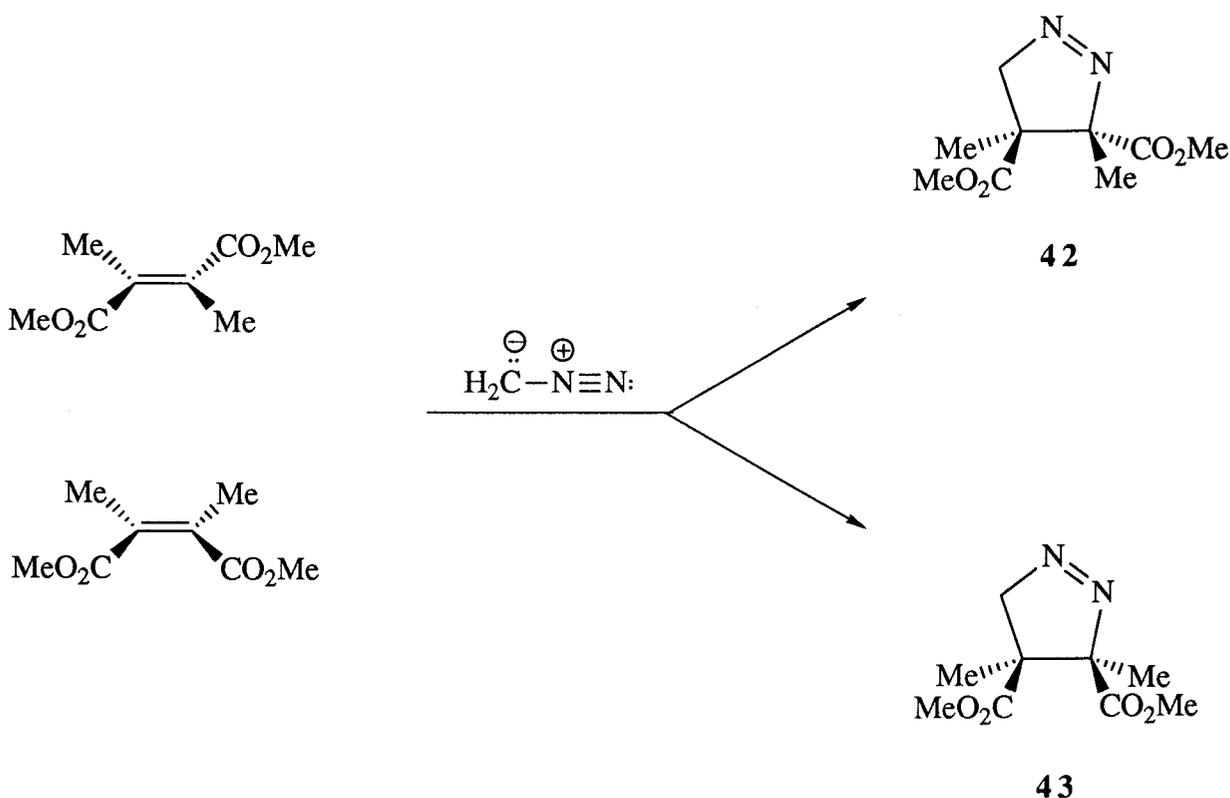
Esquema 14

Si este último mecanismo fuese el correcto, la velocidad de cicloadición debería ser mayor en aquellos dipolos con sustituyentes que favorezcan la estabilización de la carga negativa sobre el extremo c. Sin embargo, los experimentos parecen indicar lo contrario. Por ejemplo las velocidades de adición a derivados del 5,6-diazobiclohepteno disminuyen en mas de 180.000 veces al pasar del diazometano a la α -diazobenzoilacetona²².

Podría pensarse entonces que el mecanismo 1 fuese el más probable, pero se ha observado²² que la influencia de la polaridad del disolvente sobre la constante de velocidad de cicloadición de dos 1,3-dipolos como el difenildiazometano o diazoacetato de etilo a una misma olefina²⁸ es despreciable. En realidad, este hecho está en desacuerdo con un proceso de adición en dos etapas, ya sea a través del mecanismo 1 ó 2, ya que al formarse en ambos un intermedio iónico, se debe producir un fuerte incremento de la velocidad de reacción con el aumento de la polaridad del disolvente.

Por el contrario, un mecanismo concertado está libre de las anteriores objeciones. La formación simultánea de los dos nuevos enlaces σ evita la aparición de un intermedio iónico con separación de carga, que no produciría un cambio considerable de polaridad.

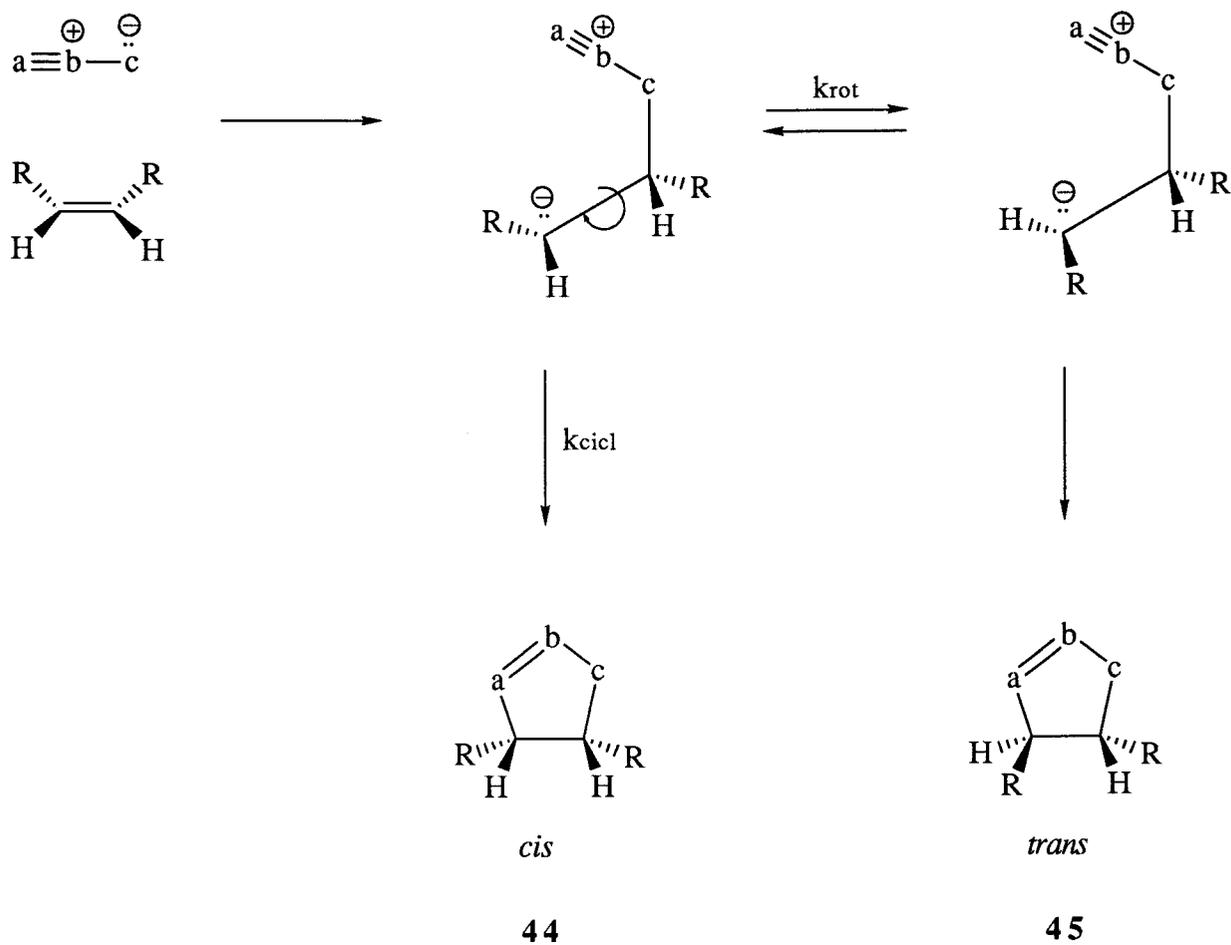
Un criterio importante para conocer si una cicloadición es concertada es la estereoespecificidad ya que no se concibe una rotación alrededor de los enlaces durante la formación concertada de los nuevos enlaces σ . Una consecuencia necesaria es, por tanto, que los sustituyentes retengan en el producto la relación estereoquímica que guardaban en los reactivos. Auwers y Cauer²⁹ observaron retención de configuración del dipolarófilo al estudiar las adiciones de diazoalcanos a ésteres carboxílicos α,β -insaturados, concretamente la adición de diazometano al 2,3-dimetilmaleato y 2,3-dimetilfumarato de dimetilo para dar las 1-pirazolinas **42** y **43**, aisladas como un aceite y un sólido cristalino, respectivamente (*Esquema 15*).



Esquema 15

Los cicloaductos obtenidos en la adición de óxido de benzonitrilo (BNO) a los ésteres fumárico y maléico³⁰, *cis*- y *trans*-2-buteno³¹, *cis*- y *trans*-estilbeno³¹ y *cis*- y *trans*-cicloocteno³², también fueron diatereómeros puros. En la cicloadición al *cis*-estilbeno se encontró una estereoespecificidad superior al 97%.

Esto no sería posible para una adición en dos etapas a través de un intermedio iónico (zwitterión) o un biradical, ya que la rotación alrededor del primer enlace formado puede competir con el cierre de anillo en el intermedio (*Esquema 16*).



Esquema 16

No obstante, la violación de la estereoespecificidad no es un criterio suficiente para establecer el mecanismo en dos etapas ya que la isomerización *cis-trans* podría tener lugar antes o después de la ciclación^{33,34}.

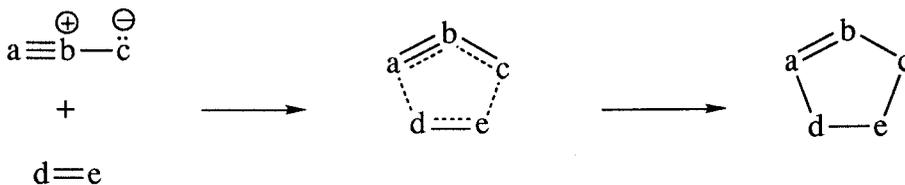
En 1968, Firestone criticó³⁵⁻³⁹ el mecanismo concertado y las explicaciones de Huisgen basadas en los efectos electrónicos y estéricos, y defendió un mecanismo biradicálico para la cicloadición 1,3-dipolar. En contra de este mecanismo está el hecho de que la formación del primer enlace, en la etapa controlante de la velocidad no puede dar, en principio, valores tan negativos de entropía de activación como en el mecanismo concertado. Además, el mecanismo en dos etapas explica con mayor dificultad la estereoselectividad de la reacción⁴⁰. Por el contrario, el proceso en una etapa permite explicar los hechos cinéticos y estereoquímicos más importantes. Asimismo, la formación de un estado de transición cíclico determina el acercamiento de los reactivos con una orientación dada y por tanto la entropía de activación debe ser fundamentalmente negativa, de acuerdo con los resultados experimentales²².

Actualmente se siguen realizando experimentos con el propósito de aclarar el mecanismo de estas reacciones, pudiéndose concluir que el proceso parece concertado en la mayoría de los casos^{41,42} aunque también se han observado procesos en dos etapas⁴³.

REACTIVIDAD

El método de los orbitales moleculares frontera de Fukui se ha aplicado⁴⁴ para al estudio de la reactividad de las cicloadiciones 1,3-dipolares. De acuerdo con esta teoría, los orbitales moleculares del estado de transición se consideran que son formas perturbadas de los de los reactivos. Sólo alteran la estabilidad del sistema las interacciones entre los orbitales moleculares ocupados de cada uno de los reactivos con los desocupados del otro. Como estas perturbaciones son de segundo orden, en general, serán tanto más grande cuanto más parecidos en energía sean los dos orbitales moleculares. Por ello las mayores interacciones tenderán a producirse entre el último orbital molecular ocupado (HOMO) u orbital frontera de uno de los componentes y el orbital molecular más bajo desocupado (LUMO) del otro componente. El método del orbital frontera considera que las demás interacciones se pueden despreciar y que, por tanto, el transcurso de la reacción viene determinado por los HOMOs y LUMOs de los reactantes.

Las evaluaciones semicuantitativas del efecto de dos interacciones en la determinación de la reactividad pueden obtenerse con la ayuda de la siguiente expresión de perturbación de segundo orden, para una dirección de la adición:



$$\Delta E = 2 \frac{[c_a \cdot c'_d \beta_{ad} + c_c \cdot c'_e \beta_{ce}]^2}{E_I} + 2 \frac{[c'_a \cdot c_d \beta_{ad} + c'_c \cdot c_e \beta_{ce}]^2}{E_{II}} =$$

$$= \Delta E_I + \Delta E_{II}$$

1

donde:

E_I y E_{II} son las diferencias de energías entre los orbitales, es decir:

$$E_I = E_{HO(1,3-dipolo)} - E_{LU(dipolarófilo)} = -IP_{(1,3-dipolo)} + EA_{(dipolarófilo)} - Q$$

$$E_{II} = E_{HO(dipolarófilo)} - E_{LU(1,3-dipolo)} = -IP_{(dipolarófilo)} + EA_{(1,3-dipolo)} - Q$$

c = coeficientes de los orbitales atómicos del HO

c' = coeficientes de los orbitales atómicos del LU

β = integral de resonancia o integral de interacción del nuevo enlace σ a-d ... etc. Este valor no depende solo de la distancia entre los átomos sino también de la naturaleza de los nuevos enlace σ que se forman en el estado de transición:

$$\beta_{C-C} > \beta_{C-N} > \beta_{C-O}$$

IP = potencial de ionización

EA = afinidad electrónica

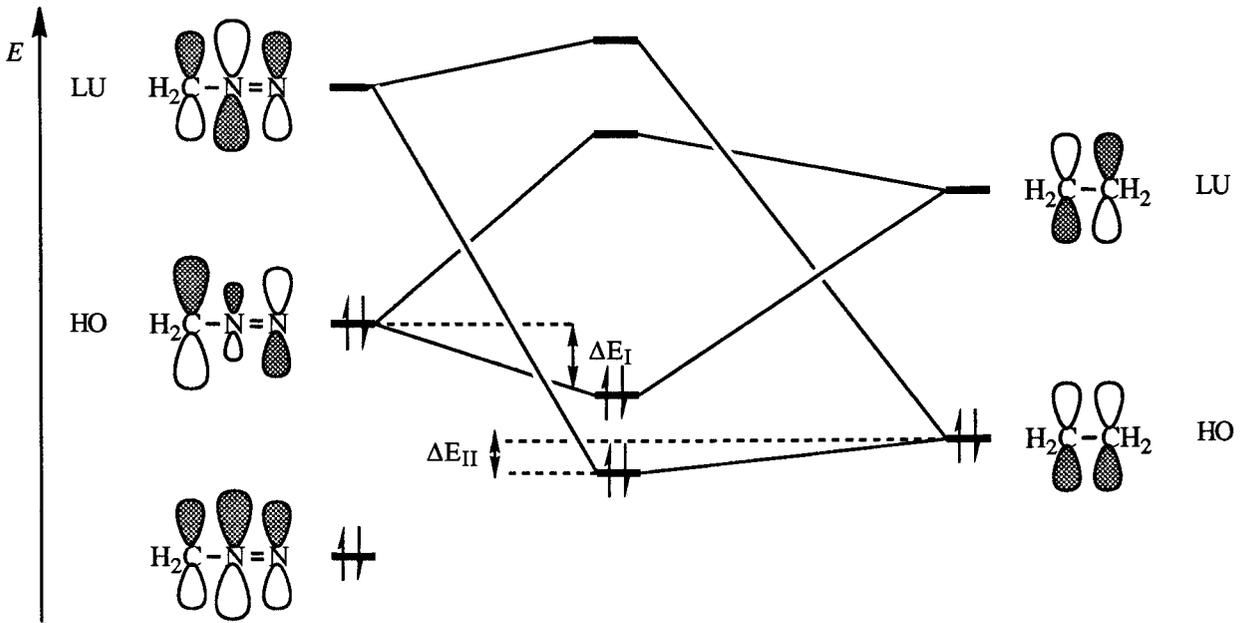
Q = factor de corrección para la atracción coulombica

Los términos ΔE_I y ΔE_{II} corresponden a las dos interacciones HO-LU. El término ΔE_I contiene los coeficientes del HO para a y c , y los coeficientes del LU para d y e , mientras que lo contrario aparece en el término ΔE_{II} . El cuadrado de estos coeficientes representa la densidad electrónica.

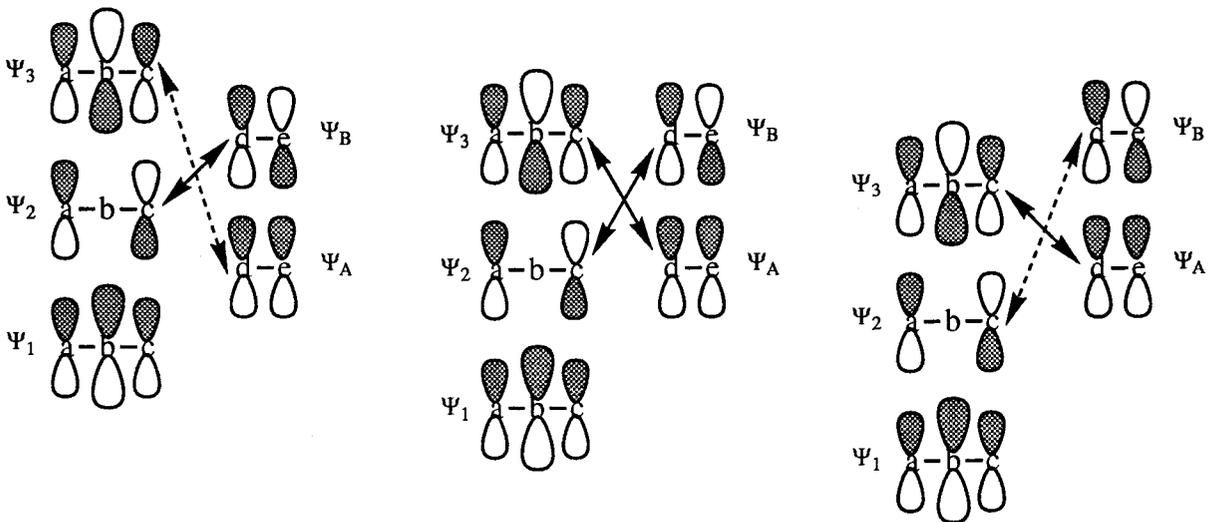
El procedimiento se ilustra para la cicloadición del diazometano al etileno (*Esquema 17*). Las dos interacciones de los orbitales frontera dan cuatro orbitales moleculares para el estado de transición, dos enlazantes y dos antienlazantes. En este caso, la ganancia de energía en el término de segundo orden ΔE_I (ecuación 1), que proviene de la interacción HO(diazometano)-LU(etileno), es mayor que en el término ΔE_{II} , que procede de la interacción LU(diazometano)-HO(etileno).

Sustmann clasificó^{45,46} las interacciones en tres tipos (*Esquema 18*). El tipo I se caracteriza por una interacción dominante HO(1,3-dipolo)-LU(dipolarófilo). El tipo II, por una separación HO-LU equivalente, y el tipo III por una interacción LU(dipolo)-HO(dipolarófilo) dominante. Houk llamó a estos tres tipos: HO-controlada; HO,LU-controlada y LU-controlada.

Se puede predecir de un modo cualitativo el efecto de los sustituyentes en el dipolarófilo y en el 1,3-dipolo sobre la estabilización del estado de transición y, por tanto, sobre la velocidad de cicloadición. Para ello se pueden aplicar las aproximaciones de Sustmann:



Esquema 17



Tipo I

$$E_I < E_{II}$$

$$\Delta E_I > \Delta E_{II}$$

Tipo II

$$E_I \sim E_{II}$$

$$\Delta E_I \sim \Delta E_{II}$$

Tipo III

$$E_I > E_{II}$$

$$\Delta E_I < \Delta E_{II}$$

Esquema 18

Se considera que la interacción entre el HO(dipolo) y el LU(dipolarófilo) es igual a la interacción entre el LU(dipolo) y el HO(dipolarófilo), y por lo tanto es una constante, $E_I = E_{II} = x$, (estamos en el tipo II). La ecuación 1 queda de la forma:

$$\Delta E_{\text{estabilización}} = \Delta E_I + \Delta E_{II} = \text{const} \left(\frac{1}{x} + \frac{1}{x} \right) \quad 2$$

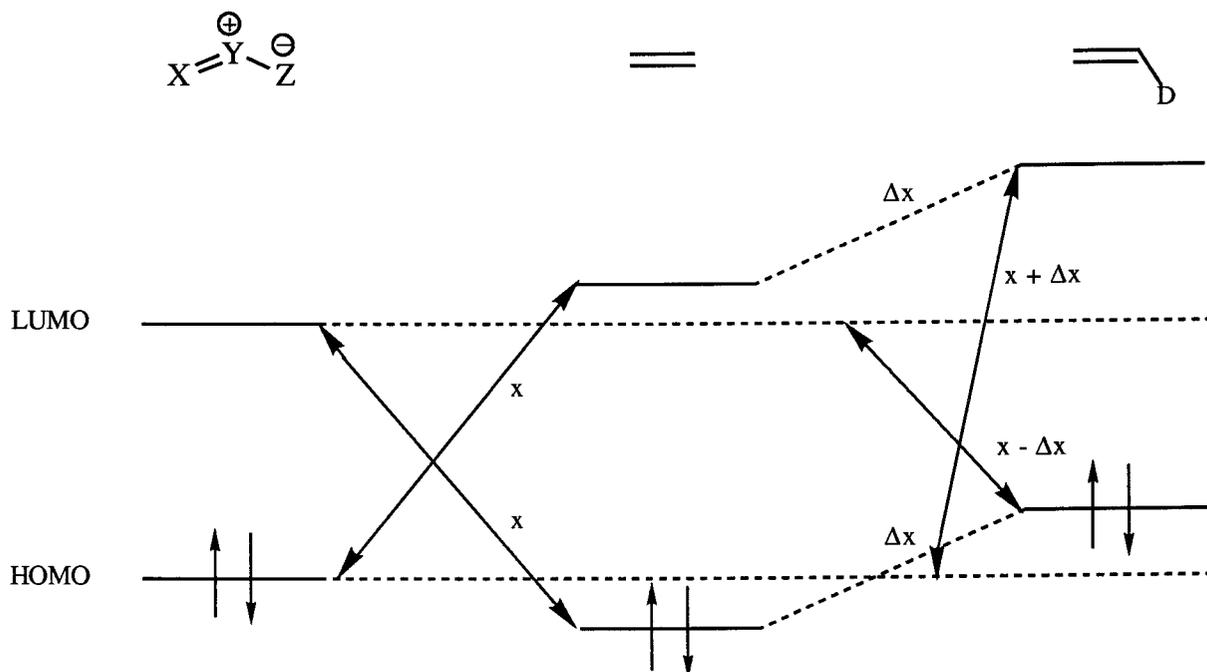
Si se introduce un sustituyente en cualquiera de los reactivos, por ejemplo, un dipolarófilo con un grupo donador (D) (Esquema 19), se produce un aumento de la energía del HO y del LU del dipolarófilo en una cantidad Δx , en este caso las interacciones con el 1,3-dipolo valdrán:

$$E_I = E_{\text{HO(dipolo)}} - E_{\text{LU(dipolarófilo)}} = x + \Delta x$$

$$E_{II} = E_{\text{HO(dipolarófilo)}} - E_{\text{LU(dipolo)}} = x - \Delta x$$

La ecuación 1 se transforma en:

$$\Delta E_{\text{estabilización}} = \Delta E_I + \Delta E_{II} = \text{const} \left(\frac{1}{x + \Delta x} + \frac{1}{x - \Delta x} \right) \quad 3$$



Esquema 19

Si el sustituyente en el dipolarófilo es un grupo aceptor (A):

$$E_I = x - \Delta x$$

$$E_{II} = x + \Delta x$$

$$\Delta E_{\text{estabilización}} = \Delta E_I + \Delta E_{II} = \text{const} \left(\frac{1}{x-\Delta x} + \frac{1}{x+\Delta x} \right) \quad 4$$

Vemos que el signo de Δx depende de la naturaleza del sustituyente. Si el grupo es donador tiene signo positivo y si es aceptor el signo es negativo.

Según las expresiones (2)-(4) la introducción de sustituyentes donadores en el dipolarófilo desplaza el carácter controlante hacia el tipo III y la de un sustituyente aceptor hacia el tipo I.

En el caso de los sustituyentes en los 1,3-dipolos ocurre justamente lo contrario: los sustituyentes donadores de electrones provocan un desplazamiento en el carácter dipolar hacia el tipo I (o nucleofílicos), mientras que los sustituyentes aceptores de electrones lo provocan hacia el tipo III (o electrofílicos). La sustitución del metilo del diazometano por un grupo NR o un átomo de oxígeno produce una disminución de las energías de los orbitales. Análogamente, el cambio de los átomos de carbono en el 1,3-dipolo de tipo alilo por heteroátomos más electronegativos va acompañado por una estabilización de los orbitales moleculares π . Se puede decir que los tipos I y III representan los extremos de una transición continua, con el tipo II localizado en el centro.

Se pueden aplicar razonamientos parecidos cuando solo una de las interacciones es significativa. Por ejemplo, para $E_I \ll E_{II}$, (tipo I), la segunda fracción de la ecuación 1 se hace pequeña, por lo que el término ΔE_{II} se puede despreciar y sólo se tiene en cuenta la interacción predominante: HO(dipolo)-LU(dipolarófilo) (cicloaddición dipolo-HO-controlada). Los sustituyentes dadores en el dipolarófilo y los aceptores en el dipolo conducirían a:

$$\Delta E_{\text{estabilización}} = \Delta E_I = \text{const} \left(\frac{1}{x+\Delta x} \right) \quad 5$$

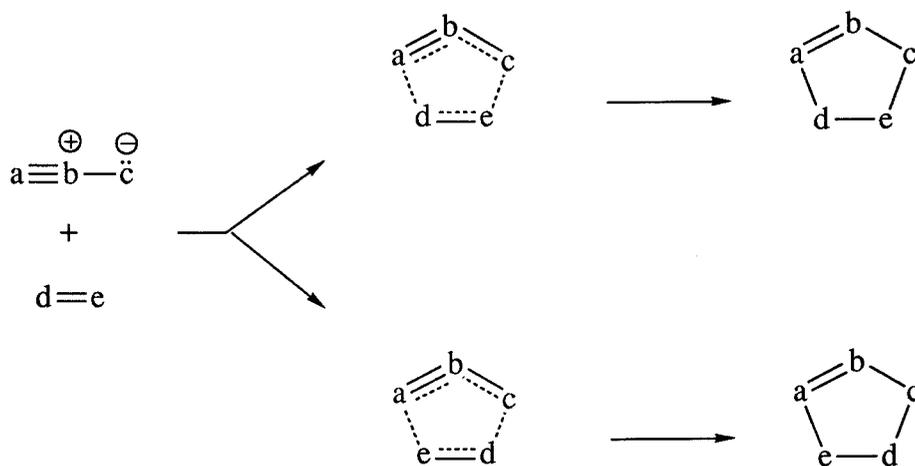
por lo que la reacción se hace más lenta.

Si $E_I \gg E_{II}$, tipo III el valor de ΔE_I llega a ser muy pequeño. La reacción es exclusiva LU(dipolo)-HO(dipolarófilo), por tanto, sustituyentes electroaceptores en el 1,3-dipolo y sustituyentes electrodonadores en el dipolarófilo aceleran las cicloadiciones tipo III (dipolo-LU-controlada) según:

$$\Delta E_{\text{estabilización}} = \Delta E_{II} = \text{const} \left(\frac{1}{x - \Delta x} \right) \quad \mathbf{6}$$

REGIOSELECTIVIDAD

El fenómeno de la regioselectividad es un caso de competencia entre los diferentes modos de unión de reactivos asimétricos (*Esquema 20*). Son numerosos los trabajos dedicados a resolver este problema, destacando los de Bastide^{47,48} y Houk^{49a, 24b}, los cuales, independientemente, reconocieron la potencialidad del método PMO para la interpretación de la regioselectividad en las cicloadiciones 1,3-dipolares.



Esquema 20

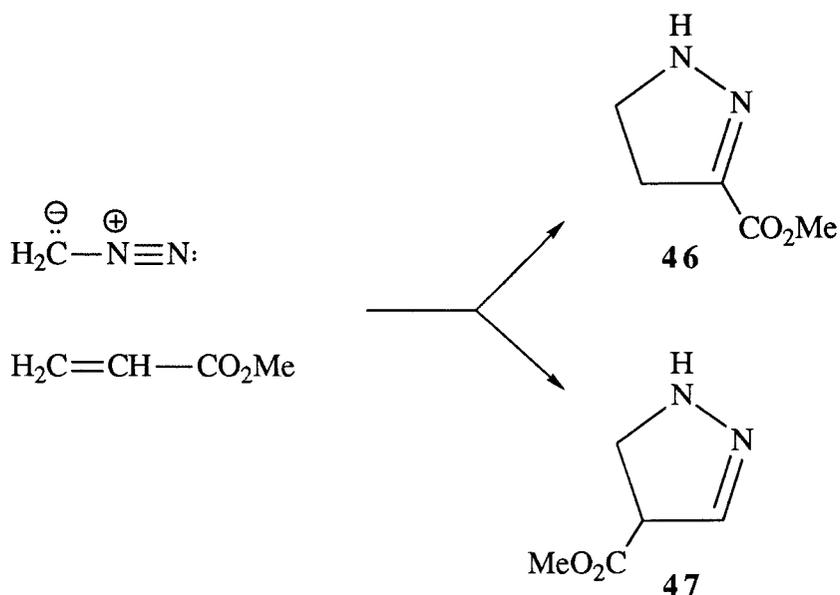
Al aplicar la ecuación 1 a las dos direcciones posibles de cicloadición, se obtienen las ecuaciones 7 y 8:

$$\Delta E_{d-e} = 2 \frac{[c_a \cdot c'_d \beta_{ad} + c_c \cdot c'_e \beta_{ce}]^2}{E_{HO[abc]} - E_{LU[de]}} + 2 \frac{[c'_a \cdot c_d \beta_{ad} + c'_c \cdot c_e \beta_{ce}]^2}{E_{HO[de]} - E_{LU[abc]}} \quad 7$$

$$\Delta E_{e-d} = 2 \frac{[c_a \cdot c'_e \beta_{ae} + c_c \cdot c'_d \beta_{cd}]^2}{E_{HO[abc]} - E_{LU[de]}} + 2 \frac{[c'_a \cdot c_e \beta_{ae} + c'_c \cdot c_d \beta_{cd}]^2}{E_{HO[de]} - E_{LU[abc]}} \quad 8$$

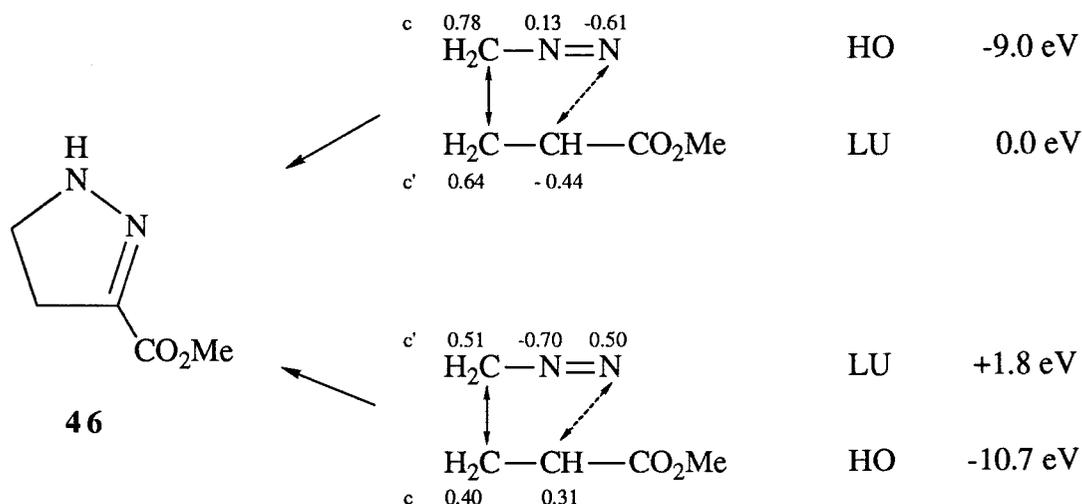
Como los denominadores de ambas ecuaciones son idénticos, el tratamiento general de la regioselectividad se centra en los numeradores .

A continuación se ilustrará la aplicación del tratamiento con algunos ejemplos. Consideremos la adición de diazometano al acrilato de metilo (*Esquema 21*).



Esquema 21

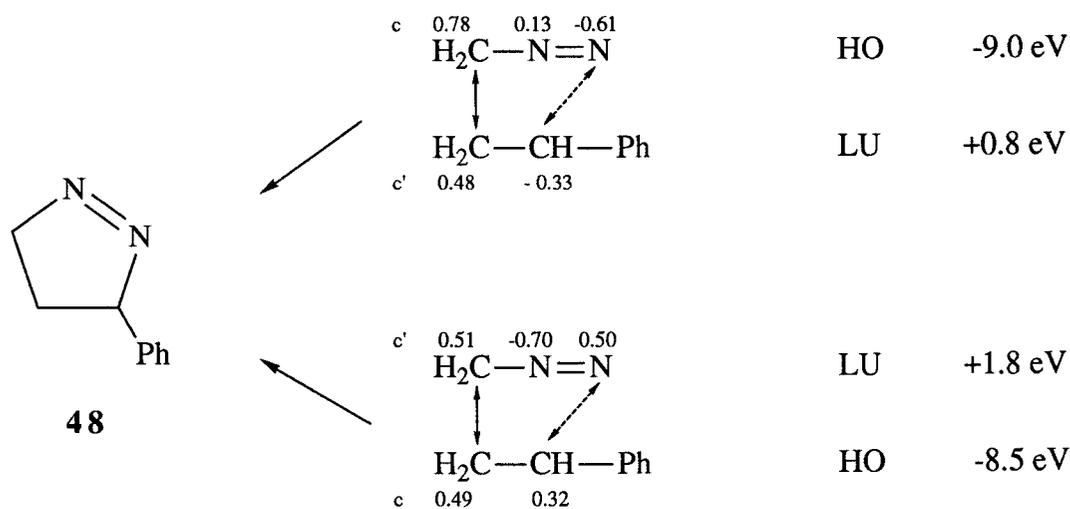
En el siguiente esquema se muestran los valores de las energías y coeficientes de los orbitales moleculares frontera de los reactantes.



Esquema 22

El principio de Fukui⁴⁴ establece que la regioselectividad vendrá dada por los solapamientos de los orbitales cuyos coeficientes sean los más semejantes entre sí. Observese que los coeficientes de los orbitales en C_α y C_β del dipolarófilo son muy semejantes en el orbital HO, lo que significa que la interacción LU(dipolo)-HO(dipolarófilo) no determinará ninguna regioselectividad. En esta reacción, la interacción ligeramente dominante es la HO(diazometano)-LU(éster acrílico), ya que la energía de separación es más pequeña (9.0 eV). De la observación del *Esquema 22* se puede concluir que la orientación favorable es aquella en la que el átomo de carbono del dipolo se enlaza con el carbono β del dipolarófilo para dar el éster pirazolín-3-carboxílico (46). Teniendo en cuenta, además, que los valores de β para una distancia de enlace de 2.50 Å en el estado de transición son $\beta_{C-C} = 2.63$ eV y $\beta_{C-N} = 2.14$ eV^{24b}, se deduce que la primera interacción contribuye con un 87% al ΔE de la ecuación 7 y la segunda sólo en un 13%.

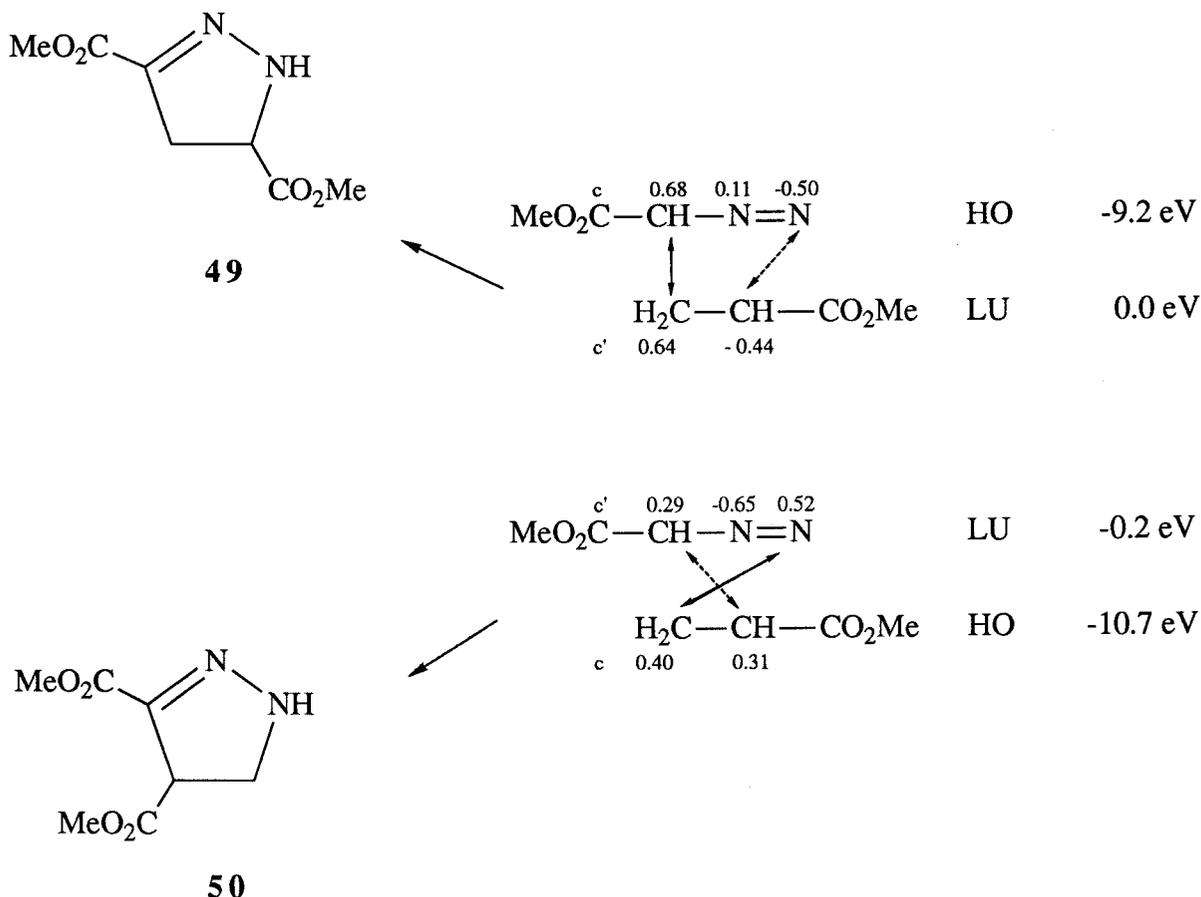
La dirección de la cicloadición del diazometano al estireno es igualmente inequívoca; el grupo fenilo aparece en la posición 3 de la 1-pirazolina (48). El esquema de orbitales frontera ilustra este hecho (*Esquema 23*).



Esquema 23

Las energías de los orbitales moleculares frontera están ahora más próximas entre si pero los coeficientes de los orbitales fronteras, explican que las contribuciones ΔE_I y ΔE_{II} sean de 72% y 28%, respectivamente, por lo que de nuevo predomina la interacción HO(dipolo)-LU(dipolarófilo). Según los coeficientes de los orbitales, la orientación indicada en el esquema es la favorecida.

En el caso de la adición del éster diazoacético al acrilato de metilo, al ser un 1,3-dipolo del tipo II, las interacciones HO(dipolo)-LU(dipolarófilo) y LU(dipolo)-HO(dipolarófilo) conducirían a la formación de la 2-pirazolina-3,5-dicarboxilato de metilo (**49**) y de la 2-pirazolina-3,4-dicarboxilato de metilo (**50**) (*Esquema 24*).

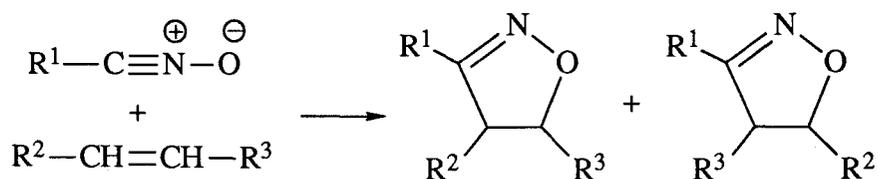


Esquema 24

Sin embargo, el hecho de que en el diazoacetato de metilo la polarización del HO y LU sea diferente a la del diazometano y de que el valor del coeficiente c' del átomo de carbono sea especialmente pequeño (0.29), explica la formación preferente del éster 3,5-dicarboxílico (**49**) en una proporción 88:12^{49b}.

Las cicloadiciones de óxidos de nitrilo a alquenos monosustituídos tienen lugar con regioespecificidad casi completa, dando isoxazolininas 5-sustituídas. Sólo en muy pocos casos se han aislado los regioisómeros 4-sustituídos, y en pequeñas cantidades^{34,50}. Por el contrario en el caso de alquenos 1,2-disustituídos se obtienen, generalmente, mezclas de regioisómeros^{50,51} (*Tabla 2*).

Tabla 2 : Proporción de regioisómeros (5-sustituido:4-sustituido) para la cicloadición de óxidos de nitrilo a alquenos mono y 1,2-disustituídos.



R ¹	R ²	R ³	Regioisómero 5-sustituido	Regioisómero 4-sustituido
Ph	H	CO ₂ Me	96.4	3.6
Mes	H	CO ₂ Me	93.4	6.6
Me	H	CO ₂ Me	95.0	5.0
Ph	H	Ph	99.5	0.5
Ph	Me	CO ₂ Me	34.0	66.0
Ph	Ph	CO ₂ Me	30.0	70.0
Mes	Me	CO ₂ Me	27.0	73.0
Mes	Ph	CO ₂ Me	36.0	64.0
Me	Me	CO ₂ Me	36.0	64.0
Me	Ph	CO ₂ Me	30.0	70.0

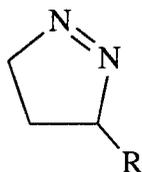
**III. CICLOADICION 1,3-DIPOLAR DE DIAZOALCANOS A NITRO- Y
CARBONIL-OLEFINAS DERIVADAS DE AZUCARES**

ANTECEDENTES

Los diazoalcanos son dipolos incluidos en el grupo general de las "diazonio betaínas". Son especies planas y lineales donde la distancia N-N es aproximadamente igual a la que existe en la molécula de nitrógeno, con pequeñas variaciones según la naturaleza de los sustituyentes.



El diazometano es el diazoalcano más sencillo, siendo uno de los dipolos más nucleófilos; sus reacciones son predominantemente HOMO controladas (Capítulo II, Apartado 3). Como el mayor coeficiente en el orbital HO está sobre el átomo de carbono, con olefinas con sustituyentes electroattractores y conjugados, donde el mayor coeficiente en el LU estará en el término sin sustituir, se obtendrán los cicloaductos **51**:



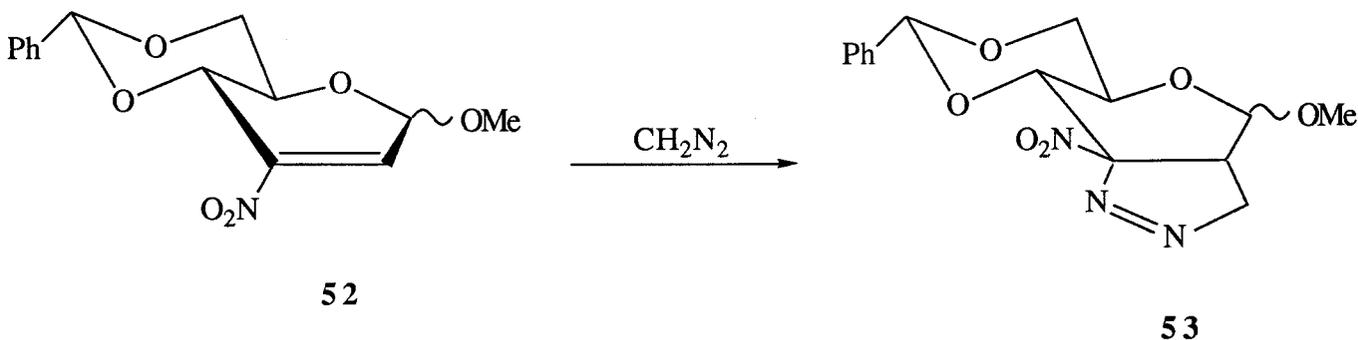
51

La regioselectividad de la cicloadición a olefinas con sustituyentes electrodonadores es más compleja, si bien, en general, se puede afirmar que en una reacción de este tipo, la interacción entre el HO de la molécula rica en electrones (diazoalcano) y el LU de alquenos asimétricos con sustituyentes electrodonadores, dará el aducto resultante de la unión del término más nucleófilo del dipolo con el átomo más alejado del sustituyente donador, minimizándose así la interacción orbitalaria secundaria repulsiva entre el centro nucleófilo y el sustituyente dador. Así, el propeno reacciona con diazometano para dar 3- y 4-metil-1-pirazolina en proporción 86:14³⁹.

Existen estudios sobre la diferente reactividad de las olefinas según su sustitución frente a diferentes diazoalcanos⁵², siendo un hecho general el que los sustituyentes electroattractores aumentan la reactividad y los electrodonadores la disminuyen.

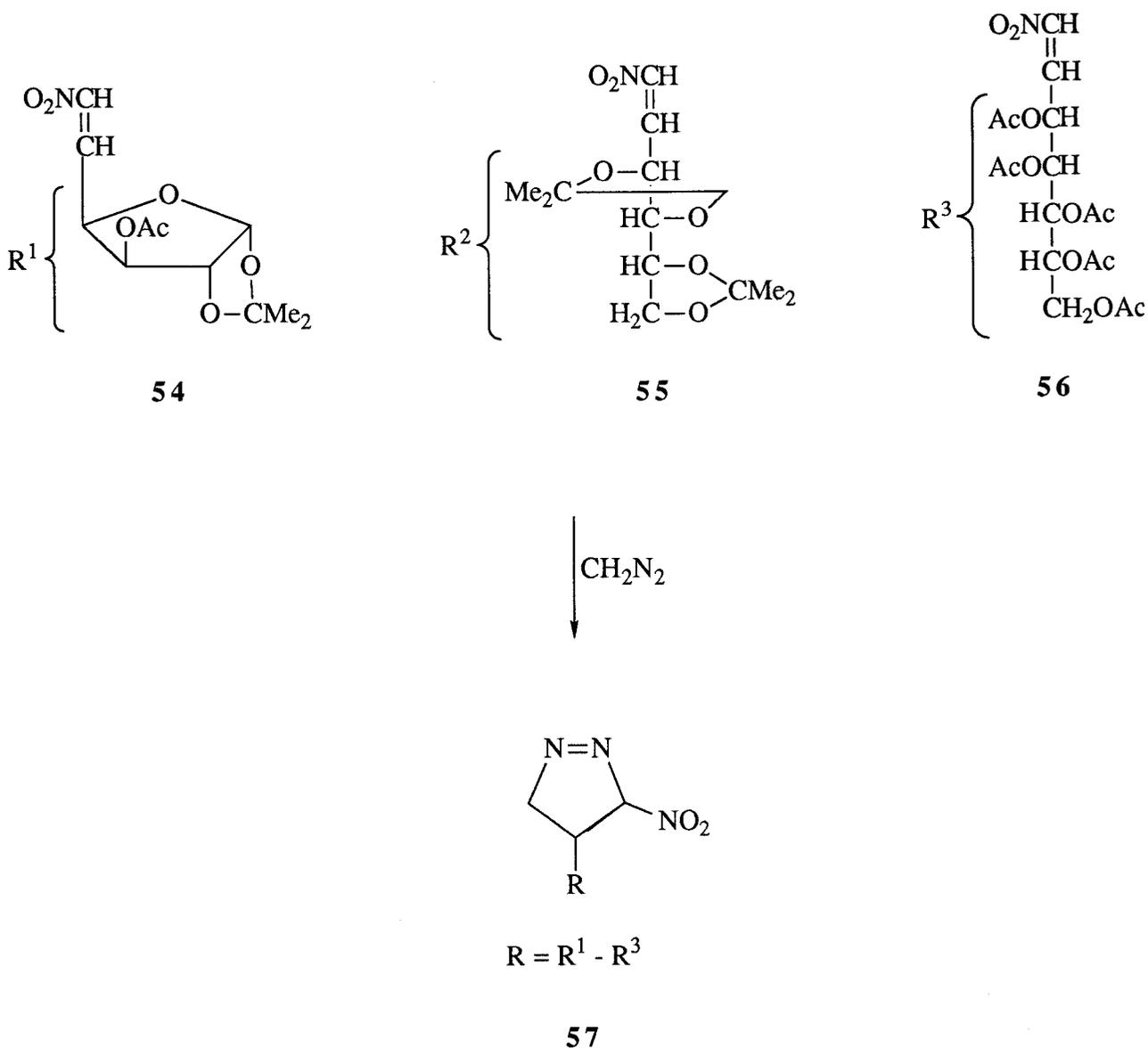
Estudios teóricos de la cicloadición del diazometano al etileno^{53 a,b} utilizando técnicas *ab initio*, han puesto de manifiesto que los nuevos enlaces se forman a partir de un movimiento cíclico de electrones, con transferencia de carga desde el dipolo al dipolarófilo y formándose el enlace C-C más rápidamente que el C-N.

Los antecedentes que existen en la bibliografía en los que las nitro- y carbonil-olefinas derivadas de azúcares se utilizan como dipolarófilo son escasos. H. H. Baer⁵⁴ llevó a cabo las cicloadiciones de diazometano a metil 4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi-3-nitrohex-2-enopiranosidos (**52**) para dar con altos rendimientos las correspondientes pirazolininas (**53**) (*Esquema 25*).



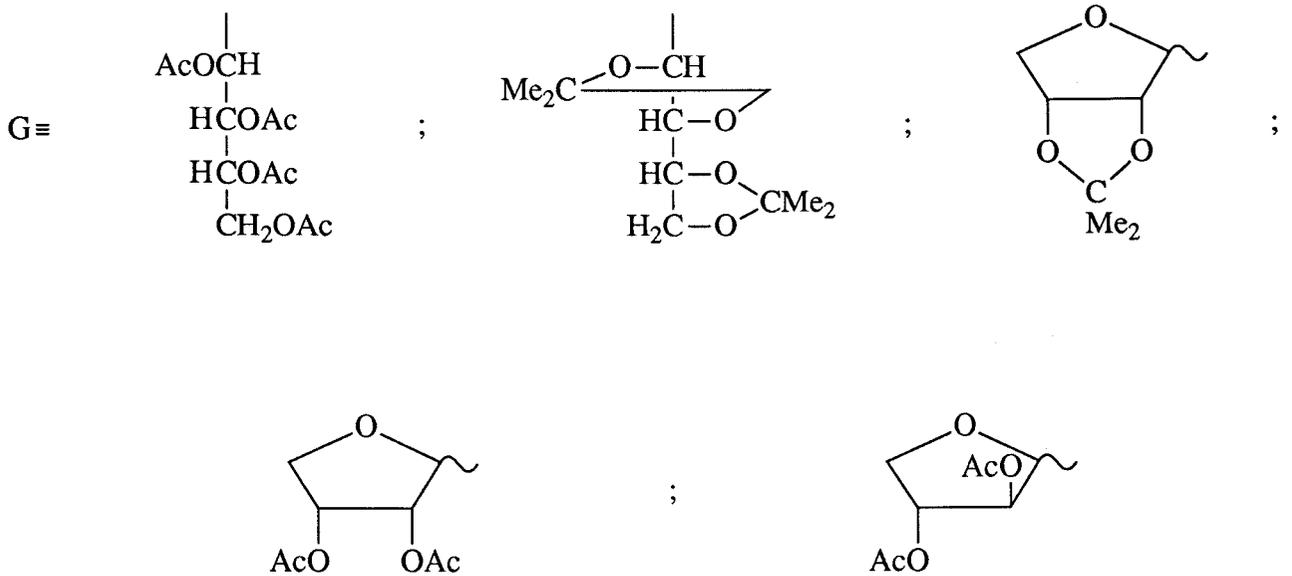
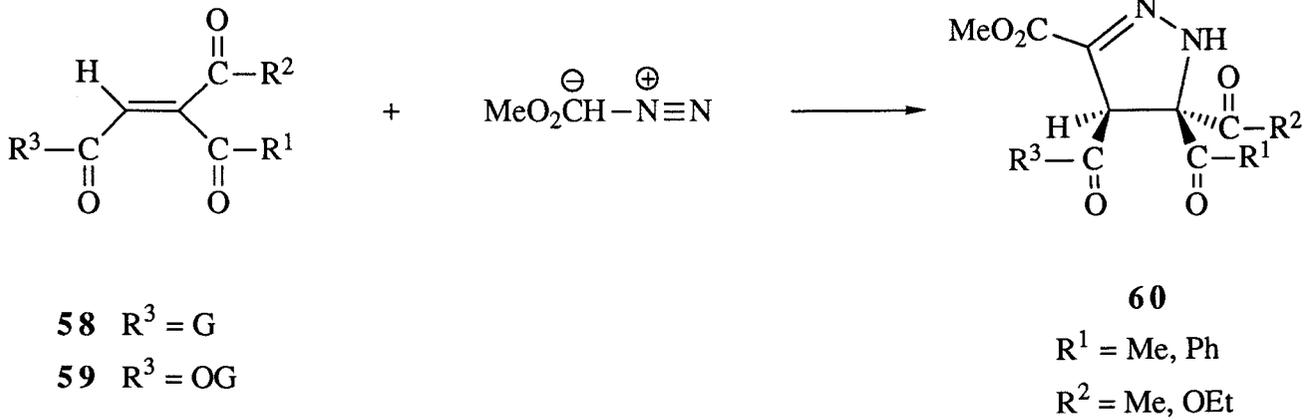
Esquema 25

H. H. Baer⁵⁵ hizo reaccionar también el mismo diazoalcano con 3-*O*-acetil-5,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropiliden-6-nitro- β -D-*xilo*-hex-5-enofuranosa (**54**), 1,2-didesoxi-3,4:5,6-di-*O*-isopropiliden-1-nitro-D-*arabino*-hex-1-enitol (**55**) y 3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-*mano*-hept-1-enitol (**56**). En todos los casos se obtuvieron las 3-nitropirazolin-4-sustituidas (**57**) (*Esquema 26*).



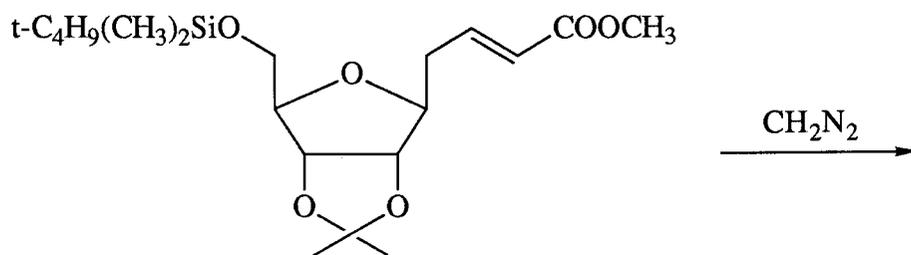
Esquema 26

F. J. López Aparicio⁵⁶ aplica esta reacción a β -dicetonas (**58**) y β -cetoesteres- α,β -insaturados (**59**) para preparar polihidroxialquil y glicosil pirazolinas (**60**) (*Esquema 27*).

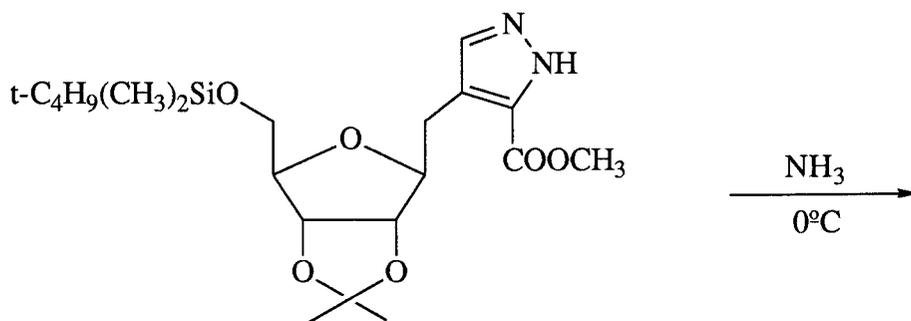


Esquema 27

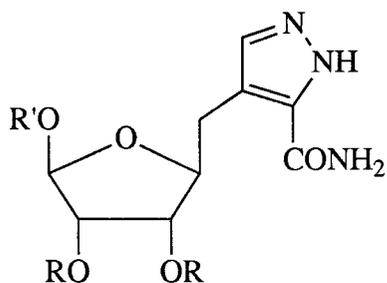
T. Sato y R. Noyori⁵⁷ llevan a cabo la cicloadición de diazometano y 4-(2,3-*O*-isopropiliden-5-*O*-*t*-butildimetilsilil- β -D-ribofuranosil)crotonato de metilo (**61**), obteniendo un pirazol-homo-*C*-nucleósido, el 3-carbamoiil-4-[(β -D-ribofuranosil)metil]pirazol (**64**) (Esquema 28).



61



62



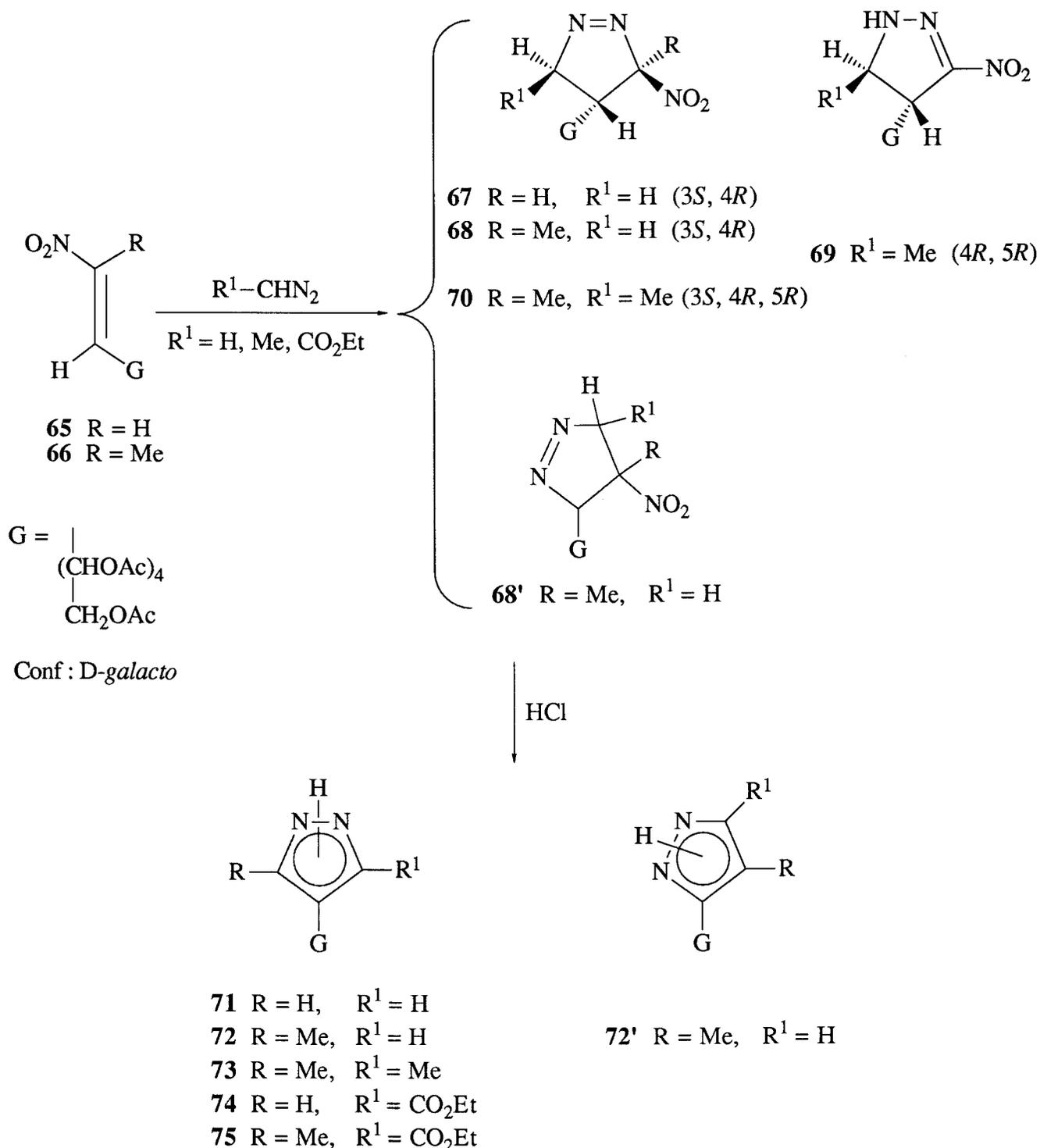
63 R-R = C(CH₃)₂

R' = Si(CH₃)₂-*t*-C₄H₉

64 R = R' = H

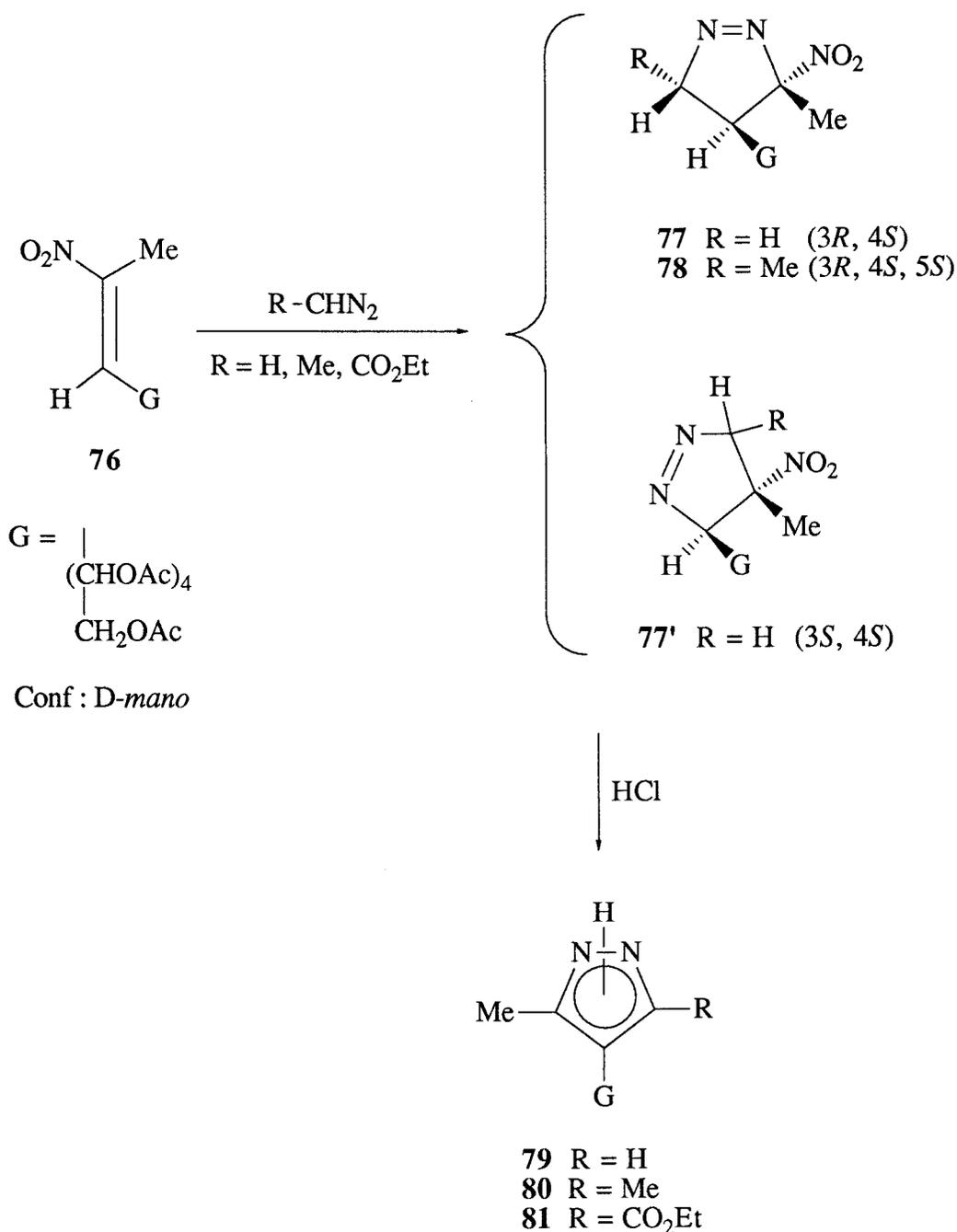
Esquema 28

En trabajos anteriores de nuestro grupo¹⁶, hemos hecho reaccionar las nitro-olefinas de configuración *D-galacto* (**65** y **66**) con diazometano, diazoetano y diazoacetato de etilo, obteniendo de manera altamente regio- y estereoselectiva las correspondientes 1-pirazolinas. Posteriormente estas pirazolinas fueron aromatizadas a pirazoles mediante el paso de una corriente de cloruro de hidrógeno (*Esquema 29*).



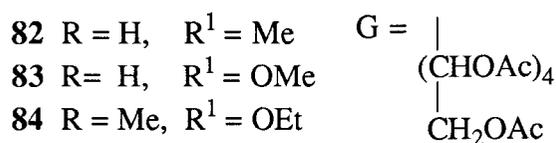
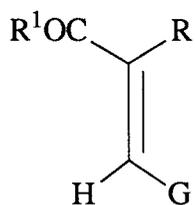
Esquema 29

También hemos descrito¹⁸, la cicloadición de los mencionados diazoalcanos a la nitroolefina de configuración *D-mano* (**76**), rindiendo las 1-pirazolinas. Las reacciones fueron, asimismo, altamente regio- y estereoselectivas, obteniéndose en la mayoría de los casos, un solo isómero con rendimientos próximos al 100%. Igualmente fueron aromatizadas con cloruro de hidrógeno (*Esquema 30*).

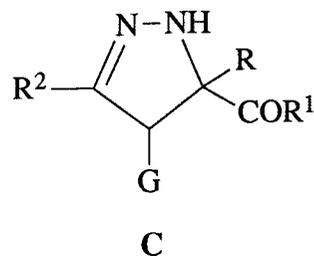
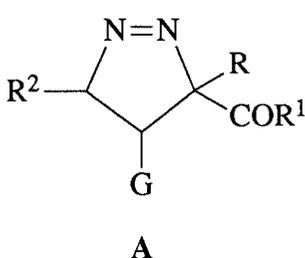
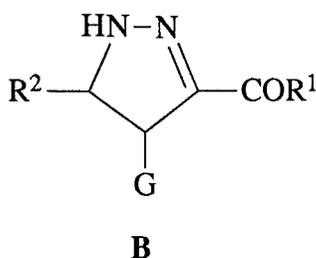
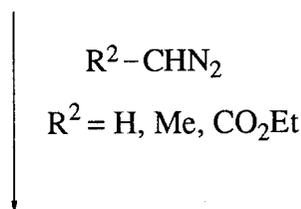


Esquema 30

Por último, la cicloadición de los mismos diazoalcanos a las carbonil-olefinas de configuración *D-galacto* (**82**, **83** y **84**) condujo a las correspondientes carbonilpirazolininas que se obtuvieron, en algunos casos, como mezclas de tautómeros¹⁷(*Esquema 31*).



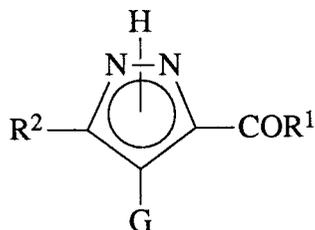
Conf : *D-galacto*



85 (A,B)	R = H, R ¹ = Me, R ² = H
86 (B)	R = H, R ¹ = Me, R ² = Me
87 (B ó C)	R = H, R ¹ = Me, R ² = CO ₂ Et
88 (A-C)	R = H, R ¹ = OMe, R ² = H
89 (B)	R = H, R ¹ = OMe, R ² = Me
90 (B ó C)	R = H, R ¹ = OMe, R ² = CO ₂ Et
91 (A)	R = Me, R ¹ = OEt, R ² = H
92 (A)	R = Me, R ¹ = OEt, R ² = Me

Esquema 31

La aromatización de estas pirazolinas se efectuó por oxidación con bromo ó por calentamiento en benceno a reflujo en presencia de DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona), obteniendo los correspondientes pirazoles (*Esquema 32*).

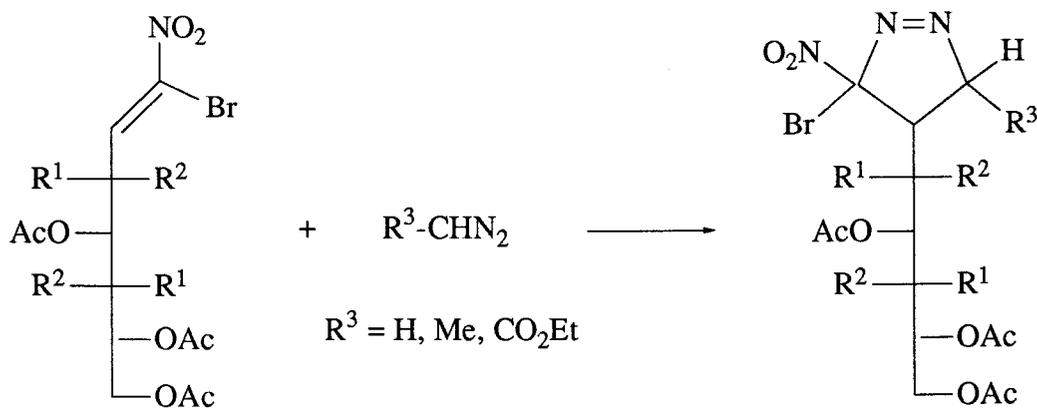


- 93 R¹ = Me, R² = H
94 R¹ = Me, R² = Me
95 R¹ = Me, R² = CO₂Et
96 R¹ = OMe, R² = H
97 R¹ = OMe, R² = Me
98 R¹ = OMe, R² = CO₂Et

Esquema 32

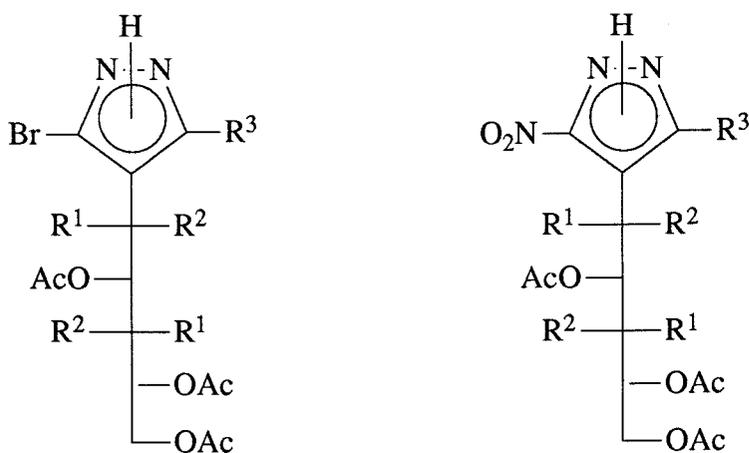
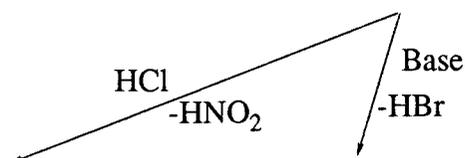
CICLOADICIONES DE DIAZOALCANOS A BROMONITRO-OLEFINAS DERIVADAS DE AZÚCARES

En el presente apartado se describe la preparación de dos nuevas nitro-olefinas de azúcares de configuraciones *D-galacto* y *D-mano* conteniendo un átomo de bromo en la posición α como otro grupo funcional (**102** y **103**), y sus reacciones con diazoalcanos (*Esquema 33*).



102 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{OAc}$

103 $R^1 = \text{OAc}, R^2 = \text{H}$

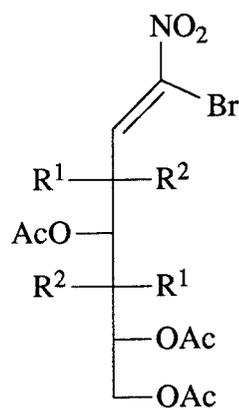
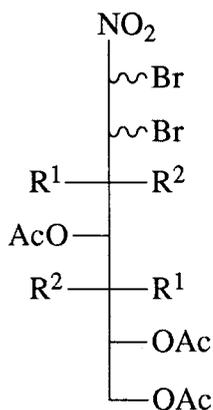
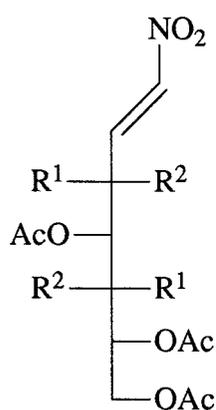


Esquema 33

Ambas nitro-olefinas son dipolarófilos con sustituyentes atractores de electrones, sobre el C-1, que deben reaccionar con diazoalcanos mediante una reacción dipolo-HO-controlada, observándose una gran regioselectividad que concuerda con las previsiones teóricas realizadas y con anteriores trabajos de nuestro grupo de investigación^{16,17,18}. La introducción de un sustituyente atractor de electrones en el dipolo, como es el caso del grupo etoxicarbonilo en el diazoacetato de etilo hace descender las energías del HOMO y del LUMO del dipolo, por lo que la reacción se hace más lenta y difícil.

Síntesis de (Z)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1-C-bromo-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto-hept-1-enitol (102) y (Z)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1-C-bromo-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-mano-hept-1-enitol (103).

Las olefinas del título las preparamos a partir de (*E*)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto (y D-mano)-hept-1-enitol (**65** y **99**)^{58,59} por bromación y deshidrobromación de los vic-dibromuros resultantes. La adición de bromo a nitro-olefinas en disolventes no polares, podría ser el resultado de una competencia entre los mecanismos⁶⁰ Ad_E2 y Ad_E3. Al ser ambas reacciones estereoespecíficas *anti*, sólo se forman dos de los cuatro isómeros posibles. Así, en la bromación de **65** se aisló una mezcla de los diastereómeros 3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-dibromo-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-*treo*-L-*gulo* (*talo*)-heptitoles (**100**, **100'**) en la proporción 85:15, mientras que la bromación de **99** condujo a la mezcla de 3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-dibromo-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-*eritro*-L-*alo* (*mano*)-heptitoles (**101**, **101'**) en la relación 94:6.



- | | | |
|--|---|---|
| 65 R ¹ = H, R ² = OAc | 100 (100') R ¹ = H, R ² = OAc | 102 R ¹ = H, R ² = OAc |
| 99 R ¹ = OAc, R ² = H | 101 (101') R ¹ = OAc, R ² = H | 103 R ¹ = OAc, R ² = H |

La mezcla de dibromuros dio por eliminación-1,2 de bromuro de hidrógeno las bromonitro-olefinas **102** y **103**. Las condiciones empleadas fueron las adecuadas para promover una eliminación *syn*⁶⁰ que debe conducir a las olefinas con la configuración Z. Esta configuración es acorde con los valores de los desplazamientos químicos de los protones olefínicos (7.33 y 7.44 ppm) y está de acuerdo con las asignaciones de Tronchet⁶¹ a bromonitro-olefinas similares.

La conformación favorecida de **102** en disolución debe ser similar a la observada en otras olefinas de azúcares de configuración D-*galacto*^{16,17} y D-*mano*¹⁸ en las que H-2,3 tienen una disposición *anti* ($J_{2,3}$ 7.9 Hz), y H-3 está eclipsado con el enlace etilénico, no existiendo interacciones 1,3-paralelas entre los grupos acetoxilos (Figura 1). En esta conformación, la cara *1si*, *2re* de la nitro-olefina está estéricamente impedida por la cadena de azúcar.

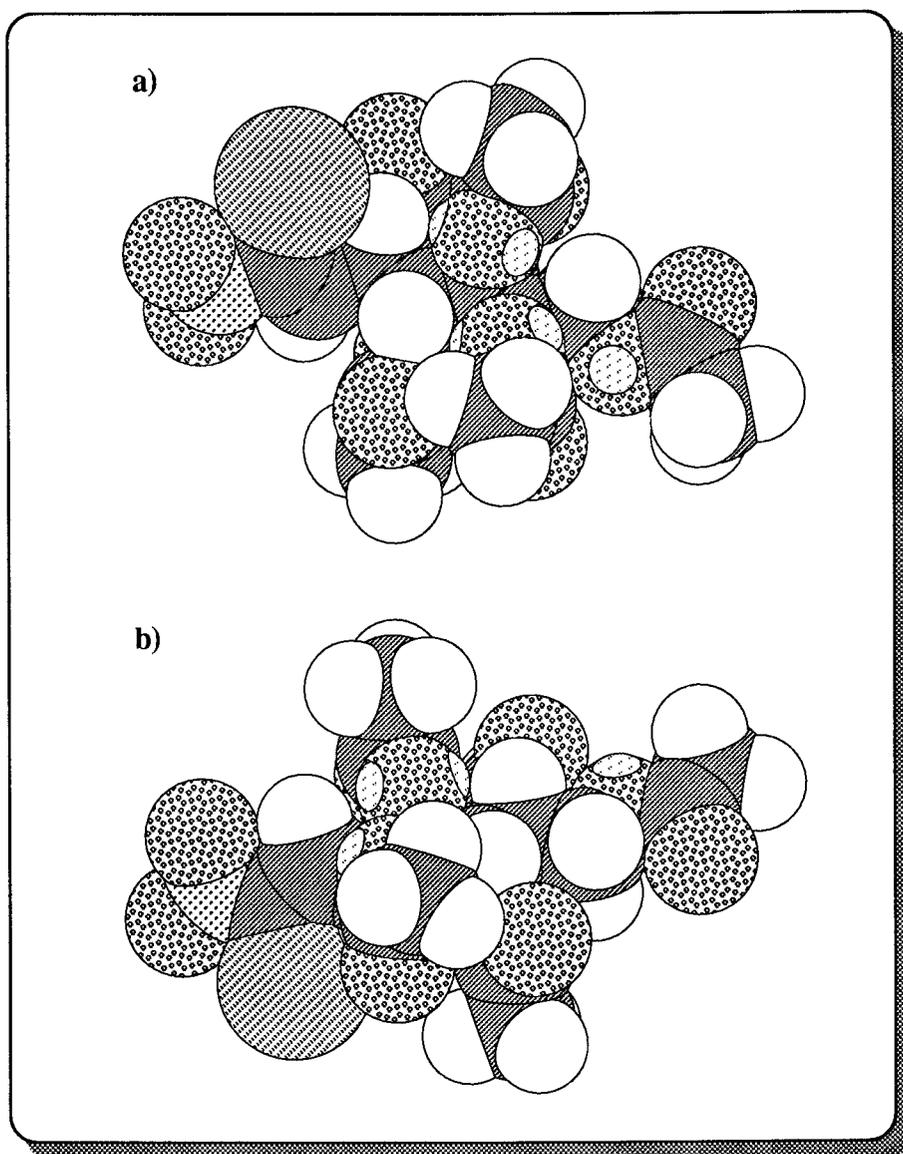


Figura 1. Modelo compacto de la conformación preferente de la olefina **102**. a) cara *1si*, *2re*. b) cara *1re*, *2si*.

Se puede proponer también una conformación similar para **103**, pero en este caso, la cadena de azúcar tiene la configuración *D-mano* y es la cara *1re, 2si* la estéricamente impedida (Figura 2). Estas conformaciones son análogas a las propuestas recientemente por D. Horton⁶² para otras olefinas acíclicas derivadas de azúcares.

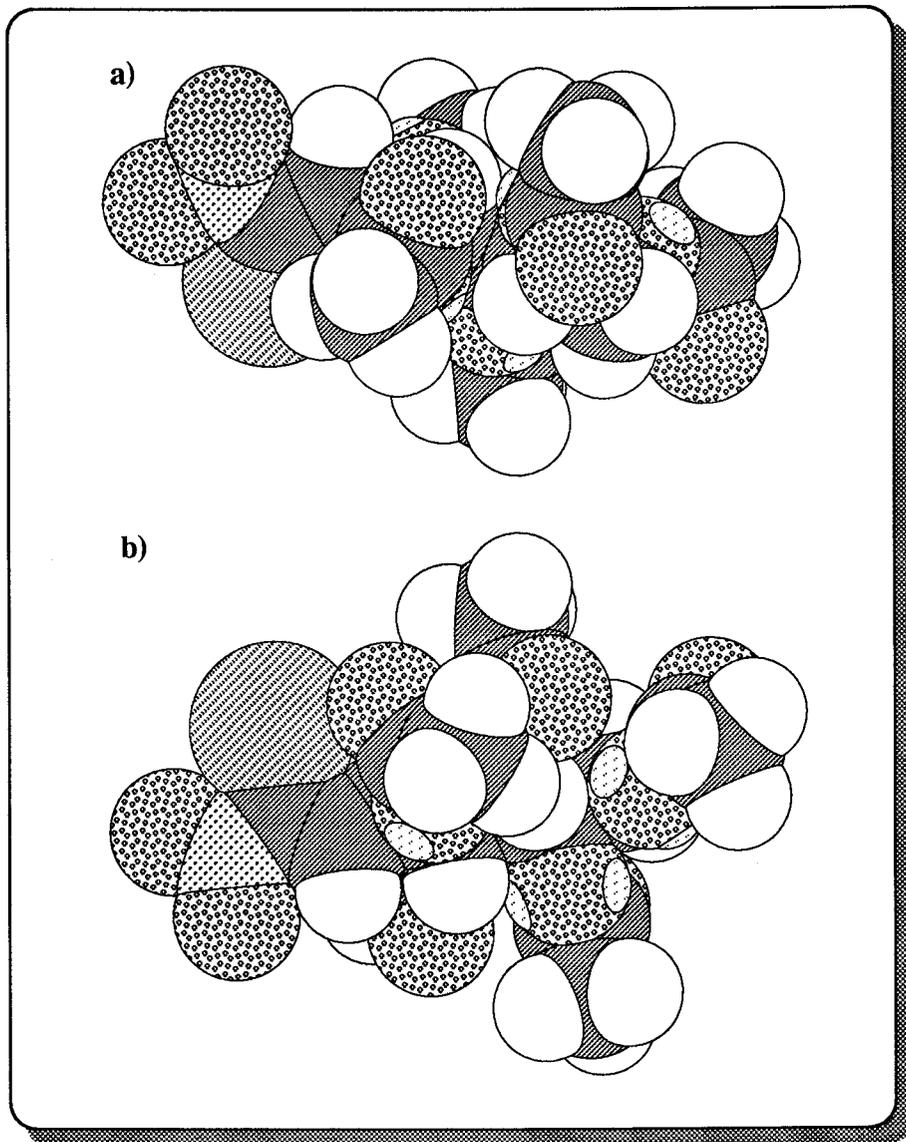
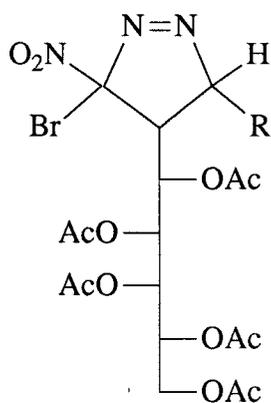


Figura 2. Modelo compacto de la conformación preferente de la olefina **103**. a) cara *1re, 2si*. b) cara *1si, 2re*.

Cicloaddición de diazoalcanos

Hemos estudiado la reacción de cicloaddición 1,3-dipolar de diazometano, diazoetano y diazoacetato de etilo a las 1-Bromo-1-nitro-olefinas **102** y **103**, descritas en el apartado anterior. La cicloaddición de **diazometano** o **diazoetano** a **102**, en 1,4-dioxano a 0 °C dio las bromonitropirazolinas **104** y **105**, respectivamente, con altos rendimientos (*Tabla 3*).



104 R = H

105 R = Me

Los espectros de RMN revelan que los productos aislados tienen la estructura de 1-pirazolona. El espectro de protones de **104** muestra las señales características de un sistema ABX formado por acoplamiento de H-5a y H-5b con H-4. H-5a aparece a 5.00 ppm ($J_{4,5a}$ 7.9, $J_{4,5b}$ -18.3 Hz), H-5b a 4.44 ppm ($J_{4,5b}$ 7.8 Hz) y H-4 a 3.23 ppm. En el espectro de carbono la señal de C-5 (80.0 ppm) es de fase negativa en la experiencia DEPT, lo que apoya la estructura propuesta y el C-3 aparece a campo bajo (120.3 ppm) debido al desapantallamiento producido por los sustituyentes electronegativos.

En el espectro de protones de **105** la señal del metilo aparece como un doblete a 1.60 ppm ($J_{Me,5}$ 7.2 Hz). H-4 da un doblete doblete acoplado con H-5 y H-1' ($J_{4,5}$ 7.5, $J_{4,1'}$ 10.0 Hz), mientras que H-5 se ve como un doblete cuartete, lo que descarta la estructura tautómera de 2-pirazolona. El espectro de carbono muestra al C-5 a 88.3 ppm.

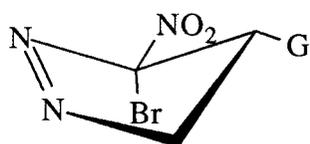
Tabla 3. Constantes físicas y datos analíticos de 104 a 115

Comp.	p.f. (°C)	$[\alpha]_D^a$ (°)	Rto. (%)	I.R. ^b (cm ⁻¹)	U.V. ^c (nm)
104	116-118	+14	94	1760 1565 1550	
105	100-102	+9	82	1750 1550	
106	201-202	+18	81	3380 1760 1540	235
107		+15	41	3280 1760 1540	237
108	186-188	+21	40	3350 1760	232
109	92-94	+16	30	3300 1750	234
110		+21	52	3350 1750 1530	232
111	128-130	-27	87	1750 1550	
114	122-124	+83	73	3280 1760 1540	255
115	58-60	+35	45	3350 1750 1550	219

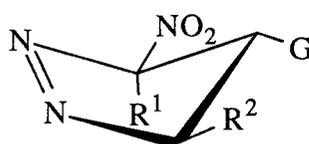
a : Diclorometano; b : KBr, excepto para **107** y **110** registrados en NaCl; c : Etanol

Como en las reacciones¹⁶ entre (*E*)-4,5,6,7,8-penta-*O*-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-*C*-nitro-*D*-galacto-oct-2-enitol y diazoalcanos, la estereoquímica de C-3,4 debe venir gobernada por la adición del dipolo a la cara (*1re*, *2si*), que es la menos impedida de la bromonitro-olefina **102** (Figura 1, Capítulo III, Apartado 2.1), para dar los diastereómeros *3R*, *4S*. Esta selectividad diastereofacial está de acuerdo con nuestros resultados precedentes¹⁶, donde la estructura del aducto (**70**) fue demostrada por difracción de rayos X⁶³, y ha sido también observada en reacciones de cicloadición de Diels-Alder^{64,65} y 1,3-dipolar¹⁷ a ésteres aldónicos α,β -insaturados.

Las constantes de acoplamiento $J_{4,5a}$ y $J_{4,5b}$ observadas para **104** (7.9 y 7.8 Hz) corresponden a ángulos diedro $\phi_{4,5a}$ y $\phi_{4,5b}$ próximos a -30° y -150° para estos protones⁶⁶, que podría corresponder a una conformación ⁴E aplanada del anillo de pirazolina. Cálculos de mecánica molecular, usando el programa MM2⁸⁶, llevan a la conformación preferente mostrada en la Figura 3a, con ángulos diedro $\phi_{4,5a}$ y $\phi_{4,5b}$ de -29.4° y -153.8° respectivamente, confirmando la asignación realizada por RMN. La configuración del C-5 de la pirazolina **105** fue tentativamente asignada como *5R*, de acuerdo con los resultados obtenidos en la preparación de **70**^{16,17}. El valor de $J_{4,5}$ (7.5 Hz) es concordante con una conformación ⁴E algo aplanada (ángulo diedro⁶⁶ $\phi_{4,5} = -143^\circ$).



104



105 $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{Me}$

70 $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$

G: penta-*O*-acetil-*D*-galactopentitol-1-il

Los modelos tridimensionales de estas conformaciones se muestran en la Figura 3.

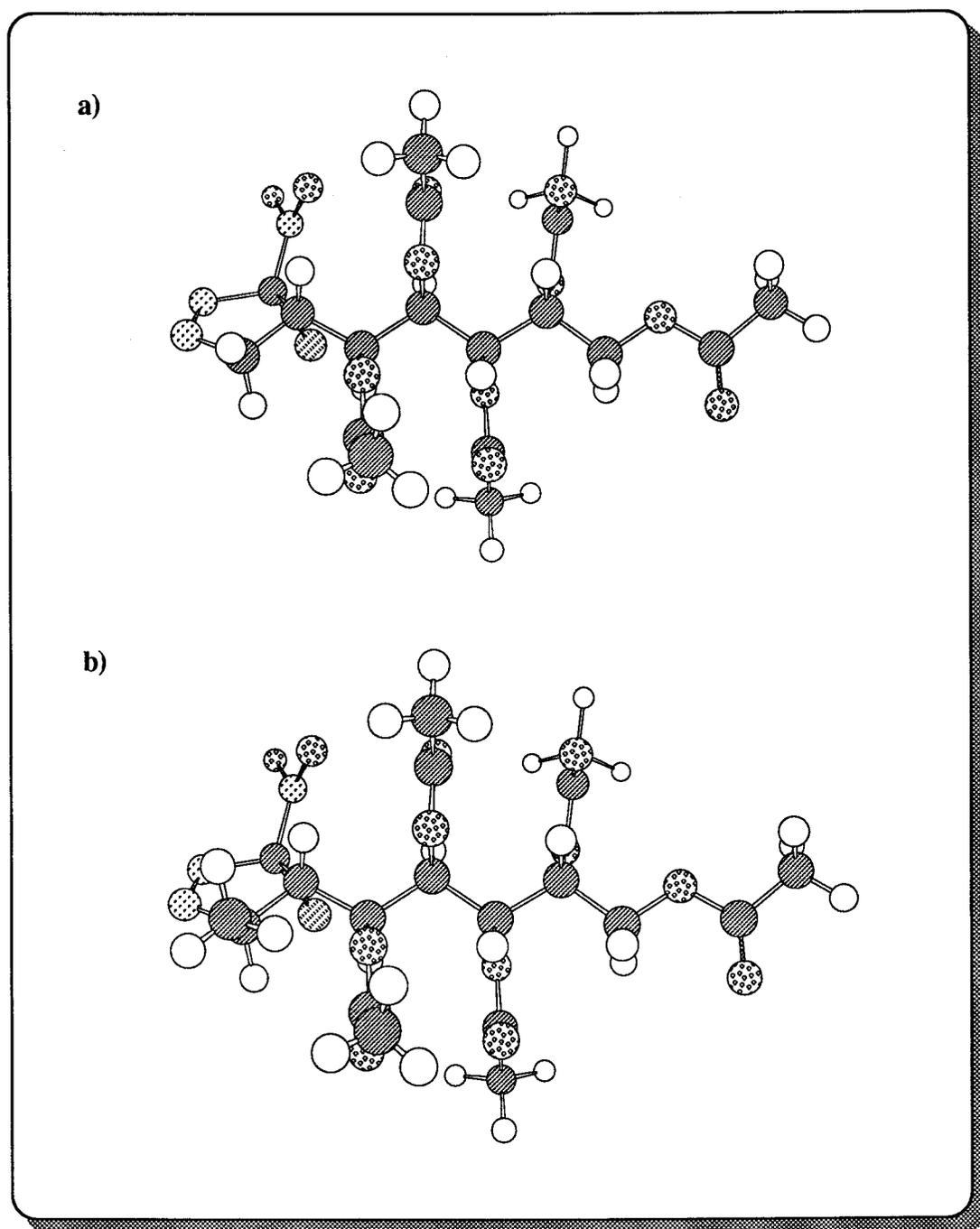
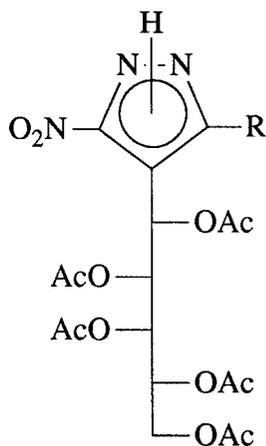


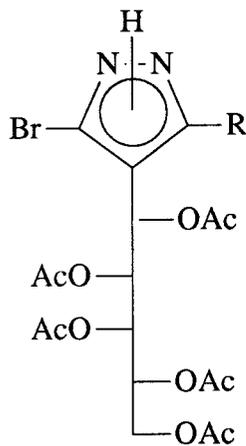
Figura 3. Modelos tridimensionales de las conformaciones preferentes de las pirazolinas. a) Compuesto 104. b) Compuesto 105

La aromatización de las pirazolinas obtenidas puede seguir un curso diferente dependiendo de las condiciones empleadas⁶⁷. En presencia de bases, la pérdida del ión bromuro, menos básico, llevó a la formación de los nitropirazoles. Sin embargo, la eliminación preferente de ácido nitroso en medio ácido condujo a los bromopirazoles. El tratamiento de **104** y **105** con bicarbonato sódico dio los nitropirazoles **106** (81%) y **107** (41%), respectivamente, cuyas estructuras fueron demostradas por RMN. Cuando la aromatización se realizó con cloruro de hidrógeno se obtuvieron los bromopirazoles cristalinos **108** (40%) y **109** (30%).



106 R = H

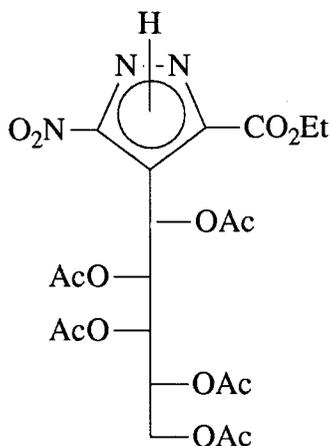
107 R = Me



108 R = H

109 R = Me

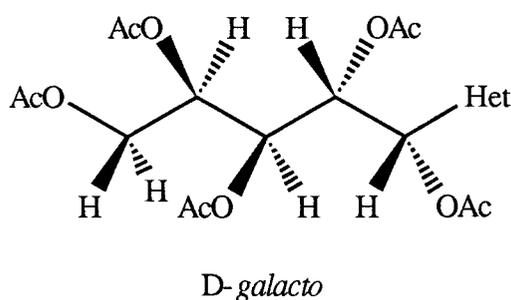
La reacción de **102** con diazoacetato de etilo en diclorometano a reflujo fue muy lenta y dio una mezcla compleja de productos de la que se separó por cromatografía en columna el nitropirazol **110** (52%).



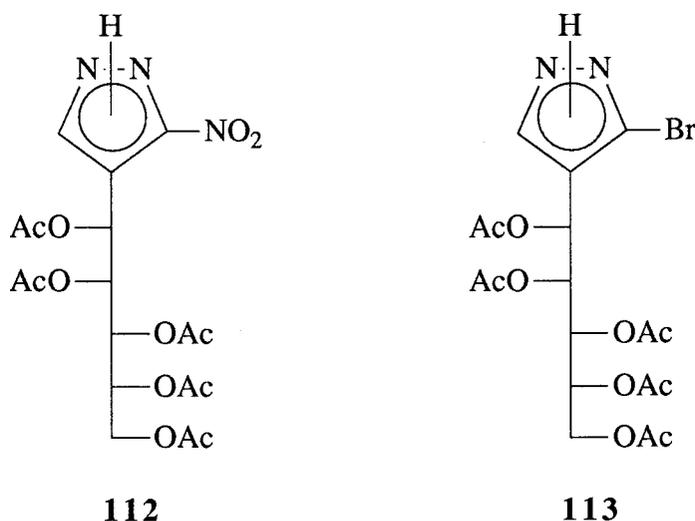
110

El espectro de protones mostró como señales características las del sustituyente etoxi-carbonilo (tripleto a δ 1.46 ppm y cuadruplete a δ 4.24 ppm) y el doblete de H-1' a 6.54 ppm ($J_{1;2}$ 2.6 Hz). En el espectro de carbono la señal del C-3(5), unido al grupo nitro, es la que aparece a campo más bajo (154.6 ppm). Los otros dos carbonos del anillo, C-4 y C-5(3), aparecen a 113.4 y 132.7 ppm, respectivamente.

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*⁶⁸.

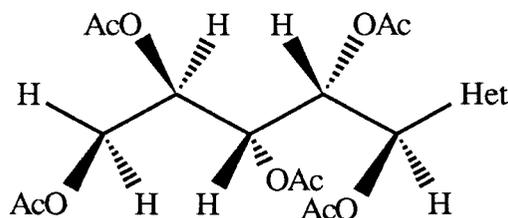


Cuando el **diazometano** reaccionó con la nitro-olefina de configuración *D-mano* (**103**), la bromonitropirazolina no pudo ser aislada. Incluso cuando la reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a -50 °C, una mezcla de dos pirazoles **112** y **113** (3:1 por RMN) fue el único producto que pudo ser obtenido.



Las estructuras de ambos pirazoles se determinaron basándonos en sus propiedades espectroscópicas. El espectro de protones muestra dos singletes a 7.99 y 7.74 ppm producidos por los protones aromáticos de **112** y **113**, respectivamente. Los protones de la cadena de azúcar aparecen en un intervalo comprendido entre 4.1 y 6.3 ppm. El protón H-1' es el que resuena a campo más bajo debido al desapantallamiento producido por el anillo de pirazol. Así, el doblete a 6.27 ppm se asigna al del nitropirazol, mientras que el del bromopirazol se puede ver a 5.77 ppm. Los protones diastereotópicos H-5' y H-5'' son, por el contrario, los que resuenan a campo más alto, en los intervalos 4.23-4.25 ppm y 4.10-4.14 ppm, respectivamente.

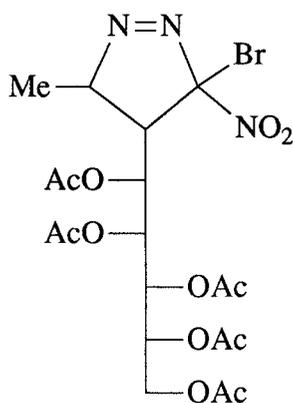
El análisis de los valores de las constantes de acoplamiento de los protones de la cadena permite establecer la conformación del esqueleto carbonado. Los valores de las constantes de acoplamiento $J_{1,2'}$ (9.0 Hz) y $J_{2,3'}$ (2.2 Hz) indican, respectivamente, una disposición *anti* y *gauche* para estos protones, que está de acuerdo con una conformación en la que no existen interacciones 1,3 paralelas. Los pequeños valores observados para $J_{4,5'}$ (2.7 Hz) y $J_{4,5''}$ (4.1 Hz) muestran que el rotámero $_5G^+$ es el que se encuentra sustancialmente en disolución.



D-*mano*

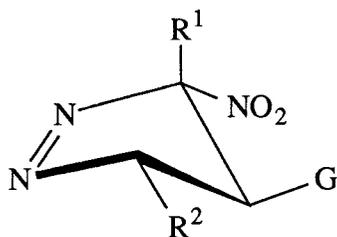
En el espectro de ^{13}C aparecen las señales de los carbonos del anillo de pirazol a 153.4 ppm [C-3(5)], 133.0 ppm [C-5(3)] y 113.4 ppm (C-4) para el compuesto **112** y a 153.4 ppm [C-3(5)], 131.0 ppm [C-5(3)] y 116.5 ppm (C-4) para el **113**. Las señales de C-3(5) y C-4 desaparecen en el DEPT. Los carbonos terciarios de la cadena dan lugar a una serie de señales entre 69.9 y 61.9 ppm. De ellas la que resuena a campo más alto (61.9 ppm) es la del carbono secundario C-5', fácilmente distinguible en el espectro DEPT.

La cicloadición de diazoetano a **103** condujo a la bromonitropirazolina (**111**) que se aisló de la mezcla de reacción como un sólido cristalino. El análisis elemental y los datos espectroscópicos concuerdan con la estructura propuesta.



111

En el espectro de protones, el grupo metilo en C-5 aparece como un doblete a 1.70 ppm ($J_{\text{Me},5}$ 7.2 Hz). El H-4 da un pseudotriplete a 3.12 ppm por estar acoplado con H-5 y H-1' con la misma separación de líneas ($J_{4,5} = J_{4,1'} = 7.5$ Hz). El H-5 da un quintuplete centrado a 4.53 ppm. Ensayos de desacoplamiento, irradiando sobre la señal del Me permite simplificar la señal debida al H-5, transformándola en un doblete. De manera análoga, el ensayo de desacoplamiento sobre la señal de H-4 permite que el quintuplete producido por el protón H-5 se transforme en un cuartete y que el doblete producido por H-1' pase a ser un doblete. Los protones H-2', H-3' y H-4' dan multipletes entre 4.90-5.37 ppm; H-5' y H-5'' presentan cada uno un doblete debido al acoplamiento geminal y con H-4' a 4.12-4.23 ppm. En el espectro de ^{13}C la señal del C-5, a 87.8 ppm, confirma la estructura de 1-pirazolina. El espectro normal y la representación del contorno del espectro COSY homonuclear se reproducen en el Apéndice de esta Tesis. La adición del diazoalcano debe tener lugar por la cara menos impedida de la nitro-olefina *1si, 2re* (Figura 2, Capítulo III, Apartado 2.1), para dar el diastereómero *3S, 4R*. El valor de $J_{4,5}$ (7.5 Hz) es compatible con una configuración *5S* y una conformación E_4 aplanada. Esta estructura es similar a la observada para el aducto **78**, obtenido en la reacción de (*E*)-4,5,6,7,8-penta-*O*-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-*C*-nitro-*D*-mano-oct-2-enitol con diazoetano, y cuya estructura se demostró por difracción de rayos X¹⁸.



111 $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{Me}$

78 $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$

G: penta-O-acetil-D-*mano*-
pentitol-1-il

Un modelo tridimensional de esta conformación, obtenido por minimización de su energía estérica mediante mecánica molecular, se representa en la Figura 4.

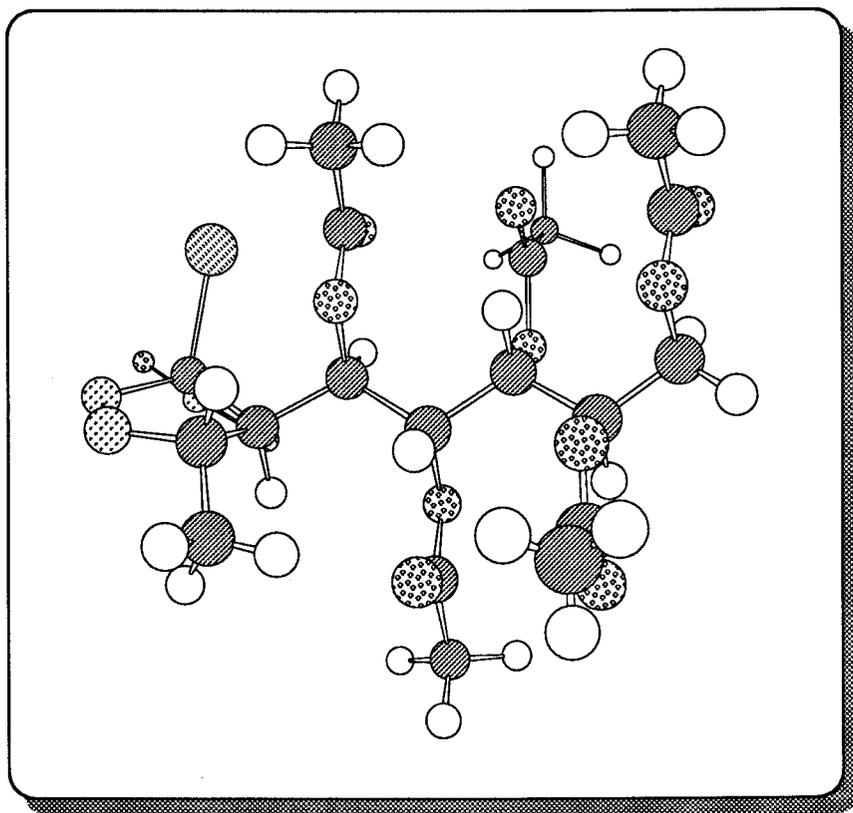
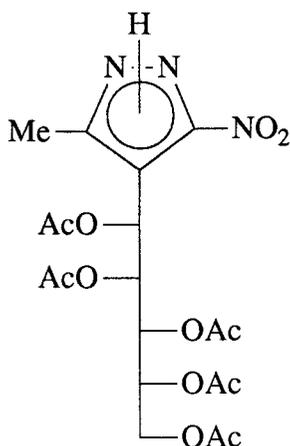


Figura 4. Modelo tridimensional de la conformación preferente de la pirazolina **111**.

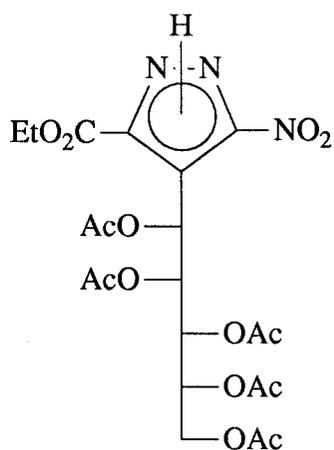
La aromatización de **111** con bicarbonato sódico dio un producto cristalino (73%), que fue identificado como el nitropirazol **114**. Su estructura se demostró por análisis elemental, UV, IR y RMN. En el espectro de protones, la señal más característica, ya que no se distingue la del protón aromático, es el singulete producido por el metilo a 2.49 ppm. La multiplicidad de esta señal y su desplazamiento químico corroboran la estructura propuesta.



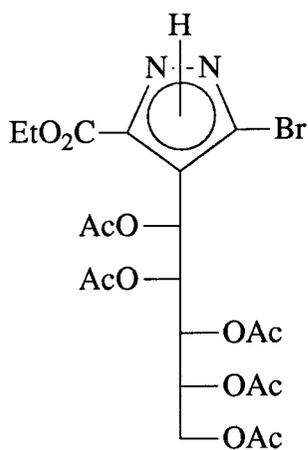
114

En el espectro de ^{13}C , asignamos al C-3(5) la señal que resuena a 154.1 ppm. El C-5(3) aparece a 143.5 ppm, mientras que el C-4 lo hace a campo más alto, 109.0 ppm. La señal a 10.5 ppm se asigna al sustituyente metilo. Los carbonos terciarios de la cadena de azúcar (C-1' a C-4') dan lugar a un conjunto de señales entre 68.7-62.5 ppm. El carbono secundario C-5' se distingue fácilmente en el espectro DEPT, y resuena a campo más alto, 62.0 ppm. Cuando la aromatización se realizó haciendo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno seco a través de la disolución de la bromonitropirazolina en diclorometano, se obtuvo una mezcla compleja de la que no fue posible separar el bromopirazol.

El tratamiento de **103** con **diazoacetato de etilo** dio la mezcla de pirazoles (**115** y **116**) acompañado de diversos subproductos. Ambas sustancias pudieron ser separadas por cromatografía de columna. El producto mayoritario, aislado como un sólido cristalino (45%) fue identificado por análisis elemental, y espectroscopía UV, IR y RMN, como el nitropirazol **115**. En el espectro de protones, el grupo etoxicarbonilo da triplete (1.48 ppm) y cuadruplete (4.50 ppm) y H-1' un doblete a 6.54 ppm ($J_{1,2}$ 10.2 Hz), lo que apoya la estructura de pirazol. En el espectro de carbono, la señal del C-3(5) aparece a campo bajo, 154.9 ppm, debido al desapantallamiento del grupo nitro, mientras que C-4 y C-5(3) aparecen a 115.1 y 134.5 ppm, respectivamente.



115



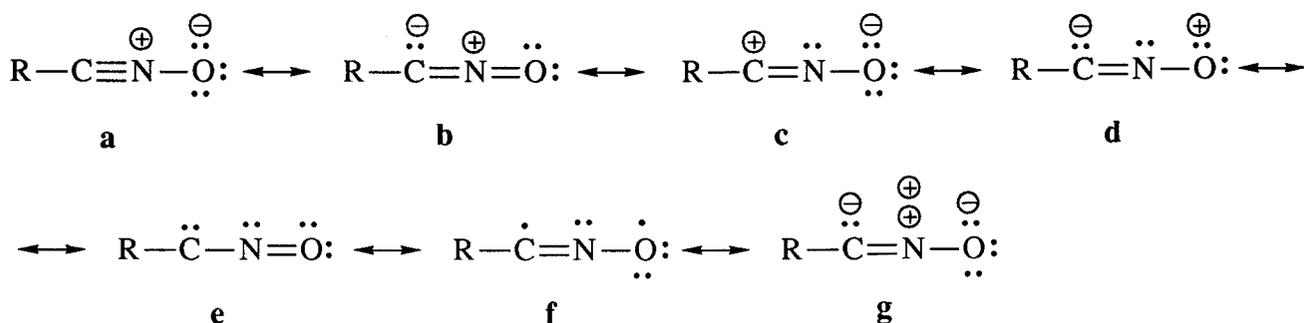
116

El bromopirazol **116** no pudo ser aislado como un sirupo analíticamente puro debido a quedar contaminado por trazas del nitropirazol **115**, como se observó por RMN. En el espectro de protones hay que destacar la aparición del doblete producido por H-1' desplazado a campo algo más alto, 6.08 ppm, en relación al mismo protón del nitropirazol, y en el espectro de carbono el C-3(5) aparece a 157.8 ppm, C-4 a 118.6 ppm y C-5(3) a 133.7 ppm.

**IV. CICLOADICION 1,3-DIPOLAR DE OXIDOS DE NITRILO A NITRO- Y
CARBONIL-OLEFINAS DERIVADAS DE AZUCARES**

ANTECEDENTES

La fórmula de nitrilbetaína, $R-C\equiv N^+-O^-$, es la más usada para representar a estos dipolos. Sin embargo, una mejor descripción requiere tener en cuenta sus estructuras mesómeras. Así, las formas que más contribuyen al híbrido de resonancia son:

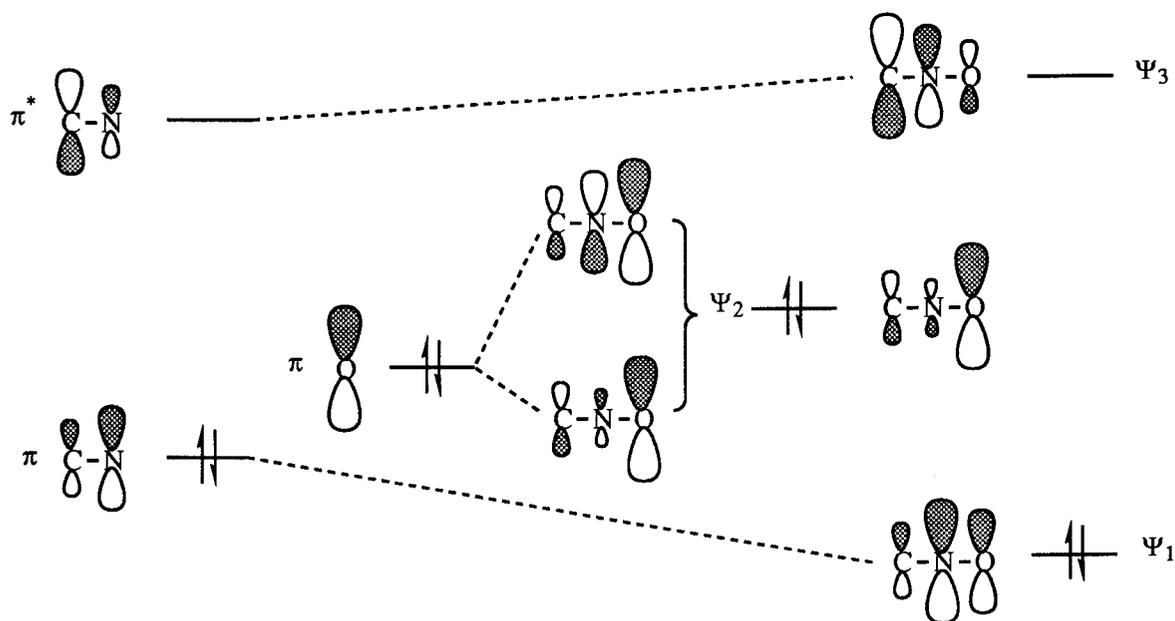


Las estructuras **a** y **b** pueden ser consideradas como aniones heteropropargenilalilo y heteroalenilo, respectivamente. Son las únicas estructuras de octete posibles. Las estructuras de sextete, **c** y **d**, son las clásicas fórmulas 1,3-dipolares. La estructura neutra **e**, es considerada responsable del comportamiento como carbeno de estos dipolos. Por último, y para una completa descripción, según la teoría de enlace de valencia, de estos dipolos, hay que considerar la estructura de diradical **f** y la altamente cargada **g**.

La estructura de nitrilbetaína, **a**, es la que más contribuye al híbrido de resonancia y está más próxima a la estructura electrónica del dipolo que la forma acumulada, **b**. Sin embargo, la participación de esta última en el híbrido de resonancia, además de explicar algo sus propiedades físicas, tiene consecuencias interesantes sobre la geometría y comportamiento químico de estos dipolos^{25 a,b}.

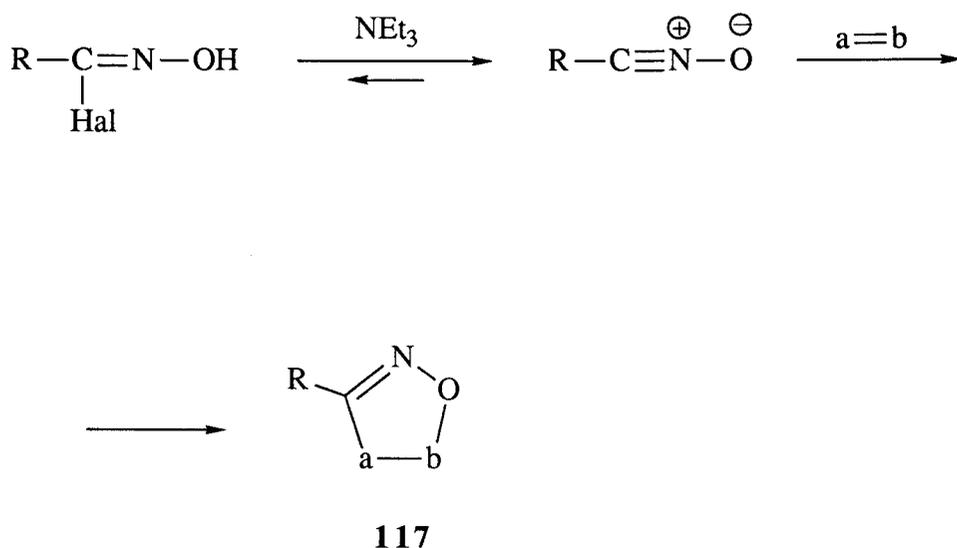
La descripción de los orbitales moleculares de los óxidos de nitrilo proporcionan una imagen más precisa de sus estructuras electrónicas^{25a}. Los dipolos contienen el característico sistema π^4 de anión alilo, y los orbitales moleculares de las estructuras de nitrilbetaínas pueden considerarse derivados, desde el punto de vista cualitativo, de los orbitales moleculares de nitrilos y del orbital n del oxígeno. Al mezclar los orbitales π y π^* del nitrilo y n del oxígeno

se obtienen los tres orbitales alílicos. El LU (Ψ_3) se puede identificar con el orbital π^* del nitrilo, el cual está ligeramente mezclado con el orbital n del oxígeno de manera antienlazante. Por otro lado, el HO (Ψ_2) es más parecido en composición al n del oxígeno y tiene el coeficiente más grande sobre el oxígeno. Ψ_2 resulta de la mezcla del orbital n del oxígeno con el π del nitrilo en una forma antienlazante, y con el orbital más energético π^* del nitrilo en forma enlazante, como aparece en el *Esquema 34*.



Esquema 34

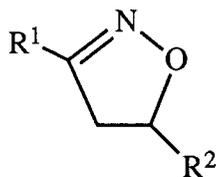
Las primeras cicloadiciones de óxidos de nitrilo a olefinas sencillas fueron realizadas por Quilico⁶⁹ en 1950. Pero no fué hasta los años setenta, con el desarrollo del concepto de cicloadición 1,3-dipolar, cuando este tipo de reacciones adquirieron gran importancia. El producto resultante de la cicloadición es un 3,4-dihidroderivado, la 2-isoxazolina (**117**). Las reacciones se llevan a cabo, generalmente, generando *in situ* el dipolo a partir de haluros de hidroximoilo y trietilamina, en presencia de un exceso de dipolarófilo (*Esquema 35*).



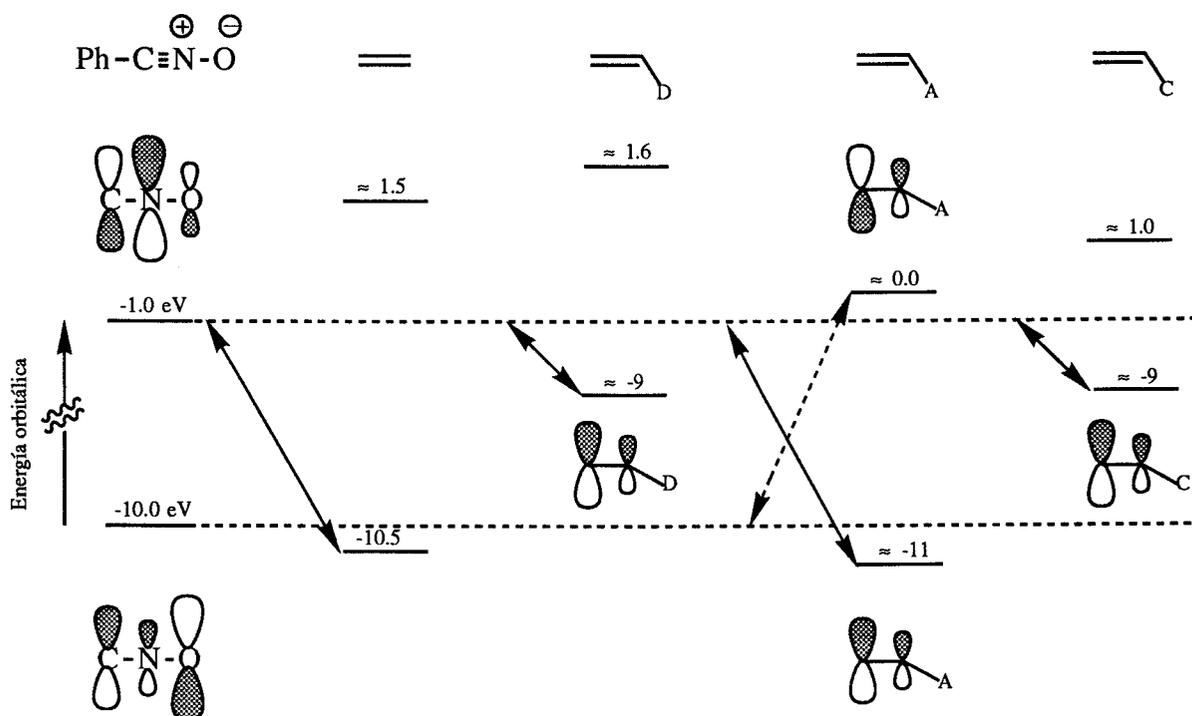
Esquema 35

La técnica *in situ* evita la necesidad de aislar el dipolo, que es bastante inestable. Esta técnica fué aplicada inicialmente por Huisgen²¹. Los haluros de hidroximoilo experimentan una deshidrohalogenación casi inmediata con trietilamina⁷⁰. La amina se añade lentamente a una disolución fría del haluro y dipolarófilo, con el propósito de mantener una baja concentración del óxido de nitrilo, y prevenir así su dimerización²¹.

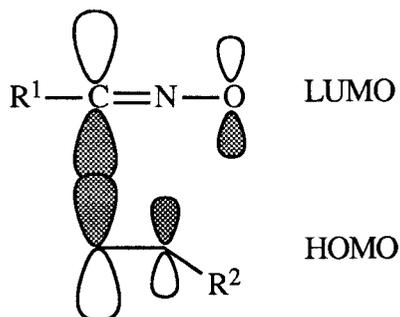
El potencial sintético de estas cicloadiciones ha sido extensamente estudiado, y su interés se centra ahora en el fenómeno de la selectividad, en cuyos estudios fué pionero Huisgen^{21,22}. Se ha comentado previamente (Capítulo II, Apartado 3) que las cicloadiciones de óxidos de nitrilo a alquenos monosustituídos tienen lugar con regioespecificidad casi completa, dando isoxazolininas 5-sustituídas, tanto si el sustituyente (R^2) es electrodonador, electroattractor o conjugado. Sólo en muy pocos casos se han aislado los regioisómeros 4-sustituídos, y en pequeñas cantidades^{34,50}. Por el contrario en el caso de alquenos 1,2-disustituídos se obtienen, generalmente, mezclas de regioisómeros^{50,51} (*Tabla 2*).



La explicación a esta orientación la podemos ver en el *Esquema 36*. Con relación al etileno, el óxido de benzonitrilo es claramente electrófilo, ya que la interacción LUMO (dipolo)-HOMO (etileno) es considerablemente más baja que la interacción entre los orbitales frontera opuestos. Con alquenos con sustituyentes electrodonadores o conjugados, esta interacción es incluso más pequeña, lo cual aumentará la reactividad. Además, en estas moléculas, la gran preferencia hacia la formación del regioisómero 5-sustituido surge del hecho de que ambos dipolarófilos tienen el HOMO fuertemente polarizado hacia el carbono no sustituido. El estado de transición más favorecido debe ser aquel que una el extremo más electrófilo del dipolo (el carbono) con el más nucleófilo del alqueno (el extremo no sustituido).



Esquema 36



Para alquenos con grupos electroaceptores la explicación es algo más compleja. Estas moléculas tienen una mayor polarización del LUMO que del HOMO, dirigida hacia el extremo no sustituido que pasa a ser el centro electrófilo. La interacción del LUMO del alqueno con el HOMO del óxido de nitrilo debe favorecer, por tanto, la formación del regioisómero 4-sustituido. Sin embargo, la gran polarización del LUMO del óxido de nitrilo sigue dominando a menos que la energía del HOMO del dipolo aumente sustancialmente por grupos electrodonadores. La pequeña polarización del HOMO de la olefina en la misma dirección que en los alquenos con sustituyentes electrodonadores y conjugados es la causa de la formación preferente del isómero 5-sustituido.

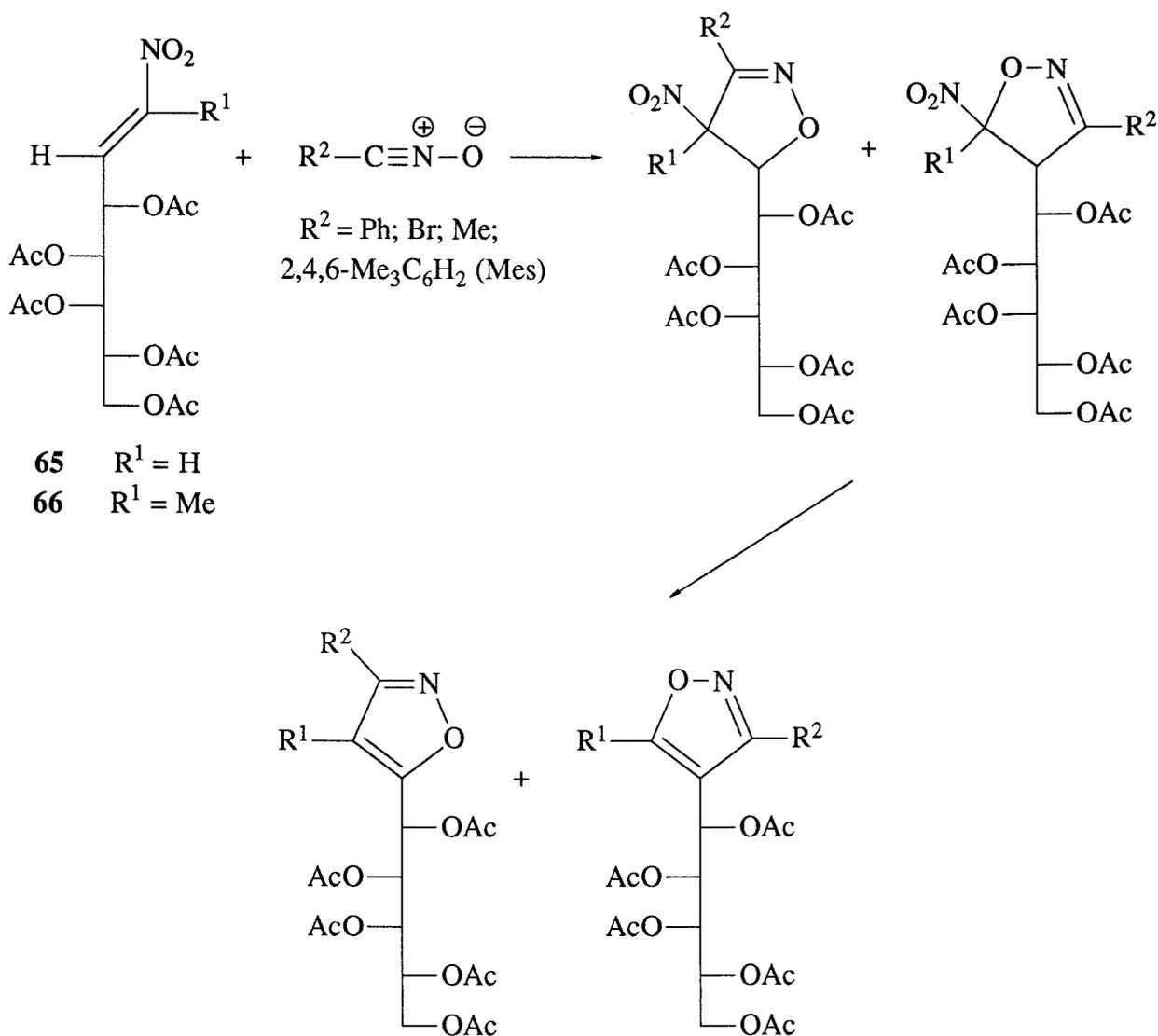
La cicloadición 1,3-dipolar de óxidos de nitrilo a nitro-olefinas constituye un buen procedimiento de síntesis de isoxazolin³¹. Por lo tanto, el empleo de nitro-olefinas derivadas de azúcares como dipolarófilo es, potencialmente, una excelente ruta para la preparación de C-nucleósidos acíclicos del isoxazol.

Las reacciones tienen lugar de manera altamente regio y estereoselectiva en un proceso controlado por la presencia de la cadena de azúcar. En el Capítulo IV, Apartado 2 se describen, para cada dipolo, los productos obtenidos. No se han encontrado en la bibliografía antecedentes de cicloadiciones 1,3-dipolares de óxidos de nitrilo en las que las nitro-olefinas derivadas de azúcares actúen como dipolarófilos

Análogamente a como se describe en el Capítulo IV, Apartado 2 para las nitro-olefinas derivadas de azúcares, las carbonil-olefinas también sufren cicloadiciones de óxidos de nitrilo de manera altamente regio y estereoselectiva. En los subapartados siguientes se describen los productos obtenidos. Tampoco se conocen antecedentes bibliográficos sobre la adición de óxidos de nitrilo a carbonil-olefinas derivadas de azúcares, aunque el procedimiento constituye un camino excelente para la obtención de C-nucleósidos acíclicos del isoxazol.

CICLOADICIONES A NITRO-OLEFINAS

Se han estudiado las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de óxidos de nitrilo a la (*E*)-3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-*C*-nitro-*D*-galacto-hept-1-enitol (**65**) y a la (*E*)-4,5,6,7,8-penta-*O*-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-*C*-nitro-*D*-galacto-oct-2-enitol (**66**) (Esquema 37). La nitro-olefina **65** se preparó por el método descrito por Sowden y Strobach⁵⁸ y la **66** por un procedimiento similar, descrito por nosotros, a partir de *D*-galactosa y nitroetano¹⁶.



Esquema 37

Estos dipolarófilos se hicieron reaccionar con los siguientes óxidos de nitrilo : óxido de benzonitrilo ($R^2 = \text{Ph}$), óxido de mesitonitrilo ($R^2 = 2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2$), óxido de bromonitrilo ($R^2 = \text{Br}$) y óxido de acetonitrilo ($R^2 = \text{Me}$), en las condiciones que a continuación se comentan.

Las nitro- y carbonil-olefinas utilizadas en esta Tesis como dipolarófilos son 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 (Capítulo II, Apartado 3). 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 dipolo, que es el que presenta los coeficientes más dispares, con el HOMO del dipolarófilo. Es decir, la interacción del carbono β de la olefina con el carbono del dipolo y del carbono α de la olefina con el oxígeno del dipolo será la orientación preferente de estas reacciones. Por otra parte, según Huisgen²² 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, cuando el sustituyente del dipolo es muy voluminoso, como en los casos en que este sustituyente es fenilo o mesitilo, los efectos estéricos pueden llegar a ser más importantes que los orbitalicos, y se obtienen preferentemente los regioisómeros opuestos.

Los rendimientos, punto de fusión y poderes rotatorios de los compuestos sintetizados (**118** - **123**) aparecen recogidos en la *Tabla 4*. En la *Tabla 5* se indican las características más sobresalientes de los espectros de RMN.

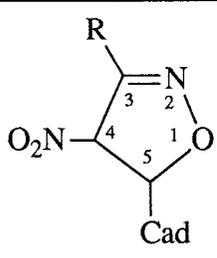
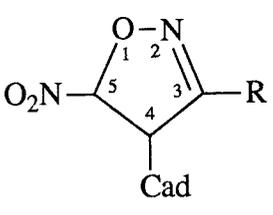
La adición de **óxido de benzonitrilo** a la nitroolefina **65** se realizó en diclorometano, generando *in situ* el dipolo a partir del cloruro de benzhidroximoilo y trietilamina. La c.c.f. puso de manifiesto la formación de una mezcla compleja de productos de la que se aisló un sólido cristalino que resultó ser la mezcla de los regioisómeros **118** y **118'** (70:30), como se dedujo del espectro de ^1H -RMN. La cristalización fraccionada permitió separar puro el regioisómero mayoritario (**118**), obteniéndose además una mezcla enriquecida en el regioisómero minoritario (**118'**).

Tabla 4. Constantes físicas y datos analíticos de 118 a 123

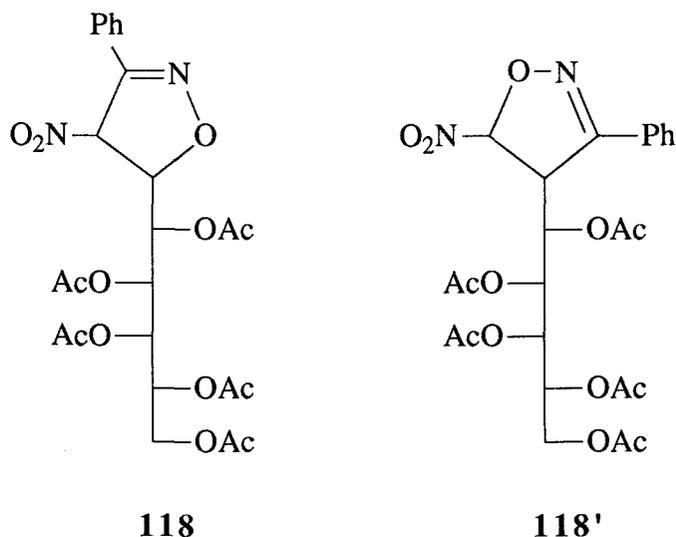
Comp.	p. f. (°C)	$[\alpha]_D^a$ (°)	Rto. (%)	I.R. ^b (cm ⁻¹)	U.V. ^c (nm)
118	150-152	+117	43	1752 1557 1377	
120	156-158	+187	94	1752 1567 1371	
121'	157-159	+28	47	1749	220
122'		+11	46	1743	259 210
123	160-162	+45	14	1749	206
123'	140-142	+19	12	1752	209

a : Diclorometano; b : KBr, excepto para 122' registrado en NaCl; c : Etanol

Tabla 5. Algunos datos de ¹H- y ¹³C-RMN de 118 y 120

R n°								
	H-4	H-5	C-4	C-5	H-4	H-5	C-4	C-5
Ph 118 y 118'	6.27 d	5.16 dd	91.8	85.1	4.34 dd	6.43 d	58.3	105.9
Mes 120	6.17 d	5.29 dd	94.3	83.3				

d = doblete, dd = doble doblete

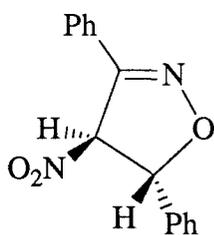


El análisis elemental y los datos espectroscópicos del isómero puro confirmaron la estructura que se asignó a **118**. En el espectro de protones, H-4 aparece a campo bajo, 6.27 ppm, al estar desapantallado por el grupo nitro, dando un doblete con $J_{4,5}$ 3.8 Hz, mientras que H-5 lo hace a 5.16 ppm como un doble doblete por estar acoplado con H-4 y con el primer protón de la cadena, H-1', con una constante $J_{5,1'}$ 6.5 Hz. Ensayos de desacoplamiento, irradiando sobre la señal producida por H-4, permiten simplificar la del H-5, transformándola en un doblete. De manera similar, el ensayo de desacoplamiento sobre el conjunto de señales producidas por H-5, H-1', H-3' y H-4', repercute en la señal debida al H-4 que se transforma en un singulete, en la del H-2' que en lugar de un doble doblete se ve como un doblete y en los dobletes característicos de los protones diastereotópicos, H-5' y H-5'', que se simplifican a dobletes. El sustituyente fenilo da un multiplete complejo para 5 protones entre 7.44 y 7.71 ppm.

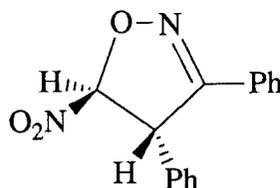
Los protones de la cadena de azúcar aparecen en un amplio intervalo comprendido entre 3.81 y 5.64 ppm. H-2' es el que resuena a campo más bajo (5.64 ppm), mientras que H-5' y H-5'' aparecen a campo más alto, 4.28 y 3.81 ppm, respectivamente. H-1' se ve a campo más alto que H-2' (5.37 ppm), y en el intervalo 5.35-5.20 ppm aparecen H-3' y H-4'.

El espectro de ^{13}C -RMN muestra las señales de los carbonos C-3, C-4 y C-5 a 151.7, 91.8 y 85.1 ppm, respectivamente. La primera desaparece en el DEPT, mientras que la segunda y tercera son de fase positiva. Las señales correspondientes a los átomos de carbono del anillo bencénico salen a 125.9-141.3 ppm; la que aparece a campo más bajo (141.3 ppm) corresponde al carbono sustituido.

En el espectro de protones de la mezcla de regioisómeros, enriquecida en el isómero **118'**, se observan 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). En el espectro de ^{13}C aparecen con mayor intensidad las señales debidas a los carbonos del isómero **118'**. El carbono del heterociclo portador de la cadena (C-4) resuena a campo más alto (58.3 ppm) que el del isómero **118**, por estar más apantallado, mientras que el unido al grupo nitro (C-5) lo hace a 105.9 ppm, debido a la acción electrón-atrayente de dicho grupo y del átomo de oxígeno del anillo. El C-3 aparece a 158.1 ppm. Estos valores están de acuerdo con los obtenidos por Huisgen⁷² para la 3,5-difenil-4-nitro-2-isoxazolina (**119**) y su regioisómero 3,4-difenil-5-nitro-2-isoxazolina (**119'**).

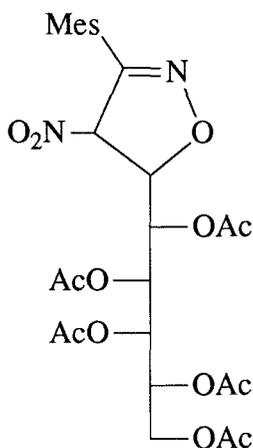


119



119'

Dada la mayor estabilidad del **óxido de mesitonitrilo**, la reacción con **65** se realizó directamente con el dipolo disuelto en diclorometano. El producto obtenido fue la isoxazolina **120**, que se aisló, con alto rendimiento, como un sólido cristalino.



120

La estructura de isoxazolina fue confirmada por datos analíticos y espectroscópicos. Así, el espectro de ^1H -RMN contiene las señales de H-4 a δ 6.17 ppm (d, $J_{4,5}$ 4.8 Hz), y H-5 a 5.29 ppm (dd, $J_{4,5}$ 4.8, $J_{5,1'}$ 6.6 Hz). Los protones aromáticos del sustituyente mesitilo dan un singlete para dos protones a 6.91 ppm y los protones metínicos y metilénicos de la cadena de azúcar aparecen a los valores de δ y con las multiplicidades previsibles. Esta estructura se confirmó por la señal de C-3 a δ 151.2 ppm. Los carbonos C-4 y C-5 se ven a δ 94.3 y 83.3 ppm, respectivamente. Los carbonos carbonílicos de los grupos acetato resuenan entre 169 y 170 ppm, y los metilos de estos mismos sustituyentes lo hacen entre 20 y 21 ppm. Estas asignaciones se realizaron basándose en los espectros COSY, homo- y heteronucleares.

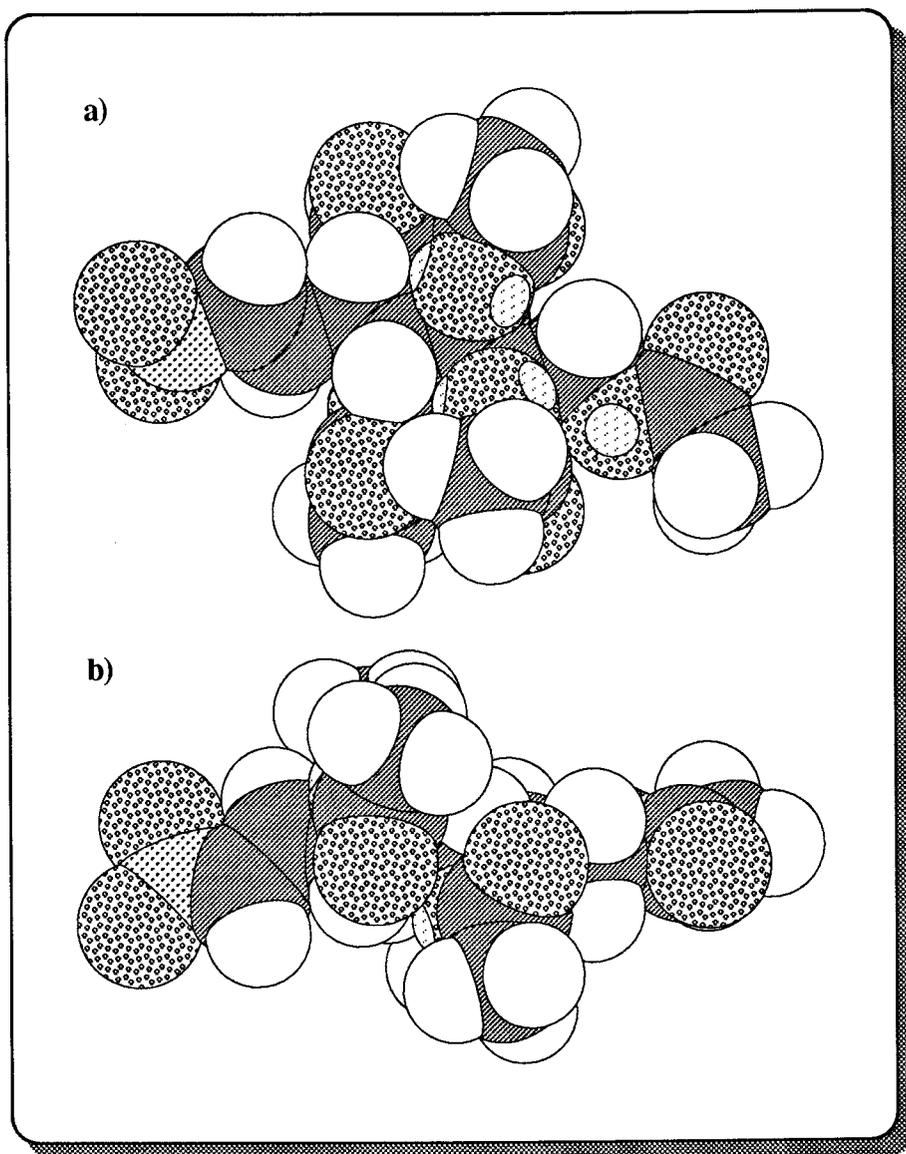


Figura 5. Modelo compacto de la conformación preferente de la olefina 65. a) cara si, si. b) cara re, re.

Como en la adición de diazoalcanos anteriormente estudiada, la estereoquímica de los productos obtenidos en la adición de óxidos de nitrilo a nitro-olefinas debe venir gobernada por la estereoquímica de la olefina. En nuestro caso, la cara menos impedida para la aproximación del dipolo es la cara *re, re*¹⁶ (Figura 5). Según esto, la configuración de los regioisómeros mayoritarios **118** y **120** debe ser la *4R, 5R*. Las constantes de acoplamiento $J_{4,5}$ obtenidas para estos compuestos (3.8 y 5.1 Hz, respectivamente), son indicativas de ángulos diedros próximos a 130° para estos protones, lo que estaría de acuerdo con una conformación E_5 bastante aplanada para el anillo de isoxazolina. El regioisómero **118'** obtenido como producto minoritario en la reacción del óxido de benzonitrilo debe presentar, por la misma razón, la configuración *4S, 5R*. El ángulo diedro deducido⁶⁶ de la constante de acoplamiento $J_{4,5}$ (1.5 Hz) es próximo a 60° lo que indica una conformación preferente 5E . En las Figuras 6 y 7 se representan los modelos tridimensionales de estas conformaciones, en los que, para una mayor simplicidad, la cadena pentaacetoxipentílica se ha sustituido por un grupo acetoximetilo.

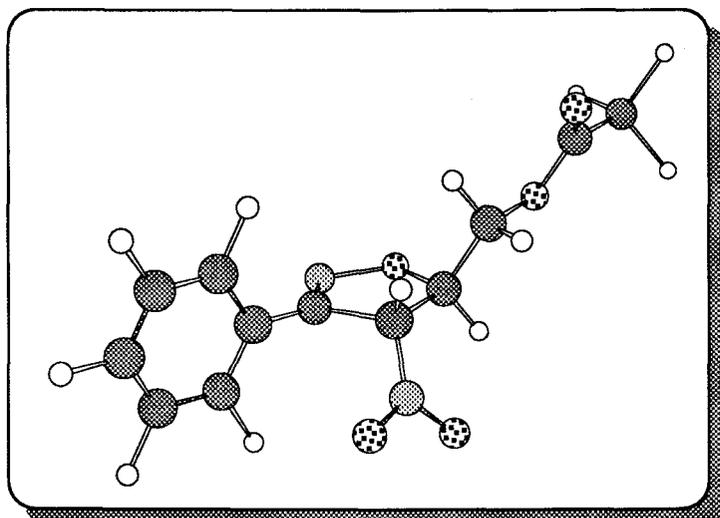
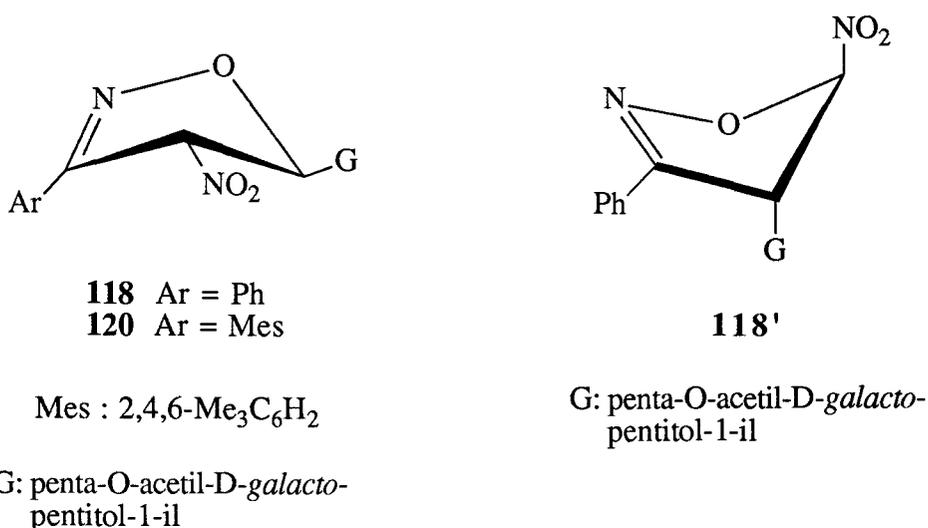


Figura 6. Modelo tridimensional de la conformación preferente de la isoxazolina **118**.

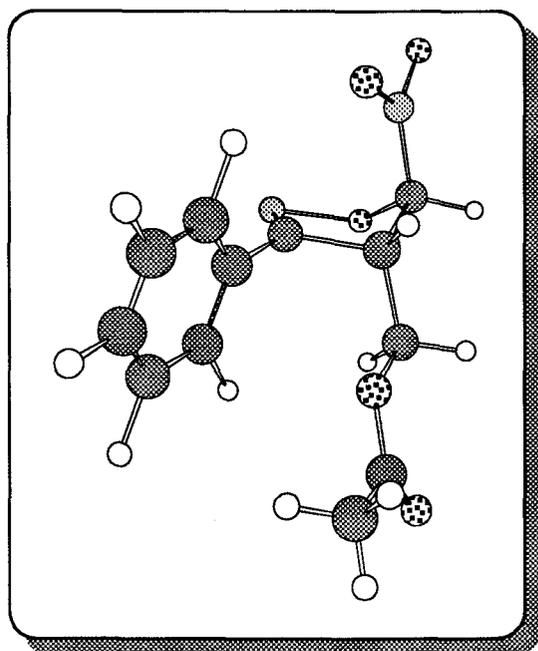
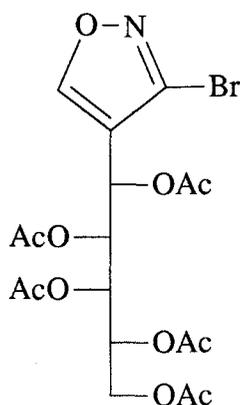


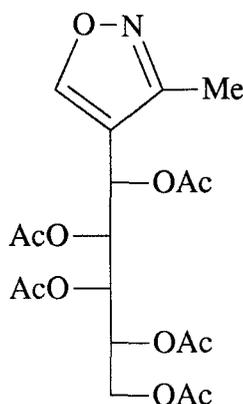
Figura 7. Modelo tridimensional de la conformación preferente de la isoxazolina **118'**.

La adición del **óxido de bromonitrilo** a la misma nitro-olefina se llevó a cabo generando *in situ* el dipolo a partir de la dibromoformaldoxima. Después de 4 días de agitación a temperatura ambiente, la c.c.f. mostró la transformación de los reactivos en una mezcla de productos. La purificación por cromatografía en columna de la misma permitió aislar el producto mayoritario (**121'**) como un sólido cristalino cuya estructura se asignó a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos. El espectro de protones muestra al protón aromático a 8.27 ppm, H-1' da un doblete a 5.89 ppm ($J_{1',2'}$ 1.8 Hz) y H-2', H-3' y H-4' aparecen entre 5.20 y 5.50 ppm. H-5' y H-5'' dan dos doble dobletes a 4.30 ppm ($J_{4',5'}$ 5.0, $J_{5',5''}$ -11.6 Hz) y 3.85 ppm ($J_{4',5''}$ 7.3 Hz). Los carbonos del heterociclo resuenan a 158.1 ppm (C-5), 117.7 ppm (C-4) y 139.4 ppm (C-3). Las señales del C-3 y C-4 desaparecen en el DEPT.



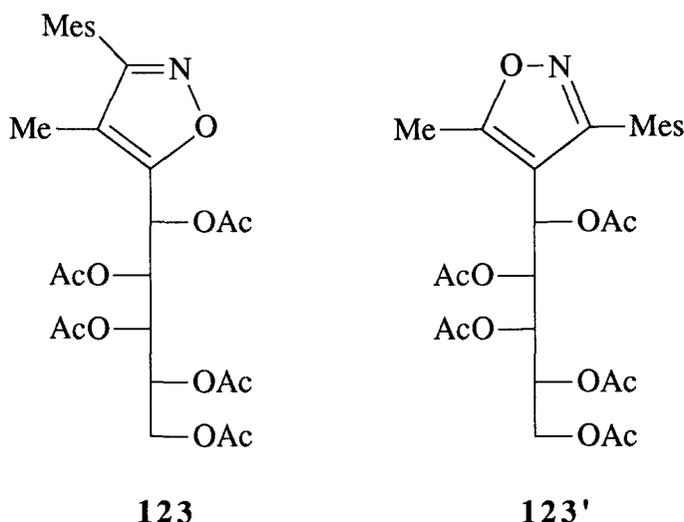
121'

La reacción de **65** con el **óxido de acetonitrilo** tuvo lugar preparándolo *in situ* a partir de acetaldoxima disuelta en piridina a la que se añadió una suspensión de N-clorosuccinimida en diclorometano. Trás 5 días de reacción, la c.c.f. mostró la formación de una mezcla compleja de productos, de la que conseguimos aislar por cromatografía en columna el producto mayoritario (**122'**) como un sirupo. Su estructura se asignó a partir de su análisis elemental y datos espectroscópicos. En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, el protón aromático resuena a 7.26 ppm. La señal de H-1' aparece como un doblete a 6.36 ppm ($J_{1,2}$, 1.6 Hz). H-3' y H-2' dan cada uno un doblete a 5.62 y 5.52 ppm, respectivamente ($J_{2,3}$, 10.0, $J_{3,4}$, 2.0 Hz). H-4' da un multiplete centrado a 5.41 ppm ($J_{4,5}$, 5.1, $J_{4,5''}$, 7.5 Hz), mientras que H-5' y H-5'' aparecen como dos dobletes ($J_{5,5''}$, -11.5 Hz) a 4.31 y 3.92 ppm. En el espectro de carbono C-3, C-4 y C-5 aparecen a 129.8, 113.9 y 155.7 ppm, respectivamente.



122'

La metilnitro-olefina **66** mostró una reactividad mucho menor que la nitro-olefina **65**. Así, en la reacción con **óxido de benzonitrilo**, la c.c.f. no detectó la formación de producto de adición alguno, a temperatura ambiente. Al calentar a reflujo la mezcla de reacción, durante largo tiempo, ésta se oscureció, obteniéndose una mezcla muy compleja de productos, sin que se observara ningún producto mayoritario. En la reacción con **óxido de mesitonitrilo** se formó una mezcla compleja que pudo purificarse por cromatografía en columna y de la que se aislaron los isoxazoles **123** y **123'** como sólidos cristalinos.



Ambas estructuras fueron confirmadas por sus análisis elementales y espectros de RMN. Los protones de la cadena originan, en ambos casos, espectros sencillos que permiten una interpretación de primer orden. En el del compuesto **123**, el protón H-1' es el que aparece a campo más bajo (6.08 ppm) como un doblete ($J_{1,2'}$ 2.0 Hz). A continuación, se ven dos doble dobles a 5.56 y 5.49 ppm ($J_{2,3'}$ 9.7, $J_{3,4'}$ 1.7 Hz) debidos a H-3' y H-2', respectivamente. Esta asignación la confirmamos con ensayos de desacoplamiento. Así, al irradiar sobre la señal de H-1' se simplifica el doble doblete de H-2' que se transforma en un doblete de constante 9.7 Hz. H-4' da un conjunto de señales en el intervalo 5.31-5.38 ppm ($J_{4,5'}$ 5.0, $J_{4,5''}$ 7.4 Hz) y los protones H-5' y H-5'' muestran los clásicos doble dobles a 4.29 y 3.87 ppm ($J_{5',5''}$ -11.6 Hz), respectivamente. Los protones metílicos del heterociclo dan un singulete a 2.30 ppm y los del sustituyente mesitilo aparecen entre 1.78 y 1.97 ppm. Por último, los dos protones aromáticos resuenan a 6.89 ppm.

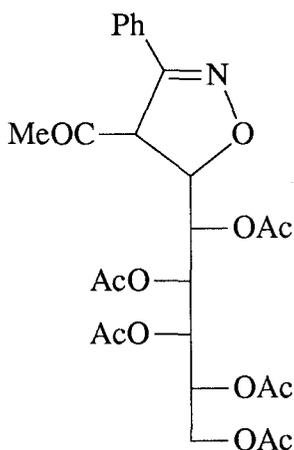
En el espectro de carbono, C-3 y C-5 aparecen a campo bajo, 160.7 y 163.4 ppm, respectivamente, mientras que C-4 lo hace a 112.6 ppm. Los carbonos de la cadena dan señales en el intervalo 62.0-68.5 ppm. Ensayos de correlación heteronuclear (protón-carbono) han permitido asignar los carbonos de la cadena. La señal de C-2' aparece a 68.5 ppm, a continuación se ven dos señales muy próximas a 67.7 y 67.6 ppm de los carbonos C-3' y C-4', respectivamente; C-1' lo hace a 65.1 ppm y C-5' a 62.0 (ensayos DEPT). Los carbonos del sustituyente mesitilo resuenan entre 124.5 y 138.9. El metilo unido al heterociclo es el que aparece a campo más alto, 6.6 ppm a causa de la proximidad del sustituyente aromático.

En el espectro del regioisómero **123'** destacamos el desplazamiento a campo más alto de las señales producidas por los protones de la cadena, sobre todo el doblete de H-1' a 5.40 ppm

($J_{1,2'}$ 1.7 Hz) y el doble doblete de H-2' a 4.99 ppm ($J_{2',3'}$ 9.7 Hz). Esto se debe, posiblemente, a efecto de anisotropía del sustituyente aromático. También es interesante destacar la posición de la señal del metilo unido al heterociclo que aparece ligeramente desplazada a campo bajo (12.1 ppm) a causa de la vecindad del oxígeno isoxazólico.

Los rendimientos, punto de fusión y poderes rotatorios de los productos sintetizados (**124-126'**) se recogen en la *Tabla 6*. En la *Tabla 7* se indican las características más sobresalientes de los espectros de RMN.

La reacción de la olefina **82** con **cloruro de benzhidroximoilo** y trietilamina en diclorometano dio un producto cristalino, en un 64%, que tuvo la estructura de isoxazolina (**124**), como se demostró por análisis elemental y espectroscopía IR y RMN.



124

Dicha estructura se puso de manifiesto por las señales de H-4 a δ 4.38 (d, $J_{4,5}$ 4.1 Hz) y H-5 a δ 4.88 (dd, $J_{4,5}$ 4.1, $J_{5,1'}$ 5.6 Hz). Las resonancias de C-4 y C-5 aparecen a δ 63.9 y 83.1, respectivamente. La última aparece desplazada a campo bajo por el desapantallamiento producido por el oxígeno del heterociclo y la cadena. C-3 aparece a 155.1 ppm.

Los protones y carbonos de la cadena de azúcar resuenan 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, ya se ha comentado en el Capítulo III, Apartado 2.2.

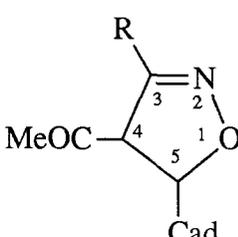
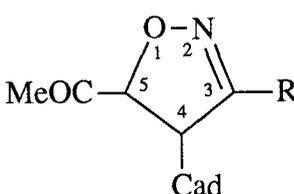
La reacción de **82** con **óxido de mesitonitrilo** en diclorometano dio un sólido cristalino, en alto rendimiento (88%), al que se le asignó la estructura de isoxazolina **125** en base al análisis elemental y datos espectroscópicos. En el espectro de protones, H-4 aparece a δ 4.62 (d, $J_{4,5}$ 7.3 Hz) y H-5 a δ 5.17 (t, $J_{4,5} = J_{5,1'} = 7.3$ Hz). A 6.91 ppm aparece la señal de los dos protones fenílicos.

Tabla 6. Constantes físicas y datos analíticos de 124 a 126'

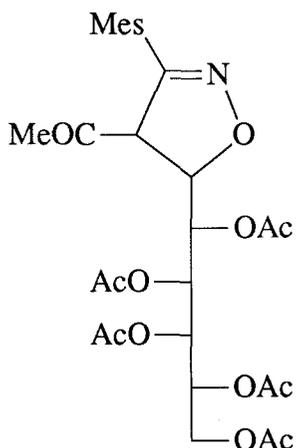
Comp.	p.f. (°C)	$[\alpha]_D^a$ (°)	Rto. (%)	I.R. ^b (cm ⁻¹)
124	173-175	+120	64	1748
125	166-168	+183	88	1750
126'	158-160	+164	73	1750

a : Diclorometano; b : KBr

Tabla 7. Algunos datos de ¹H- y ¹³C-RMN de 124 a 127'

R n ^o								
	H-4	H-5	C-4	C-5	H-4	H-5	C-4	C-5
Ph 124	4.38 d	4.88 dd	63.9	83.1				
Mes 125	4.62 d	5.17 t	66.2	80.6				
Br 126'					3.69 dd	5.09 d	56.9	85.0
Me 127'					3.45 da	4.98 d	55.1	84.1

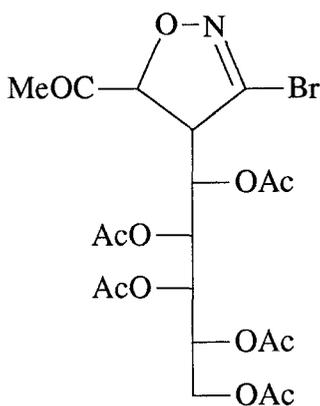
d = doblete, da = doblete ensanchado, dd = doble doblete, t = triplete



125

En el espectro de ^{13}C , podemos ver el C-3 a 153.0 ppm, que desaparece en experiencia DEPT, y los carbonos C-4 y C-5, a 66.2 y 80.6 ppm, respectivamente. Los carbonos del sustituyente mesitilo aparecen en el intervalo 124.4-139.6 ppm y los de la cadena entre 62.1 (C-5') y 67.6-70.2 ppm (C-1'/4').

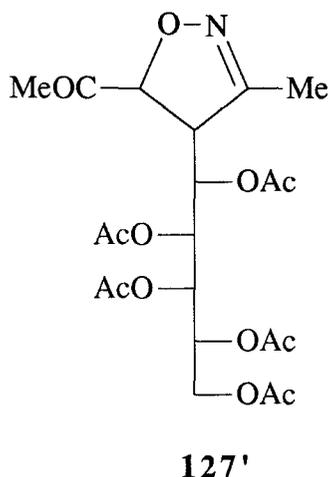
Cuando el óxido de bromonitrilo reaccionó con la olefina **82**, el aducto **126'** fue el único producto obtenido como un sólido cristalino con alto rendimiento. La estructura de 2-isoxazolina se dedujo de su análisis elemental y de sus espectros de RMN.



126'

El espectro de protones mostró la señal de H-5 desplazada a campo más bajo que el esperado para su regioisómero (δ 5.09 d, $J_{4,5}$ 3.9 Hz), debido al desapantallamiento del oxígeno oxazolínico, mientras que H-4 aparece a δ 3.69 (dd, $J_{4,5}$ 3.9, $J_{4,1'}$ 1.0 Hz). Los carbonos C-3, C-4 y C-5 aparecen a 139.0, 56.9 y 85.0 ppm, respectivamente.

El **óxido de acetonitrilo** se preparó in situ a partir de acetaldoxima disuelta en piridina a la que se añadió una suspensión de N-clorosuccinimida en diclorometano. La reacción con **82** condujo a la isoxazolina **127'** impurificada por un producto del que no pudo separarse por cromatografía y que pensamos puede ser el isoxazol **122'**, sobre la base del espectro de ^1H -RMN de la mezcla.



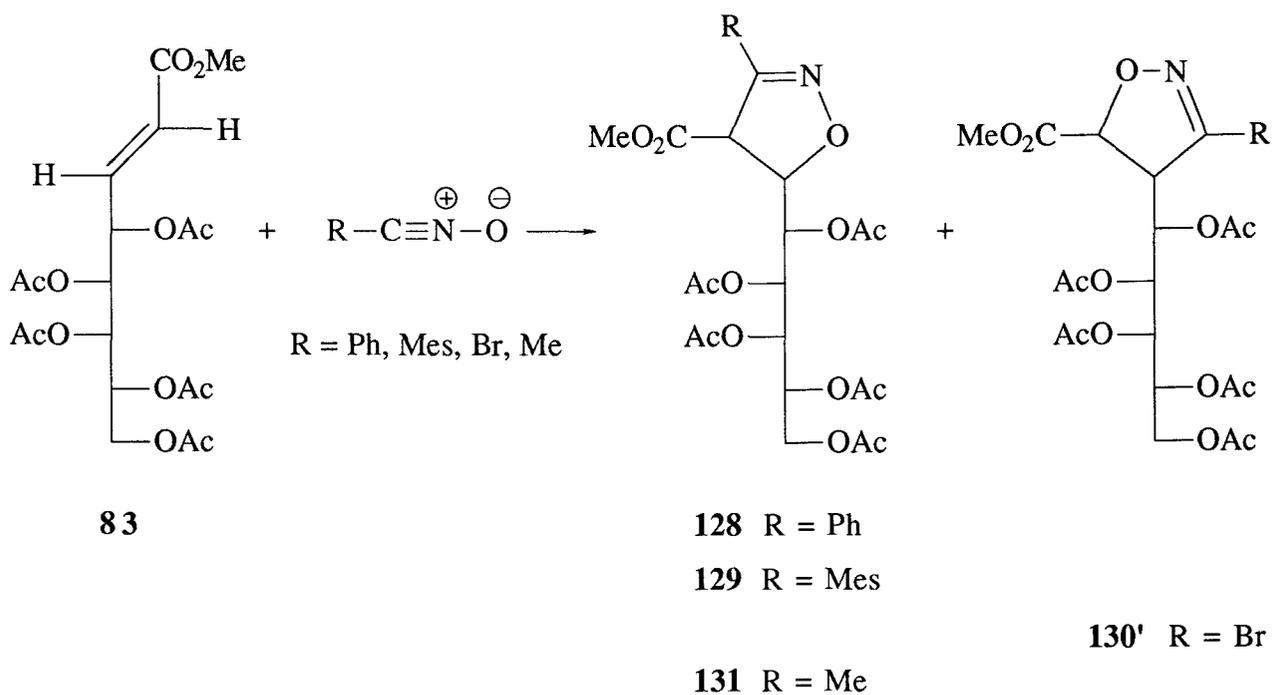
El espectro de protones mostró un ancho doblete a 3.45 ppm y un doblete a 4.98 ppm, asignados a los protones H-4 y H-5 de **127'** ($J_{4,5}$ 3.6, $J_{4,1'}$ < 1.0 Hz). El ensayo de desacoplamiento sobre la señal de H-5 hace que H-4 se transforme en un ancho singlete. A campo más bajo, δ 6.34 ppm, aparece un doblete que asignamos al H-1' del compuesto **122'** ($J_{1,2'}$ 1.6 Hz), mientras que el protón aromático resuena a 7.26 ppm, como ya se vió en el Capítulo IV, Apartado 2. El resto de las señales aparecen desdobladas.

En el espectro de ^{13}C -RMN los singletes que aparecen a 155.7, 55.1 y 84.1 ppm se asignan a los carbonos C-3, C-4 y C-5, respectivamente, del aducto **127'**. Las señales de los carbonos de la cadena aparecen entre 65.9-68.2 (C-1'/C-4') y a 61.9 ppm (C-5'), fácilmente identificable por ensayos DEPT. El carbonilo de cetona aparece a 192.1 ppm.

Reacciones del (*E*)-4,5,6,7,8-penta-*O*-acetil-2,3-didesoxi-*D*-galacto-oct-2-enonato de metilo (83).

La olefina **83**, no descrita en la bibliografía, se preparó por reacción de la 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-aldehído-*D*-galactosa con metoxicarbonil-metiliden-trifenilfosforano¹⁷.

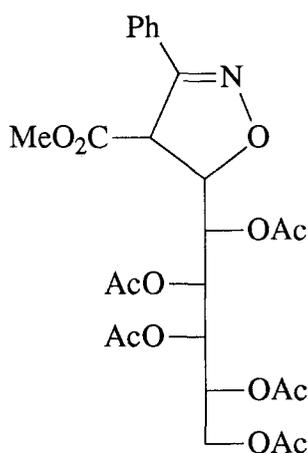
Las reacciones de cicloadición con óxido de benzonitrilo, óxido de mesitonitrilo, óxido de bromonitrilo y óxido de acetónitrilo se llevaron a cabo según el siguiente esquema:



Esquema 39

Los rendimientos, punto de fusión y poderes rotatorios de los productos sintetizados (**128-131**) se recogen en la *Tabla 8*. En la *Tabla 9* se indican las características más sobresalientes de los espectros de RMN.

La cicloadición de **óxido de benzonitrilo** dio un sólido cristalino (62%) que correspondió a la 2-isoxazolina **128**. La determinación de la estructura se hizo básicamente a partir de su análisis elemental y datos espectroscópicos.



128

Los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN están de acuerdo con la formación de sólo uno de los dos regioisómeros esperados. Así, el espectro de protones mostró la señal de H-4 como un doblete a δ 4.50 ppm y la de H-5 como un pseudotriplete a δ 4.98 ppm ($J_{4,5}$ 5.6 y $J_{5,1'}$ 5.8 Hz). Las señales de los grupos metoxycarbonilo y fenilo aparecen a los valores de desplazamiento y con las multiplicidades esperadas. En el espectro de ^{13}C , el C-3 resuena a 154.0 ppm (desaparece en el DEPT), y los C-4 y C-5 aparecen a 55.5 y 84.0 ppm, respectivamente.

En la reacción con **óxido de mesitonitrilo**, la c.c.f. puso de manifiesto la formación de un producto mayoritario que se aisló cristalino al evaporar el disolvente. La estructura de la nueva sustancia se asignó a partir de su análisis y propiedades espectroscópicas.

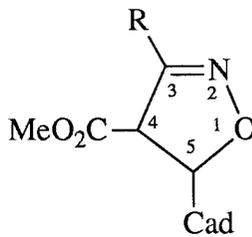
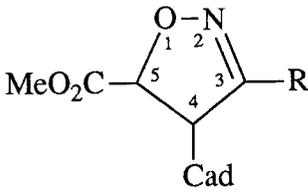
Los espectros de RMN permiten establecer la estructura del compuesto aislado, la cual se corresponde con la 2-isoxazolina **129**. El doblete producido por H-4 a 4.44 ppm; el doblete de H-5, a 5.09 ppm ($J_{4,5}$ 7.1 y $J_{5,1'}$ 6.5 Hz); la señal de C-3 a 153.8 ppm, que desapa-

Tabla 8. Constantes físicas y datos analíticos de 128 a 131

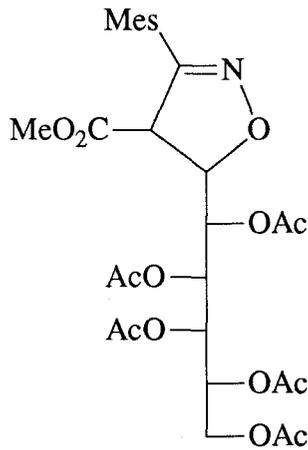
Comp.	p. f. (°C)	[α] _D ^a (°)	Rto. (%)	I.R. ^b (cm ⁻¹)
128	180-182	+54	62	1747
129	183-185	+136	68	1752
130'	143-145	+124	75	1750
131	150-152	+188	62	1749

a : Diclorometano; b : KBr

Tabla 9. Algunos datos de ¹H- y ¹³C-RMN de 128 a 131

								
R n°	H-4	H-5	C-4	C-5	H-4	H-5	C-4	C-5
Ph 128	4.50 d	4.98 t	55.5	84.0				
Mes 129	4.44 d	5.09 dd	58.5	82.4				
Br 130'					3.69 dd	5.23 d	59.1	78.5
Me 131	3.95 da	4.83 t	58.1	81.4				

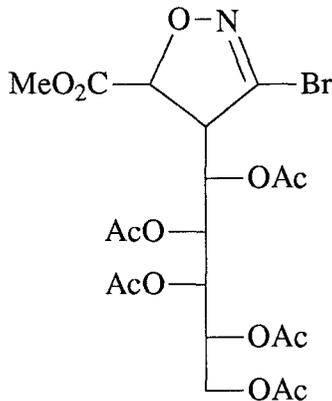
d = doblete, da = doblete ensanchado, dd = doble doblete, t = triplete



129

rece en el DEPT, así como la del C-4 y C-5 a 58.5 y 82.4 ppm, respectivamente, confirman la estructura propuesta.

La reacción con **óxido de bromonitrilo** condujo a un único producto que se aisló como un sólido cristalino y que correspondió a la 2-isoxazolina **130'**. La estructura se asignó a partir de su análisis elemental y datos espectroscópicos.

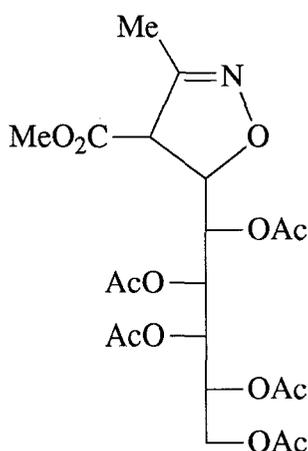


130'

En el espectro de protones aparece la señal del grupo metoxycarbonilo a 3.78 ppm como un singulete, el protón H-5 da un doblete a 5.23 ppm, y el H-4 un doblete a 3.69 ppm ($J_{4,5}$ 3.9, $J_{4,1'}$ 1.1 Hz). El H-1' da un doblete a 5.55 ppm ($J_{1',2'}$ 2.6 Hz), los protones H-2', H-3' y H-4' aparecen entre 5.20 y 5.50 ppm; H-5' y H-5'', dan cada uno un doblete,

debido al acoplamiento geminal y con H-4', a 4.27 y 3.80 ppm, respectivamente ($J_{4',5'}$ 4.9, $J_{4',5''}$ 7.3, $J_{5',5''}$ -11.7 Hz). En el espectro de carbono aparece una sola señal de metilo del grupo metoxicarbonilo a 53.1 ppm, y las de los carbonos heterocíclicos, C-3, C-4 y C-5 a 138.3, 59.1 y 78.5 ppm, respectivamente. También se distinguen claramente los carbonos de la cadena de azúcar.

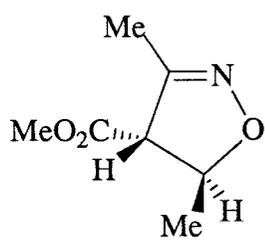
En la cicloadición del **óxido de acetonitrilo** la c.c.f. detectó, después de 48 horas de reacción, la formación de una mezcla de productos. El crudo que resultó al concentrar el disolvente a sequedad fué purificado por cromatografía en columna, dando un sólido cristalino (62%), que correspondió a la 2-isoxazolina **131**. La estructura se asignó a partir de su análisis elemental y datos espectroscópicos.



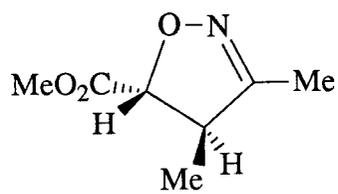
131

En el espectro de protones H-4 aparece como un doblete ancho a 3.95 ppm ($J_{Me,4} < 0.5$, $J_{4,5}$ 6.5 Hz) y H-5 como un pseudotriplete centrado a 4.83 ppm ($J_{4,5} = J_{5,1'} = 6.5$ Hz). A δ 2.09 y 3.77 ppm, aparecen dos singuletes correspondientes al metilo unido al C-3 y al grupo metoxicarbonilo, respectivamente. El resto de las señales corresponden al azúcar. En el espectro de carbono, se ven las señales de C-3, C-4 y C-5 a 152.3, 58.1 y 81.4 ppm, respectivamente. El metilo unido a C-3 aparece a 12.0 ppm y a 52.9 ppm el del grupo metoxicarbonilo.

Estos valores concuerdan con los obtenidos por Huisgen⁵⁰ para la 3,5-Dimetil-4-metoxicarbonil-2-isoxazolina (**132**) y 3,4-Dimetil-5-metoxicarbonil-2-isoxazolina (**132'**)



132

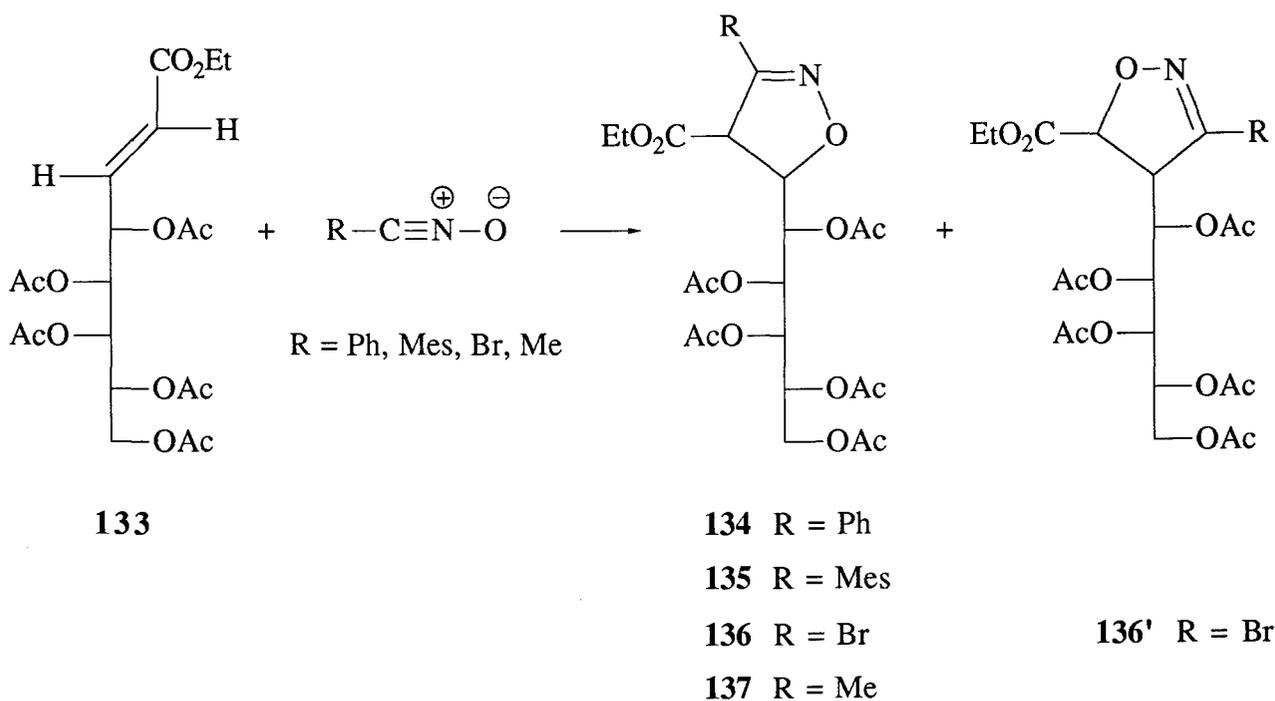


132'

Reacciones del (*E*)-4,5,6,7,8-penta-*O*-acetil-2,3-didesoxi-*D*-galacto-oct-2-enonato de etilo (133).

El dipolarófilo 133 lo preparamos a partir de 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-aldehido-*D*-galactosa y etoxicarbonil-metiliden-trifenilfosforano⁷⁴.

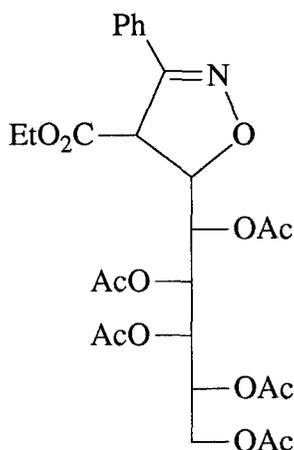
Las cicloadiciones se realizaron con los dipolos habituales: óxido de benzonitrilo, óxido de mesitonitrilo, óxido de bromonitrilo y óxido de acetonitrilo (*Esquema 40*).



Esquema 40

Los rendimientos, punto de fusión y poderes rotatorios de los productos sintetizados (**134-137**) se recogen en la *Tabla 10*. En la *Tabla 11* se indican las características más sobresalientes de los espectros de RMN.

La cicloadición del **óxido de benzonitrilo**, en las mismas condiciones que las ya comentadas para el éster metílico, llevó a la formación de un producto mayoritario, la 2-isoxazolina **134** (57%), que se aisló por cristalización. La estructura propuesta fue asignada en base a su análisis elemental y datos espectroscópicos.



134

Los espectros de RMN son concordantes con la formación de un solo regioisómero. En el espectro de protones, el H-4 aparece a 4.46 ppm como un doblete y el H-5 a 5.10 ppm como un pseudotriplete ($J_{4,5}$ 5.7 y $J_{5,1'}$ 5.7 Hz). En el espectro de carbono C-3, C-4 y C-5 aparecen a 154.0, 55.9 y 84.0 ppm, respectivamente.

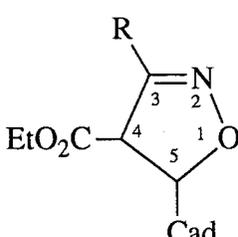
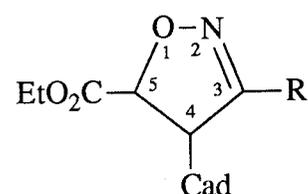
La reacción con **óxido de mesonitrilo** dio un sólido cristalino que correspondió al producto mayoritario de la reacción, la 2-isoxazolina **135**. La estructura fue asignada en base a su análisis elemental y datos espectroscópicos. Los espectros de RMN son muy similares a los del éster metílico **129**. En el espectro de protones, el doblete producido por H-4 se ve a 4.48 ppm y el doblete del H-5 aparece a 4.97 ppm ($J_{4,5}$ 6.3 y $J_{5,1'}$ 7.1 Hz). En el espectro de carbono, C-3, C-4 y C-5 aparecen a 154.0, 58.6 y 82.3 ppm, respectivamente.

Tabla 10. Constantes físicas y datos analíticos de 134 a 137

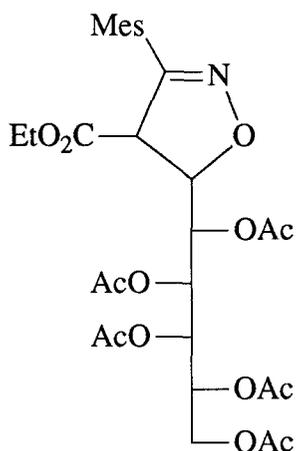
Comp.	p. f. (°C)	$[\alpha]_D^a$ (°)	Rto. (%)	I.R. ^b (cm ⁻¹)
134	174-176	+49	57	1747
135	176-178	+138	73	1748
136 136'			80	
137	126-128	+165	65	1748

a : Diclorometano; b : KBr

Tabla 11. Algunos datos de ¹H- y ¹³C-RMN de 134 a 137

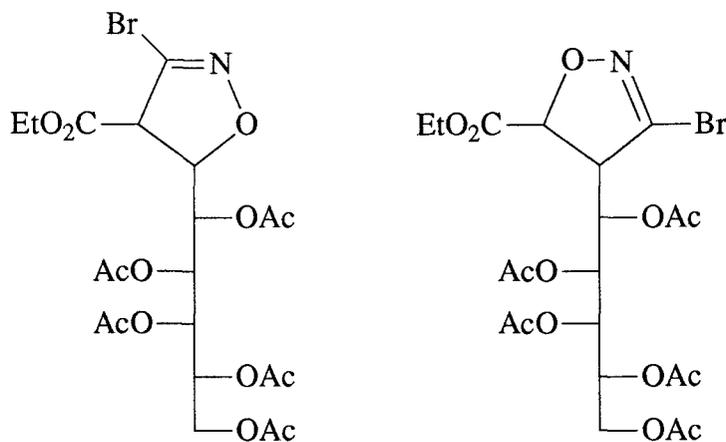
R nº								
	H-4	H-5	C-4	C-5	H-4	H-5	C-4	C-5
Ph 134	4.46 d	5.10 t	55.9	84.0				
Mes 135	4.48 d	4.97 dd	58.6	82.3				
Br 136 y 136'	4.25 d	4.95 dd	59.8	83.9	3.72 dd	5.21 d	59.0	78.8
Me 137	3.93 dq	4.82 t	58.4	81.4				

d = doblete, dd = doble doblete, dq = doble cuartete, t = triplete



135

La reacción de cicloadición del **óxido de bromonitrilo** tiene lugar en condiciones similares a las ya comentadas para la cetona y éster metílico. El tiempo de reacción fue de 24 horas, y la c.c.f mostró la formación de un solo producto que fue aislado cristalino tras la evaporación del disolvente. Esta sustancia corresponde a la mezcla de los regioisómeros **136** y **136'**, en proporción 1:2, como se dedujo de su espectro de protones.



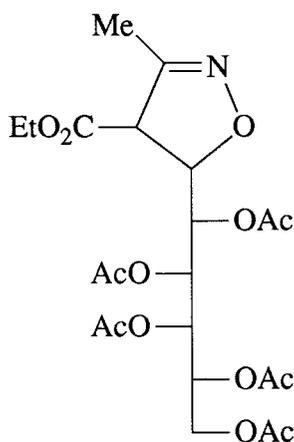
136

136'

Se puede observar claramente la duplicidad de las señales del grupo etoxicarbonilo: dos tripletes centrados a 1.30 y 1.31 ppm y dos cuádrupletes entre 4.20 y 4.30 ppm. El aducto **136** da un doblete a 4.25 ppm producido por H-4 y un doblete a 4.95 ppm ($J_{4,5}$ 3.4, $J_{5,1'}$ 6.7 Hz) del protón H-5. Sin embargo, su regioisómero da el doblete de H-5 a campo más bajo, 5.21 ppm, y el doblete de H-4 a campo más alto, 3.72 ppm ($J_{4,5}$ 3.9, $J_{4,1'}$ 1.0 Hz).

El espectro de carbono también se corresponde con el de una mezcla de productos. Las señales más características del cicloaducto **136** son las que corresponden al C-3, C-4 y C-5 a 123.4, 59.8 y 83.9 ppm, respectivamente. Las que aparecen a 138.8, 78.8 y 59.0 ppm son las de los carbonos C-3, C-5 y C-4 del regioisómero **136'**.

La reacción con **óxido de acetonitrilo** llevó a la 2-isoxazolina **137** (65%), como único producto, que se aisló cristalino. La estructura propuesta se confirmó por análisis elemental y datos espectroscópicos.



137

En el espectro de protones, H-4 aparece como un doble cuartete a δ 3.93 ($J_{4,5}$ 6.6, $J_{Me,4}$ 1.0 Hz), H-5 a δ 4.82 como un pseudotriplete ($J_{4,5} = J_{5,1'} = 6.6$ Hz) y Me-C=N a δ 1.95 ppm. Los protones de la cadena de azúcar se han podido asignar con claridad. Así, el que aparece a campo más bajo, es H-2' que lo hace como un doble doblete a 5.50 ppm ($J_{1',2'}$ 2.0, $J_{2',3'}$ 9.9 Hz). H-1' resuena a δ 5.25 como doble doblete ($J_{1',5}$ 6.6 Hz), H-3' da un doble doblete a δ 5.23 ($J_{3',4'}$ 2.0 Hz), H-4' a δ 5.19 como un multiplete ($J_{3',4'}$ 2.0, $J_{4',5'}$ 4.9 y $J_{4',5''}$ 7.4 Hz), y por último H-5' y H-5'' que dan cada uno un doble doblete a δ 4.27 y 3.80, respectivamente ($J_{5',5''}$ -11.7 Hz). El sustituyente etoxicarbonilo da el clásico triplete y cuartete a 1.25 y 4.22 ppm, respectivamente.

En el espectro de carbono, C-3, C-4 y C-5 resuenan a δ 152.4, 58.4 y 81.4 ppm, respectivamente. Los carbonos de la cadena C-1' a C-4' aparecen en el intervalo 69.3-67.2 ppm y C-5' a 62.2 ppm (ensayo DEPT). El sustituyente metilo resuena a 12.1 ppm. El espectro normal y los espectros COSY homo- y heteronucleares se reproducen en el Apéndice de esta Tesis.

En la *Tabla 12* se recogen las constantes de acoplamiento $J_{4,5}$ de los productos obtenidos. La estereoquímica de estos compuestos la hemos asignado, como en los casos anteriores, asumiendo que el ataque del dipolo se produce por la cara menos impedida de la carbonil-olefina correspondiente. En la *Figura 8* se muestra la conformación preferente de la carbonil-olefina **82**, que debe ser similar a las de las otras carbonil-olefinas utilizadas (**83** y **133**). Co-

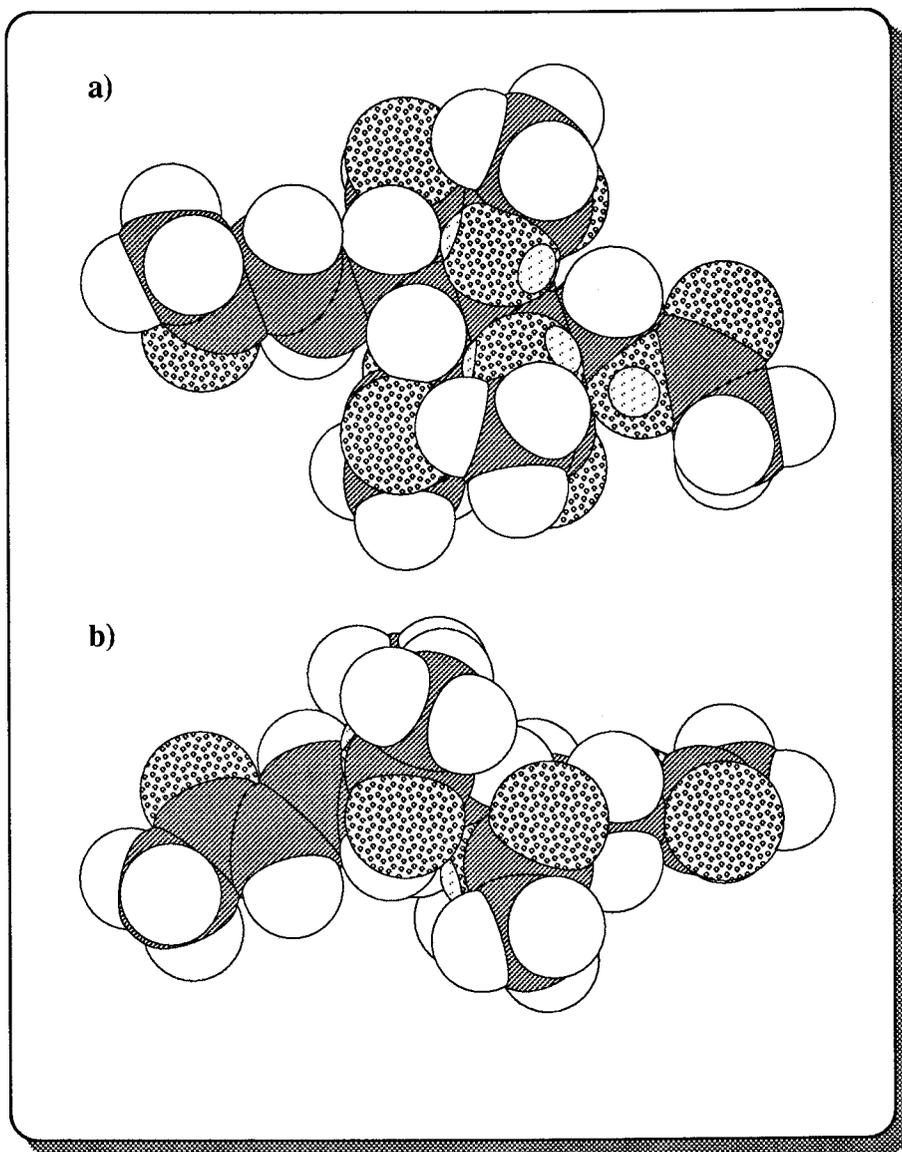
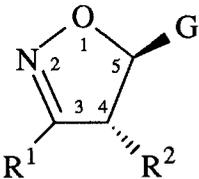


Figura 8. Modelo compacto de la conformación preferente de la olefina **82**. a) cara 1si, 2si. b) cara 1re, 2re.

mo puede observarse, la cara menos impedida resulta ser la 1re, 2re, lo que conducirá a las isoxazolininas de configuración 4*R*, 5*R*. De las constantes $J_{4,5}$ recogidas en la *Tabla 12* se deduce⁶⁶ que los ángulos diedros existentes para estos protones oscilan entre 120 y 140°, indicativas de conformaciones planares o casi planares (*Figura 9*).

Tabla 12. Constantes de acoplamiento observadas de isoxazolininas

				
Comp.	R ¹	R ²	<i>J</i> _{4,5}	<i>J</i> _{5,1'}
124	Ph	COMe	4.1	5.6
125	Mes	COMe	7.3	7.3
128	Ph	CO ₂ Me	5.6	5.8
129	Mes	CO ₂ Me	7.1	6.5
131	Me	CO ₂ Me	6.5	6.5
134	Ph	CO ₂ Et	5.7	5.7
135	Mes	CO ₂ Et	6.3	7.1
136	Br	CO ₂ Et	3.4	6.7
137	Me	CO ₂ Et	6.6	6.6

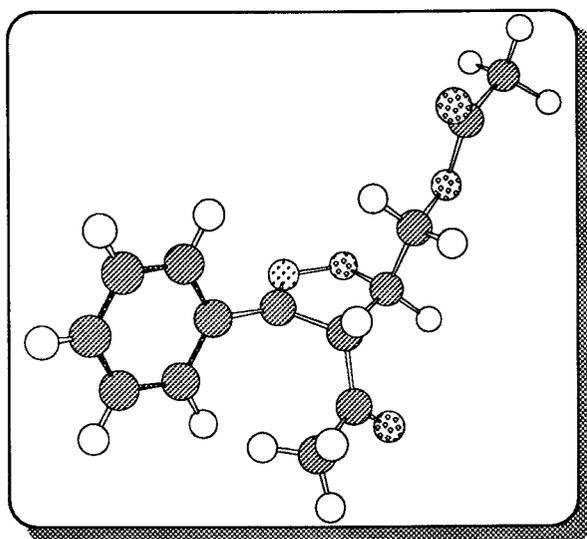
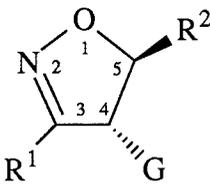


Figura 9. Modelo tridimensional de la conformación preferente de la isoxazolinina 124

Las isoxazolinas regioisómeras recogidas en la *Tabla 13* también deben formarse por ataque del dipolo a la cara menos impedida de la olefina, por lo que la estereoquímica de los dos estereocentros debe ser 4*S*, 5*R*. De las constantes de acoplamiento $J_{4,5}$ se deducen⁶⁶ ángulos diedros de 115-120°, lo que indicaría, como en el caso de los regioisómeros estudiados anteriormente, conformaciones casi planares para el anillo heterocíclico. En la Figura 10 se ha representado el modelo tridimensional de la conformación preferente del compuesto **126'**, en el que, como en casos anteriores, la cadena se ha sustituido por un grupo acetoximetilo, para simplificar dicho modelo.

Tabla 13. Constantes de acoplamiento observadas de isoxazolinas

				
Comp.	R ¹	R ²	$J_{4,5}$	$J_{4,1'}$
126'	Br	COMe	3.9	1.0
127'	Me	COMe	3.6	< 1.0
130'	Br	CO ₂ Me	3.9	1.1
136'	Br	CO ₂ Et	3.9	1.0

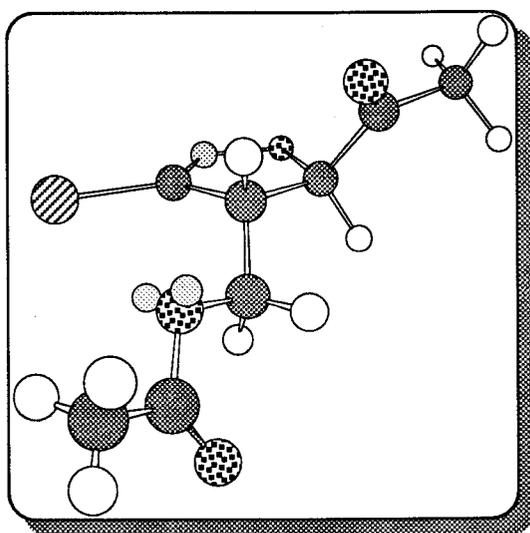
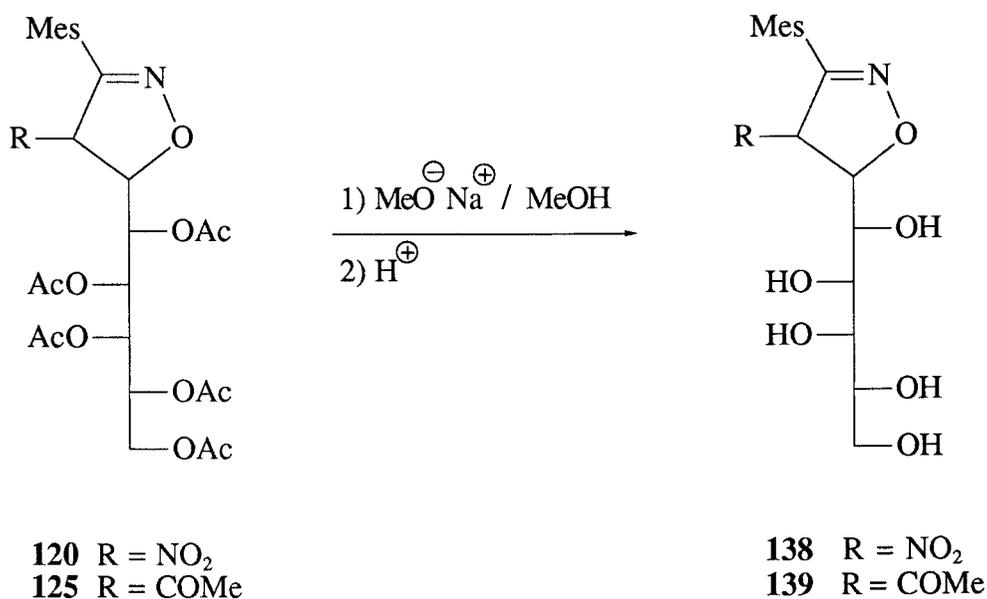


Figura 10. Modelo tridimensional de la conformación preferente de la isoxazolina **126'**

REACCIONES DE DESACETILACION

El tratamiento de las 2-isoxazolininas (**120** y **125**) con metóxido sódico en metanol anhidro y posterior neutralización con resina ácida IR-120 condujo a los correspondientes compuestos de cadena pentahidroxipentílica (**138** y **139**) (*Esquema 41*).



Esquema 41

Los compuestos aislados fueron sólidos cristalinos cuyas estructuras se confirmaron por análisis elemental y datos espectroscópicos. Las propiedades físicas de estas sustancias son similares a las de los aductos acetilados. Los espectros IR muestran una banda ancha debida a la vibración de tensión de los OH a 3340-3350 cm⁻¹. Los espectros de protones muestran como característica más notable la desaparición de las señales de los grupos acetoxilo a δ 2.12-2.25 ppm. El espectro del compuesto **138** muestra H-4 a δ 6.52 (d, J_{4,5} 5.0 Hz) y H-5 a δ 5.44

(pseudotriplete, $J_{4,5}$ 5.0, $J_{5,1'}$ 4.5 Hz). Para la asignación de las señales correspondientes a la cadena de azúcar se ha realizado experimentos de intercambio con óxido de deuterio. La señal que resuena a campo más bajo es la que corresponde a H-1' que aparece a δ 4.10 (dd, $J_{5,1'}$ 4.5, $J_{1',2'}$ 2.4 Hz). El resto de los protones de la cadena resuenan en el intervalo comprendido entre 3.57-3.36 ppm, desplazados a campos más altos que los correspondientes al compuesto acetilado, debido al mayor apantallamiento de los sustituyentes hidroxilo respecto a los acetilos. Los protones aromáticos dan un singulete a δ 6.93 y los metilos sobre el fenilo dan dos singuletes entre 2.12-2.22 ppm. Es de destacar también las señales de los cinco protones hidroxilo entre 3.50-5.00 ppm, que desaparecen en los experimentos de intercambio con deuterio.

Los carbonos del anillo aparecen, ordenados de menor a mayor campo, a 151.3 ppm para C-3, 95.1 ppm para C-5 y 87.6 ppm para C-4. Los carbonos aromáticos del grupo mesitilo dan lugar a un conjunto de singuletes entre 139.9 y 122.6 ppm, siendo el carbono *ipso* el que resuena a campo más bajo. Los carbonos C-1' a C-4' de la cadena poliólica originan un grupo de cuatro señales que aparecen entre 70.5 y 68.0 ppm. El carbono terminal C-5' puede distinguirse fácilmente, a la vista del espectro DEPT, y es el que resuena a campo más alto, δ 63.1 ppm.

El espectro de protones de **139** muestra las señales de los grupos COMe y Ph, como dos singuletes a 1.78 y 6.93 ppm, respectivamente. H-4 y H-5 aparecen superpuestos a 4.95 ppm, y H-1' da un doblete a 4.02 ppm ($J_{5,1'}$ = $J_{1',2'}$ = 1.3 Hz). Los carbonos C-3, C-4 y C-5 aparecen a 153.7, 64.0 y 85.8 ppm, respectivamente. Los del sustituyente mesitilo lo hacen a 125.5 (C-4"), 128.6 (C-3"/5"), 136.6 (C-2"/6") y 138.6 ppm (C-1"). En el intervalo 63.2-70.2 ppm se ven los carbonos de la cadena (C-1'/C-5'). El grupo metoxicarbonilo da las señales a 30.7 (Me) y 203.1 ppm (C=O), y los metilos del mesitilo a 19.5 y 20.6 ppm.

Estos compuestos pueden considerarse aciclo-C-nucleósidos derivados de isoxazolininas relacionados estructuralmente con otros C-nucleósidos naturales y sintéticos¹⁴.

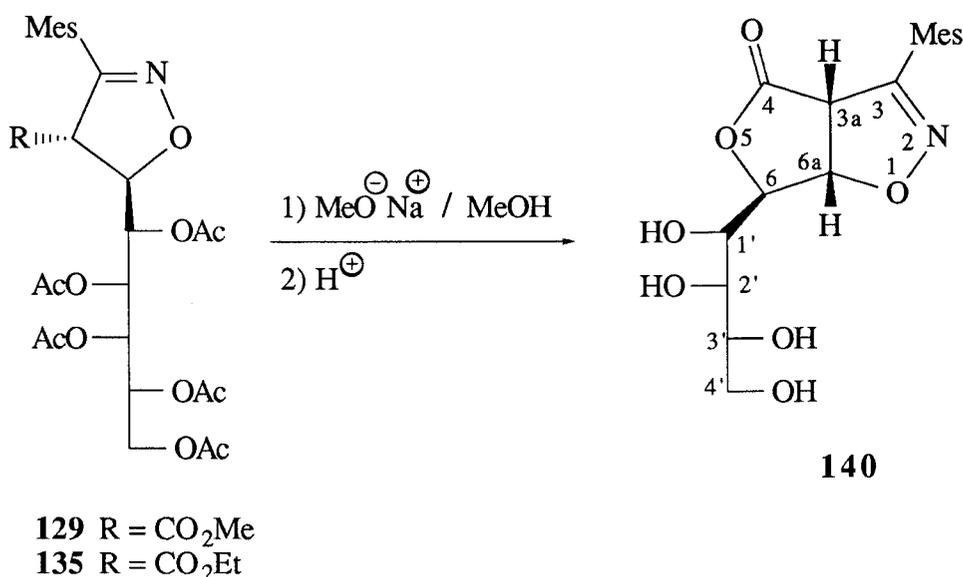
Los rendimientos, punto de fusión y poderes rotatorios de los productos sintetizados (**138-150**) se recogen en la *Tabla 14*

Tabla 14. Constantes físicas y datos analíticos de 138 a 150

Comp.	p.f. (°C)	$[\alpha]_D^a$ (°)	Rto. (%)	I.R. ^b (cm ⁻¹)	U.V. ^c (nm)
138	162-164	+190	89	3340 1563 1364	
139	159-161	+135	72	3348 1719	
140	168-170	+6	100	3382 1760	
144	136-138	+18	90	3468 1766	
146		+20	91	3357 1765	
149		+28	85	3372 1750	
150		+10	87	3453	271 217

a : Piridina, excepto para **144** registrado en diclorometano; b : KBr, excepto para **146**, **149** y **150** registrados en NaCl; c : Etanol

La desacetilación de las 2-isoxazolininas (**129** y **135**), en las condiciones ya comentadas no llevó a los compuestos de cadena pentahidroxipentífica sino al furanoderivado (**140**) que se aisló con rendimiento cuantitativo (*Esquema 42*).



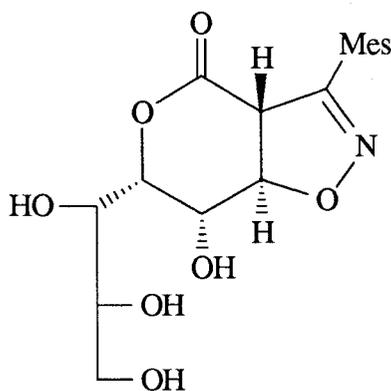
Esquema 42

La estructura propuesta se determinó en base a su análisis elemental y datos espectroscópicos. El espectro de IR muestra la banda ancha de OH a 3382 cm⁻¹ y el carbonilo de lactona a 1760 cm⁻¹. En el espectro de protones en DMSO-d₆, H-6a y H-3a aparecen como doblete y doblete a 5.53 ($J_{3a,6a}$ 9.2, $J_{6,6a}$ 1.2 Hz) y 4.63 ppm, respectivamente. H-6 da un singulete algo ensanchado a 5.05 ppm ($J_{6,6a}$ 1.2, $J_{6,1'}$ 0.5 Hz). En cuanto a los protones de la cadena tetrahidroxibutífica, H-1' aparece como doblete de dobletes a 3.82 ppm ($J_{6,1'}$ 0.5, $J_{1',2'}$ 9.5, $J_{1',OH}$ 6.5 Hz), H-3' da un multiplete con apariencia de doblete de dobletes a 3.68 ppm ($J_{3',OH}$ 6.7 Hz), y H-2' y los dos protones metilénicos sobre C-4' dan un estrecho multiplete centrado a 3.41 ppm. Los protones hidroxílicos aparecen a 5.40 (OH-1'), 4.58 (OH-2') y 4.28 ppm (OH-3') que aparecen como dobletes por tratarse de alcoholes secundarios y el hidroxilo terminal (OH-4') aparece a 4.50 ppm como triplete. Las señales del grupo mesitilo aparecen a los valores de δ esperados. Estas asignaciones se basan en intercambios con D₂O, desacoplamientos spin-spin y espectro COSY homonuclear.

Los carbonos del anillo de isoxazolina no experimentan cambios significativos en sus desplazamientos en relación al aducto acetilado. Así, C-3a y C-6a resuenan a 58.7 y 85.7 ppm, respectivamente. Las tres señales que aparecen a 70.3, 70.0 y 69.7 ppm las asignamos, a

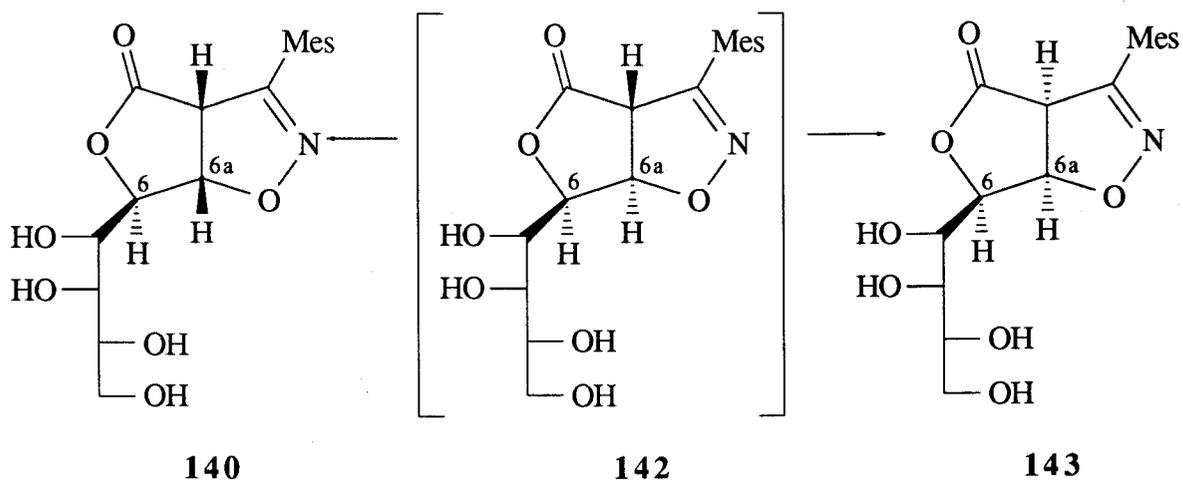
C-1', C-3' y C-2', respectivamente. C-6 lo hace a 86.7 ppm y C-3 a 154.0 ppm. El C-4' se identifica fácilmente por ensayos DEPT, a 63.3 ppm. Los carbonos del grupo mesitilo dan señales a δ 124.1 (C-4"), 129.5 (C-3"/5"), 137.9 (C-2"/6") y 140.5 ppm (C-1"). Por último, el carbonilo de lactona resuena a 172.1 ppm. Esta asignación se confirmó por experimentos de correlación heteronuclear [H-C].

Los datos espectroscópicos que acabamos de describir apoyan la estructura de lactona con anillo de cinco miembros. Así, la posición de la banda de carbonilo en el IR es más próxima a la descrita en la bibliografía para este tipo de anillos que para lactonas de seis miembros⁷⁵. El espectro de ¹H-RMN es claramente indicativo de γ -lactona y no es posible hacer una asignación correcta para una hipotética estructura de δ -lactona (**141**).



141

Sin embargo, una estructura de γ -lactona bicíclica *trans*, como la indicada por **142**, con retención de la configuración de la isoxazolina de partida en ambos carbonos cabeza de puente (3a y 6a), no parece muy probable debido a la tensión del sistema de anillos pentagonales fusionados en *trans*, del que no se conocen antecedentes en la bibliografía. Por ello, pensamos que el sistema *trans* debe sufrir una epimerización de uno de sus carbonos cabeza de puente para dar un sistema bicíclico *cis* (**140** ó **143**). El valor de la constante de acoplamiento $J_{6,6a}$ 1.2 Hz demuestra una disposición *trans* para estos protones, y ha sido observada en una variedad de sistemas bicíclicos [3.3.0] en los que se pone de manifiesto que cuando dichos protones presentan disposición *trans* la constante de acoplamiento es de 0.0 Hz ó muy pequeña (\sim 1 Hz), mientras que si presentan disposición *cis* la constante de acoplamiento toma valores entre 6 y 9 Hz⁷⁶⁻⁸⁴. Por ello, asignamos a la lactona bicíclica la estructura **140**, formada, probablemente, a partir de **142** por epimerización de C-6a.



En la Figura 11 se representan los modelos moleculares de la conformación preferente de la lactona 140.

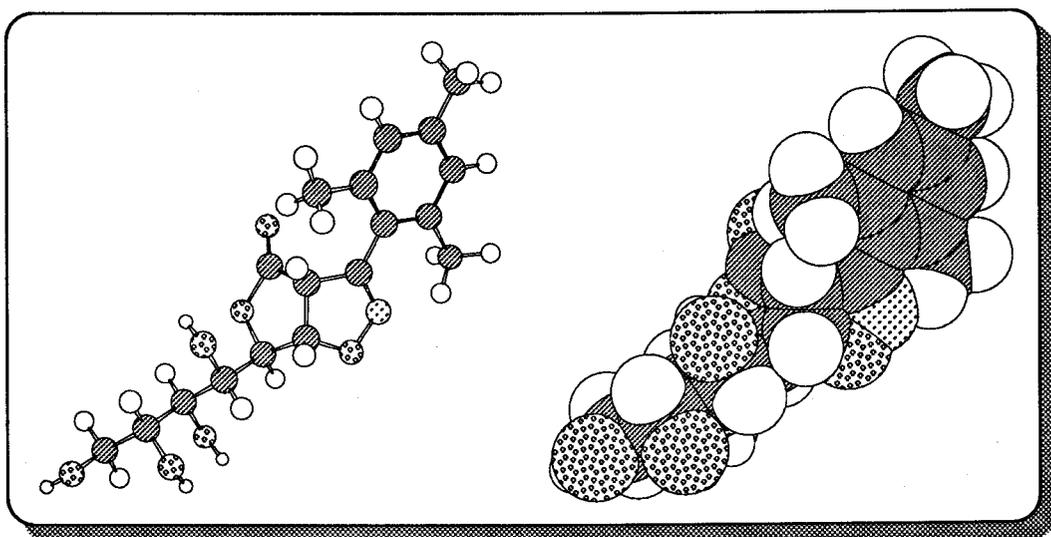
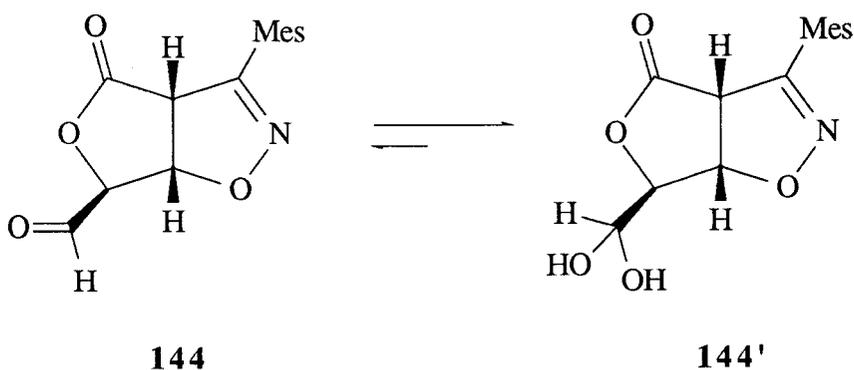


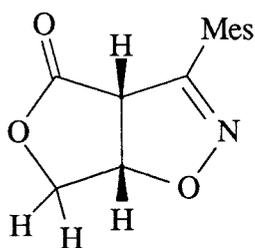
Figura 11. Modelos de bola y varilla y compacto de la biciclolactona 140

La estructura de **140** se confirmó por la preparación del aldehído **144**, obtenido por oxidación con metaperyodato sódico, como un sólido cristalino con alto rendimiento (90%). El análisis elemental y los datos espectroscópicos están de acuerdo con la estructura propuesta, aunque el grupo formilo debe estar parcialmente en forma de hidrato. Así, en el espectro de ^1H -RMN, registrado en acetona- d_6 , sólo se observa una señal muy débil para H-1' a 9.75 ppm, mientras que la forma hidratada da una señal doblete intensa para este protón a 5.30 ppm ($J_{1,6}$ 2.7 Hz). Los restantes protones también pudieron identificarse en el espectro, confirmando la disposición *trans* de H-6 y H-6a por el valor de la constante de acoplamiento ($J_{6,6a}$ 1.1 Hz). Cuando el tubo de muestra se dejó evaporar lentamente y el residuo sólido resultante se disolvió en DMSO- d_6 , se registró un nuevo espectro de ^1H -RMN del que se dedujo que el grupo formilo se encontraba totalmente en forma hidratada. Así, la señal de H-1' aparece ahora como un triplete de dobletes a 5.03 ppm ($J_{1',\text{OH}'} = J_{1',\text{OH}''} = 5.5$, $J_{1,6}$ 3.1 Hz) y las de los protones hidroxílicos como dos dobletes a 6.61 y 6.60 ppm.



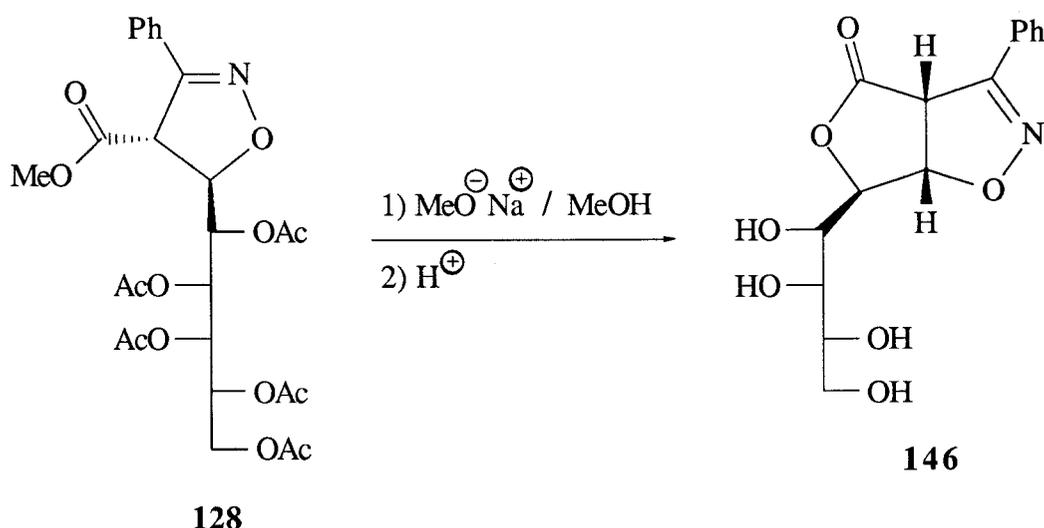
El espectro de ^{13}C -RMN, registrado en acetona- d_6 , es acorde con la estructura propuesta confirmándose que el aldehído se encuentra preferentemente en forma de hidrato observándose una señal muy débil a 198.0 ppm que se asigna a la forma carbonílica de C-1', mientras que la forma hidratada da una señal más intensa a 89.1 ppm.

La estructura de **140** se confirmó asimismo por la preparación del compuesto bicíclico **145**, descrito previamente⁸⁵, por cicloadición de óxido de mesitonitrilo a la $\Delta^{\alpha\beta}$ -butenolida, cuyas características espectroscópicas (IR, ^1H - y ^{13}C -RMN) resultaron muy similares a las descritas para **140** y **144**.



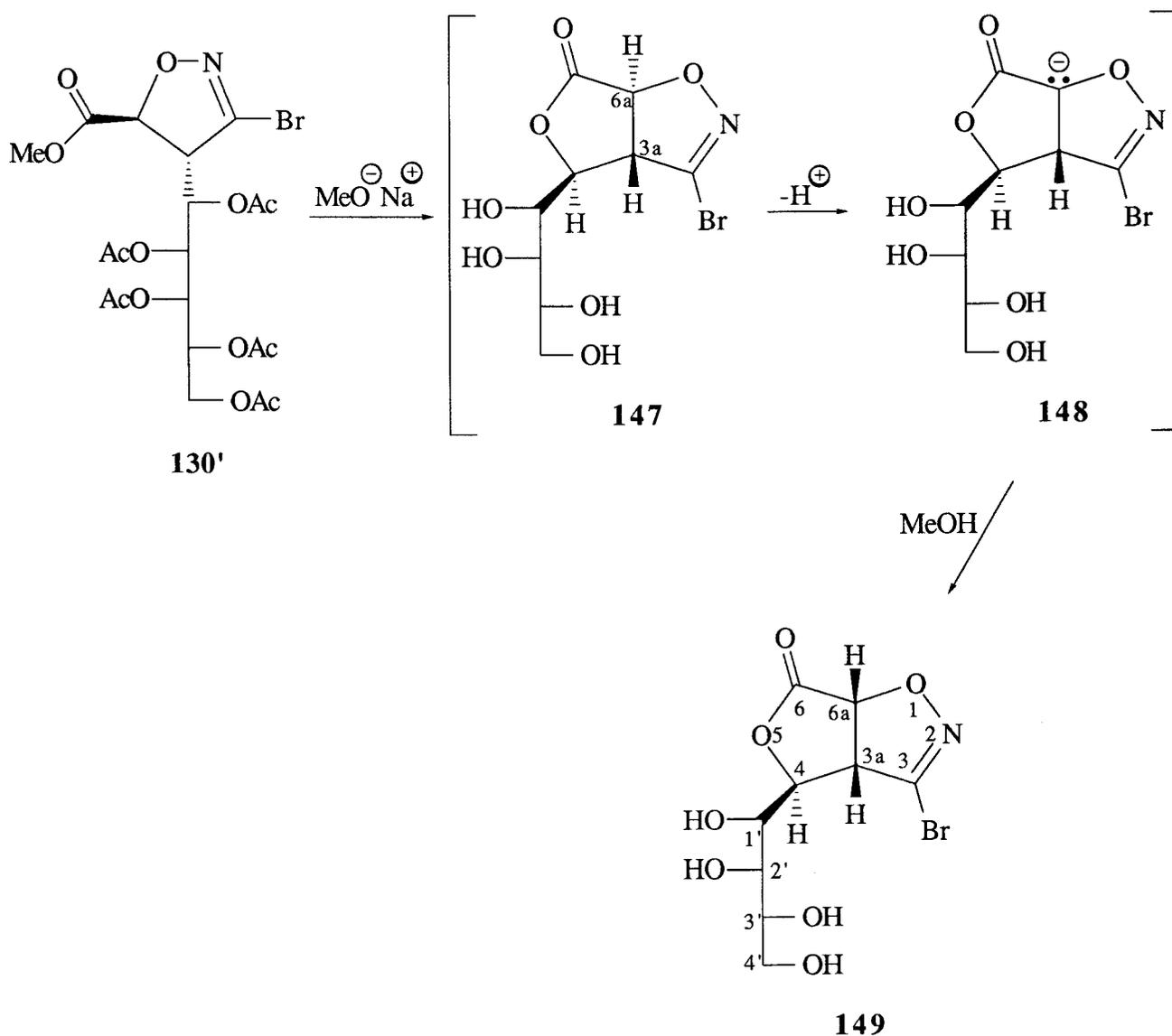
145

La desacetilación de la 2-isoxazolina **128** condujo al compuesto bicíclico **146**, que no pudo cristalizarse de los disolventes usuales, pero que presentó espectros de IR y RMN muy similares a los de **140** (Esquema 43).



Esquema 43

Análogamente, la desacetilación de la bromoisoxazolina **130'**, condujo a un compuesto no cristalino, cuyo análisis elemental estaba de acuerdo con la estructura bicíclica de furanoisoxazolina. En el espectro de ^1H -RMN pudieron asignarse las señales de H-6a y H-3a, que aparecen como dobletes a 5.29 y 3.75 ppm ($J_{3a,6a}$ 8.0 Hz) y la de H-4 como singulete ensanchado a 4.18 ppm ($J_{4,3a} \sim J_{1',4} \sim 0$ Hz). Como en los casos anteriores estos valores indican una estructura bicíclica [3.3.0] de anillos en *cis*, en la que H-3a y H-4 deben estar en disposición *trans*. Por ello proponemos para este compuesto la estructura bicíclica **149**, que puede formarse a partir de la lactona *trans* **147**, que debido a la tensión del sistema se epimeriza en C-6a, a través del carbanión **148** (Esquema 44). En la Figura 12 se representan los modelos moleculares de la conformación preferente de la lactona **149**.



Esquema 44

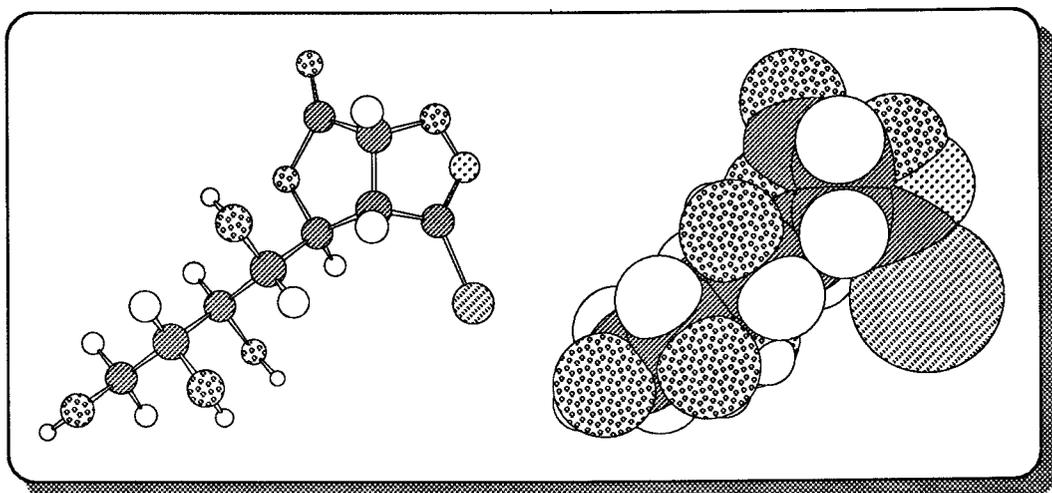
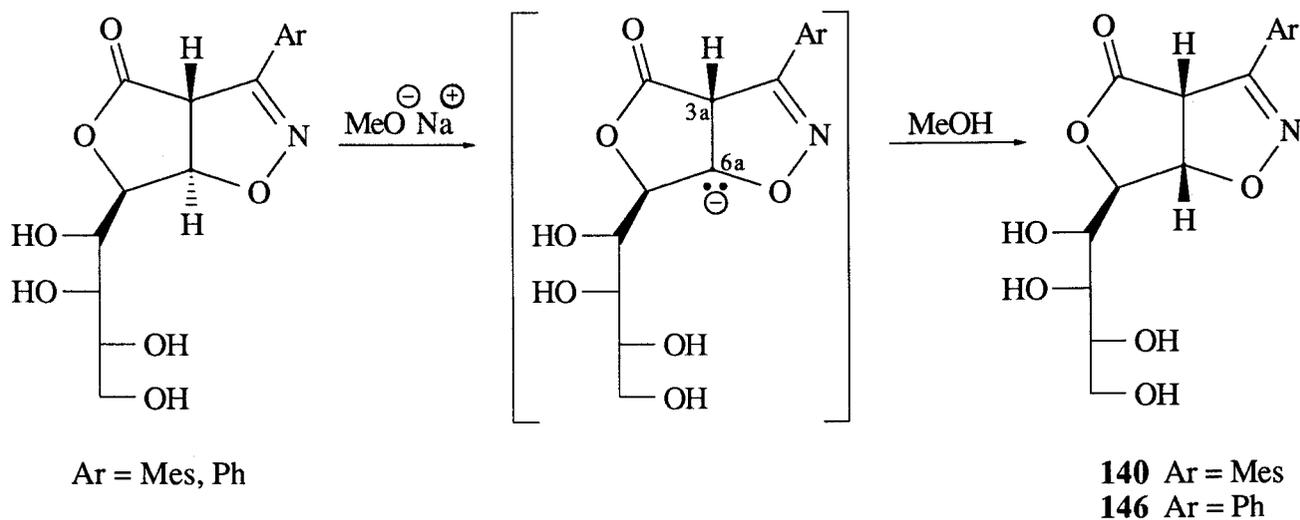
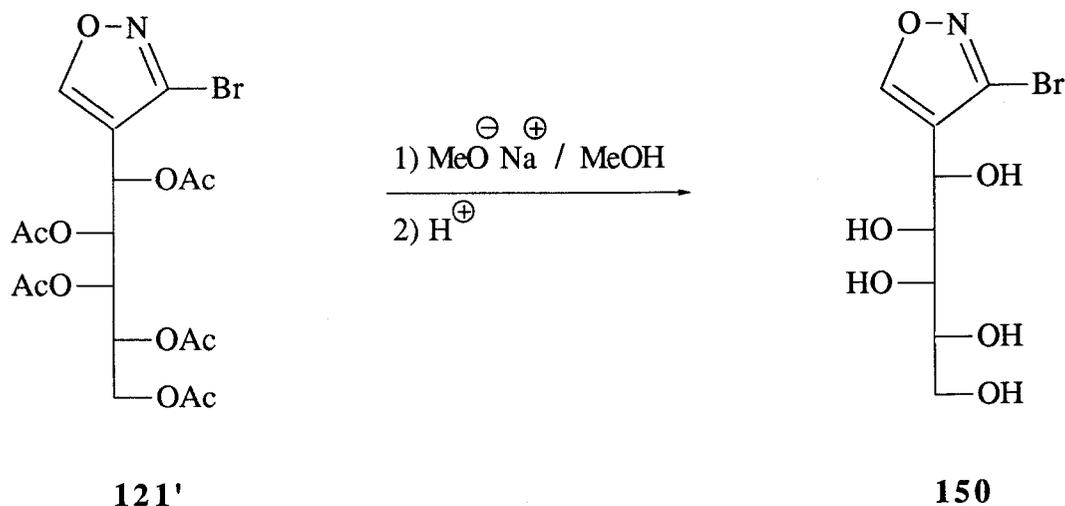


Figura 12. Modelos de bola y varilla y compacto de la biciclolactona 149

Pensamos que en los casos anteriores, la formación de las lactonas **140** y **146** puede ocurrir a partir de las lactonas *trans*, muy tensionadas, formadas inicialmente, a través del carbanión en C-6a. En este caso no se forman los carbaniones en C-3a, contiguos al grupo carboxilato, probablemente debido al impedimento estérico que el voluminoso grupo arilo ejerce al ataque de la base (véase Figura 11).



La desacetilación del isoxazol **121'**, en las mismas condiciones dio lugar al correspondiente pentahidroxipentilisoxazol (**150**) (*Esquema 45*).



Esquema 45

La estructura del nuevo producto se determinó sobre la base de su análisis elemental y sus propiedades espectroscópicas. El protón aromático resuena a 8.23 ppm. El resto de las señales correspondientes a los protones de la cadena y grupos hidroxilo aparecen a los valores de desplazamiento químico esperados. Las señales que producen los carbonos de la parte heterocíclica son las siguientes: C-3 aparece a δ 140.4, C-4 a 123.3 y C-5 a 159.8 ppm. La señal de C-4 aparece desplazada a campo más bajo que el derivado acetilado. Las señales producidas por C-3 y C-4 se distinguen bien por ensayos DEPT. Los carbonos C-1' a C-4' de la cadena poliólica originan un grupo de cuatro señales que aparecen entre 63.5 y 71.5 ppm. El carbono terminal C-5' puede distinguirse fácilmente por ensayos DEPT, y es el que resuena a campo más alto, δ 63.2 ppm.

V. PARTE EXPERIMENTAL

Métodos generales

La evaporación de disolventes se ha efectuado siempre a temperaturas inferiores a 40 °C y 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 °C±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 U.V.- Se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 5 de doble haz y registro automático, usando disoluciones en etanol, para valores de longitud de onda comprendidos entre 200 y 340 nm, siendo el camino óptico de 1 cm.

Espectros de absorción en el I.R.- Se han efectuado en un espectrofotómetro FT-IR Bomem, Michelson M-100. Los espectros de muestras sólidas se han registrado en pastillas de bromuro potásico seco Merck para espectroscopía. Para los espectros de sirupos, la muestra se ha colocado entre dos pastillas de cloruro sódico como una fina película.

Espectros de RMN.- Para el registro de los espectros de resonancia magnética nuclear se han usado fundamentalmente espectrómetros Bruker WP-80-SY, AC-P 200 y AMX 500. 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 (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), sa (singulete ensanchado), da (doblete ensanchado), dd (doble doblete), dq (doble cuartete), ddd (doble doblete de dobletes), td (triplete de dobletes) y m (multiplete). La interpretación de los espectros de protones se facilita empleando las técnicas siguientes:

- a) Doble resonancia: técnica de desacoplamiento spín-spín.
- b) Intercambio isotópico con óxido de deuterio.
- c) COSY homonuclear.

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

- a) Off-resonance.
- b) DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) de 135°.

c) COSY heteronuclear H-C.

Cromatografía de 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 MPLC (Cromatografía líquida de media presión) en un cromatógrafo Büchi modelo 681 y un detector UV/VIS de la casa Knauer. El eluyente empleado se indica en cada caso.

Cromatografía en papel.- Se ha empleado con fines analíticos la técnica ascendente sobre papel Whatman nº 3, empleando n-butanol-piridina-agua como eluyente y como revelador nitrato de plata-hidróxido de sodio.

Cálculos teóricos.- La minimización de la energía estérica de los compuestos descritos en esta Tesis se ha realizado mediante Chem 3D Plus que utiliza el programa MM2 de Allinger⁸⁶ con algunas parametrizaciones introducidas por otros autores^{87,88}.

Productos previos

Oxido de benzonitrilo .- Una disolución acuosa de NaOH al 10 % (160 ml, 0.40 moles) se añade sobre hidroxilamina en forma de clorhidrato (27.80 g, 0.40 mol). A continuación se adiciona benzaldehído (38.78 ml, 0.38 mol) y se homogeneiza añadiendo etanol. La disolución se calienta durante 7 horas, y seguidamente, 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 (p. e. 118-120 °C; 10 mm de Hg) con lo que se aísla la oxima con un rendimiento cuantitativo. A continuación la oxima (46 g, 0.38 mol) se disuelve en cloroformo anhidro y por la disolución se pasa una corriente de cloro durante 30 minutos. Después de eliminar el cloro sin reaccionar, pasando por la disolución una corriente de nitrógeno, la disolución se concentra en el rotavapor, y el sólido obtenido se recristaliza de hexano (26.58 g, 45 %); p.f. 47-49 °C (lit.⁸⁹, p.f. 48-50 °C). Los cristales de cloruro de

benzhidroximoilo se conservan humedecidos en hexano. El óxido de benzonitrilo se genera "in situ" a partir del cloruro de benzhidroximoilo por tratamiento con trietilamina.

Oxido de mesitonitrilo.- A una disolución acuosa (100 ml) de carbonato sódico (13.80 g, 0.13 mol) se añade hidroxilamina en forma de clorhidrato (4.52 g, 0.065 mol) y mesitaldehído (9.44 ml, 0.065 mol). A continuación se añade etanol hasta homogeneizar 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 mesitaldehído (9.5 g). 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 también se identifica como la oxima (0.6 g). Rendimiento global (10.1 g, 95 %). A continuación, la oxima (10.60 g, 0.065 mol) se disuelve en N,N-dimetilformamida (100 ml) y sobre esta disolución se añade en frío (10-15 °C) N-bromosuccinimida (11 g, 0.06 mol) en dimetilformamida (60 ml). La mezcla experimenta un cambio gradual de color (amarillo-naranja-rojo). A continuación, se adiciona trietilamina (8 ml, 0.06 moles) en dimetilformamida (60 ml) durante 30 minutos. Finalizada la adición, se deja agitar durante 45 minutos más. Se añade agua helada y precipita un sólido blanco, que se filtra, se lava y se seca en un desecador con cloruro cálcico. Recristalizado de etanol (10.2 g, 97 %) da p. f. 78-80 °C (lit.⁹⁰, p.f. 78-79 °C).

Oxido de bromonitrilo.- A una disolución de ácido glioxílico (500 g, 6.75 mol) en agua (4 l) se añade clorhidrato de hidroxilamina (470 g, 6.75 mol) manteniéndose bajo agitación durante 24 horas. Posteriormente se adiciona, muy cuidadosamente, bicarbonato sódico (1176 g, 14 mol) y diclorometano (5 l). Las dos fases se someten a una fuerte agitación, añadiéndose una disolución de bromo (429 ml, 8.36 mol) en diclorometano (2.5 l) a 6 °C, de forma que en ningún momento la temperatura supere los 10 °C. Una vez completada la adición de bromo, la disolución se agita durante 3 horas más, se enfría y se separa la capa orgánica. La capa acuosa se extrae con diclorometano (5 l). Los extractos orgánicos reunidos se secan con sulfato magnésico, se filtran y se llevan a sequedad dando dibromoformaldoxima (500 g, 36 %) como un sólido blanco cristalino; p.f. 64-66 °C (lit.⁹¹, p.f. 65-66 °C). El óxido de bromonitrilo se genera "in situ" a partir de dibromoformaldoxima y bicarbonato potásico.

(E)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto-hept-1-enitol (65).-

Una disolución de 2,3,4,5,6,7-hexaacetoxi-1-desoxi-1-nitro-D-glicero-L-mano-heptitol (10 g) en benceno (250 ml) se trata con bicarbonato sódico (10 g) y se calienta a reflujo durante 90 minutos. Transcurrido este tiempo se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida obteniéndose el producto **65** (7.3 g, 83 %). Recristalizado en etanol da p.f. 190-192 °C (lit.⁵⁸, p.f. 191-192 °C).

Tratando el 2,3,4,5,6,7-hexaacetoxi-1-desoxi-1-nitro-D-*glicero-L-gluco*-heptitol (10 g) por el procedimiento arriba descrito para su epímero L-*mano*, se obtienen 6.5 g (74 %), de la olefina **65**.

(E)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-mano-hept-1-enitol (99).- Una disolución de 2,3,4,5,6,7-hexaacetoxi-1-desoxi-1-nitro-D-*glicero-D-galacto*-heptitol (10 g) en benceno (250 ml) se trata con bicarbonato sódico (10 g) y se calienta a reflujo durante 90 minutos. A continuación, se filtra y el filtrado se lleva a sequedad obteniéndose el producto **99** (8.0 g, 91 %). Recristalizado en etanol da p.f. 112-113 °C (lit.⁵⁹, p.f. 111-113 °C).

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, 1.82 mol) 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 horas. Después de separar por filtración 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 etanol da p.f. 166-167 °C (lit.¹⁶, p.f. 166-168 °C).

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 anhídrido 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 se aísla por precipitación en agua enfriada a 0 °C, y se cristaliza en etanol (rendimiento global, 96 %). La cristalización fraccionada permite la separación de ambos isómeros¹⁶.

(E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-C-nitro-D-galacto-oct-2-enitol (66).- Una disolución de la mezcla de hexaacetatos (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, y tras separar por filtración los compuestos inorgánicos, el filtrado se concentra a presión reducida obteniéndose la nitro-olefina **66** (2.38 g, 90 %). Recristalizada de etanol da p.f. 144-146 °C (lit.¹⁶, p.f. 143-145 °C).

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. 139-141 °C (lit.⁹², p.f. 140-142 °C).

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-D-galactosa dietilmercaptopal.- A una disolución de D-galactosa dietilmercaptopal (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. 76-78 °C (lit.⁹², p.f. 77-78 °C).

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 dietilmercaptopal (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 mercuríco (33.6 g) en acetona (50 ml). Al cabo de catorce horas de agitación, la mezcla de reacción se calienta quince minutos a 50 °C y otros quince 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% en 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 °C (lit.⁹², p.f. 120-121 °C).

(E)-5,6,7,8,9-Penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-D-galacto-non-3-enulosa (82).- 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 acetyl-metiliden-trifenilfosforano (1.45 g, 4.52 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante dos horas. La solución adquirió un color marrón. La c.c.f. (éter-hexano 3:1) muestra la desaparición de los reactantes y su conversión en un único producto de Rf 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 °C (lit.⁷³, p.f. 142-143 °C).

(E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de metilo (83).- Este compuesto se prepara a partir de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehído-D-galactosa (1.5 g, 3.77 mmol) en benceno (12 ml) y metoxicarbonil-metilidén-trifenilfosforano (1.5 g, 4.52 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas (la disolución se tornó de color rojo

salmón) y tras filtrar un pequeño residuo, se concentra a presión reducida. El producto obtenido (1.47 g, 86 %), recristalizado de isopropanol, da p.f. 128-130 °C (lit.¹⁷, p.f. 129-131 °C).

(E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de etilo (133).- 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) de la manera descrita para la formación del producto **83**. El compuesto obtenido (850 mg, 70 %), recristalizado de isopropanol, da p.f. 155-157 °C (lit.⁷⁴, p.f. 156-158 °C).

Nuevas Investigaciones

3,4,5,6,7-Penta-O-acetil-1,2-dibromo-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-treo-L-gulo(talo)-heptitoles (100 y 100').- A una disolución de (*E*)-3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-*C*-nitro-*D*-galacto-hept-1-enitol **65** (2.08 g, 4.80 mmol) en diclorometano (15 ml), enfriada a 0 °C, se añade gota a gota y con agitación una disolución de bromo (0.77 g, 4.80 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de mantener la reacción 24 horas a 0 °C, se observa por c.c.f. (tetracloruro de carbono-acetato de etilo 3:1) la conversión de la nitro-olefina de partida en un producto nuevo de Rf 0.52. Tras eliminar el exceso de bromo que no ha reaccionado, la mezcla de reacción se evapora a sequedad, dando un aceite (2.30 g, 81 %) que cristaliza de etanol y que resulta ser la mezcla de los dos productos dibromados **100** y **100'** en la proporción 85:15. Recristalizada de etanol da p.f. 78-80 °C; Rf 0.52 (tetracloruro de carbono-acetato de etilo 3:1); ν_{\max} 1740 (CO) y 1560 cm^{-1} (NO_2); R.M.N. datos : producto mayoritario ^1H , δ 2.03-2.14 (5s, 15H, 5OAc), 3.83 (dd, 1H, $J_{6,7}$ 7.8, $J_{7,7'}$ -11.7 Hz, H-7'), 4.30 (dd, 1H, $J_{6,7}$ 5.0 Hz, H-7), 4.89 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 5.9 Hz, H-2), 5.20-5.70 (m, 4H, H-3/6), 6.38 (d, 1H, $J_{1,2}$ 9.3 Hz, H-1); ^{13}C , δ 20.4-20.7 (Me), 46.6 (C-2), 61.9 (C-7), 67.4-67.7 (C-4/6), 68.3 (C-3), 77.0 (C-1), 169.8-170.1 (OAc); producto minoritario ^1H , δ 2.03-2.14 (5s, 15H, 5OAc), 3.83 (dd, 1H, $J_{6,7}$ 7.8, $J_{7,7'}$ -11.7 Hz, H-7'), 4.30 (dd, 1H, $J_{6,7}$ 5.0 Hz, H-7), 5.20-5.70 (m, 5H, H-2/6), 6.05 (d, 1H, $J_{1,2}$ 10.3 Hz, H-1); ^{13}C , δ 20.4-20.7 (Me), 50.3 (C-2), 61.9 (C-7), 67.6-67.9 (C-4/6), 69.7 (C-3), 75.9 (C-1), 169.8-170.1 (OAc).

Análisis Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{NO}_{12}$: C, 34.42; H, 3.91; N, 2.36. Encontrado: C, 34.51; H, 3.80; N, 2.14.

3,4,5,6,7-Penta-O-acetil-1,2-dibromo-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-eritro-L-alo(mano)-heptitoles (101 y 101').- Una disolución de (*E*)-3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-*C*-nitro-*D*-mano-hept-1-enitol **99** (0.50 g, 1.15 mmol) en diclorometano (15 ml) se trata con una disolución de bromo (0.18 g, 1.15 mmol) en diclorometano (10 ml) en las condiciones comentadas para **100** y **100'**. Después de 24 horas de reacción se procede de manera similar obteniéndose un sólido que recristaliza de etanol (0.60 g, 88 %) y que resulta ser la mezcla de los dos productos dibromados **101** y **101'**, en proporción 94:6; p.f. 158-160 °C; Rf 0.50 (tetracloruro de carbono-acetato de etilo 3:1); ν_{\max} 1755 (CO) y 1560 cm^{-1} (NO_2); R.M.N. datos : producto mayoritario ^1H , δ 2.06-2.16 (5s, 15H, 5OAc), 4.11 (dd, 1H, $J_{6,7}$ 2.9, $J_{7,7'}$ -13.0 Hz, H-7'), 4.24 (dd, 1H, $J_{6,7}$ 4.4 Hz, H-7), 4.91 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 4.8 Hz, H-2), 5.02 (m, 1H, $J_{5,6}$ 9.0 Hz,

H-6), 5.46 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 1.9 Hz, H-5), 5.54 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 7.5 Hz, H-3), 5.66 (dd, 1H, H-4), 6.05 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1); ^{13}C , δ 20.6-20.7 (Me), 48.6 (C-2), 61.6 (C-7), 67.6 (C-6), 68.3 (C-5), 69.4 (C-4), 69.8 (C-3), 79.1 (C-1), 169.6-170.0 (OAc); producto minoritario ^1H , δ 2.08-2.21 (5s, 15H, 5 OAc), 4.11 (dd, 1H, $J_{6,7}$ 2.9, $J_{7,7'}$ -13.0 Hz, H-7'), 4.24 (dd, 1H, $J_{6,7}$ 4.4 Hz, H-7), 5.02-5.66 (m, 5H, H-2/6), 5.83 (d, 1H, $J_{1,2}$ 11.1 Hz, H-1); ^{13}C , δ 20.6-20.7 (Me), 49.7 (C-2), 61.6 (C-7), 67.1 (C-6), 68.9 (C-5), 69.4 (C-4), 69.8 (C-3), 78.3 (C-1), 169.6-170.0 (OAc).

Análisis Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{NO}_{12}$: C, 34.42; H, 3.91; N, 2.36. Encontrado: C, 34.27; H, 3.98; N, 2.16.

(Z)-3,4,5,6,7-Penta-O-acetil-1-C-bromo-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto-hepto-1-enitol (102).

Método A: A una disolución de la mezcla de dibromados **100** y **100'** (50.0 mg, 0.08 mmol) en acetona (5 ml) se añade piridina (0.2 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. Pasado este tiempo, y tras comprobar por c.c.f. la desaparición de los reactivos, se concentra a presión reducida. A continuación, se realiza una extracción con diclorometano (3x15 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, agua, bicarbonato sódico y nuevamente agua. Posteriormente se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad, dando un sólido **102** (25.9 mg, 60 %) que cristaliza de etanol; p.f. 112-114 °C.

Método B: A una disolución de **65** (2.08 g, 4.80 mmol) en diclorometano (15 ml), enfriada a 0 °C y bajo agitación, se añade gota a gota una disolución de bromo (0.77 g, 4.80 mmol) en diclorometano (10 ml). Tras 24 horas de agitación, la c.c.f. (tetracloruro de carbono-acetato de etilo 3:1) muestra la total transformación de la nitro-olefina en una sustancia de Rf 0.52. A continuación, se añade una suspensión de carbonato de plata (8.00 g, 29.01 mmol) en acetonitrilo (44 ml) y la mezcla se agita durante dos horas más a temperatura ambiente. El sólido es separado por filtración y la disolución se concentra a presión reducida obteniéndose un sólido que se recrystaliza en etanol dando el producto **102** (1.96 g, 79 %); p.f. 112-114 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -6° (c 0.5, diclorometano); Rf 0.60 (tetracloruro de carbono-acetato de etilo 3:1); ν_{max} 1755 (CO) y 1550 cm^{-1} (NO_2); R.M.N. datos: ^1H , δ 2.03-2.14 (5s, 15H, 5OAc), 3.86 (dd, 1H, $J_{6,7}$ 7.0, $J_{7,7'}$ -11.6 Hz, H-7'), 4.30 (dd, 1H, $J_{6,7}$ 5.0 Hz, H-7), 5.20-5.47 (m, 3H, H-4/6), 5.60 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 2.0 Hz, H-3), 7.33 (d, 1H, $J_{2,3}$ 7.9 Hz, H-2); ^{13}C , δ 20.5-20.7 (Me), 62.0 (C-7), 67.9 (C-5/6), 68.5 (C-4), 69.8 (C-3), 132.8 (C-2), 133.7 (C-1), 169.6-170.0 (OAc).

Análisis Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrNO}_{12}$: C, 39.86; H, 4.33; N, 2.73. Encontrado: C, 39.95; H, 4.42; N, 2.89.

(Z)-3,4,5,6,7-Penta-O-acetil-1-C-bromo-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-mano-hept-1-enitol

(103).- Se prepara a partir de **99** (0.60 g, 1.38 mmol) de la misma manera que para la síntesis de **102** (Método B). El sólido obtenido, **103** (0.50 g, 70 %) se recristaliza de etanol y da p.f. 83-85 °C; $[\alpha]_D^{25} +42^\circ$ (c 0.5, piridina); Rf 0.64 (tetracloruro de carbono-acetato de etilo 3:1); ν_{\max} 1770 (CO) y 1550 cm^{-1} (NO_2); R.M.N. datos: ^1H , δ 2.06-2.12 (5s, 15H, 5OAc), 4.07 (dd, 1H, $J_{6,7}$ 4.4, $J_{7,7}$ -11.6 Hz, H-7'), 4.25 (dd, 1H, $J_{6,7}$ 3.0 Hz, H-7), 5.00-5.70 (m, 4H, H-3/6), 7.44 (d, 1H, $J_{2,3}$ 6.7 Hz, H-2); ^{13}C , δ 20.5-20.6 (Me), 61.8 (C-7), 67.3 (C-6), 68.0 (C-5), 69.0 (C-4), 69.4 (C-3), 133.0 (C-2), 134.4 (C-1), 169.7-169.9 (OAc).

Análisis Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrNO}_{12}$: C, 39.86; H, 4.33; N, 2.73. Encontrado: C, 40.02; H, 4.26; N, 3.01.

(3R, 4S)-3-Bromo-3-nitro-4-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-1-pirazolina (104).

A una disolución de **102** (0.50 g, 0.98 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) enfriada a 0 °C se añade una disolución de diazometano (0.10 g, 2.43 mmol) en éter (10 ml). El dipolo se genera previamente a partir del diazaldehído p-MeC₆H₄SO₂N(Me)NO y se considera que su obtención es efectiva en un 71%; el diazometano así obtenido, se destila junto con el éter a otro matraz que contiene el dipolarófilo disuelto en 1,4-dioxano, a 0 °C. Terminada la adición se agita durante 6 horas. La reacción se sigue por c.c.f. empleando como eluyente éter-hexano 5:1. Una vez finalizada la reacción, el exceso de diazometano se elimina pasando una corriente de nitrógeno hasta la desaparición de la coloración amarilla. La disolución incolora resultante se concentra a presión reducida, separándose el producto **104** (0.51 g, 94 %). Recristalizado de metanol da p.f. 116-118 °C; $[\alpha]_D^{25} +14^\circ$ (c 0.5, diclorometano); Rf 0.70 (éter-hexano 5:1); ν_{\max} 1760 (CO), 1565 (N=N) y 1550 cm^{-1} (NO_2); R.M.N. datos: ^1H , δ 2.00-2.09 (5s, 15H, 5OAc), 3.23 (dd, 1H, $J_{4,1'}$ 8.6 Hz, H-4), 3.82 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 7.4, $J_{5,5''}$ -11.8 Hz, H-5''), 4.29 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 5.2 Hz, H-5'), 4.44 (dd, 1H, $J_{4,5b}$ 7.8, $J_{5a,5b}$ -18.3 Hz, H-5b), 5.00 (dd, 1H, $J_{4,5a}$ 7.9 Hz, H-5a), 5.09-5.42 (m, 3H, H-2'/4'), 5.51 (dd, 1H, $J_{1,2'}$ 1.2 Hz, H-1'). ^{13}C , δ 20.6-20.7 (Me), 43.8 (C-4), 62.1 (C-5'), 68.0 (C-4'), 68.3 (C-3'), 68.8 (C-2'), 70.5 (C-1'), 80.0 (C-5), 120.3 (C-3), 170.2-170.4 (OAc).

Análisis Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_{12}$: C, 39.00; H, 4.36; N, 7.58. Encontrado: C, 38.69; H, 4.29; N, 7.67.

(3R, 4S, 5R)-3-Bromo-5-metil-3-nitro-4-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-1-pirazolina (105).- A una disolución de la nitro-olefina **102** (0.50 g, 0.98 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 0 °C, se añade bajo goteo una disolución de diazoetano (0.11 g, 1.96 mmol) en éter (5 ml). La mezcla se mantiene en agitación durante 48 horas a 0 °C, al cabo de las cuales la c.c.f. (éter-hexano 5:1) muestra la transformación de los reactantes en el aducto **105**. Después de

eliminar el disolvente se obtiene un sólido que se recrystaliza en metanol (0.45 g, 82 %); p.f. 100-102 °C; $[\alpha]_D^{+9}$ (c 0.5, diclorometano); Rf 0.70 (éter-hexano 5:1); ν_{\max} 1750 (CO) y 1550 cm^{-1} (NO_2); R.M.N. datos: ^1H , δ 1.60 (d, 3H, $J_{\text{Me},5}$ 7.2 Hz, Me- C_5), 2.01-2.17 (5s, 15H, 5OAc), 2.70 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 7.5, $J_{4,1'}$ 10.0 Hz, H-4), 3.81 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 7.0, $J_{5,5'}$ -11.4 Hz, H-5"), 4.28 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 5.1 Hz, H-5'), 4.58 (dq, 1H, H-5), 5.07-5.22 (m, 3H, H-2'/4'), 5.57 (dd, 1H, H-1'); ^{13}C , δ 17.7 (Me- C_5), 20.5-20.6 (Me), 49.4 (C-4), 61.9 (C-5'), 67.8 (C-4'), 68.0 (C-3'), 68.6 (C-2'), 71.2 (C-1'), 88.3 (C-5), 120.2 (C-3), 169.9-170.1 (OAc).

Análisis Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_{12}$: C, 40.15; H, 4.61; N, 7.39. Encontrado: C, 40.24; H, 4.67; N, 7.28.

3(5)-Nitro-4-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)pirazol (106).- A una disolución de **104** (0.50 g, 0.90 mmol) en diclorometano (15 ml) se adiciona otra disolución al 5% de bicarbonato sódico (50 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La c.c.f. señala la formación de un único producto de Rf 0.40 (acetato de etilo-hexano 5:1). La capa orgánica se separa, y la acuosa se lava con 2 porciones (20 ml) de diclorometano que se reunen con la fase orgánica. Después de secarla con sulfato sódico anhidro, se concentra a sequedad dando un sólido blanco **106** que se recrystaliza de metanol (0.35 g, 81 %); p.f. 201-202 °C; $[\alpha]_D^{+18}$ (c 0.5, diclorometano); Rf 0.40 (acetato de etilo-hexano 5:1); λ_{\max} 235nm (ϵ_{mM} 3.81); ν_{\max} 3380 (NH), 1760 (CO) y 1540 cm^{-1} (NO_2); R.M.N. datos: ^1H , δ 2.03-2.19 (5s, 15H, 5OAc), 3.89 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 7.8, $J_{5,5'}$ -11.9 Hz, H-5"), 4.34 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 4.9 Hz, H-5'), 5.29-5.56 (m, 3H, H-2'/4'), 6.47 (s, 1H, $J_{1,2'}$ 0.7 Hz, H-1'), 7.77 (s, 1H, NH); ^{13}C , δ 20.2-20.4 (Me), 62.1 (C-5'), 65.4 (C-4'), 68.0 (C-2'/3'), 68.5 (C-1'), 115.3 (C-4), 131.4 [C-5(3)], 152.3 [C-3(5)], 170.0-170.2 (OAc).

Análisis Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{12}$: C, 45.67; H, 4.90; N, 8.88. Encontrado: C, 45.91; H, 5.09; N, 8.81.

5(3)-Metil-3(5)-nitro-4-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)pirazol (107).- El tratamiento de **105** (0.50 g, 0.88 mmol) con bicarbonato sódico, empleando las mismas condiciones que en la síntesis de **106**, nos rinde el producto **107** como un sirupo (0.17 g, 41 %) que no cristaliza de los disolventes usuales; $[\alpha]_D^{+15}$ (c 0.5, diclorometano); Rf 0.35 (acetato de etilo-hexano 5:1); λ_{\max} 237nm (ϵ_{mM} 3.89); ν_{\max} 3280 (NH), 1760 (CO) y 1540 cm^{-1} (NO_2); R.M.N. datos: ^1H , δ 2.03-2.13 (5s, 15H, 5OAc), 2.41 (s, 3H, Me- $\text{C}_{5(3)}$), 3.86 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 7.9, $J_{5,5'}$ -11.9 Hz, H-5"), 4.31 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 4.8 Hz, H-5'), 5.20-5.55 (m, 3H, H-2'/4'), 6.51 (d, 1H, $J_{1,2'}$ 1.4 Hz, H-1'); ^{13}C , δ 10.4 (Me- $\text{C}_{5(3)}$), 20.4-20.5 (Me), 62.2 (C-5'), 65.5 (C-4'), 67.4 (C-3'), 68.0 (C-2'), 69.9 (C-1'), 114.2 (C-4), 134.6 [C-5(3)], 151.0 [C-3(5)], 170.2-170.4 (OAc).

Análisis Calculado para $C_{19}H_{25}N_3O_{12}$: C, 46.82; H, 5.17; N, 8.62. Encontrado: C, 47.02; H, 4.98; N, 8.59.

3(5)-Bromo-4-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)pirazol (108).- A través de una disolución de **104** (2.00 g, 3.61 mmol) en dioxano (5 ml) se hace pasar una corriente de cloruro de hidrógeno. La c.c.f. (acetato de etilo-hexano 5:1) muestra la desaparición de la 1-pirazolina y su conversión en dos productos de Rf 0.44 y 0.40. La cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 2:1) de la mezcla de reacción permite la separación de ambos compuestos como sólidos cristalinos. El producto de Rf superior que corresponde al pirazol **108** (0.73 g, 40 %) se recristaliza de metanol; p.f. 186-188 °C; $[\alpha]_D +21^\circ$ (c 0.5, diclorometano); Rf 0.44 (acetato de etilo-hexano 5:1); λ_{max} 232nm (ϵ_{mM} 3.42); ν_{max} 3350 (NH) y 1760 (CO) cm^{-1} ; R.M.N. datos: 1H , δ 2.09-2.12 (5s, 15H, 5OAc), 3.87 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 7.3, $J_{5,5'}$ -11.5 Hz, H-5"), 4.29 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 4.9 Hz, H-5'), 5.23-5.44 (m, 3H, H-2'/4'), 5.98 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.5 Hz, H-1'), 7.49 (s, 1H, NH); ^{13}C , δ 20.4-20.5 (Me), 62.1 (C-5'), 65.8 (C-4'), 68.1 (C-3'), 68.4 (C-2'), 69.6 (C-1'), 116.5 (C-4), 129.9 [C-5(3)], 144.9 [C-3(5)], 170.1-170.3 (OAc).

Análisis Calculado para $C_{18}H_{23}BrN_2O_{10}$: C, 42.62; H, 4.57; N, 5.52. Encontrado: C, 42.56; H, 4.65; N, 5.66.

El producto de Rf 0.40 (17%), recristalizado de metanol, da p.f. 201-202 °C. Esta sustancia, que se identifica como el compuesto **106**, basándonos en sus datos espectroscópicos, se obtiene también, directamente, por el procedimiento descrito anteriormente.

3(5)-Bromo-5(3)-metil-4-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)pirazol (109).- Se ha obtenido a partir de la 1-pirazolina **105** (2.00 g, 3.52 mmol) por el procedimiento ya descrito para **108**. En este caso, el fraccionamiento de la mezcla de reacción en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 2:1) conduce al producto **109** (0.55 g, 30 %) que cristaliza de metanol; p.f. 92-94 °C; $[\alpha]_D +16^\circ$ (c 0.5, diclorometano); Rf 0.40 (acetato de etilo-hexano 3:1); λ_{max} 234nm (ϵ_{mM} 3.68); ν_{max} 3300(NH) y 1750 cm^{-1} (CO); R.M.N. datos: 1H , δ 1.85-2.05 (5s, 15H, 5OAc), 2.71 (s, 3H, Me-C₅₍₃₎), 3.80 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 7.0, $J_{5,5'}$ -11.6 Hz, H-5"), 4.22 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 4.6 Hz, H-5'), 4.94-5.67 (m, 3H, H-2'/4'), 5.67 (d, 1H, $J_{1,2}$ 2.7 Hz, H-1'); ^{13}C , δ 11.0 (Me-C₅₍₃₎), 20.3-20.6 (Me), 62.0 (C-5'), 65.9 (C-4'), 68.0 (C-3'), 68.6 (C-2'), 70.1 (C-1'), 124.2 (C-4), 130.9 [C-5(3)], 144.7 [C-3(5)], 170.0-170.2 (OAc).

Análisis Calculado para $C_{19}H_{25}BrN_2O_{10}$: C, 43.78; H, 4.83; N, 5.37. Encontrado: C, 44.09; H, 4.73; N, 5.45.

5(3)-Etoxicarbonil-3(5)-nitro-4-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)pirazol (110).-

Una disolución de **102** (2.00 g, 3.90 mmol) y diazoacetato de etilo (0.90 ml, 8.62 mmol) en diclorometano (20 ml) se calienta a reflujo durante 6 días. El disolvente se evapora y el residuo, después de varios lavados con ciclohexano, se purifica por cromatografía en columna de silica-gel, usando hexano-acetato de etilo (2:1) como eluyente. De este modo aislamos el pirazol **110** (1.10 g, 52 %) como un aceite que no cristaliza de los disolventes usuales; $[\alpha]_D^{+21}$ (c 0.5, diclorometano); Rf 0.15 (éter-hexano 5:1); λ_{\max} 232 nm (ϵ_{mM} 2.03); ν_{\max} 3350 (NH), 1750 (CO) y 1530 cm^{-1} (NO_2); R.M.N. datos: ^1H , δ 1.46 (t, 3H, $J_{\text{Me,CH}}$ 7.0 Hz, Et), 2.02-2.12 (5s, 15H, 5OAc), 3.90 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 7.5, $J_{5,5''}$ -11.6 Hz, H-5''), 4.24 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 5.2 Hz, H-5'), 4.27 (q, 2H, Et), 5.35-5.65 (m, 3H, H-2'/4'), 6.54 (d, 1H, $J_{1,2}$ 2.6 Hz, H-1'); ^{13}C , δ 13.7 (Et), 20.2-20.3 (Me), 61.8 (Et), 62.4 (C-5'), 65.1 (C-4'), 67.8 (C-3'), 67.9 (C-2'), 69.4 (C-1'), 113.4 (C-4), 132.7 [C-5(3)], 154.6 [C-3(5)], 157.3 (CO_2Et), 169.6-170.1 (OAc).

Análisis Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{14}$: C, 46.24; H, 4.99; N, 7.70. Encontrado: C, 46.00; H, 5.18; N, 7.53.

(3S, 4R, 5S)-3-Bromo-5-metil-3-nitro-4-(penta-O-acetil-D-mano-pentitol-1-il)-1-pirazolina (111).- A una disolución de **103** (0.50 g, 0.98 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 0 °C, se añade bajo goteo una disolución de diazoetano (0.11 g, 1.96 mmol) en éter (5 ml). La mezcla se mantiene en agitación durante 48 horas a 0 °C. Después de eliminar el disolvente se obtiene un sólido que se recrystaliza en etanol (0.48 g, 87 %); p.f. 128-130 °C; $[\alpha]_D^{-27}$ (c 1, diclorometano); Rf 0.64 (éter-hexano, 7:1); ν_{\max} 1750 (CO) y 1550 cm^{-1} (NO_2); R.M.N. datos: ^1H , δ 1.70 (d, 3H, $J_{\text{Me,5}}$ 7.2 Hz, Me-C₅), 2.07-2.11 (5s, 15H, 5OAc), 3.12 (t, 1H, $J_{4,5} = J_{4,1'} = 7.5$ Hz, H-4), 4.12 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 3.8, $J_{5,5''}$ -12.6 Hz, H-5''), 4.23 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 2.6 Hz, H-5'), 4.53 (quint, 1H, H-5), 4.90 (m, 1H, H-4'), 5.37 (m, 2H, H-2'/3'), 5.58 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 4.08 Hz, H-1'); ^{13}C , δ 17.4 (Me-C₅), 20.5 (Me), 49.5 (C-4), 61.2 (C-5'), 67.3 (C-4'), 68.4 (C-3'), 69.3 (C-2'), 72.3 (C-1'), 87.8 (C-5), 120.9 (C-3), 169.6 (OAc).

Análisis Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_{12}$: C, 40.15; H, 4.61; N, 7.39. Encontrado: C, 40.28; H, 4.75; N, 7.23.

3(5)-Nitro-4-(penta-O-acetil-D-mano-pentitol-1-il)pirazol (112) y 3(5)-bromo-4-(penta-O-acetil-D-mano-pentitol-1-il)pirazol (113).- A una disolución de **103** (1.49 g, 2.91 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) enfriada a 0 °C se añade una disolución de diazometano (0.10 g, 2.43 mmol) en éter (10 ml). Terminada la adición se agita durante 6 horas. La reacción se sigue por c.c.f. empleando como eluyente éter-hexano 10:1. Tras eliminar el exceso de diazometano, la disolución incolora resultante se concentra a presión reducida, separándose un sólido que una vez recrystalizado (1.10 g) en etanol, resulta ser la mezcla de los pirazoles **112**

(Rf 0.18, éter-hexano 10:1) y **113** (Rf 0.25, éter-hexano 10:1); R.M.N. datos: **112**, ^1H , δ 1.90-2.15 (5s, 15H, 5OAc), 4.14 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 4.1, $J_{5,5''}$ -12.5 Hz, H-5''), 4.25 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 2.7 Hz, H-5'), 5.10-5.20 (m, 1H, H-4'), 5.60 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 2.2, $J_{3,4'}$ 9.2 Hz, H-3'), 5.74 (m, 1H, H-2'), 6.27 (d, 1H, $J_{1,2'}$ 9.0 Hz, H-1'), 7.99 (s, 1H, NH); ^{13}C , δ 20.4-20.8 (Me), 61.9 (C-5'), 63.3 (C-4'), 67.3 (C-3'), 67.9 (C-2'), 69.9 (C-1'), 113.4 (C-4), 133.0 [C-5(3)], 153.4 [C-3(5)], 169.5-170.7 (OAc); **113**, ^1H , δ 1.90-2.16 (5s, 15H, 5OAc), 4.10 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 4.1, $J_{5,5''}$ -12.5 Hz, H-5''), 4.23 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 2.7 Hz, H-5'), 5.10-5.20 (m, 1H, H-4'), 5.57 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 2.2, $J_{3,4'}$ 9.0 Hz, H-3'), 5.74 (m, 1H, H-2'), 5.77 (d, 1H, $J_{1,2'}$ 8.6 Hz, H-1'), 7.74 (s, 1H, NH); ^{13}C , δ 20.4-20.8 (Me), 61.9 (C-5'), 64.4 (C-4'), 67.3 (C-3'), 67.9 (C-2'), 69.9 (C-1'), 116.5 (C-4), 131.0 [C-5(3)], 153.4 [C-3(5)], 169.5-170.7 (OAc).

5(3)-Metil-3(5)-nitro-4-(penta-O-acetil-D-mano-pentitol-1-il)pirazol (114).- A una disolución de **111** (0.80 g, 1.41 mmol) en diclorometano (15 ml) se adiciona otra disolución al 5 % de bicarbonato sódico (50 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Por c.c.f. se observa la formación de un único producto de Rf 0.31 (éter-hexano 7:1). Tras separar la fase orgánica, la fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano (20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a sequedad dando un sólido **114** que se recristaliza de etanol (0.50 g, 73 %); p.f. 122-124 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{+83}$ (c 1, diclorometano); Rf 0.31 (éter-hexano 7:1); λ_{max} 255nm (ϵ_{mM} 6.80); ν_{max} 3280 (NH), 1760 (CO) y 1540 cm^{-1} (NO_2); R.M.N. datos: ^1H , δ 1.80-2.18 (5s, 15H, 5OAc), 2.49 (s, 3H, Me-C₅₍₃₎), 4.15 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 4.9, $J_{5,5''}$ -12.5 Hz, H-5''), 4.25 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 2.7 Hz, H-5'), 5.10-5.20 (m, 1H, H-4'), 5.60 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 1.8, $J_{3,4'}$ 9.4 Hz, H-3'), 5.90 (dd, 1H, $J_{1,2'}$ 10.4 Hz, H-2'), 6.15 (d, 1H, H-1'); ^{13}C , δ 10.5 (Me-C₅₍₃₎), 20.1-20.6 (Me), 62.0 (C-5'), 62.5 (C-4'), 67.2 (C-3'), 67.8 (C-2'), 68.7 (C-1'), 109.0 (C-4), 143.5 [C-5(3)], 154.1 [C-3(5)], 169.5-170.7 (OAc).

Análisis Calculado para C₁₉H₂₅N₃O₁₂: C, 46.82; H, 5.17; N, 8.62. Encontrado: C, 46.77; H, 5.35; N, 8.49.

5(3)-Etoxicarbonil-3(5)-nitro-4-(penta-O-acetil-D-mano-pentitol-1-il)pirazol (115) y 3(5)-bromo-5(3)-etoxicarbonil-4-(penta-O-acetil-D-mano-pentitol-1-il)pirazol (116).- Una disolución de **103** (1.00 g, 1.95 mmol) y diazoacetato de etilo (0.52 ml, 4.98 mmol) en diclorometano (10 ml) se calienta a reflujo durante 10 días. El disolvente se evapora y el residuo, después de varios lavados con ciclohexano, se purifica por cromatografía en columna de sílica-gel, usando éter-hexano (3:1) como eluyente. Al concentrar las distintas fracciones se obtiene un sólido mayoritario **115** (0.47 g, 45 %); p.f. 58-60 °C (etanol); $[\alpha]_{\text{D}}^{+35}$ (c 1, diclorometano); Rf 0.33 (éter-hexano, 7:1); λ_{max} 219 nm (ϵ_{mM} 10.53); ν_{max} 3350 (NH), 1750 (CO) y 1550 cm^{-1} (NO_2) y un sirupo **116** como producto minoritario (0.12 g, 11 %); Rf 0.45 (éter-hexano, 7:1); R.M.N. datos: **115**, ^1H , δ 1.48 (t, 3H, $J_{\text{Me,CH}}$ 7.2 Hz, Et), 1.83-2.18 (5s, 15H,

5OAc), 4.14 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 5.0, $J_{5,5'}$ -12.5 Hz, H-5"), 4.26 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 2.7 Hz, H-5'), 4.50 (q, 2H, Et), 5.15-5.25 (m, 1H, H-4'), 5.68 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 1.8, $J_{3,4}$ 9.5 Hz, H-3'), 6.14 (dd, 1H, H-2'), 6.54 (d, 1H, $J_{1,2}$ 10.2 Hz, H-1'); ^{13}C , δ 14.1 (Et), 20.3-20.7 (Me), 61.7 (Et), 62.1 (C-5'), 62.8 (C-4'), 67.7 (C-2'/3'), 69.3 (C-1'), 115.1 (C-4), 134.5 [C-5(3)], 154.9 [C-3(5)], 157.3 (CO₂Et), 169.9-170.8 (OAc).

Análisis Calculado para C₂₁H₂₇N₃O₁₄: C, 46.24; H, 4.99; N, 7.70. Encontrado: C, 46.21; H, 4.89; N, 7.40.

R.M.N. datos: **116**, ^1H , δ 1.48 (t, 3H, $J_{\text{Me,CH}}$ 7.0 Hz, Et), 2.07 (5s, 15H, 5OAc), 4.13 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 5.1, $J_{5,5'}$ -12.5 Hz, H-5"), 4.25 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 2.7 Hz, H-5'), 4.47 (q, 2H, Et), 5.12 (m, 1H, H-4'), 5.65 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 1.6, $J_{3,4}$ 9.5 Hz, H-3'), 6.00 (dd, 1H, H-2'), 6.08 (d, 1H, $J_{1,2}$ 10.3 Hz, H-1'); ^{13}C , δ 14.1 (Et), 20.2-20.7 (Me), 62.1 (C-5'/ Et), 63.1 (C-4'), 67.3 (C-3'), 67.9 (C-2'), 69.0 (C-1'), 118.6 (C-4), 133.7 [C-5(3)], 157.8 [C-3(5)/CO₂Et], 169.3-170.9 (OAc).

(4R, 5R)-3-Fenil-4-nitro-5-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina (118) y **(4S, 5R)-3-fenil-5-nitro-4-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina (118')**.- A una disolución de **65** (1.00 g, 2.31 mmol) y fenilcloroxima (0.36 g, 2.31 mmol) en diclorometano (10 ml) se adiciona lentamente y con agitación trietilamina (0.30 ml, 2.28 mmol). La c.c.f. (éter-hexano 3:1) muestra la formación inmediata de varios productos entre los que destacan 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 **118** (0.55 g, 43 %); p.f. 150-152 °C; $[\alpha]_{\text{D}} +117^\circ$ (c 1, diclorometano); Rf 0.59 (éter-hexano 3:1); ν_{max} 1752 (CO), 1557 y 1377 (NO₂); R.M.N. datos: ^1H , δ 2.03-2.20 (5s, 15H, 5OAc), 3.81 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 7.2, $J_{5,5'}$ -11.6 Hz, H-5"), 4.28 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 5.0 Hz, H-5'), 5.16 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 3.8, $J_{5,1'}$ 6.5 Hz, H-5), 5.20-5.35 (m, 2H, $J_{3,4'}$ 1.9 Hz, H-3'/4'), 5.37 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 1.9 Hz, H-1'), 5.64 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.8 Hz, H-2'), 6.27 (d, 1H, H-4), 7.44-7.71 (m, 5H, Ph). ^{13}C , δ 20.1-21.0 (Me), 62.0 (C-5'), 66.1-70.3 (C-1'/4'), 85.1 (C-5), 91.8 (C-4), 125.9-141.3 (Ph), 151.7 (C-3), 169.1-170.3 (OAc).

Análisis. Calculado para C₂₄H₂₈N₂O₁₃: C, 52.18; H, 5.11; N, 5.07. Encontrado: C, 52.52; H, 5.51; N, 4.91.

De las aguas madres pudo aislarse un sólido blanco que consistía en una mezcla de regioisómeros enriquecida en el producto minoritario **118'**, que no pudo purificarse. R.M.N. datos: ^1H , δ 2.03-2.20 (5s, 15H, 5OAc), 3.81 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 7.2, $J_{5,5'}$ -11.6 Hz, H-5"), 4.28 (dd,

1H, $J_{4,5}$ 5.0 Hz, H-5'), 4.34 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 1.5, $J_{4,1}$ 1.0 Hz, H-4), 5.20-5.37 (m, 2H, $J_{3,4}$ 1.9 Hz, H-3'/4'), 5.35 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 1.9 Hz, H-1'), 5.64 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.8 Hz, H-2'), 6.43 (d, 1H, H-5), 7.44-7.71 (m, 5H, Ph). ^{13}C , δ 20.1-21.0 (Me), 58.3 (C-4), 62.0 (C-5'), 66.1-70.3 (C-1'/4'), 105.9 (C-5), 126.0-141.3 (Ph), 158.1 (C-3), 169.1-170.3 (OAc).

(4R, 5R)-3-Mesitil-4-nitro-5-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina

(120).- A una disolución de **65** (2.16 g, 4.99 mmol) en diclorometano (10 ml) se añade una disolución de óxido de mesitonitrilo (0.80 g, 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, separándose el compuesto mayoritario, de Rf 0.84 (acetato de etilo-diclorometano 1:4), que resulta ser el aducto **120** (2.78 g, 94 %); p.f. 156-158 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{+187^{\circ}}$ (*c* 1, diclorometano); ν_{max} 1752 (CO), 1567 y 1371 (NO₂); R.M.N. datos: ^1H , δ 2.04-2.12 (2s, 9H, Me-Ar), 2.12-2.25 (5s, 15H, 5OAc), 3.81 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 7.3, $J_{5,5''}$ -11.7 Hz, H-5''), 4.30 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 4.9 Hz, H-5'), 5.22 (dq, 1H, $J_{3,4}$ 2.1 Hz, H-4'), 5.29 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.9 Hz, H-3'), 5.29 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 4.8, $J_{5,1}$ 6.6 Hz, H-5), 5.48 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 2.1 Hz, H-1'), 5.66 (dd, 1H, H-2'), 6.17 (d, 1H, H-4), 6.91 (s, 2H, Ar). ^{13}C , δ 19.7-21.0 (Me), 62.1 (C-5'), 67.3 (C-4'), 67.4, 67.5 (C-2'/C-3'), 67.7 (C-1'), 83.3 (C-5), 94.3 (C-4), 121.1-140.3 (Ar), 151.2 (C-3), 169.3-170.6 (OAc).

Análisis. Calculado para C₂₇H₃₄N₂O₁₃: C, 54.54; H, 5.76; N, 4.71. Encontrado: C, 54.57; H, 6.07; N, 4.56.

3-Bromo-4-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)isoxazol (121').- Se hace reaccionar la nitroolefina **65** (0.87 g, 2.00 mmol) con óxido de bromonitrilo (relación 1:3 equivalentes), generado "in situ" a partir de dibromoformaldoxima (1.22 g, 6.00 mmol) en acetato de etilo (15 ml) conteniendo un exceso de KHCO₃ y 4/5 gotas de agua. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación durante 4 días, observándose por c.c.f. la presencia de varios productos, destacando mayoritariamente un aducto de Rf 0.41 (éter-hexano 3:1). Tras filtración de los productos inorgánicos y evaporación a sequedad del filtrado, el crudo resultante se somete a una cromatografía en columna de silica-gel, usando como eluyente éter-hexano 2:1. De este modo se obtiene el isoxazol **121'** (0.48 g, 47 %); p.f. 157-159 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{+28^{\circ}}$ (*c* 1, diclorometano); Rf 0.41 (éter-hexano 3:1); λ_{max} 220 nm (ϵ_{mM} 3.52); ν_{max} 1749 (CO); R.M.N. datos: ^1H , δ 1.99-2.14 (5s, 15H, 5OAc), 3.85 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 7.3, $J_{5,5''}$ -11.6 Hz, H-5''), 4.30 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 5.0 Hz, H-5'), 5.20-5.50 (m, 3H, H-2'/4'), 5.89 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.8 Hz,

H-1'), 8.27 (s, 1H, aromático). ^{13}C , δ 20.5-20.7 (Me), 62.0 (C-5'), 64.5 (C-4'), 68.0 (C-3'), 68.1 (C-2'), 68.6 (C-1'), 117.7 (C-4), 139.4 (C-3), 158.1 (C-5), 168.9-170.2 (OAc).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_{11}\text{Br}$: C, 42.53; H, 4.36; N, 2.67. Encontrado: C, 42.68; H, 4.29; N, 2.63.

3-Metil-4-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)isoxazol (122').- A una disolución de acetaldoxima (0.23 g, 3.90 mmol) en piridina (0.05 ml, 0.70 mmol), se añade una suspensión de N-clorosuccinimida (0.52 g, 3.90 mmol) en diclorometano (3 ml), manteniéndose bajo agitación hasta la completa disolución de los reactivos. Posteriormente añadimos la olefina **65** (0.34 g, 0.78 mmol) en tolueno (25 ml), seguida de una adición lenta (2 horas) de trietilamina (0.80 ml, 5.50 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla se mantiene bajo agitación durante 5 días, apreciándose por cromatografía de capa fina la formación de varios productos, entre los que destaca principalmente un compuesto de Rf 0.49 (éter-hexano 3:1). El crudo obtenido, tras filtración y evaporación a sequedad del filtrado, se cromatografía en columna de gel de sílice (éter-hexano 1:1) obteniéndose un sirupo que no cristalizó de los disolventes usuales, y al que se asignó la estructura **122'** (0.17 g, 46 %); $[\alpha]_{\text{D}} +11^{\circ}$ (c 1, diclorometano); Rf 0.49 (éter-hexano 3:1); λ_{max} 259 nm (ϵ_{mM} 4.44) y λ_{max} 210 nm (ϵ_{mM} 6.98); ν_{max} 1743 (CO); R.M.N. datos: ^1H , δ 2.00-2.22 (5s, 15H, 5OAc), 2.54 (s, 3H, MeCN), 3.92 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 7.5, $J_{5,5''}$ -11.5 Hz, H-5''), 4.31 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 5.1 Hz, H-5'), 5.41 (m, 1H, $J_{3,4'}$ 2.0 Hz, H-4'), 5.52 (dd, 1H, $J_{1,2'}$ 1.6 Hz, H-2'), 5.62 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 10.0 Hz, H-3'), 6.36 (d, 1H, H-1'), 7.26 (s, 1H, aromático). ^{13}C , δ 11.3 (MeCN), 20.1-20.6 (Me), 61.9 (C-5'), 66.1-67.5 (C-1'/4'), 113.9 (C-4), 129.8 (C-3), 155.7 (C-5), 167.9-170.4 (OAc).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_{11}$: C, 51.47; H, 5.68; N, 3.16. Encontrado: C, 51.95; H, 6.25; N, 3.02.

3-Mesitil-4-metil-5-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)isoxazol (123) y 3-mesitil-5-metil-4-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)isoxazol (123').- A una disolución de **66** (2.00 g, 4.47 mmol) en diclorometano (15 ml) se añade una disolución de óxido de mesitonitrilo (1.44 g, 8.94 mmol) en diclorometano (10 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 2 meses se forman mayoritariamente dos productos de Rf 0.60 y 0.50 (éter-hexano 3:1), 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 **123** y **123'**. Compuesto **123** (0.35 g, 14 %); p.f. 160-162 °C; $[\alpha]_{\text{D}} +45^{\circ}$ (c 1, diclorometano); Rf 0.60 (éter-hexano 3:1); λ_{max} 206 nm (ϵ_{mM} 6.92); ν_{max} 1749 (CO); R.M.N. datos: ^1H , δ

1.78-1.97 (2s, 9H, Me-Ar), 2.05-2.14 (5s, 15H, 5OAc), 2.30 (s, 3H, Me-C₄), 3.87 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 7.4, $J_{5,5''}$ -11.6 Hz, H-5''), 4.29 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 5.0 Hz, H-5'), 5.31-5.38 (m, 1H, $J_{3,4'}$ 1.7 Hz, H-4'), 5.49 (dd, 1H, $J_{1,2'}$ 2.0 Hz, H-2'), 5.56 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 9.7 Hz, H-3'), 6.08 (d, 1H, H-1'), 6.89 (s, 2H, Ar). ¹³C, δ 6.6 (Me-C₄), 19.6-21.0 (Me), 62.0 (C-5'), 65.1 (C-1'), 67.6 (C-4'), 67.7 (C-3'), 68.5 (C-2'), 112.6 (C-4), 124.5-138.9 (Ar), 160.7 (C-3), 163.4 (C-5), 168.9-170.4 (OAc).

Análisis. Calculado para C₂₈H₃₅NO₁₁: C, 59.88; H, 6.28; N, 2.49. Encontrado: C, 60.32; H, 6.09; N, 2.13.

Compuesto **123'** (0.30 g, 12 %); p.f. 140-142 °C; [α]_D +19° (c 1, diclorometano); Rf 0.50 (éter-hexano 3:1); λ_{\max} 209 nm (ϵ_{mM} 7.82); ν_{\max} 1752 (CO); R.M.N. datos: ¹H, δ 1.78-1.99 (2s, 9H, Me-Ar), 2.02-2.13 (5s, 15H, 5OAc), 2.47 (s, 3H, Me-C₅), 3.71 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 7.4, $J_{5,5''}$ -11.6 Hz, H-5''), 4.16 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 5.0 Hz, H-5'), 4.99 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 9.7 Hz, H-2'), 5.13 (m, 1H, $J_{3,4'}$ 2.0 Hz, H-4'), 5.21 (dd, 1H, H-3'), 5.40 (d, 1H, $J_{1,2'}$ 1.7 Hz, H-1'), 6.93 (s, 2H, Ar). ¹³C, δ 12.1 (Me-C₅), 19.7-21.0 (Me), 61.9 (C-5'), 64.4-70.0 (C-1'/4'), 110.9 (C-4), 123.9-138.9 (Ar), 161.0 (C-3), 167.6 (C-5), 168.8-170.4 (OAc).

Análisis. Calculado para C₂₈H₃₅NO₁₁: C, 59.88; H, 6.28; N, 2.49. Encontrado: C, 60.28; H, 6.22; N, 2.28.

(4R, 5R)-4-Acetil-3-fenil-5-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina (124).

A una disolución de **82** (2.80 g, 6.51 mmol) y fenilcloroxima (1.00 g, 6.45 mmol) en diclorometano (20 ml) se adiciona lentamente y con agitación trietilamina (0.90 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 **124** (2.30 g, 64 %); p.f. 173-175 °C; [α]_D +120° (c 1, diclorometano); ν_{\max} 1748 (CO); R.M.N. datos: ¹H, δ 2.02-2.12 (5s, 15H, 5OAc), 2.19 (s, 3H, MeCO), 3.81 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 7.3, $J_{5,5''}$ -11.7 Hz, H-5''), 4.29 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 4.7 Hz, H-5'), 4.38 (d, 1H, H-4), 4.88 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 4.1, $J_{5,1'}$ 5.6 Hz, H-5), 5.24 (m, 1H, $J_{3,4'}$ 1.9 Hz, H-4'), 5.26 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 10.1 Hz, H-3'), 5.38 (dd, 1H, $J_{1,2'}$ 2.0 Hz, H-1'), 5.58 (dd, 1H, H-2'), 7.44-7.63 (m, 5H, Ph). ¹³C, δ 20.4-21.5 (Me), 26.4 (MeCO), 62.2 (C-5'), 63.9 (C-4), 67.8-69.9 (C-1'/4'), 83.1 (C-5), 127.0-130.0 (Ph), 155.1 (C-3), 169.6-170.2 (OAc), 202.0 (CO).

Análisis. Calculado para C₂₆H₃₁NO₁₂: C, 56.83; H, 5.69; N, 2.55. Encontrado: C, 56.56; H, 5.67; N, 2.29.

(4R, 5R)-4-Acetil-3-mesitol-5-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina

(125).- Se hace reaccionar la cetona insaturada **82** (2.00 g, 4.64 mmol) y el óxido de mesitonitrilo (0.74 g, 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 **125** por cristalización fraccionada de etanol (2.43 g, 88 %); p.f. 166-168 °C; $[\alpha]_D^{+183}$ (c 1, diclorometano); Rf 0.86 (acetato de etilo-diclorometano 1:4); ν_{\max} 1750 (CO); R.M.N. datos: ^1H , δ 1.82-1.90 (2s, 9H, Me-Ar), 2.10-2.23 (5s, 15H, 5OAc), 2.30 (s, 3H, MeCO), 3.86 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 7.1, $J_{5,5''}$ -11.7 Hz, H-5''), 4.32 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 5.0 Hz, H-5'), 4.62 (d, 1H, H-4), 5.17 (t, 1H, $J_{4,5} = J_{5,1'}$ = 7.3 Hz, H-5), 5.24 (dd, 1H, $J_{3,4'}$ 1.9 Hz, H-4'), 5.28 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 9.6 Hz, H-3'), 5.36 (dd, 1H, $J_{1,2'}$ 2.5 Hz, H-1'), 5.60 (dd, 1H, H-2'), 6.91 (s, 2H, Ar). ^{13}C , δ 19.8-21.0 (Me), 29.6 (MeCO), 62.1 (C-5'), 66.2 (C-4), 67.6-70.2 (C-1'/4'), 80.6 (C-5), 124.4-139.6 (Ar), 153.0 (C-3), 169.0-170.1 (OAc), 199.8 (CO).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_{12}$: C, 58.88; H, 6.30; N, 2.37. Encontrado: C, 58.92; H, 6.27; N, 2.24.

(4S, 5R)-5-Acetil-3-bromo-4-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina

(126').- Se prepara a partir de la cetona insaturada **82** (0.86 g, 2.00 mmol) y el óxido de bromonitrilo (relación 1:3), generado "in situ" a partir de dibromoformaldoxima (1.22 g, 6.00 mmol) y un exceso de KHCO_3 en acetato de etilo (15 ml) y agua (4/5 gotas). La reacción se mantiene a temperatura ambiente y con agitación durante 18 horas. Pasado este tiempo, tras filtración y concentración a presión reducida del disolvente, el aducto se aísla purificándose por sucesivas recrystalizaciones de etanol (0.81 g, 73 %); p.f. 158-160 °C; $[\alpha]_D^{+164}$ (c 1, diclorometano); Rf 0.60 (éter-hexano 3:1); ν_{\max} 1750 (CO); R.M.N. datos: ^1H , δ 2.01-2.12 (5s, 15H, 5OAc), 2.31 (s, 3H, MeCO), 3.69 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 3.9, $J_{4,1'}$ 1.0 Hz, H-4), 3.81 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 7.2, $J_{5,5''}$ -11.6 Hz, H-5''), 4.27 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 5.0 Hz, H-5'), 5.09 (d, 1H, H-5), 5.17 (m, 1H, $J_{3,4'}$ 1.9 Hz, H-4'), 5.32 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 9.8 Hz, H-3'), 5.45 (dd, 1H, $J_{1,2'}$ 2.6 Hz, H-2'), 5.53 (dd, 1H, H-1'). ^{13}C , δ 20.2-20.6 (Me), 26.3 (MeCO), 56.9 (C-4), 61.8 (C-5'), 65.8 (C-4'), 67.2 (C-3'), 67.9 (C-2'), 69.1 (C-1'), 85.0 (C-5), 139.0 (C-3), 169.3-170.3 (OAc), 205.8 (CO).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_{12}\text{Br}$: C, 43.49; H, 4.74; N, 2.54. Encontrado: C, 43.41; H, 4.89; N, 2.41.

(4S, 5R)-5-Acetil-3-metil-4-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina

(127').- Se hace reaccionar la acetaldoxima (0.23 g, 3.90 mmol) en piridina (0.05 ml, 0.70 mmol), con una suspensión de N-clorosuccinimida (0.52 g, 3.90 mmol) en diclorometano (3 ml), agitándose hasta disolución completa de la mezcla de reacción. A continuación, se añade

la cetona insaturada **82** (0.33 g, 0.78 mmol) disuelta en tolueno (25 ml), seguida de adición, bajo goteo, de trietilamina (0.80 ml, 5.50 mmol) en tolueno (5 ml). Se mantiene la agitación durante 36 horas, a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se observa por c.c.f. (éter-hexano 7:1), la conversión de los reactivos en una mezcla compleja de productos de la que destacan dos aductos de Rf 0.55 y 0.57. Tras filtración de la mezcla de reacción y concentración a presión reducida del filtrado, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica-gel, empleando como eluyente éter-hexano 2:1, obteniéndose de este modo un aceite (0.23 g) que no cristaliza de los disolventes usuales y que resulta ser la mezcla de **127'** y **122'**. R.M.N. datos: **127'** ^1H , δ 1.98 (s, 3H, MeCN), 2.03-2.26 (5s, 15H, 5OAc), 2.48 (s, 3H, MeCO), 3.45 (da, 1H, $J_{4,5}$ 3.6, $J_{4,1'}$ < 1.0 Hz, H-4), 3.81 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 7.2, $J_{5,5''}$ -11.6 Hz, H-5''), 4.30 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 5.2 Hz, H-5'), 4.98 (d, 1H, H-5), 5.15 (m, 1H, $J_{3,4'}$ 1.8 Hz, H-4'), 5.35 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 9.9 Hz, H-3'), 5.50 (dd, 1H, $J_{1,2'}$ 1.9 Hz, H-2'), 5.60 (d, 1H, H-1'). ^{13}C , δ 12.5 (MeCN), 20.4-20.8 (Me), 30.4 (MeCO), 55.1 (C-4), 61.9 (C-5'), 65.9-68.2 (C-1'/4'), 84.1 (C-5), 155.7 (C-3), 169.7-171.2 (OAc), 192.1 (CO).

(4R, 5R)-3-Fenil-4-metoxicarbonil-5-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina (128).- Se prepara a partir del éster insaturado **83** (2.80 g, 6.28 mmol), fenilcloroxima (0.97 g, 6.26 mmol) y trietilamina (0.80 ml, 6.24 mmol) como se describe para la isoxazolina **124**. Después de eliminar el disolvente, se obtiene un sólido cristalino que se purifica por sucesivas recristalizaciones de etanol (2.20 g, 62 %); p.f. 180-182 °C; $[\alpha]_{\text{D}} +54^\circ$ (c 1, diclorometano); Rf 0.47 (éter-hexano 3:1); ν_{max} 1747 (CO); R.M.N. datos: ^1H , δ 2.04-2.19 (5s, 15H, 5OAc), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.82 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 7.5, $J_{5,5''}$ -11.7 Hz, H-5''), 4.31 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 4.6 Hz, H-5'), 4.50 (d, 1H, H-4), 4.98 (t, 1H, $J_{4,5}$ 5.6, $J_{5,1'}$ 5.8 Hz, H-5), 5.23 (m, 1H, $J_{3,4'}$ 2.0 Hz, H-4'), 5.27 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 9.9 Hz, H-3'), 5.40 (dd, 1H, $J_{1,2'}$ 1.9 Hz, H-1'), 5.62 (dd, 1H, H-2'), 7.38-7.82 (m, 5H, Ph). ^{13}C , δ 20.5-20.6 (Me), 53.0 (OMe), 55.5 (C-4), 62.3 (C-5'), 67.9-69.8 (C-1'/4'), 84.0 (C-5), 127.0-130.6 (Ph), 154.0 (C-3), 169.0-170.3 (OAc/CO₂Me).

Análisis. Calculado para C₂₆H₃₁NO₁₃: C, 55.22; H, 5.53; N, 2.48. Encontrado: C, 54.88; H, 5.44; N, 2.14.

(4R, 5R)-3-Mesitil-4-metoxicarbonil-5-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina (129).- Se prepara a partir de **83** (1.00 g, 2.24 mmol) y óxido de mesitonitrilo (0.36 g, 2.24 mmol) como se describe para **125**. El compuesto obtenido **129** (0.93 g, 68 %) por cristalización fraccionada en etanol da p.f. 183-185 °C; $[\alpha]_{\text{D}} +136^\circ$ (c 1, diclorometano); Rf 0.70 (acetato de etilo-diclorometano 1:4); ν_{max} 1752 (CO); R.M.N. datos: ^1H , δ 2.04-2.08 (2s, 9H, Me-Ar), 2.11-2.28 (5s, 15H, 5OAc), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.83 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 7.4, $J_{5,5''}$ -11.7 Hz, H-5''), 4.32 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 4.7 Hz, H-5'), 4.44 (d, 1H, H-4), 5.09 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 7.1, $J_{5,1'}$ 6.5 Hz, H-5), 5.24 (m, 1H, $J_{3,4'}$ 1.8 Hz, H-4'), 5.26 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 9.7 Hz, H-3'), 5.48 (dd, 1H, $J_{1,2'}$

1.9 Hz, H-1'), 5.63 (dd, 1H, H-2'), 6.87 (s, 2H, Ar). ^{13}C , δ 19.7-20.9 (Me), 52.6 (OMe), 58.5 (C-4), 62.2 (C-5'), 67.8-69.4 (C-1'/4'), 82.4 (C-5), 123.9-139.1 (Ar), 153.8 (C-3), 168.0-170.2 (OAc/CO₂Me).

Análisis. Calculado para C₂₉H₃₇NO₁₃: C, 57.33; H, 6.14; N, 2.31. Encontrado: C, 57.26; H, 6.25; N, 2.14.

(4S, 5R)-3-Bromo-5-metoxicarbonil-4-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina (130').- Se hace reaccionar el éster insaturado **83** (0.89 g, 2.00 mmol), con óxido de bromonitrilo (relación 1:3 equiv.), generado "in situ" a partir de dibromoformaldoxima (1.22 g, 6.00 mmol), en acetato de etilo (15 ml) conteniendo un exceso de KHCO₃ y 4/5 gotas de agua. Después de agitar la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente, se filtra y la disolución filtrada se evapora a sequedad. El crudo resultante se somete a una cristalización fraccionada en EtOH, obteniéndose la isoxazolina **130'** (0.85 g, 75 %); p.f. 143-145 °C; $[\alpha]_{\text{D}} +124^{\circ}$ (*c* 1, diclorometano); Rf 0.36 (éter-hexano 3:1); ν_{max} 1750 (CO); R.M.N. datos: ^1H , δ 2.02-2.12 (5s, 15H, 5OAc), 3.69 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 3.9, $J_{4,1'}$ 1.1 Hz, H-4), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.80 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 7.3, $J_{5,5'}$ -11.7 Hz, H-5"), 4.27 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 4.9 Hz, H-5'), 5.20 (m, 1H, $J_{3,4'}$ 1.8 Hz, H-4'), 5.23 (d, 1H, H-5), 5.31 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 9.8 Hz, H-3'), 5.50 (dd, 1H, $J_{1,2'}$ 2.6 Hz, H-2'), 5.55 (dd, 1H, H-1'). ^{13}C , δ 20.2-20.9 (Me), 53.1 (OMe), 59.1 (C-4), 61.9 (C-5'), 65.3 (C-4'), 67.2 (C-3'), 67.6 (C-2'), 69.7 (C-1'), 78.5 (C-5), 138.3 (C-3), 169.9-170.3 (OAc/CO₂Me).

Análisis. Calculado para C₂₀H₂₆NO₁₃Br: C, 42.27; H, 4.61; N, 2.46. Encontrado: C, 42.52; H, 4.72; N, 2.32.

(4R, 5R)-3-Metil-4-metoxicarbonil-5-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina (131).- A una disolución de acetaldoxima (0.23 g, 3.90 mmol) en piridina (0.05 ml, 0.70 mmol), se añade una suspensión de N-clorosuccinimida (0.52 g, 3.90 mmol) en diclorometano (3 ml), manteniéndose bajo agitación hasta la completa disolución de los reactivos. Posteriormente añadimos la olefina **83** (0.35 g, 0.78 mmol) en tolueno (25 ml), seguida de una adición lenta (2 horas) de trietilamina (0.80 ml, 5.50 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se filtra y se lleva a sequedad, obteniéndose un crudo de reacción que se somete a una "flash chromatography" en éter-hexano 3:1. El sólido resultante se recrystaliza en EtOH, dando la isoxazolina **131** (0.25 g, 62 %); p.f. 150-152 °C; $[\alpha]_{\text{D}} +188^{\circ}$ (*c* 1, diclorometano); Rf 0.46 (acetato de etilo-tetracloruro de carbono 1:1); ν_{max} 1749 (CO); R.M.N. datos: ^1H , δ 2.02 (s, 3H, MeCN), 2.05-2.11 (5s, 15H, 5OAc), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.80 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 7.2, $J_{5,5'}$ -11.6 Hz, H-5"), 3.95 (da, 1H, $J_{\text{Me},4}$ < 0.5, $J_{4,5}$ 6.5 Hz, H-4), 4.30 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 4.9 Hz, H-5'), 4.83 (t, 1H,

$J_{5,1'}$ 6.5 Hz, H-5), 5.10-5.20 (m, 2H, H-3'/4'), 5.25 (dd, 1H, $J_{1,2'}$ 1.9 Hz, H-1'), 5.55 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 9.7 Hz, H-2'). ^{13}C , δ 12.0 (MeCN), 20.5-20.6 (Me), 52.9 (OMe), 58.1 (C-4), 62.1 (C-5'), 67.2 (C-2'), 67.3 (C-4'), 67.5 (C-3'), 69.2 (C-1'), 81.4 (C-5), 152.3 (C-3), 168.1-170.3 (OAc/CO₂Me).

Análisis. Calculado para C₂₁H₂₉NO₁₃Br: C, 50.10; H, 5.81; N, 2.78. Encontrado: C, 50.45; H, 5.88; N, 2.58.

(4R, 5R)-4-Etoxicarbonil-3-fenil-5-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina (134).- Se prepara a partir de **133** (0.46 g, 1.00 mmol), fenilcloroxima (0.15 g, 1.00 mmol) y trietilamina (0.10 ml, 1.00 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 (0.33 g, 57 %); p.f. 174-176 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{+49^{\circ}}$ (c 1, diclorometano); ν_{max} 1747 (CO); R.M.N. datos: ^1H , δ 0.97 (t, 3H, Et), 2.05-2.24 (5s, 15H, 5OAc), 3.84 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 7.5, $J_{5,5''}$ -11.7 Hz, H-5''), 4.13 (q, 2H, Et), 4.33 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 4.7 Hz, H-5'), 4.46 (d, 1H, H-4), 5.10 (t, 1H, $J_{4,5} = J_{5,1'}$ = 5.7 Hz, H-5), 5.31 (m, 1H, $J_{3,4'}$ 1.9 Hz, H-4'), 5.42 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 9.9 Hz, H-3'), 5.50 (dd, 1H, $J_{1,2'}$ 1.9 Hz, H-1'), 5.65 (dd, 1H, H-2'), 7.30-7.70 (m, 5H, Ph). ^{13}C , δ 13.8 (Et), 20.4-20.5 (Me), 55.9 (C-4), 62.1 (Et), 62.3 (C-5'), 68.0-70.0 (C-1'/4'), 84.0 (C-5), 127.1-130.4 (Ph), 154.0 (C-3), 169.3-170.1 (OAc/CO₂Et).

Análisis. Calculado para C₂₇H₃₃NO₁₃ : C, 55.96; H, 5.74; N, 2.42. Encontrado: C, 56.15; H, 5.71; N, 2.27.

(4R, 5R)-4-Etoxicarbonil-3-mesitil-5-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina (135).- Se prepara a partir de **133** (1.70 g, 3.69 mmol) y óxido de mesitonitrilo (0.59 g, 3.66 mmol) como se describe para **125**. El sólido obtenido por cristalización fraccionada en etanol (1.68 g, 73 %) da p.f. 176-178 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{+138^{\circ}}$ (c 1, diclorometano); Rf 0.80 (acetato de etilo-diclorometano 1:4); ν_{max} 1748 (CO); R.M.N. datos: ^1H , δ 1.16 (t, 3H, Et), 2.04-2.08 (2s, 9H, Me-Ar), 2.10-2.19 (5s, 15H, 5OAc), 3.82 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 7.4, $J_{5,5''}$ -11.6 Hz, H-5''), 4.15 (q, 2H, Et), 4.31 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 4.7 Hz, H-5'), 4.48 (d, 1H, H-4), 4.97 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 6.3, $J_{5,1'}$ 7.1 Hz, H-5), 5.25 (m, 1H, $J_{3,4'}$ 1.9 Hz, H-4'), 5.27 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 9.7 Hz, H-3'), 5.41 (dd, 1H, $J_{1,2'}$ 2.1 Hz, H-1'), 5.63 (dd, 1H, H-2'), 6.87 (s, 2H, Ar). ^{13}C , δ 13.5 (Et), 19.6-20.9 (Me), 58.6 (C-4), 61.8 (Et), 62.2 (C-5'), 67.9-69.6 (C-1'/4'), 82.3 (C-5), 123.4-139.1 (Ar), 154.0 (C-3), 166.9-170.5 (OAc/CO₂Et).

Análisis. Calculado para C₃₀H₃₉NO₁₃: C, 57.96; H, 6.32; N, 2.25. Encontrado: C, 57.60; H, 6.60; N, 2.58.

(4R, 5R)-3-Bromo-4-etoxicarbonil-5-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina (136) y **(4S, 5R)-3-bromo-5-etoxicarbonil-4-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina (136')**.- Se prepara a partir del éster etílico insaturado **133** (0.92 g, 2.00 mmol), dibromoformaldoxima (1.22 g, 6.00 mmol) y un exceso de KHCO_3 en acetato de etilo conteniendo 4/5 gotas de agua. Tras 24 horas de agitación a temperatura ambiente, se filtra, se lleva a sequedad y el crudo obtenido se cristaliza en EtOH, aislándose un sólido que resulta ser la mezcla de isoxazolininas **136** y **136'** (0.93 g, 80 %); R.M.N. datos: producto mayoritario **136**, ^1H , δ 1.30 (t, 3H, Et), 2.02-2.16 (5s, 15H, 5OAc), 3.80 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 7.3, $J_{5,5''}$ -11.7 Hz, H-5''), 4.22 (q, 2H, Et), 4.25 (d, 1H, $J_{4,5}$ 3.4 Hz, H-4), 4.28 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 5.1 Hz, H-5'), 4.95 (dd, 1H, $J_{5,1'}$ 6.7 Hz, H-5), 5.25 (m, 1H, $J_{3,4'}$ 1.8 Hz, H-4'), 5.20 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 9.8 Hz, H-3'), 5.45 (dd, 1H, $J_{1,2'}$ 2.5 Hz, H-2'), 5.58 (dd, 1H, H-1'). ^{13}C , δ 14.0 (Et), 20.2-20.9 (Me), 59.8 (C-4), 62.0 (Et), 62.2 (C-5'), 67.3 (C-2'), 67.5 (C-3'), 67.7 (C-4'), 69.7 (C-1'), 83.9 (C-5), 123.4 (C-3), 168.4-170.4 (OAc/CO₂Et); producto minoritario **136'**, ^1H , δ 1.31 (t, 3H, Et), 2.02-2.16 (5s, 15H, 5OAc), 3.72 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 3.9, $J_{4,1'}$ 1.0 Hz, H-4), 3.80 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 7.3, $J_{5,5''}$ -11.7 Hz, H-5''), 4.22 (q, 2H, Et), 4.28 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 5.1 Hz, H-5'), 5.21 (d, 1H, H-5), 5.25 (m, 1H, $J_{3,4'}$ 1.8 Hz, H-4'), 5.20 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 9.8 Hz, H-3'), 5.45 (dd, 1H, $J_{1,2'}$ 2.5 Hz, H-2'), 5.58 (dd, 1H, H-1'). ^{13}C , δ 14.0 (Et), 20.2-20.9 (Me), 59.0 (C-4), 62.0 (Et), 62.2 (C-5'), 67.3 (C-2'), 67.5 (C-3'), 67.7 (C-4'), 69.7 (C-1'), 78.8 (C-5), 138.8 (C-3), 168.4-170.4 (OAc/CO₂Et).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_{13}\text{Br}$: C, 43.31; H, 4.85; N, 2.41. Encontrado: C, 43.62; H, 4.88; N, 2.41.

(4R, 5R)-4-Etoxicarbonil-3-metil-5-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina (137).- Se prepara a partir del éster insaturado **133** (0.36 g, 0.78 mmol) y óxido de acetoneitrilo, sintetizado "in situ", como se describe para **131**. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Pasado este tiempo se procede de manera análoga, a las reacciones descritas anteriormente (filtración, concentración, cromatografía en columna de silica-gel con éter-hexano 3:1 como eluyente, recristalización en etanol). De este modo se aísla la isoxazolina **137** (0.26 g, 65 %); p.f. 126-128 °C; $[\alpha]_{\text{D}} +165^\circ$ (c 1, diclorometano); Rf 0.61 (acetato de etilo-tetracloruro de carbono 1:1); ν_{max} 1748 (CO); R.M.N. datos: ^1H , δ 1.25 (t, 3H, Et), 1.95 (s, 3H, MeCN), 2.05-2.10 (5s, 15H, 5OAc), 3.80 (dd, 1H, $J_{4,5''}$ 7.4, $J_{5,5''}$ -11.7 Hz, H-5''), 3.93 (dq, 1H, $J_{4,5}$ 6.6 $J_{\text{Me},4}$ 1.0 Hz, H-4), 4.22 (q, 2H, Et), 4.27 (dd, 1H, $J_{4,5'}$ 4.9 Hz, H-5'), 4.82 (t, 1H, $J_{5,1'}$ 6.6 Hz, H-5), 5.19 (m, 1H, $J_{3,4'}$ 2.0 Hz, H-4'), 5.23 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 9.9 Hz, H-3'), 5.25 (dd, 1H, H-1'), 5.50 (dd, 1H, $J_{1,2'}$ 2.0 Hz, H-2'). ^{13}C , δ 12.1 (MeCN), 14.0 (Et), 20.6-20.7 (Me), 58.4 (C-4), 62.0 (Et), 62.2 (C-5'), 67.2/69.3 (C-1'/4'), 81.4 (C-5), 152.4 (C-3), 167.6-170.4 (OAc/CO₂Et).

Análisis. Calculado para $C_{22}H_{31}NO_{13}$: C, 51.06; H, 6.04; N, 2.71. Encontrado: C, 51.55 ; H, 6.15 ; N, 2.55.

(4R, 5R)-3-Mesitil-4-nitro-5-(D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina(138).- Una suspensión de **120** (2.00 g, 3.37 mmol) en metanol seco (75 ml), se trata con metóxido sódico 2N en metanol (unas gotas), a temperatura ambiente. Después de 1 hora de reacción, los reactivos se han solubilizado, observándose por c.c.f. la aparición de un nuevo producto de Rf 0.45 (diclorometano-metanol 7:1). Su aislamiento requiere tratamiento de la mezcla de reacción con resina ácida IR 120 (H⁺) hasta pH neutro. Tras filtración y lavado de la resina con 20 ml de metanol, se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un sólido que recrystaliza de etanol (1.15 g, 89 %); p.f. 162-164 °C; $[\alpha]_D^{+190}$ (c 1, piridina); Rf 0.45 (diclorometano-metanol 7:1); ν_{\max} 3340 (OH), 1563 y 1364 (NO₂); R.M.N. datos: ¹H, δ 2.12-2.22 (2s, 9H, Me-Ar), 3.36-3.57 (m, 5H, H-2'/5"), 3.60-5.00 (m, 5H, 5OH), 4.10 (dd, 1H, $J_{5,1}$ 4.5, $J_{1,2}$ 2.4 Hz, H-1'), 5.44 (t, 1H, $J_{4,5}$ 5.0 Hz, H-5), 6.52 (d, 1H, H-4), 6.93 (s, 2H, Ar),. ¹³C, δ 19.4-21.0 (Me), 63.1 (C-5'), 68.0-70.5 (C-1'/4'), 87.6 (C-4), 95.1 (C-5), 122.6-139.9 (Ar), 151.3 (C-3).

Análisis. Calculado para $C_{17}H_{24}N_2O_8$: C, 53.12; H, 6.25; N, 7.29. Encontrado: C, 52.94; H, 6.38; N, 7.00.

(4R, 5R)-4-Acetil-3-mesitil-5-(D-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolina (139).- A una suspensión de **125** (0.25 g, 0.42 mmol) en metanol seco (10 ml), se adicionan unas gotas de metóxido sódico 2N en metanol, manteniéndose la reacción en las mismas condiciones que el ensayo de desacetilación anterior, es decir a temperatura ambiente y bajo agitación. Tras 2 horas de reacción se aprecia por c.c.f. (diclorometano-metanol 7:1), la formación de varios productos entre los que destaca uno de Rf 0.49. A continuación se neutraliza la mezcla de reacción con resina ácida IR 120 (H⁺). Tras filtración y lavados de la resina con metanol, se evapora el filtrado a sequedad. El crudo así obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano-metanol 10:1) y posteriormente se recrystaliza en etanol aislandose de este modo el compuesto **139** (0.12 g, 72 %); p.f. 159-161 °C ; $[\alpha]_D^{+135}$ (c 1, piridina); Rf 0.49 (diclorometano-metanol 7:1); ν_{\max} 3348 (OH), 1719 (CO); R.M.N. datos: ¹H, δ 1.78 (s, 3H, MeCO), 2.08-2.26 (2s, 9H, Me-Ar), 3.37-3.46 (m, 5H, H-2'/5"), 3.50-3.70 (m, 5H, 5OH), 4.02 (d, 1H, $J_{5,1} = J_{1,2} = 1.3$ Hz, H-1'), 4.95 (s, 2H, H-4/5), 6.93 (s, 2H, Ar). ¹³C, δ 19.5-20.6 (Me), 30.7 (MeCO), 63.2 (C-5'), 64.0 (C-4), 67.0-70.2 (C-1'/4'), 85.8 (C-5), 125.5 (C-4"), 128.6 (C-3"/5"), 136.6 (C-2"/6"), 138.6 (C-1"), 153.7 (C-3), 203.1 (CO).

Análisis. Calculado para $C_{19}H_{27}NO_7 \cdot H_2O$: C, 57.08; H, 7.26; N, 3.50. Encontrado: C, 57.48; H, 6.91; N, 3.11.

(3aR, 6S, 6aS)-6-(D-lixo-tetritol-1-il)-3-mesitil-4-oxo-tetrahidrofuranof[3,4-d] Δ^2 -isoxazolina (140)- A una suspensión de la isoxazolina acetilada **129** (2.00 g, 3.29 mmol) en metanol seco (40 ml), se añade unas gotas de metóxido sódico 2N en metanol a temperatura ambiente. Tras 30 minutos de reacción, se aprecia una completa disolución de los reactivos, y por c.c.f. la total transformación del producto inicial en otro de Rf 0.53 (diclorometano-metanol 7:1). Se procede al aislamiento de este producto, para lo cual se trata la mezcla de reacción con resina ácida IR 120 (H⁺) hasta neutralización completa. Se filtra la resina, lavándose ésta con 25 ml de metanol, que se reúnen con el filtrado. Se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose el producto **140** con un rendimiento cuantitativo. Este aducto también se obtuvo a partir del éster etílico **135** (2.00 g, 3.22 mmol) con un rendimiento igualmente cuantitativo. Recristalizado de etanol tiene p.f. 168-170 °C; $[\alpha]_D^{+6}$ (c 1, piridina); Rf 0.53 (diclorometano-metanol 7:1); ν_{\max} 3382 (OH), 1760 (CO); R.M.N. datos: ¹H, δ 2.12-2.25 (2s, 9H, Me-Ar), 3.38-3.47 (m, 3H, H-2', H-4' y H-4''), 3.68 (m, 1H, $J_{3',OH}$ 6.7 Hz, H-3'), 3.82 (ddd, 1H, $J_{1',6}$ 0.5, $J_{1',2'}$ 9.5, $J_{1',OH}$ 6.5 Hz, H-1'), 4.28 (d, 1H, OH-3'), 4.50 (t, 1H, OH-4'), 4.58 (d, 1H, $J_{2',OH}$ 7.9Hz, OH-2'), 4.63 (d, 1H, $J_{3a,6a}$ 9.2 Hz, H-3a), 5.05 (sa, 1H, $J_{6,6a}$ 1.2 Hz, H-6), 5.40 (d 1H, OH-1'), 5.53 (dd, 1H, H-6a), 6.94 (s, 2H, Ar). ¹³C, δ 20.1-21.6 (Me), 58.7 (C-3a), 63.3 (C-4'), 69.7 (C-2'), 70.0 (C-3'), 70.3 (C-1'), 85.7 (C-6a), 86.7 (C-6), 124.1 (C-4''), 129.5 (C-3''/5''), 137.9 (C-2''/6''), 140.5 (C-1''), 154.0 (C-3), 172.1 (CO).

Análisis. Calculado para C₁₈H₂₃NO₇: C, 59.17; H, 6.30; N, 3.83. Encontrado: C, 59.02; H, 6.36; N, 3.75.

(3aR, 6S, 6aS)-6-Formil-3-mesitil-4-oxo-tetrahidrofuranof[3,4-d] Δ^2 -isoxazolina (144)- A una disolución de **140** (0.20 g, 0.55 mmol) en dioxano-agua (25 ml), se añade metaperyodato de sodio (0.47 g, 2.20 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación durante 1 hora. Posteriormente se filtra y se lava con varias porciones de agua fría. Se extrae con éter etílico y los extractos etéreos reunidos se secan sobre sulfato de sodio. Tras evaporación del disolvente y recristalización en etanol, obtenemos el aldehído **144** (0.15 g, 90 %); p.f. 136-138 °C; $[\alpha]_D^{+18}$ (c 1, diclorometano); Rf 0.65 (diclorometano-metanol 10:1); ν_{\max} 3468 (OH), 1766 (CO); R.M.N. datos (Acetona-d₆): ¹H, δ 2.10-2.30 (2s, 9H, Me-Ar), 4.56 (d, 1H, $J_{3a,6a}$ 9.3 Hz, H-3a), 4.67 (dd, 1H, $J_{6,1'}$ 2.7, $J_{6,6a}$ 1.1 Hz, H-6), 5.30 (d, 1H, H-1' hidrato), 5.68 (dd, 1H, H-6a), 6.90 (s, 2H, Ar), 9.75 (s, 1H, H-1' carbonilo). ¹³C, δ 19.7-21.0 (Me), 58.4 (C-3a), 82.7 (C-6a), 87.6 (C-6), 89.1 (C-1' hidrato), 124.6 (C-4''), 129.3 (C-3''/5''), 137.9 (C-2''/6''), 139.9 (C-1''), 153.3 (C-3), 171.3 (CO), 198.0 (C-1' carbonilo). (DMSO-d₆): ¹H, δ 2.10-2.30 (2s, 9H, Me-Ar), 4.59 (dd, 1H, $J_{6,1'}$ 3.1, $J_{6,6a}$ 1.2 Hz, H-6), 4.65 (d, 1H, $J_{3a,6a}$ 9.4 Hz, H-3a), 5.03 (td, 1H, $J_{1',OH} = J_{1',OH'} = 5.5$ Hz, H-1'), 5.57 (dd, 1H, H-6a), 6.60 (d, 1H, OH'), 6.61 (d, 1H, OH''), 6.93 (s, 2H, Ar).

Análisis. Calculado para $C_{16}H_{17}NO_5 \cdot 1/2 H_2O$: C, 61.53; H, 5.81; N, 4.48. Encontrado: C, 61.41; H, 5.97; N, 4.70.

(3aR, 6S, 6aS)-3-Fenil-6-(D-lixo-tetritol-1-il)-4-oxo-tetrahidrofuranol[3,4-d] Δ^2 -isoxazolina (146)- Se prepara a partir del éster metílico **128** (1.20 g, 2.12 mmol) y metóxido sódico 2N como se describe para **140**. Tras 1 hora de reacción se separa el producto **146** como un sirupo amarillento (0.63 g, 91 %). Su aislamiento se realizó de la misma forma que los ensayos anteriores. $[\alpha]_D^{+20}$ (c 1, piridina); ν_{max} 3357 (OH), 1765 (CO); R.M.N. datos: 1H , δ 4.95 (d, 1H, $J_{3a,6a}$ 9.0 Hz, H-3a), 5.09 (sa, 1H, $J_{6,6a} \sim J_{6,1'} \sim 0$ Hz, H-6), 5.47 (d, 1H, H-6a), 7.50-7.80 (m, 5H, Ph). ^{13}C , δ 54.1 (C-3a), 62.6 (C-4'), 68.7-69.3 (C-1'/C-3'), 84.8 (C-6a), 86.8 (C-6), 126.8 (C-4''), 127.7 (C-3'''/5''), 128.9 (C-2''/6''), 130.9 (C-1''), 153.5 (C-3), 171.6 (CO).

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{17}NO_7 \cdot 1/2 H_2O$: C, 54.22; H, 5.42; N, 4.22. Encontrado: C, 54.09; H, 5.67; N, 3.92.

(3aR, 4S, 6aR)-3-Bromo-4-(D-lixo-tetritol-1-il)-6-oxo-tetrahidrofuranol[4,3-d] Δ^2 -isoxazolina (149)- Se trata la isoxazolina **130'** (0.20 g, 0.35 mmol) con unas gotas de metóxido sódico 2N como se indicó anteriormente. Pasados 30 minutos de reacción se separa el compuesto **149** como un sirupo amarillo (0.10 g, 85 %). Su aislamiento se realizó de la forma ya comentada anteriormente. $[\alpha]_D^{+28}$ (c 1, piridina); Rf 0.45 (diclorometano-metanol 7:1); ν_{max} 3372 (OH), 1750 (CO); R.M.N. datos: 1H , δ 3.75 (d, 1H, $J_{3a,6a}$ 8.0 Hz, H-3a), 4.18 (sa, 1H, $J_{4,3a} \sim J_{4,1'} \sim 0$ Hz, H-4), 5.29 (d, 1H, H-6a). ^{13}C , δ 60.7 (C-3a), 62.3 (C-4'), 68.9-72.6 (C-1'/C-3'), 78.9 (C-6a), 79.8 (C-4), 141.9 (C-3), 169.2 (CO).

Análisis. Calculado para $C_9H_{12}NO_7$: C, 33.15; H, 3.71; N, 4.30. Encontrado: C, 32.88; H, 3.47; N, 4.02.

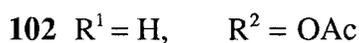
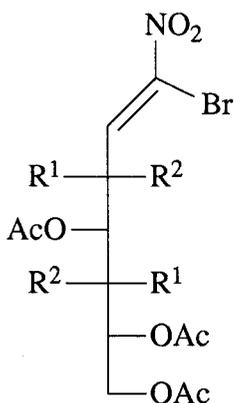
3-Bromo-4-(D-galacto-pentitol-1-il)isoxazol (150)- Se prepara a partir de **121'** (0.20 g, 0.39 mmol) y metóxido sódico 2N como se describe para los ensayos anteriores. Tras 1 hora de reacción, se procede a su aislamiento como ya se ha comentado anteriormente. El isoxazol obtenido **150** (0.10 g, 87 %) es un sirupo $[\alpha]_D^{+10}$ (c 1, piridina); Rf 0.34 (diclorometano-metanol 7:1); λ_{max} 271nm (ϵ_{mM} 0.71) y 217nm (ϵ_{mM} 5.01); ν_{max} 3453 (OH); R.M.N. datos: 1H , δ 8.23 (s, 1H, aromático). ^{13}C , δ 63.2 (C-5'), 63.5-71.5 (C-1'/4'), 123.3 (C-4), 140.4 (C-3), 159.8 (C-5).

Análisis. Calculado para $C_8H_{12}NO_6Br$: C, 32.23; H, 4.06; N, 4.70. Encontrado: C, 32.27; H, 4.43; N, 4.17.

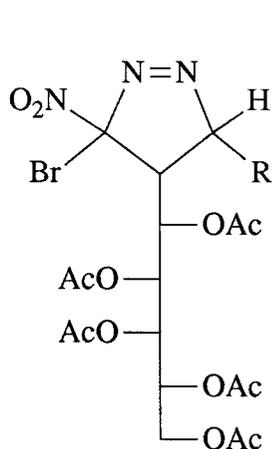
VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

PRIMERA.- Se describe la preparación de dos nuevas nitro-olefinas de azúcares de configuraciones *D-galacto* y *D-mano*, conteniendo en la posición α un átomo de bromo: (*Z*)-3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-1-*C*-bromo-1,2-didesoxi-1-*C*-nitro-*D-galacto*-hept-1-enitol (**102**) y (*Z*)-3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-1-*C*-bromo-1,2-didesoxi-1-*C*-nitro-*D-mano*-hept-1-enitol (**103**). Dichas síntesis se realizan mediante bromación de (*E*)-3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-*C*-nitro-*D-galacto* (y *D-mano*)-hept-1-enitol (**65** y **99**) y deshidrobromación de los vic-dibromuros resultantes.

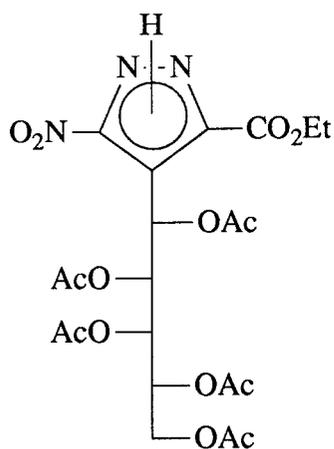


SEGUNDA.- Se estudia la cicloadición 1,3-dipolar de diazometano, diazoetano y diazoacetato de etilo a la bromonitro-olefina de configuración *D-galacto* (**102**). En las reacciones con diazometano o diazoetano se obtienen, con altos rendimientos, uno sólo de los dos regioisómeros posibles : (*3R, 4S*)-3-bromo-3-nitro-4-(penta-*O*-acetil-*D-galacto*-pentitol-1-il)-1-pirazolina (**104**) ó (*3R, 4S, 5R*)-3-bromo-5-metil-3-nitro-4-(penta-*O*-acetil-*D-galacto*-pentitol-1-il)-1-pirazolina (**105**), respectivamente. Sin embargo, en la reacción con diazoacetato de etilo se obtiene el nitropirazol 5(3)-etoxicarbonil-3(5)-nitro-4-(penta-*O*-acetil-*D-galacto*-pentitol-1-il)pirazol (**110**).



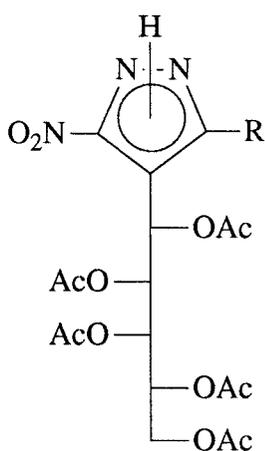
104 R = H

105 R = Me



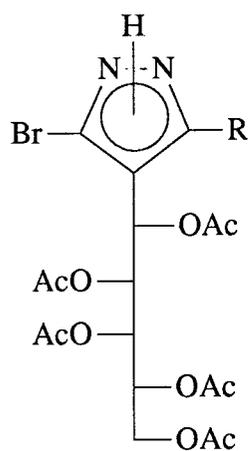
110

TERCERA.- La aromatización de las pirazolinas **104** y **105**, en medio básico, conduce a los nitropirazoles 3(5)-nitro-4-(penta-*O*-acetil-*D*-galacto-pentitol-1-il)pirazol (**106**) y 5(3)-metil-3(5)-nitro-4-(penta-*O*-acetil-*D*-galacto-pentitol-1-il)pirazol (**107**). Si la aromatización se lleva a cabo en medio ácido, la reacción transcurre con pérdida de ácido nitroso, obteniéndose los bromopirazoles 3(5)-bromo-4-(penta-*O*-acetil-*D*-galacto-pentitol-1-il)pirazol (**108**) y 3(5)-bromo-5(3)-metil-4-(penta-*O*-acetil-*D*-galacto-pentitol-1-il)pirazol (**109**).



106 R = H

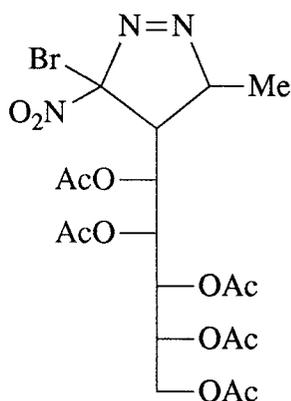
107 R = Me



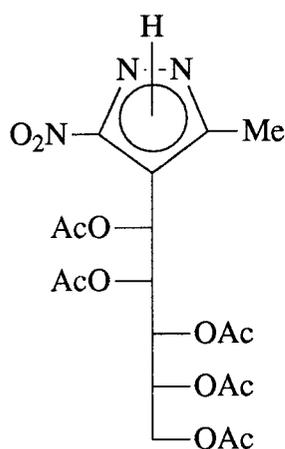
108 R = H

109 R = Me

CUARTA.- En la reacción de la olefina **103** con diazoetano se obtiene un solo regioisómero: (3*S*, 4*R*, 5*S*)-3-bromo-5-metil-3-nitro-4-(penta-*O*-acetil-*D*-mano-pentitol-1-il)-1-pirazolina (**111**) con alto rendimiento. La aromatización con bicarbonato sódico lleva al 5(3)-metil-3(5)-nitro-4-(penta-*O*-acetil-*D*-mano-pentitol-1-il)pirazol (**114**). Cuando la aromatización se realiza en medio ácido, se obtiene una mezcla compleja de productos, de la que no pudo aislarse el bromopirazol esperado.

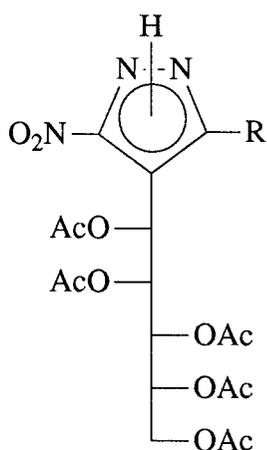


111



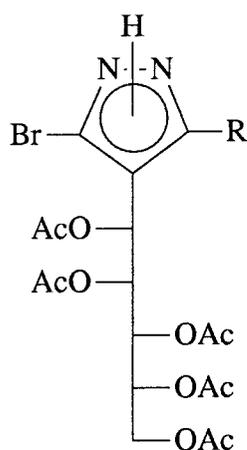
114

QUINTA.- En la reacción de la bromonitro-olefina **103** con diazometano o con diazoacetato de etilo no se obtiene la nitropirazolina intermedia, sino que en ambos casos la reacción conduce a la mezcla de nitro- y bromopirazoles (**112**, **115** y **113**, **116**).



112 R = H

115 R = CO₂Et

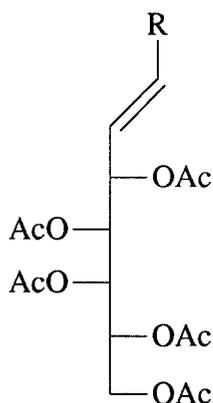


113 R = H

116 R = CO₂Et

SEXTA.- La alta regioselectividad observada en estas reacciones, concuerda con las previsiones teóricas, según la teoría de los orbitales frontera, y con anteriores trabajos de nuestro grupo de investigación. Las reacciones son, asimismo, altamente estereoselectivas, obteniéndose, en todos los casos, un solo estereoisómero de las 1-pirazolinas. La configuración de estos compuestos se asignó sobre la base de sus espectros de $^1\text{H-RMN}$ y de los antecedentes antes citados sobre este tipo de reacciones.

SEPTIMA.- Se estudia la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de óxido de benzonitrilo, óxido de mesitonitrilo, óxido de bromonitrilo y óxido de acetonitrilo a las olefinas 1,2-disustituidas (*E*)-3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-*C*-nitro-*D*-galacto-hept-1-enitol (**65**), (*E*)-5,6,7,8,9-penta-*O*-acetil-1,3,4-tridesoxi-*D*-galacto-non-3-enulosa (**82**), (*E*)-4,5,6,7,8-penta-*O*-acetil-2,3-didesoxi-*D*-galacto-oct-2-enonato de metilo (**83**) y (*E*)-4,5,6,7,8-penta-*O*-acetil-2,3-didesoxi-*D*-galacto-oct-2-enonato de etilo (**133**). Los resultados obtenidos en estas reacciones se resumen en la *Tabla 15*.



65 R = NO₂

82 R = COMe

83 R = CO₂Me

133 R = CO₂Et

Tabla 15 : Regioisómeros obtenidos (5-sustituido : 4-sustituido) en la cicloadición de óxidos de nitrilo a olefinas 1,2-disustituidas.

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	Regioisómero 5-sustituido (%)	Regioisómero 4-sustituido (%)
118' y 118	Ph	G ^a	NO ₂	30 ^c	70 ^c
120	Mes	G	NO ₂		94
<i>121'</i> ^b	Br	G	NO ₂	47	
<i>122'</i> ^b	Me	G	NO ₂	46	
124	Ph	G	COMe		64
125	Mes	G	COMe		88
126'	Br	G	COMe	73	
127'	Me	G	COMe	preferente	
128	Ph	G	CO ₂ Me		62
129	Mes	G	CO ₂ Me		68
130'	Br	G	CO ₂ Me	75	
131	Me	G	CO ₂ Me		62
134	Ph	G	CO ₂ Et		57
135	Mes	G	CO ₂ Et		73
136' y 136	Br	G	CO ₂ Et	66 ^c	33 ^c
137	Me	G	CO ₂ Et		65

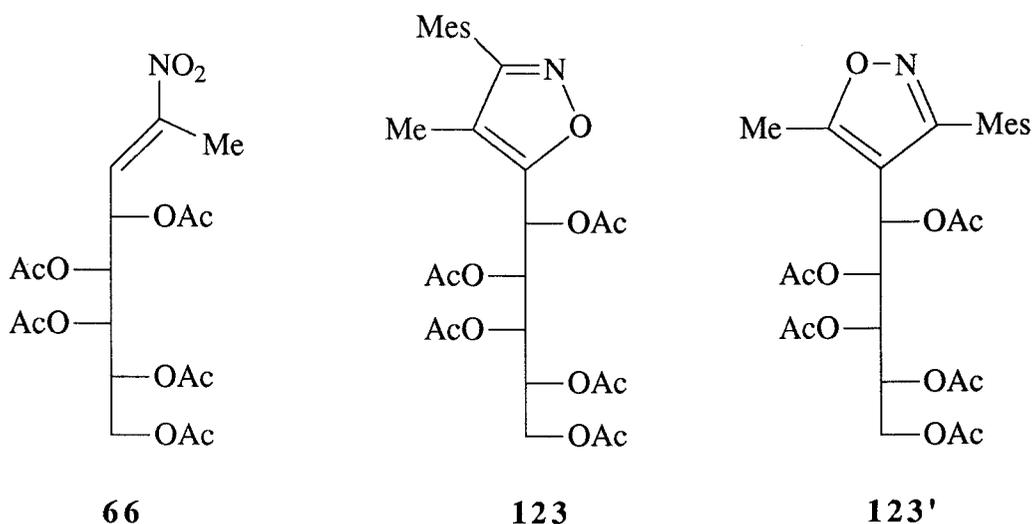
^a G : 1,2,3,4,5-penta-*O*-acetil-*D*-galacto-pentitol-1-il

^b En las entradas en cursiva se hace referencia a las isoxazolinas precursoras de los isoxazoles aislados con esa numeración.

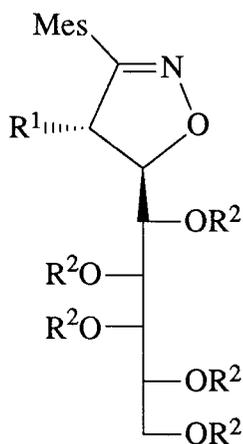
^c Datos obtenidos de la interpretación del espectro de ¹H-RMN de la mezcla.

OCTAVA.- La regioselectividad de estas reacciones no es tan alta como la mostrada en las reacciones de cicloadición de diazoalcanos a las mismas olefinas, y los resultados obtenidos podrían interpretarse como la resultante de dos efectos contrapuestos : los efectos orbitálicos que parecen favorecer a las isoxazolininas 5-sustituidas y los efectos estéricos que favorecen a las isoxazolininas 4-sustituidas. Sin embargo, las reacciones son altamente estereoselectivas, obteniéndose un solo estereoisómero de las isoxazolininas aisladas, sin detectar cromatográficamente la presencia de otros estereoisómeros en las mezclas de reacción.

NOVENA.- La introducción de un tercer sustituyente sobre la olefina dificulta enormemente la reacción. Así, la reacción de la (*E*)-4,5,6,7,8-penta-*O*-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-*C*-nitro-*D*-galacto-oct-2-enitol (**66**) con óxido de benzonitrilo y con óxido de mesitonitrilo dio muy pobres resultados y sólo en el segundo caso pudieron aislarse los isoxazoles isómeros 3-mesitil-4-metil-5-(penta-*O*-acetil-*D*-galacto-pentitol-1-il)isoxazol (**123**) y 3-mesitil-5-metil-4-(penta-*O*-acetil-*D*-galacto-pentitol-1-il)isoxazol (**123'**) con bajos rendimientos. Este comportamiento se debe, probablemente, a los efectos estéricos del nuevo grupo metilo sobre el C-1 de la olefina, ya que los efectos polares deben estar más favorecidos, dado el carácter electrodonador del grupo metilo.



DECIMA.- La desacetilación de las isoxazolininas **120** y **125** y del isoxazol **121'**, conduce a los aciclo C-nucleósidos (4*R*, 5*R*)-3-mesitil-4-nitro-5-(*D*-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolinina (**138**), (4*R*, 5*R*)-4-acetil-3-mesitil-5-(*D*-galacto-pentitol-1-il)-2-isoxazolinina (**139**) y 3-bromo-4-(*D*-galacto-pentitol-1-il)isoxazol (**150**), respectivamente.

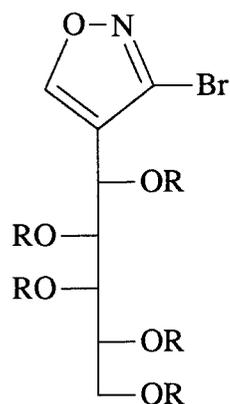


120 $R^1 = \text{NO}_2$, $R^2 = \text{Ac}$

138 $R^1 = \text{NO}_2$, $R^2 = \text{H}$

125 $R^1 = R^2 = \text{Ac}$

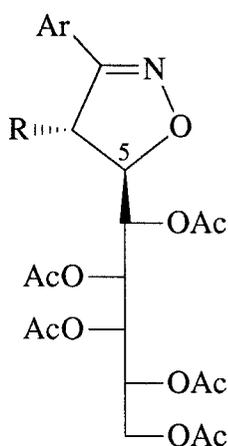
139 $R^1 = \text{Ac}$, $R^2 = \text{H}$



121' $R = \text{Ac}$

150 $R = \text{H}$

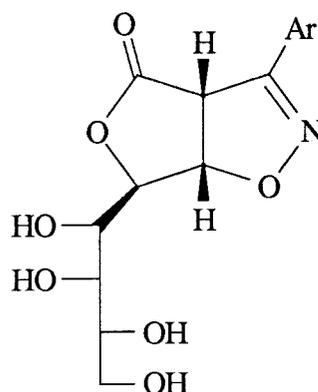
UNDECIMA.- La reacción de desacetilación de las isoxazolininas **128**, **129** y **135**, transcurre con ciclación y epimerización del C-5, obteniéndose en todos los casos las γ -lactonas bicíclicas (3*aR*, 6*S*, 6*aS*)-6-(*D*-lixo-tetritol-1-il)-3-mesitil-4-oxo-tetrahidrofurano[3,4-*d*] Δ^2 -isoxazolina (**140**) y (3*aR*, 6*S*, 6*aS*)-3-fenil-6-(*D*-lixo-tetritol-1-il)-4-oxo-tetrahidrofurano[3,4-*d*] Δ^2 -isoxazolina (**146**).



128 $\text{Ar} = \text{Ph}$, $\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$

129 $\text{Ar} = \text{Mes}$, $\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$

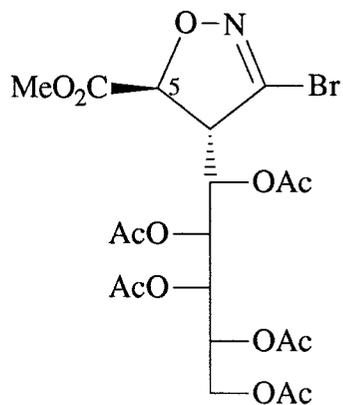
135 $\text{Ar} = \text{Mes}$, $\text{R} = \text{CO}_2\text{Et}$



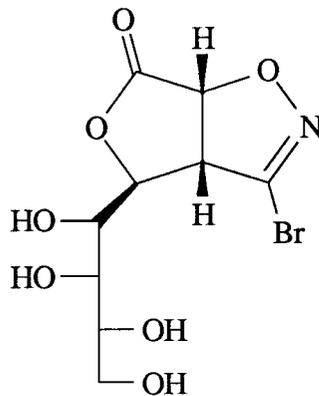
140 $\text{Ar} = \text{Mes}$

146 $\text{Ar} = \text{Ph}$

DUODECIMA.- La desacetilación de la bromoisoxazolina **130'** transcurre, asimismo, con ciclación e isomerización de C-5 para dar (3a*R*, 4*S*, 6a*R*)-3-bromo-4-(*D*-lixo-tetritol-1-il)-6-oxo-tetrahidrofurano[4,3-*d*]Δ²-isoxazolina (**149**).



130'



149

VII. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

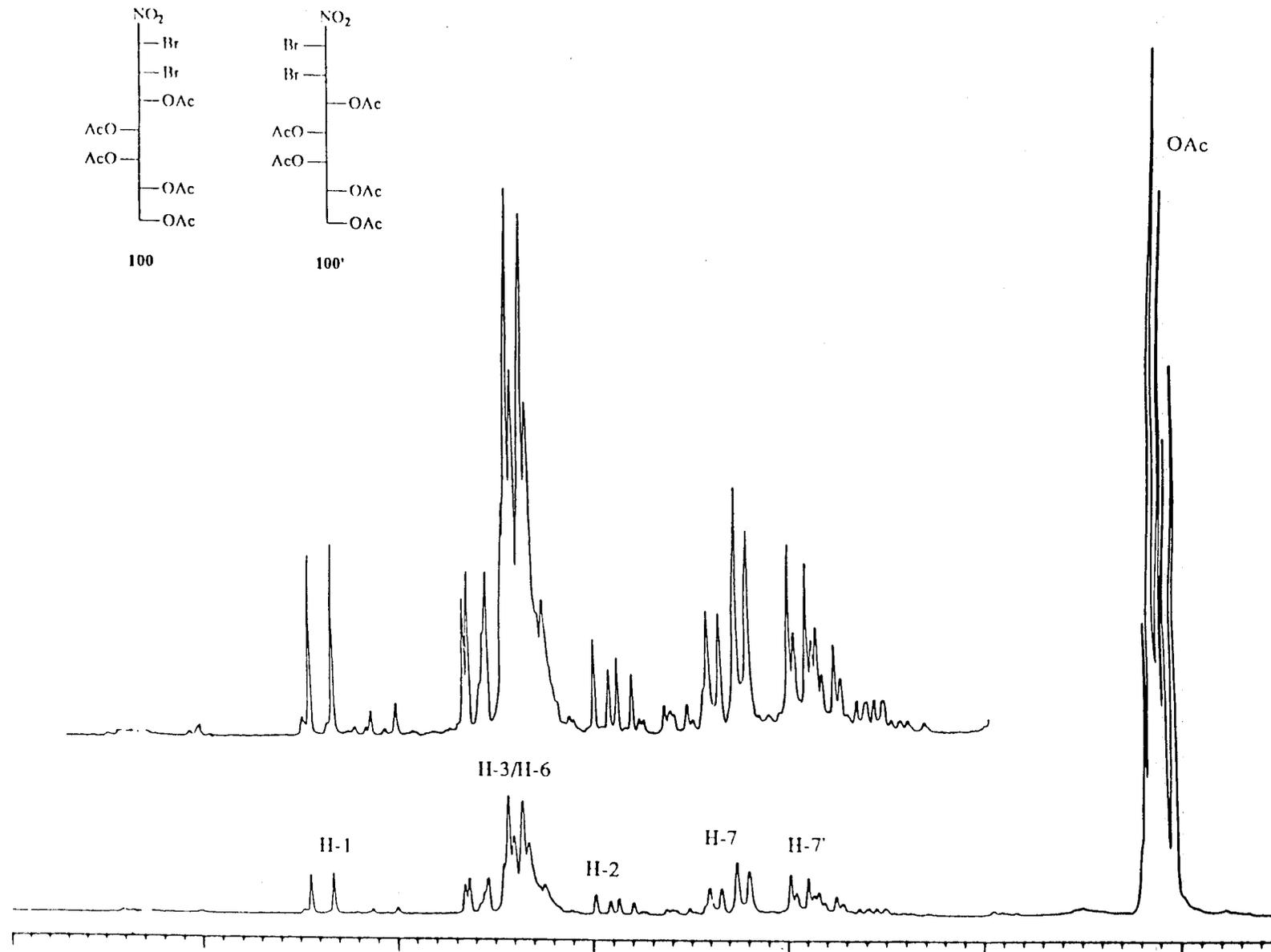
1. M. Bobek, J. Farkas y F. Sorm, *Tetrahedron Lett.*, 4611-4614 (1970).
2. E. M. Acton, K. J. Ryan y L. Goodman, *Chem. Commun.*, 313-314 (1970).
3. R. A. Long, A. F. Lewis, R. K. Robins y L. B. Townsend, *J. Chem. Soc., C*, 2443-2446 (1971).
4. J. Farkas, Z. Flegelová y F. Sorm, *Tetrahedron Lett.*, 2279-2280 (1972).
5. D. G. Martin, D. J. Duchamp y C. G. Chidester, *Tetrahedron Lett.*, 2549-2552 (1973).
6. A. A. Hagedorn, B. J. Miller y J. O. Nagy, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 229-230 (1980).
7. J. E. Baldwin, C. Hoskins y L. Kruse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 795-796 (1976).
8. a) F. P. Doyle, J. C. Hanson, A. A. W. Long, J. H. C. Nayler, y E. R. Stove, *J. Chem. Soc.*, 5838-5845 (1963).
b) J. C. Hanson, A. A. W. Long, J. H. C. Nayler y E. R. Stove, *ibid*, 5976-5983 (1965).
9. Lisac S. A., Patente Hol. 74 13,752 (1976); *Chem. Abstr.*, **86**, 5452j (1977).
10. S. Minami, J. Matsumoto, M. Shimizu y Y. Takase, Patente U.S. 3,631,169 (1971); *Chem. Abstr.*, **76**, 140776b (1972).
11. P. Kulsa y C. S. Rooney, Patente U.S. 3,915,978 (1975); *Chem. Abstr.*, **84**, 59471s (1976).
12. a) J. Matsumoto y S. Minami, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 1806-1808 (1967).
b) M. Giannella, F. Gualtieri y M. Pignini, *Farmaco*, **22**, 333-341 (1967).
c) R. G. Micetich, *J. Med. Chem.*, **12**, 611-616 (1969).
d) Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd. Patente Brit. 1,162,257 (1969); *Chem. Abstr.*, **72**, 12709n (1970).
13. H. Kano, M. Ogata y H. Yukinaga, Patente Al. 2,215,722 (1972); *Chem. Abstr.*, **78**, 29753u (1973).
14. H. P. Albrecht, D. Repke y J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **40**, 2143-2147 (1975).
15. A. J. Blake, R. O. Gould, K. E. McGhie, R. M. Paton, D. Reed, I. H. Sadler y A. A. Young, *Carbohydr. Res.*, **216**, 461-473 (1991).
16. M. Mancera, E. Rodríguez, I. Roffé y J. A. Galbis, *J. Org. Chem.*, **53**, 5648-5651 (1988).
17. M. Mancera, E. Rodríguez, I. Roffé y J. A. Galbis, *Carbohydr. Res.*, **210**, 167-174 (1991).
18. M. Mancera, E. Rodríguez, I. Roffé, J. A. Galbis, C. F. Conde y A. Conde *Carbohydr. Res.*, **210**, 327-332 (1991).

19. R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.*, 357-359 (1961).
20. L. I. Smith, *Chem. Rev.*, **23**, 193-285 (1938).
21. R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2**, 565-598 (1963).
22. R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2**, 633-645 (1963).
23. R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, **41**, 403-419 (1976).
24. a) K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Strozier y J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7287-7301 (1973).
b) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts y L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7301-7315 (1973).
25. a) P. Caramella, R. Wells Gandour, J. A. Hall, C. Gray Deville y K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 385-392 (1976).
b) P. Caramella y K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6397-6399 (1976).
26. R. Hoffmann y R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2046-2048 (1965).
27. A. Padwa, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **15**, 123-180 (1976).
28. R. Huisgen, H. Stangl, H. J. Sturm y H. Wagenhofer, *Angew. Chem.*, **73**, 170 (1961)
29. a) K. von Auwers y E. Cauér, *Liebigs Ann. Chem.*, **470**, 284-312 (1929).
b) K. von Auwers y F. Köning, *Liebigs Ann. Chem.*, **496**, 27-51 (1932).
30. A. Quílico y P. Grünanger, *Gazz. Chim. Ital.*, **82**, 140-154 (1952).
31. K. Bast, M. Christl, R. Huisgen, W. Mack y R. Sustmann, *Chem. Ber.*, **106**, 3258-3274 (1973).
32. G. Bianchi y D. Maggi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1030-1032 (1976).
33. R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich y H. Knupfer, *Tetrahedron*, **17**, 3-29 (1962).
34. M. Christl, R. Huisgen y R. Sustmann, *Chem. Ber.*, **106**, 3275-3290 (1973).
35. R. A. Firestone, *J. Org. Chem.*, **33**, 2285-2290 (1968).
36. R. A. Firestone, *J. Chem. Soc. (A)*, 1570-1575 (1970).
37. R. A. Firestone, *J. Org. Chem.*, **37**, 2181-2191 (1972).
38. R. A. Firestone, *Tetrahedron*, **33**, 3009-3039 (1977).
39. R. A. Firestone, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2209-2212 (1980).
40. R. B. Woodward y T. J. Katz, *Tetrahedron Lett.*, **5**, 19-21 (1959).
41. R. C. Larock, D. R. Leach y S. M. Bjorge, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 715-718 (1982).
42. D. E. James y J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1810-1823 (1976).
43. M. S. Kharasch, R. C. Seyler y F. R. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 882-884 (1938).
44. K. Fukui, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **39**, 498-503 (1966).
45. R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2717-2720 (1971).
46. R. Sustmann y H. Trill, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **11**, 838-840 (1972).
47. J. Bastide, N. El Ghandour y O. Henri-Rousseau, *Tetrahedron Lett.*, 4225-4228 (1972); *Bull. Soc. Chim. France.*, 2290-2293 (1973).

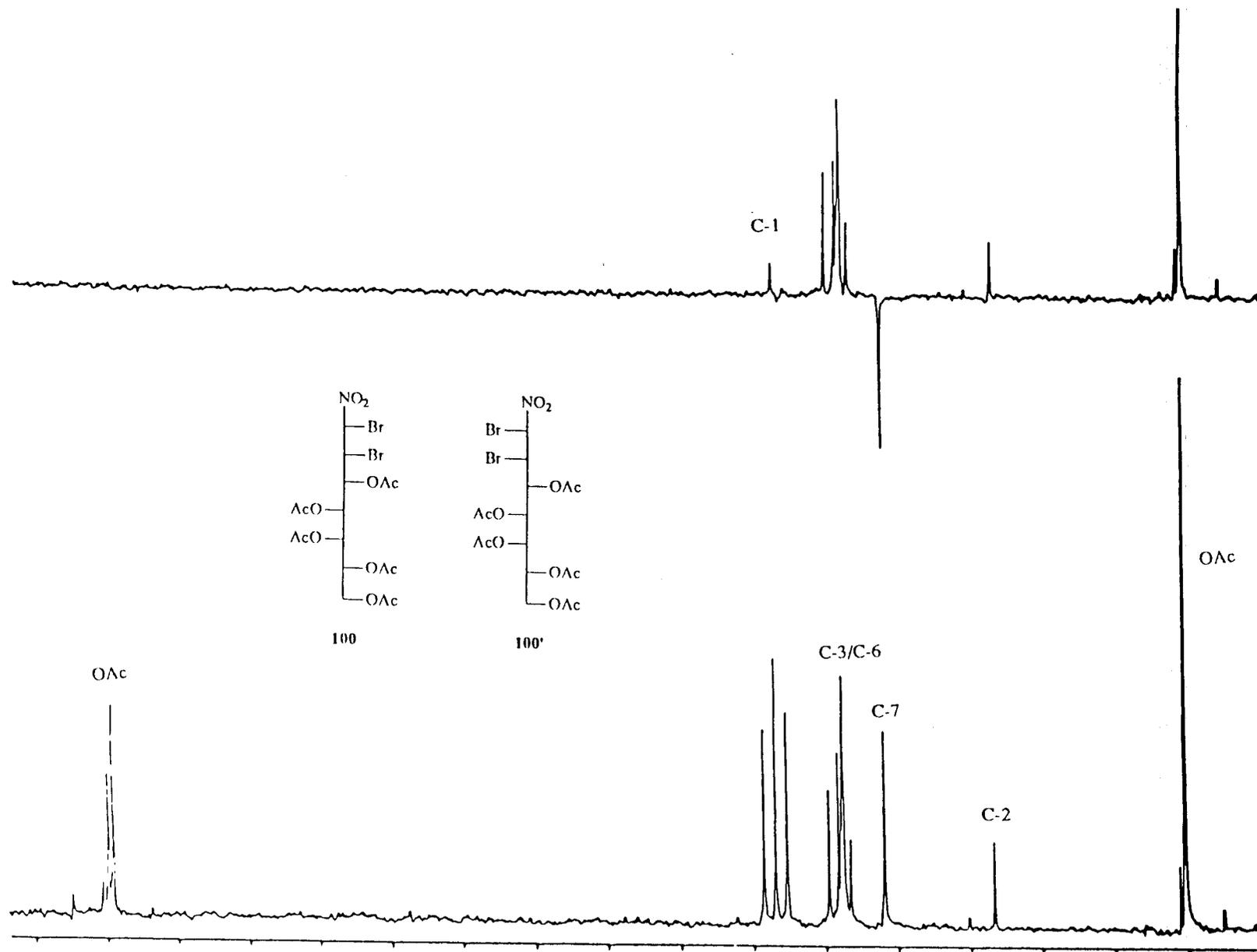
48. J. Bastide y O. Henri-Rousseau, *Bull. Soc. Chim. France.*, 2294-2296 (1973); 1037-1042 (1974).
49. a) K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8953-8955 (1972).
b) 1,3 Dipolar Cycloaddition Chemistry, A. Padwa, vol. 1 p. 135, J. Wiley (1984).
50. M. Christl y R. Huisgen, *Chem. Ber.*, **106**, 3345-3367 (1973).
51. R. Huisgen, R. Sustmann y G. Wallbillich, *Chem. Ber.*, **100**, 1786-1801 (1967).
52. L. Fiséra, J. Geittner, R. Huisgen y H. U. Reissig, *Heterocycles*, **10**, 153-158 (1978).
53. a) G. Leroy y M. Sana, *Tetrahedron*, **31**, 2091-2097 (1975).
b) G. Leroy y M. Sana, *ibid*, **32**, 707-717 (1976).
54. H. H. Baer, F. Lindhart y H. R. Hanna, *Can. J. Chem.*, **56**, 3087-3095 (1978).
55. H. H. Baer e I. Gilron, *Carbohydr. Res.*, **164**, 486-492 (1987).
56. R. Robles, F. García, L. Alvarez y F. J. López Aparicio, *Carbohydr. Res.*, **191**, 209-221 (1989).
57. T. Sato y R. Noyori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 1195-1196 (1980).
58. J. C. Sowden y D. R. Strobach, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 954-955 (1960).
59. J. C. Sowden y D. R. Schaffer, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4662-4664 (1950).
60. T. H. Lowry y K. S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, Second Edition, Harper y Row: New York, 1981; p 520.
61. J.M.J. Tronchet, K. Deen Pallie y F. Barbalat-Rey, *J. Carbohydr. Chem.*, **4**, 29-52 (1985).
62. D. Horton y D. Koh, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2283-2286 (1993).
63. C. F. Conde y A. Conde, *Acta Crystallogr., Sect. C*, **45**, 1563-1565 (1989).
64. R. Casas, T. Parella, V. Branchadell, A. Oliva, R. M. Ortuño y A. Guingant, *Tetrahedron*, **48**, 2659-2680 (1992).
65. D. Horton, T. Machinami, Y. Takagi, C. W. Bergmann y G. C. Christoph, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1164-1166 (1983).
66. C. A. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw y C. Altona, *Tetrahedron*, **36**, 2783-2792 (1980).
67. W. E. Parham y J. L. Bleasdale, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4664-4666 (1951).
68. M. Blanc-Muesser, J. Defaye y D. Horton, *Carbohydr. Res.*, **87**, 71-86 (1980).
69. A. Quílico, G. Stagno d'Alcontres y P. Grünanger, *Gazz. Chim. Ital.*, **80**, 479-495 (1950).
70. P. Beltrame, A. Dondoni, G. Barbaro, G. Gelli, A. Loi y S. Steffé, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 607-612 (1978).
71. K. Bast, M. Christl, R. Huisgen y W. Mack, *Chem. Ber.*, **106**, 3312-3344 (1973).
72. K. Bast, M. Christl, R. Huisgen, W. Mack y R. Sustmann, *Chem. Ber.*, **106**, 3258-3274 (1973).
73. D. Horton, T. Machinami y Y. Takagi, *Carbohydr. Res.*, **121**, 135-161 (1983).

74. N. K. Kochetkov y B. A. Dimitriev, *Tetrahedron*, **21**, 803-815 (1965).
75. E. Prestch, T. Clerc, J. Seibl y W. Simon, *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*: F. L. Boschke, W. Fresenius, J. F. K. Huber, E. Pungor, G. A. Rechnitz, W. Simon y Th. S. West (Eds); Springer-Verlag, p. I140 (1983).
76. J. Fernández-Bolaños, J. A. Galbis Pérez y F. Zamora Mata, *An. Quím.*, **81C**, 205-207 (1985)
77. H. Fritz, C. Morel y O. Wacker, *Helv. Chim. Acta*, **51**, 569-576 (1968).
78. J. C. Jochims, A. Seeliger y G. Taigel, *Chem. Ber.*, **100**, 845-854 (1967)
79. F. García González, J. A. Galbis Pérez, J. I. Fernández García-Hierro y J. Fernández Bolaños, *An. Quím.*, **75**, 1002-1004 (1979).
80. R. M. Davidson, E. White, S. A. Margolis y B. Coxon, *Carbohydr. Res.*, **116**, 239-254 (1983).
81. J. A. Galbis Pérez, J. C. Palacios Albarran, J. L. Jiménez Requejo, M. Avalos González y J. M. Fernández-Bolaños, *Carbohydr. Res.*, **129**, 131-142 (1984).
82. J. A. Galbis Pérez, J. C. Palacios Albarran, J. L. Jiménez Requejo, M. Avalos González y J. M. Fernández-Bolaños, *Carbohydr. Res.*, **131**, 71-82 (1984).
83. M. Avalos González, J. L. Jiménez Requejo, J. C. Palacios Albarran, M. D. Ramos Montero y J. A. Galbis Pérez, *Carbohydr. Res.*, **161**, 49-64 (1987).
84. H. Gnichtel, L. Autenrieth-Ansorge, J. Dachmann, P. Luger y A. Duda, *J. Carbohydr. Chem.*, **6(4)**, 673-683 (1987).
85. R. Metelli y G. F. Bettinetti, *Synthesis*, 365-367 (1970).
86. N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8127-8134 (1977).
87. D. M. Schnur, Y. H. Yuh y D. R. Dalton, *J. Org. Chem.*, **54**, 3779-3785 (1989).
88. B. L. Podlogar y D. J. Raber, *J. Org. Chem.*, **54**, 5032-5035 (1989).
89. A. Werner y H. Buss, *Chem. Ber.*, **27**, 2193 (1894).
90. C. Grundmann y J. M. Dean, *J. Org. Chem.*, **30**, 2809-2812 (1965).
91. D. M. Vyas, Y. Chiang y T. W. Doyle, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 487-490 (1984).
92. M. L. Wolfrom, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 2462-2473 (1930).

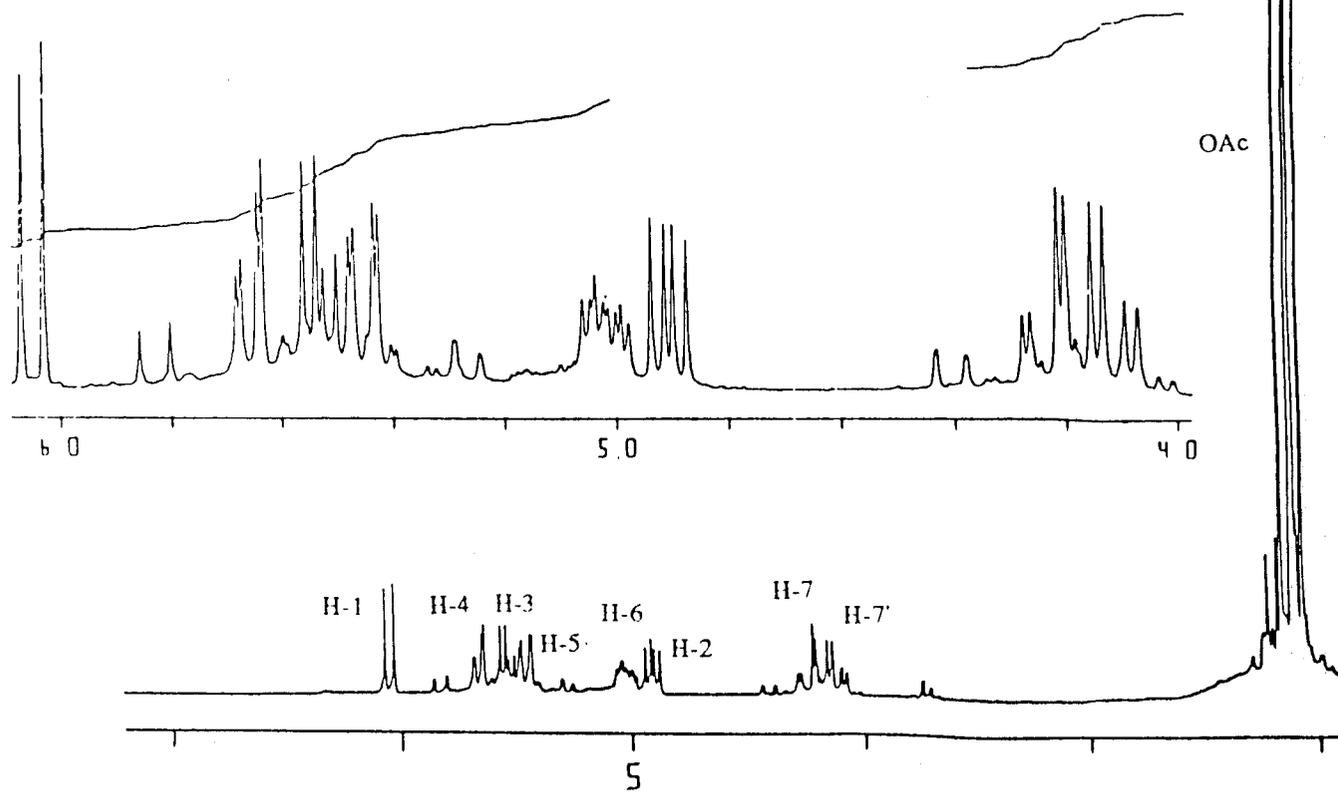
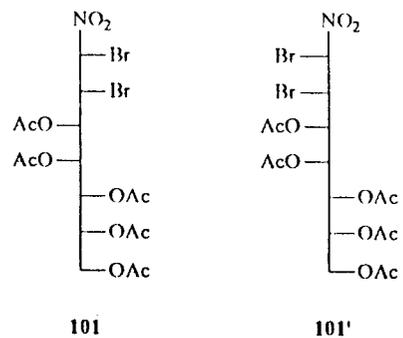
ESPECTROS DE RMN



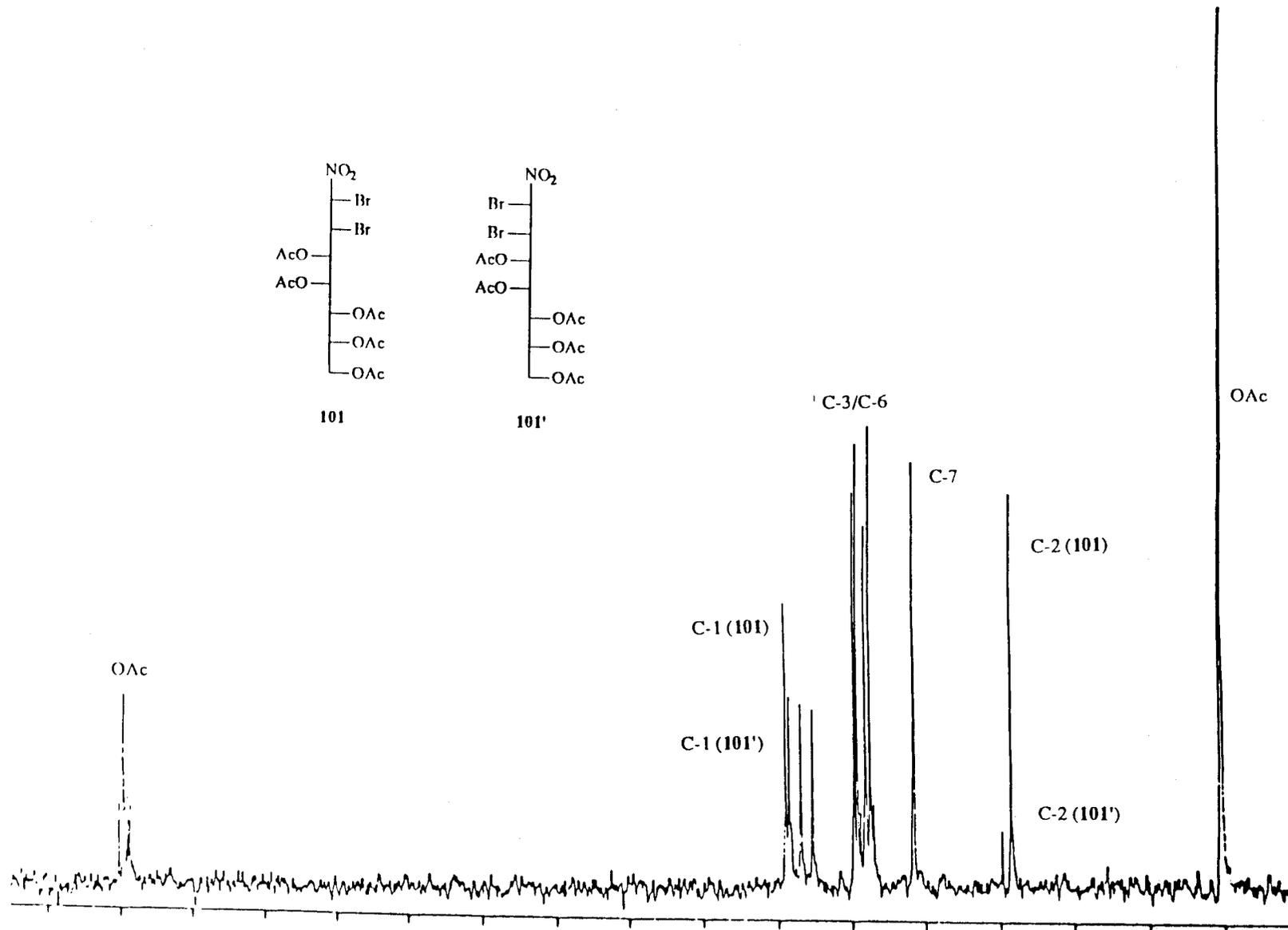
Espectro de ¹H-RMN de los compuestos 100 y 100' registrado en CDCl₃ a 80 MHz.



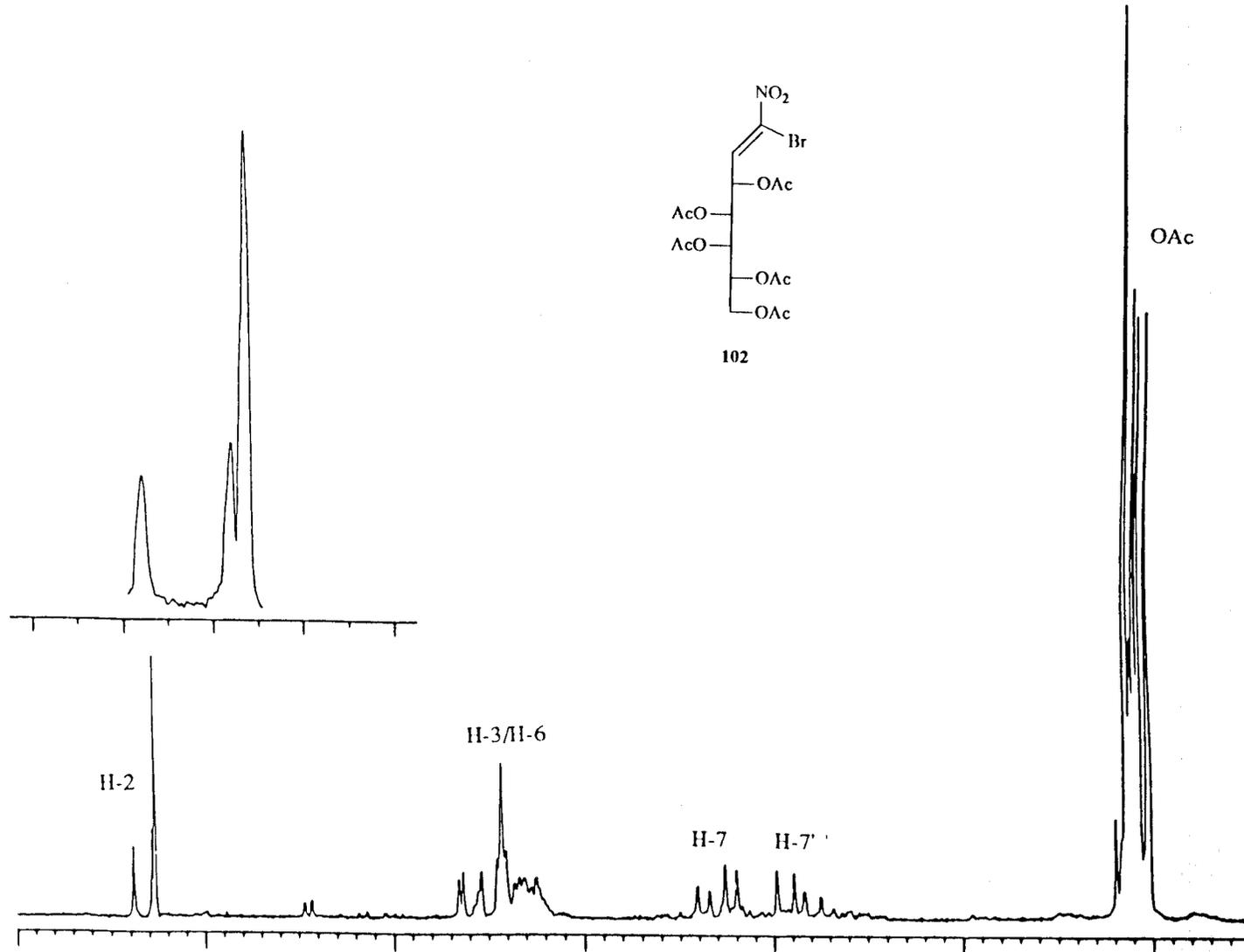
Espectro de ¹³C-RMN de los compuestos 100 y 100' registrado en CDCl₃ a 20.15 MHz.



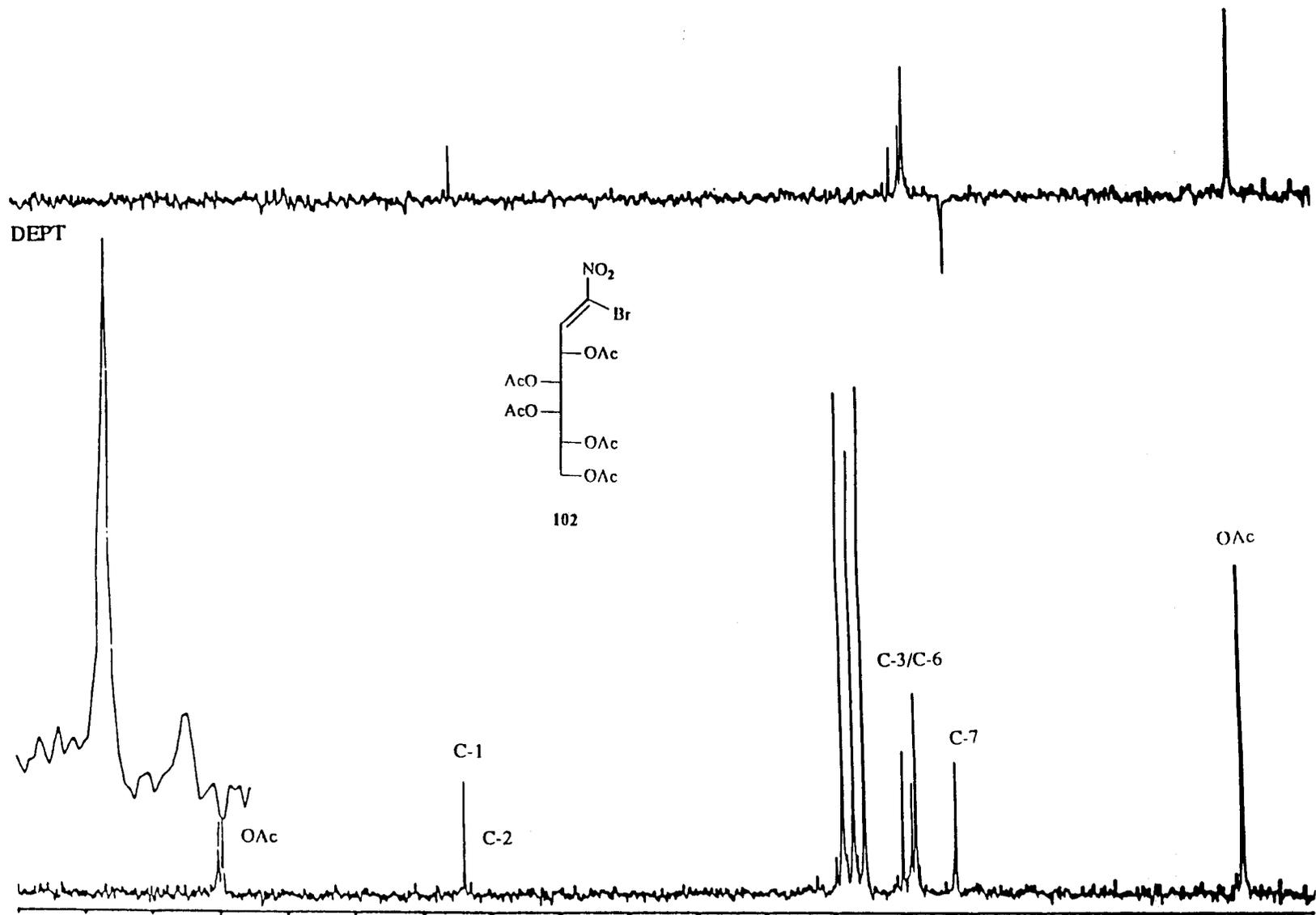
Espectro de ¹H-RMN de los compuestos 101 y 101' registrado en CDCl₃ a 200 MHz.



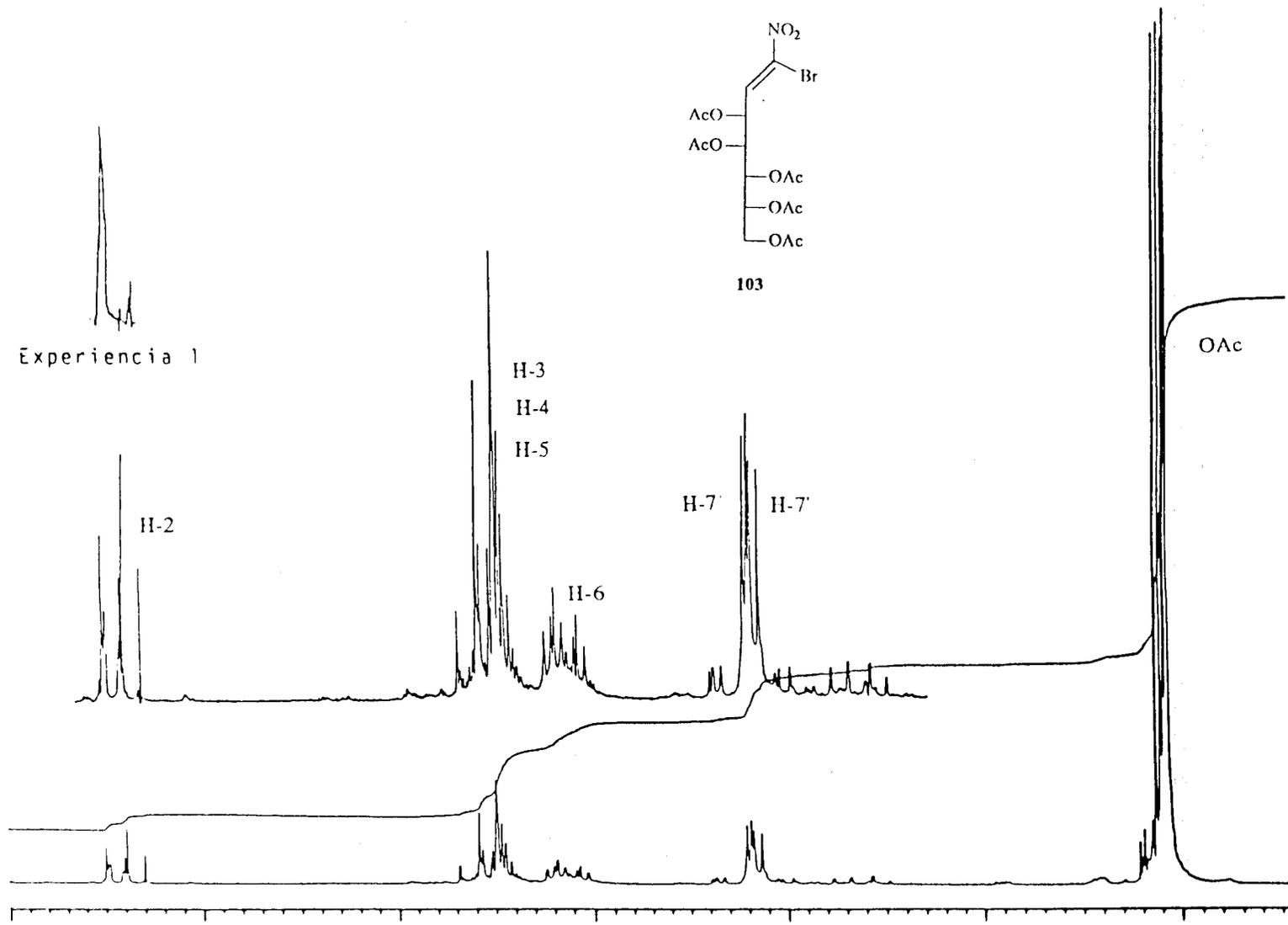
Espectro de ^{13}C -RMN de los compuestos **101** y **101'** registrado en CDCl_3 a 20.15 MHz.



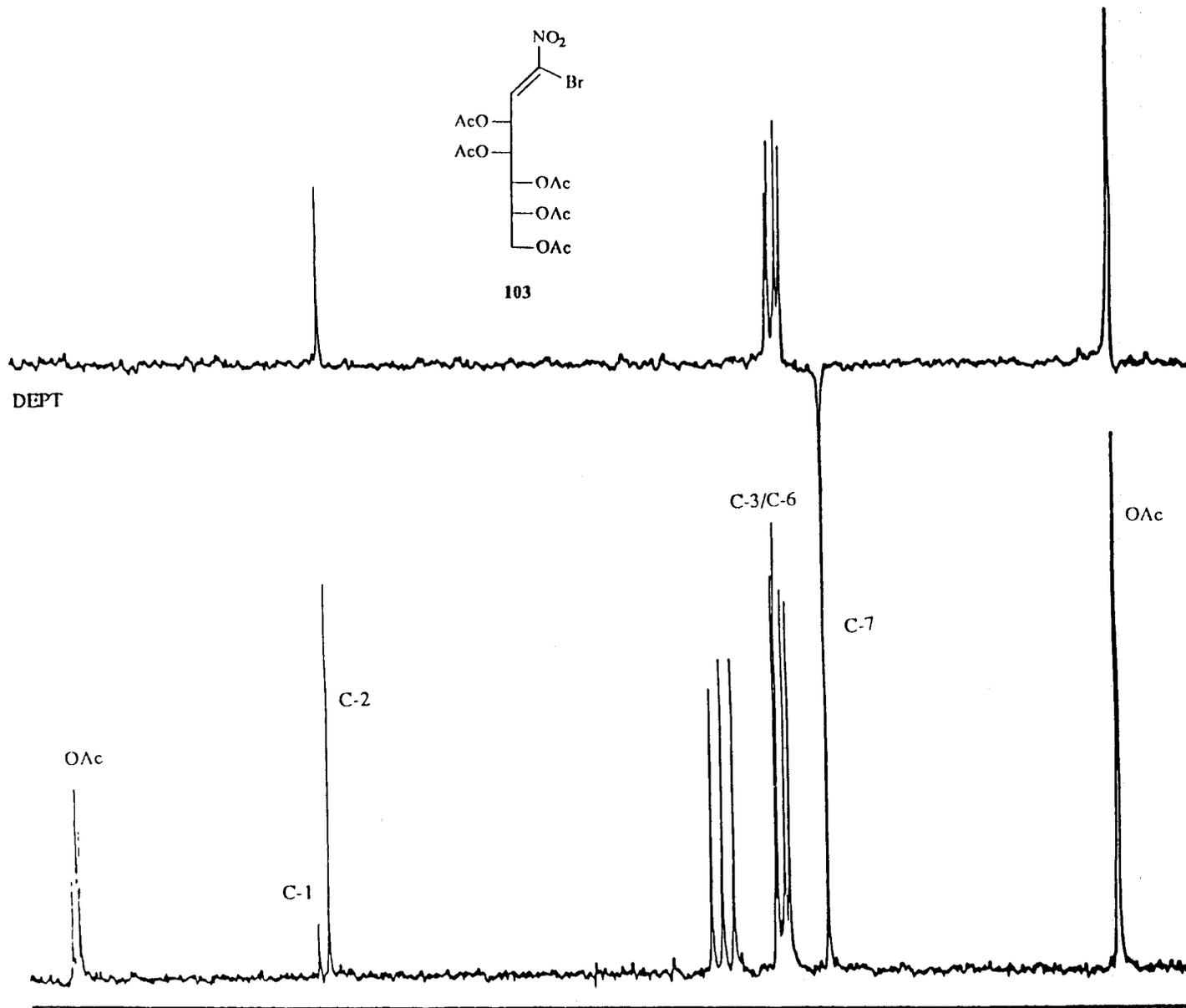
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **102** registrado en CDCl_3 a 80 MHz.



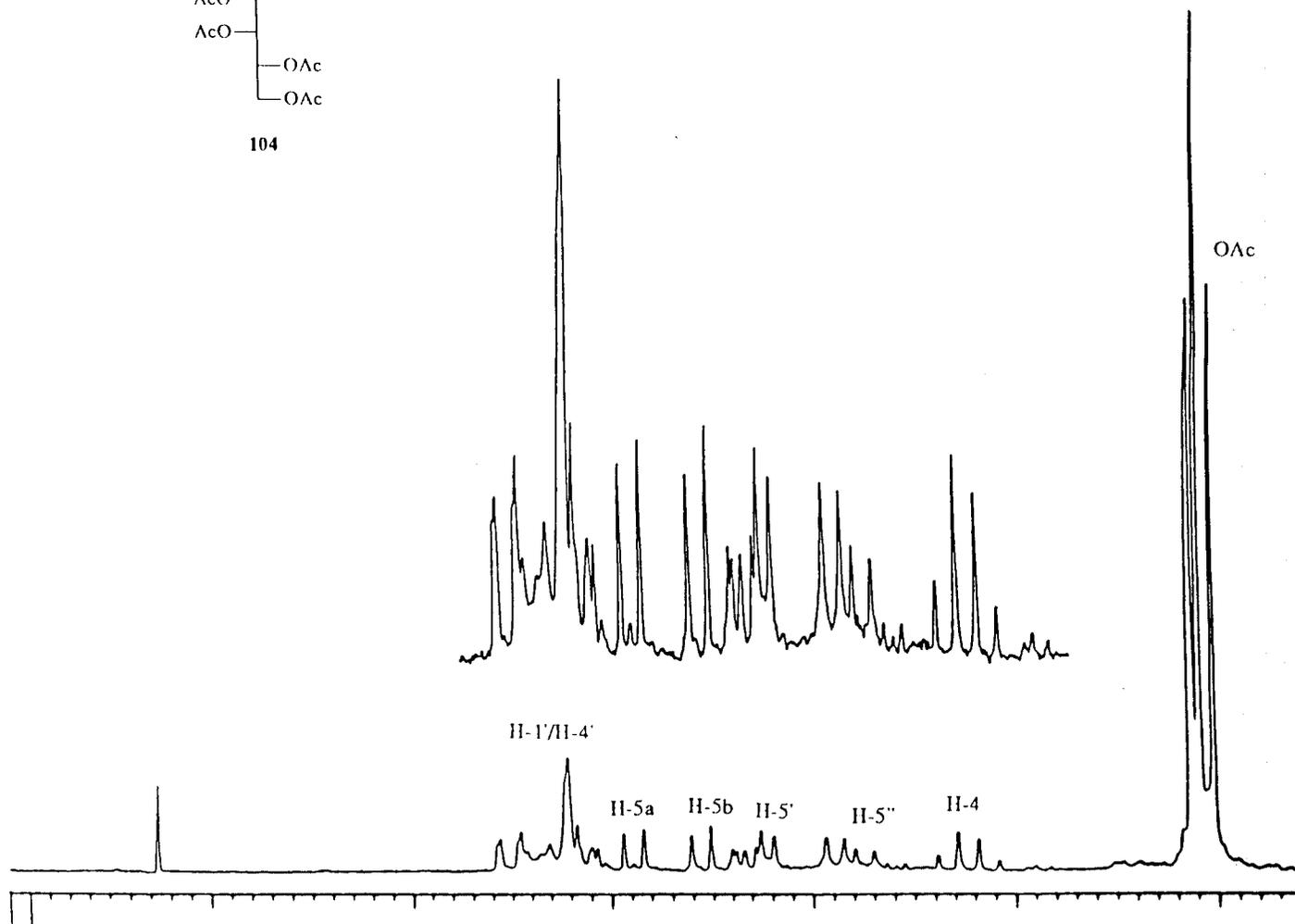
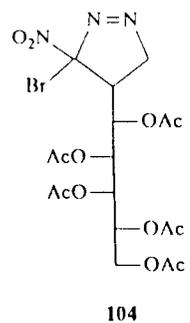
Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **102** registrado en CDCl₃ a 20.15 MHz.



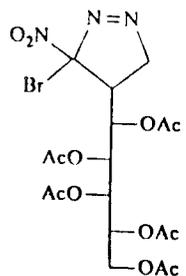
Espectro de ¹H-RMN del compuesto **103** registrado en CDCl₃ a 80 MHz.
 Experiencia 1 : Desacoplamiento spin-spin, irradiación sobre H-3.



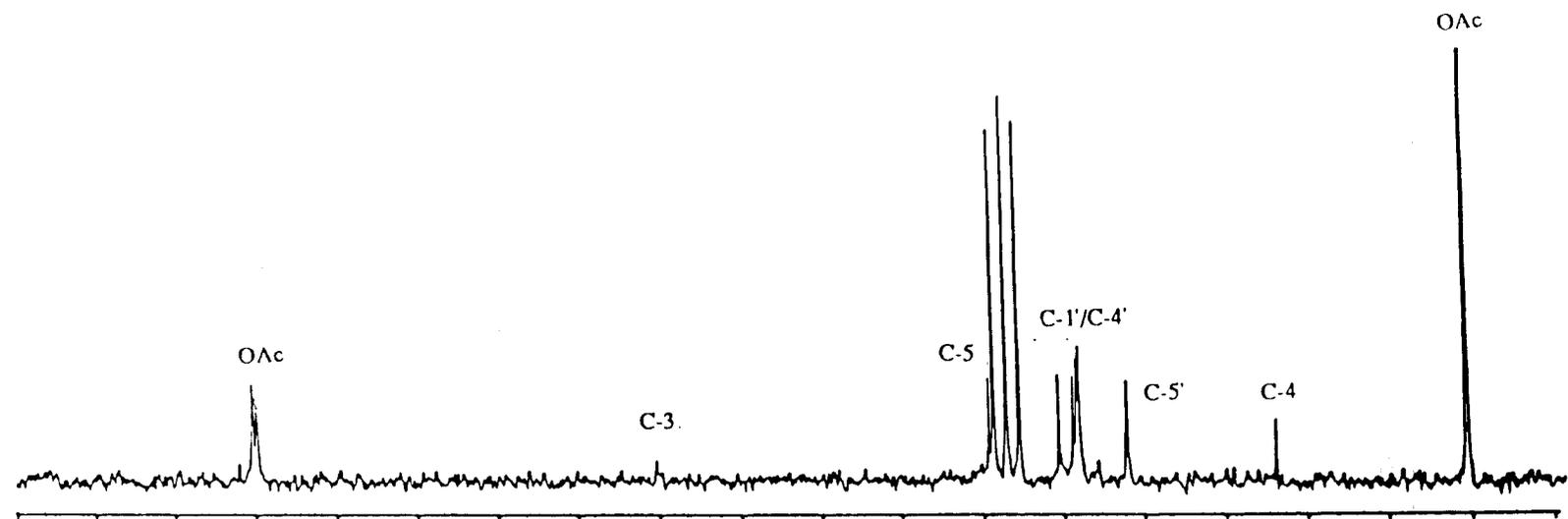
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **103** registrado en CDCl_3 a 20.15 MHz.



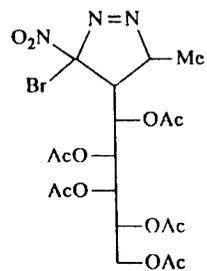
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **104** registrado en CDCl_3 a 80 MHz.



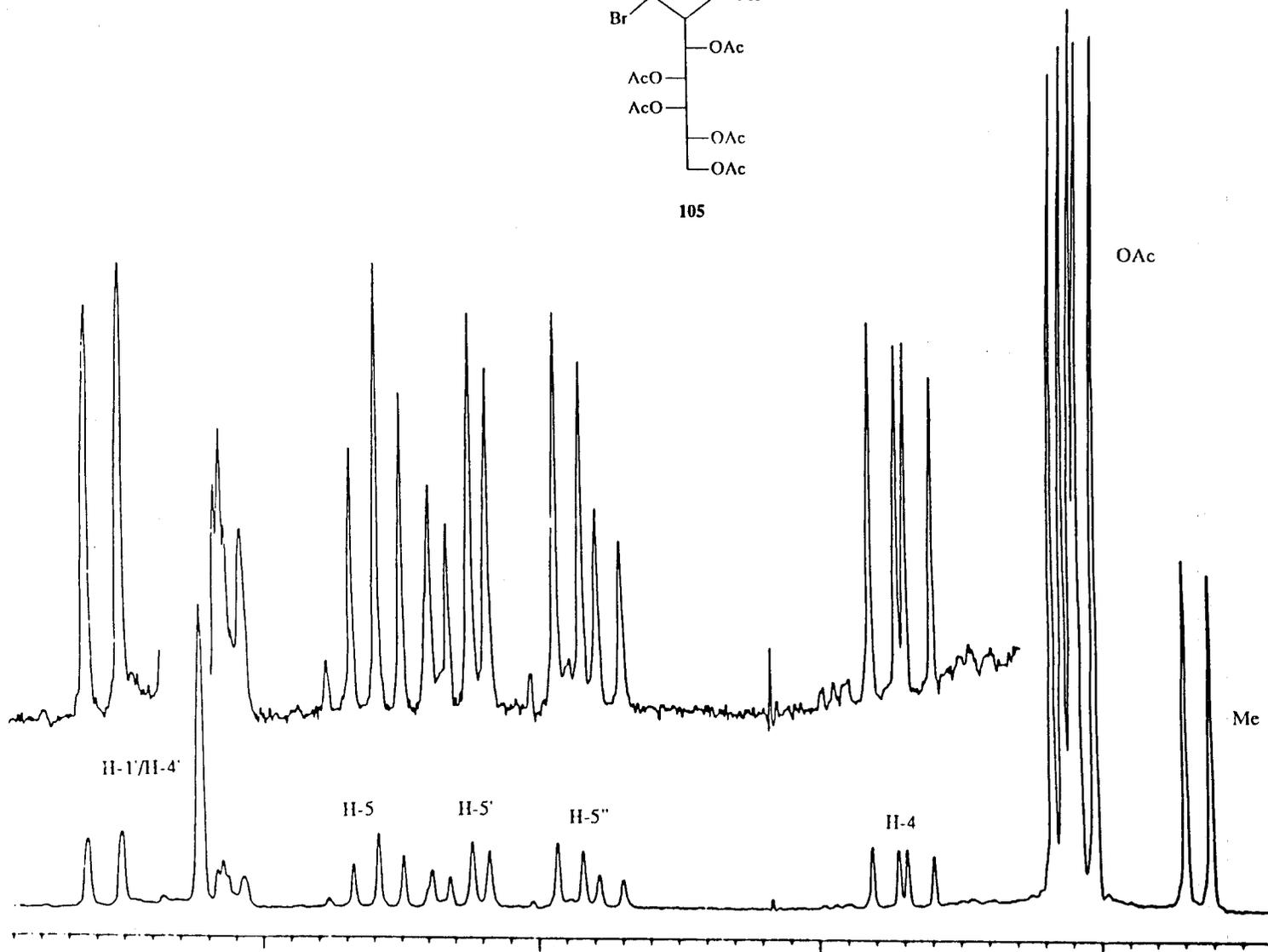
104



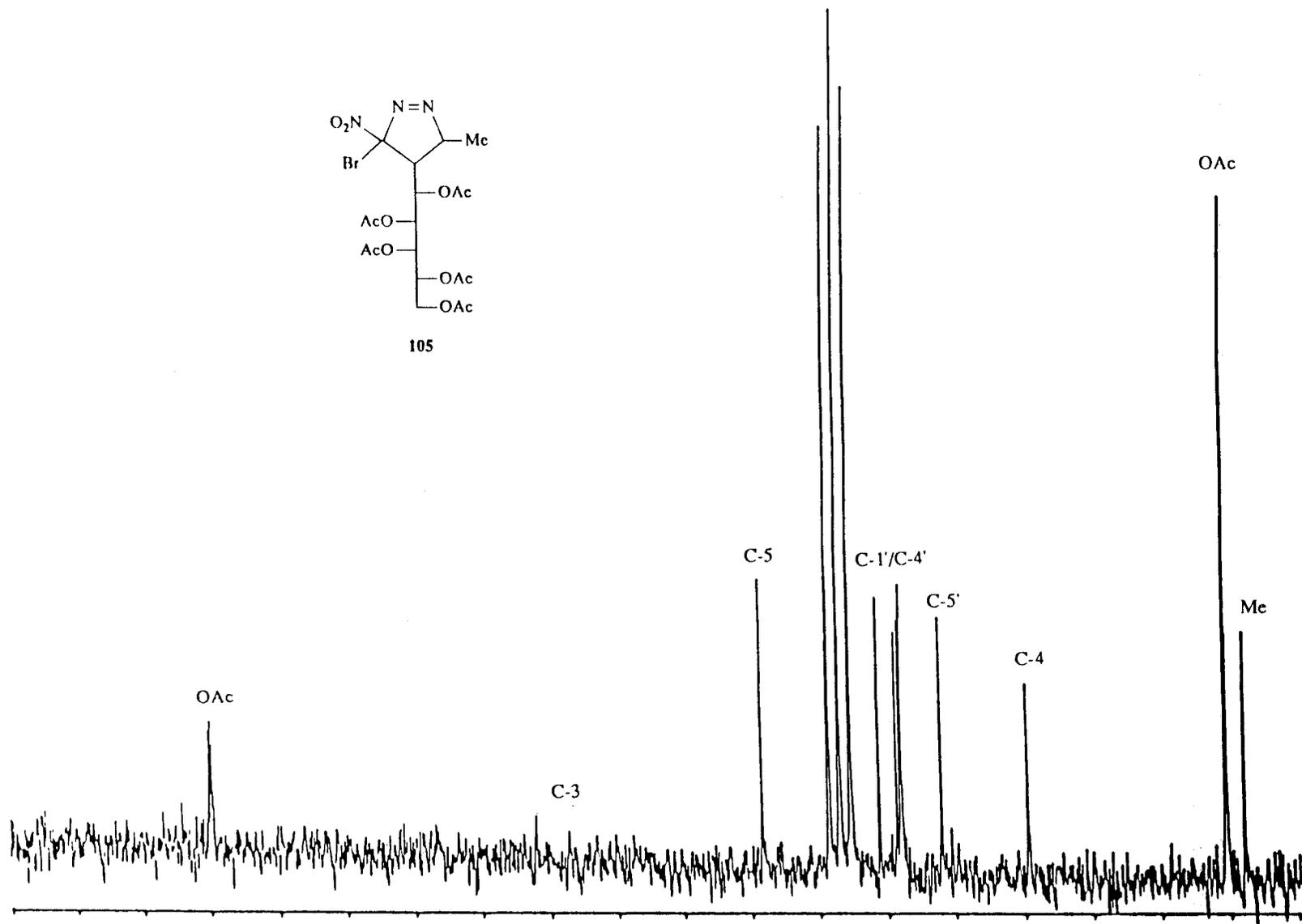
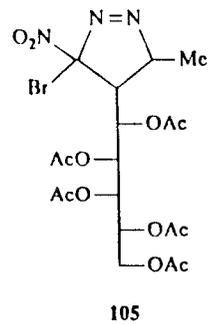
Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **104** registrado en CDCl₃ a 20.15 MHz.



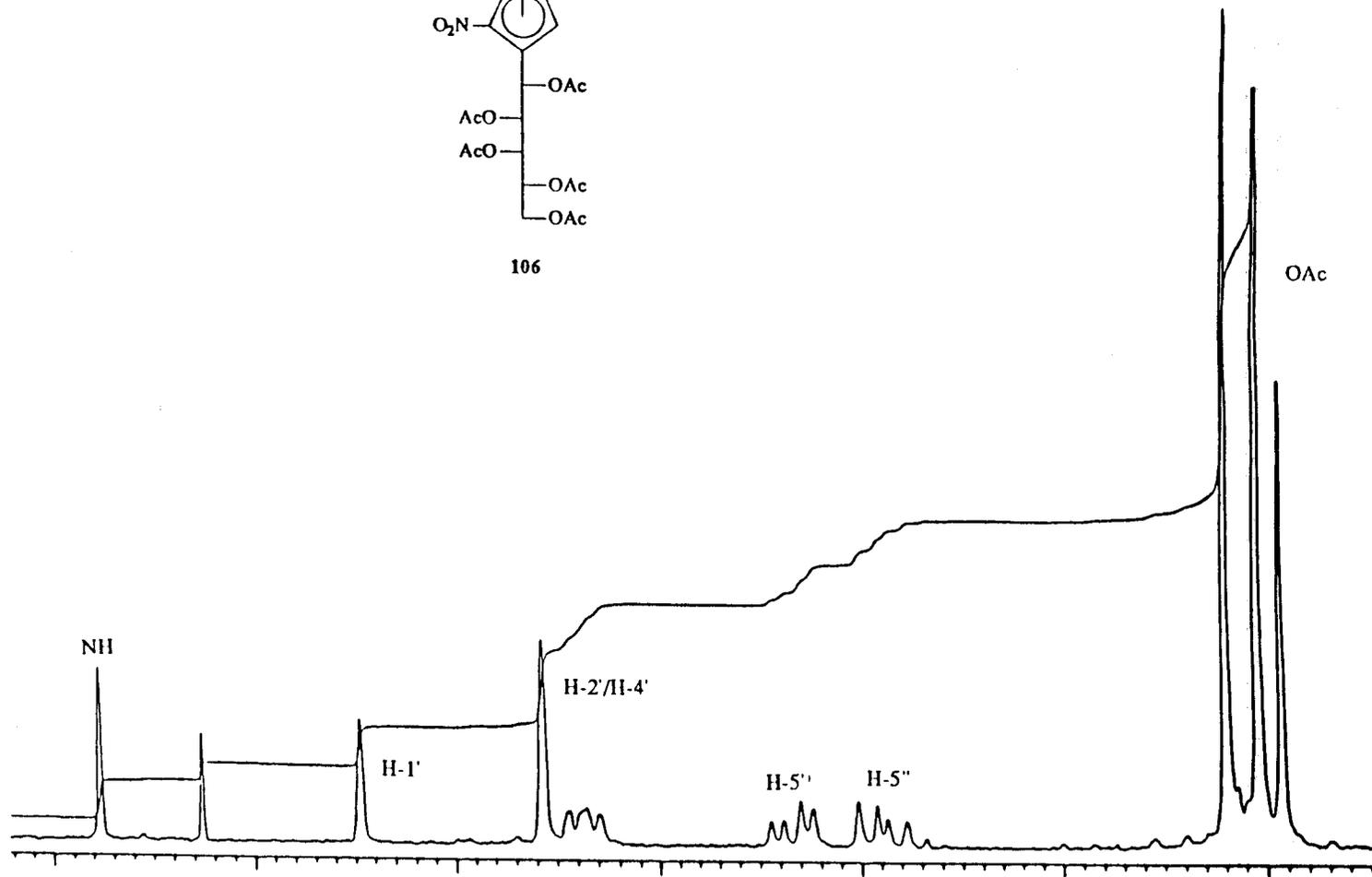
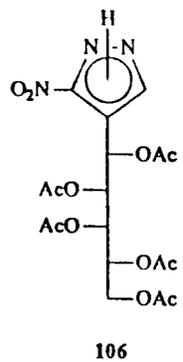
105



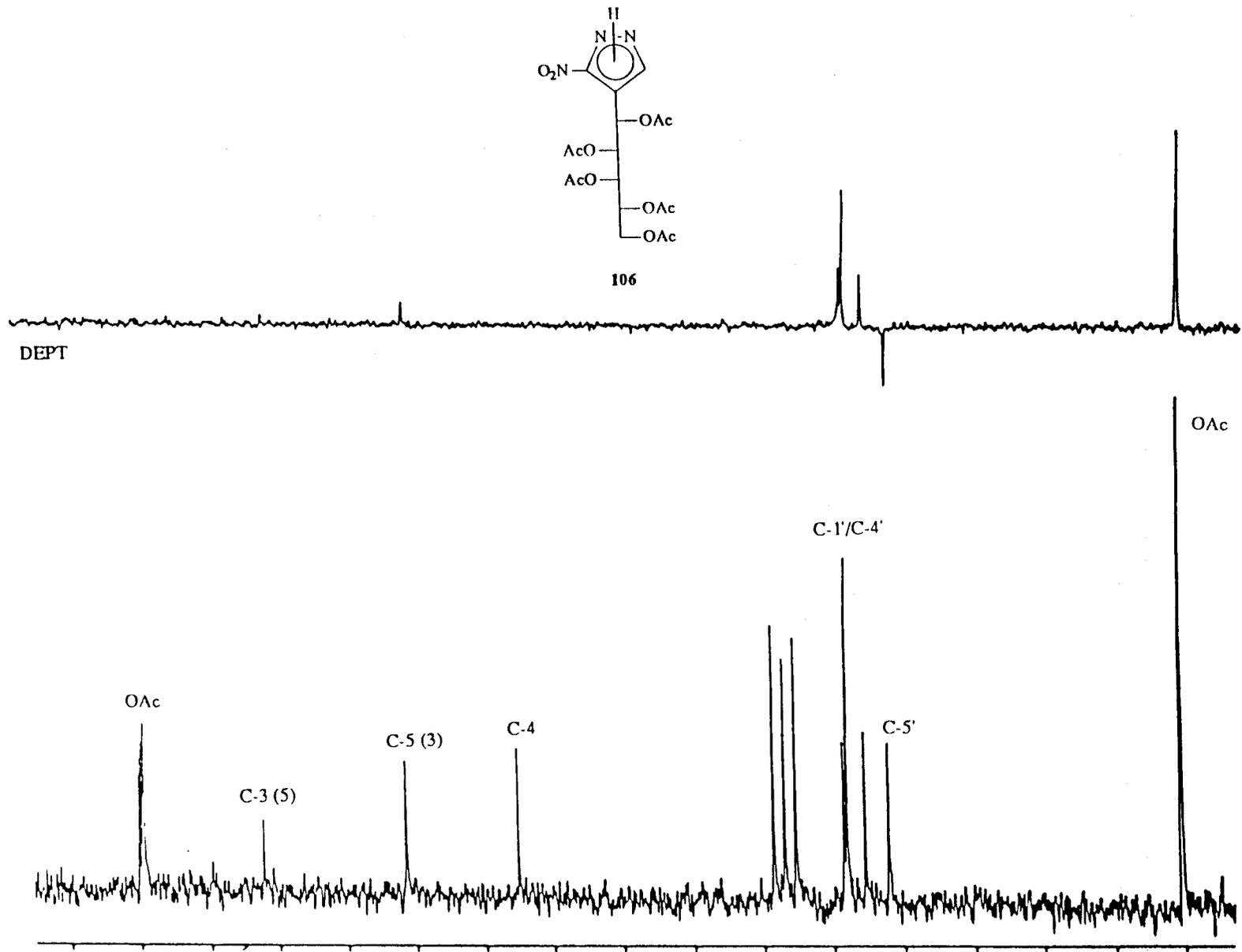
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto 105 registrado en CDCl_3 a 80 MHz.



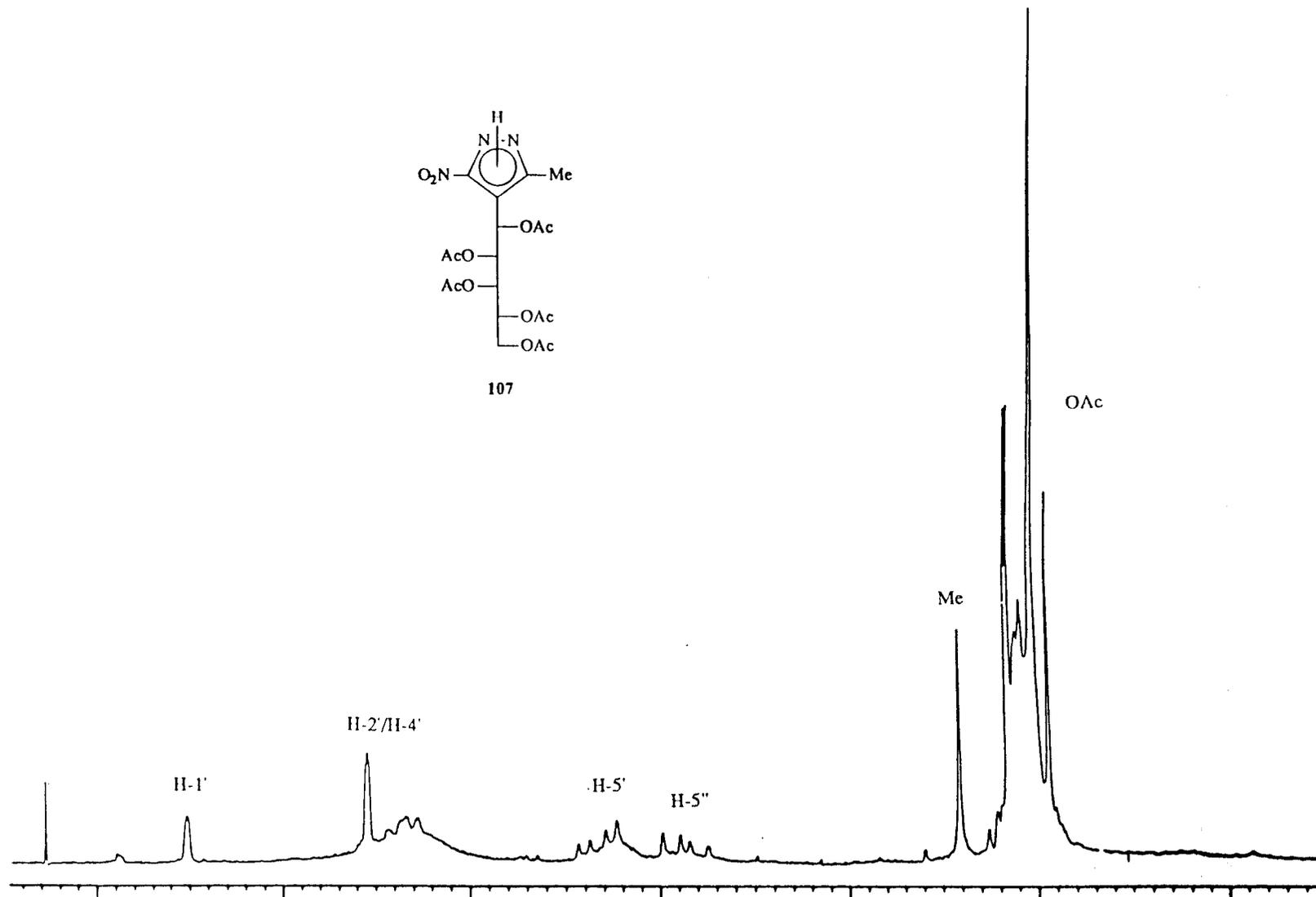
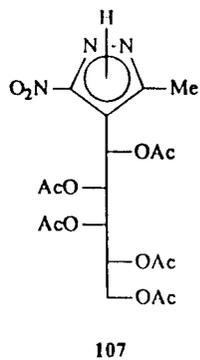
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 105 registrado en CDCl_3 a 20.15 MHz.



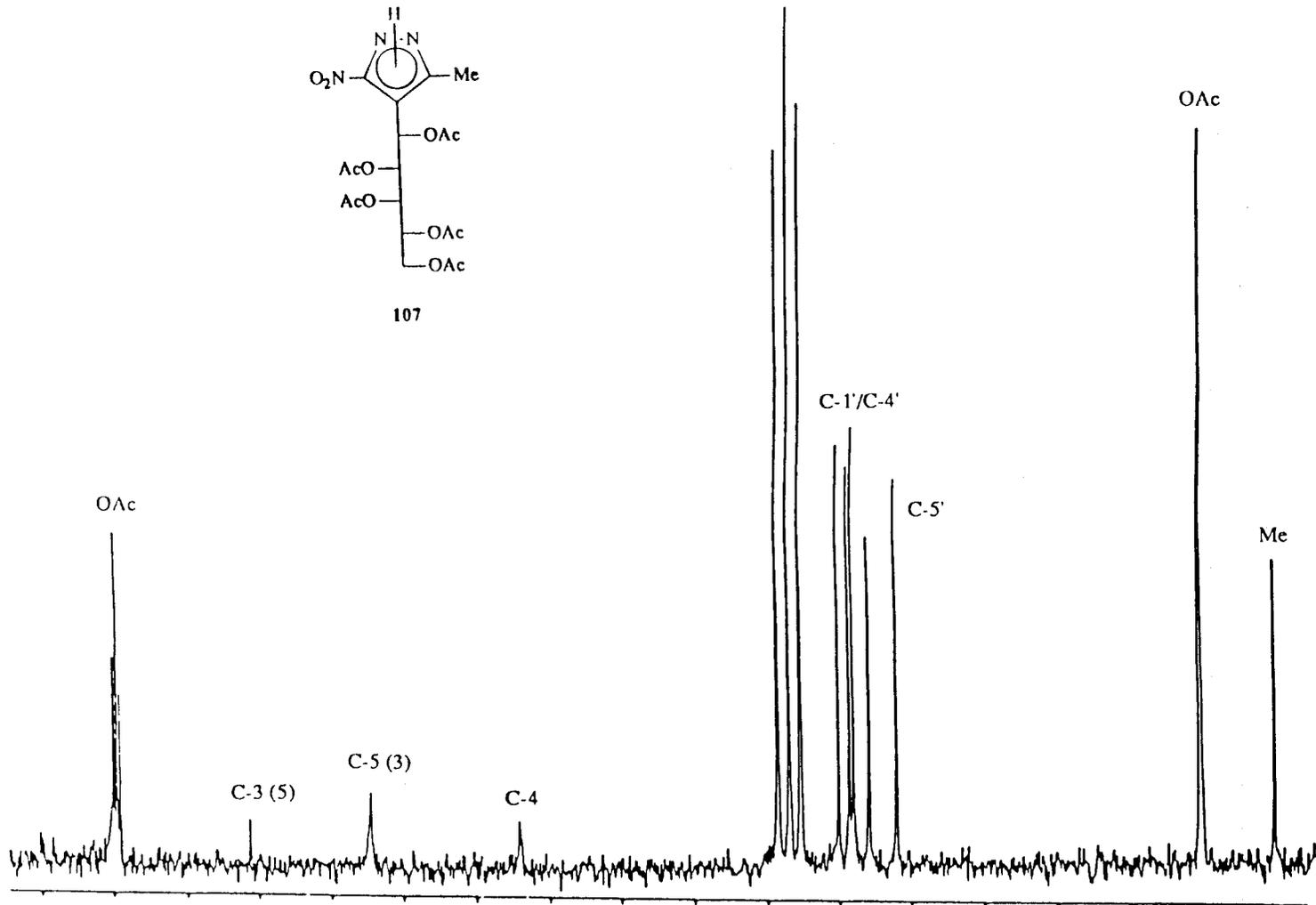
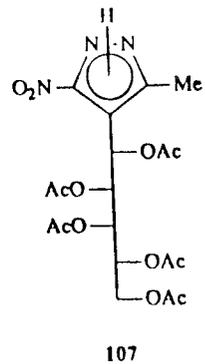
Espectro de ^1H -RMN del compuesto 106 registrado en CDCl_3 a 80 MHz.



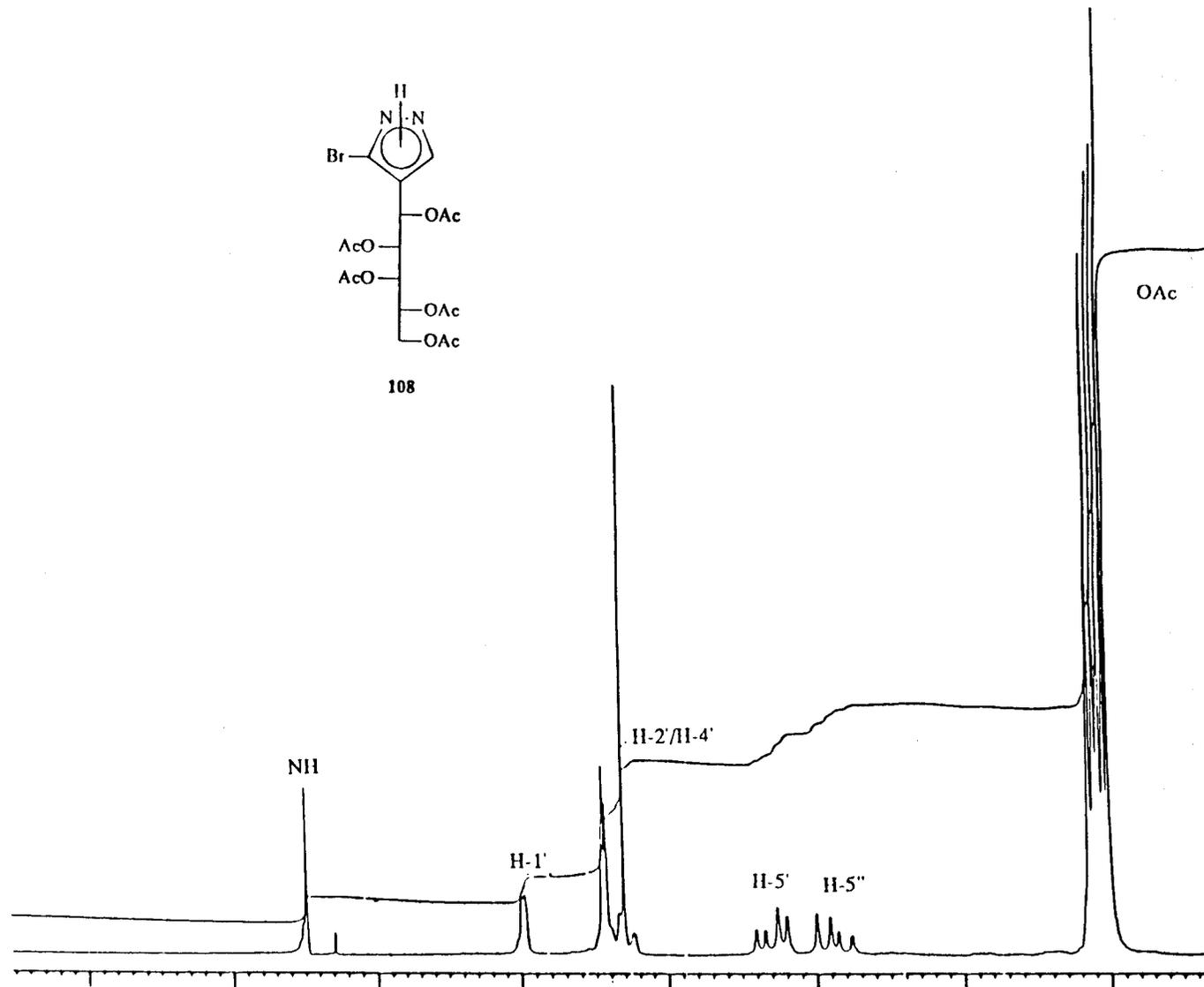
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **106** registrado en CDCl_3 a 20.15 MHz.



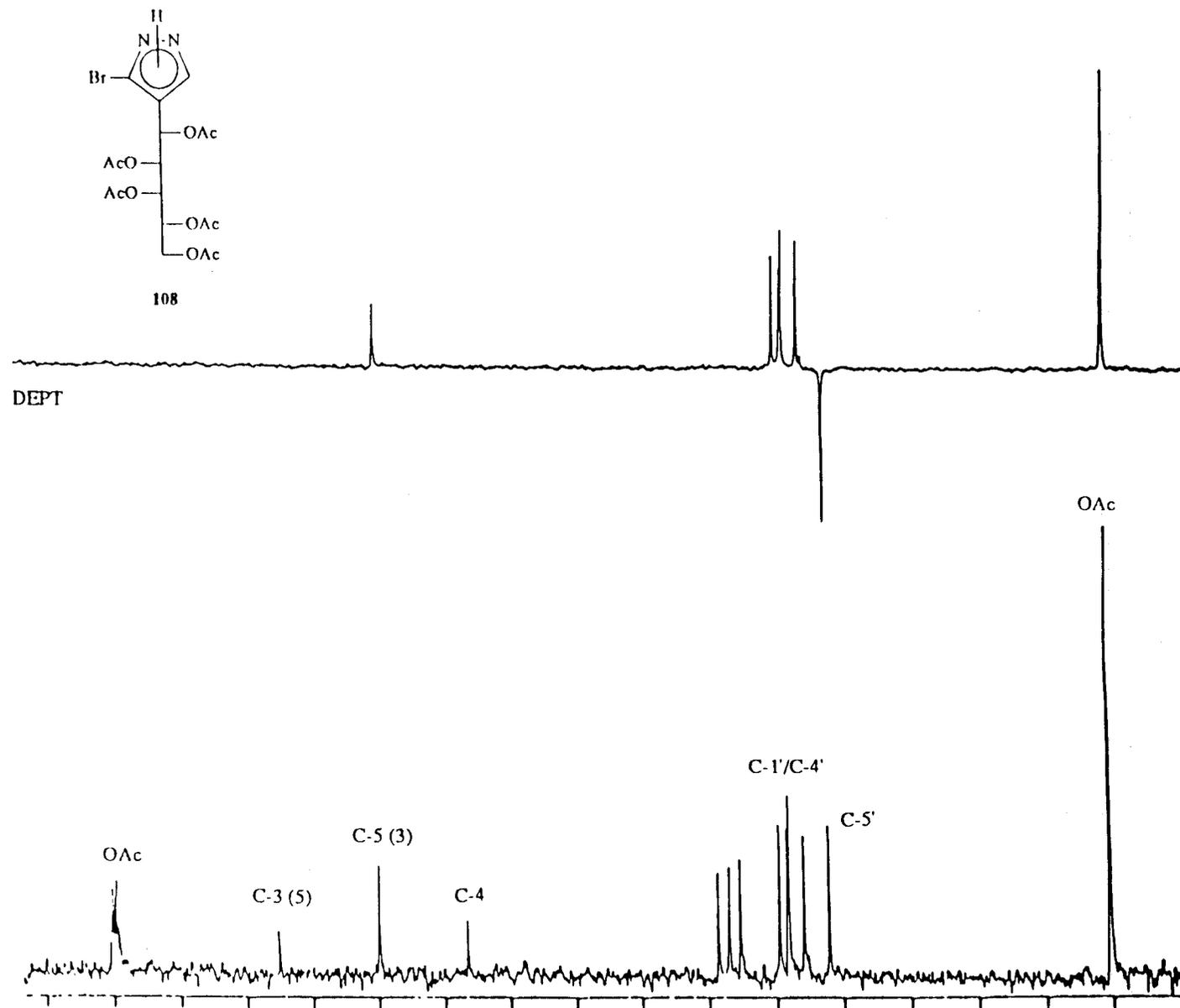
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 107 registrado en CDCl₃ a 80 MHz.



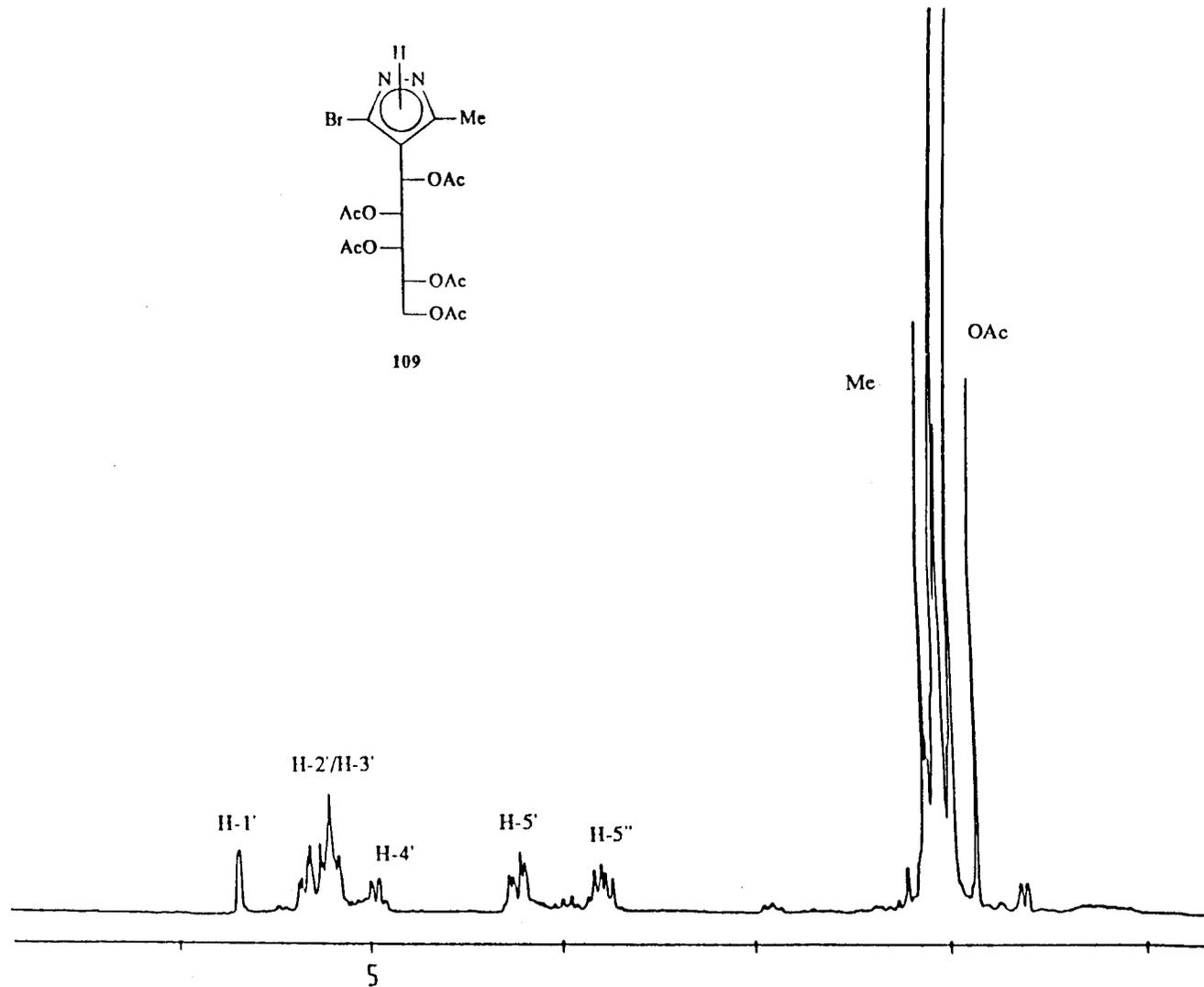
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **107** registrado en CDCl_3 a 20.15 MHz.



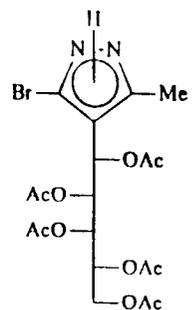
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 108 registrado en CDCl₃ a 80 MHz.



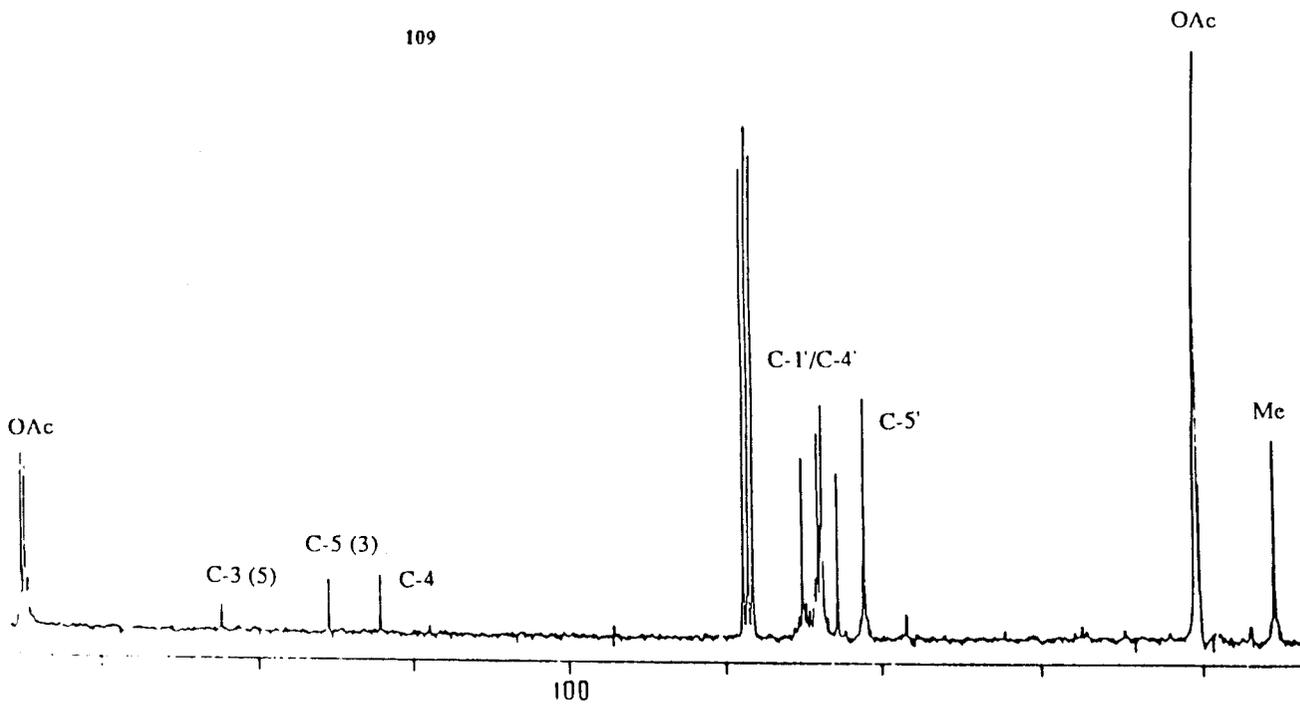
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 108 registrado en CDCl_3 a 20.15 MHz.



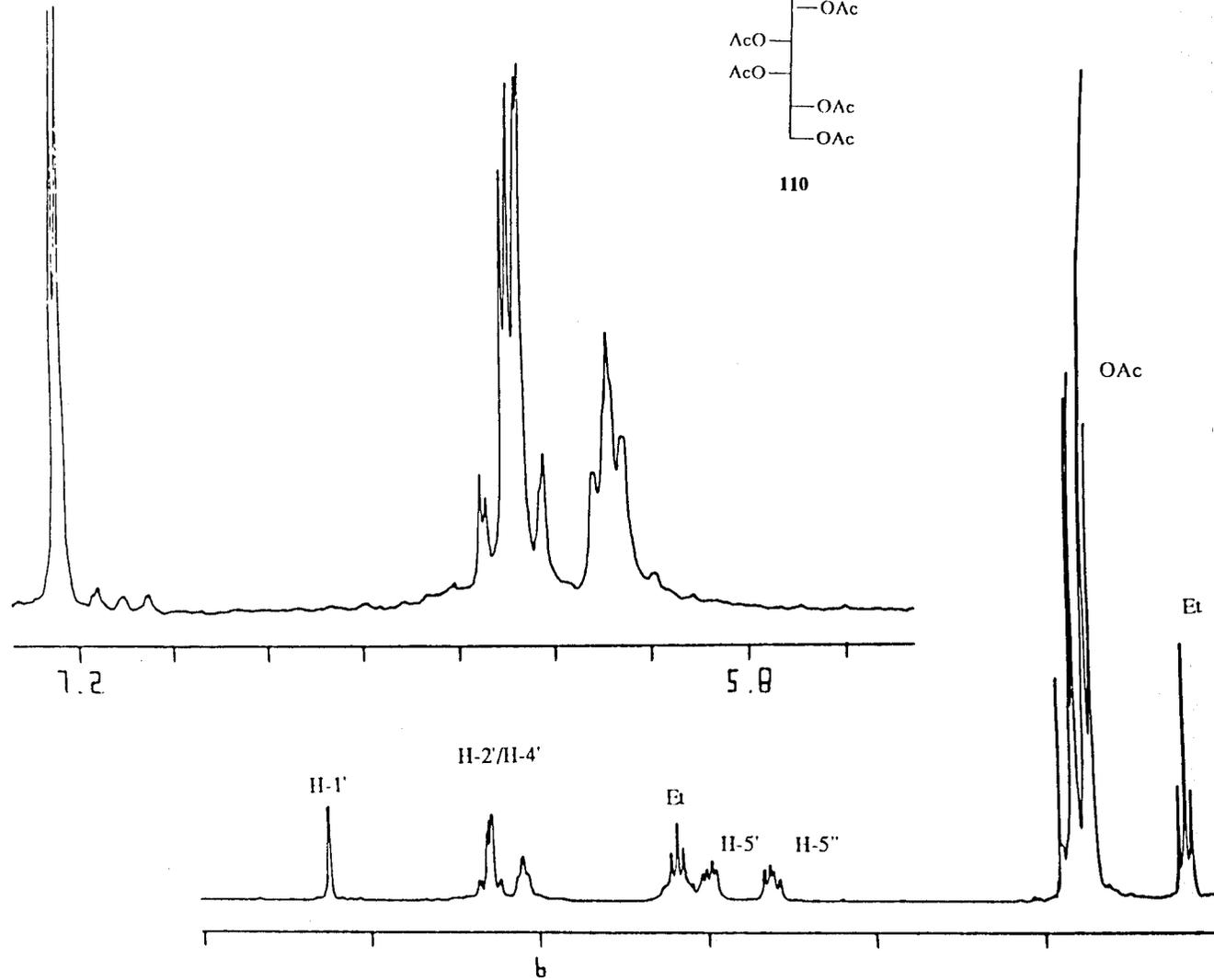
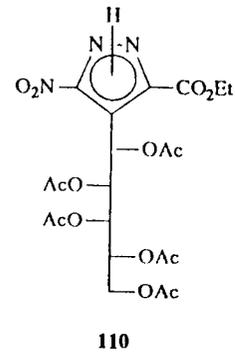
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 109 registrado en CDCl₃ a 200 MHz.



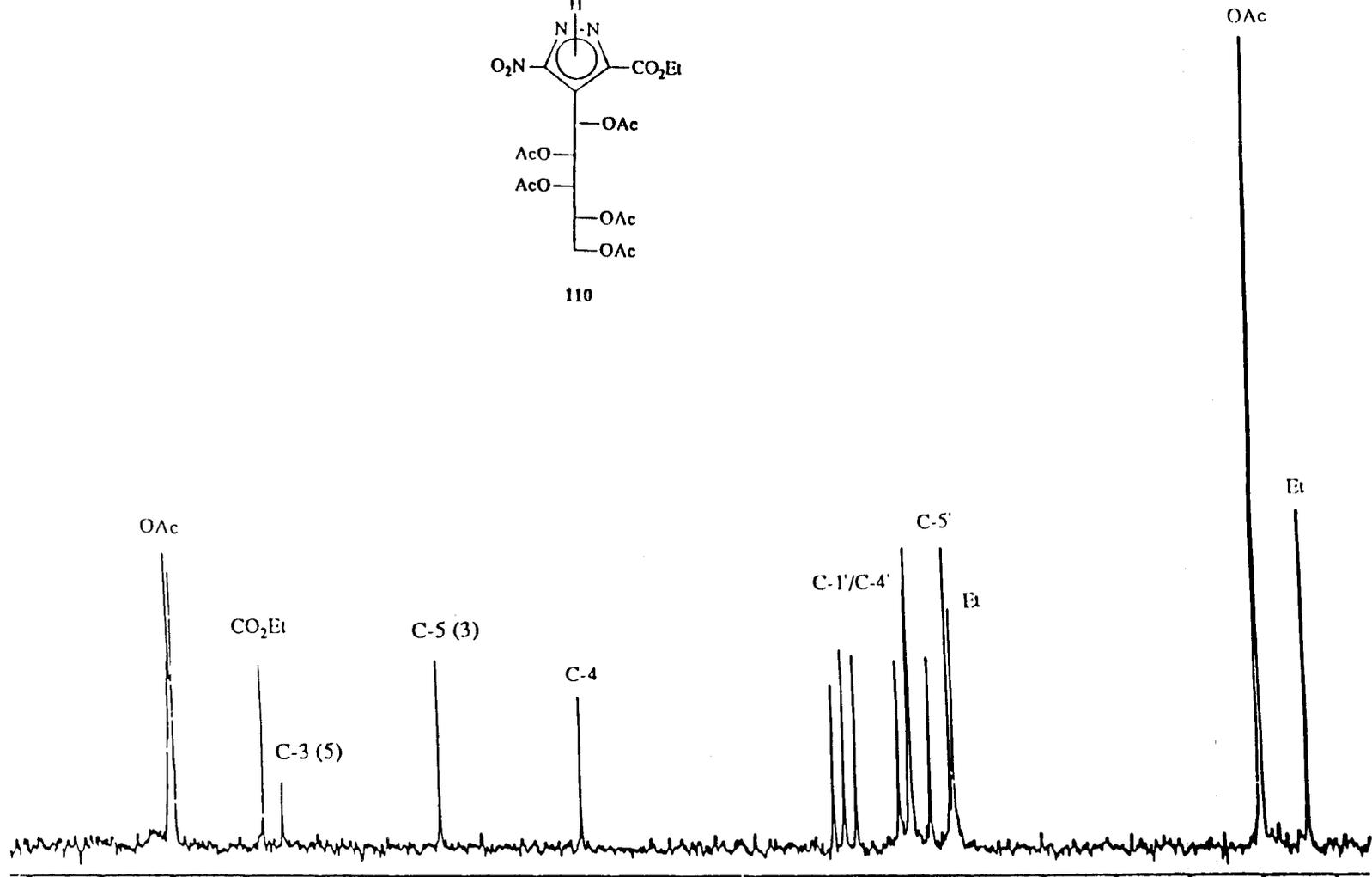
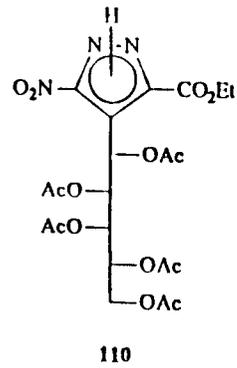
109



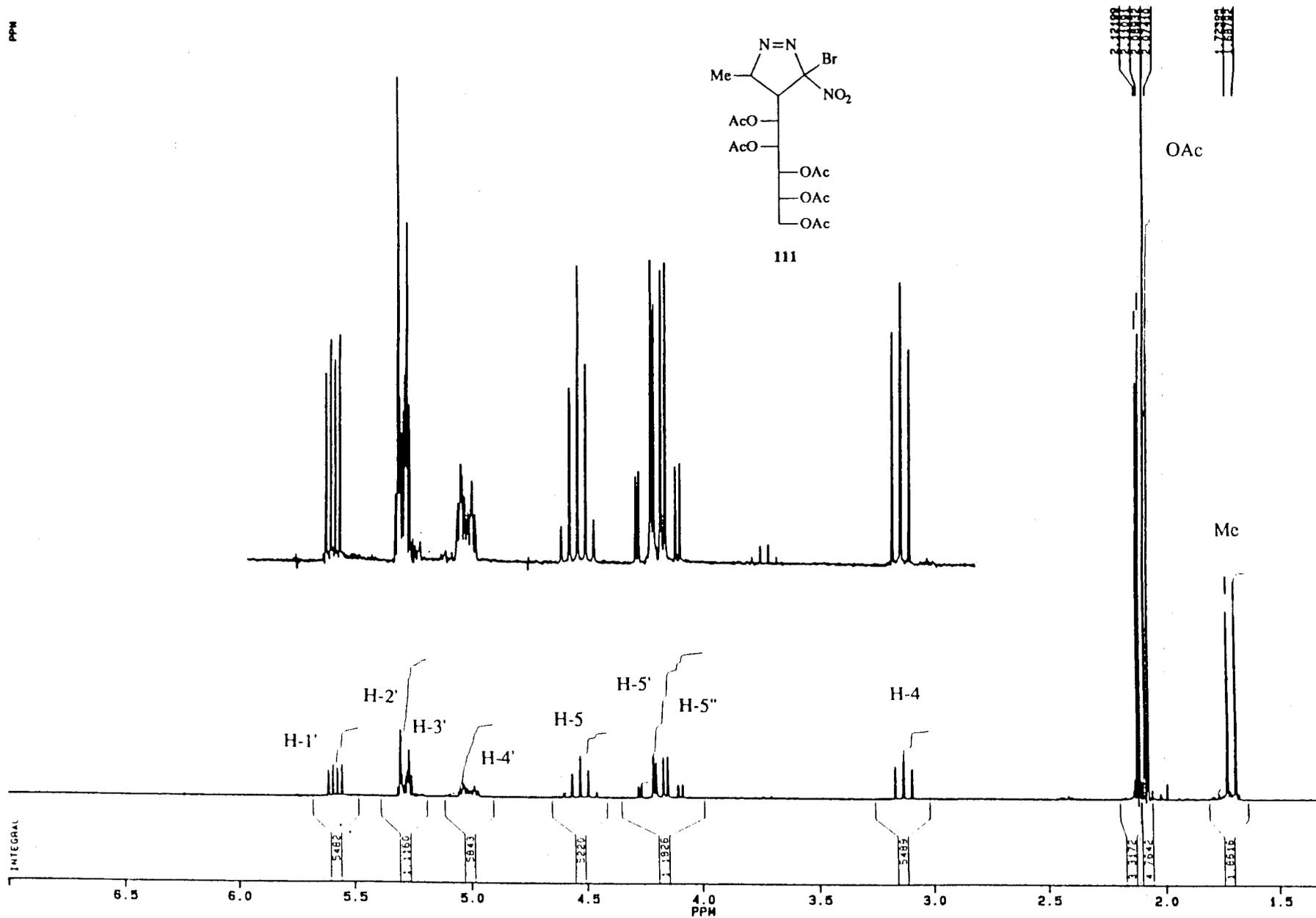
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **109** registrado en CDCl_3 a 50.30 MHz.



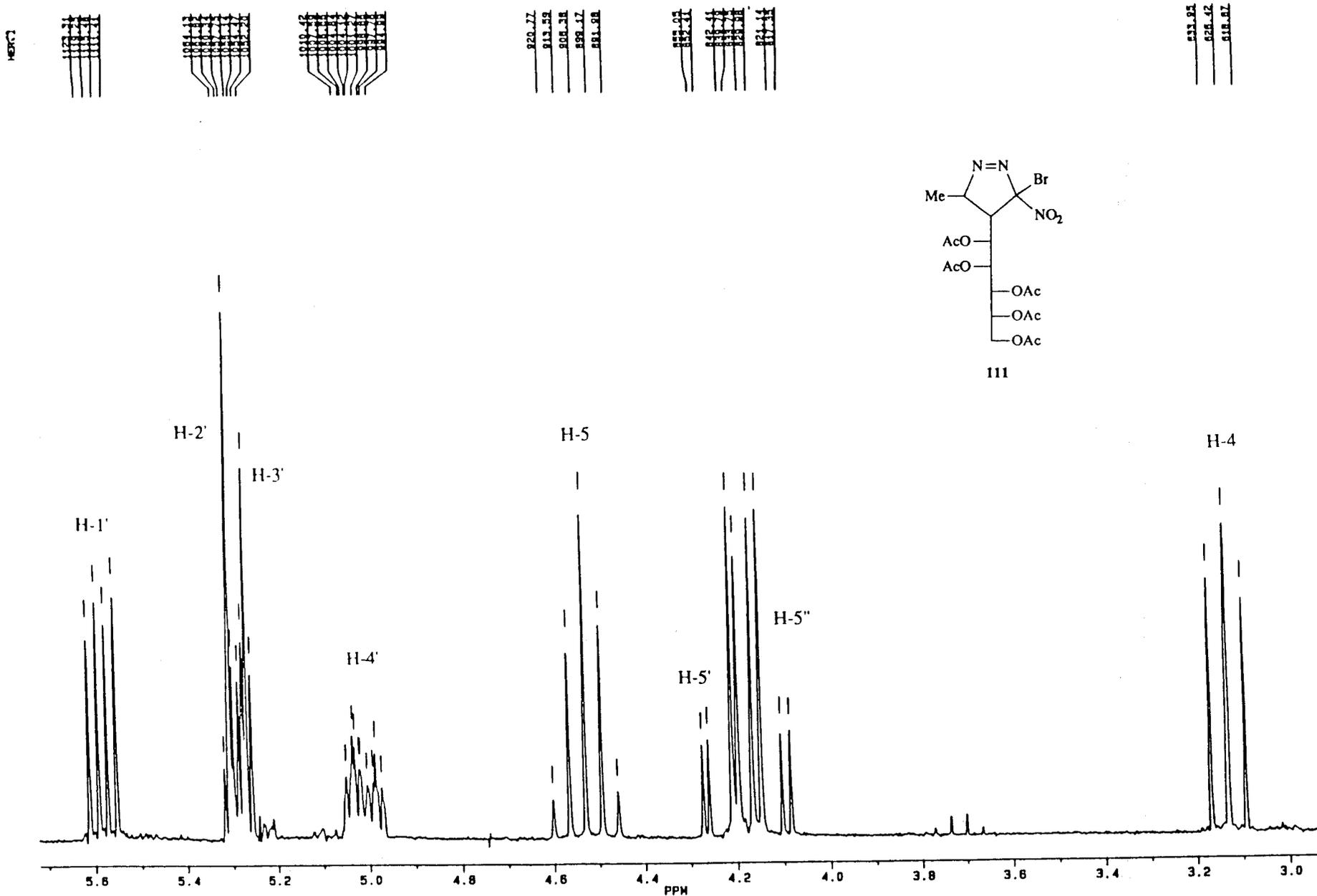
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **110** registrado en CDCl_3 a 200 MHz.



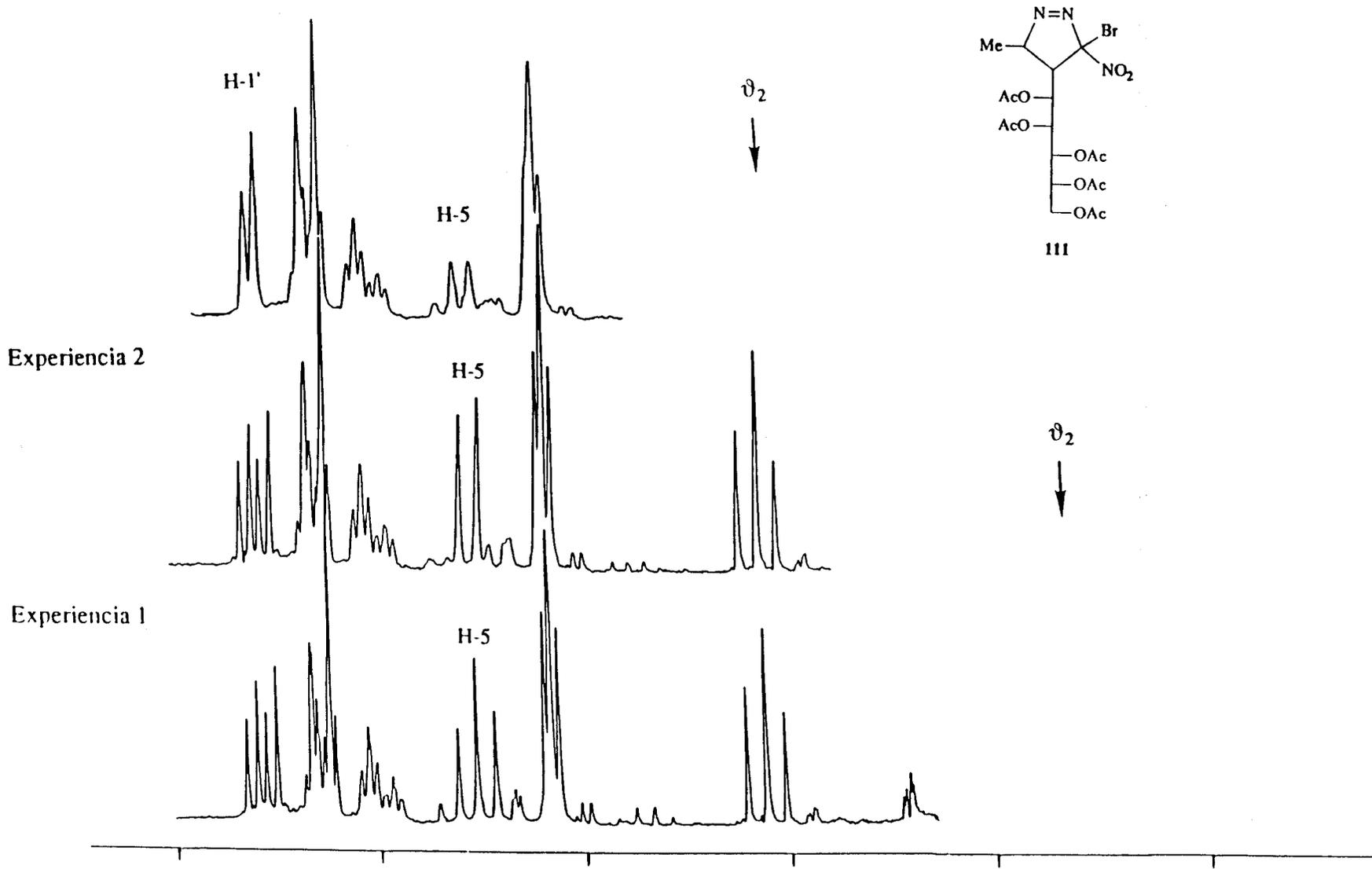
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **110** registrado en CDCl_3 a 20.15 MHz.



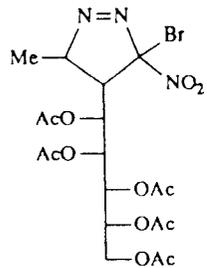
Espectro de ¹H-RMN del compuesto **111** registrado en CDCl₃ a 200 MHz.



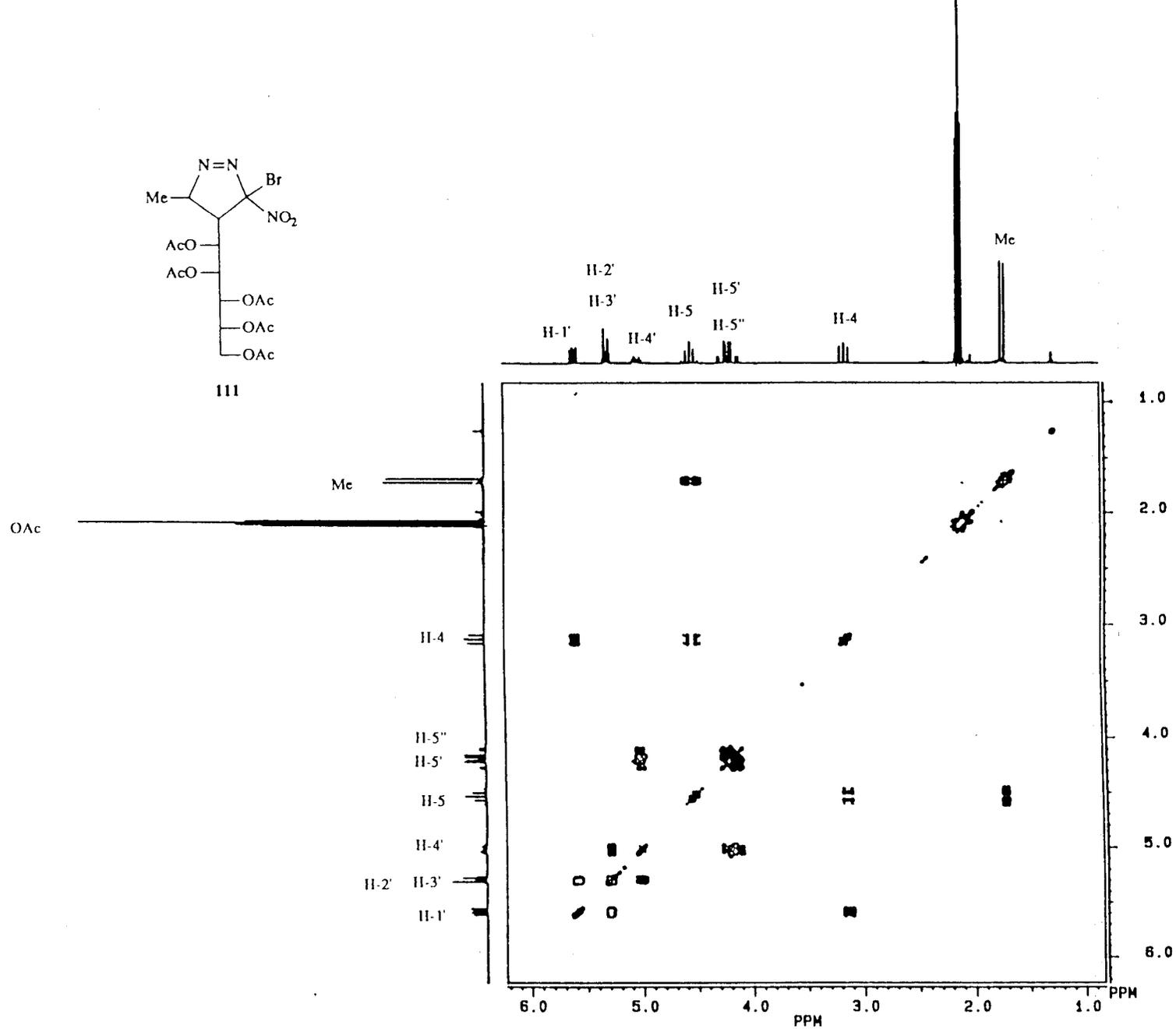
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 111 registrado en CDCl₃ a 200 MHz (Ampliación).



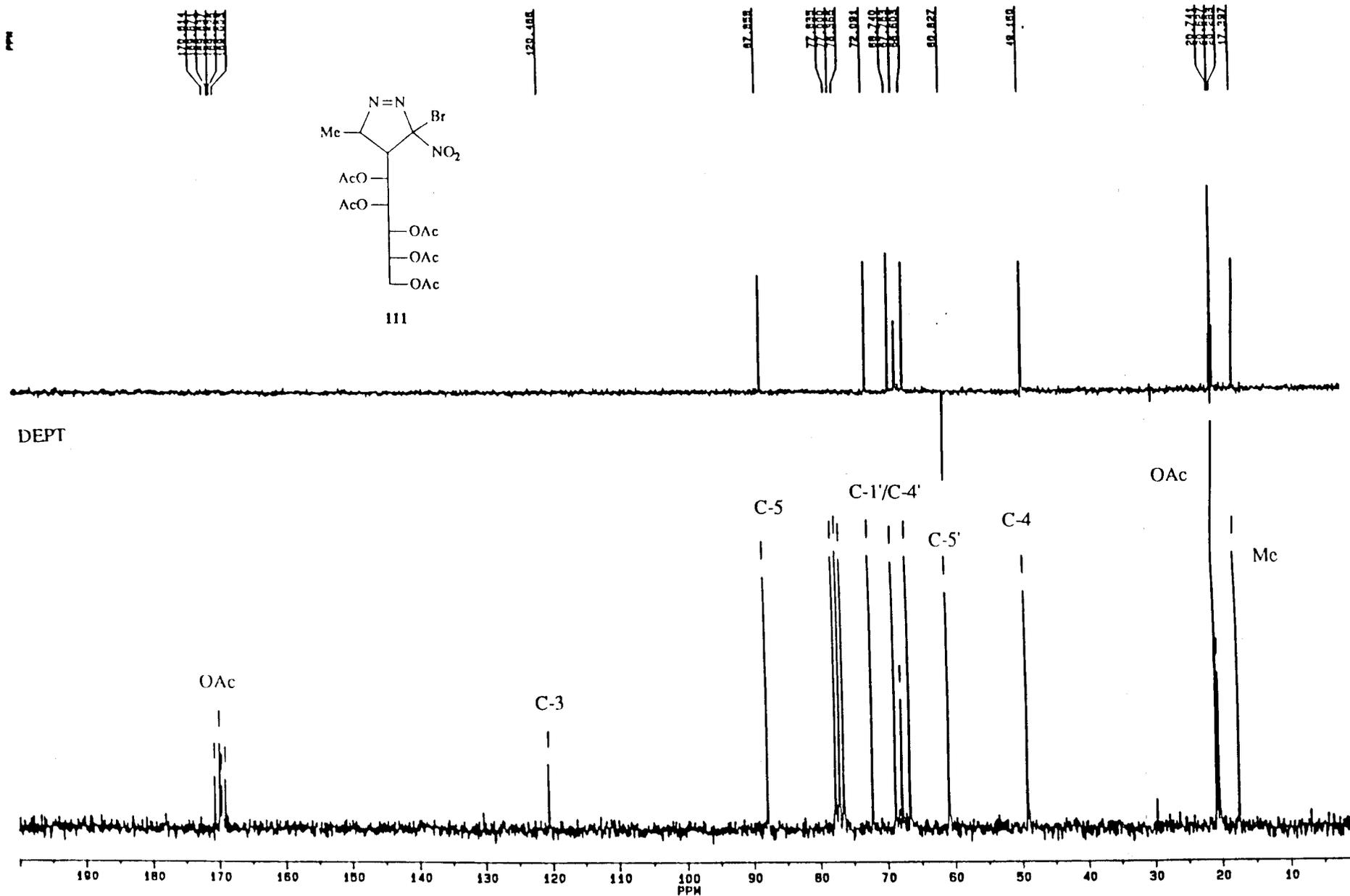
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 111 registrado en CDCl₃ a 80 MHz (Ampliación).
 Experiencia 1 : Desacoplamiento spin-spin, irradiación sobre el Me.
 Experiencia 2 : Desacoplamiento spin-spin, irradiación sobre H-4.



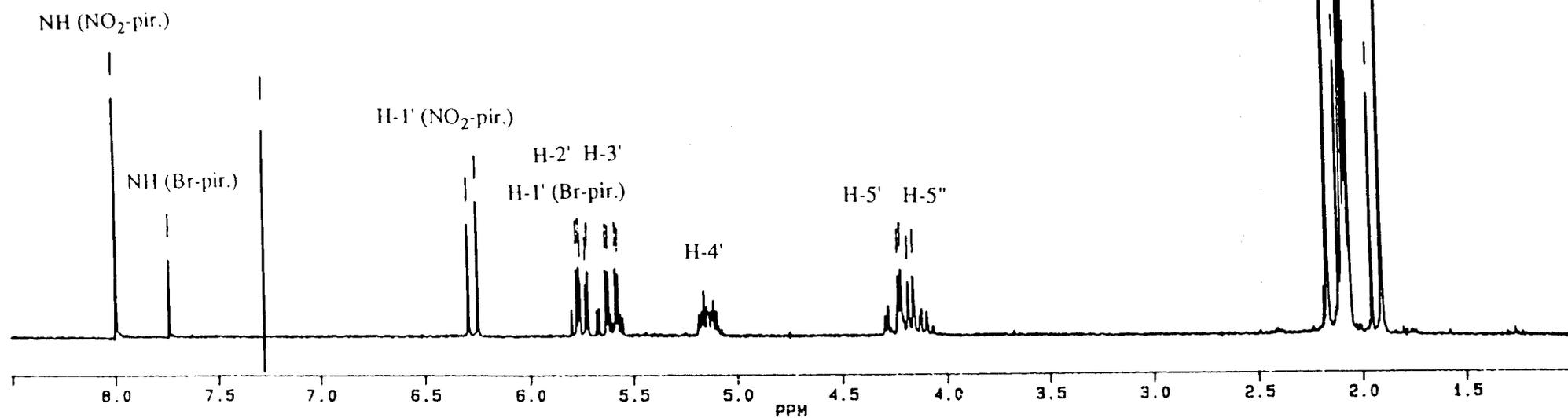
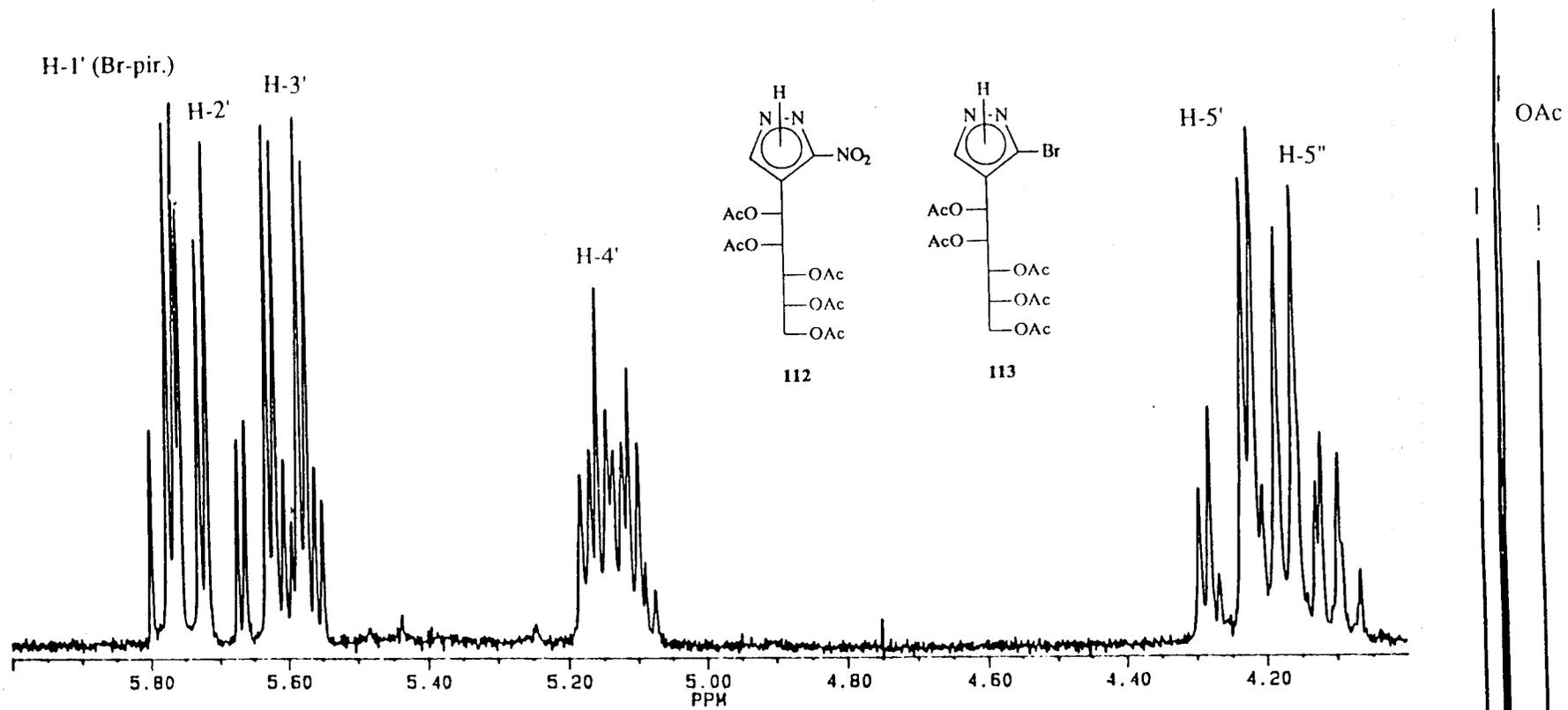
111

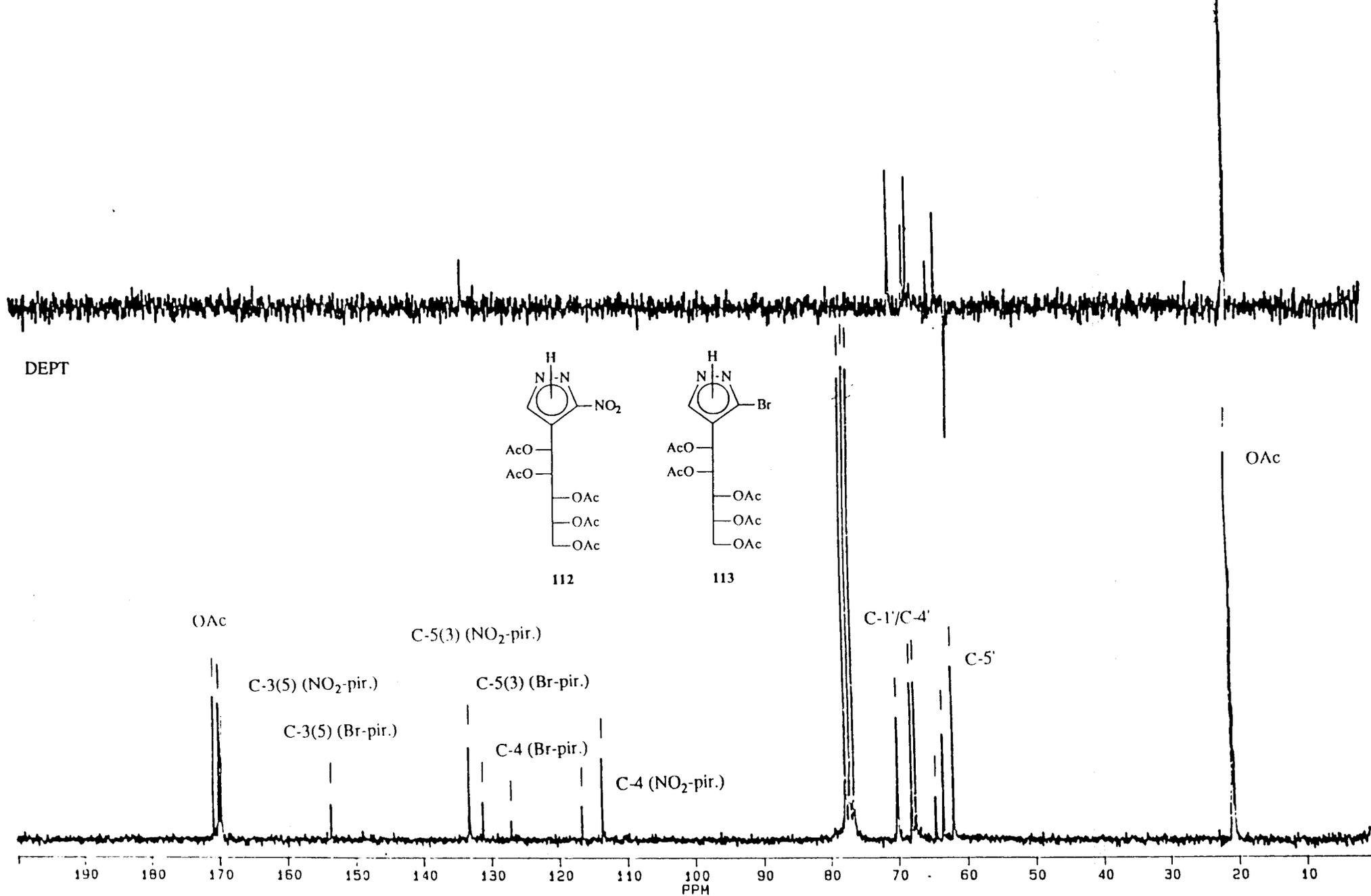


Espectro COSY del compuesto 111 registrado en CDCl_3 a 200 MHz.

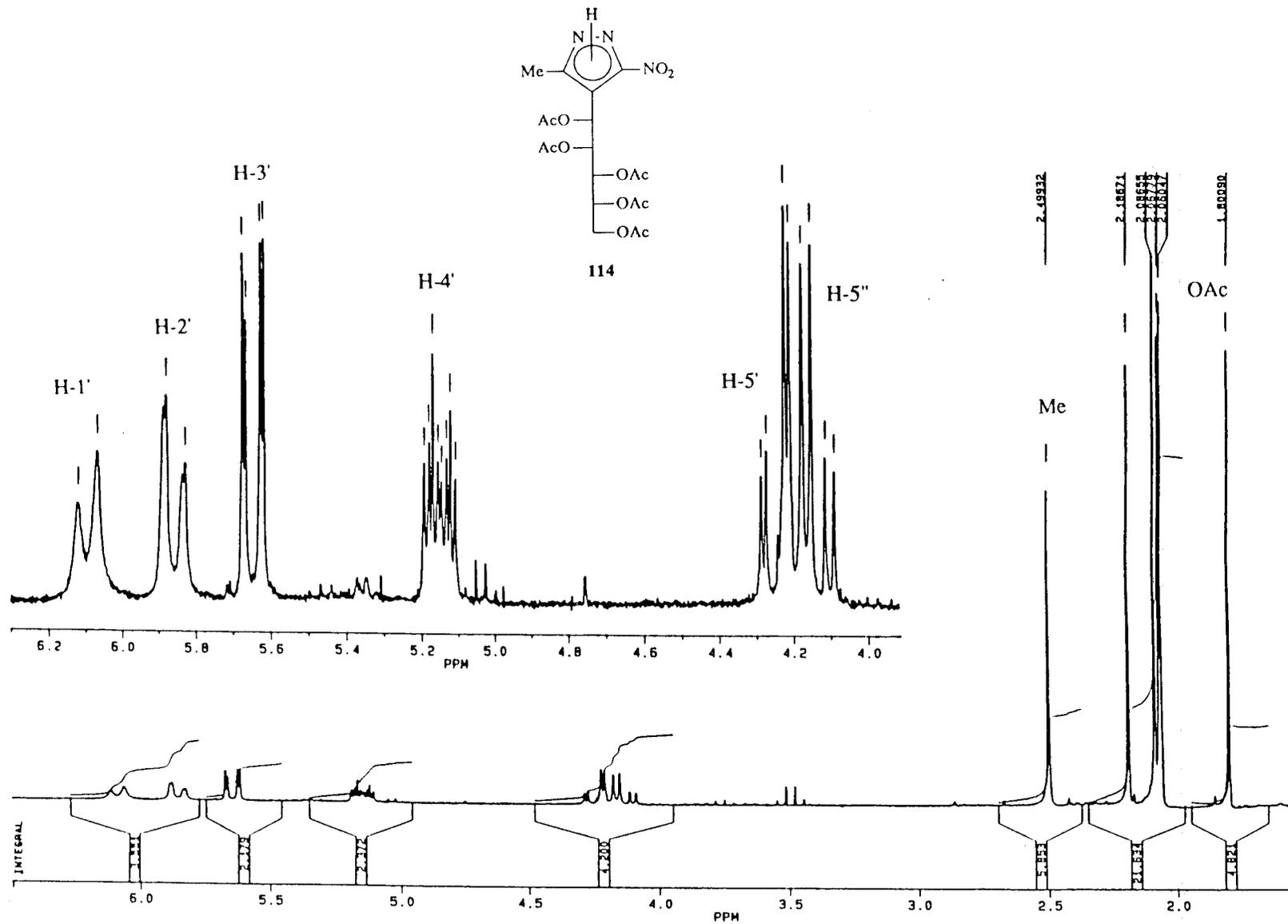


Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **111** registrado en CDCl₃ a 50.32 MHz.

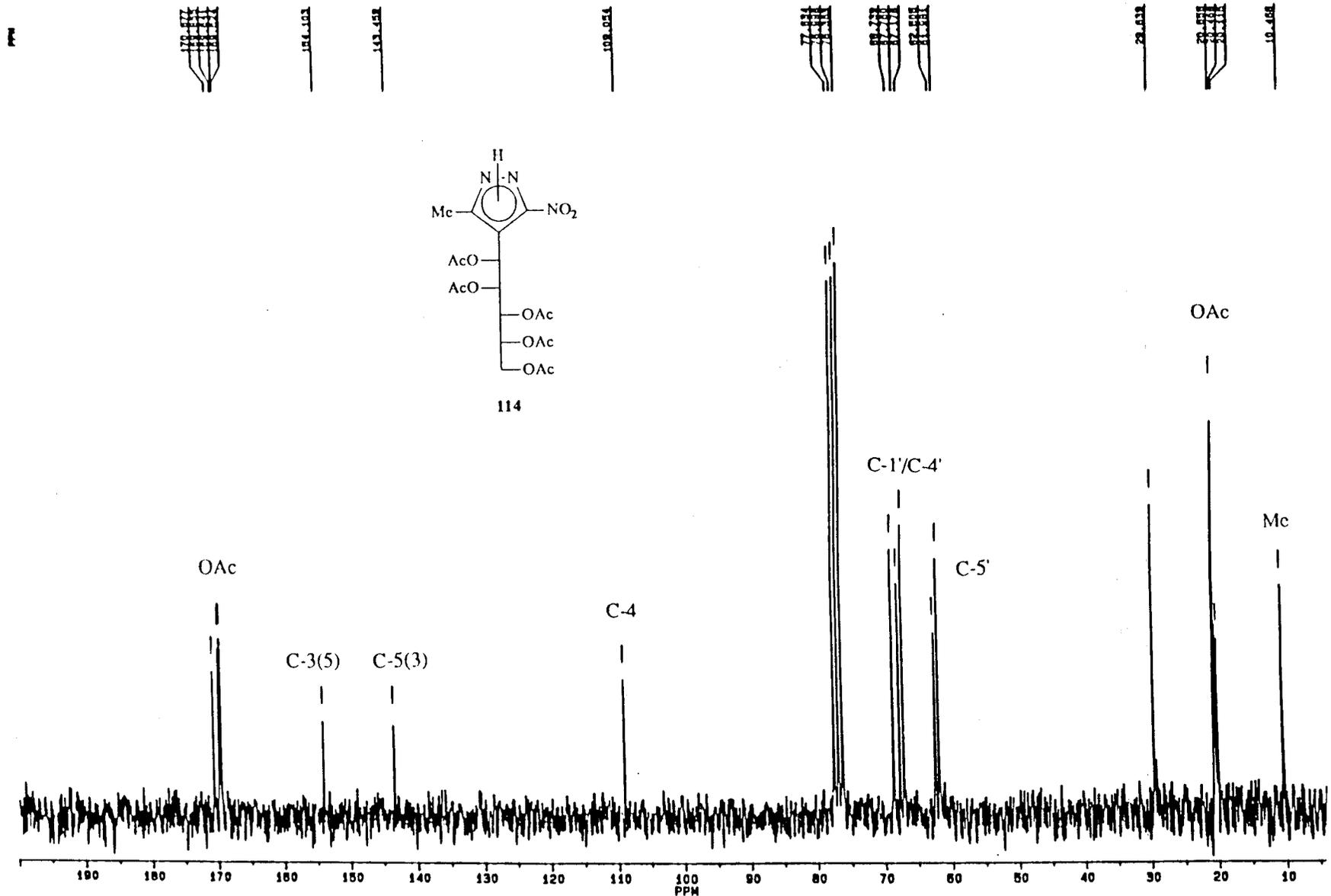




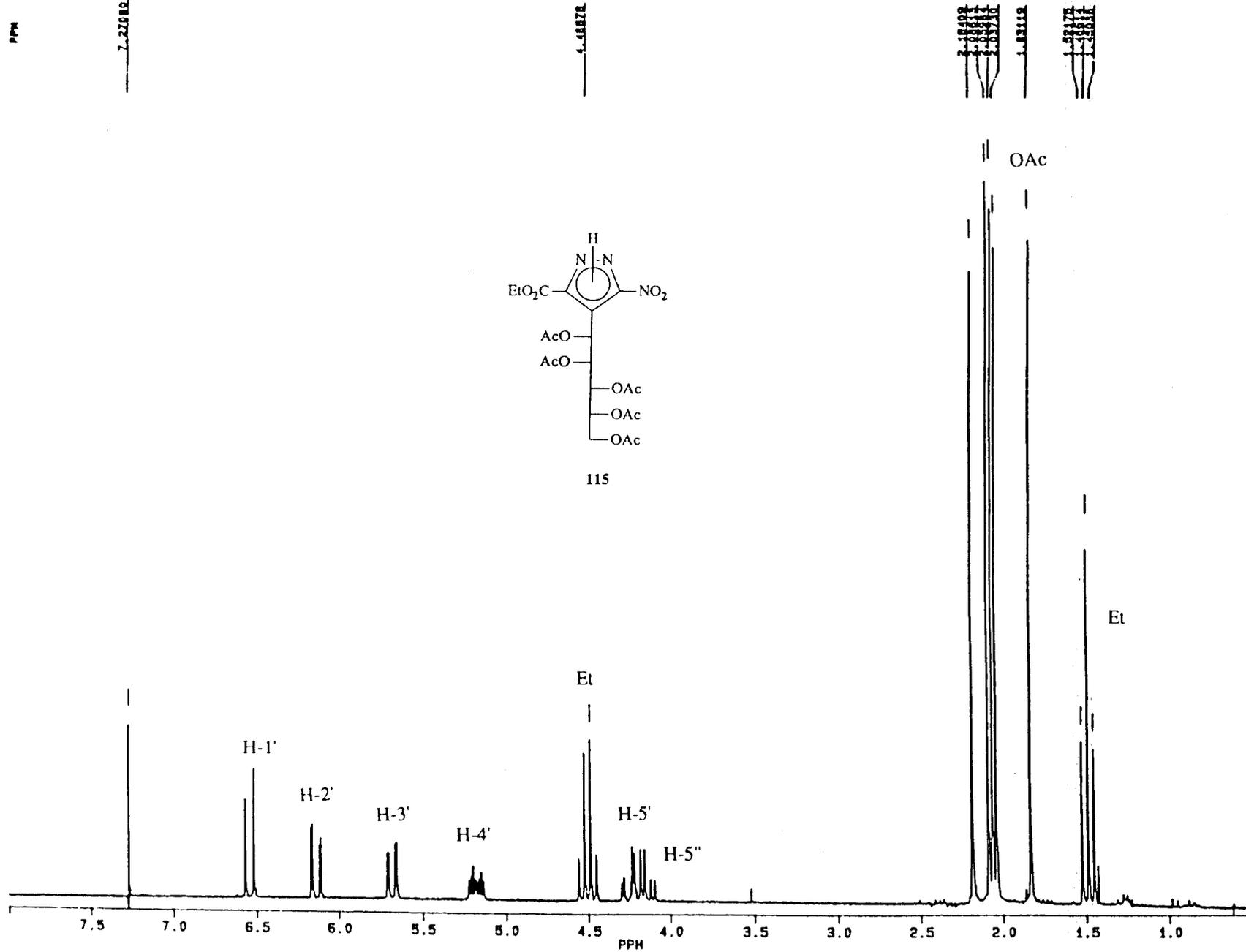
Espectro de ¹³C-RMN de los compuestos 112 y 113 registrado en CDCl₃ a 50.32 MHz.



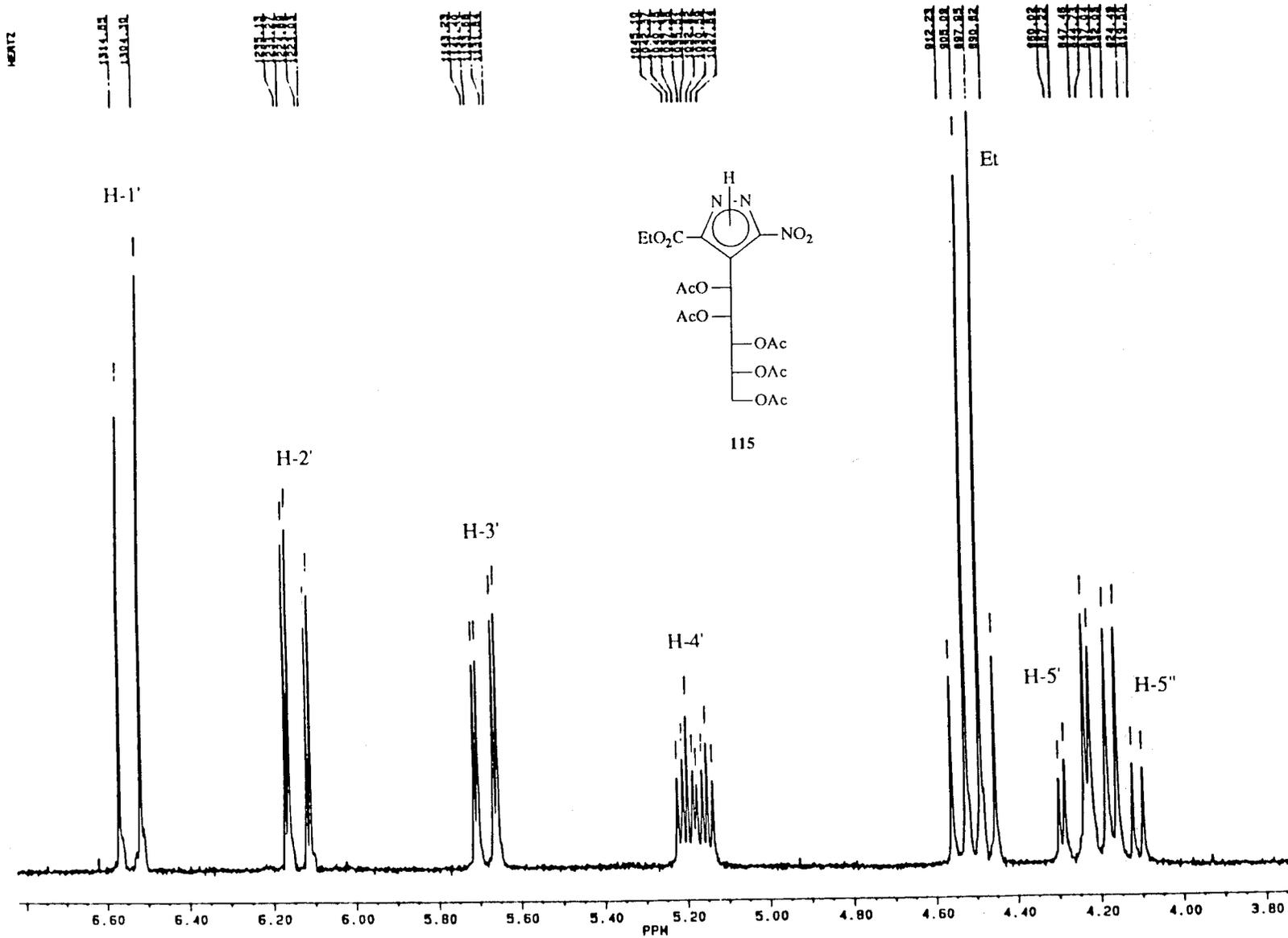
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **114** registrado en CDCl_3 a 200 MHz.



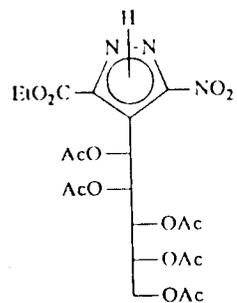
Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 114 registrado en CDCl₃ a 50.32 MHz.



Espectro de ¹H-RMN del compuesto 115 registrado en CDCl₃ a 200 MHz.

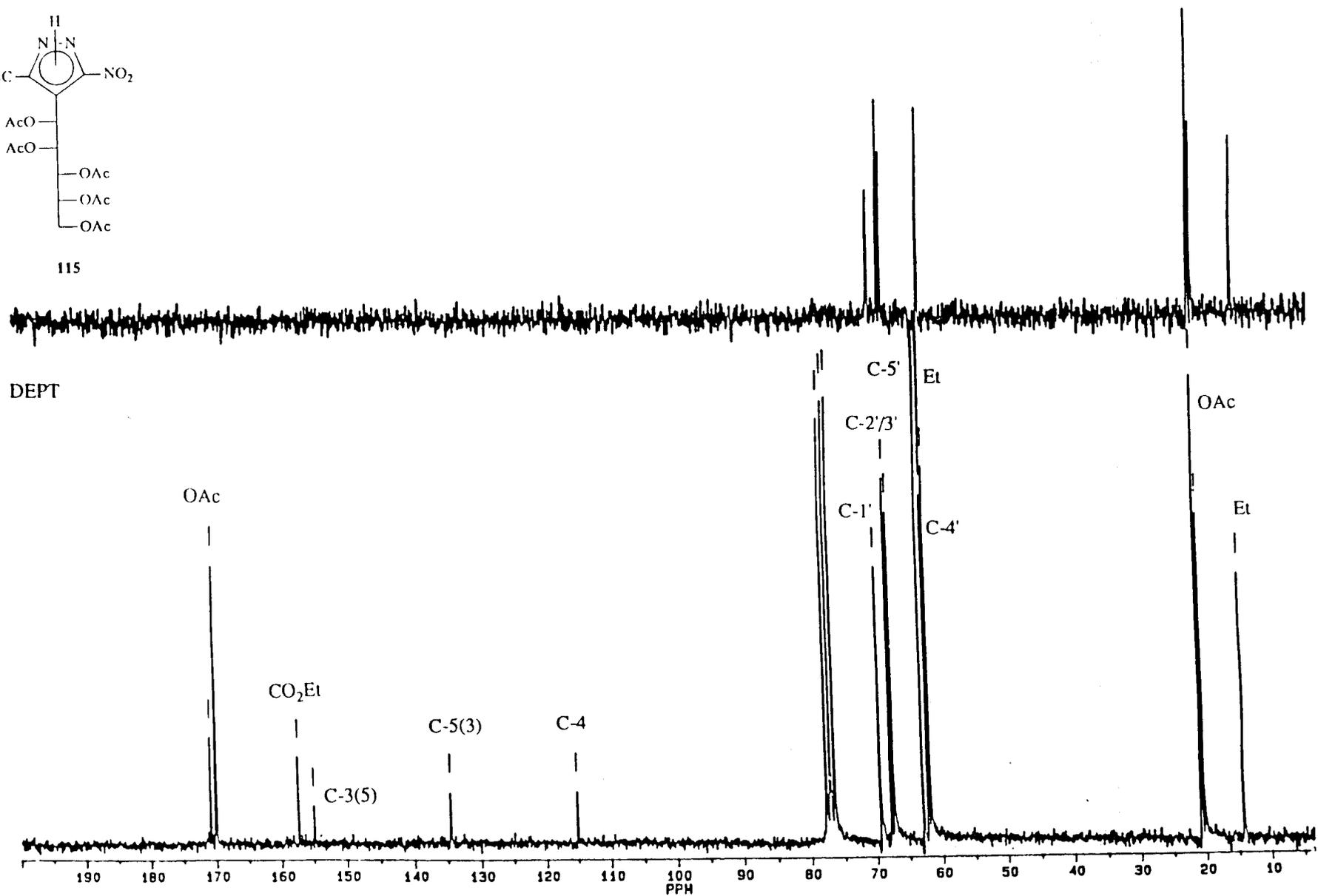


Espectro de ^1H -RMN del compuesto **115** registrado en CDCl_3 a 200 MHz (Ampliación).

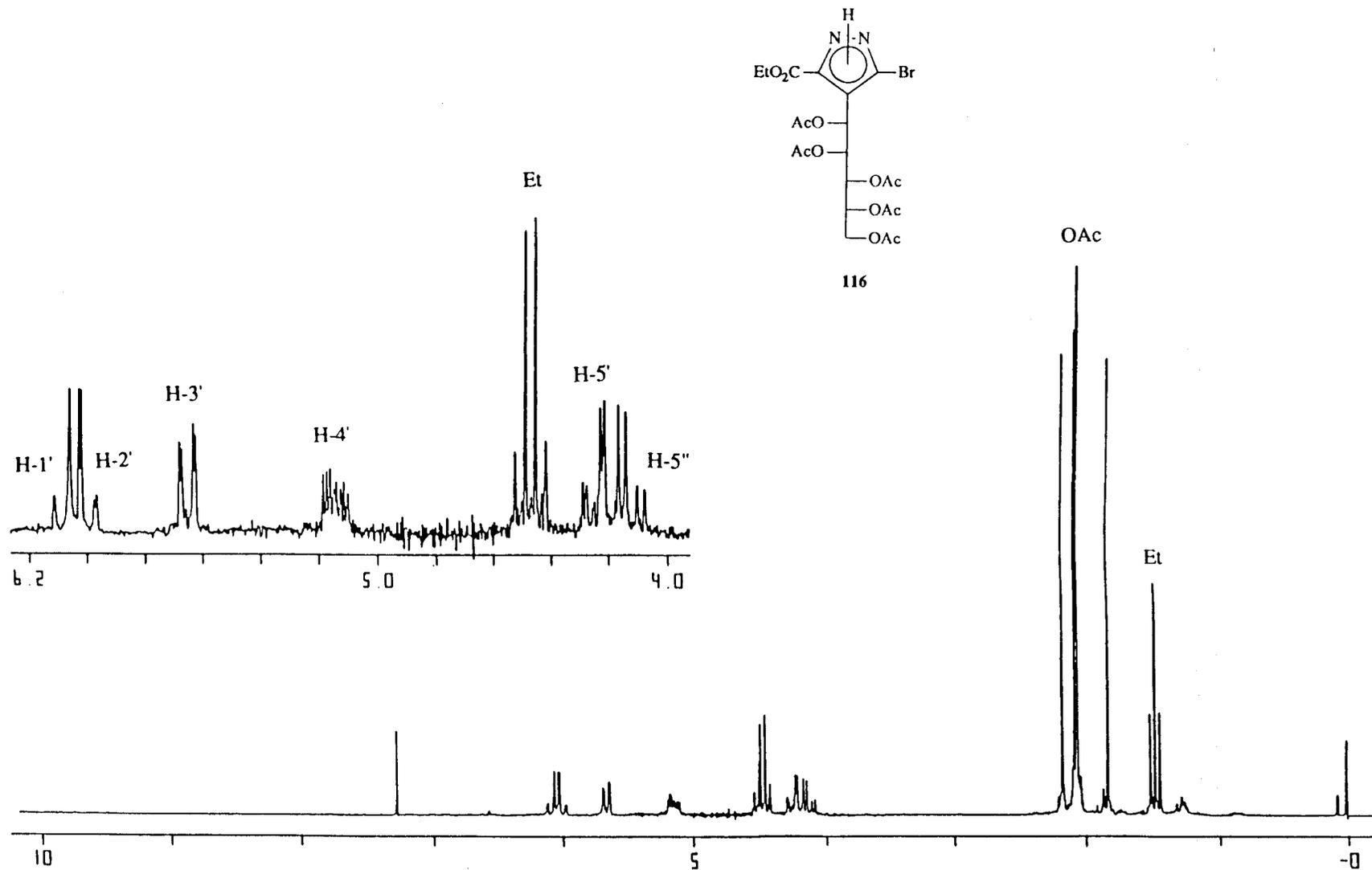


115

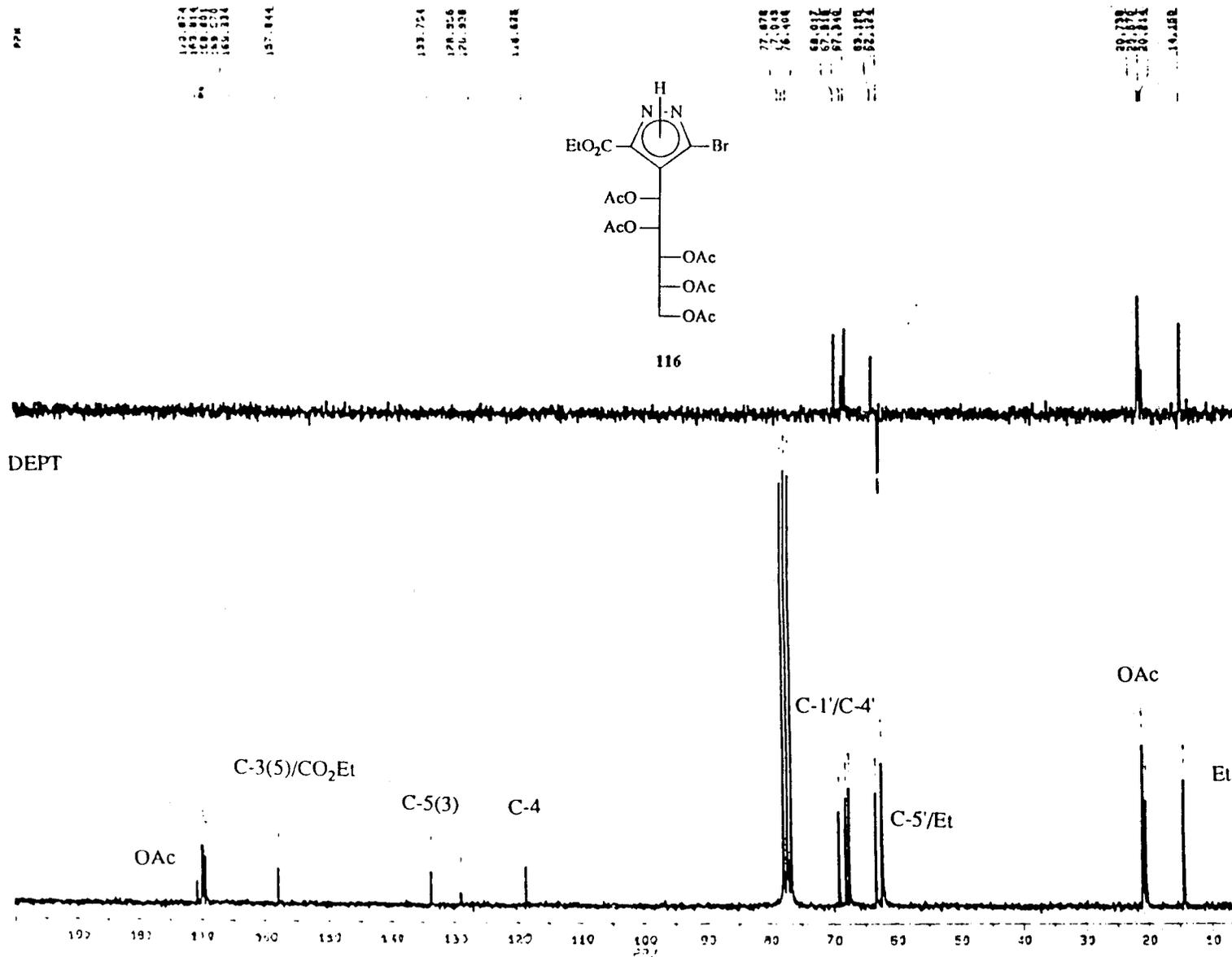
DEPT



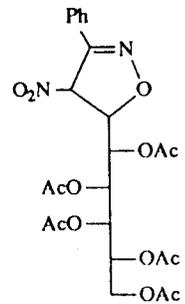
Espectro de ¹³C RMN del compuesto 115 registrado en CDCl₃ a 50.32 MHz



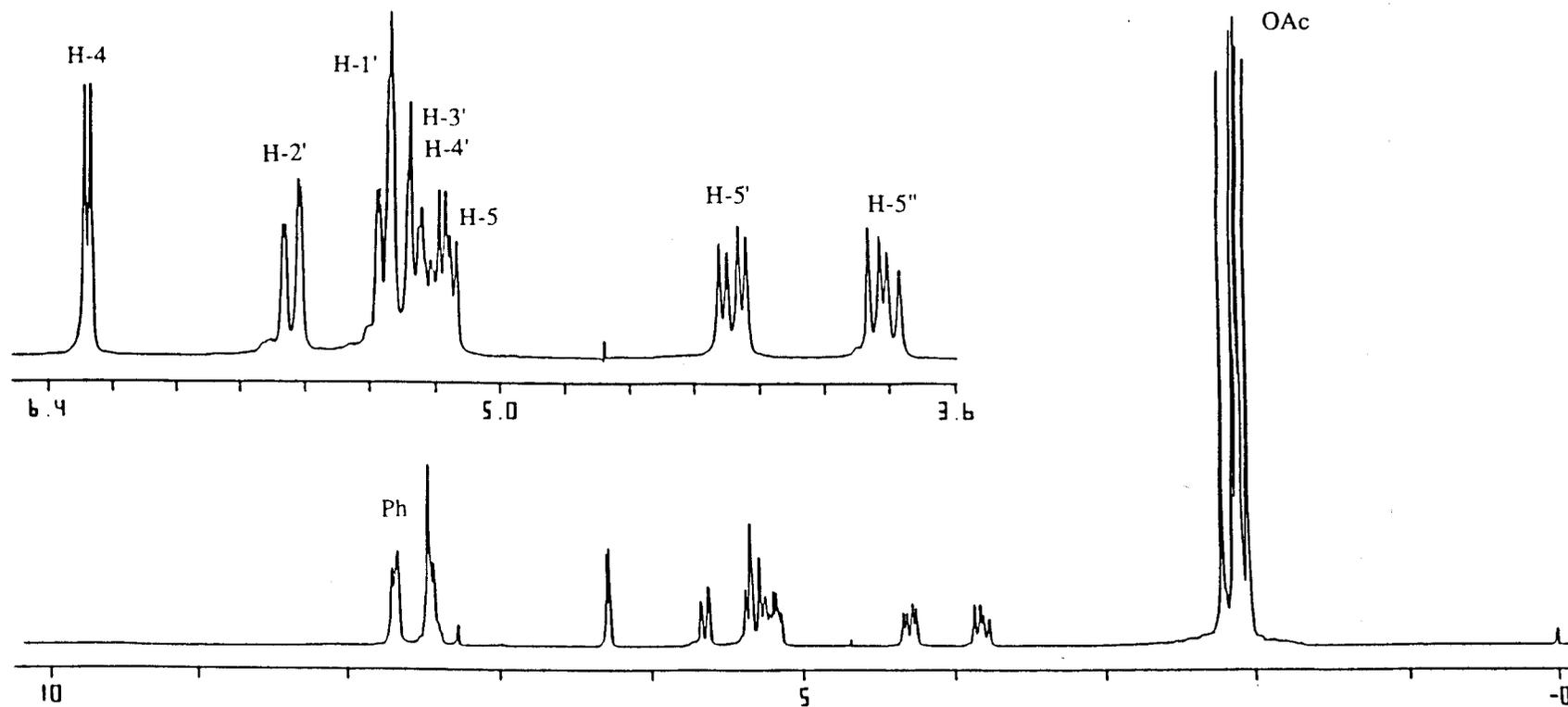
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **116** registrado en CDCl_3 a 80 MHz.



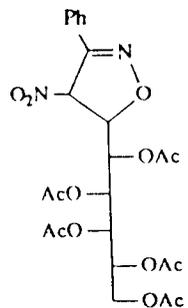
Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 116 registrado en CDCl₃ a 50.32 MHz.



118

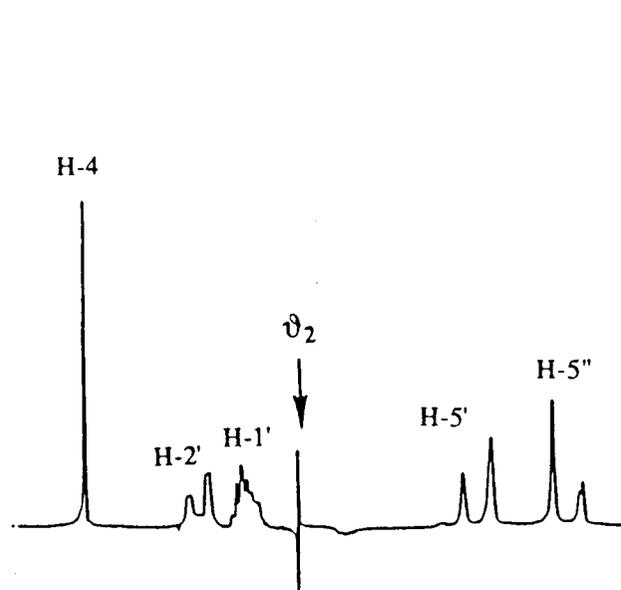


Espectro de ¹H-RMN del compuesto 118 registrado en CDCl₃ a 80 MHz.

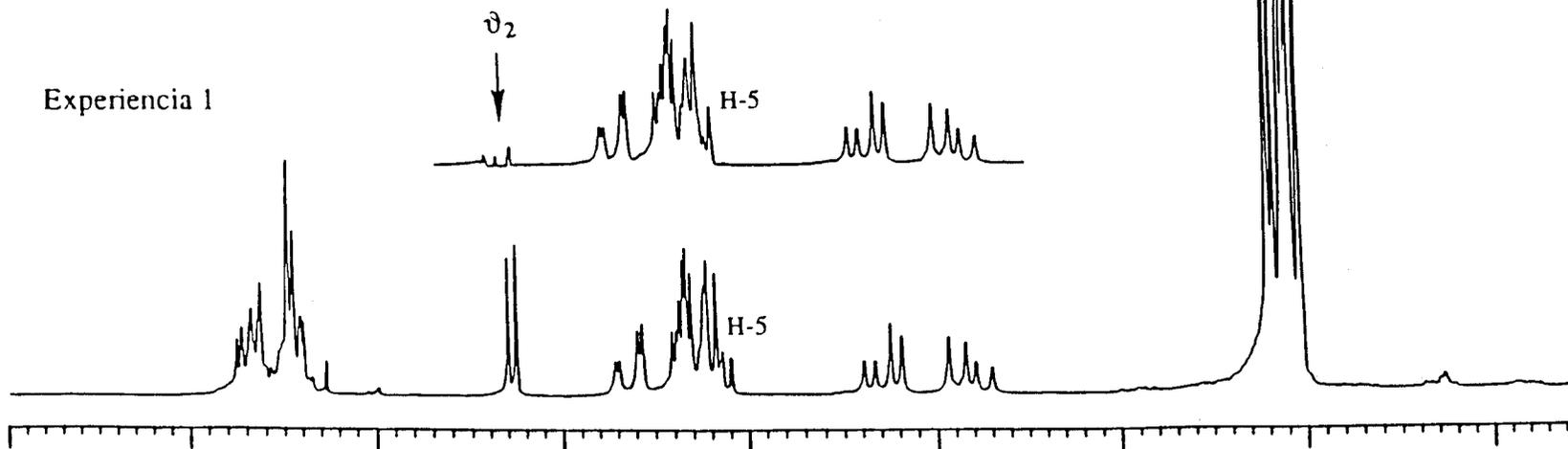


118

Experiencia 2



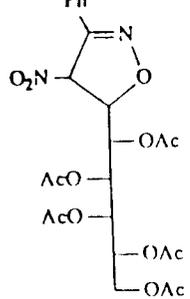
Experiencia 1



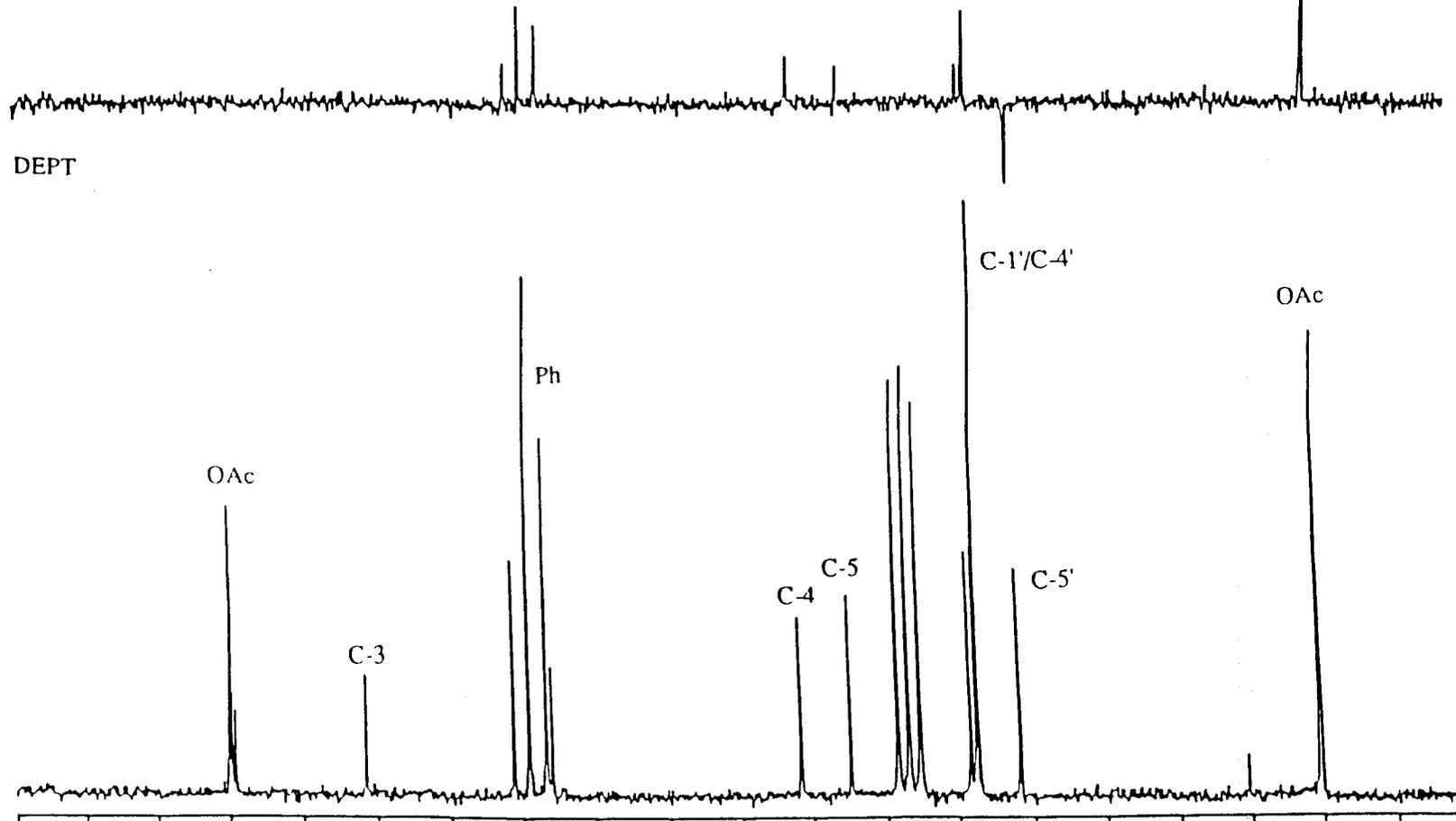
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **118** registrado en CDCl_3 a 200 MHz.

Experiencia 1 : Desacoplamiento spin-spin, irradiación sobre H-4

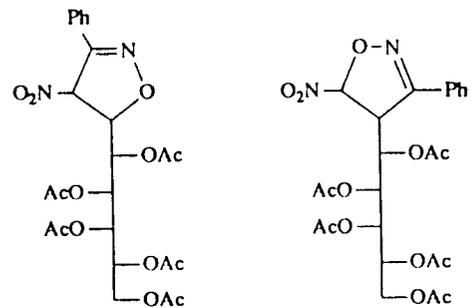
Experiencia 2 : Desacoplamiento spin-spin, irradiación sobre H-5, H-3' y H-4'



118



Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **118** registrado en CDCl_3 a 20.15 MHz.

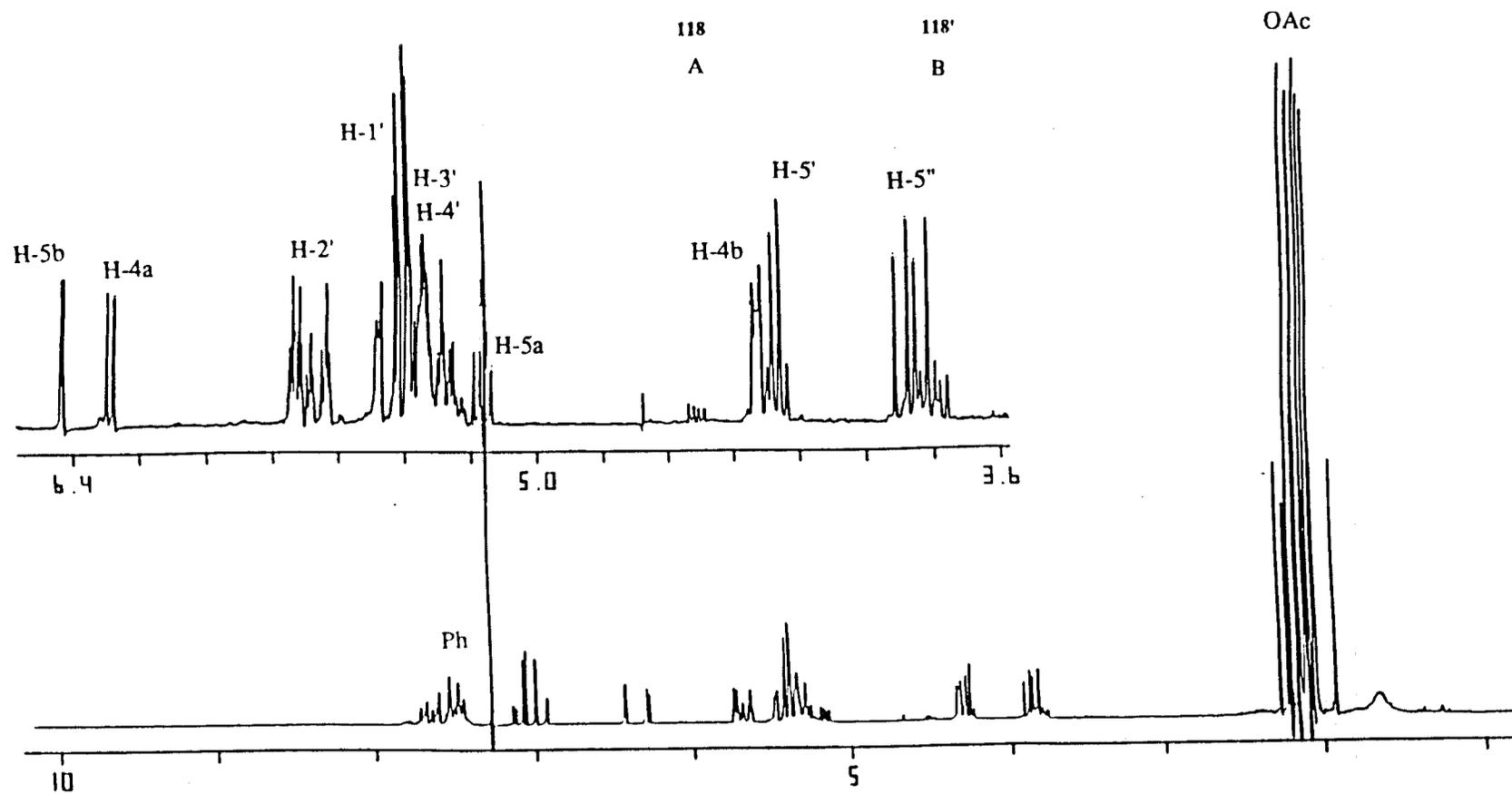


118

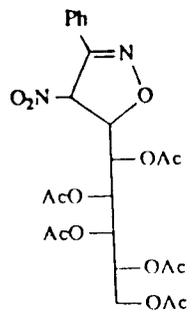
A

118'

B

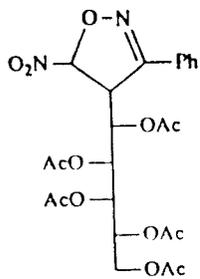


Espectro de ¹H-RMN de los compuestos 118 y 118' registrado en CDCl₃ a 200 MHz.



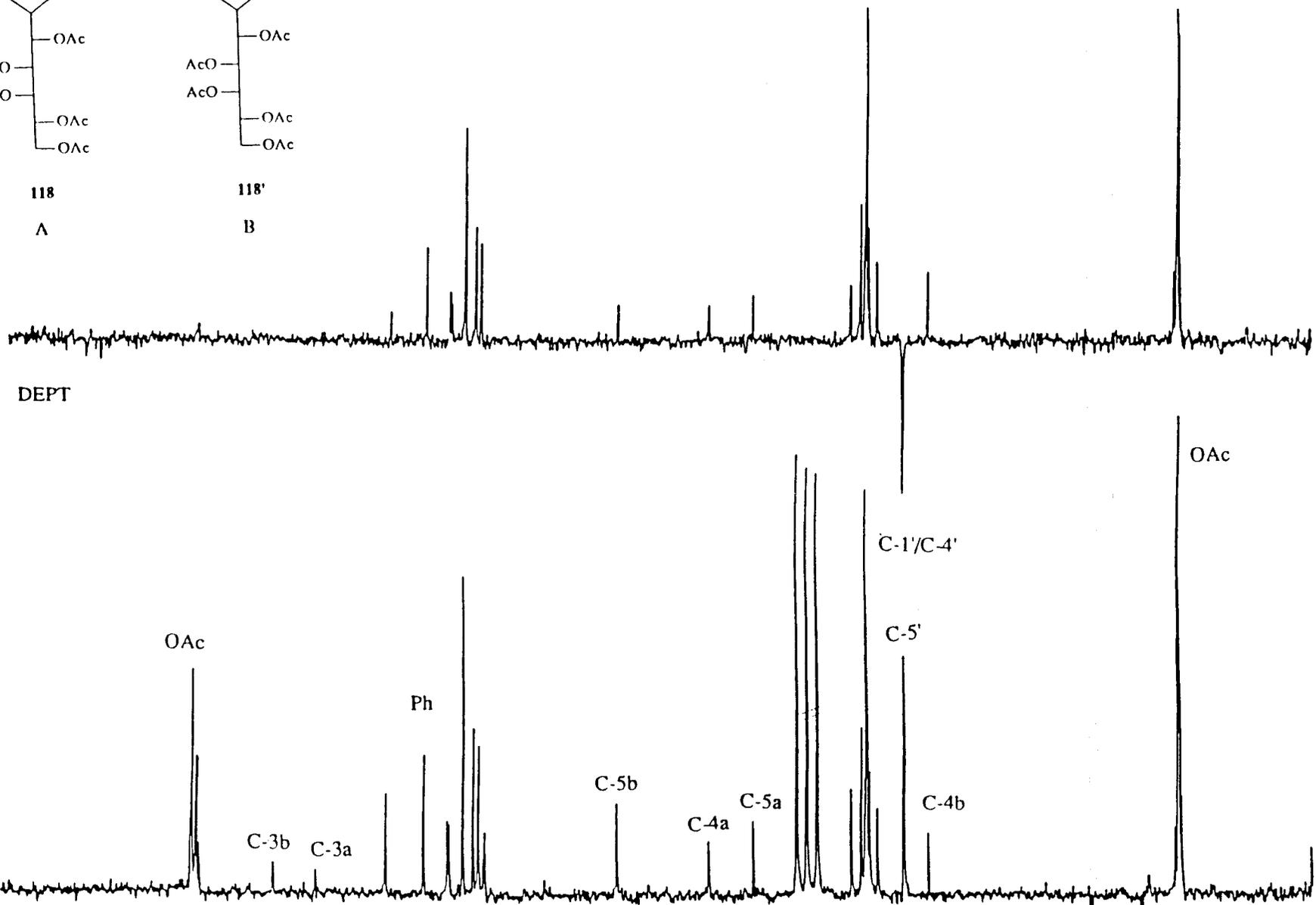
118

A

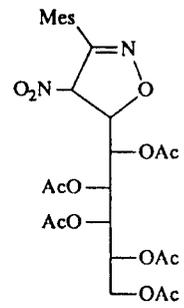


118'

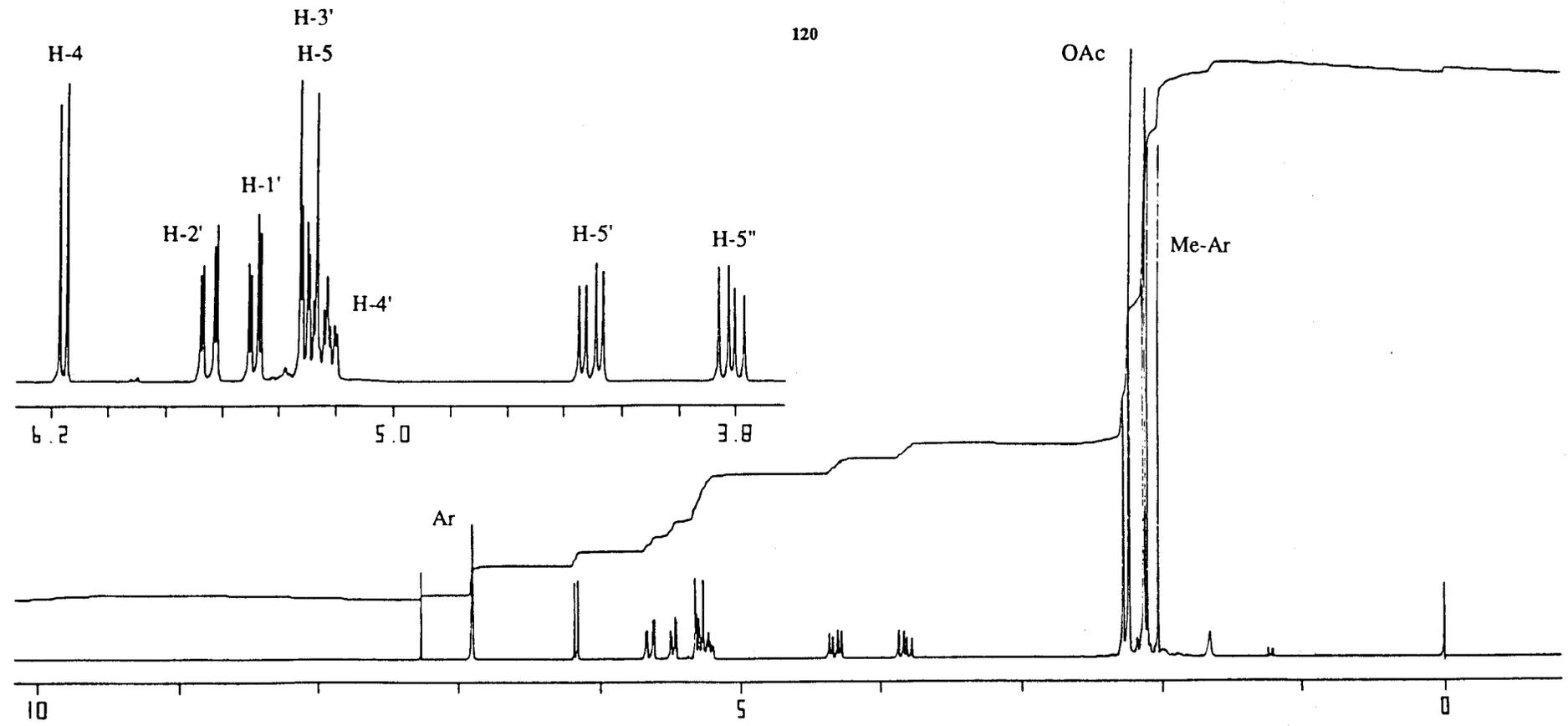
B



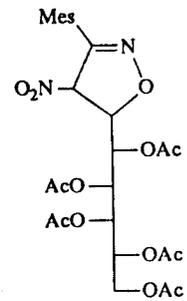
Spectro de ¹³C-RMN de los compuestos 118 y 118' registrado en CDCl₂ a 50.32 MHz.



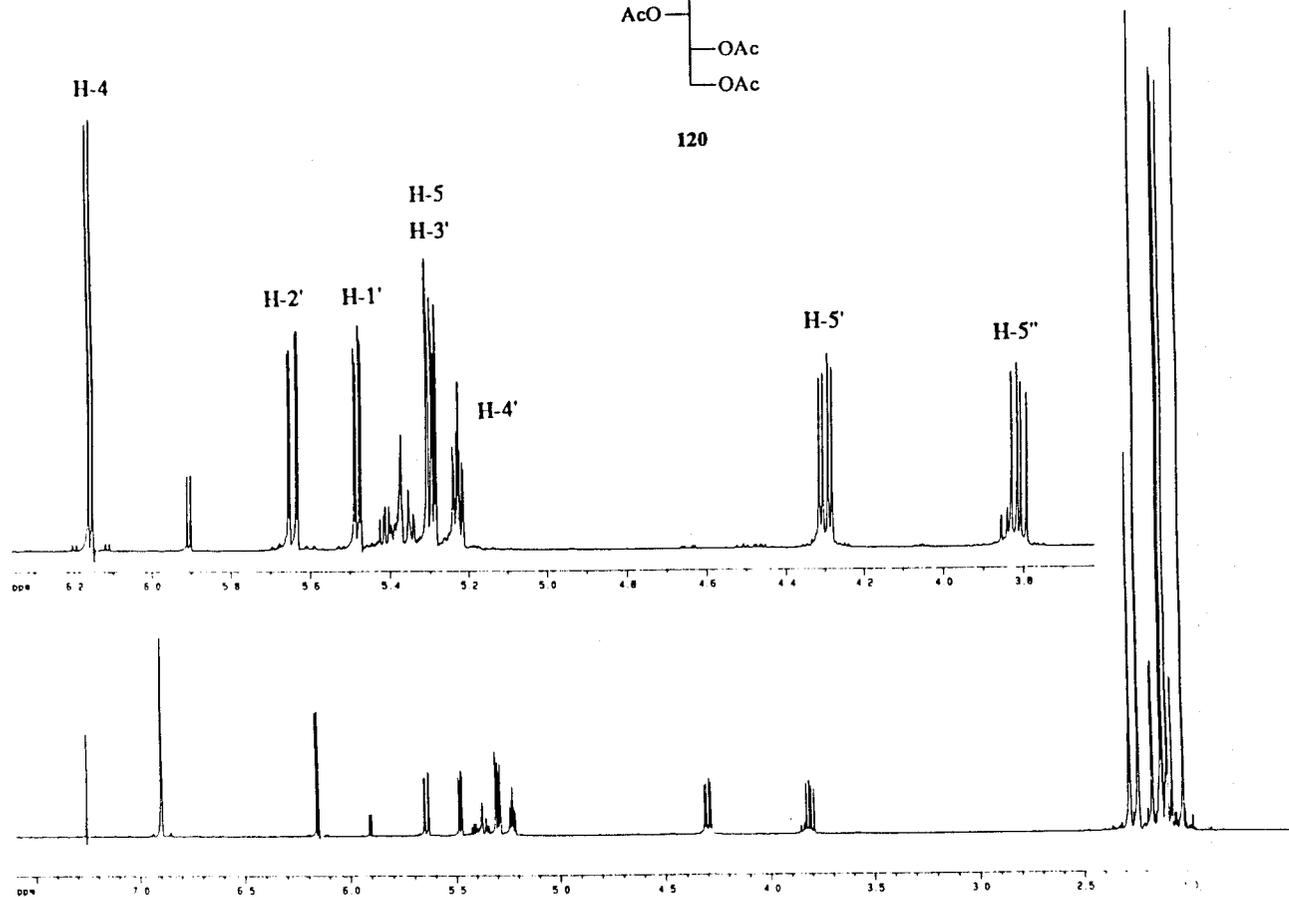
120



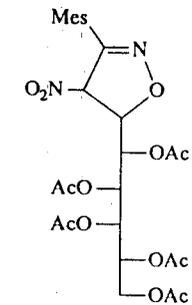
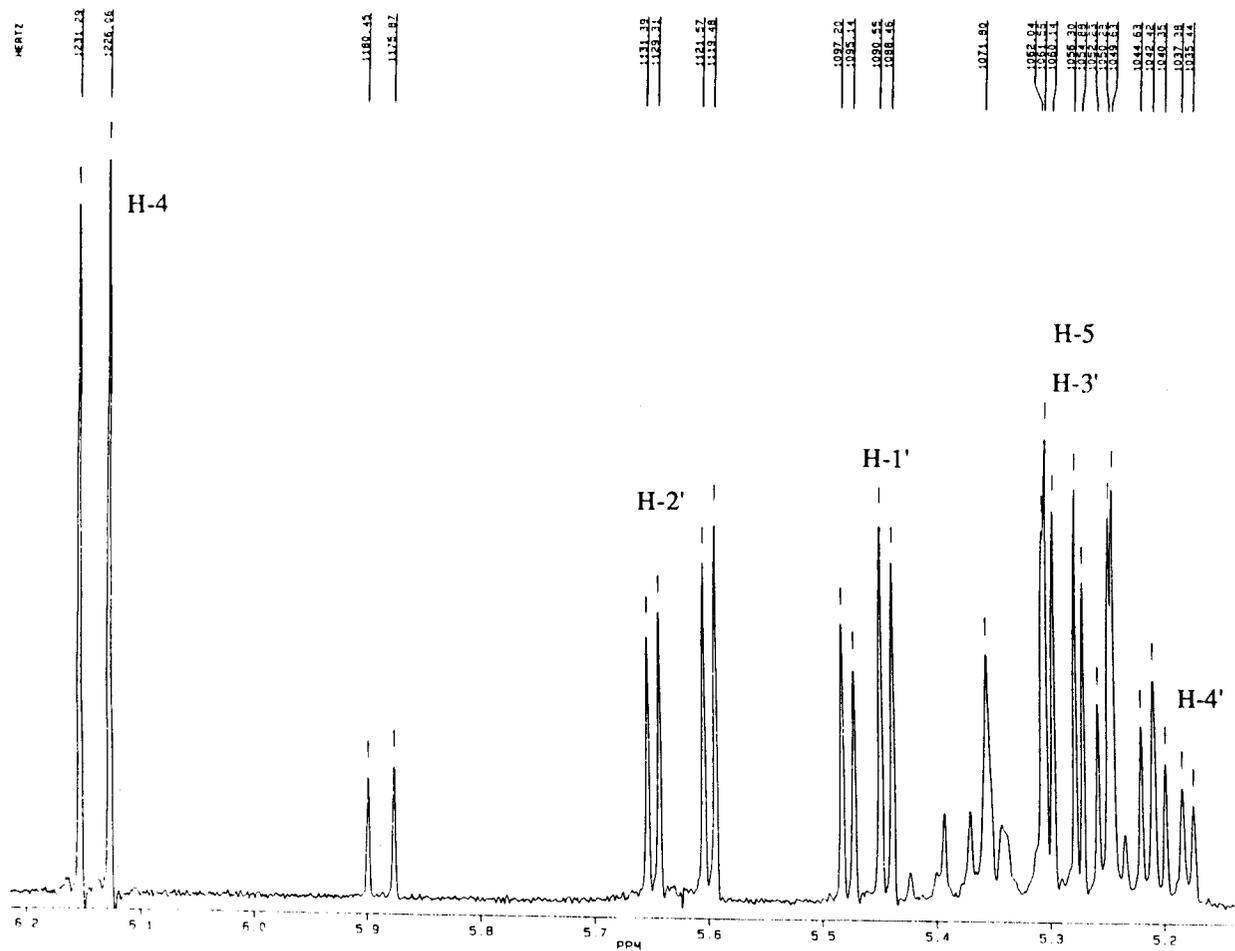
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 120 registrado en CDCl₃ a 200 MHz.



120

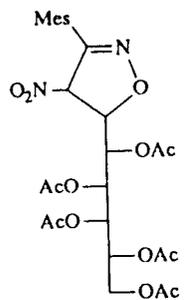


Espectro de ^1H -RMN del compuesto 120 registrado en CDCl_3 a 500 MHz.

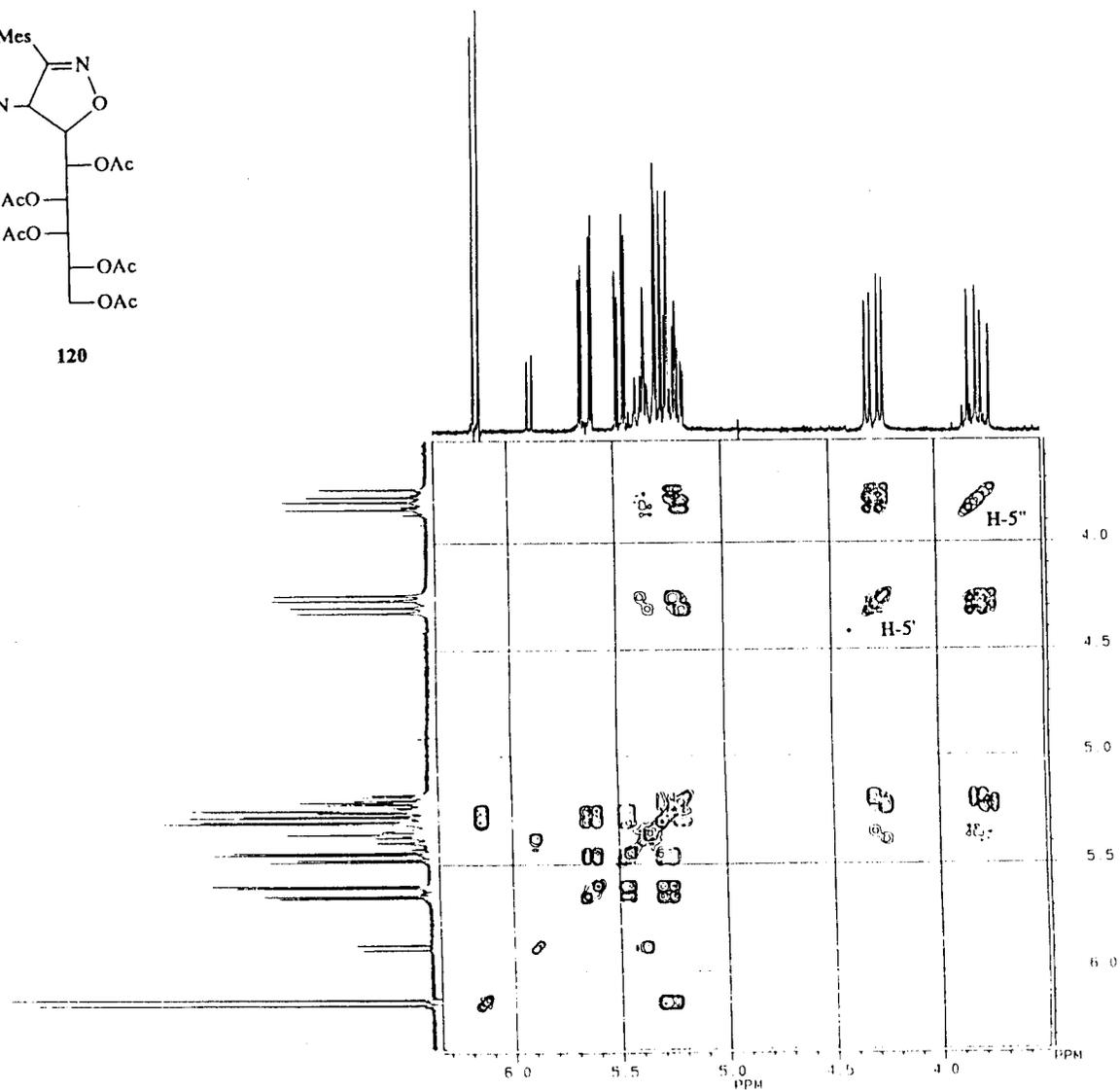


120

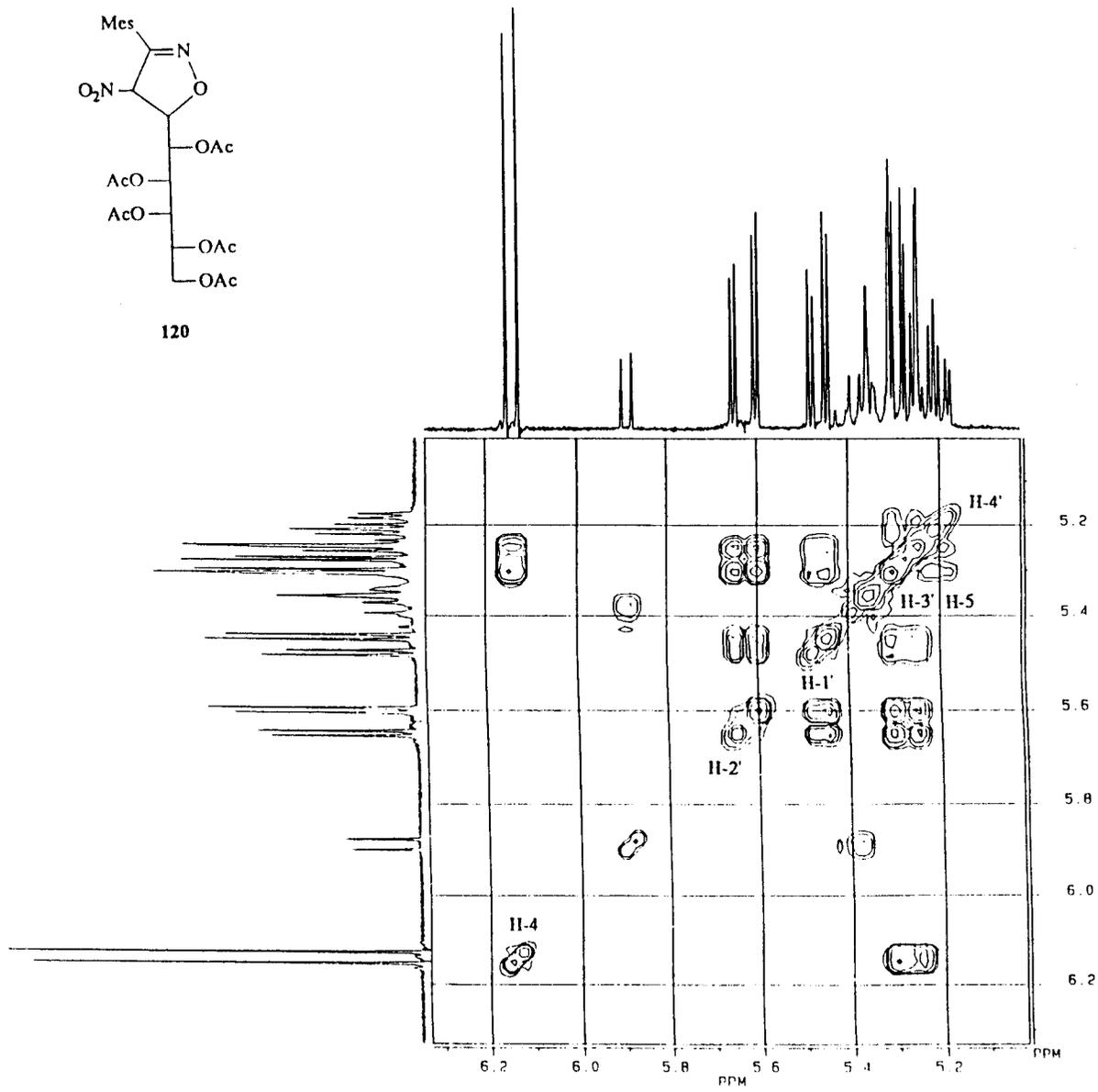
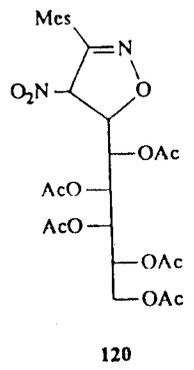
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 120 registrado en CDCl₃ a 500 MHz (Ampliación).



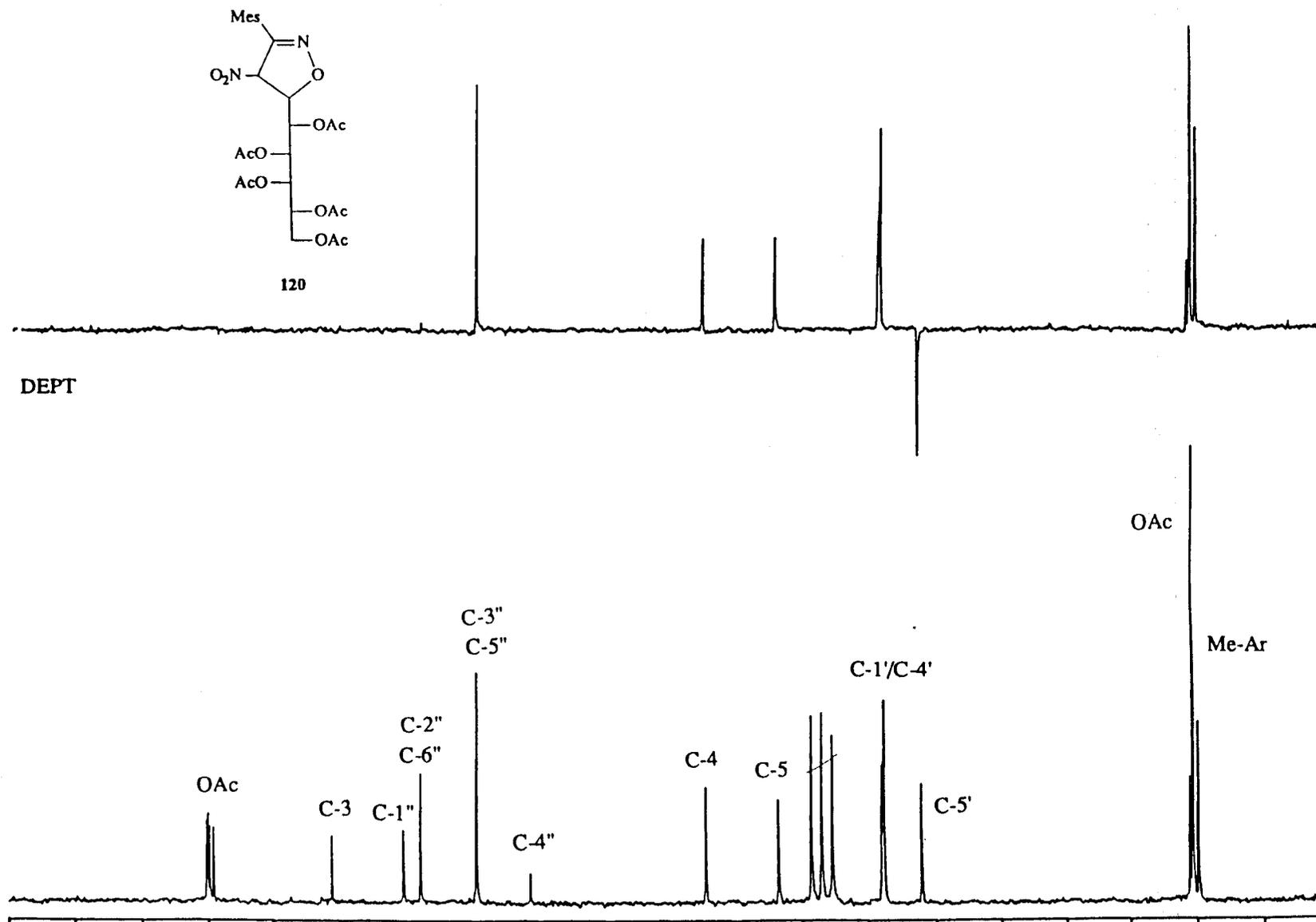
120



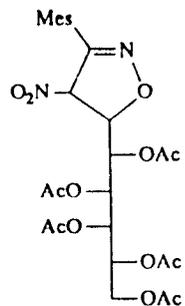
Espectro COSY del compuesto 120 registrado en CDCl₃ a 500 MHz.



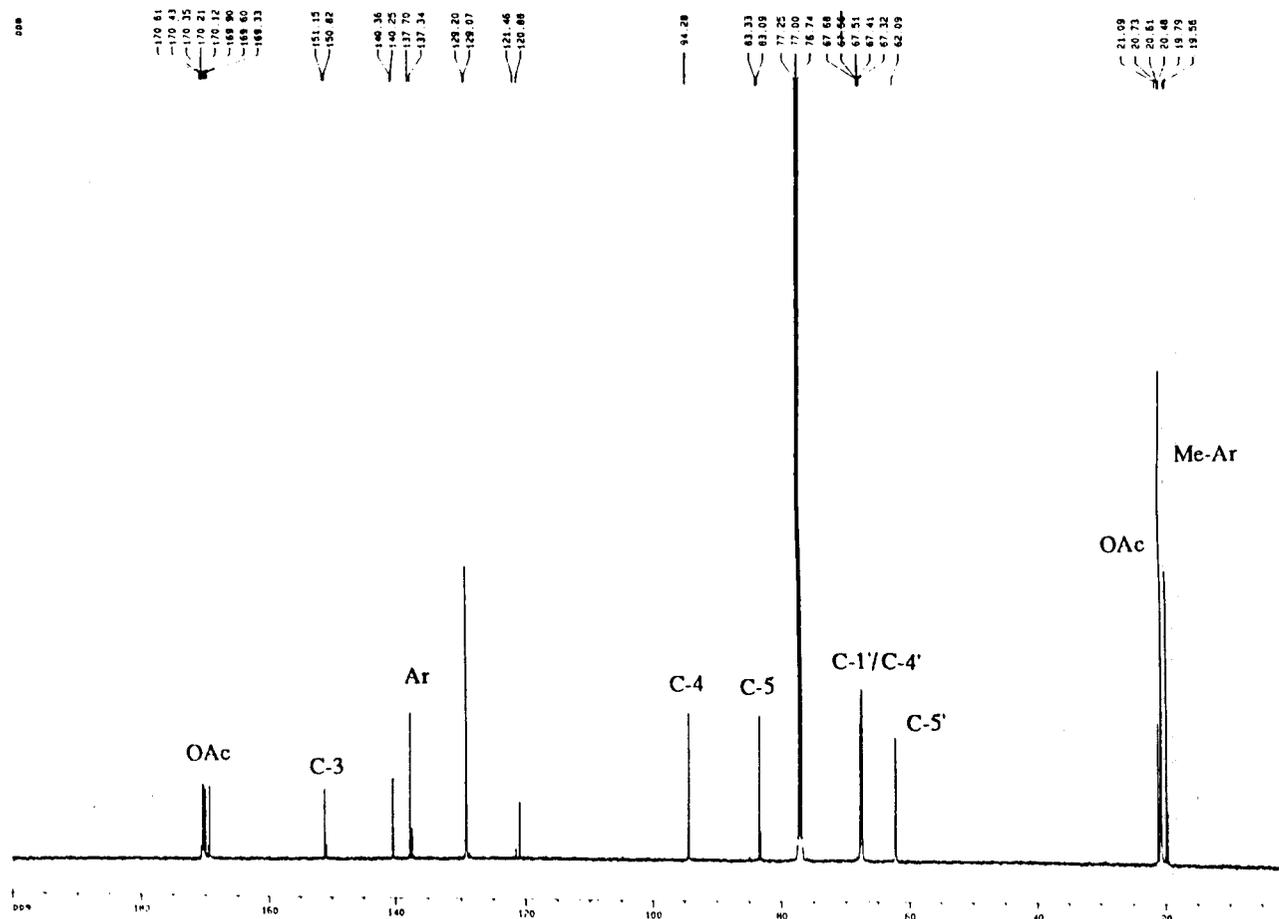
Espectro COSY del compuesto **120** registrado en CDCl₃ a 500 MHz (Ampliación).



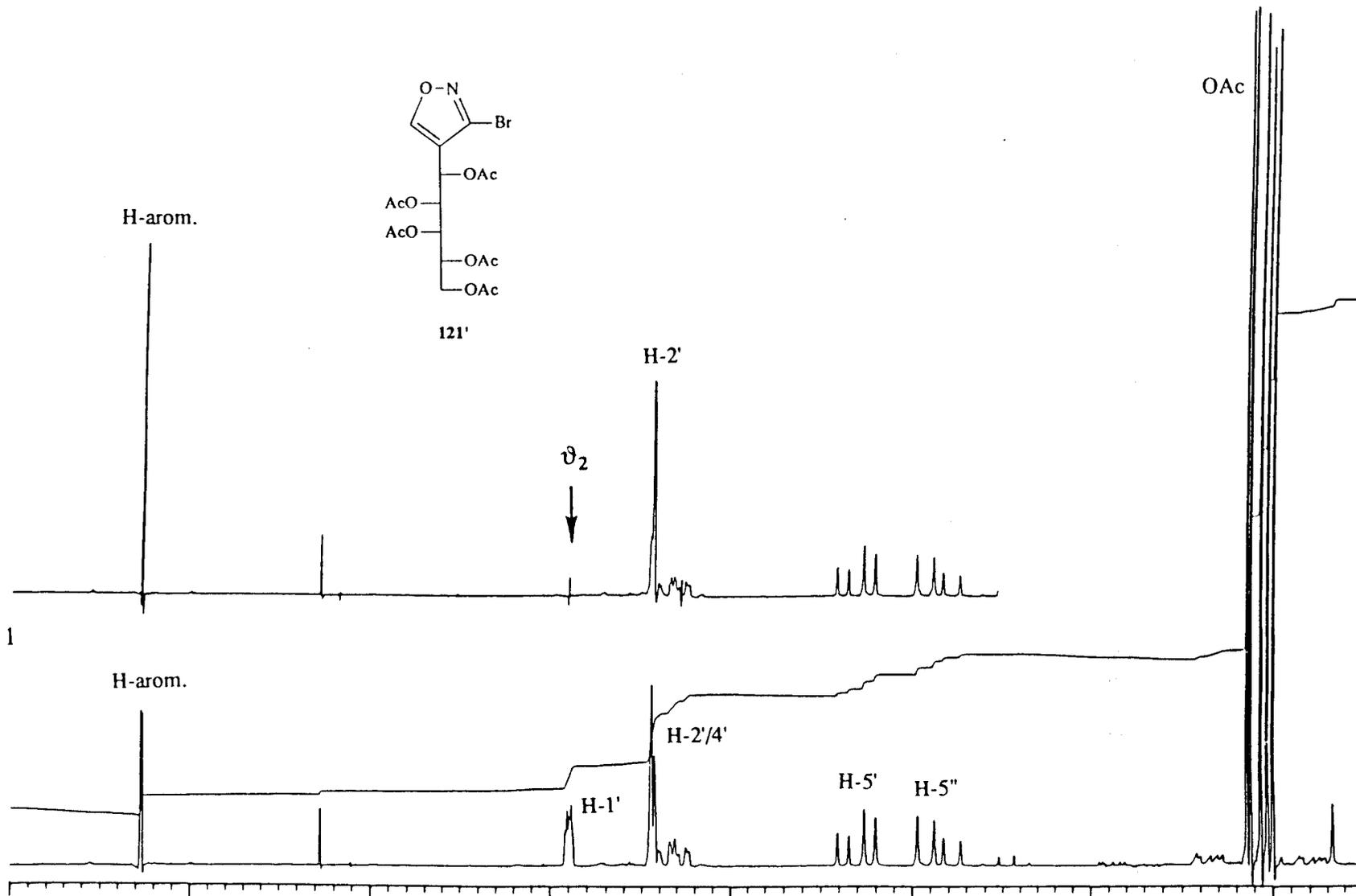
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **120** registrado en CDCl_3 a 50.32 MHz.



120

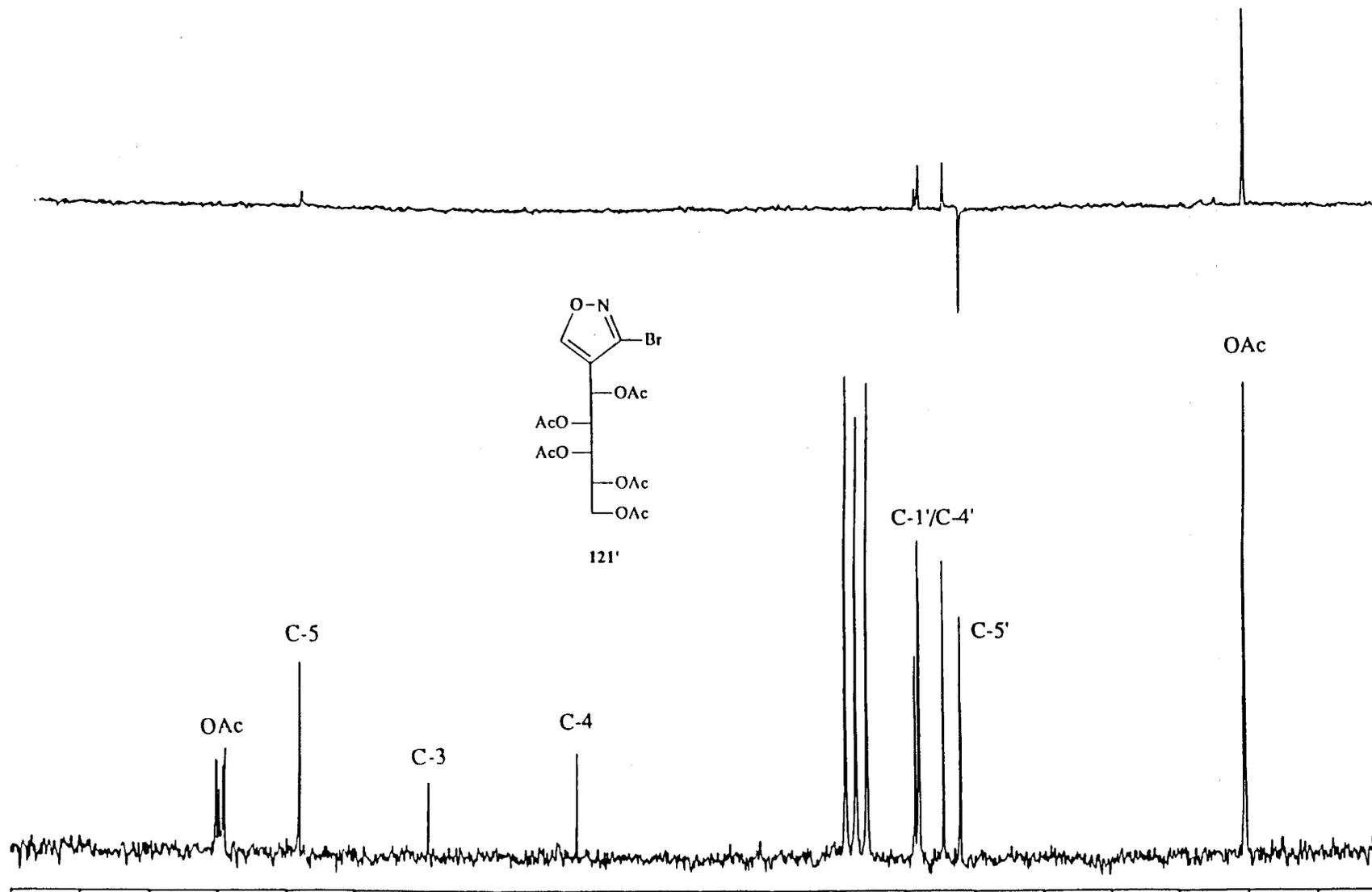


Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **120** registrado en CDCl_3 a 125.76 MHz.

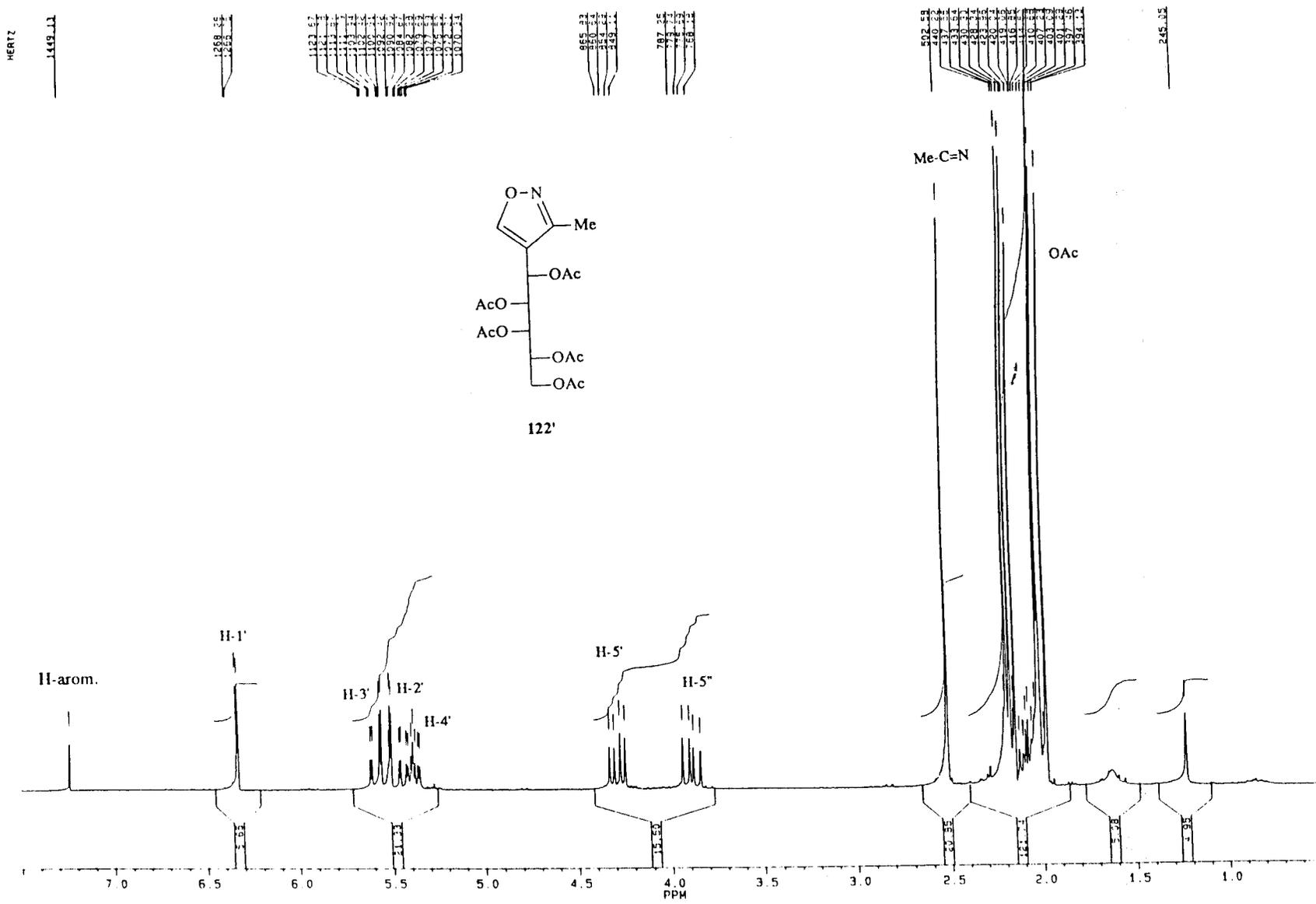


Espectro de ¹H-RMN del compuesto 121' registrado en CDCl₃ a 200 MHz.

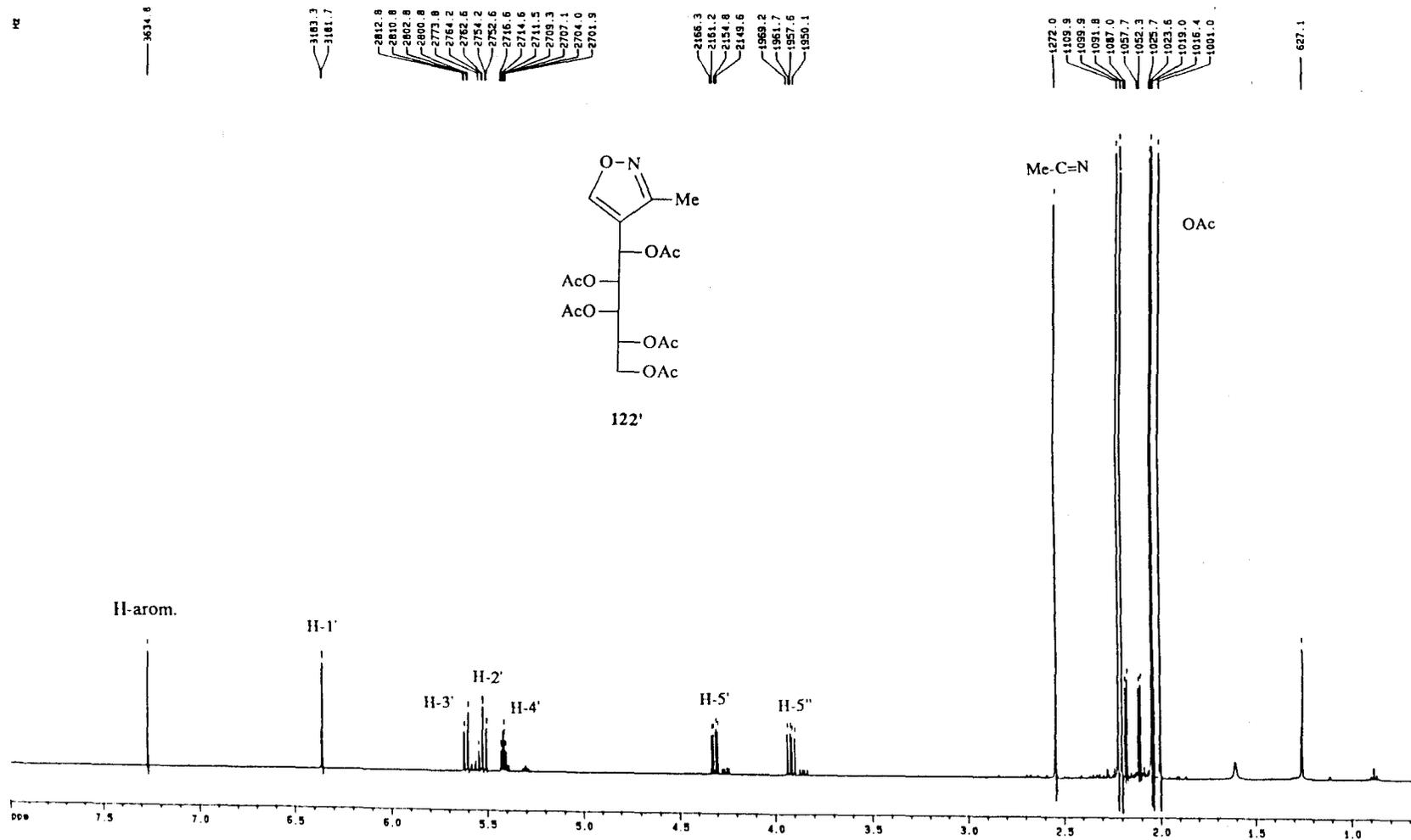
Experiencia 1 : Desacoplamiento spin-spin, irradiación sobre H-1'.



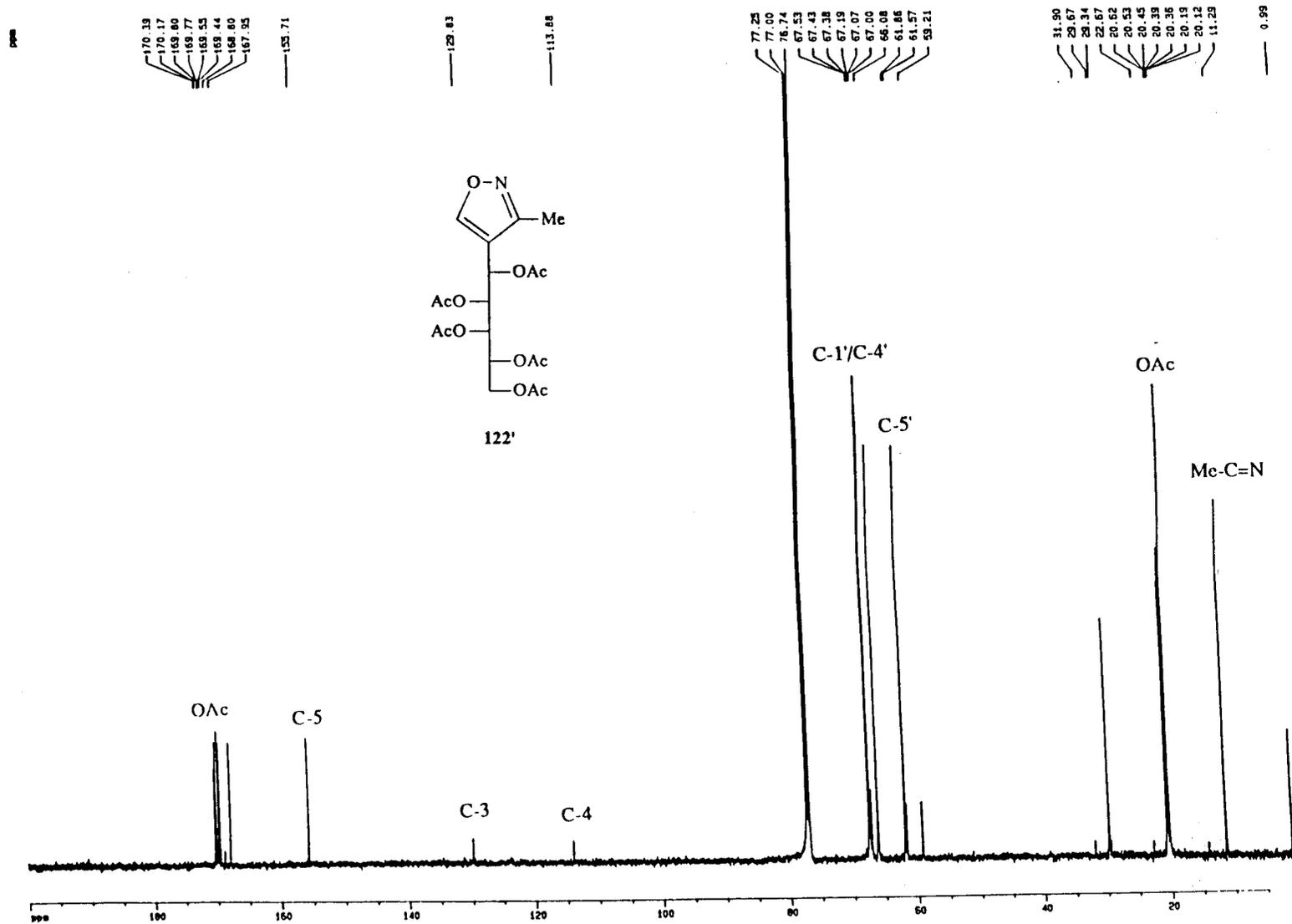
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **121'** registrado en CDCl_3 a 50.32 MHz.



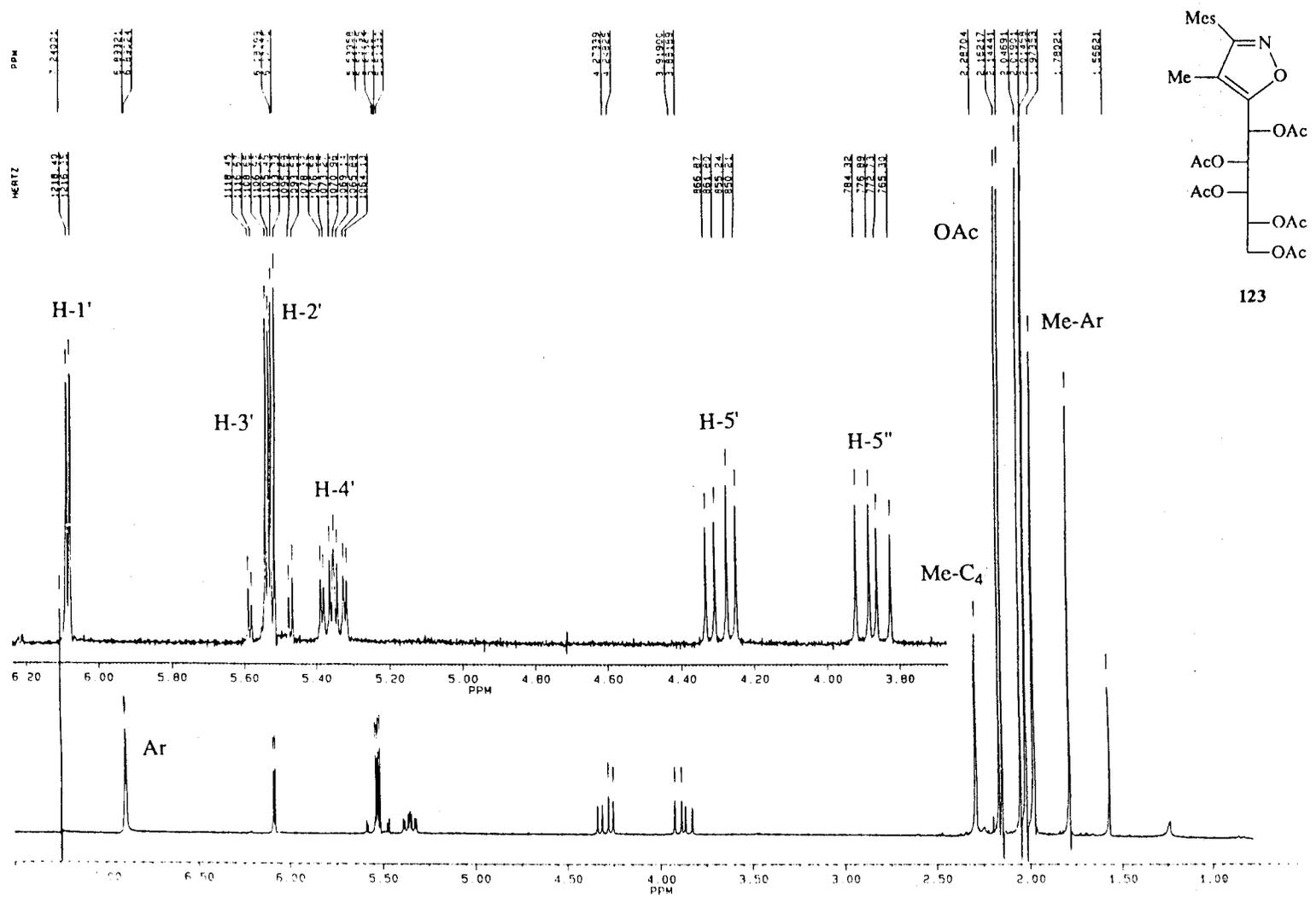
Espectro de ¹H-RMN del compuesto **122'** registrado en CDCl₃ a 200 MHz.



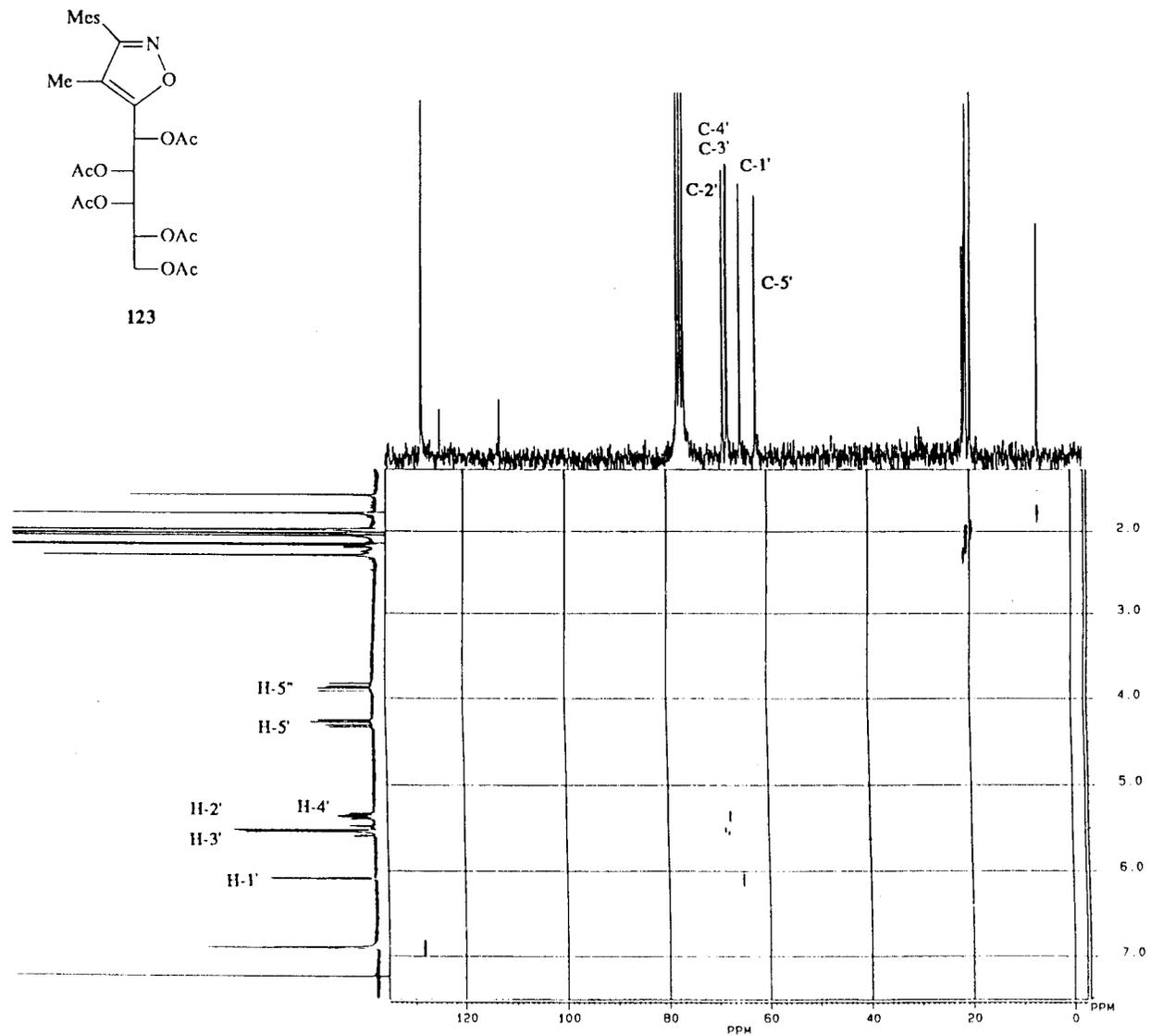
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **122'** registrado en CDCl_3 a 500 MHz.



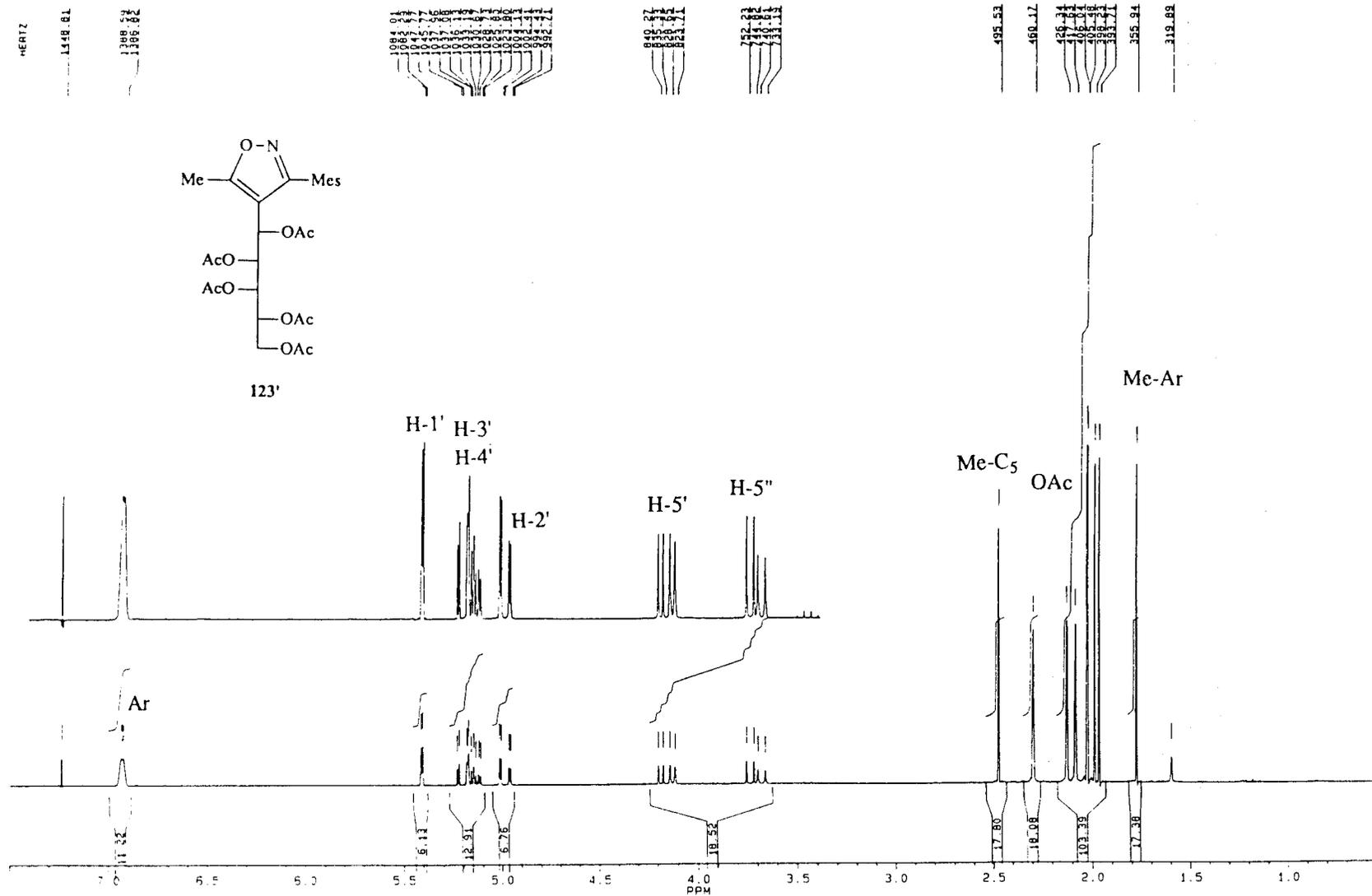
Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **122'** registrado en CDCl₃ a 125.76 MHz.



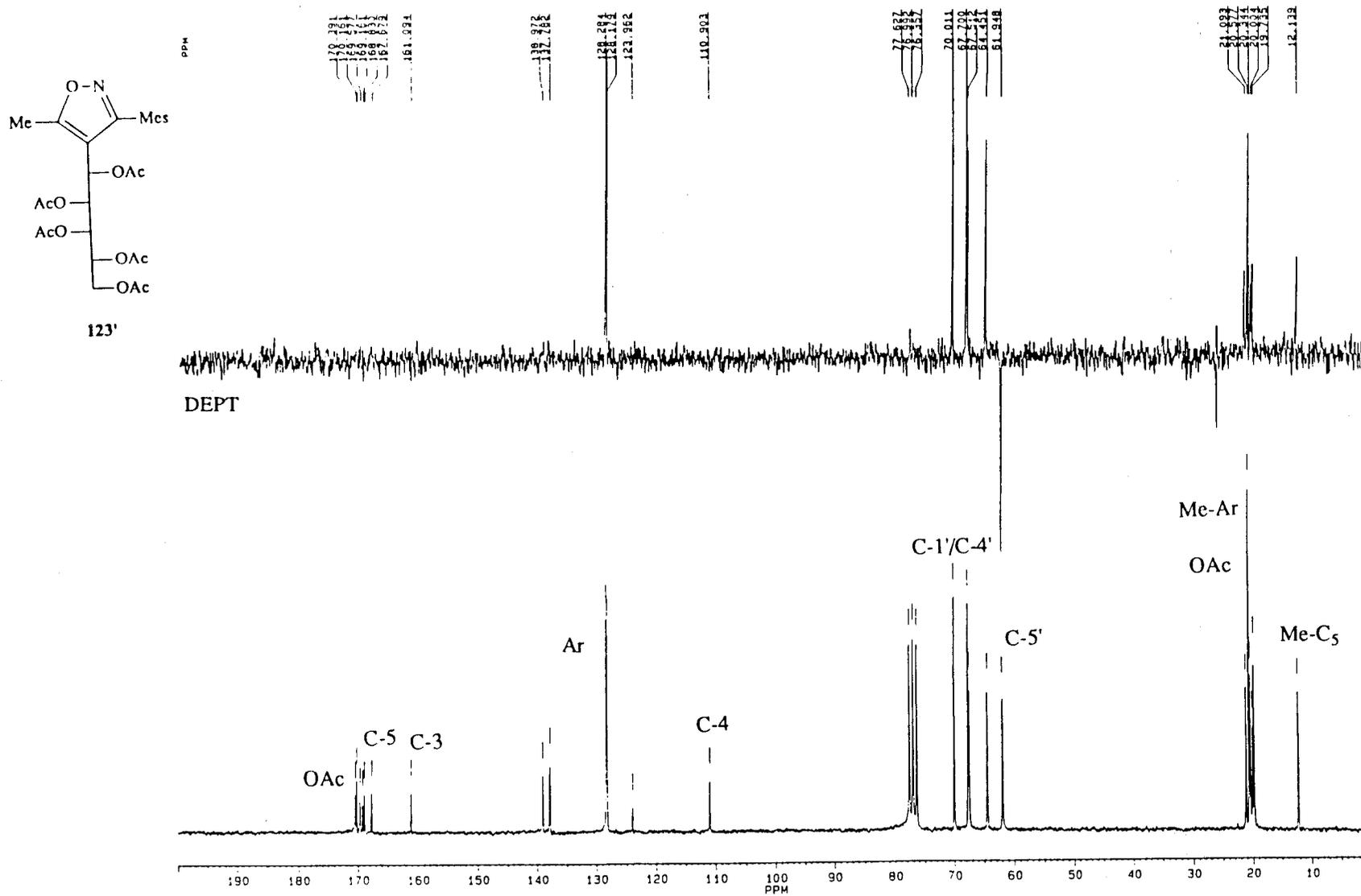
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 123 registrado en CDCl₃ a 200 MHz.



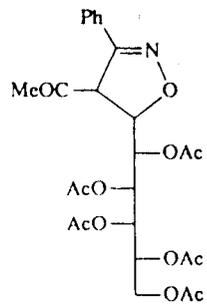
Espectro XHCORR del compuesto **123** registrado en CDCl_3 a 200 MHz.



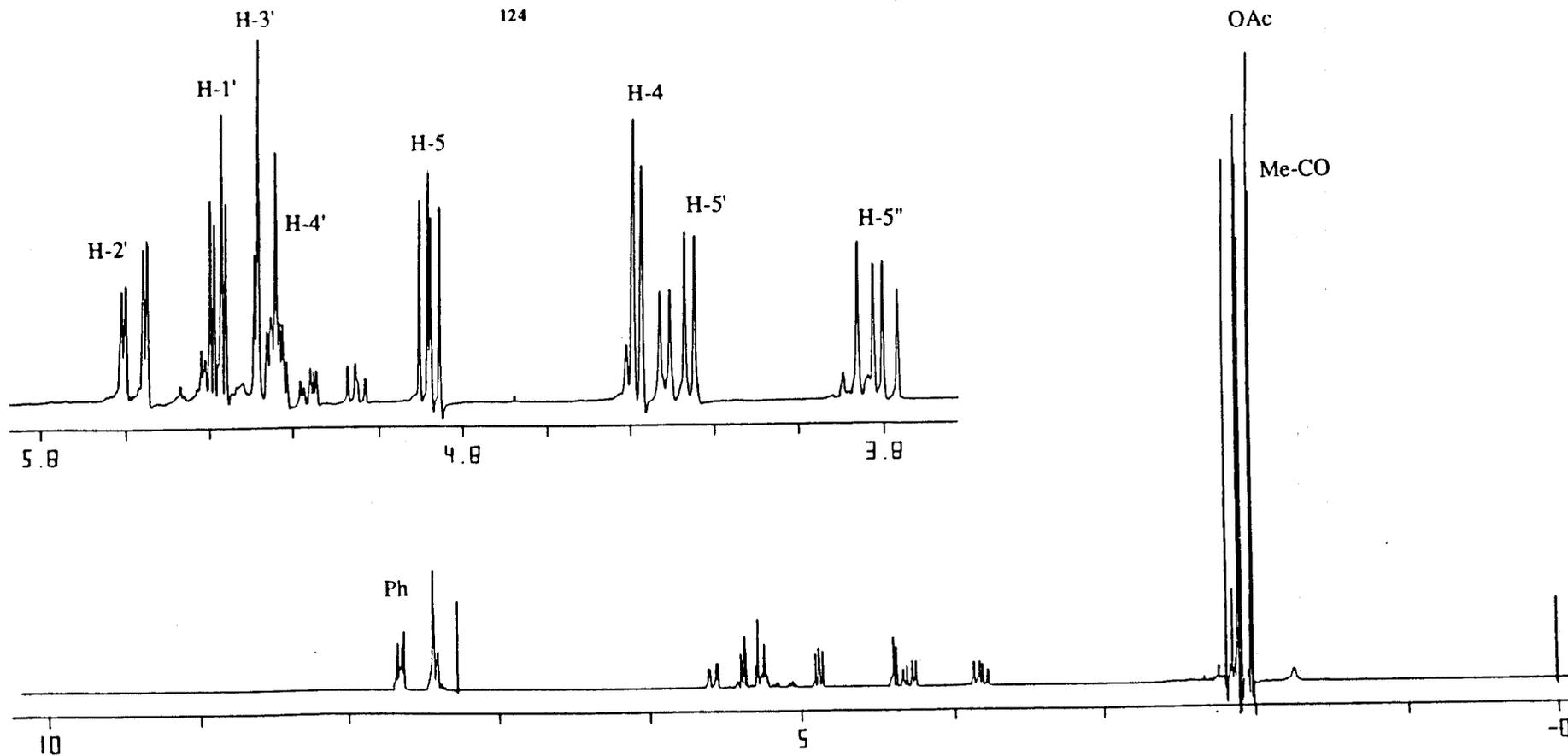
Espectro de ¹H-RMN del compuesto **123'** registrado en CDCl₃ a 200 MHz.



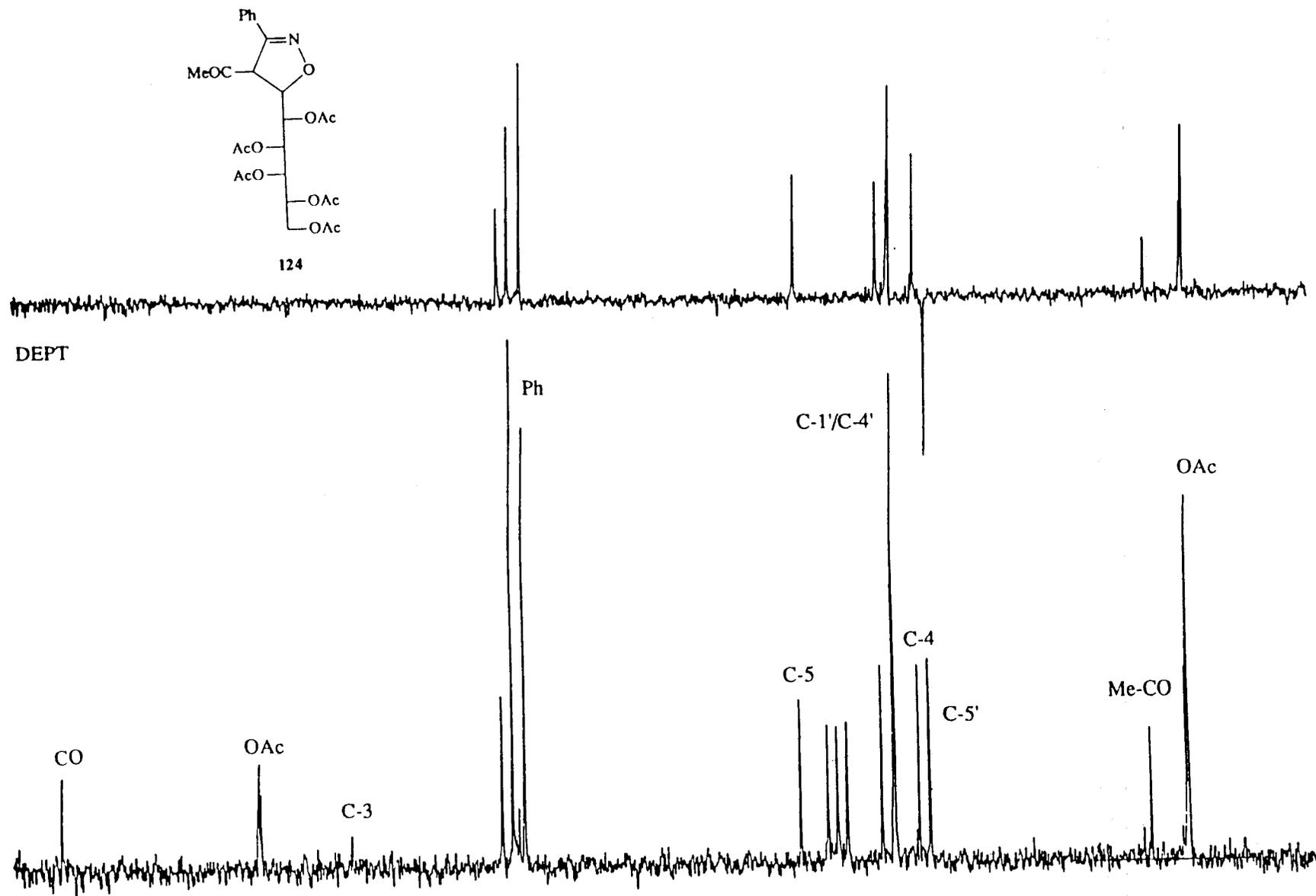
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **123'** registrado en CDCl_3 a 50.32 MHz.



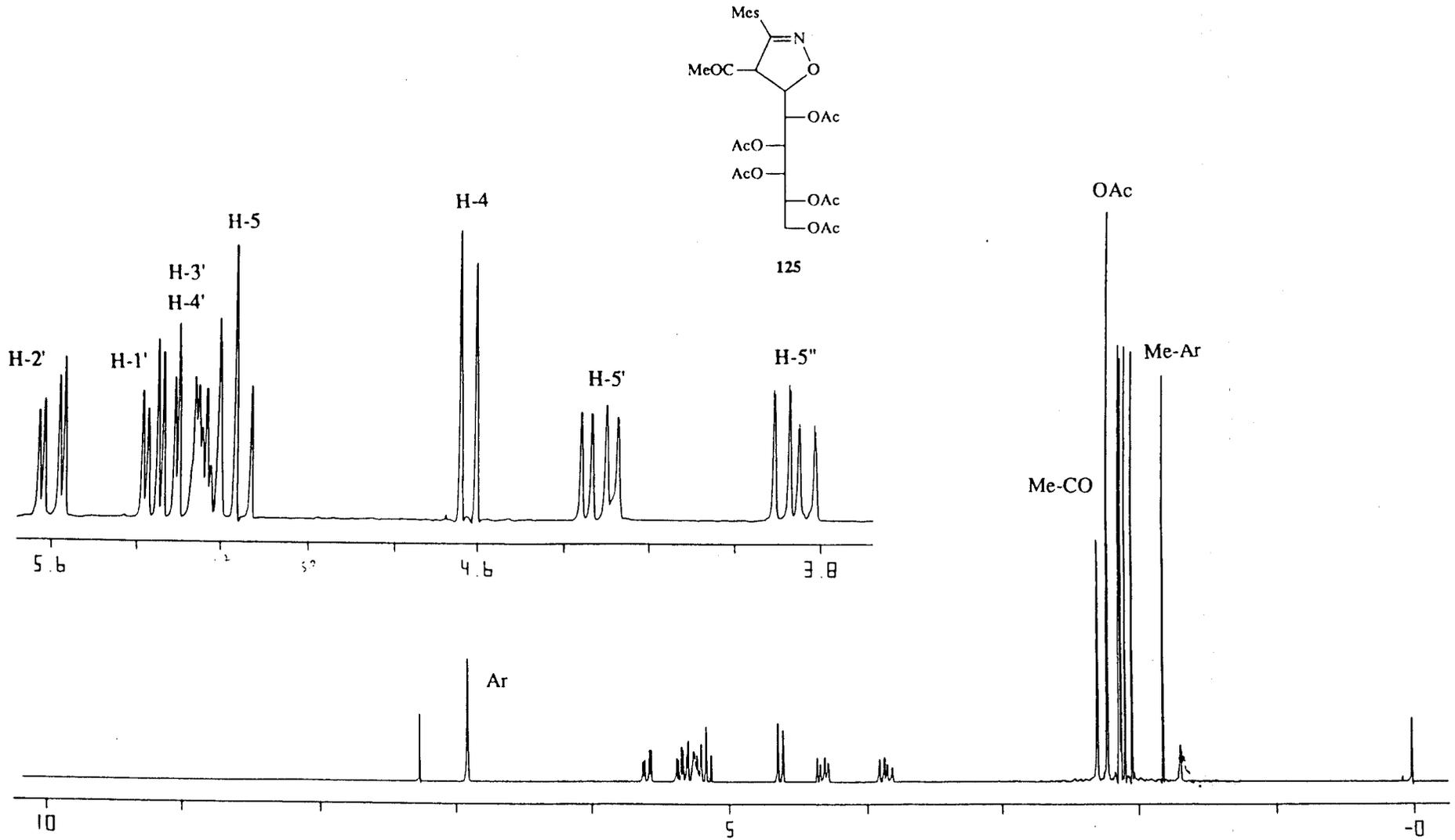
124



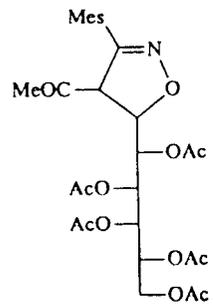
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 124 registrado en CDCl₃ a 200 MHz.



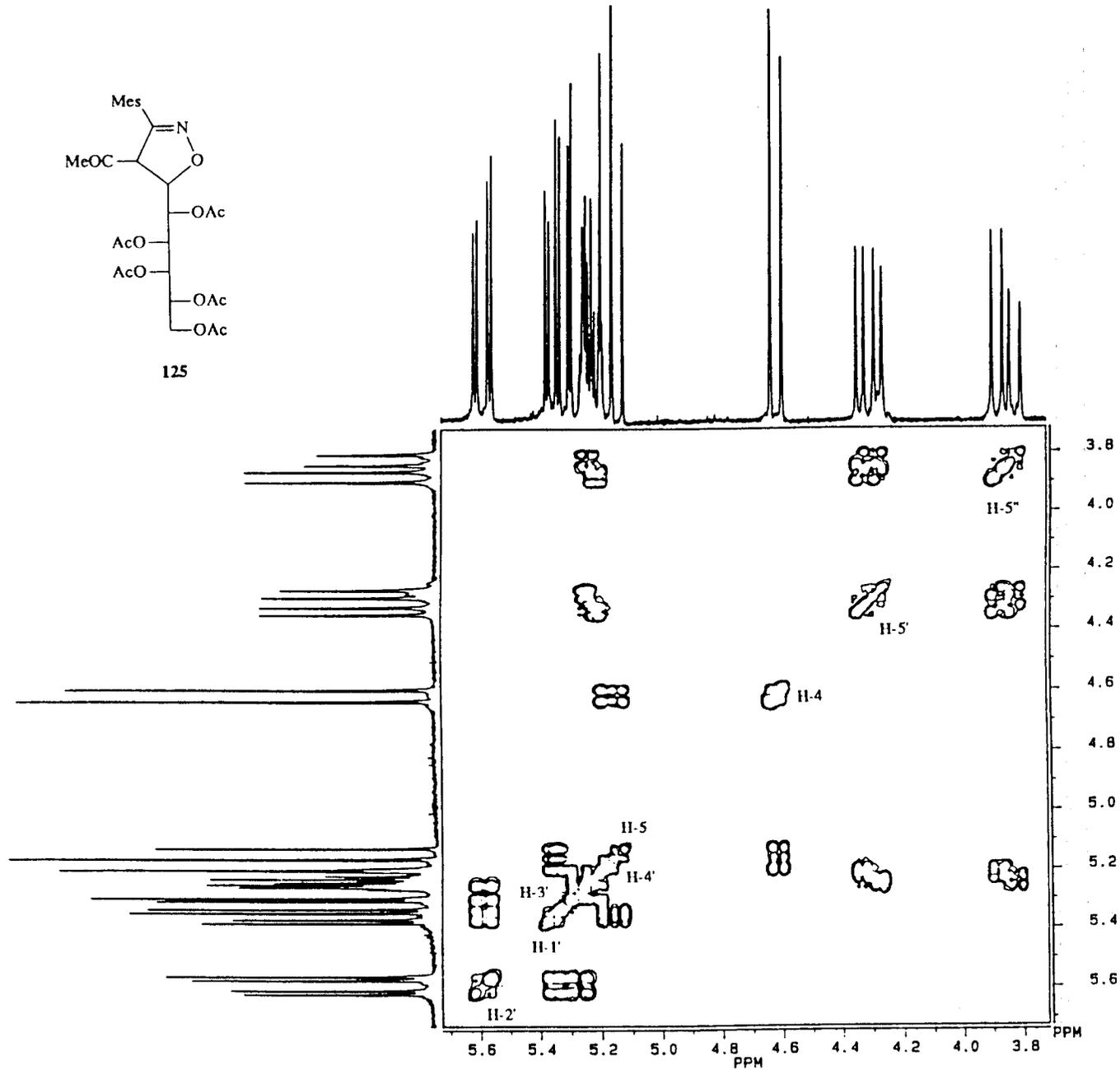
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 124 registrado en CDCl_3 a 50.32 MHz.



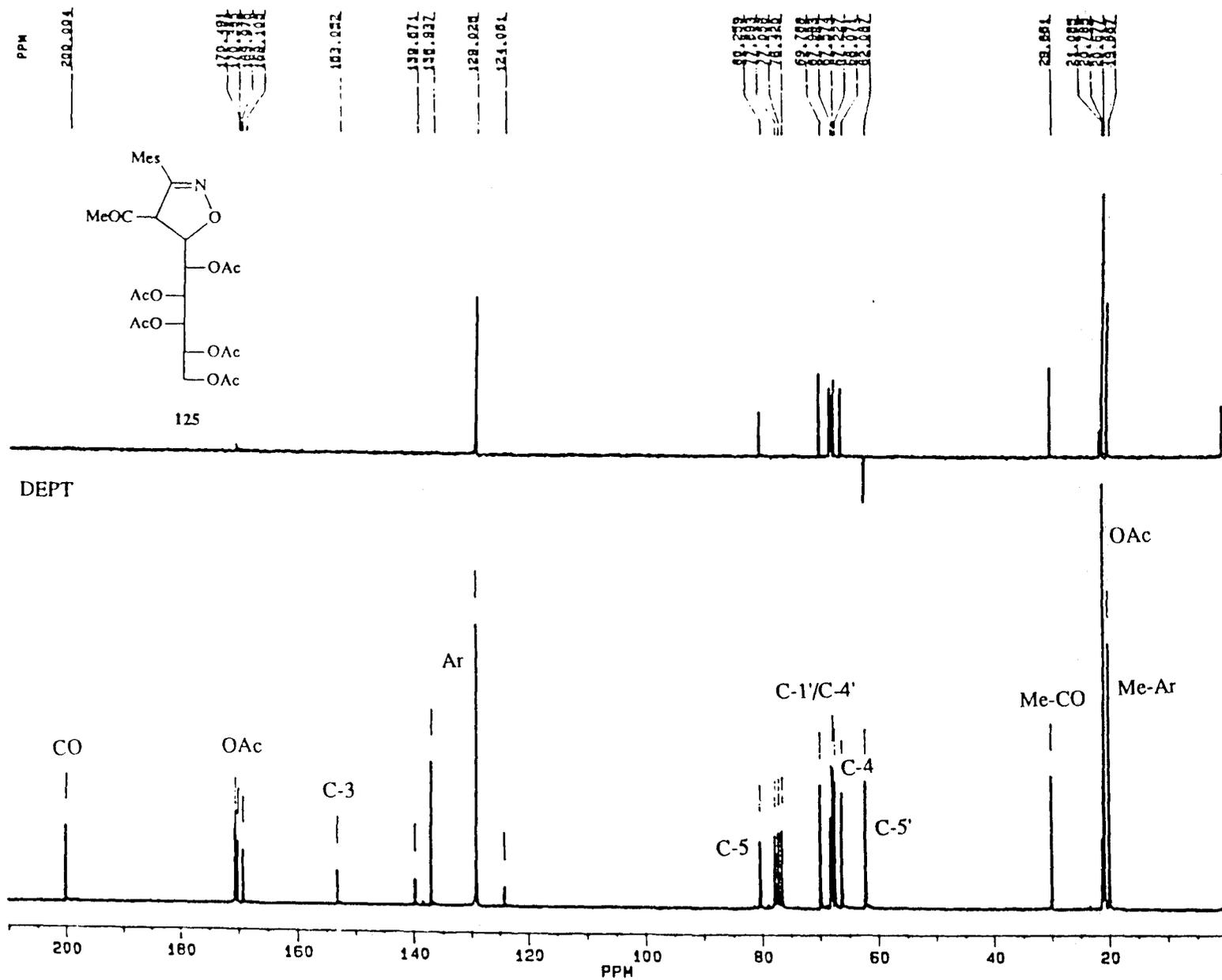
Espectro de ^1H -RMN del compuesto 125 registrado en CDCl_3 a 200 MHz.



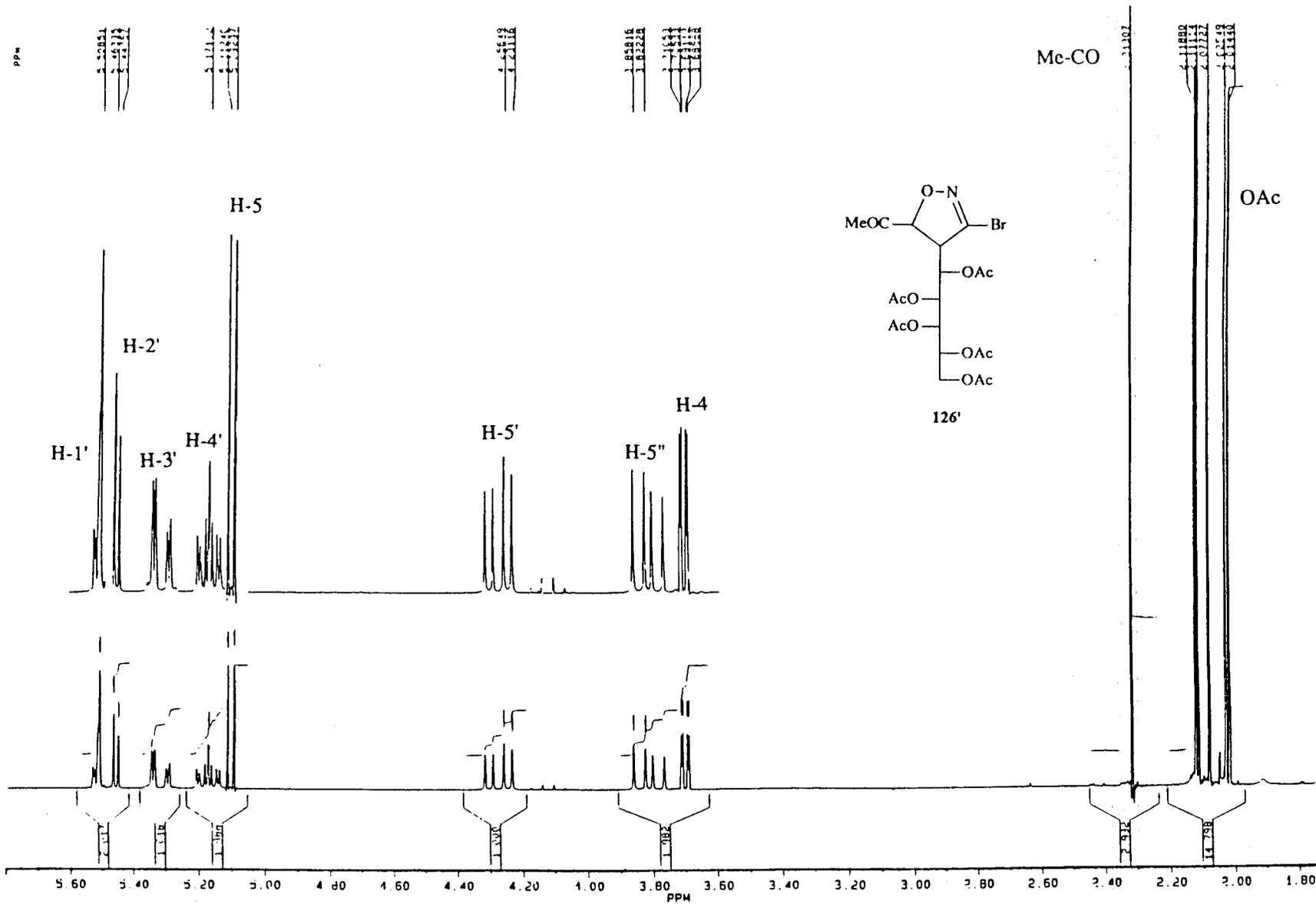
125



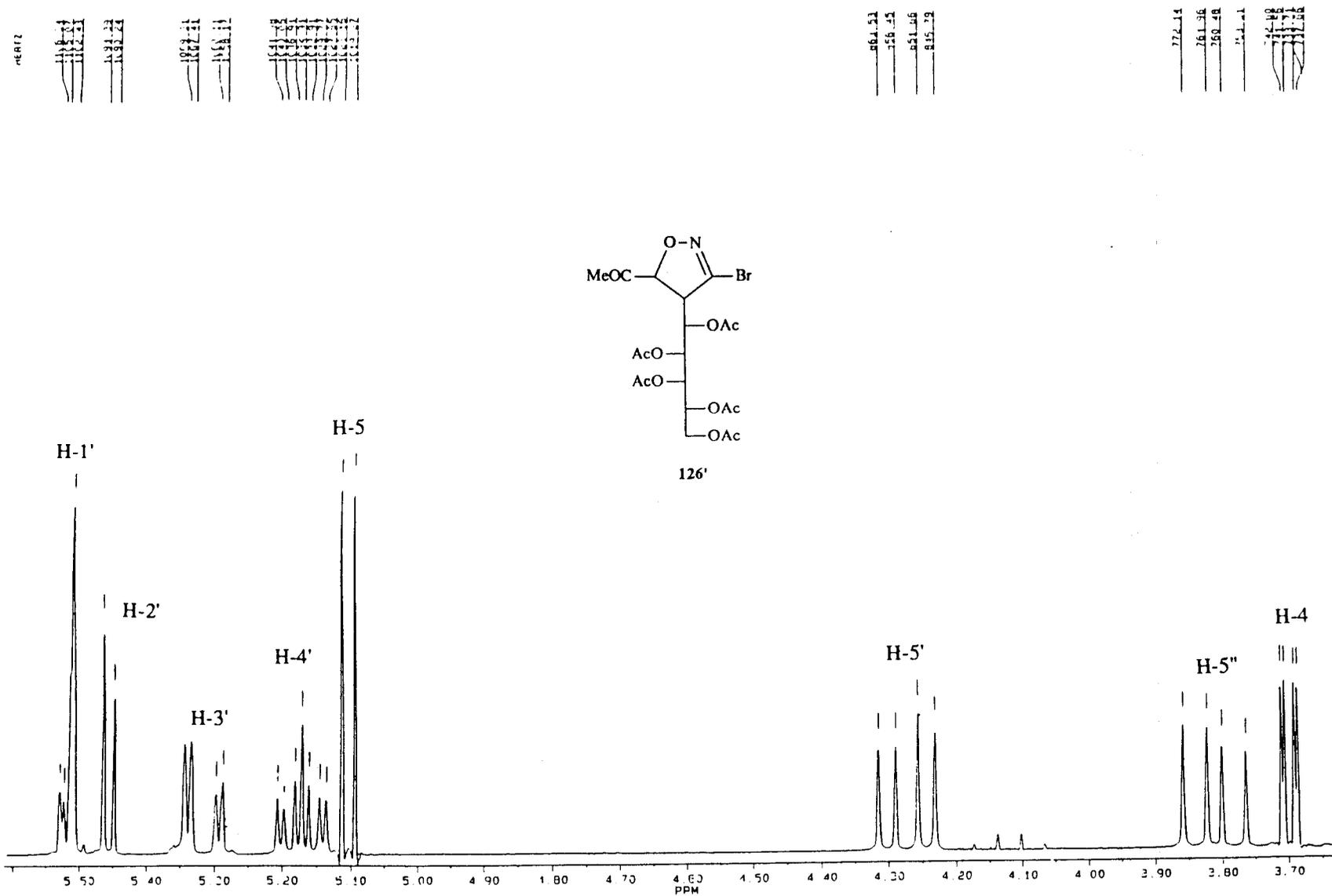
Espectro COSY del compuesto 125 registrado en CDCl_3 a 200 MHz.



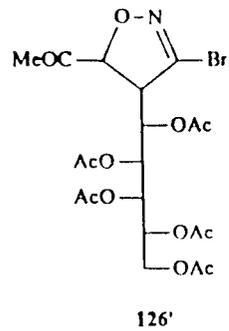
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 125 registrado en CDCl_3 a 50.32 MHz.



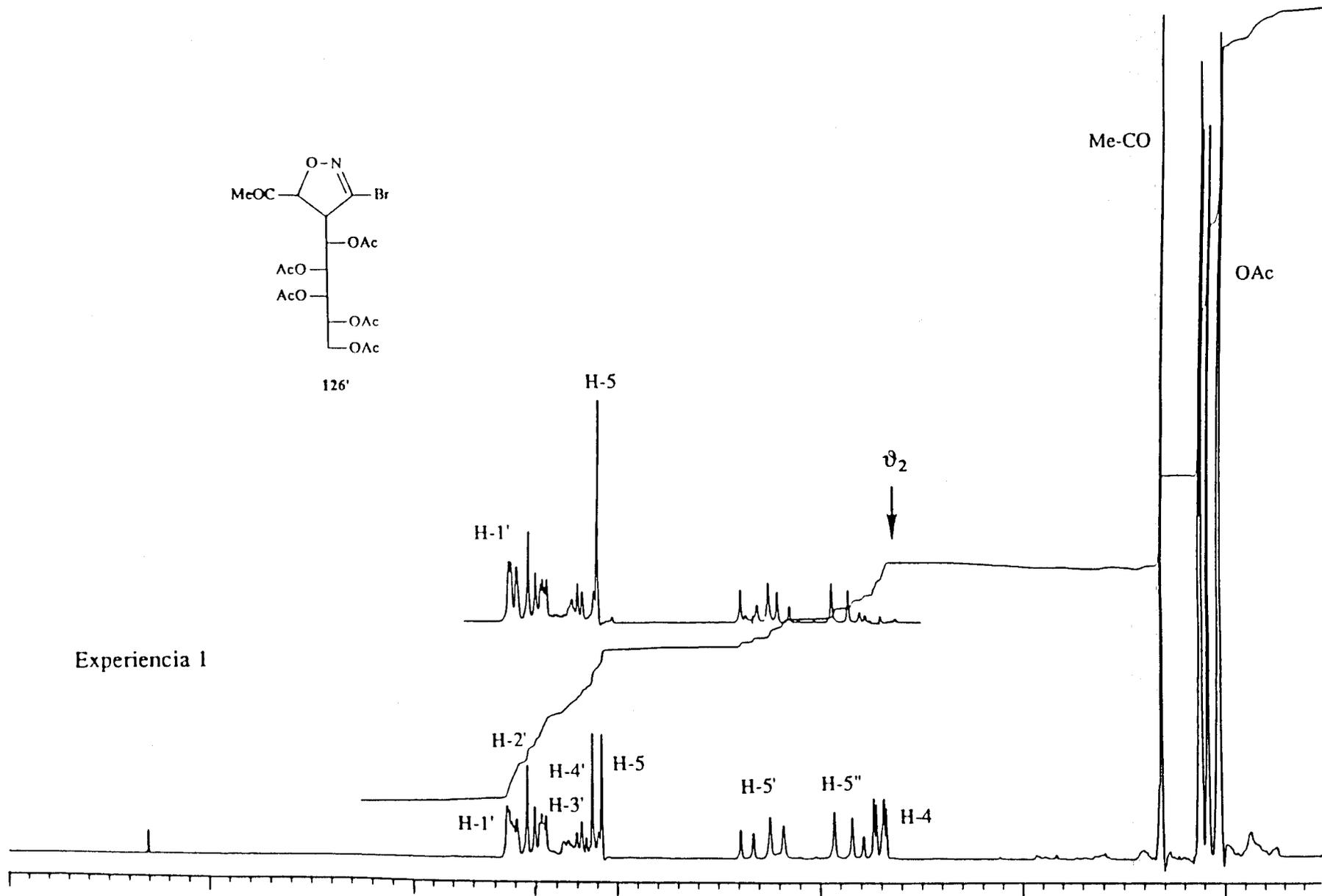
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 126' registrado en CDCl₃ a 200 MHz.



Espectro de ^1H -RMN del compuesto 126' registrado en CDCl_3 a 200 MHz (Ampliación).

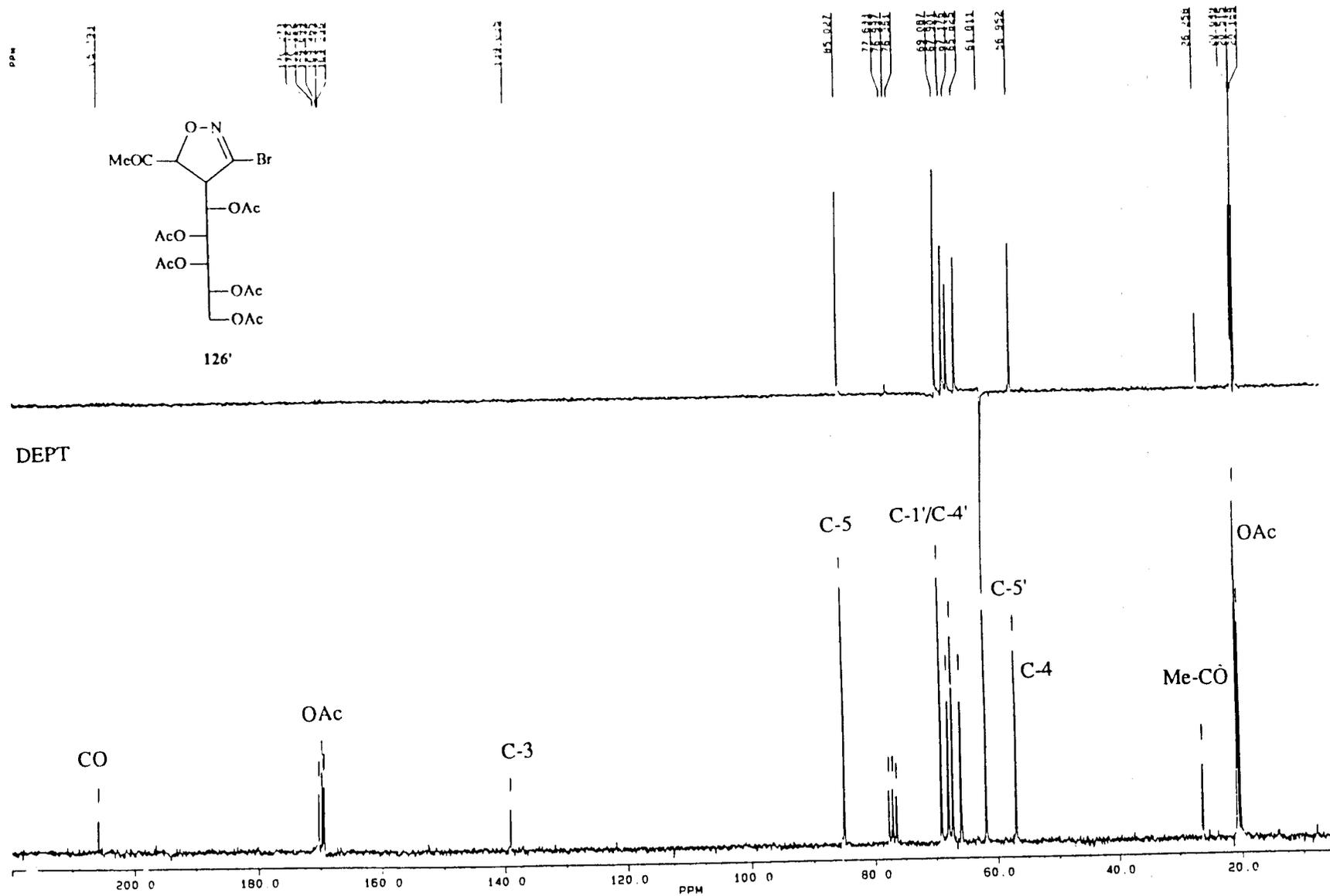


126'

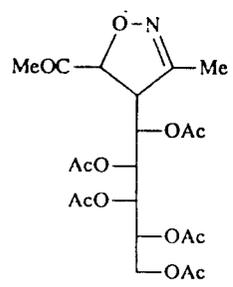


Espectro de $^1\text{H-NMR}$ del compuesto 126' registrado en CDCl_3 a 80 MHz.

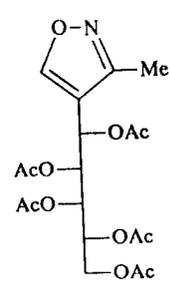
Experiencia 1 : Desacoplamiento spin-spin, irradiación sobre H-4.



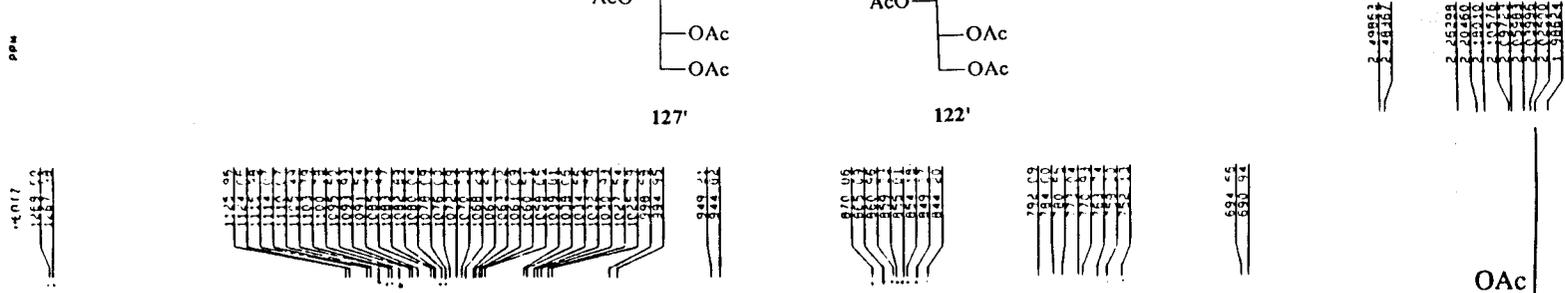
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **126'** registrado en CDCl_3 a 50.32 MHz.



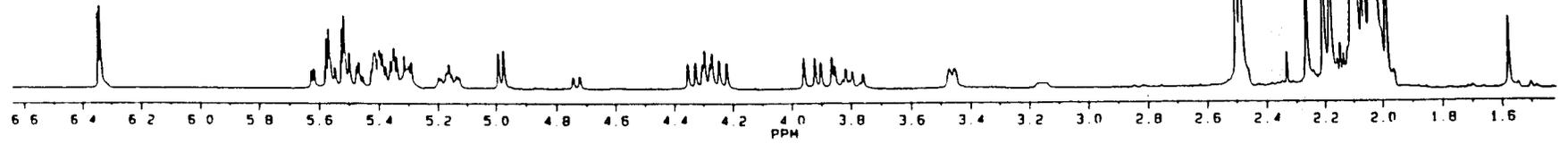
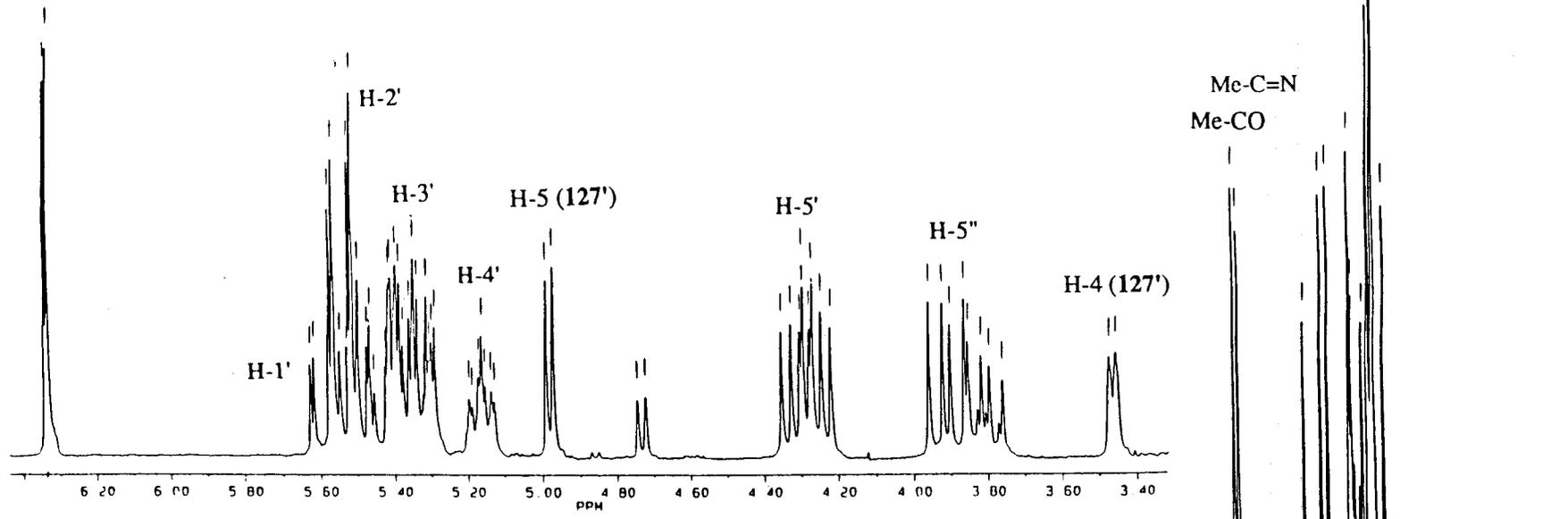
127'

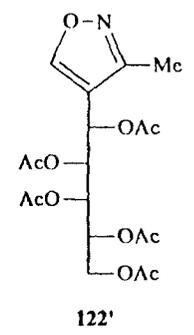
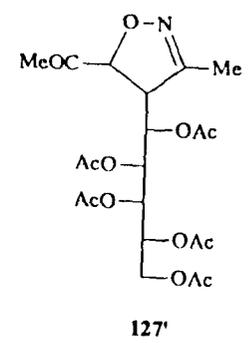
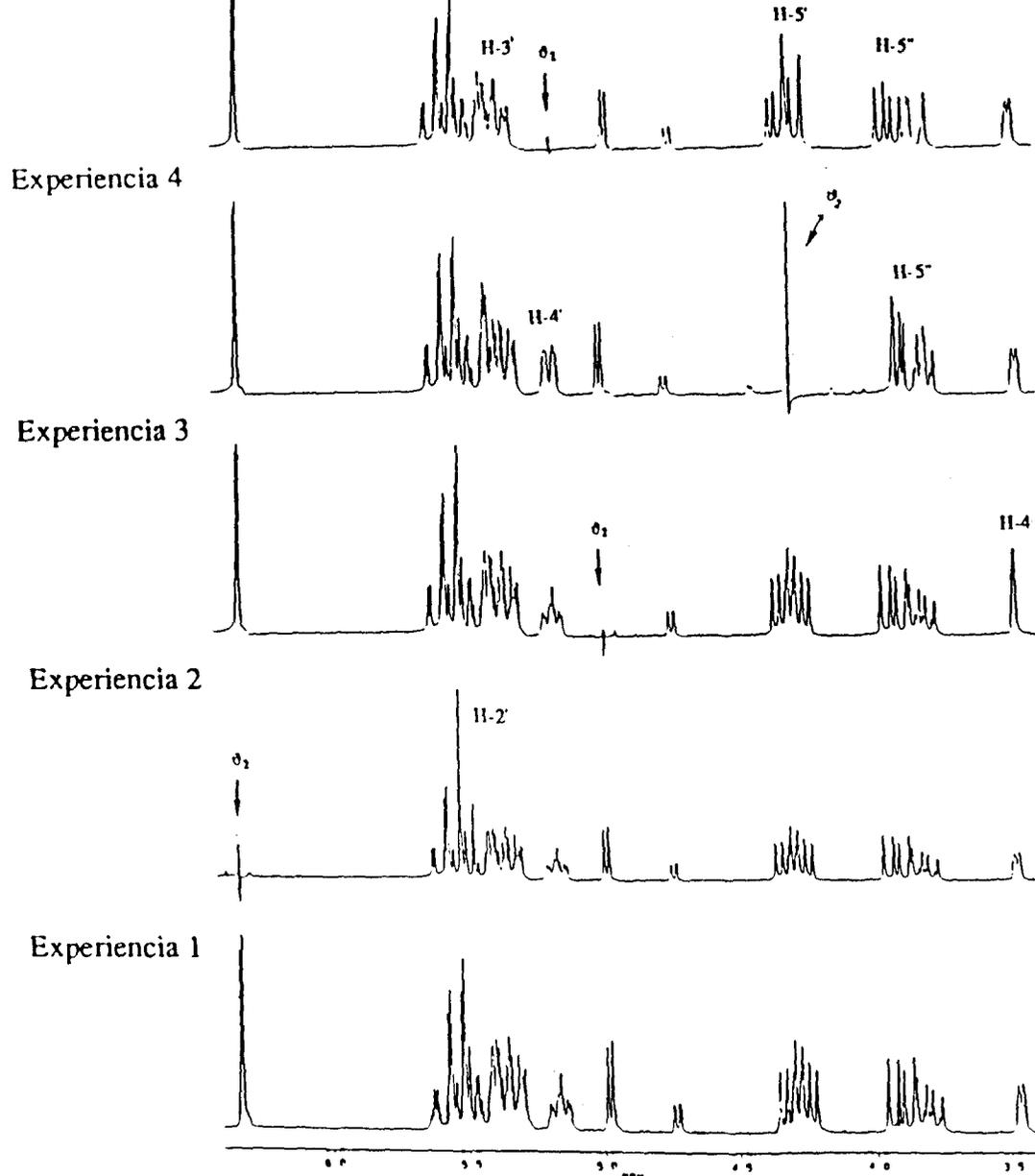


122'



H-1' (122')



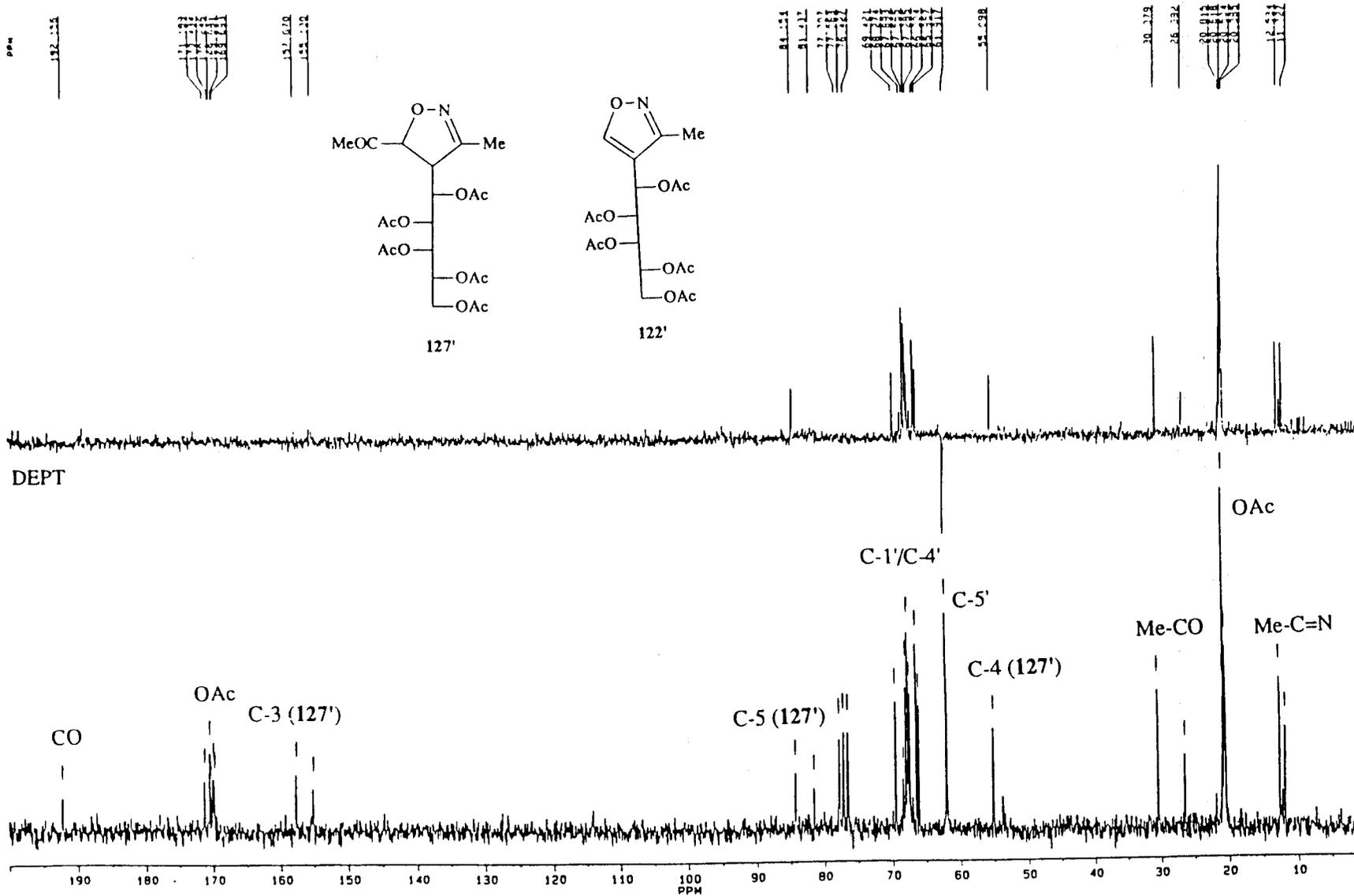


Espectro de ¹H-RMN de los compuestos 127' y 122' registrado en CDCl₃ a 200 MHz.

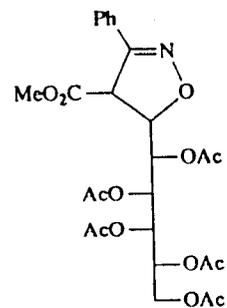
Experiencia 1 : Desacoplamiento spin-spin, irradiación sobre H-1' (122')

Experiencia 2 : Desacoplamiento spin-spin, irradiación sobre H-5 (127')

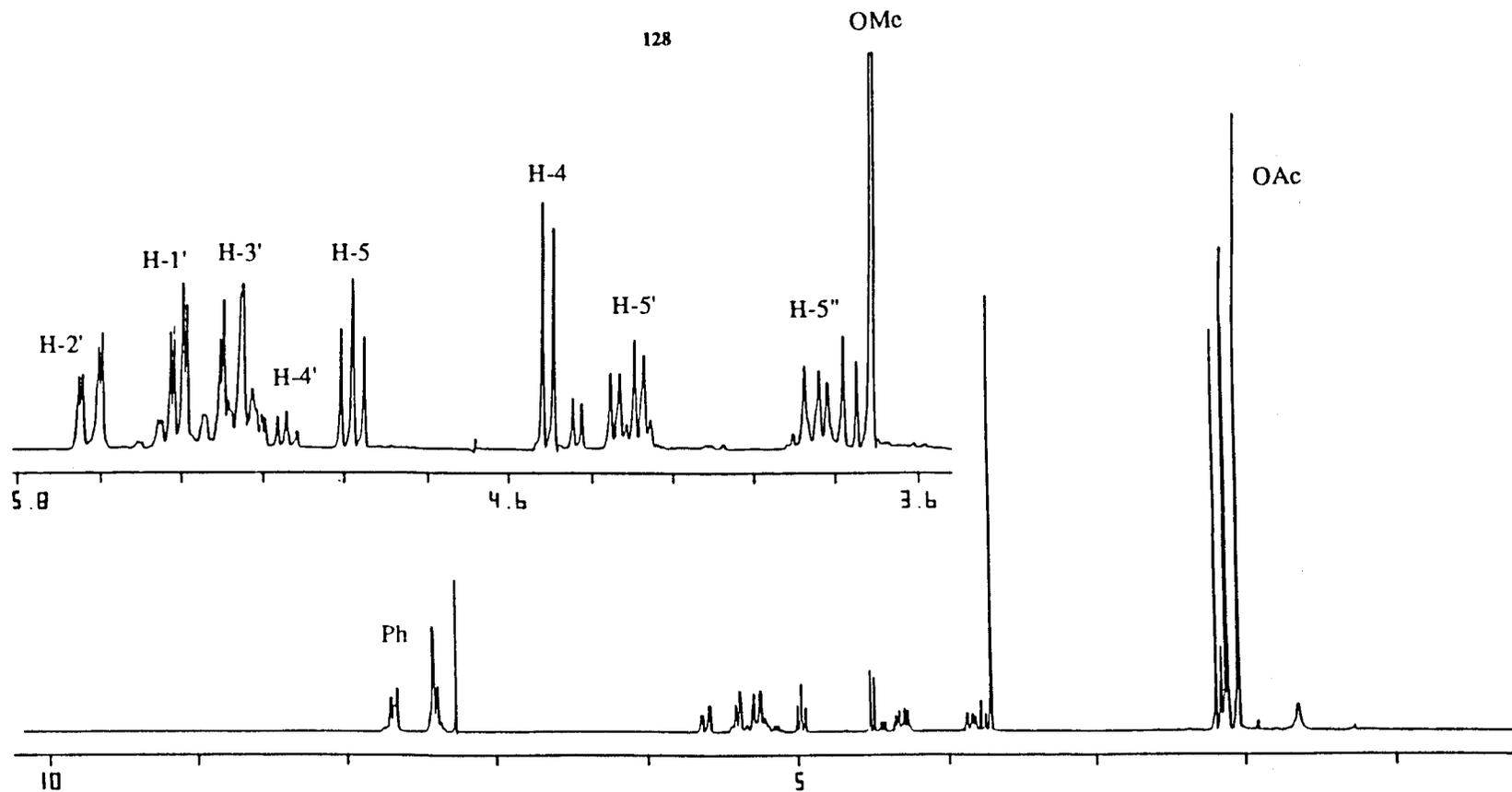
Experiencia 3 : Desacoplamiento spin-spin, irradiación sobre H-5'.



Espectro de ^{13}C -RMN de los compuestos **127'** y **122'** registrado en CDCl_3 a 50.32 MHz.

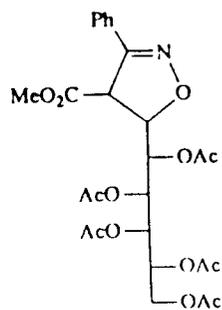
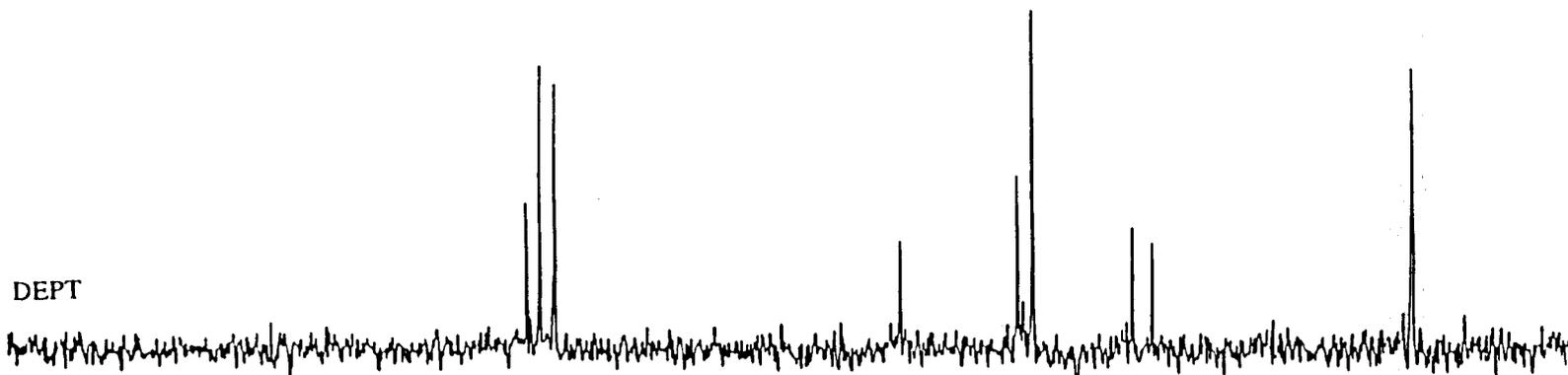


128

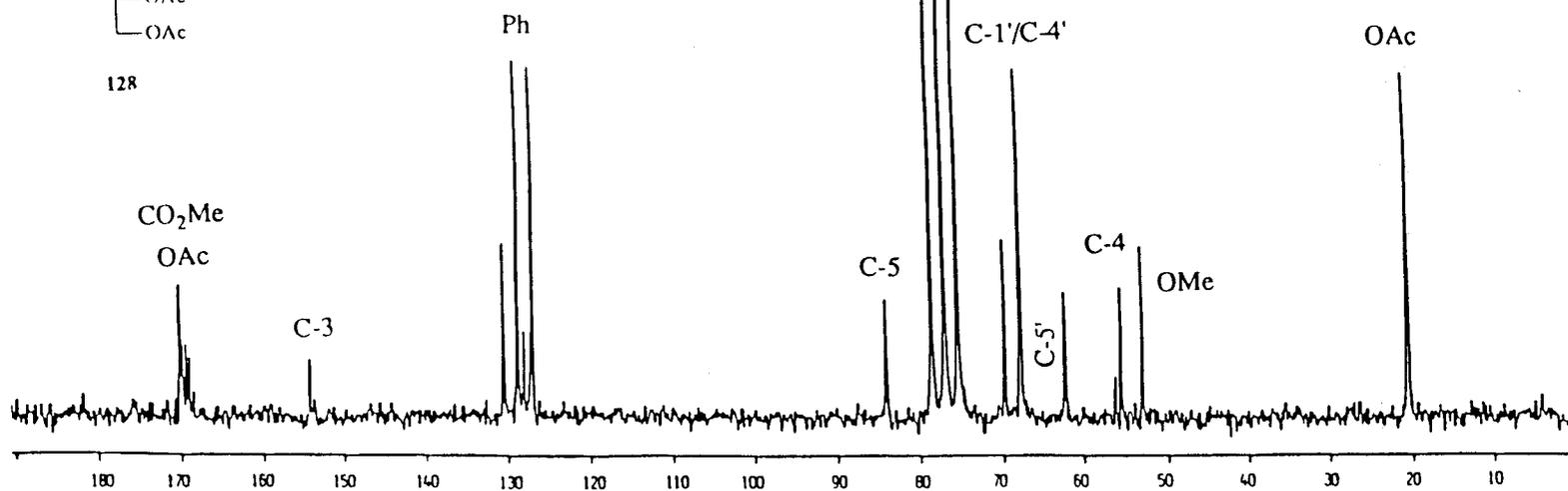


Espectro de ¹H-RMN del compuesto 128 registrado en CDCl₃ a 200 MHz.

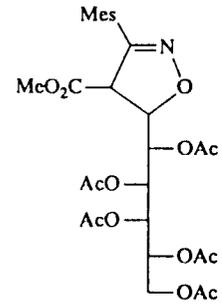
DEPT



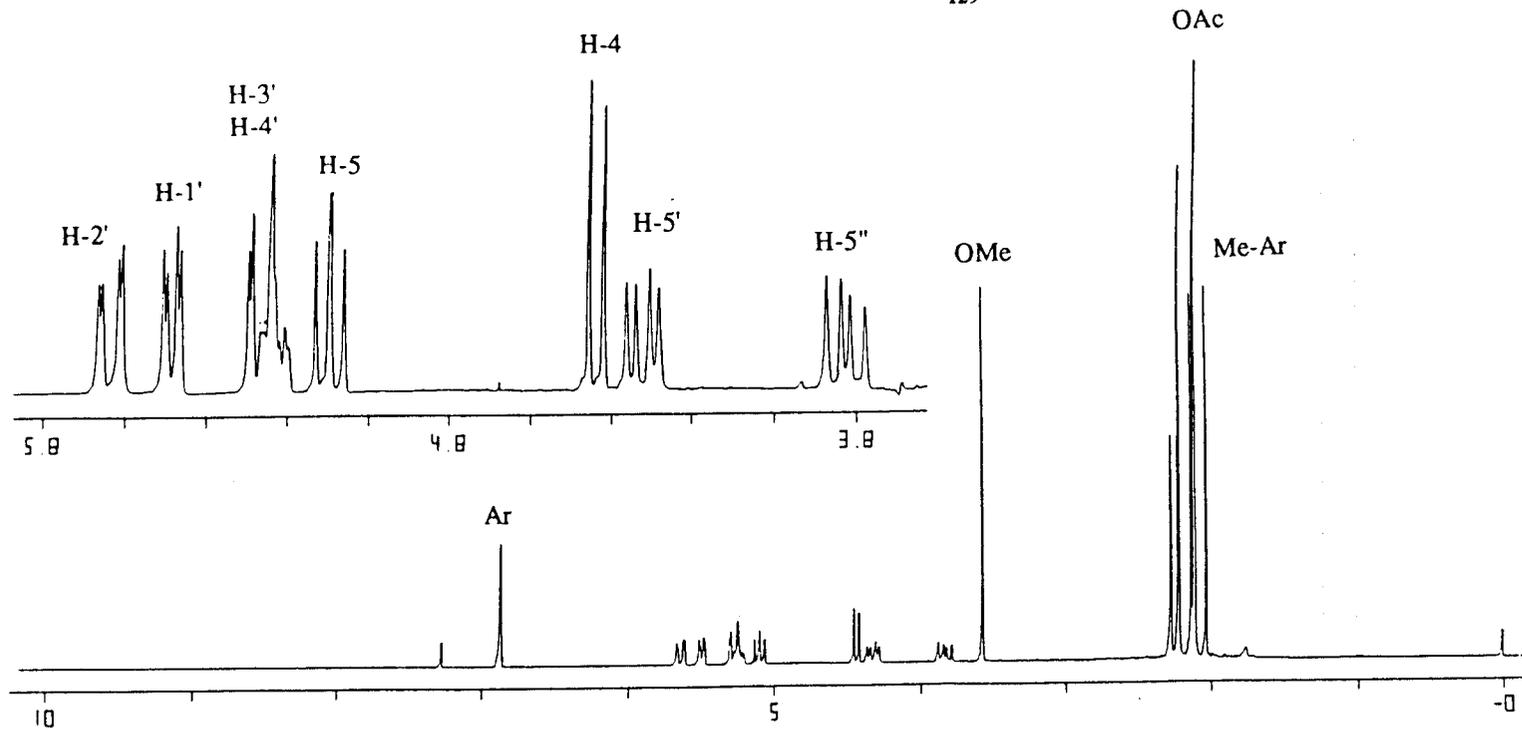
128



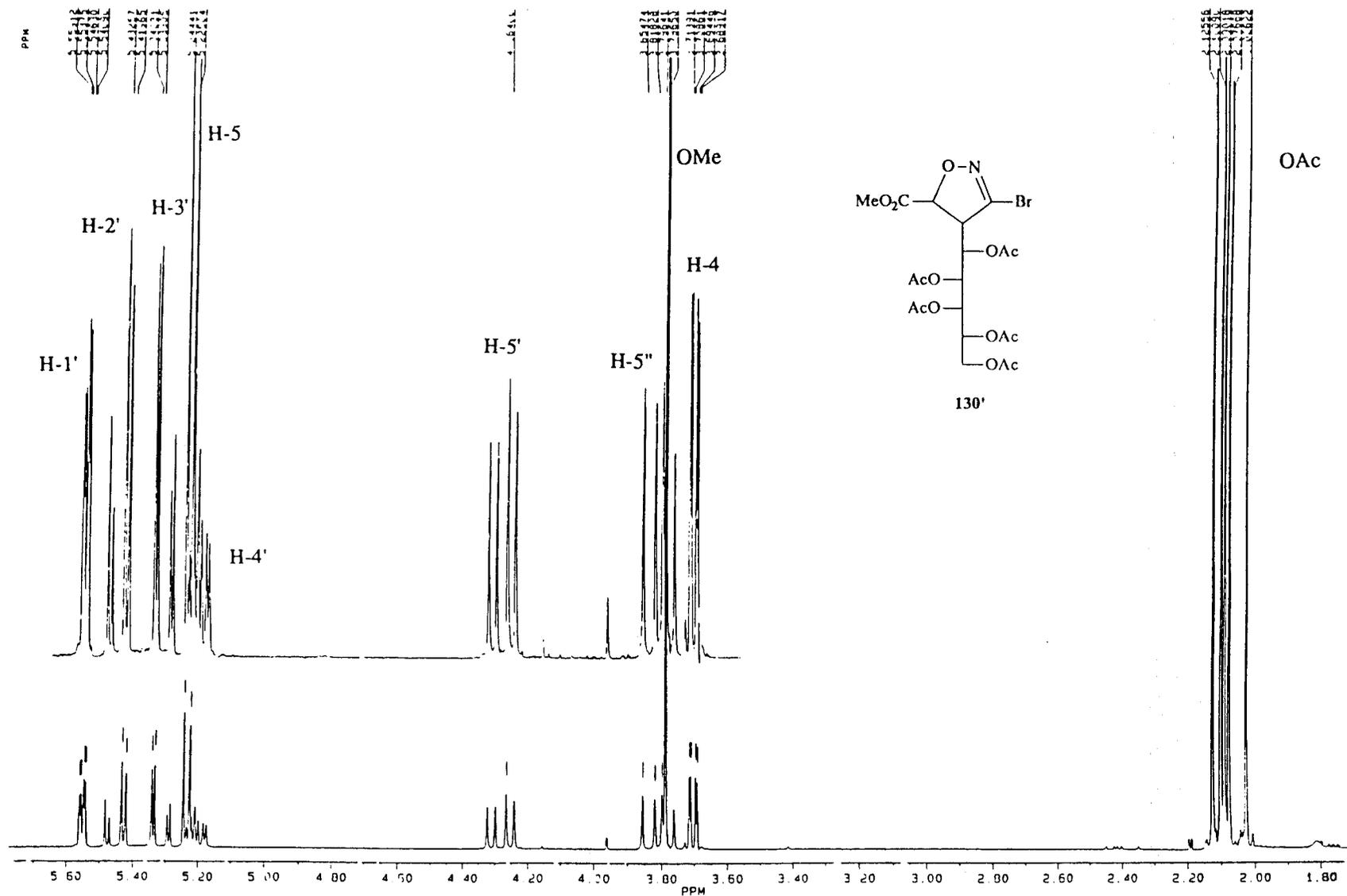
Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 128 registrado en CDCl₃ a 50.32 MHz.



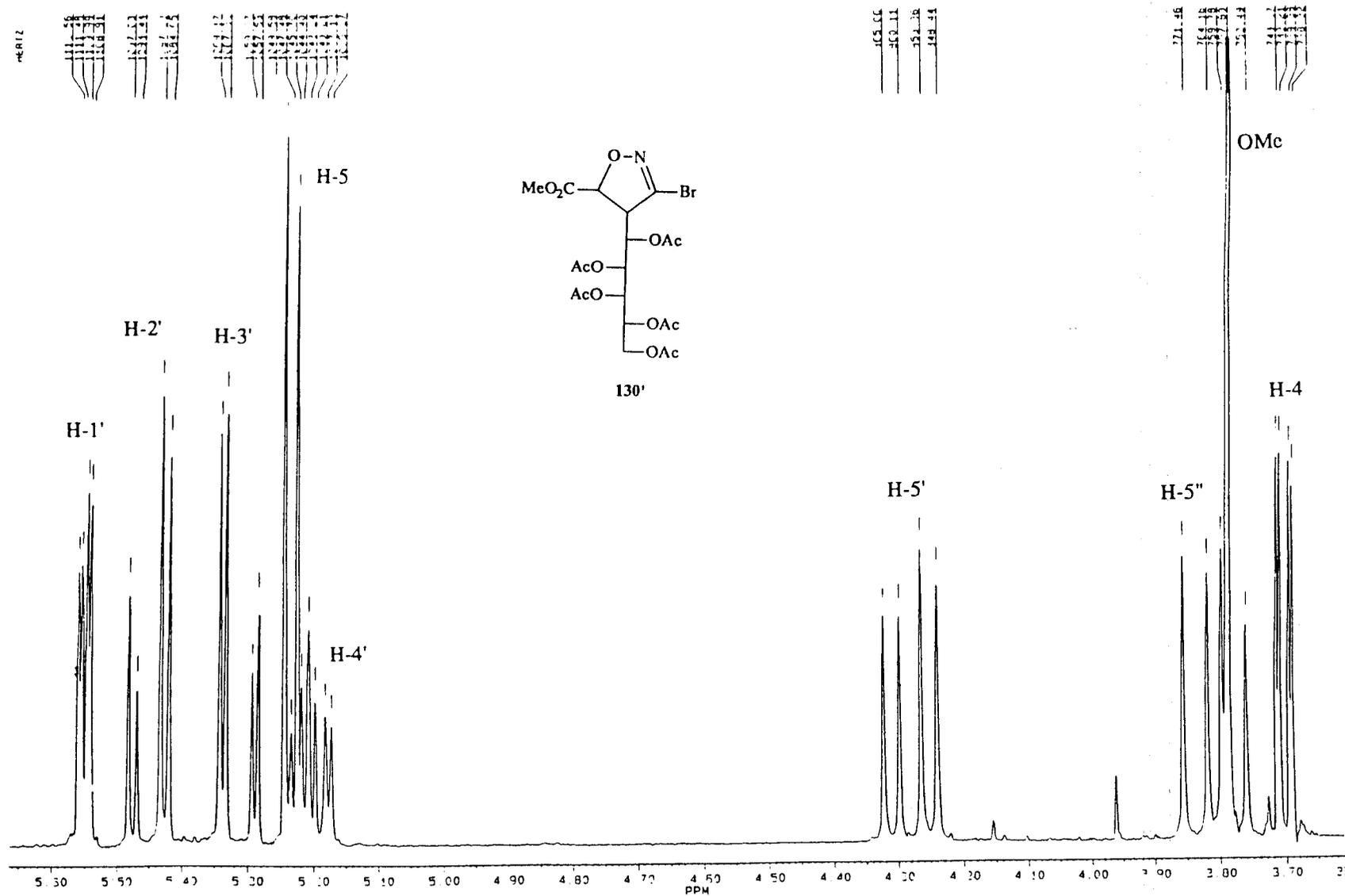
129



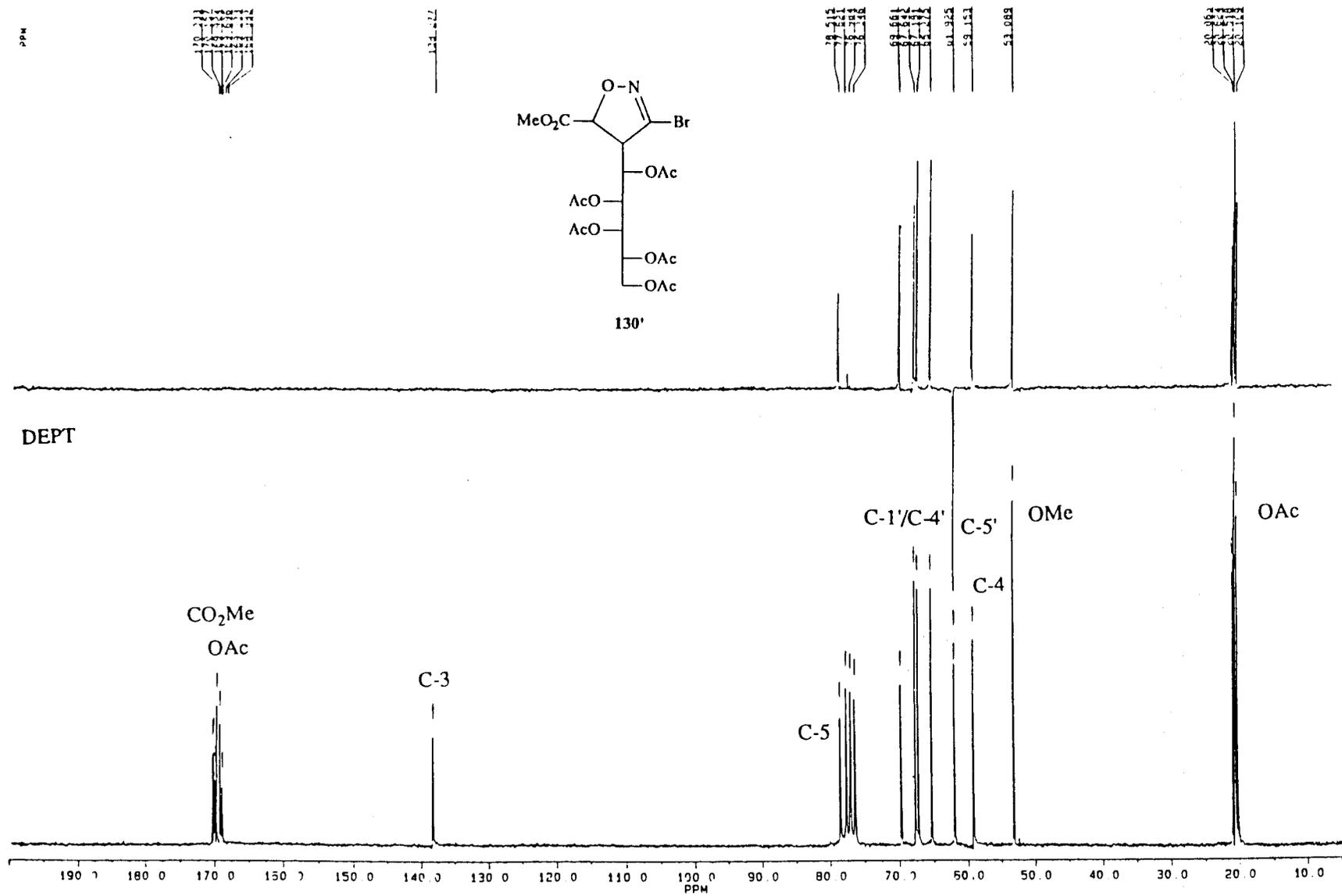
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **129** registrado en CDCl_3 a 200 MHz.



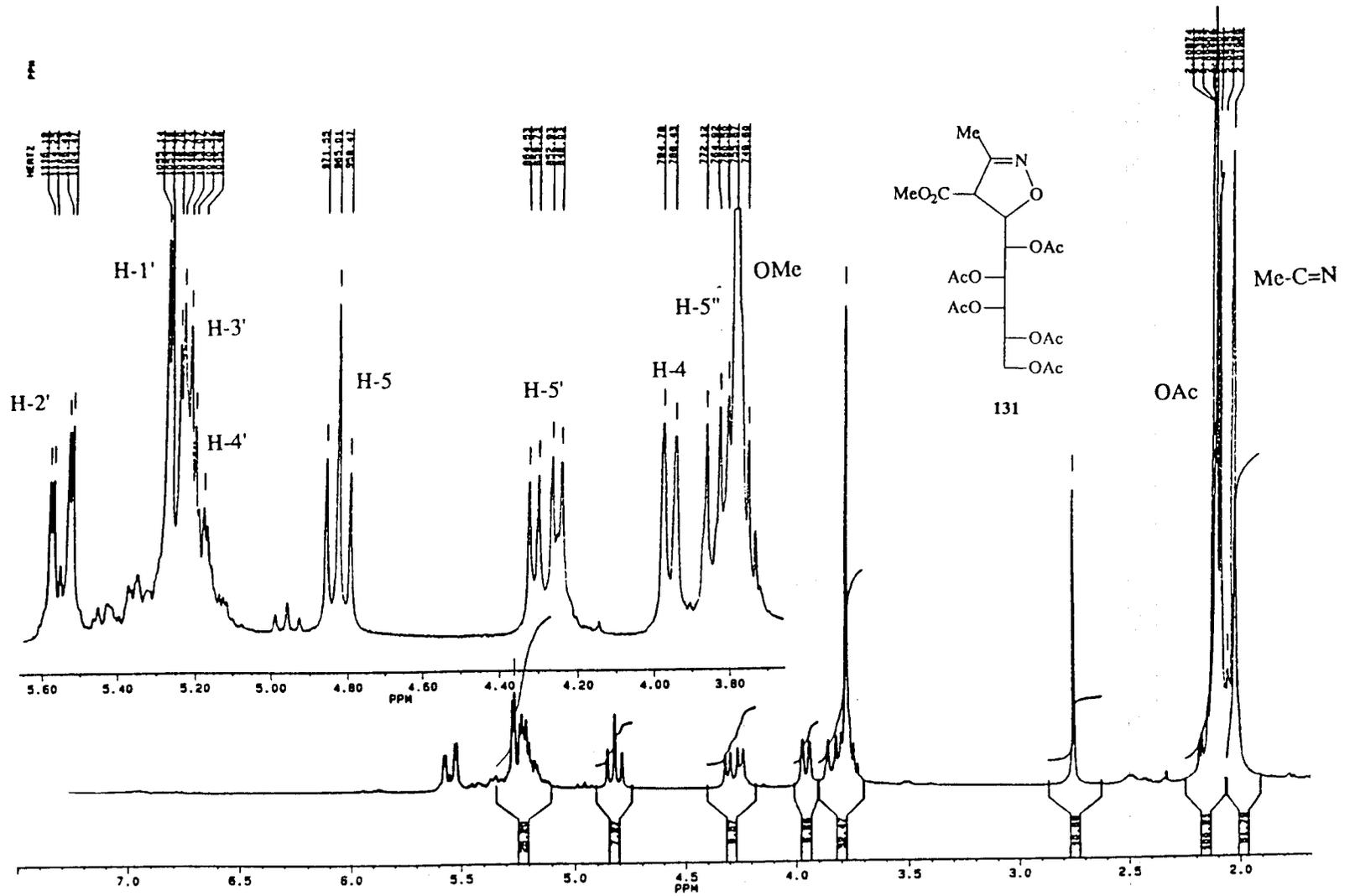
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto **130'** registrado en CDCl_3 a 200 MHz.



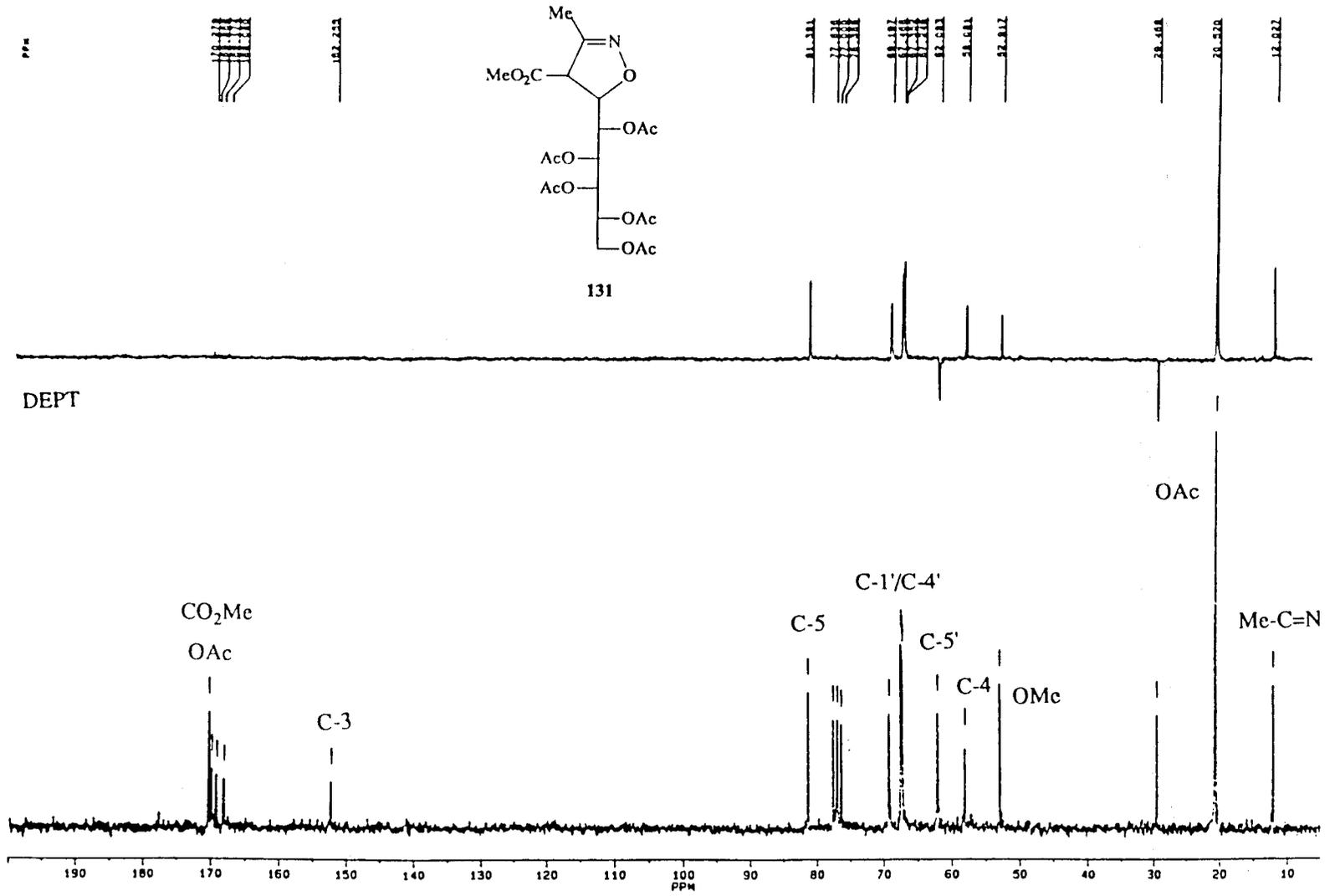
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 130' registrado en CDCl₃ a 200 MHz (Ampliación).



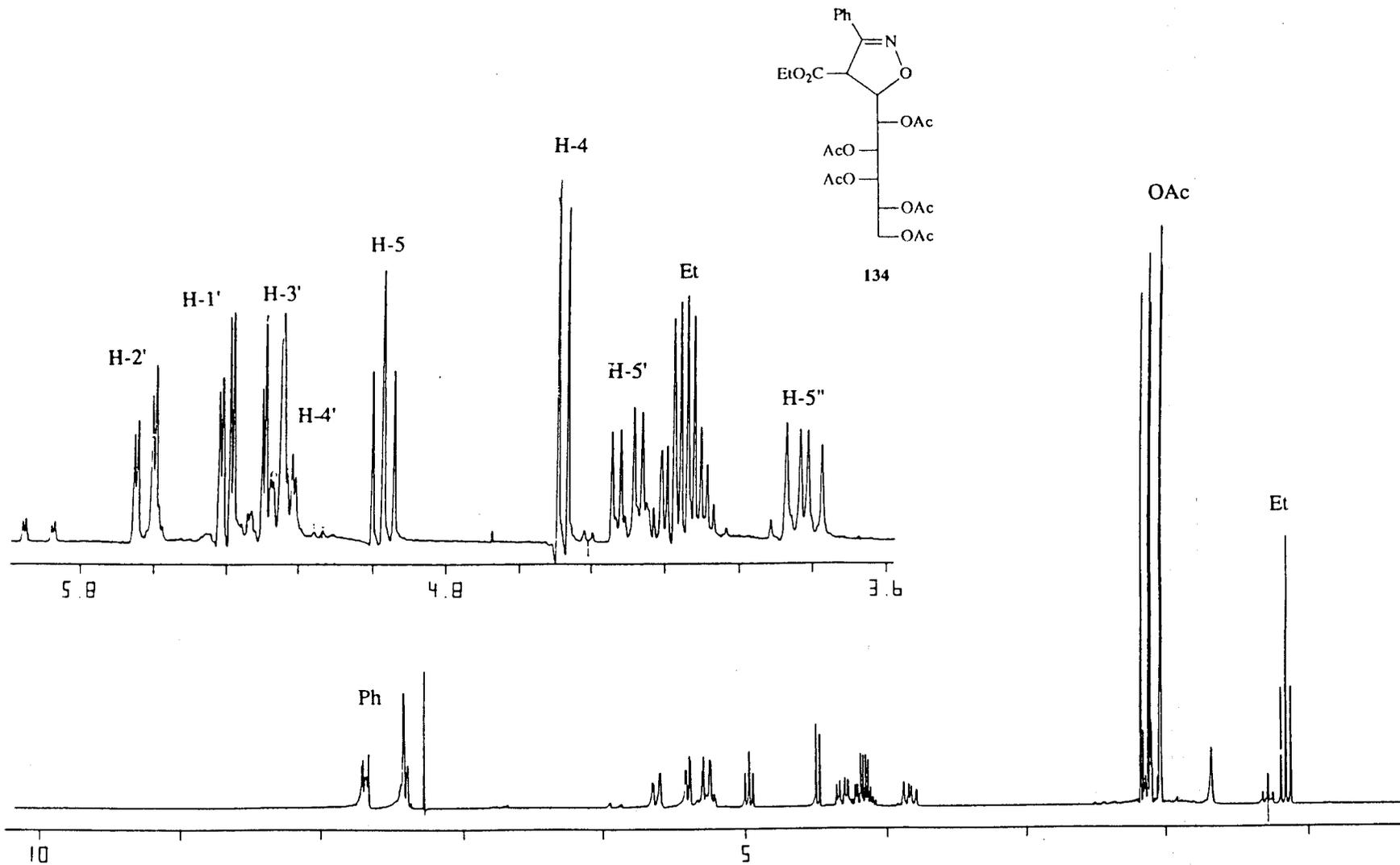
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **130'** registrado en CDCl_3 a 50.32 MHz.



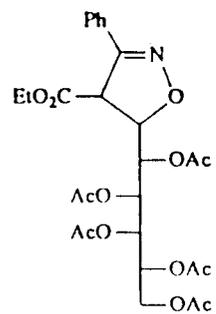
Espectro de ^1H -RMN del compuesto 131 registrado en CDCl_3 a 200 MHz.



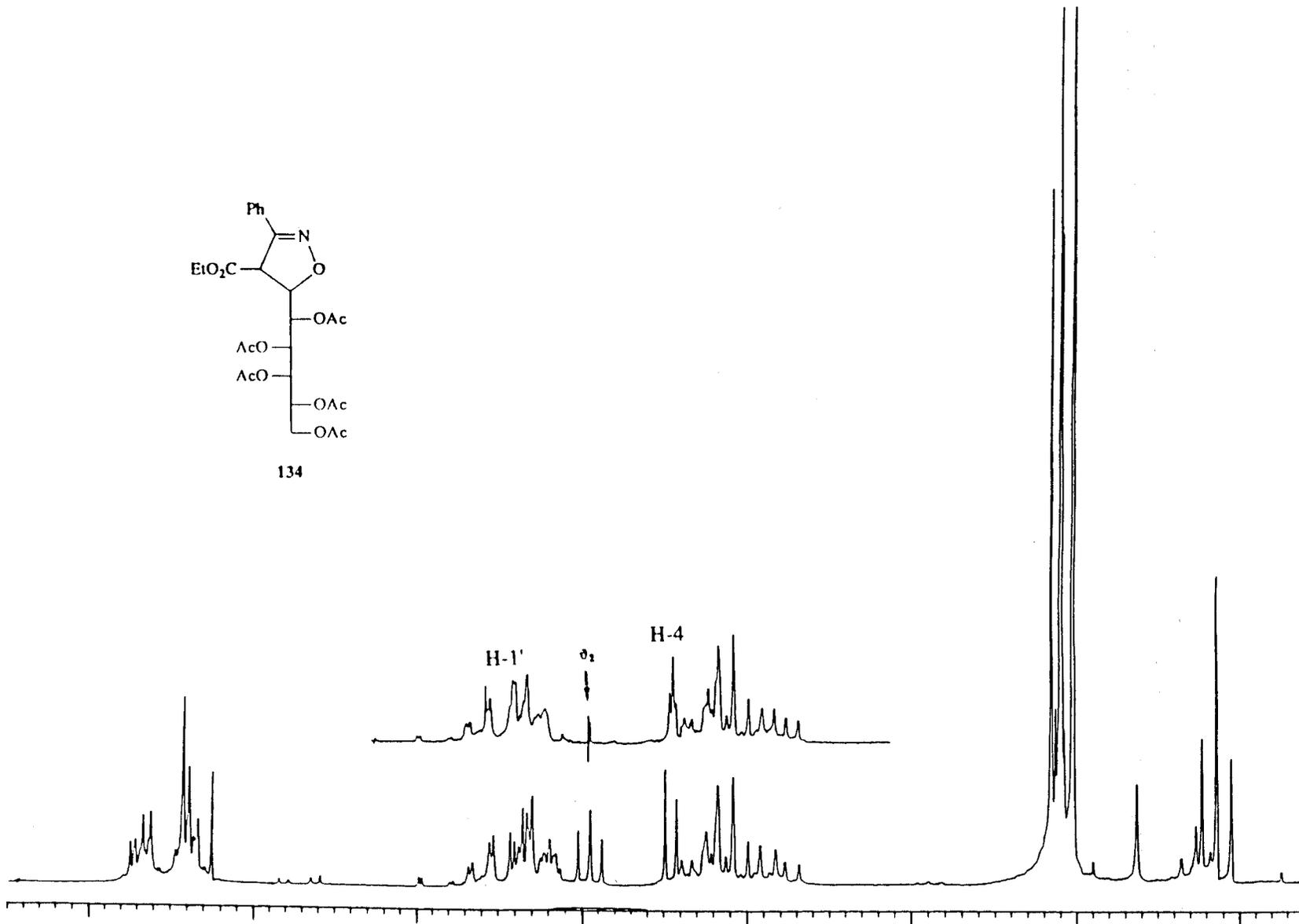
Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **131** registrado en CDCl₃ a 50.32 MHz.



Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto 134 registrado en CDCl_3 a 200 MHz.

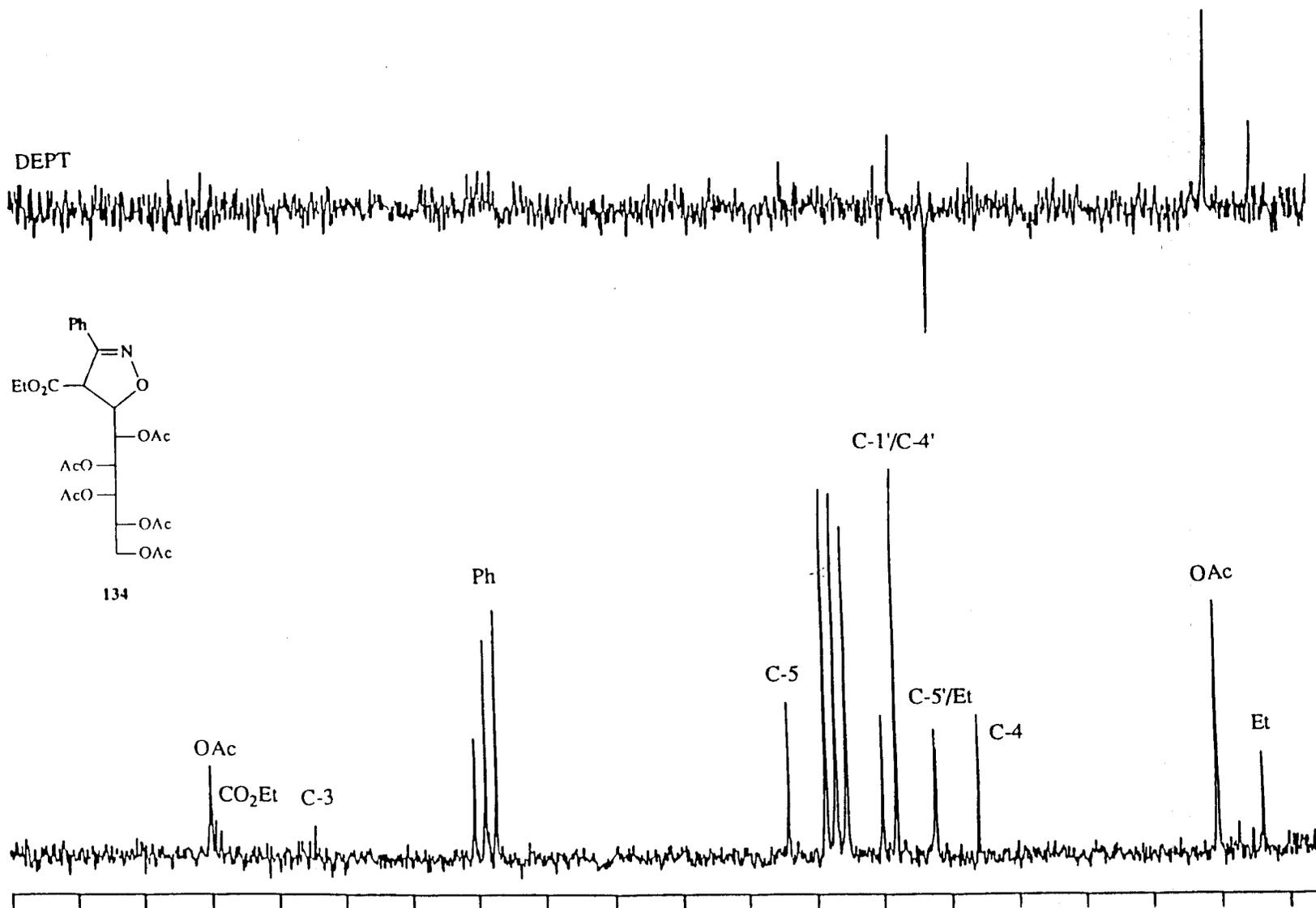


134

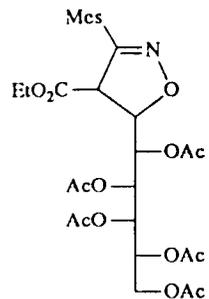


Espectro de ¹H-RMN del compuesto 134 registrado en CDCl₃ a 80 MHz.

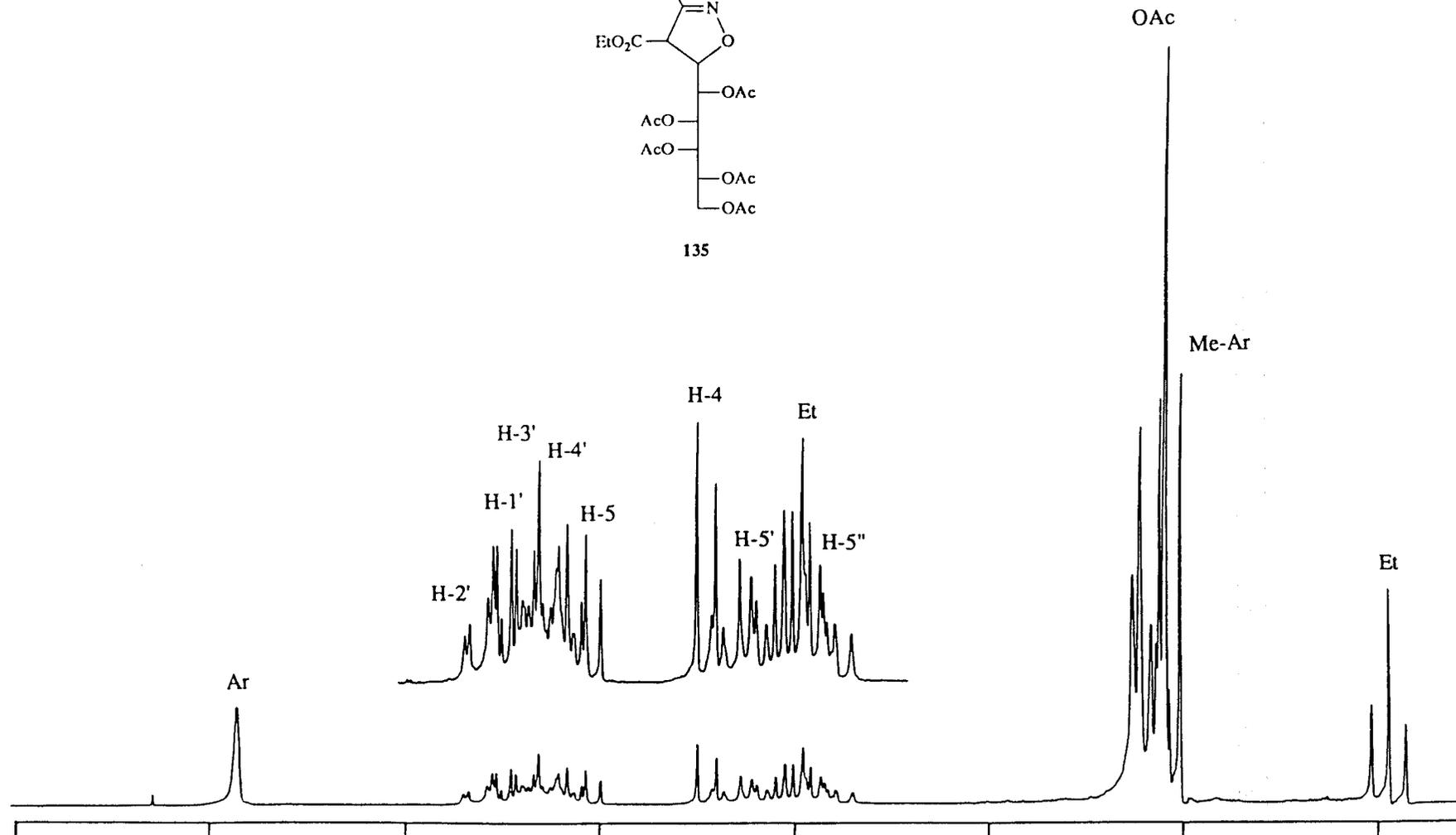
Experiencia 1 : Desacoplamiento spin-spin, irradiación sobre H-5



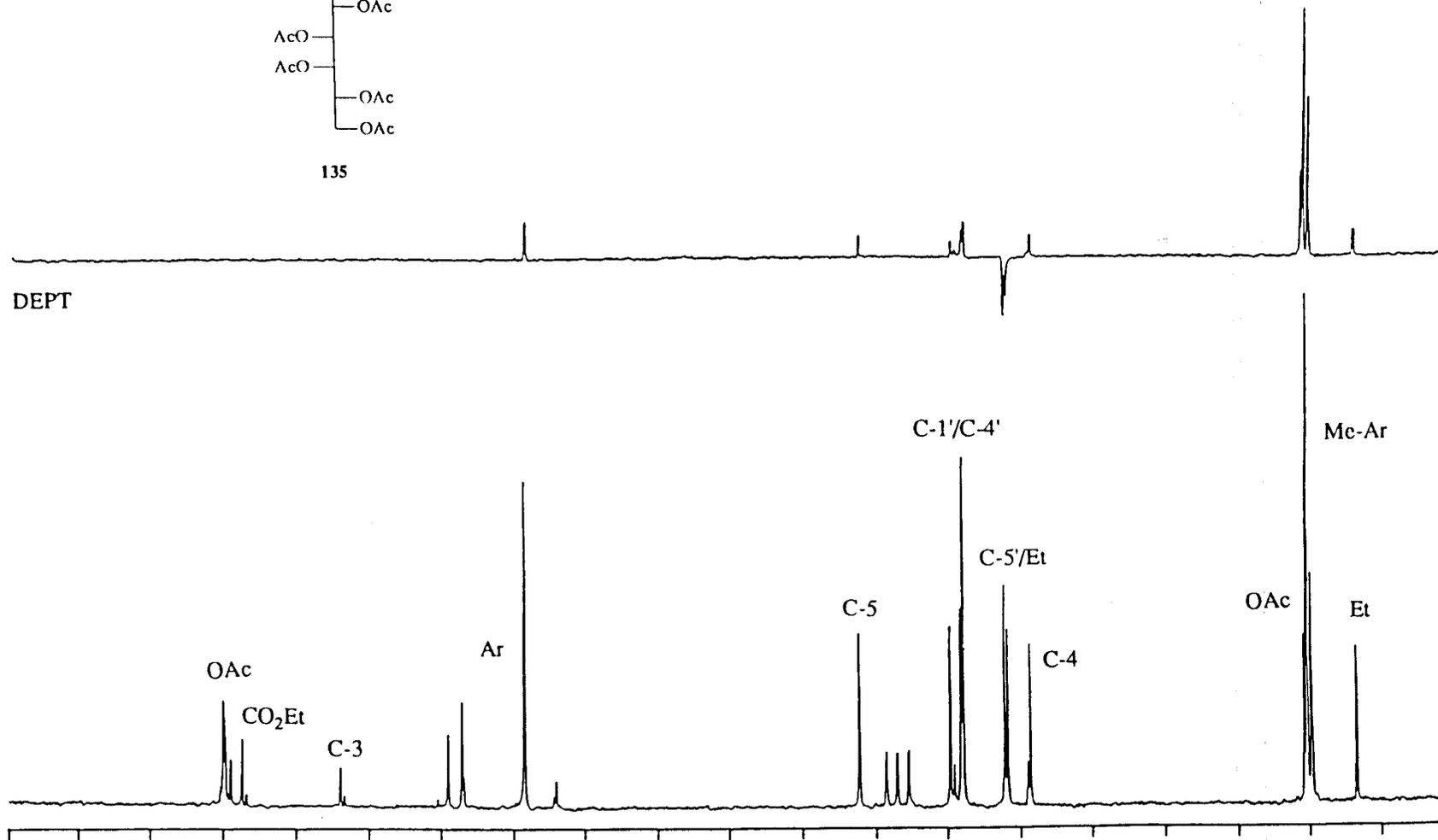
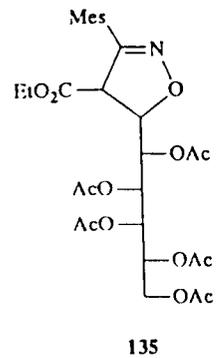
Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 134 registrado en CDCl₃ a 20.15 MHz.



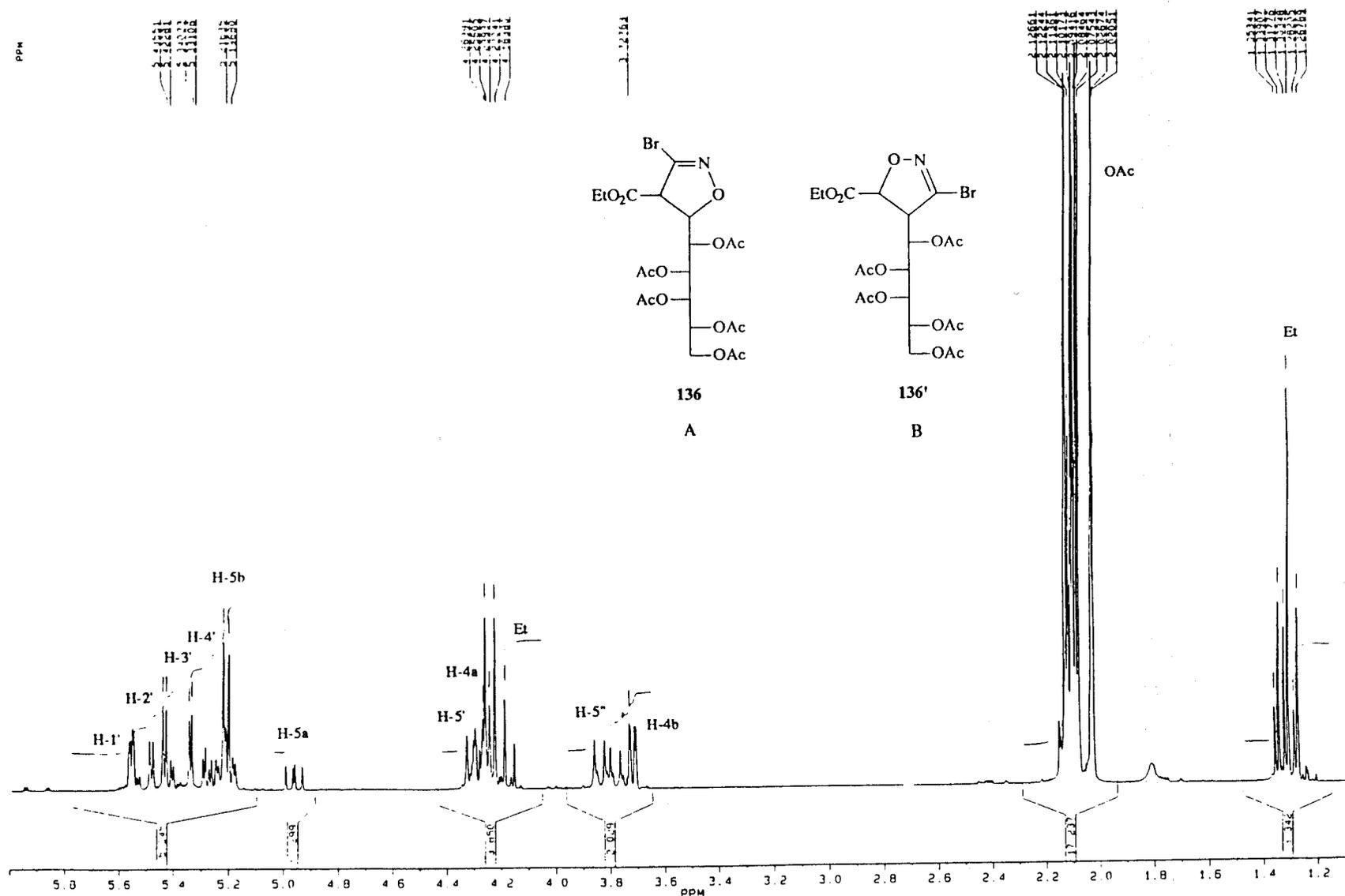
135



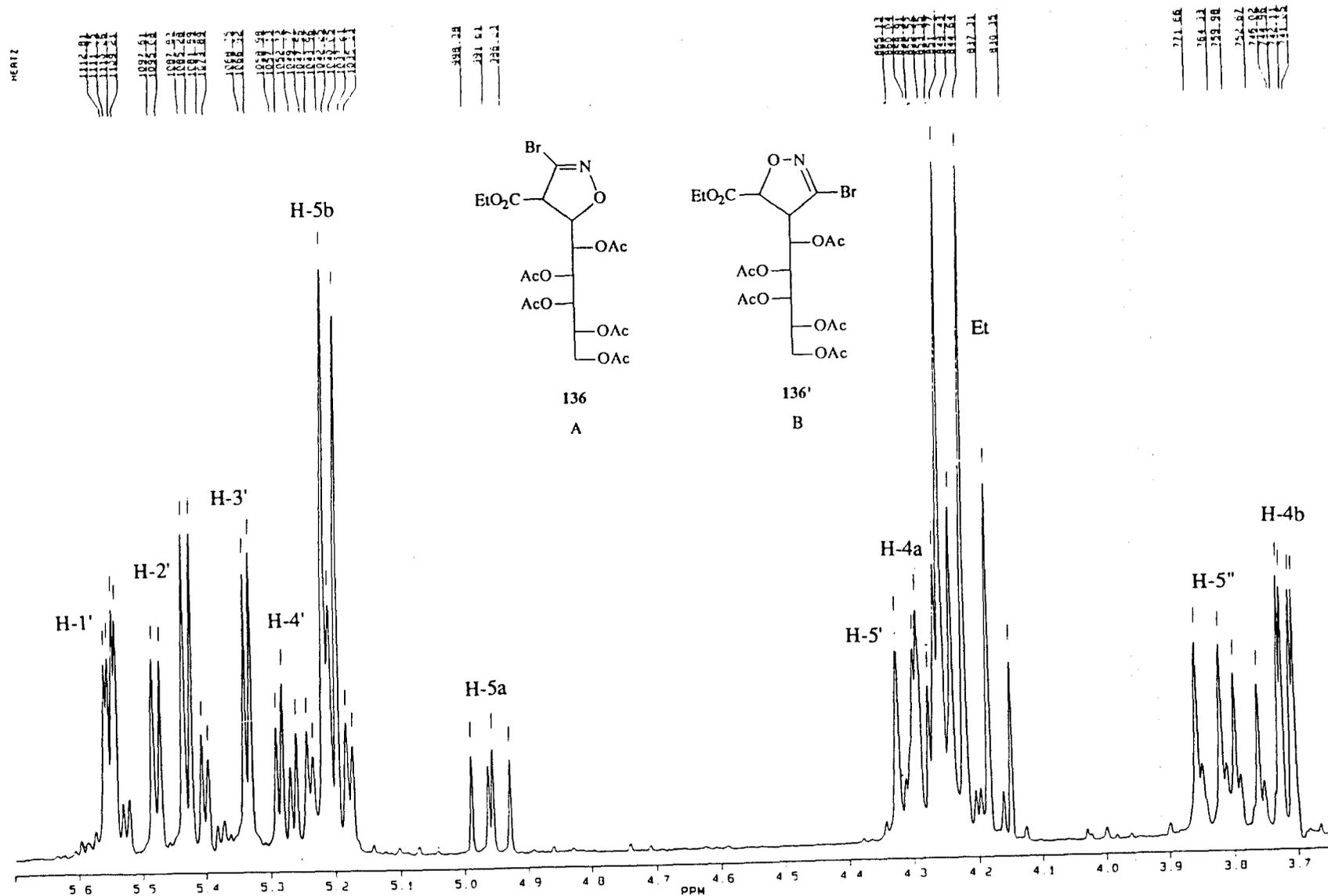
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 135 registrado en CDCl₃ a 80 MHz.



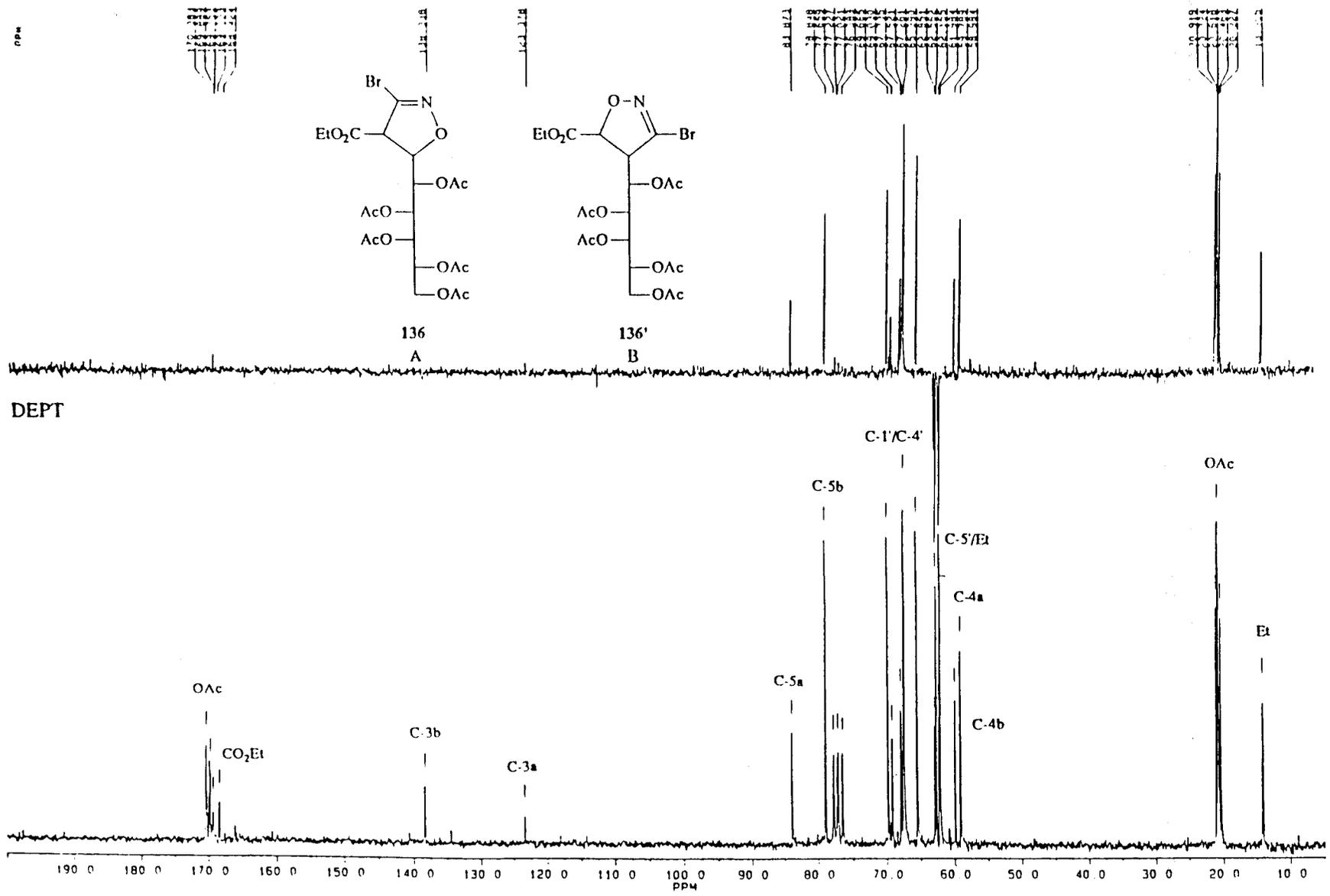
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 135 registrado en CDCl_3 a 20.15 MHz.



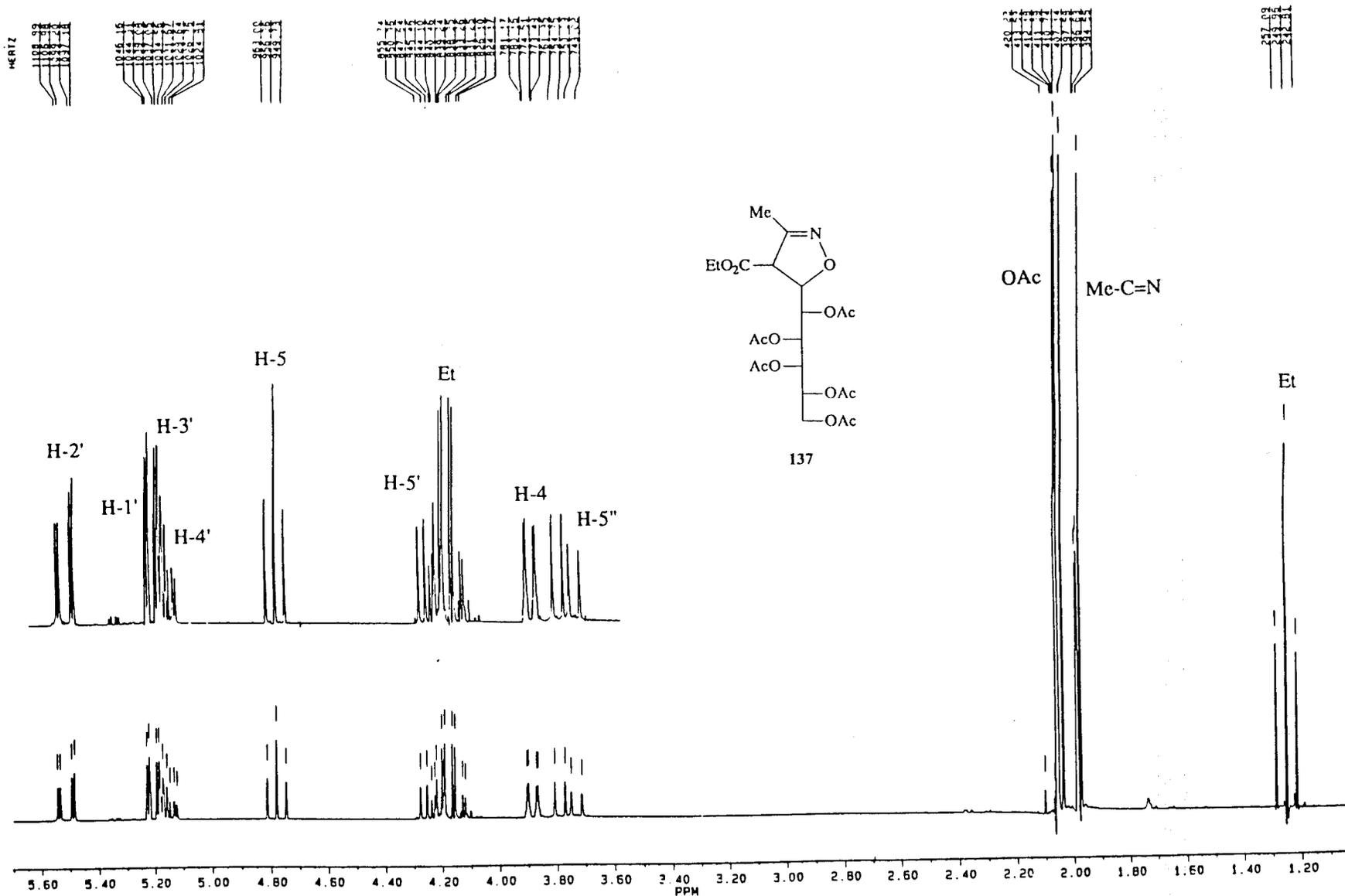
Espectro de ¹H-RMN de los compuestos 136 y 136' registrado en CDCl₃ a 200 MHz.



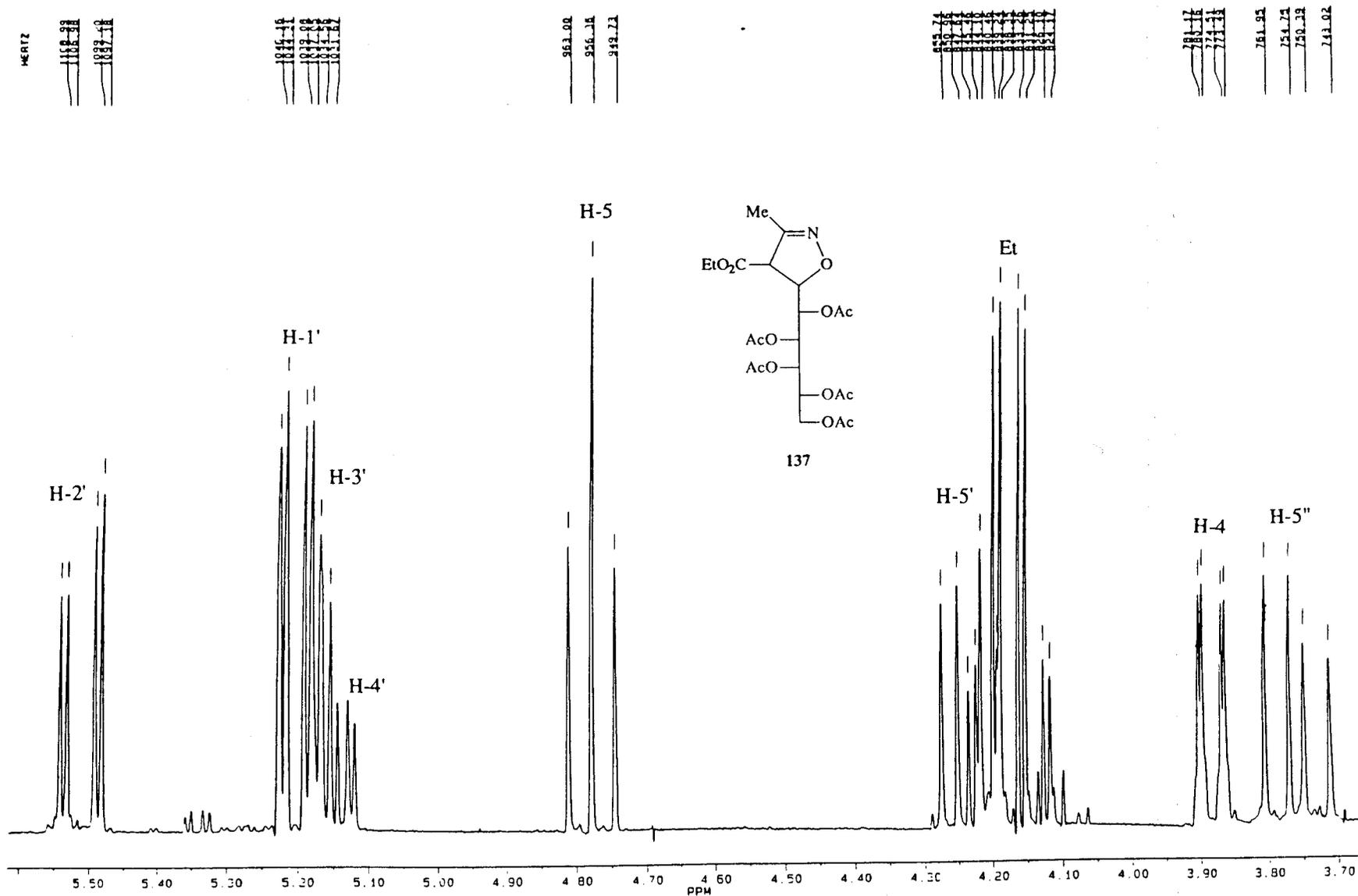
Espectro de ¹H-RMN de los compuestos 136 y 136' registrado en CDCl₃ a 200 MHz (Ampliación).



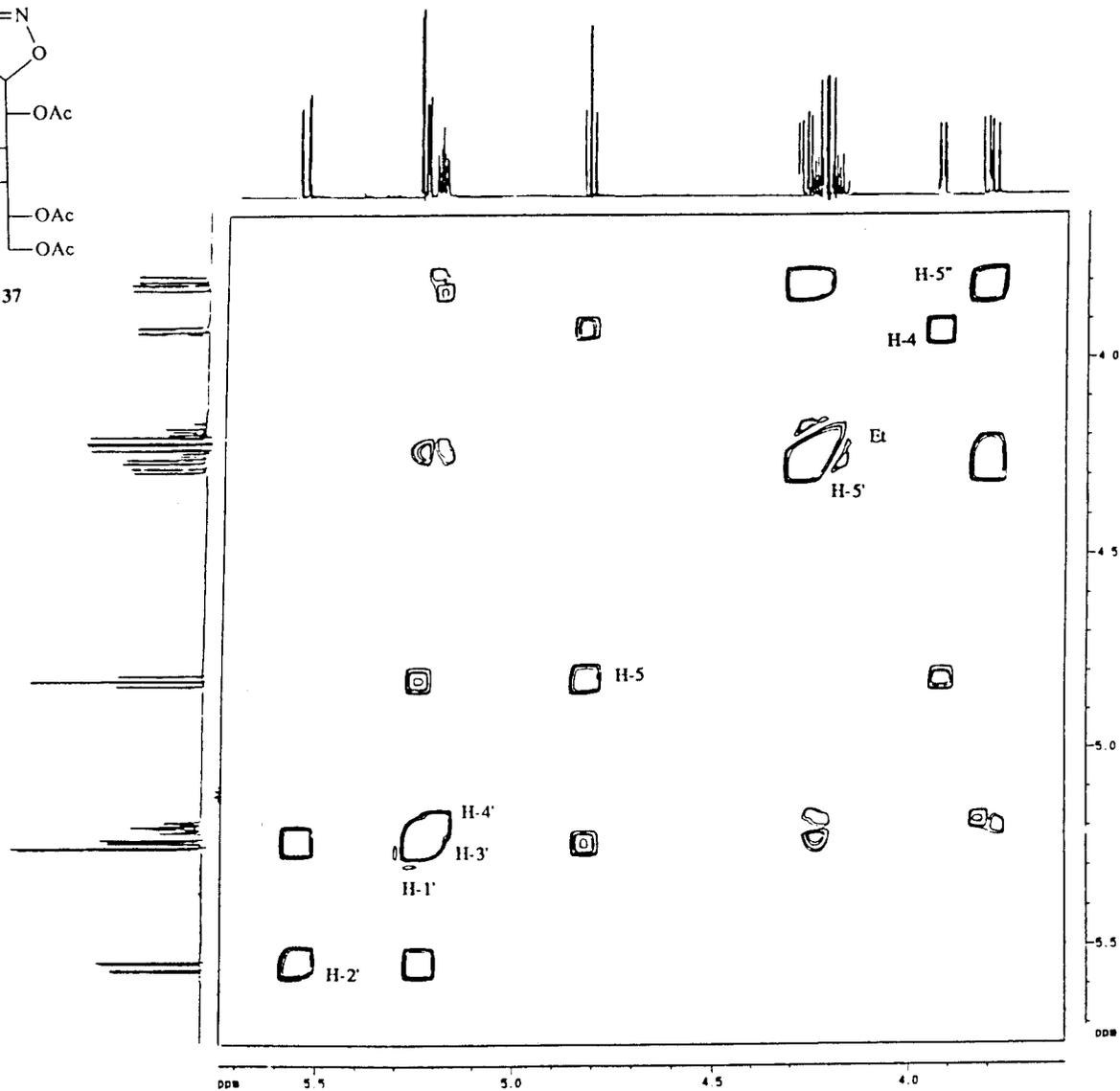
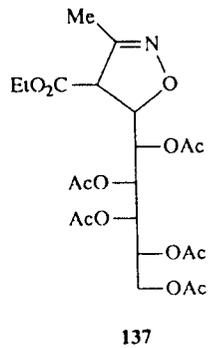
Espectro de ^{13}C -RMN de los compuestos 136 y 136' registrado en CDCl_3 a 50.32 MHz.



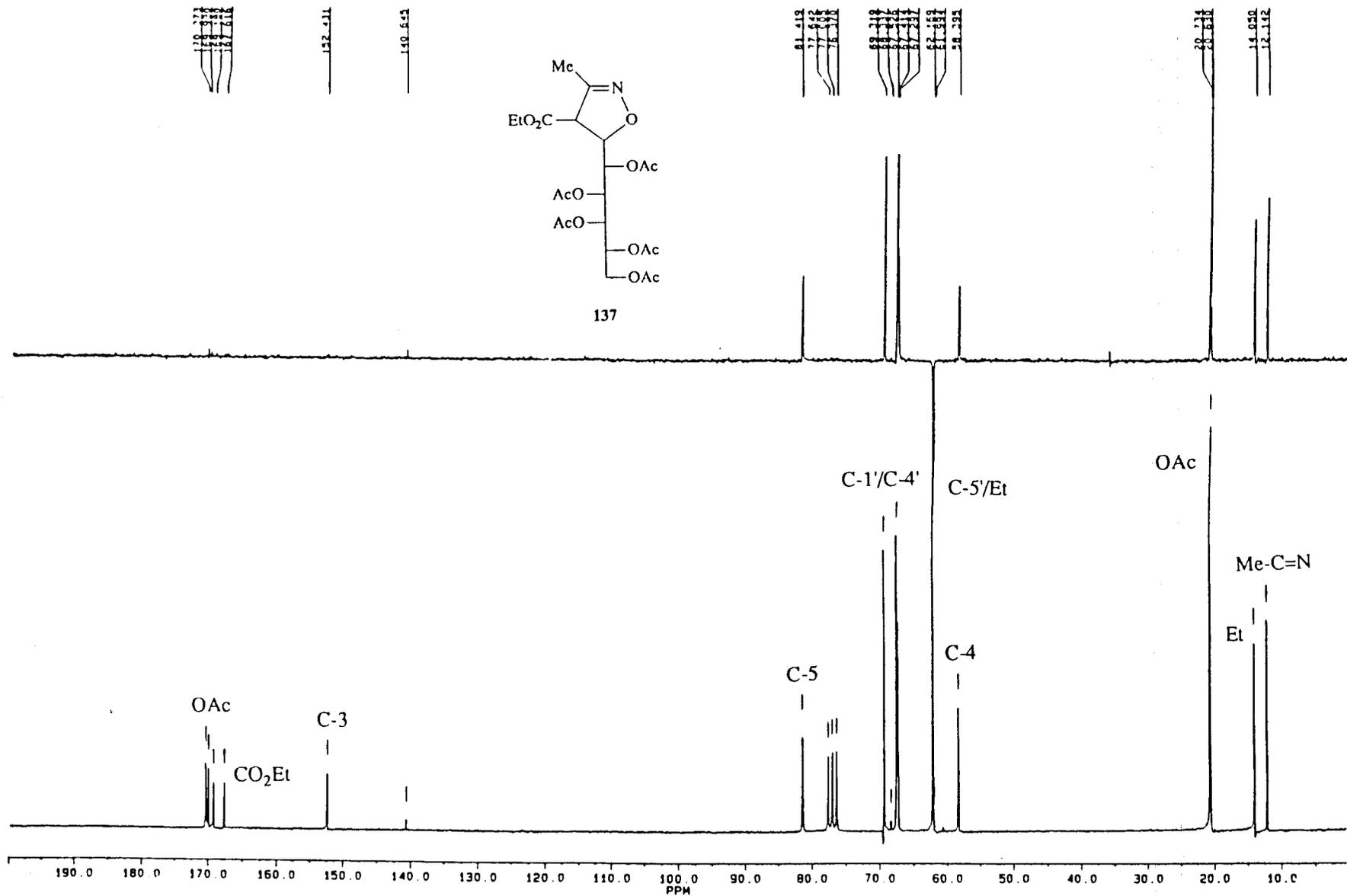
Espectro de ^1H -RMN del compuesto 137 registrado en CDCl_3 a 200 MHz.



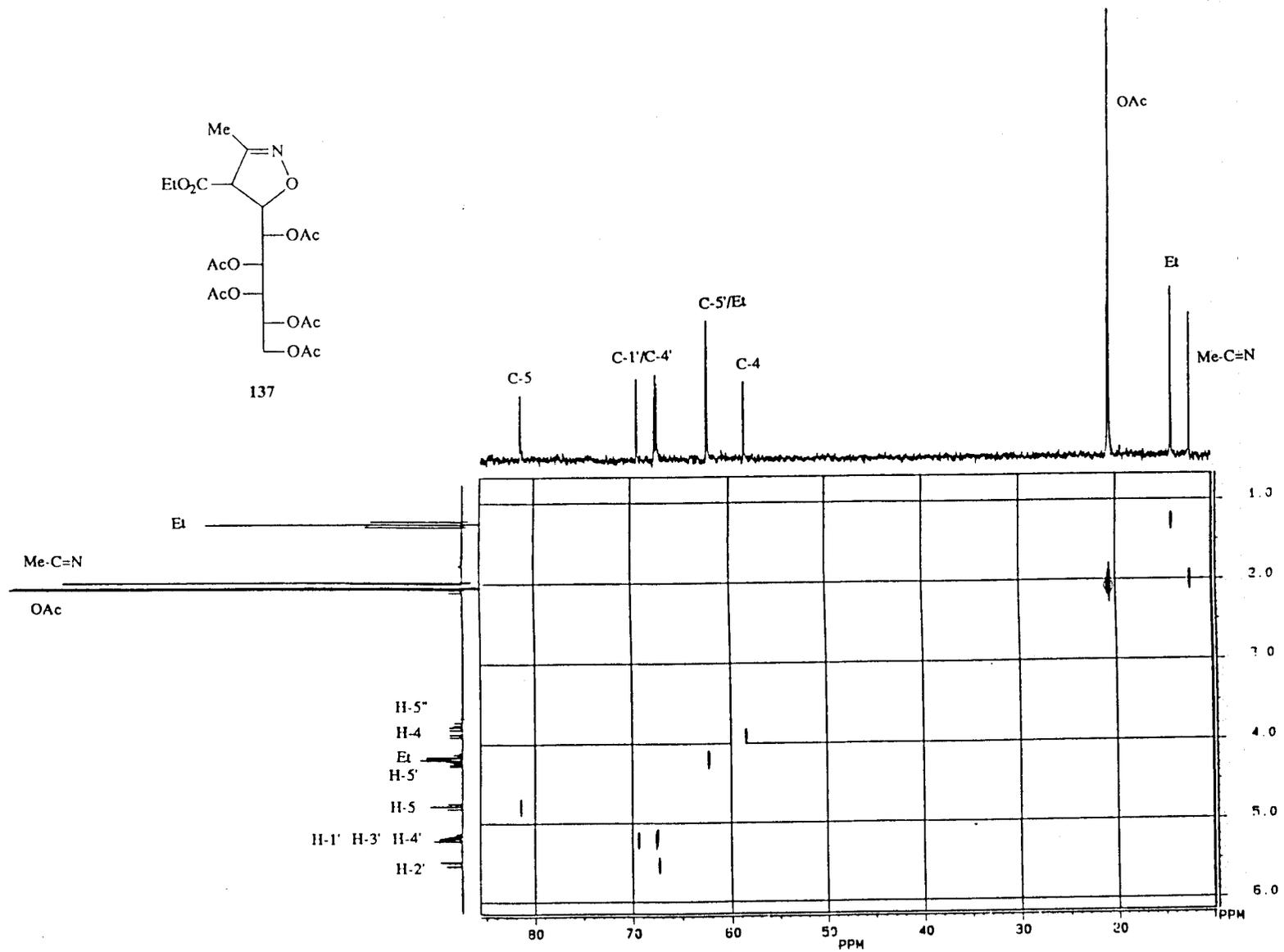
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 137 registrado en CDCl₃ a 200 MHz (Ampliación).



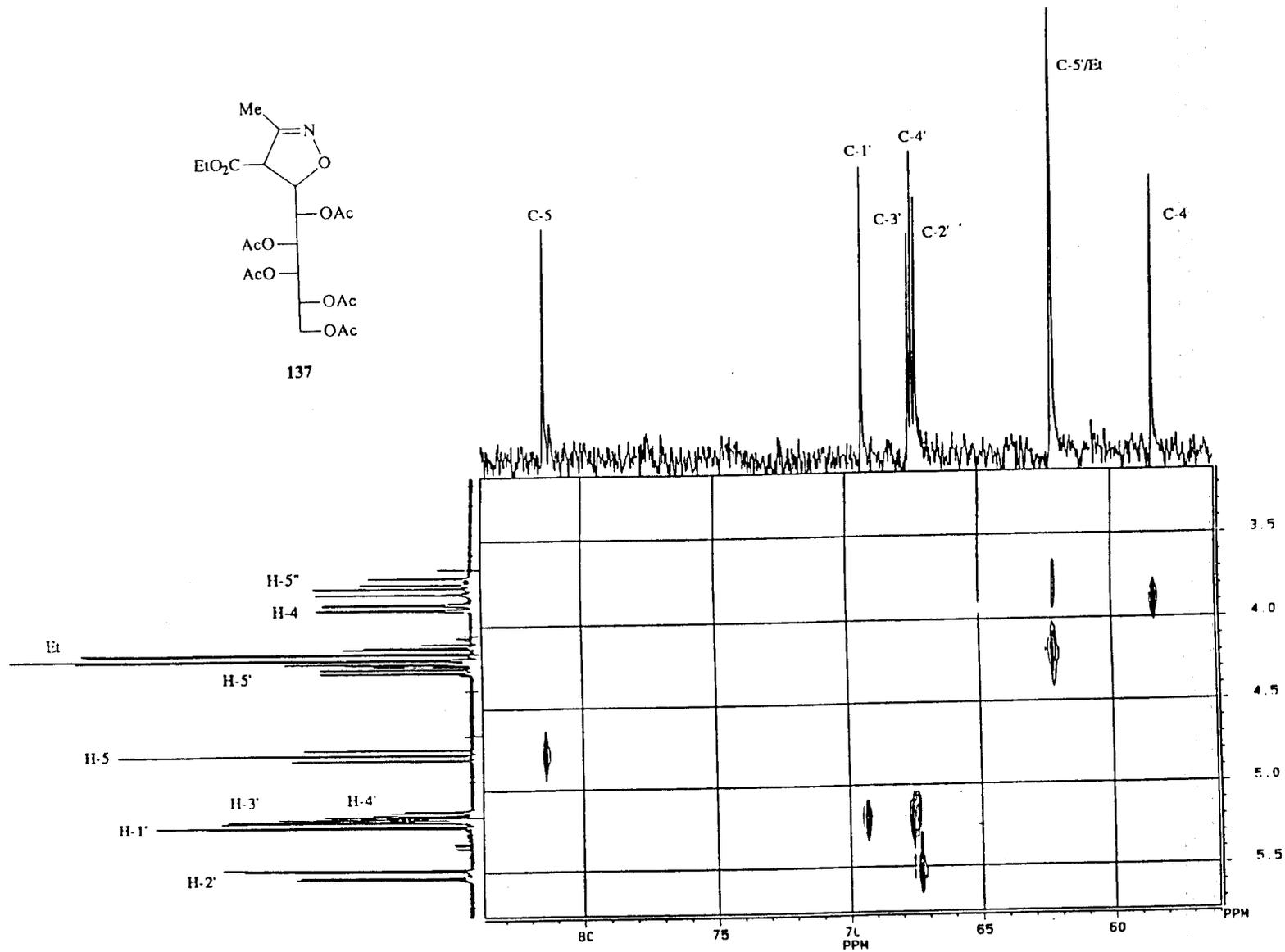
Espectro COSY del compuesto **137** registrado en CDCl₃ a 200 MHz.



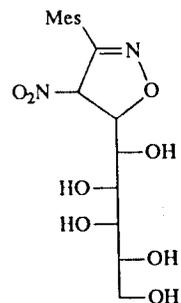
Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 137 registrado en CDCl₃ a 50.32 MHz.



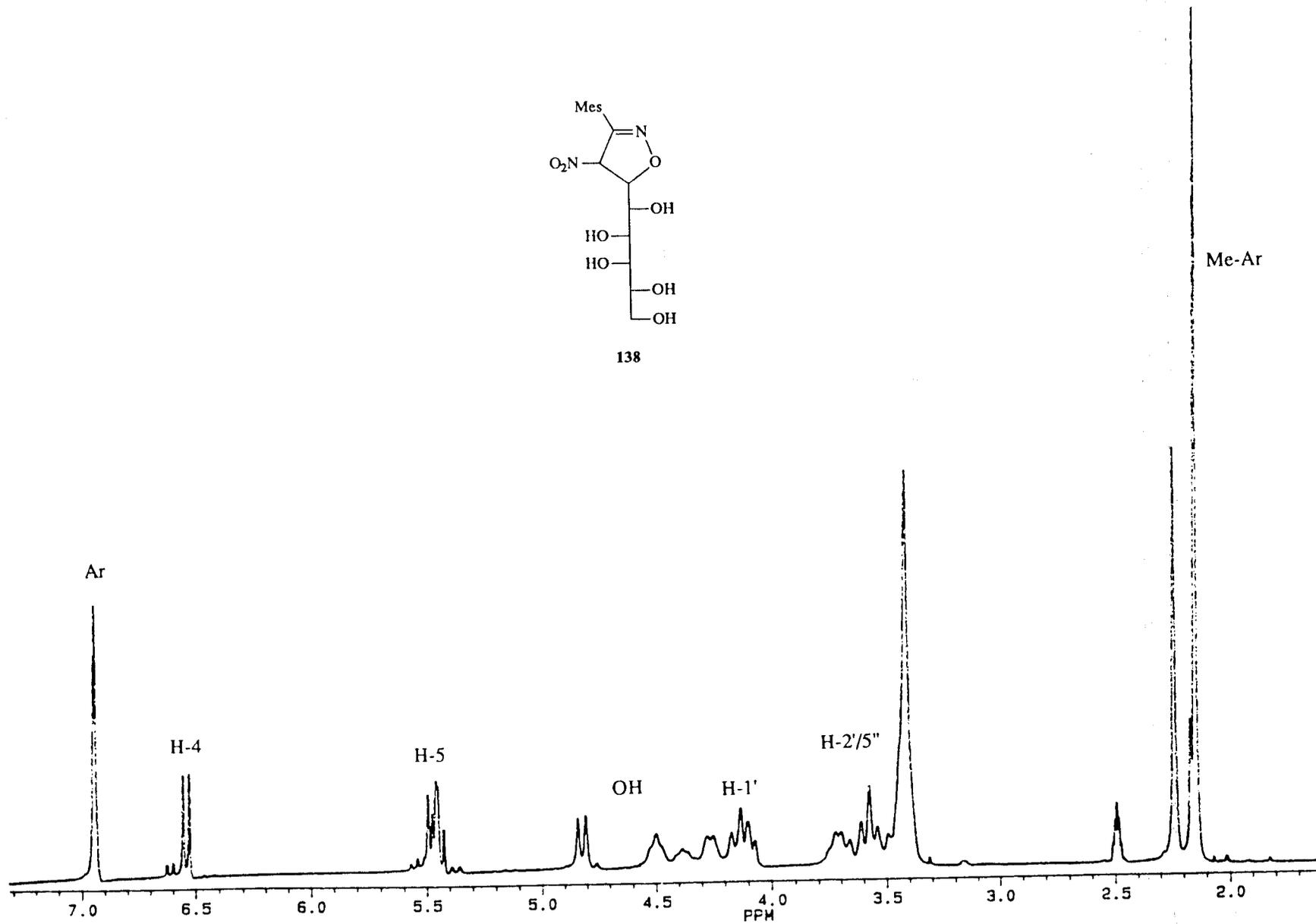
Espectro XHCORR del compuesto 137 registrado en CDCl₃ a 200 MHz.



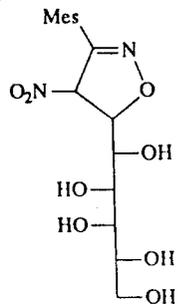
Espectro XHCORR del compuesto 137 registrado en CDCl_3 a 200 MHz (Ampliación).



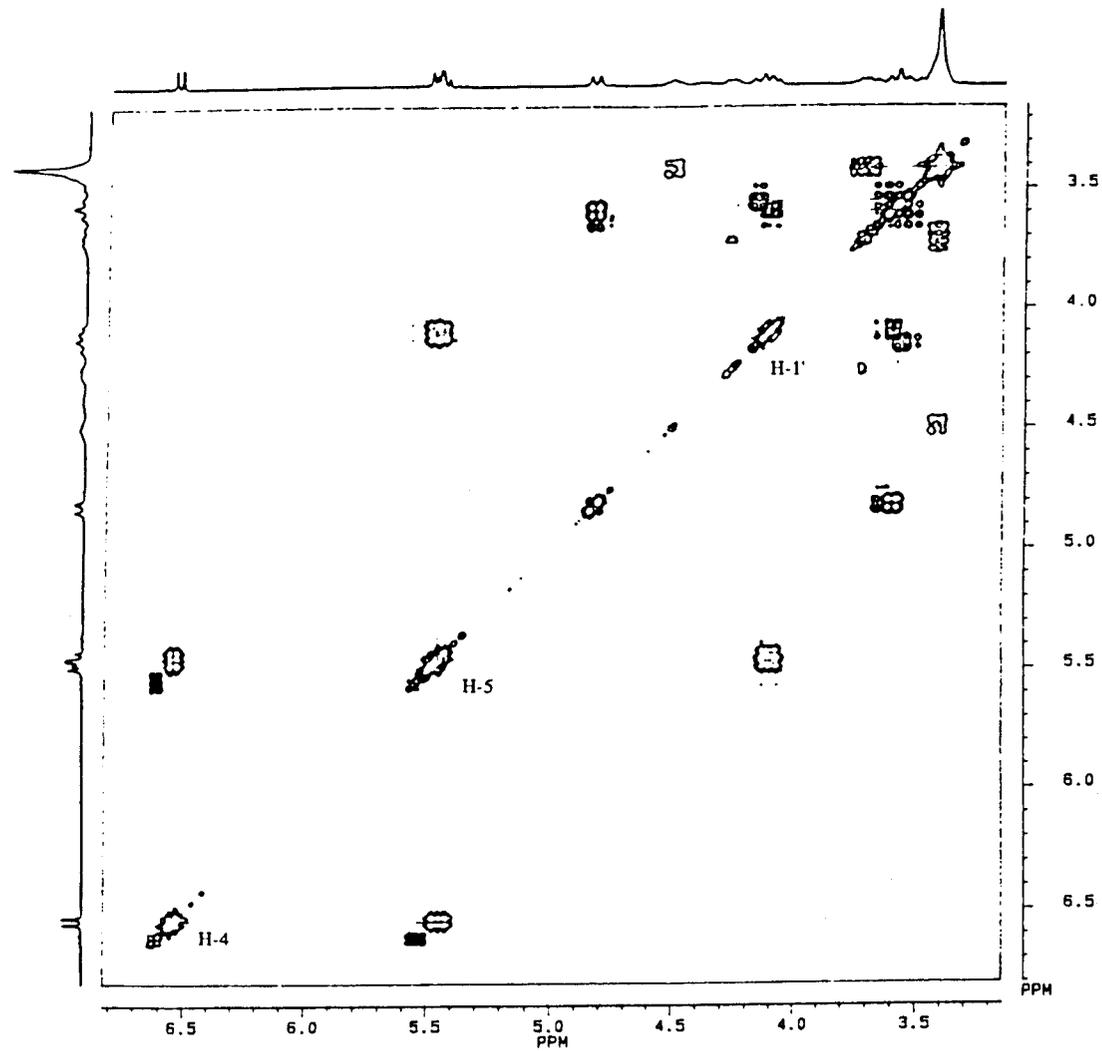
138



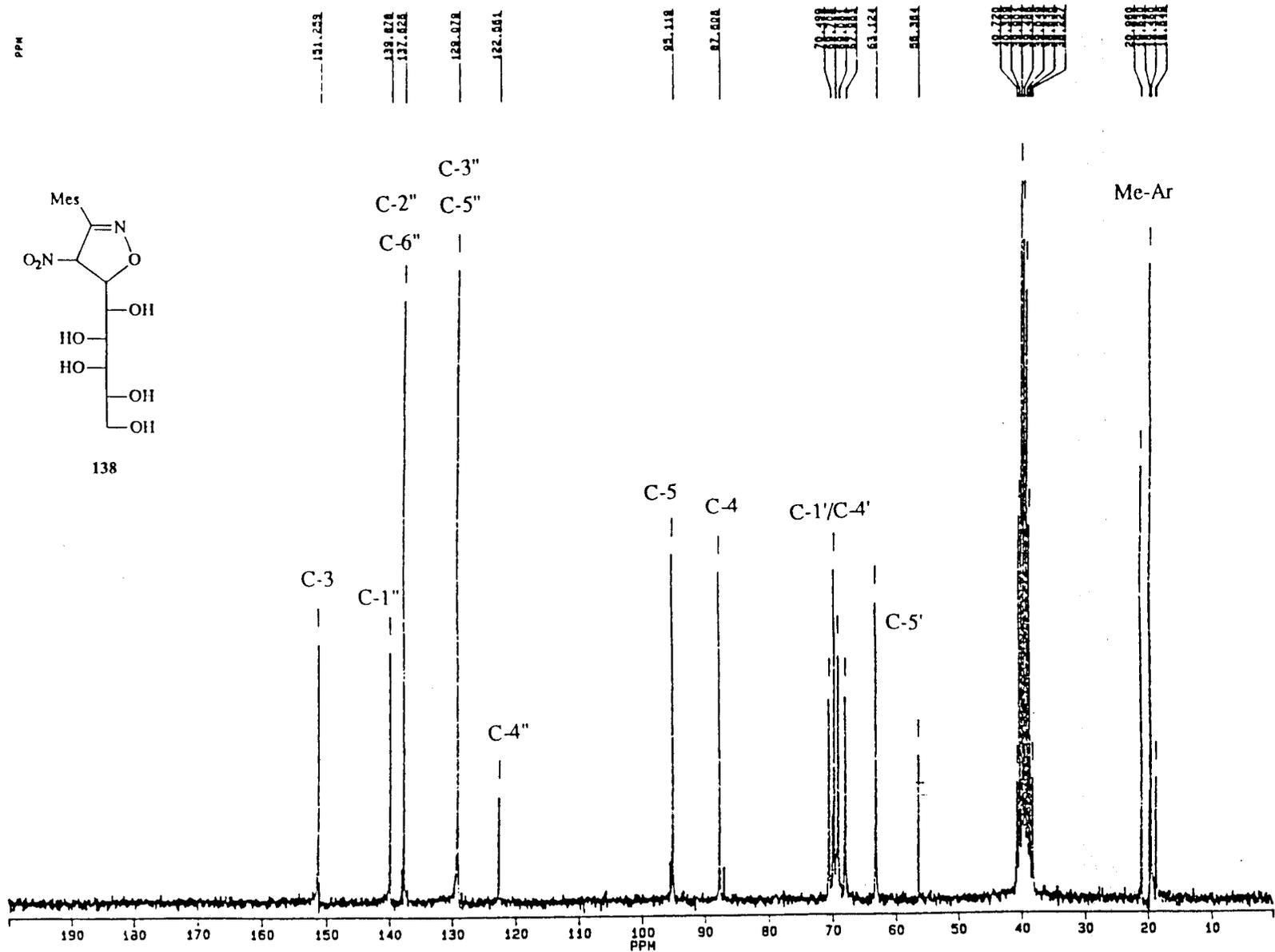
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 138 registrado en DMSO-d₆ a 200 MHz.



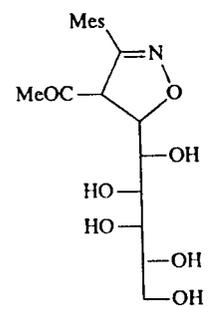
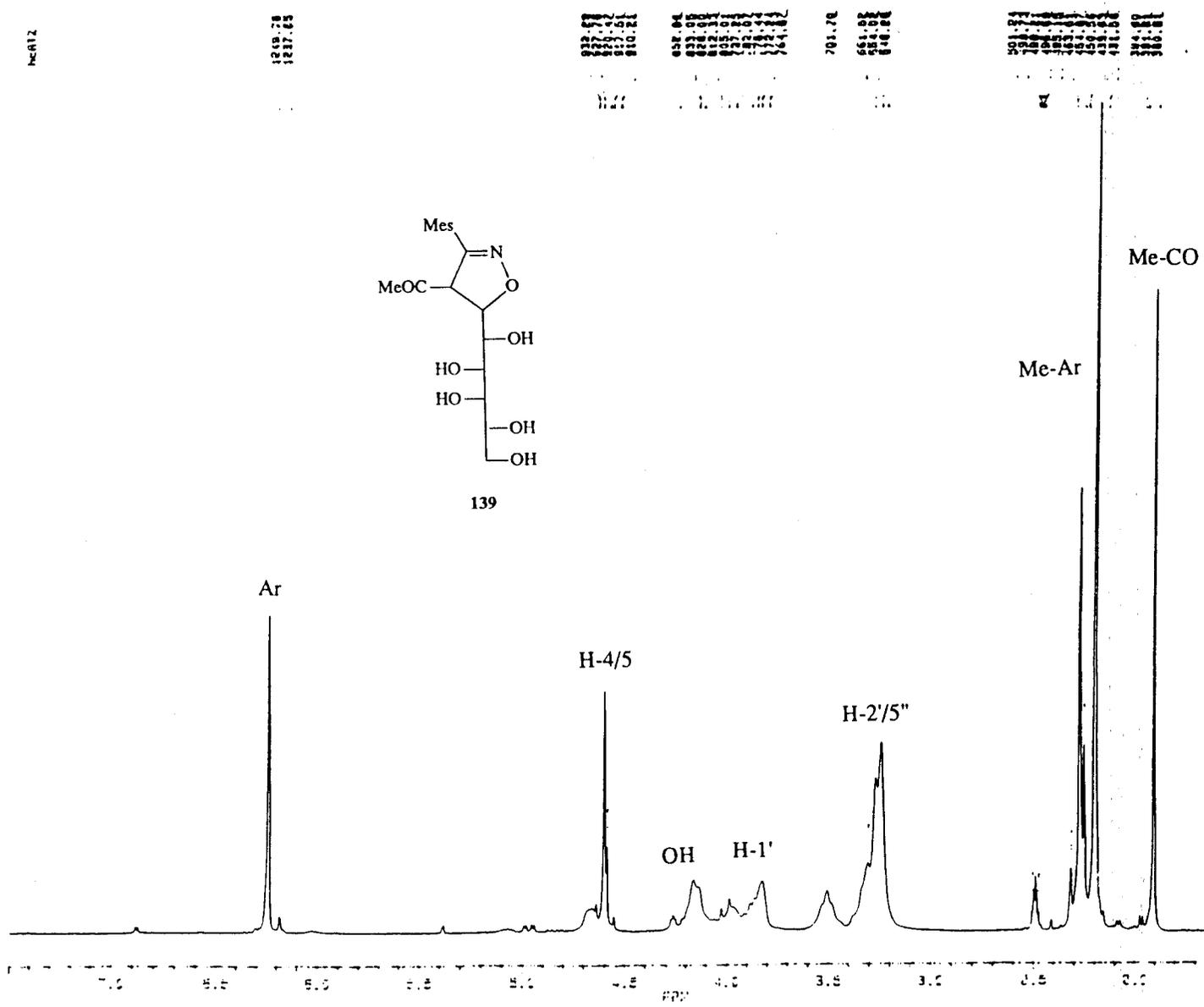
138



Espectro COSY del compuesto 138 registrado en DMSO-d₆ a 200 MHz.

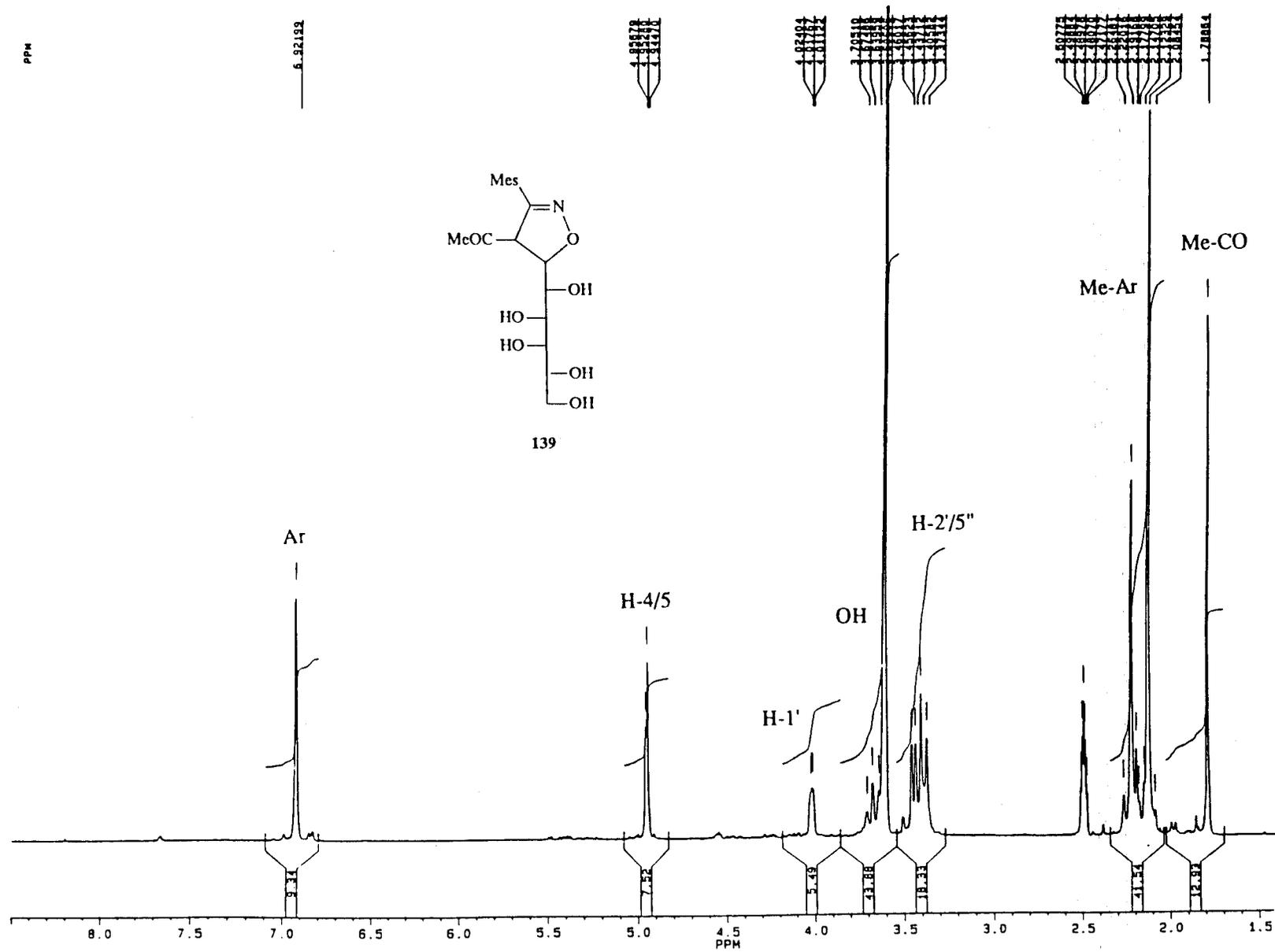


Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 138 registrado en DMSO-d_6 a 50.32 MHz.

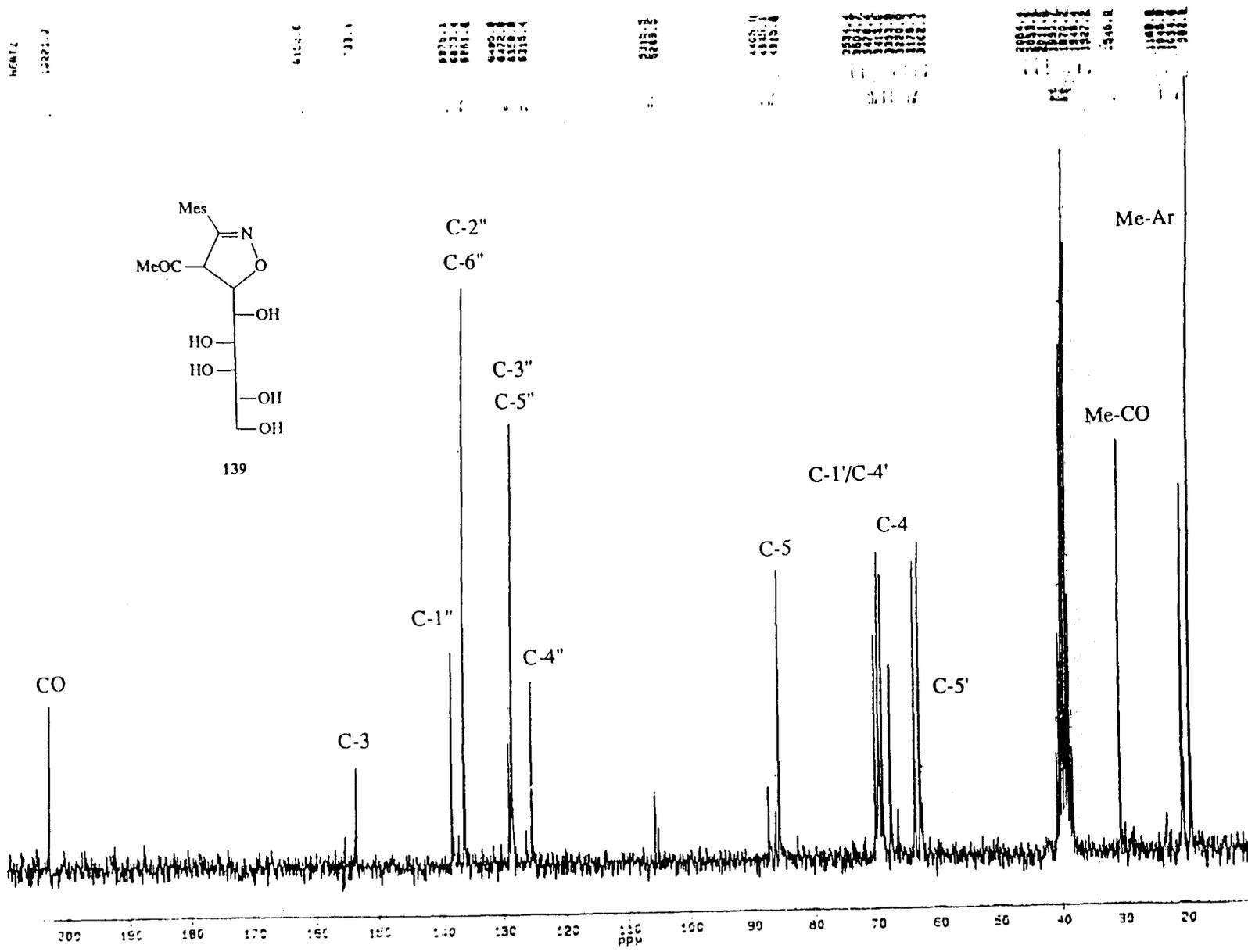


139

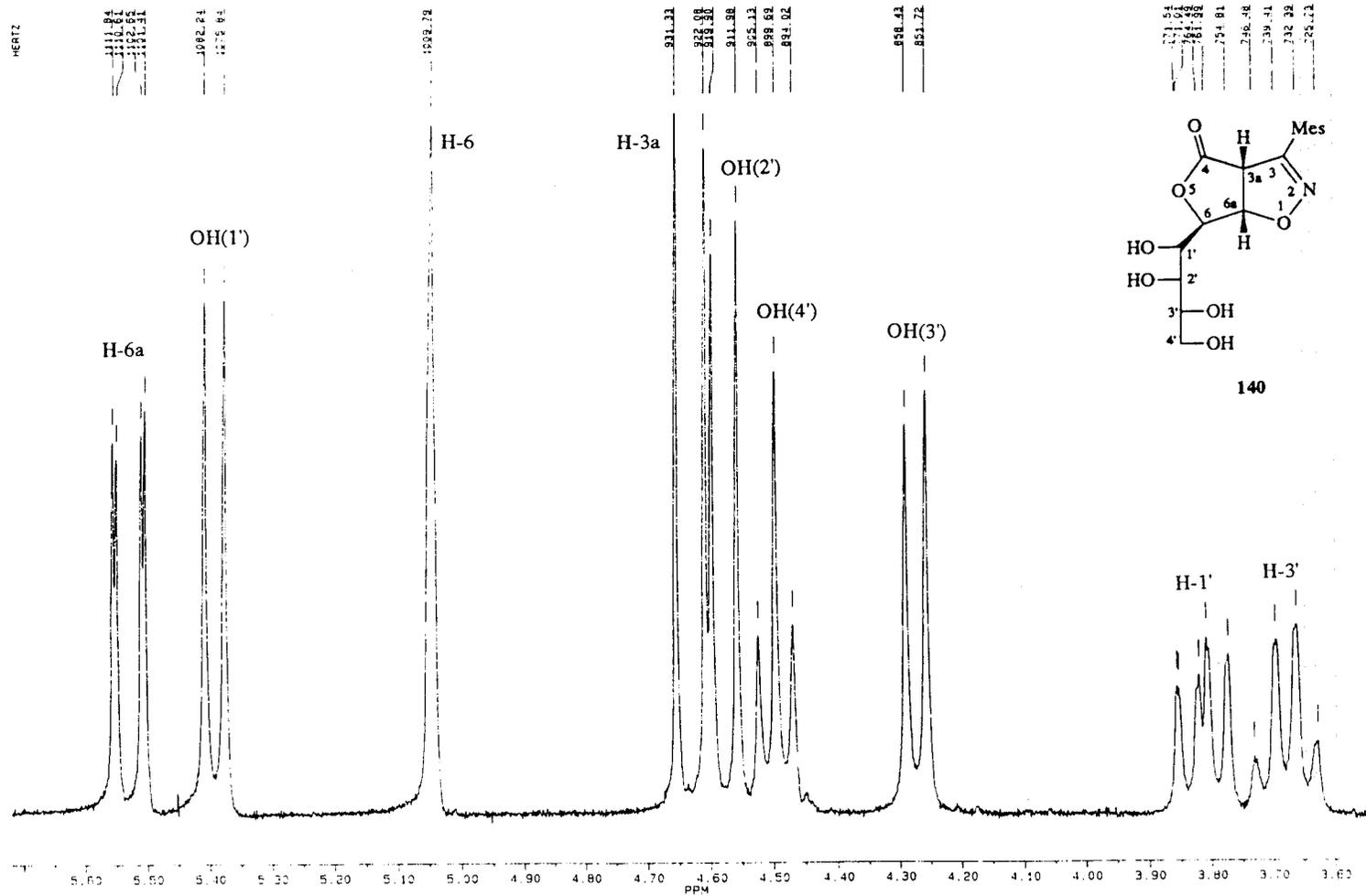
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 139 registrado en DMSO-d₆ a 200 MHz.



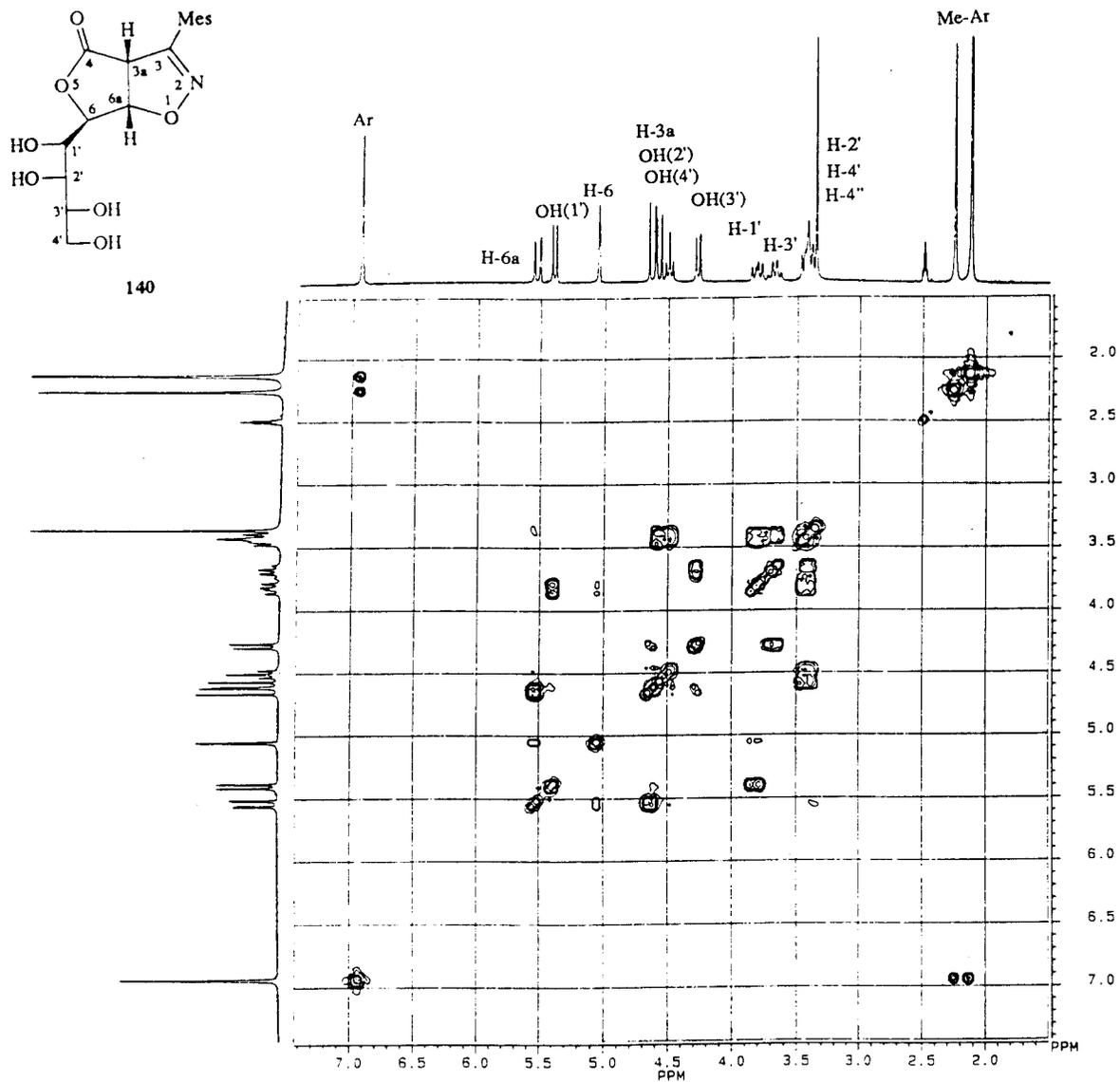
Espectro de ^1H -RMN del compuesto 139 registrado en DMSO-d_6 a 200 MHz, después de agitar la muestra con D_2O .



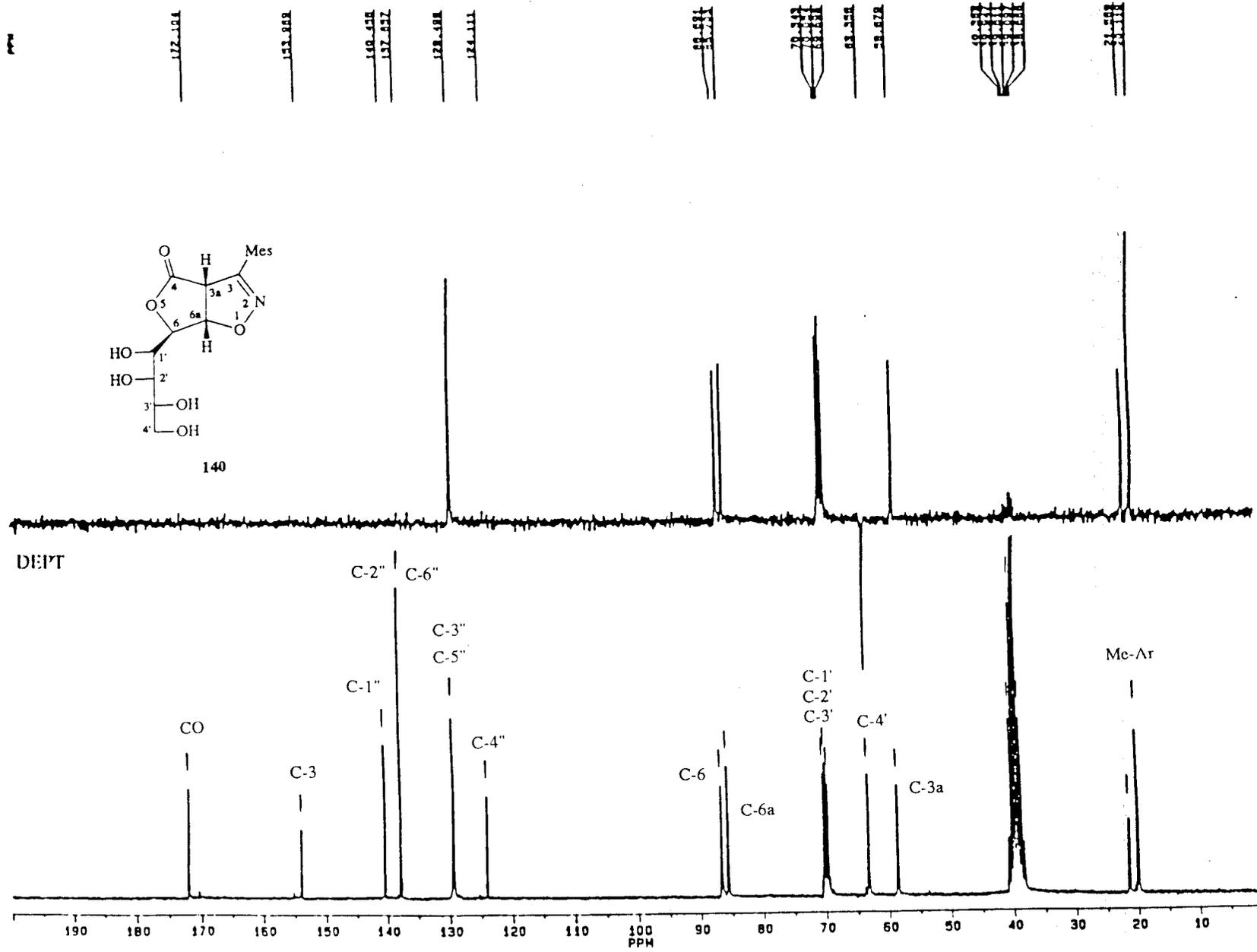
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **139** registrado en DMSO-d_6 a 50.32 MHz.



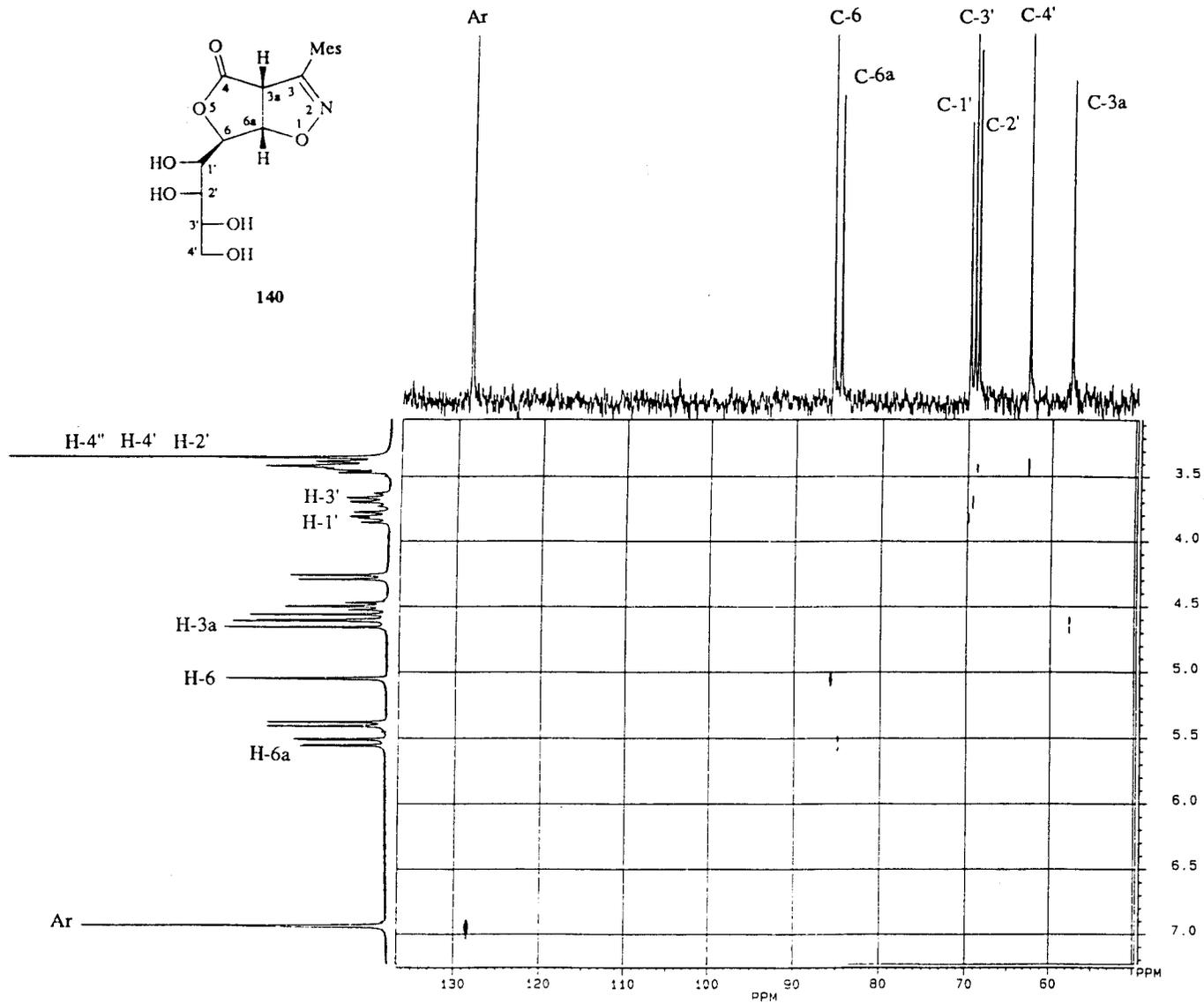
Espectro de ^1H -RMN del compuesto 140 registrado en DMSO-d_6 a 200 MHz (Ampliación).



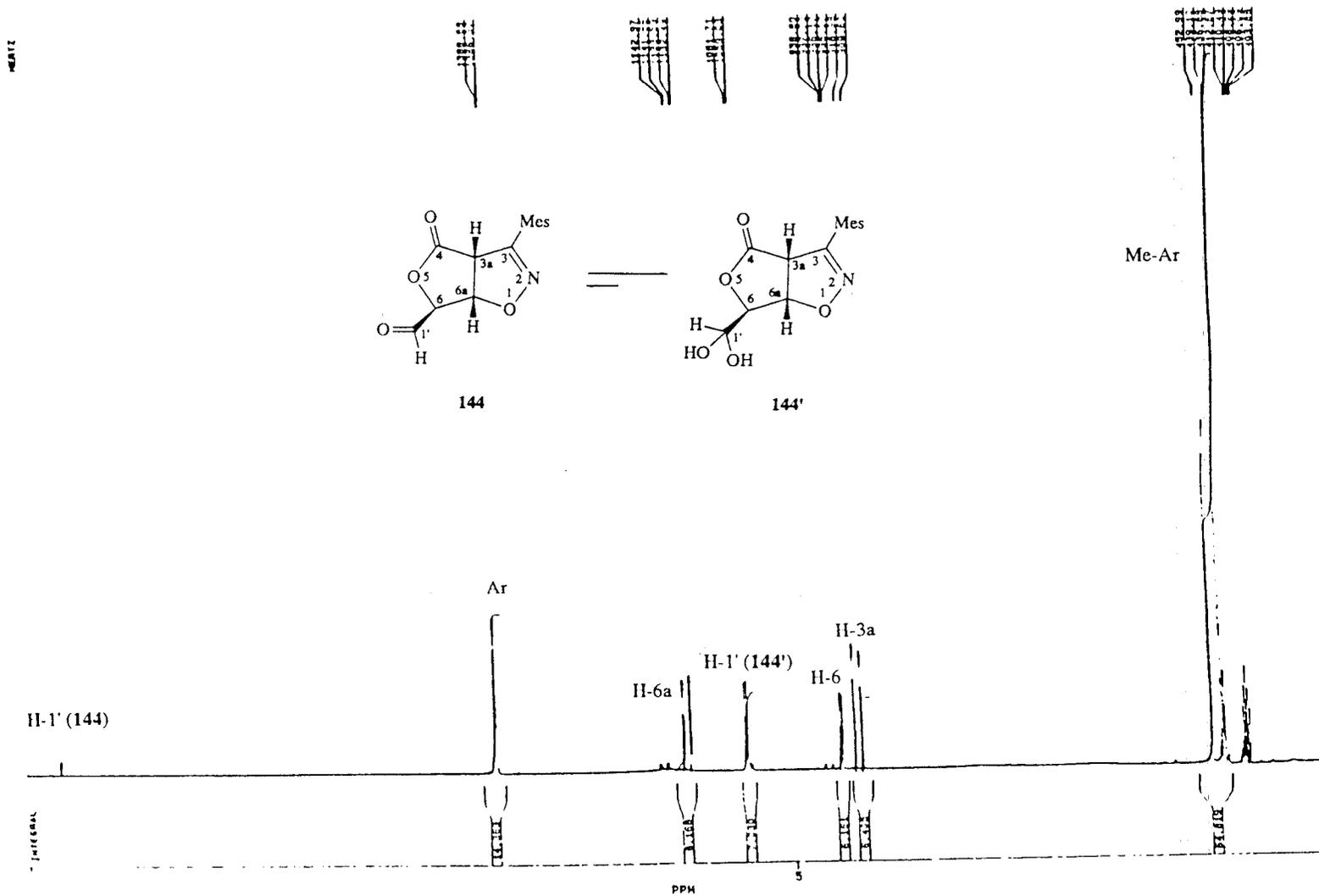
Espectro COSY del compuesto 140 registrado en DMSO-d₆ a 200 MHz.



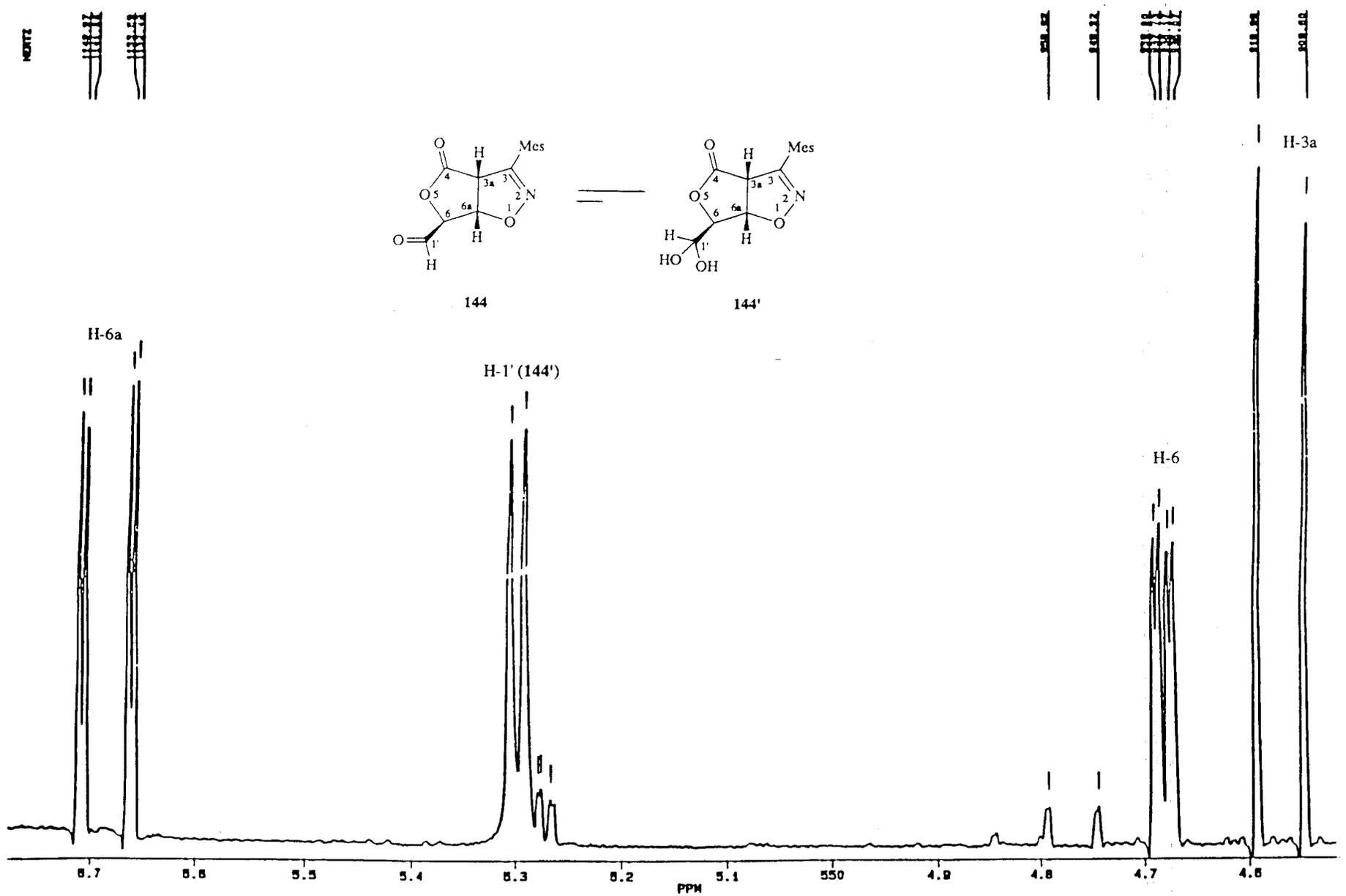
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 140 registrado en DMSO-d_6 a 50.32 MHz.



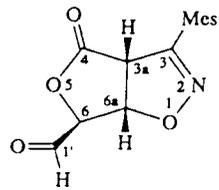
Espectro XHCORR del compuesto **140** registrado en DMSO-d₆ a 200 MHz.



Espectro de ¹H-RMN de los compuestos 144 y 144' registrado en acetona-d₆ a 200 MHz.



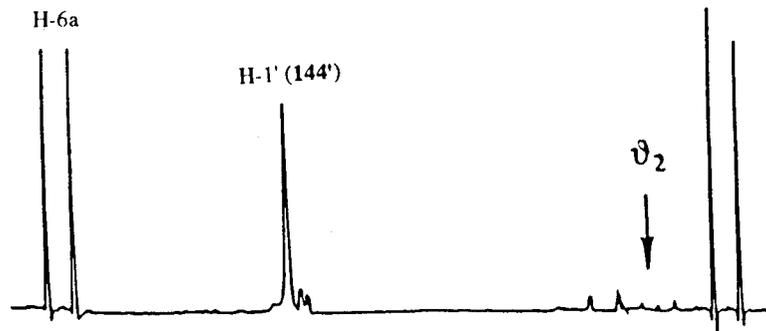
Espectro de ¹H-RMN de los compuestos 144 y 144' registrado en acetona-d₆ a 200 MHz (Ampliación).



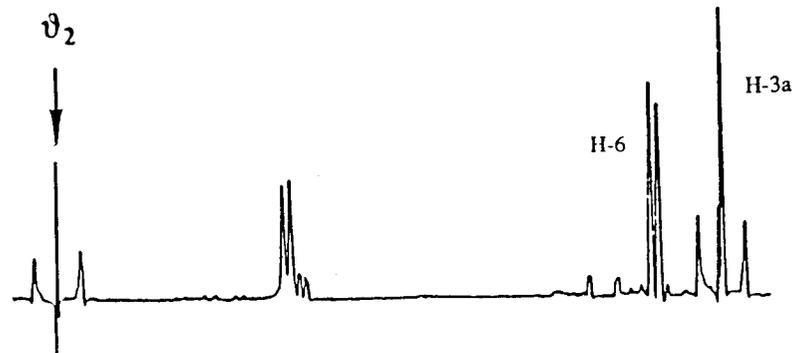
144



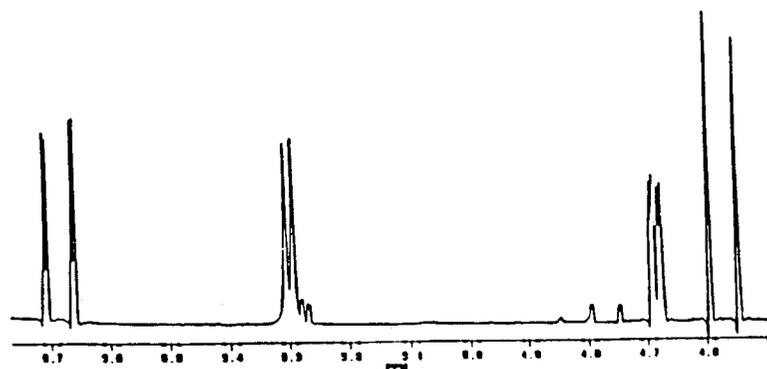
144'



Experiencia 2



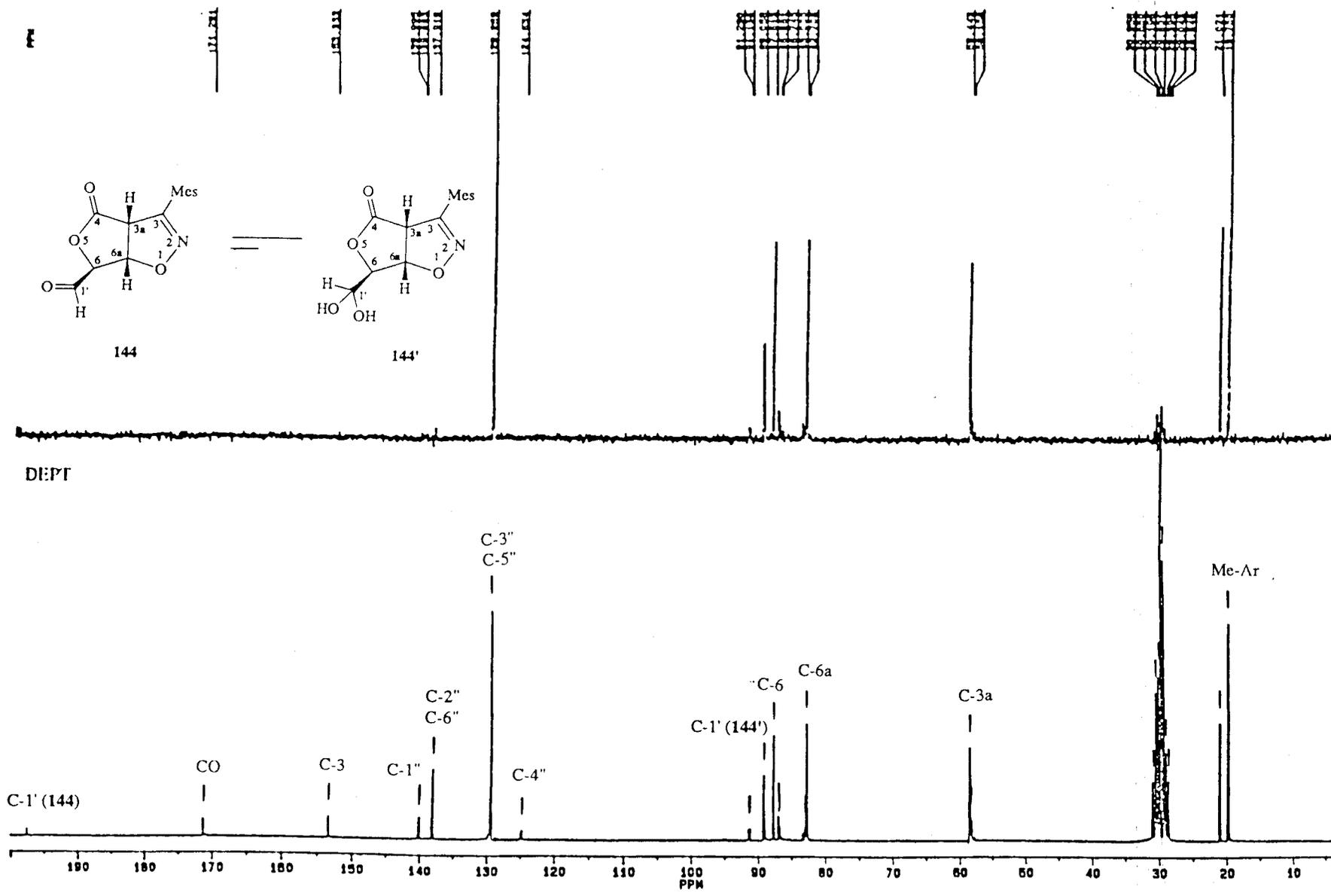
Experiencia 1



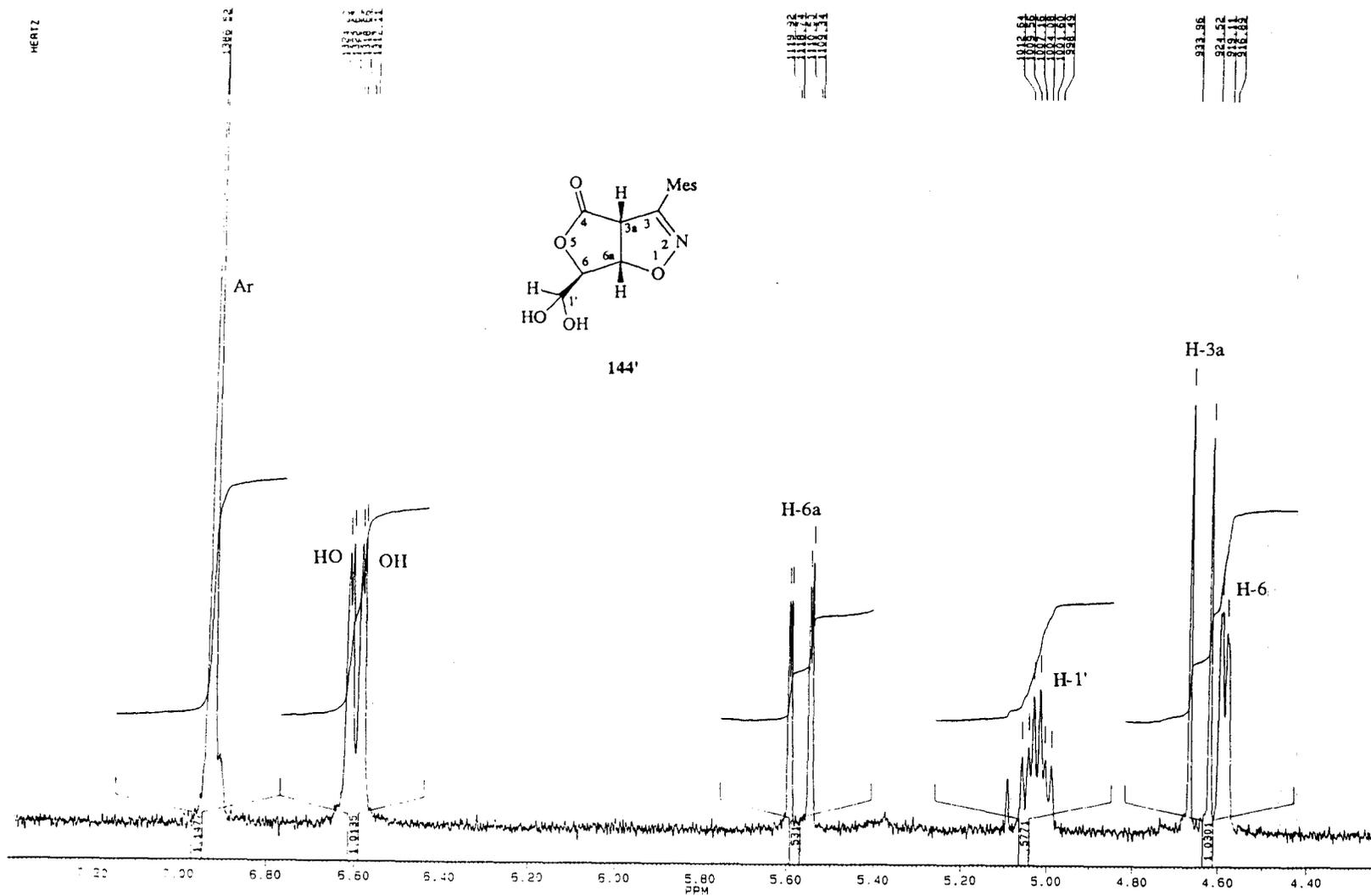
Espectro de ^1H -RMN de los compuestos 144 y 144' registrado en acetona- d_6 a 200 MHz (Ampliación).

Experiencia 1 : Desacoplamiento spin-spin, irradiación sobre H-6a .

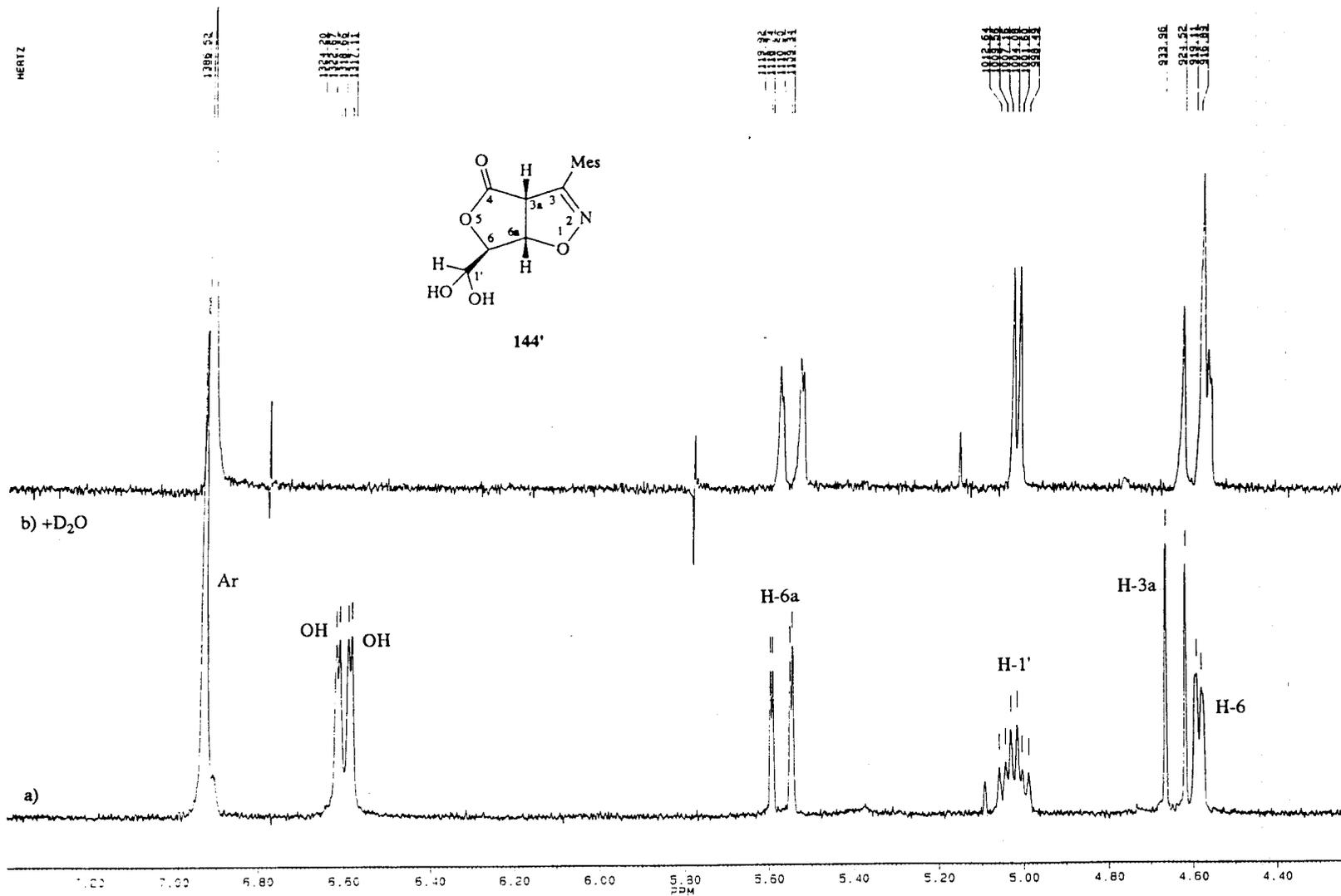
Experiencia 2 : Desacoplamiento spin-spin, irradiación sobre H-6.



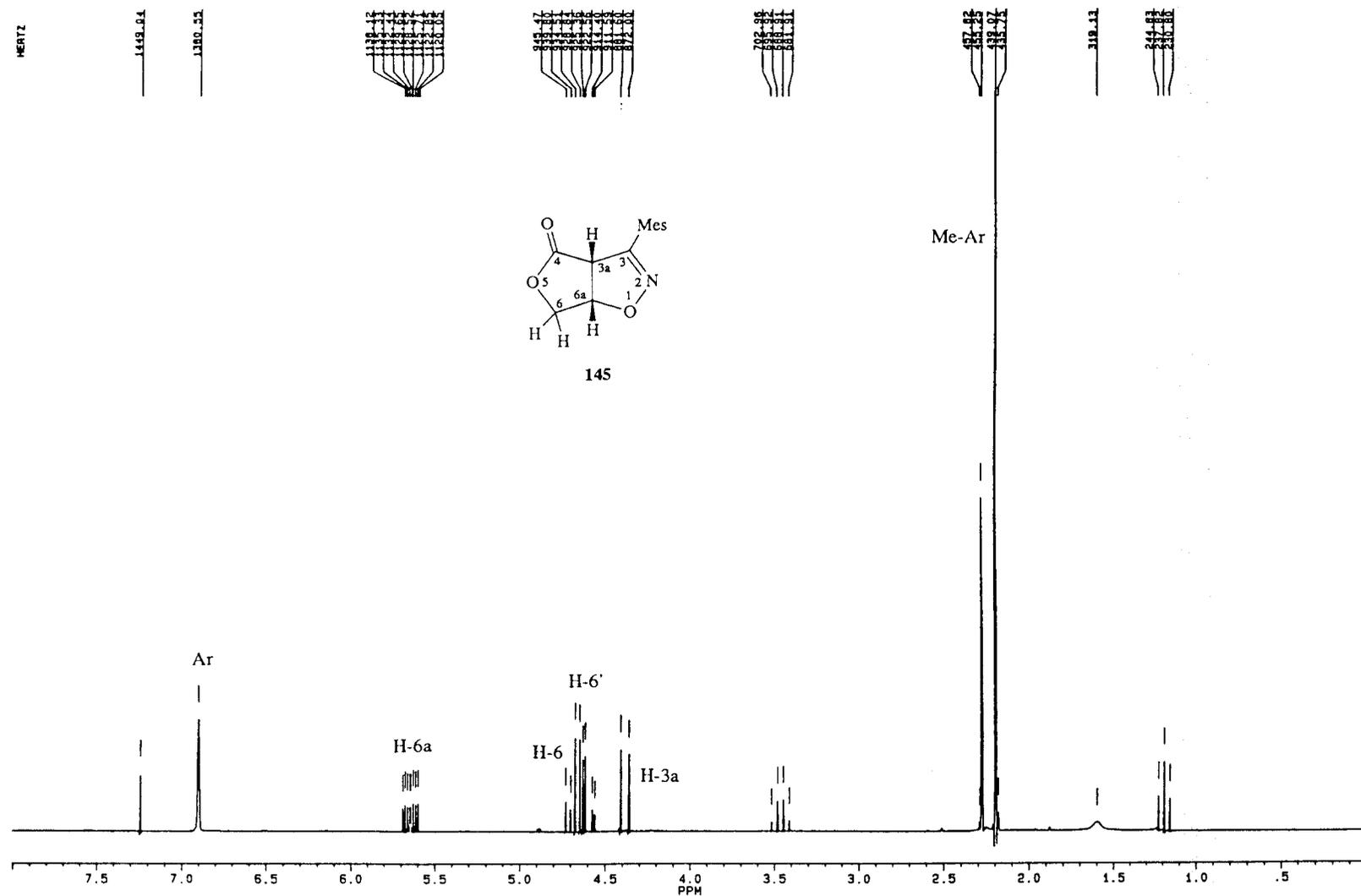
Espectro de ^{13}C -RMN de los compuestos **144** y **144'** registrado en acetona- d_6 a 50.32 MHz.



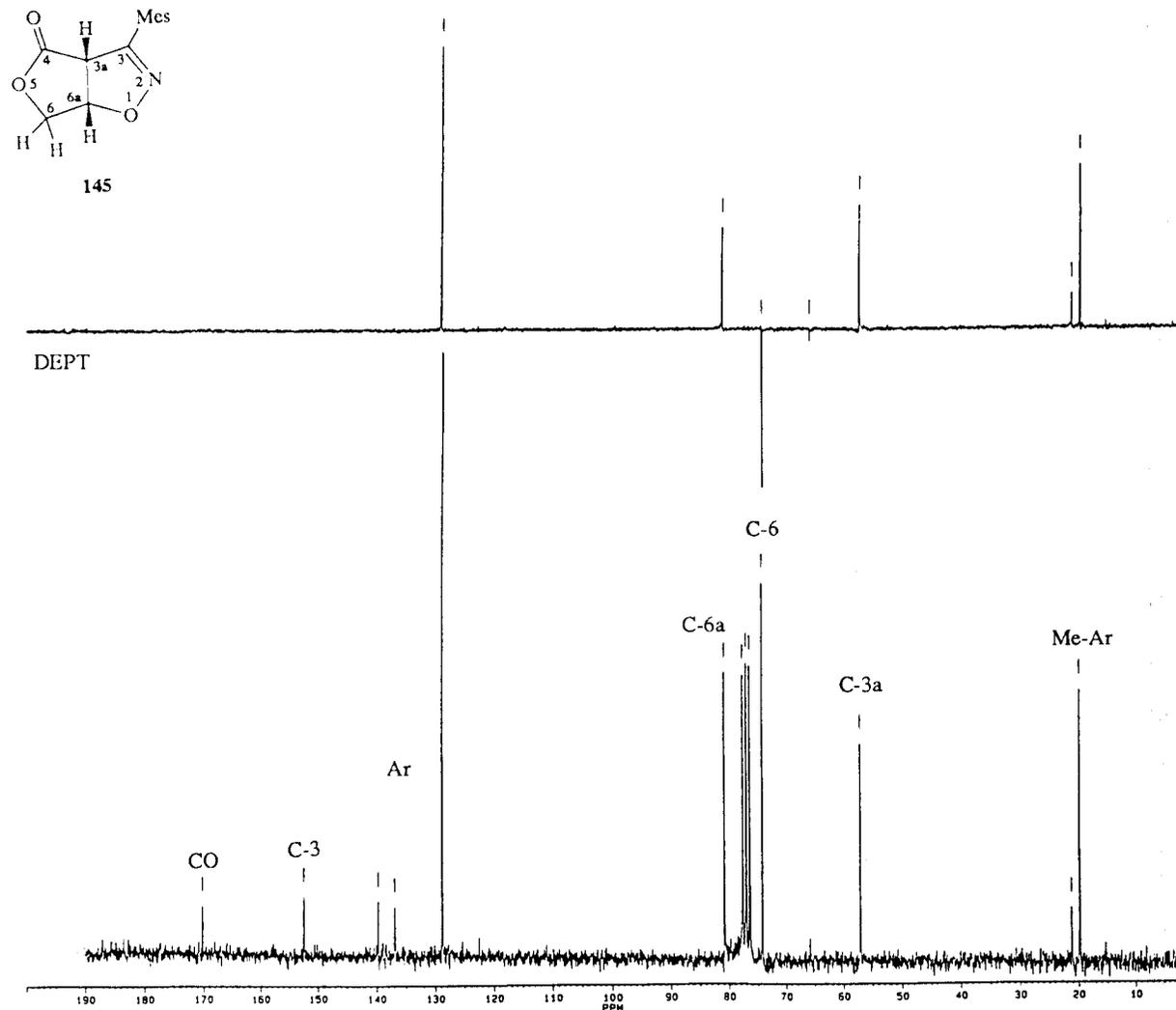
Espectro de $^1\text{H-NMR}$ del compuesto **144'** registrado en DMSO-d_6 a 200 MHz.



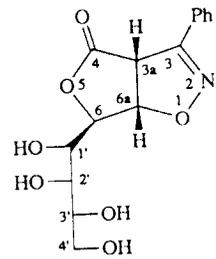
a) Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto **144'** registrado en DMSO-d_6 a 200 MHz.
 b) Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto **144'** registrado en DMSO-d_6 a 200 MHz, después de agitar la muestra con D_2O .



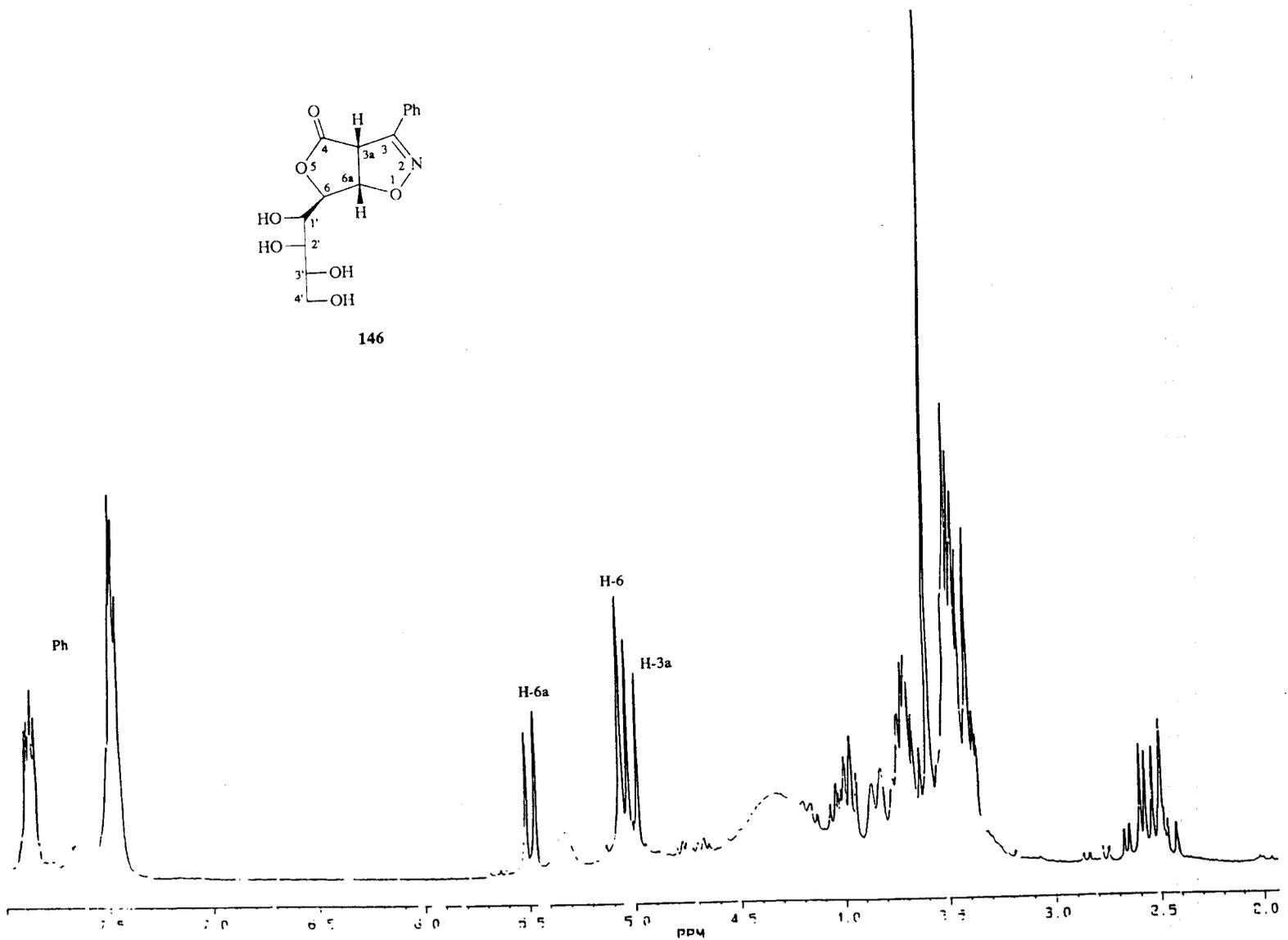
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **145** registrado en CDCl_3 a 200 MHz.



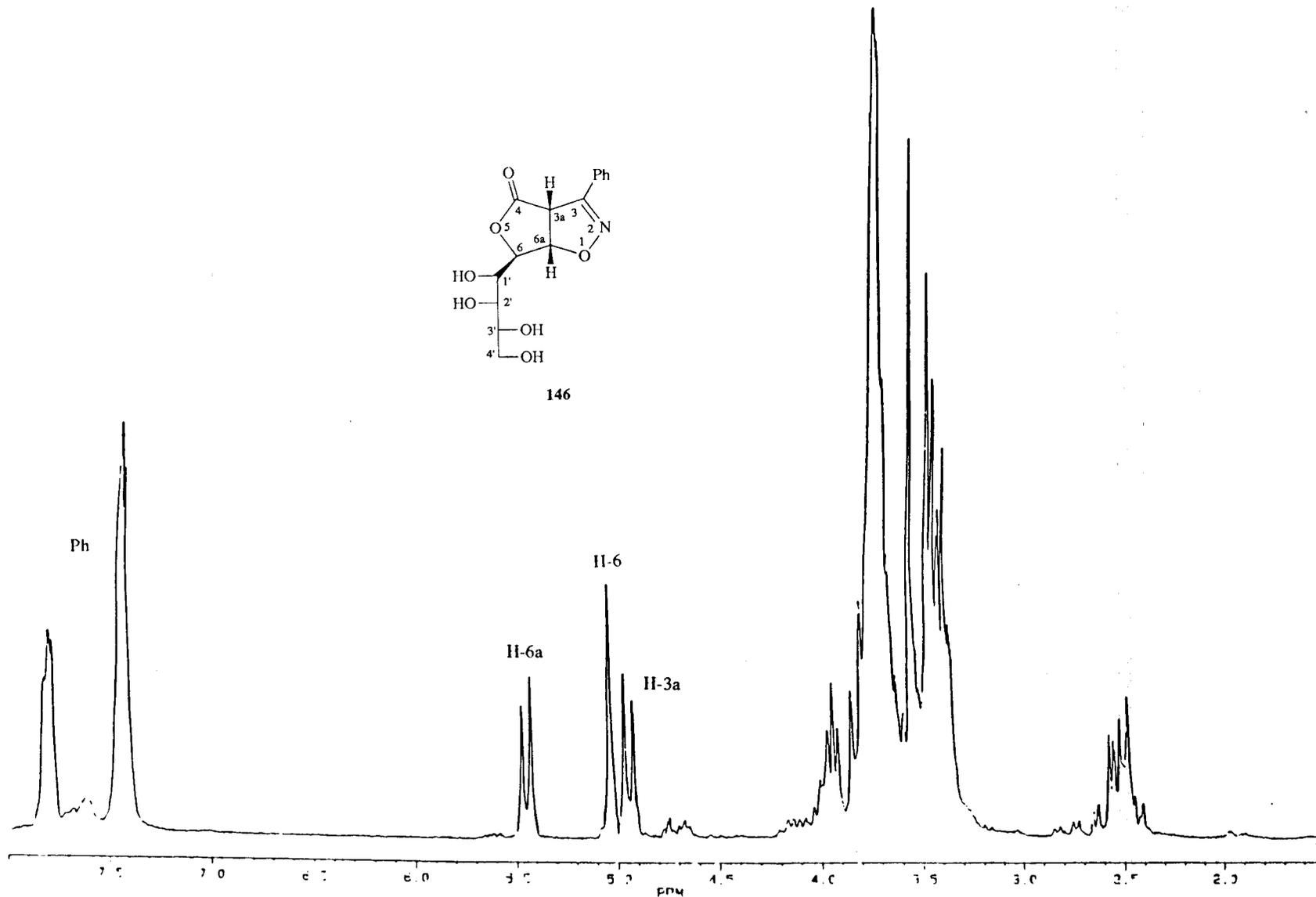
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 145 registrado en CDCl_3 a 50.32 MHz.



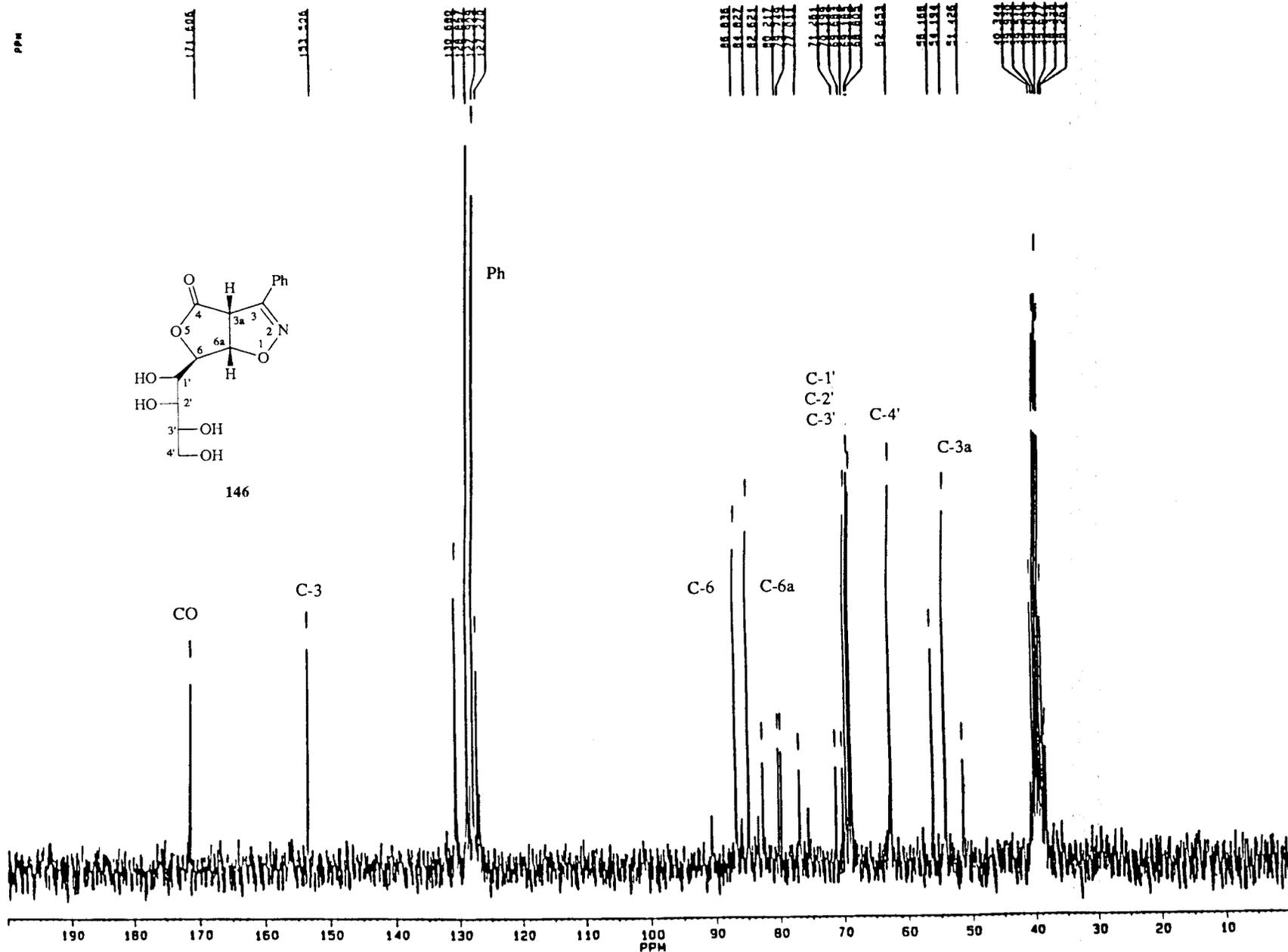
146



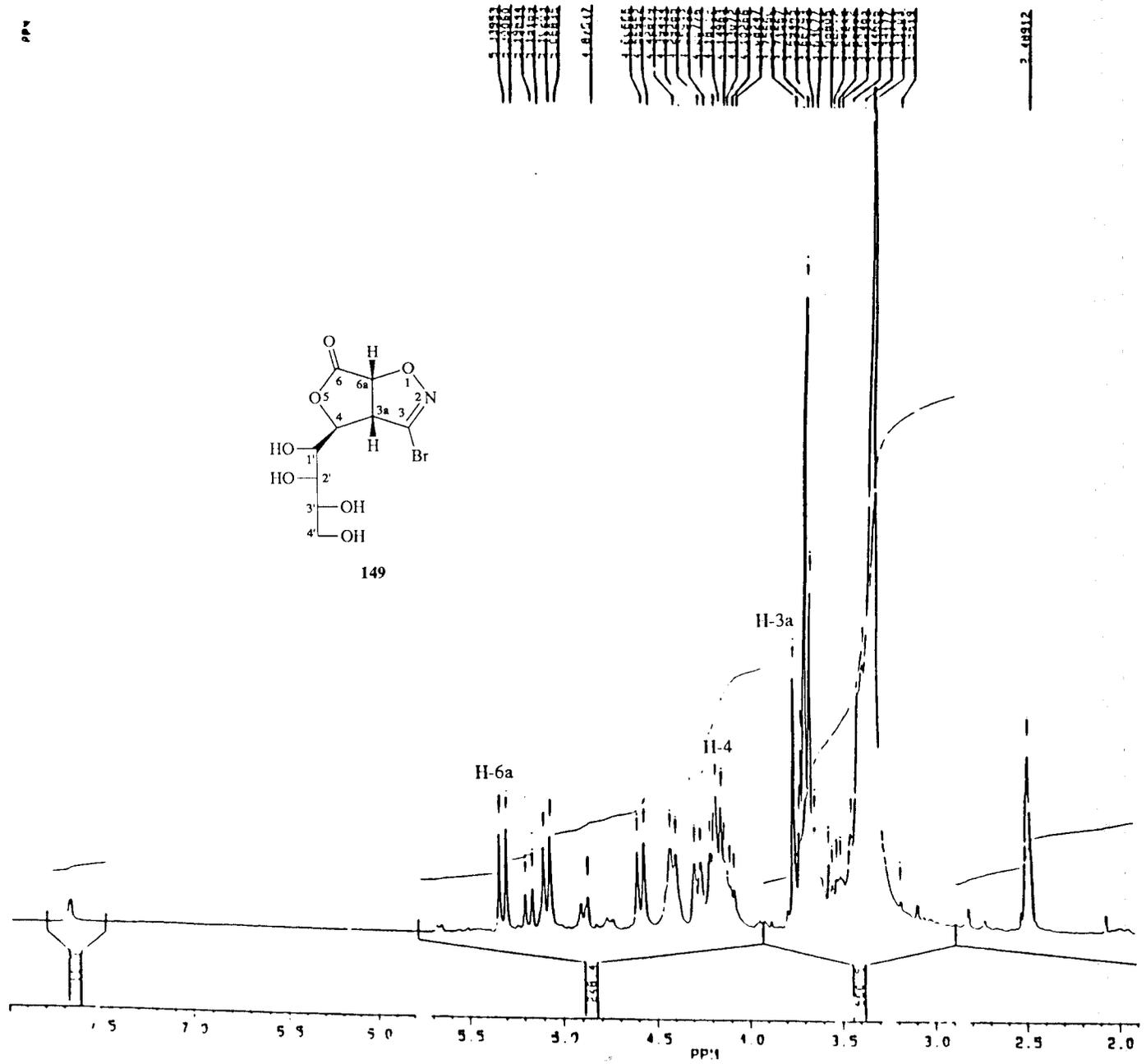
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 146 registrado en DMSO-d₆ a 200 MHz.



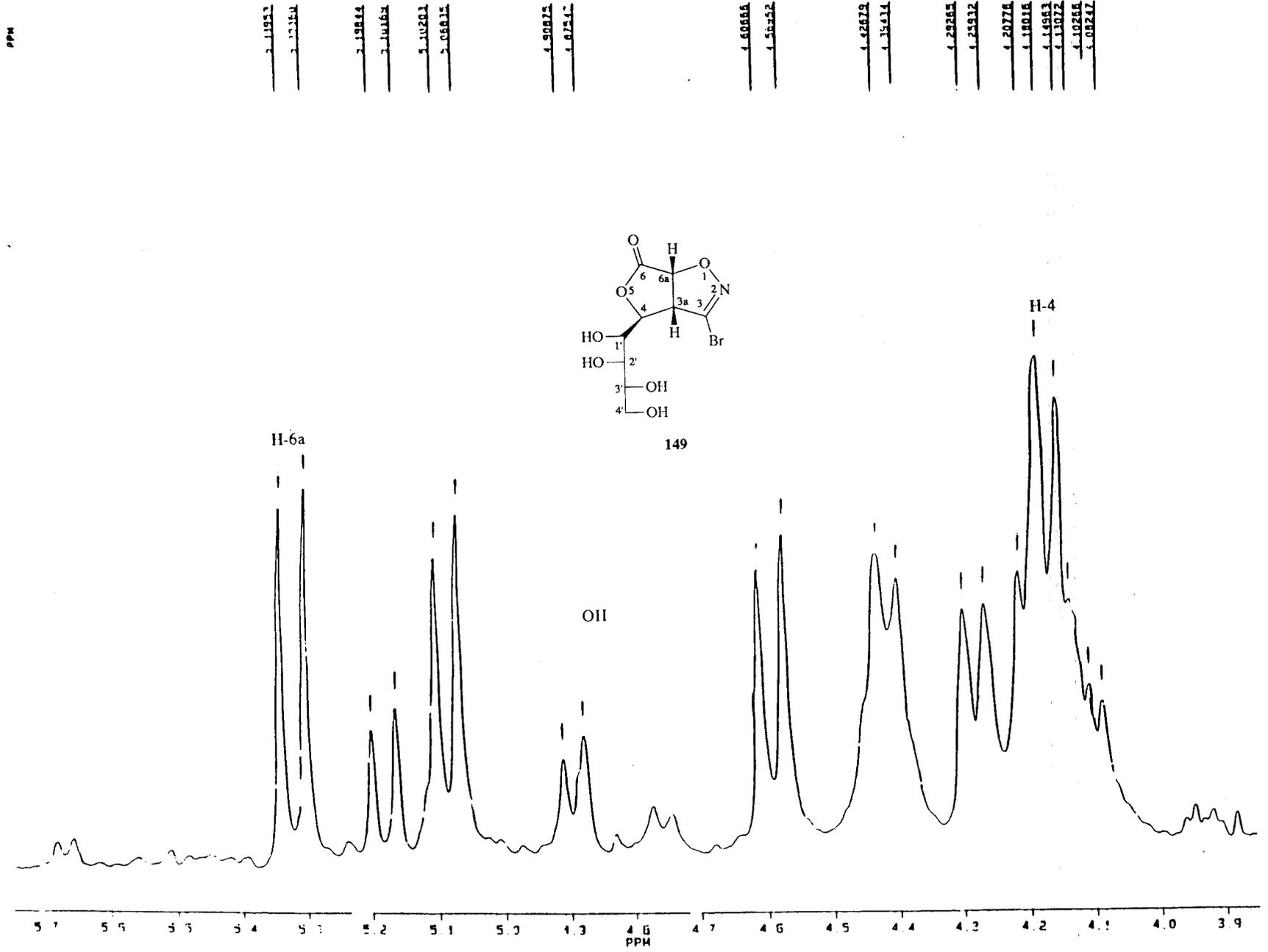
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **146** registrado en DMSO-d_6 a 200 MHz, después de agitar la muestra con D_2O .



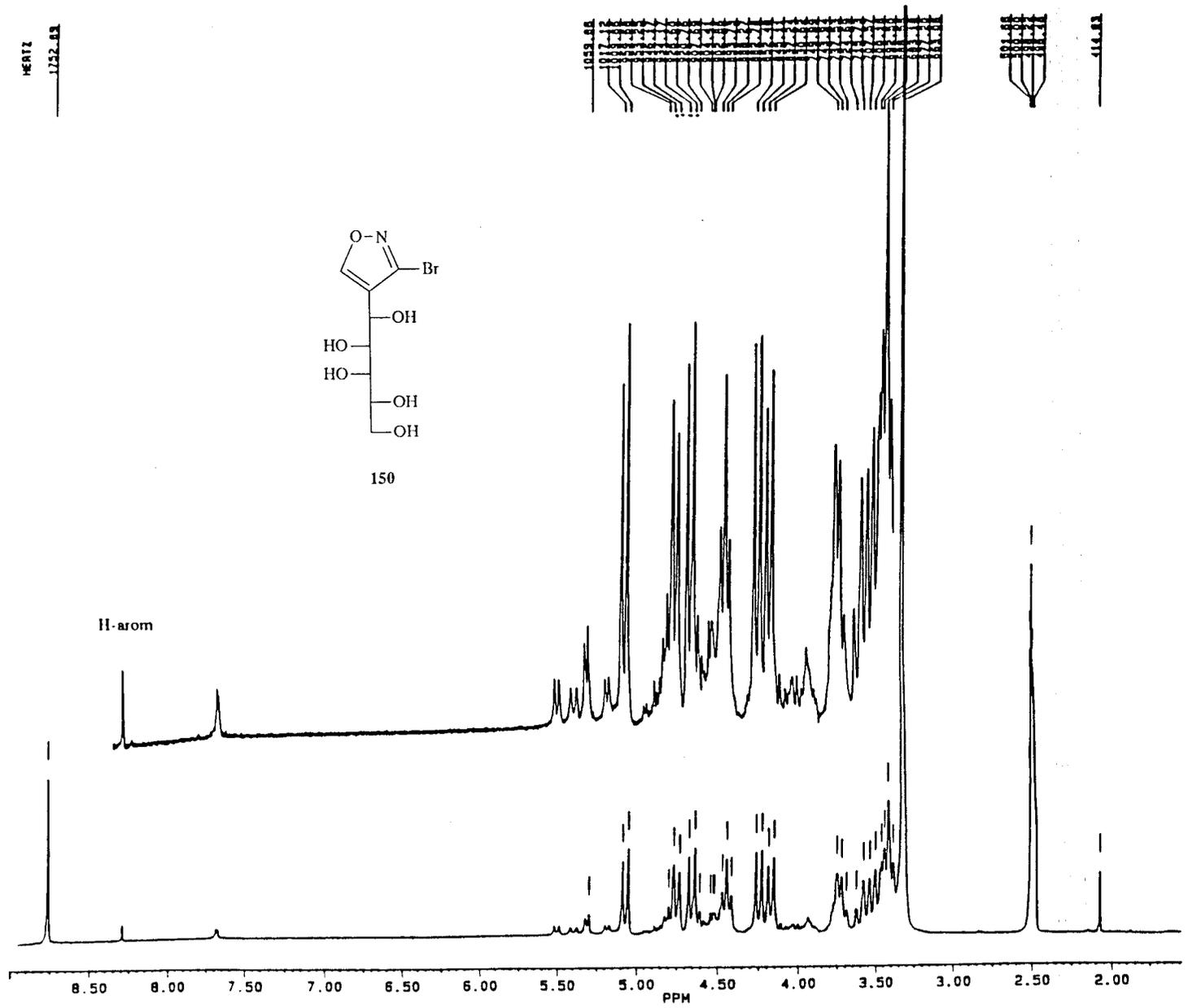
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 146 registrado en DMSO-d_6 a 50.32 MHz.



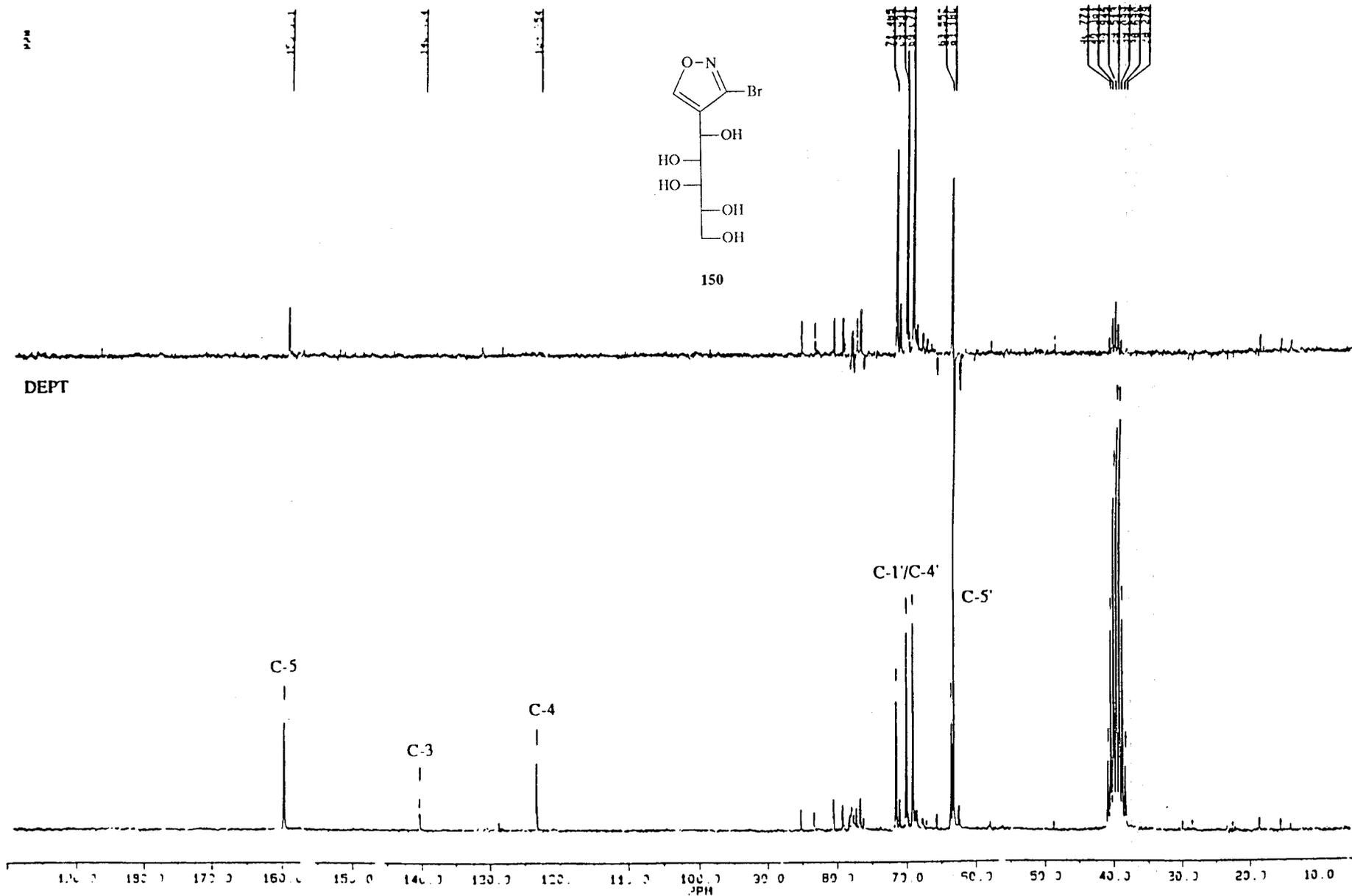
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 149 registrado en DMSO-d₆ a 200 MHz.



Espectro de ¹H-RMN del compuesto **149** registrado en DMSO-d₆ a 200 MHz (Ampliación).



Espectro de ^1H -RMN del compuesto **150** registrado en DMSO-d_6 a 200 MHz.



Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **150** registrado en DMSO-d_6 a 50.32 MHz.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

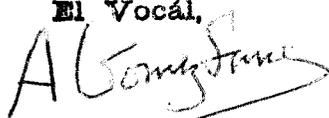
Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D. ISAAC ROFFÉ NAHÓN

titulada REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3 DIPOLAR DE
DIAZOALCANOS Y ÓXIDOS DE NITRILÓ A NITRO- Y
CARBONIL-OLEFINAS DERIVADAS DE AZÚCARES

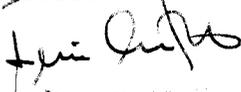
acordó otorgarle la calificación de Apto cum laude

Sevilla, 26 de SEPTIEMBRE 1994

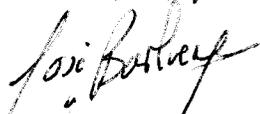
El Vocál,



El Presidente



El Vocál,



El Secretario,



El Vocál,



El Doctorado,

