

R-6612

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 192 número 50 del libro  
correspondiente.

Sevilla,

19 ABR. 1989

El Jefe del Negociado de Tesis,

*Alvarado J. P. Tte*

SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE PIRAZOLINAS POR  
CICLOADICION 1,3-DIPOLAR DE DIAZOALCANOS A  
OLEFINAS DERIVADAS DE AZUCARES.



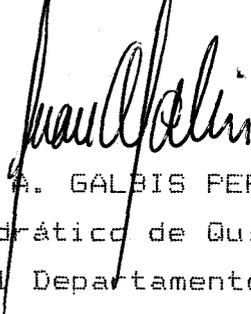
Memoria presentada por el  
Licenciado Enrique Rodríguez  
García para optar al Grado de  
Doctor en Farmacia

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 Sevilla.



MANUEL MANCERA CLAVERIA,  
Profesor Titular de Química  
Orgánica en el Departamento  
de Química Orgánica y Farma-  
céutica 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.

Asimismo lo deseo expresar:

- Al Prof. Dr. Don Felipe Alcudia González, Director del Departamento durante la realización de esta Tesis, por las facilidades otorgadas.

- Al Ldo. Isaac Roffé Nahón, por la ayuda prestada en la realización de este trabajo.

- Al Departamento de Química-Física de la Universidad de Sevilla, por el registro de los espectros de U.V. y la realización de los poderes rotatorios.

- A todos mis compañeros del Departamento.

A mis padres y a Juan.  
Para Mari Carmen.

I.	INDICE.	
II.	INTRODUCCION.	1
III.	PARTE TEORICA.	9
<u>III.1.</u>	<u>Nitroolefinas derivadas de azúcares.</u>	9
III.1.1.	Pentaacetoxi-1-nitro-1-heptenos.	11
III.1.2.	Pentaacetoxi-2-nitro-2-octenos.	13
III.1.2.1.	Síntesis de (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-C-nitro-D-galacto-oct-2-enitol.	13
III.1.2.2.	Síntesis de (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-C-nitro-D-mano-oct-2-enitol.	21
III.1.3.	Pentaacetoxi-1-bromo-1-nitro-heptenos.	25
III.1.3.1.	Síntesis de (Z)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1-C-bromo-1-C-nitro-D-galacto-hept-1-enitol.	25
III.1.3.2.	Síntesis de (Z)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1-C-bromo-1-C-nitro-D-mano-hept-1-enitol.	29

<u>III.2.</u>	<u>Reacción de penta-O-acetil-aldehído-azúcares con alquilidén fosforanos.</u>	31
III.2.1.	Preparación de dipolarófilos mediante la reacción de Wittig a partir de penta-O-acetil-aldehído-D-glucosa y D-galactosa.	35
<u>III.3.</u>	<u>Cicloadiciones 1,3-dipolares.</u>	39
III.3.1.	Las nitroolefinas como dipolarófilos.	57
III.3.2.	Cicloadiciones de 1,3-dipolos a nitroolefinas derivadas de azúcares.	61
III.3.2.1.	Reacción de (E)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto-hept-1-enitol (15a); (E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-C-nitro-D-galacto-oct-2-enitol (26) y (Z)-3,4,5,6,7 penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-C-bromo-1-C-nitro-D-galacto-hept-1-enitol (38a) con 1,3-dipolos. Síntesis de 4-(D-galacto-penta-O-acetil-pentil)-3-nitro-pirazolinas y de 4-(D-galacto-penta-O-acetilpentil)pirazoles.	63
	A) Resultados con diazometano.	63
	B) Resultados con diazoetano.	69
	C) Resultados con diazoacetato de etilo.	72

- III.3.2.2. *Reacción de (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-C-nitro-D-mano-oct-2-enitol (35) con 1,3-dipolos. Síntesis de 4-(D-mano-penta-O-acetil-pentil)-3-nitropirazolinás y de 4-(D-mano-penta-O-acetilpentil)pirazoles.* 75
- A) *Resultados con diazometano.* 75
- B) *Resultados con diazoetano.* 76
- C) *Resultados con diazoacetato de etilo.* 77
- III.3.3. *Las monoacilolefinas como dipolarófilos.* 81
- III.3.4. *Cicloadiciones de 1,3-dipolos a monoacilolefinas derivadas de azúcares.* 87
- III.3.4.1. *Reacción de (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de metilo (66), (E)-5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-D-galacto-non-3-enulosa (67) y (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-2-metil-D-galacto-oct-2-enonato de etilo (68) con 1,3-dipolos. Síntesis de 4-(D-galacto-penta-O-acetilpentil)-3-acil-pirazolinás y de 4-(D-galacto-penta-O-acetilpentil)-3-acilpirazoles.* 89
- A) *Resultados con diazometano.* 89
- B) *Resultados con diazoetano.* 94

	<i>C) Resultados con diazoacetato de etilo</i>	97
<i>III.3.5.</i>	<i>Regioselectividad en las cicloadiciones 1,3-dipolares estudiadas.</i>	101
<i>III.3.6.</i>	<i>Estereoselectividad en las cicloadiciones 1,3-dipolares estudiadas.</i>	107
<u><i>III.4.</i></u>	<u><i>Espectros tabulados de <math>^1\text{H}</math> y <math>^{13}\text{C}</math>-RMN.</i></u>	116
<i>IV.</i>	<i>PARTE EXPERIMENTAL.</i>	141
<u><i>IV.1.</i></u>	<u><i>Métodos generales.</i></u>	141
<u><i>IV.2.</i></u>	<u><i>Productos Previos.</i></u>	144
<u><i>IV.3.</i></u>	<u><i>Nuevas Investigaciones.</i></u>	147
<i>V.</i>	<i>CONCLUSIONES.</i>	172
<i>VI.</i>	<i>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.</i>	187

**INTRODUCCION**

La presente investigación forma parte de un proyecto más amplio, actualmente en desarrollo en el Departamento de Química Orgánica y Química Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, tendente a la síntesis de C-glicósidos de heterociclos, análogos a los C-nucleósidos.

Los C-nucleósidos se caracterizan por un enlace no usual C-C entre el carbono anomérico de un azúcar y una base heterocíclica, a diferencia de los N-nucleósidos, en los que la parte glicosídica y el heterociclo están unidos por un enlace C-N. De esta diferencia estructural derivan ciertas diferencias en su comportamiento químico, y así, mientras que el enlace C-N de los N-nucleósidos se hidroliza con cierta facilidad, el enlace C-C de los C-nucleósidos es resistente a la hidrólisis.

Por otra parte, la gran analogía estructural entre los N-nucleósidos y los C-nucleósidos hace que estos últimos puedan servir también como sustratos enzimáticos reemplazando a los primeros. La formicina-5'-trifosfato fue el primer análogo de nucleótido que pudo sustituir a la adenosina-5'-trifosfato (ATP) como sustrato para la aminoacil-t-RNA sintetasa.

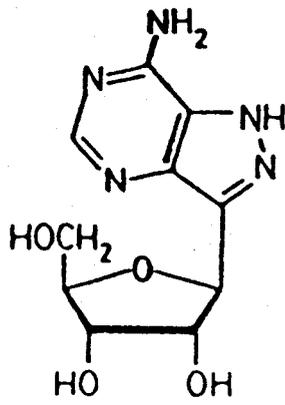
A esta diferencia de comportamiento químico y a la similitud estructural entre ambos tipos de compuestos se deben las propiedades antitumorales, antiviriásicas,

antiherpéticas y otras propiedades farmacológicas que presentan los C-nucleósidos<sup>1,2</sup>. Así los C-nucleósidos naturales formicina (1), formicina B (2), showdomicina (3), oxacinomicina (4) y pirazomicina (5), poseen propiedades antibióticas. La pseudouridina (6), carece de este tipo de propiedades; sin embargo, uno de sus derivados, la 4-tiopseudouridina inhibe el crecimiento de *E. coli* auxótrofo<sup>3</sup>.

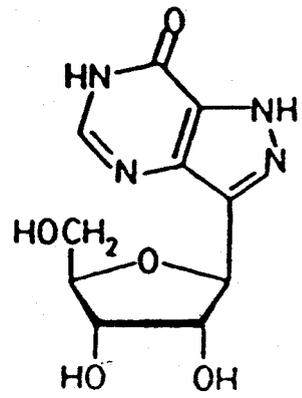
Otros compuestos relacionados con la pseudouridina son también biológicamente activos. Así, la pseudoisocitidina (7a) inhibe "in vitro" varios tipos de células leucémicas en una extensión del 50%<sup>4,5</sup>. Su anómero  $\alpha$  (7b) es también biológicamente activo, aunque en menor extensión que 7a. Además, la didesazapseudouridina (8a) y su 2,4-dibencilderivado (8b) inhiben el crecimiento de células L1210 de leucemia. El bencilderivado (8b) también es activo frente a células TA<sub>3</sub> del carcinoma mamario<sup>6,7</sup>. El antibiótico pirazomicina (5), también tiene propiedades antivirásicas y antitumorales<sup>6,8</sup>.

Se han sintetizado algunos otros C-nucleósidos de purina, pirimidina, pirazina, pirazol, oxazol y tiazol, y se ha demostrado la actividad biológica de muchos de ellos. Fox y col<sup>9</sup> han preparado isómeros de adenosina e inosina (9, 10, 11) que muestran más actividad antileucémica que las correspondientes formicinas.

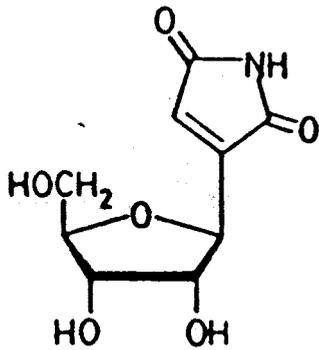
Se ha demostrado asimismo que análogos a los N-nucleósidos y C-nucleósidos, con el resto de azúcar acíclico, derivados de uracilo, 5-fluorouracilo, adenina y 6-mercaptopurina<sup>9</sup> también presentan propiedades antibióticas y antitumorales, dependiendo dicha actividad de la configuración del azúcar.



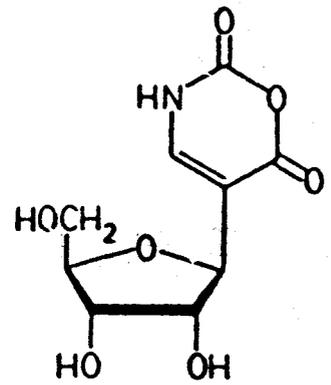
1



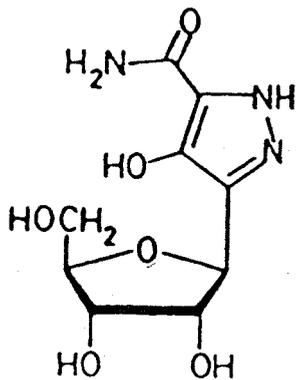
2



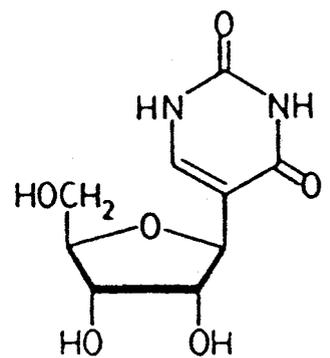
3



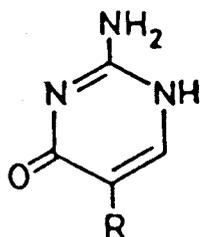
4



5

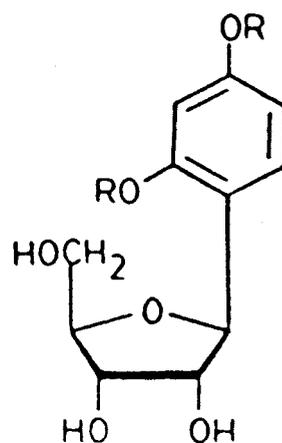


6



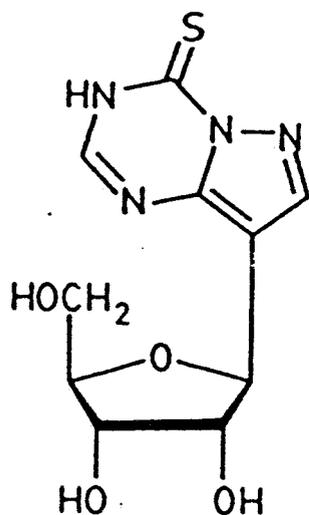
7a R=  $\beta$ -D-ribofuranosilo

7b R=  $\beta$ -D-ribofuranosilo

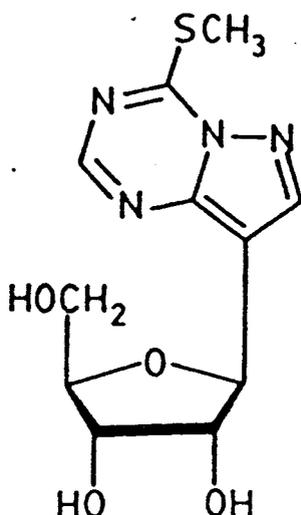


8a R= H

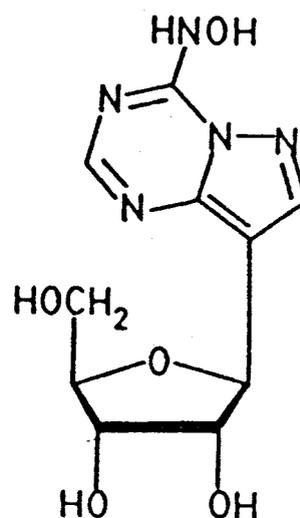
8b R= CH<sub>2</sub>Ph



9



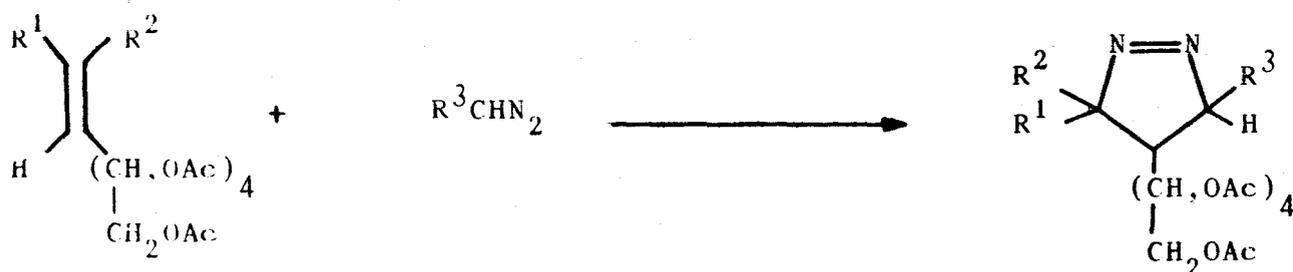
10



11

Como consecuencia de ello, en los últimos años ha suscitado un gran interés el desarrollo de procedimientos de síntesis de esta clase de sustancias y de sus posibles precursores químicos. Uno de los métodos empleados consiste en partir de un anhidroazúcar, o de un poliol, funcionalizado convenientemente, para construir sobre las funciones existentes el sistema heterocíclico deseado.

El objetivo del presente trabajo ha sido el estudio de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar utilizando como dipolarófilos diversas olefinas derivadas de azúcares y como 1,3-dipolos diazoalcanos, en todos los casos (Esquema 1).

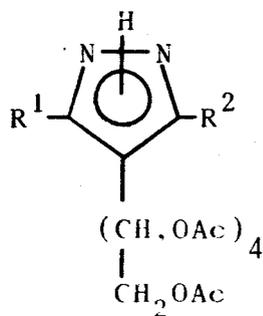


15a	R <sup>1</sup> = NO <sub>2</sub>	R <sup>2</sup> = H	D-galacto	R <sup>3</sup> = H
26	R <sup>1</sup> = NO <sub>2</sub>	R <sup>2</sup> = Me	"	Me
38a	R <sup>1</sup> = NO <sub>2</sub>	R <sup>2</sup> = Br	"	CO <sub>2</sub> Et
66	R <sup>1</sup> = CO <sub>2</sub> Me	R <sup>2</sup> = H	"	
67	R <sup>1</sup> = COMe	R <sup>2</sup> = H	"	
68	R <sup>1</sup> = CO <sub>2</sub> Et	R <sup>2</sup> = Me	"	
35	R <sup>1</sup> = NO <sub>2</sub>	R <sup>2</sup> = Me	D-mano	

Esquema 1

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

Las reacciones estudiadas transcurren con una alta regioselectividad, observándose, asimismo, una alta estereoselectividad que nos ha llevado, 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 de acuerdo con el *Esquema 1* se transformaron, mediante diversos procedimientos de aromatización, en los correspondientes C-nucleósidos acíclicos del pirazol. Los productos así obtenidos se recogen en el *Esquema 2*.



*D-galacto*

89	$R^1 = \text{H}$	$R^2 = \text{H}$	100	$R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$	$R^2 = \text{Me}$
90	$R^1 = \text{Me}$	$R^2 = \text{H}$	101	$R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$	$R^2 = \text{NO}_2$
91	$R^1 = \text{H}$	$R^2 = \text{Br}$	130	$R^1 = \text{H}$	$R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$
92	$R^1 = \text{H}$	$R^2 = \text{NO}_2$	131	$R^1 = \text{H}$	$R^2 = \text{COMe}$
96	$R^1 = \text{Me}$	$R^2 = \text{Me}$	135	$R^1 = \text{Me}$	$R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$
97	$R^1 = \text{Me}$	$R^2 = \text{Br}$	136	$R^1 = \text{Me}$	$R^2 = \text{COMe}$
98	$R^1 = \text{Me}$	$R^2 = \text{NO}_2$	139	$R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$	$R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$
99	$R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$	$R^2 = \text{H}$	140	$R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$	$R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$

*D-mano*

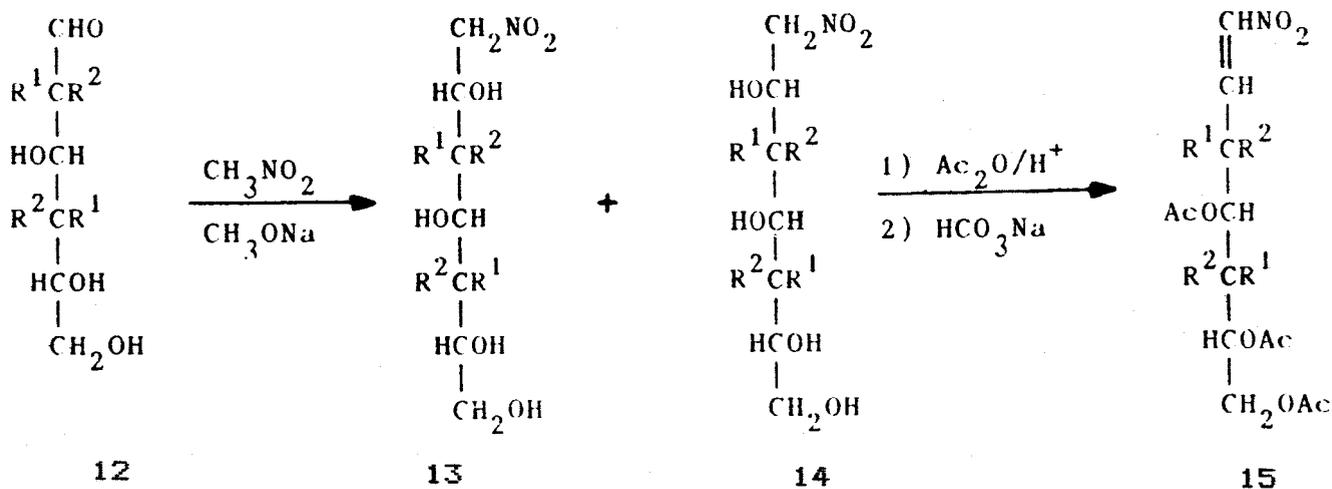
104	$R^1 = \text{H}$	$R^2 = \text{Me}$
105	$R^1 = \text{Me}$	$R^2 = \text{Me}$
106	$R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$	$R^2 = \text{Me}$

Esquema 2

PARTE TEORICA

III.1. Nitroolefinas derivadas de azúcares.

El método más usual para la obtención de nitroolefinas a partir de aldosas se basa en la síntesis del nitrometano desarrollada por Swoden y col.<sup>10</sup> y posteriormente modificada y generalizada por otros autores<sup>11-13</sup>. El procedimiento consiste en la adición de nitrometano a una aldosa (12) en presencia de metóxido sódico, para obtener una pareja de C-nitropoliolios epímeros 13 y 14. Estos nitroalcoholes se forman en cantidades aproximadamente equimoleculares, pero este hecho es indiferente en cuanto a su aplicabilidad en la síntesis de nitroolefinas de azúcares, ya que la posterior transformación lleva a una única nitroolefina 15 al destruirse la quiralidad del átomo de carbono número dos de la molécula de nitroalcohol (Esquema 3).



a: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OH

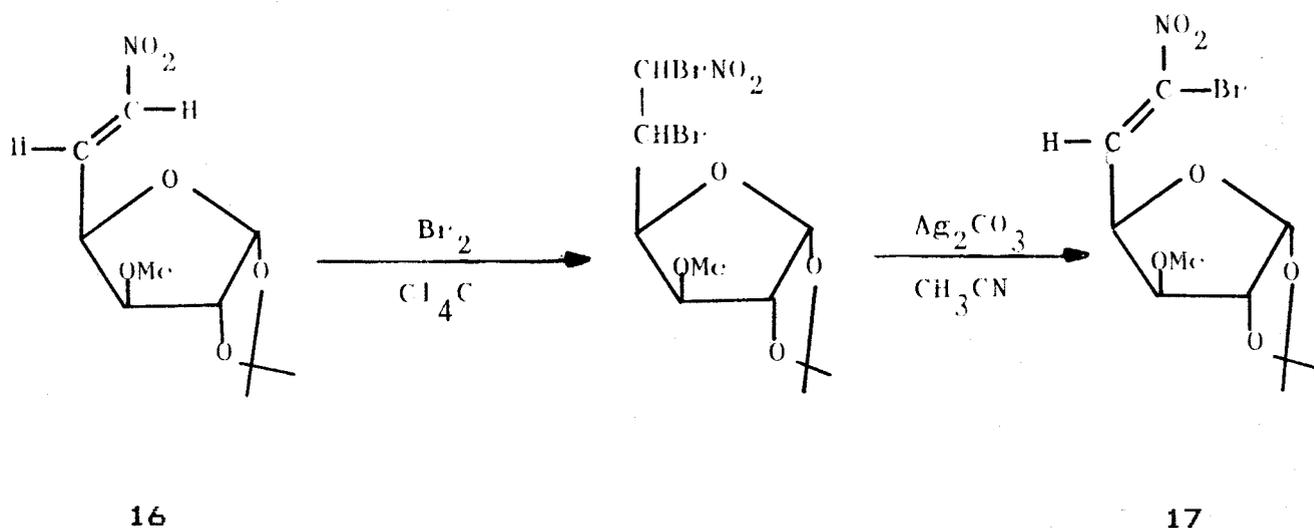
b: R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = H

a: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OAc

b: R<sup>1</sup> = OAc, R<sup>2</sup> = H

Esquema 3

Los antecedentes encontrados en la bibliografía sobre la síntesis de bromonitroolefinas derivadas de azúcares son muy escasos. Tronchet y col.<sup>14</sup> han llevado a cabo una reacción de bromación-deshidrobromación sobre la (*E*)-5,6-didesoxi-1,2-isopropilidén-3-*O*-metil-6-nitro- $\alpha$ -D-xilo-hex-5-enofuranosa (**16**), obteniendo (*Z*)-6-*C*-bromo-5,6-didesoxi-1,2-isopropilidén-3-*O*-metil-6-*C*-nitro- $\alpha$ -D-xilo-hex-5-enofuranosa (**17**, Esquema 4).



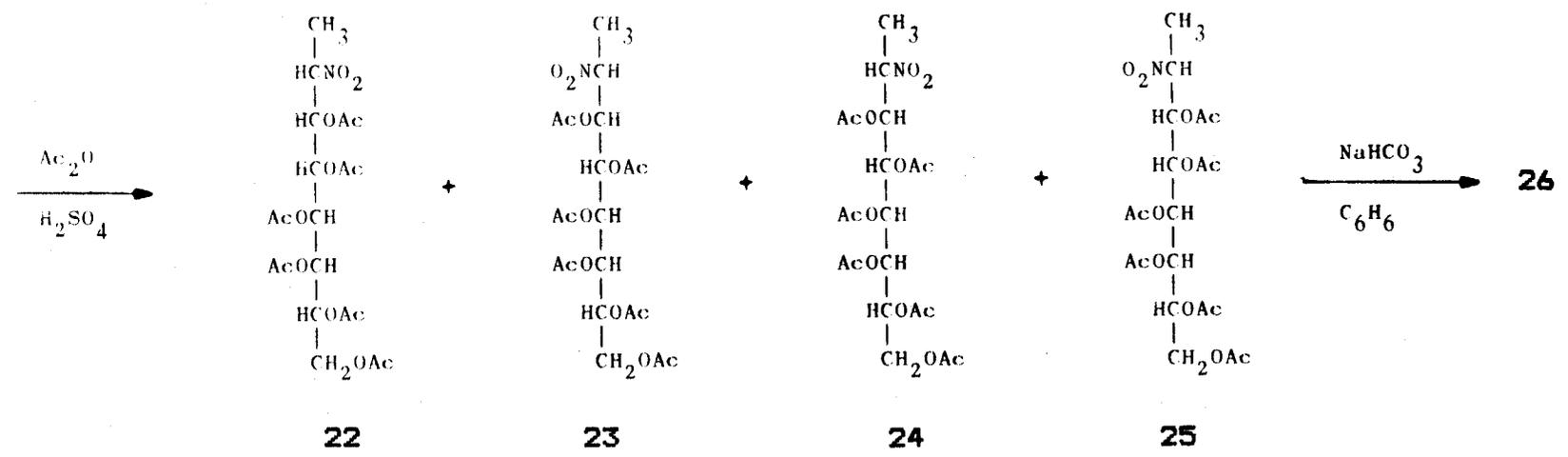
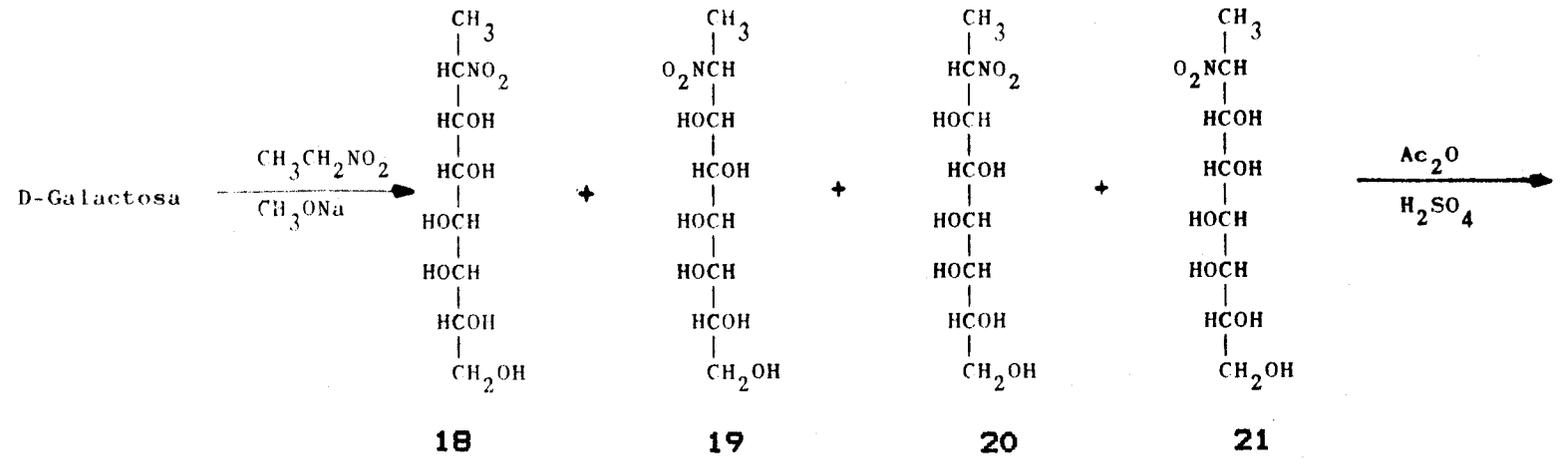
Esquema 4

**III.1.1. Pentaacetoxi-1-nitro-1-heptenos.** En la presente investigación hemos utilizado dos pentaacetoxi-1-nitro-1-heptenos; concretamente, los (E)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto (y D-mano)-hept-1-enitol (**15a** y **15b**), obtenidos a partir de D-galactosa y D-manosa, siguiendo los procedimientos de Swoden y Strobach<sup>15</sup>, y de Swoden y Schaffer<sup>16</sup>, respectivamente.

La configuración (E) de estos compuestos la hemos asignado basándonos en los valores de las constantes de acoplamiento  $J_{1,2}$  (13.3 Hz) obtenidos en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN que se recogen en la *Tabla 12*.

**III.1.2. Pentaacetoxi-2-nitro-2-octenos.** Se han utilizado como dipolarófilos los (E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetil 1,2,3-tridesoxi-2-C-nitro-D-galacto (y D-mano)-oct-2-enitol (26 y 35). Estas sustancias, que no habían sido descritas previamente en la literatura, se han preparado por reacción de nitroetano con D-galactosa y D-manosa, respectivamente, mediante los procedimientos que se describen a continuación.

**III.1.2.1. Síntesis de (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-C-nitro-D-galacto-oct-2-enitol (26).** El tratamiento de una suspensión de D-galactosa en metanol con nitroetano, en presencia de metóxido de sodio, puede conducir a la mezcla de nitroalditoles isómeros con las configuraciones D-treo-L-talo (18), D-treo-L-gulo (19), D-treo-L-ido (20) y D-treo-L-galacto (21), debido a que en la reacción se originan dos nuevos centros quirales (Esquema 5). Sin embargo, el sólido aislado como producto de esta reacción consiste en una mezcla de sólo dos estereoisómeros, en una proporción de 60:40, como lo demuestran sus espectros de RMN (Tablas 8, 9 y 10). Así, el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla, en DMSO, muestra sólo dos dobletes, asignables a los protones en C-1, a 1.37 ppm ( $J_{1,2} = 6.8$  Hz) y 1.47 ppm ( $J_{1,2} = 6.6$  Hz). La región del espectro entre 3 y 5.4 ppm es algo compleja; sin embargo, el uso de  $\text{D}_2\text{O}$  ha permitido, por intercambio isotópico, asignar la resonancia del protón unido al grupo nitro (H-2) que aparece para ambos isómeros, como un doblete centrado a 4.84 ppm [ $J_{2,3}$  (compuesto mayoritario) = 2.9 Hz y  $J_{2,3}$  (compuesto minoritario) = 9.3 Hz]. Estas constantes de acoplamiento se han medido en los dobletes obtenidos por irradiación sobre los protones metílicos. El H-3 del isómero mayoritario da lugar a un doblete a 4.28 ppm ( $J_{3,4} = 9.7$  Hz). El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN apoya el



Esquema 5

aislamiento de sólo dos isómeros, debido a que se observan dos únicas señales del carbono metílico (C-1) a 10.0 y 15.5 ppm, y dos del C-2 a 84.0 y 84.5 ppm. El resto de los carbonos glicosídicos aparece en el intervalo 63.3-72.4 ppm. El C-8 se ha podido identificar mediante experiencias DEPT.

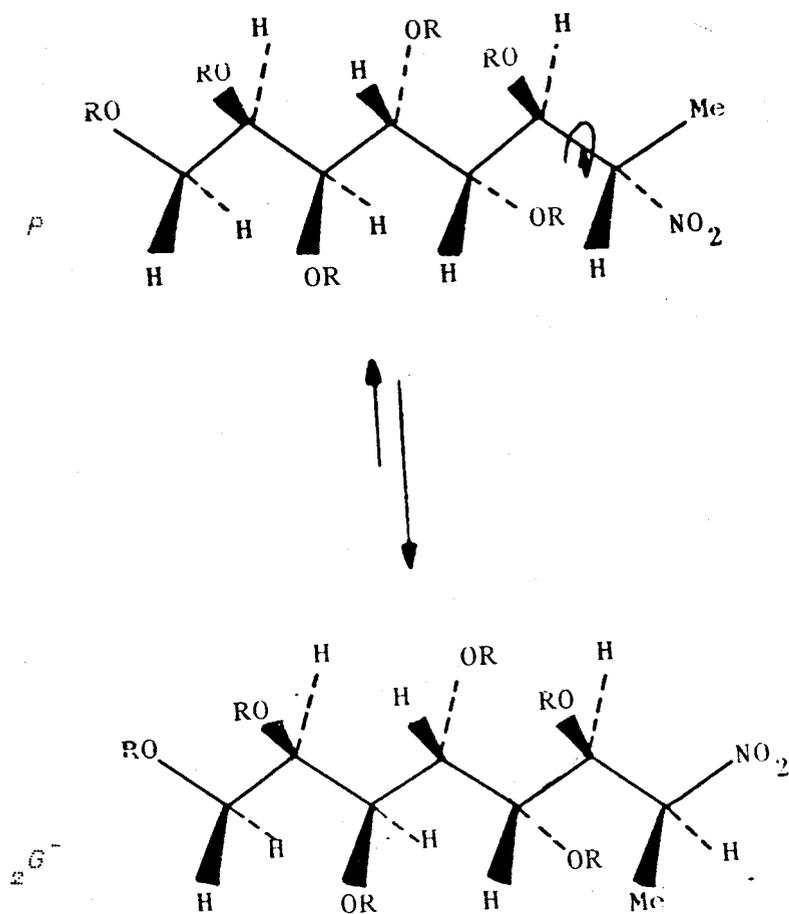
De la duplicidad de las señales y de las integrales de sus espectros de RMN se deduce que en los hexaacetatos, al igual que en los nitroalcoholes, hay formación exclusiva de sólo dos estereoisómeros. El protón H-1 aparece como dos dobletes, uno, a 1.54 ppm y el otro a 1.57 ppm. La señal debida al H-2 también aparece duplicada, un doble cuartete a 4.47 ppm ( $J_{1,2} = 6.8$  Hz) y el otro a 4.81 ppm ( $J_{1,2} = 6.9$  Hz). La presencia de los grupos acetoxilos se ve apoyada por el conjunto de agudos singuletes, que aparecen entre 2.02 y 2.14 ppm. El resto de los protones de la cadena de azúcar se observa en el intervalo 3.80-5.53 ppm. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ , las señales que aparecen a campo más alto, 12.8 y 15.2 ppm, se asignan al carbono metílico (C-1). El C-2 origina dos señales a 81.0 y 81.8 ppm. Las señales correspondientes a los restantes carbonos glicosídicos aparecen dentro del intervalo previsto.

El espectro de difracción de rayos  $X^{17}$  (Fig. 1) realizado al producto mayoritario aislado de la mezcla de hexaacetatos, demuestra que esta sustancia posee la configuración D-*treo*-L-*taló* (22), por lo que en los alditoles de procedencia el producto mayoritario debe poseer esta misma configuración (18). El espectro de RMN de 18 muestra una  $J_{2,3} = 2.9$  Hz indicativa de la disposición *gauche* de estos protones, mientras que el minoritario muestra una  $J_{2,3} = 9.3$  Hz. Estos valores indican que el producto mayoritario, D-*treo*-L-*taló*, debe presentar en disolución la conformación ( ${}^2_2G^-$ )<sup>18</sup>, con H-2 y H-3 en disposición *gauche* para eliminar la interacción 1,3-paralela que se presenta en la conformación P

entre el grupo nitro y el hidroxilo en C-4. Si asumimos que la configuración relativa de los dos nuevos centros quirales del producto minoritario sigue siendo *eritro*, este debe poseer la configuración D-*treo*-L-*gulo* (19) que, en la conformación *P*, presentaría una interacción 1,3-paralela entre el hidroxilo en C-3 y el hidroxilo en C-5, y, de acuerdo con la  $J_{2,3}$  observada, la conformación preponderante en disolución podría ser la ( ${}_3G^+$ ) con H-2 y H-3 en disposición *anti*. El espectro del hexaacetato 22 muestra que la conformación ( ${}_2G^-$ ) es también la preponderante para este compuesto, en disolución. La señal de H-2 (4.81 ppm) ha podido ser identificada en el espectro de protones del hexaacetato minoritario (23). Si la sustancia posee la configuración asignada D-*treo*-L-*gulo*, la  $J_{2,3}$  5.2 Hz indica cierta movilidad conformacional entre la ( ${}_3G^+$ ) y la ( ${}_5G^+$ ,  ${}_2G^+$ ). La asignación definitiva de la configuración del nitrooctitol minoritario y de su hexaacetato está pendiente de la resolución del espectro de difracción de rayos X de este último.

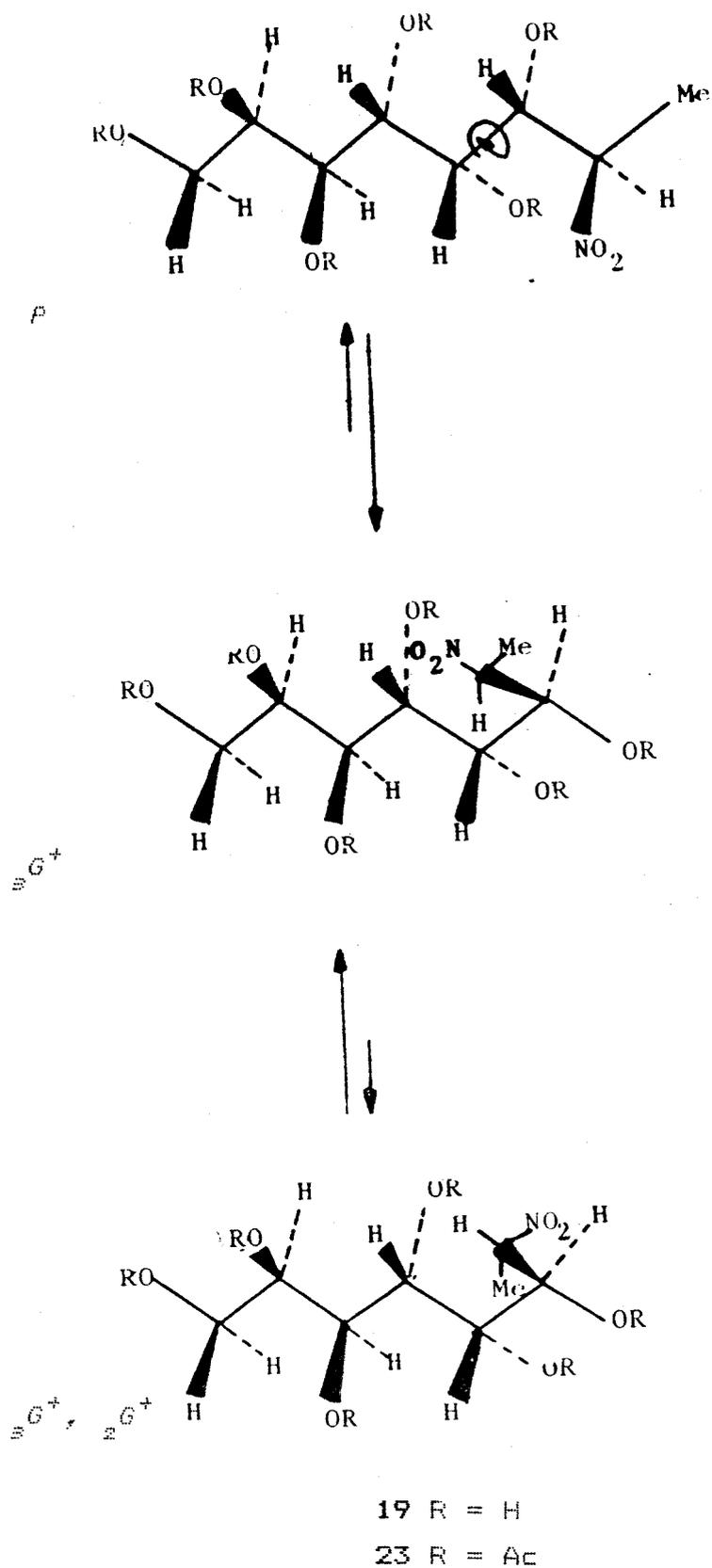
A partir de la mezcla de los hexaacetatos y por tratamiento con bicarbonato sódico en benceno se obtiene la nitroolefina 26, como un único diastereómero con rendimiento del 90%. Su estructura la hemos asignado basándonos en sus propiedades espectroscópicas (Tablas 11, 12 y 13). El valor de  $\delta$  del protón olefínico (6.73 ppm) es más próximo al valor esperado para la configuración *E* (6.91 ppm) que para la configuración *Z* (6.29 ppm)<sup>19</sup>. Además, la constante de acoplamiento alílica  $J_{1,3} = 1.1$  Hz, es también indicativa de la configuración *E*<sup>20</sup>. La conformación preferente en disolución, debe ser la representada en 26a, en la que H-3 y H-4 tienen la disposición *anti* ( $J_{3,4} = 8.9$  Hz), y el H-4 está eclipsado con el enlace etilénico. En esta conformación, la

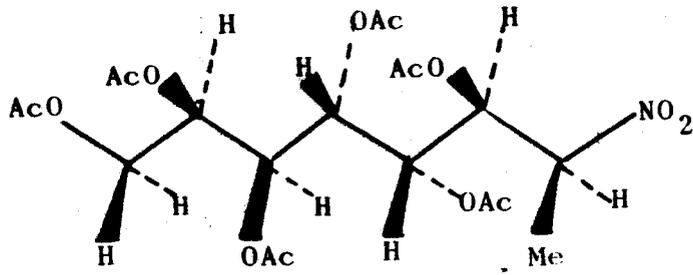
cara (si, si) de la nitroolefina está estéricamente impedida por la cadena de azúcar.



18 R = H

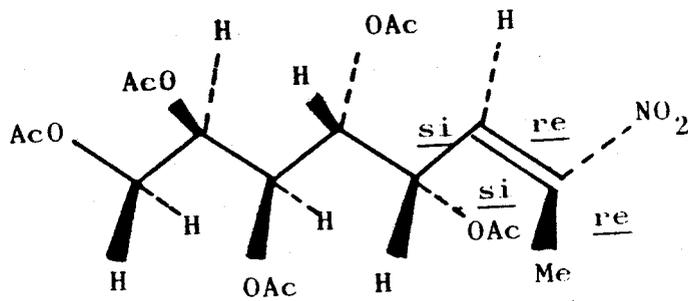
22 R = Ac





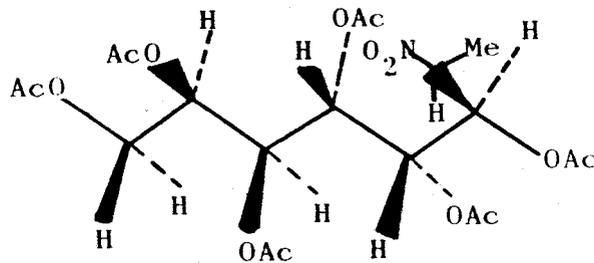
22

-AcOH



26a

-AcOH



23

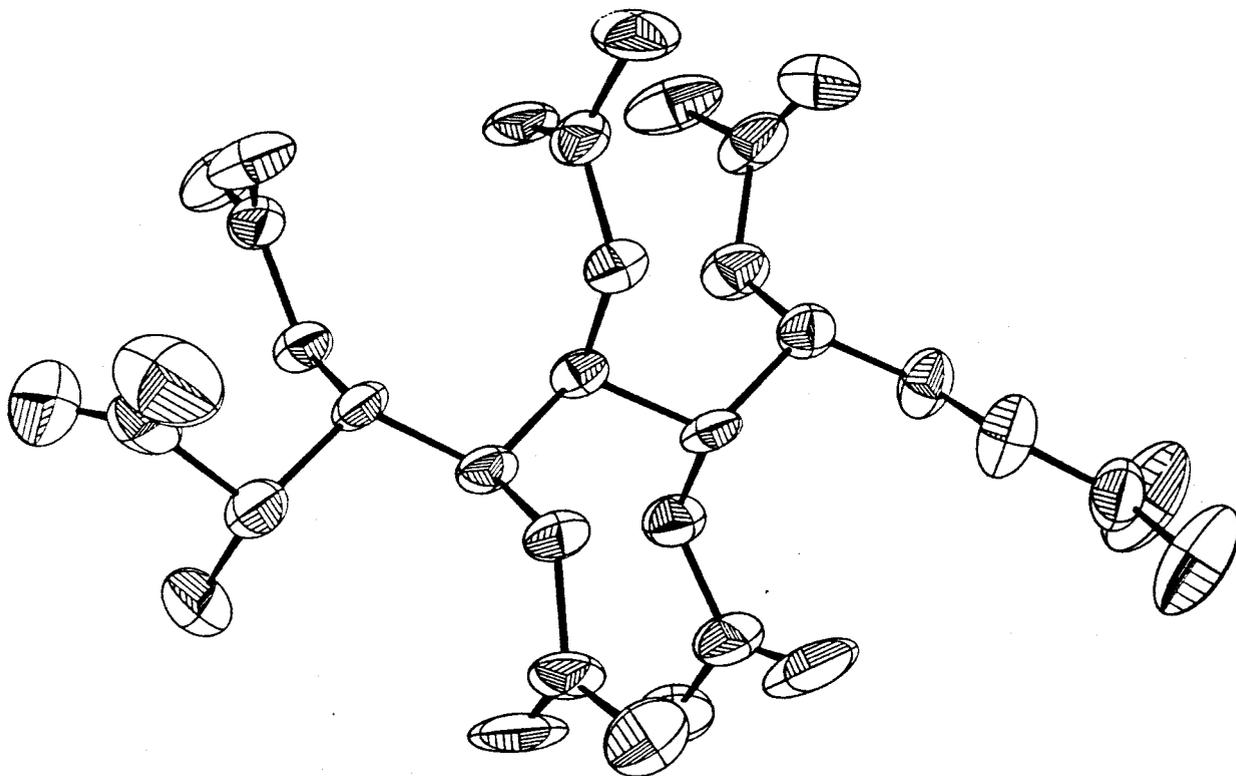
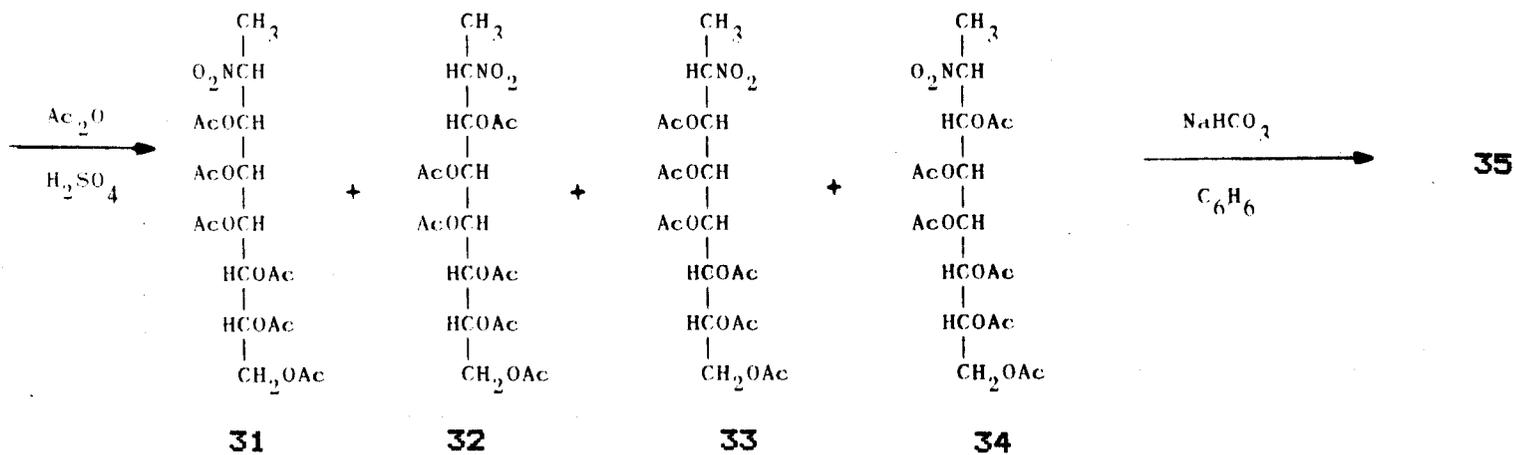
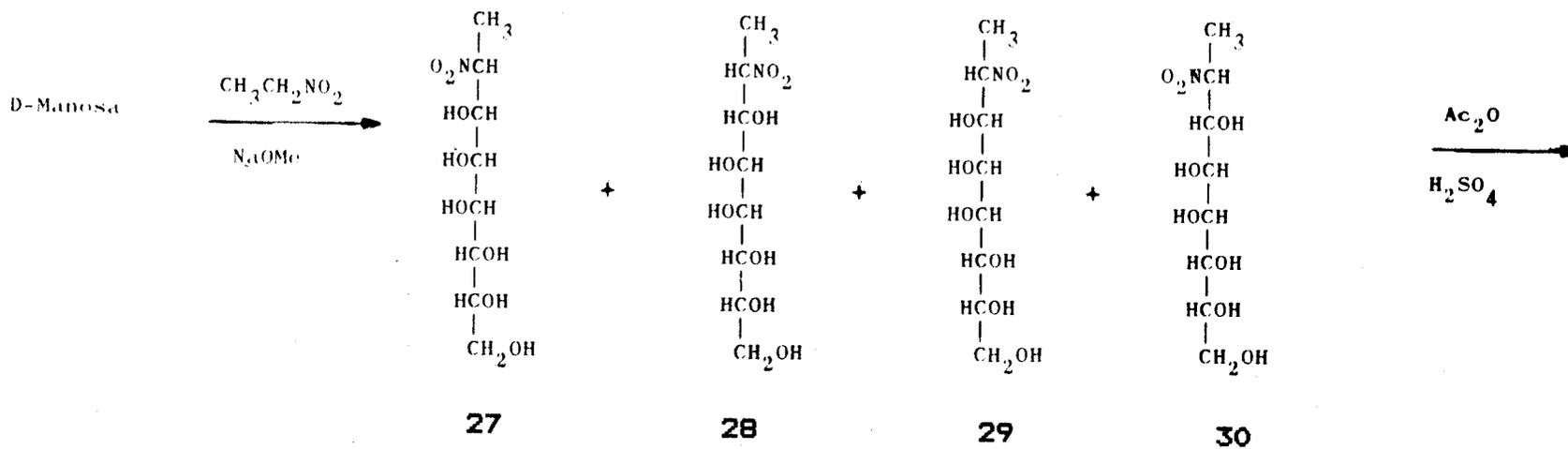


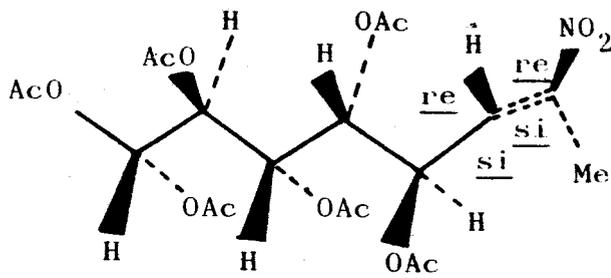
Figura 1

**III.1.2.2. Síntesis de (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-C-nitro-D-mano-oct-2-enitol (35).** La reacción de D-manosa con nitroetano (*Esquema 6*) se lleva a cabo de forma análoga a la de D-galactosa. El sólido cristalino aislado corresponde también a una mezcla de sólo dos nitroalditoles isómeros (27, 28; 84:16) como se deduce de sus espectros de RMN (*Tablas 8-10*). Este resultado se confirma asimismo por los espectros de RMN de sus hexaacetatos 31 y 32 (*Tablas 8-10*). La asignación de las configuraciones de estos compuestos es provisional y se hizo sobre la base de lo expuesto en el apartado anterior. La asignación definitiva se realizará a partir de sus espectros de difracción de rayos X.

La mezcla de hexaacetatos condujo a una única nitroolefina (35) a la que se asigna la configuración *E*. La constante de acoplamiento alílica  $J_{1,3} = 1.1$  Hz (*Tablas 11-13*), es indicativa de esta configuración<sup>20</sup>. También en este caso, el desplazamiento químico del protón olefínico (6.87 ppm) está más próximo al valor esperado para la configuración *E* (6.91 ppm) que para la configuración *Z* (6.29 ppm)<sup>19</sup>. La constante de acoplamiento  $J_{3,4}$  (7.4 Hz) apunta a una ordenación esencialmente *anti* de estos protones. Así, el conformero 35a, debe ser el preponderante para este producto, en disolución. En esta conformación, es la cara (*re, re*) de la nitroolefina la que está impedida estéricamente por la cadena de azúcar.



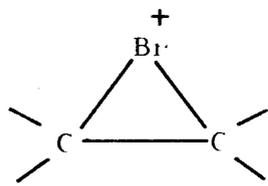
Esquema 6



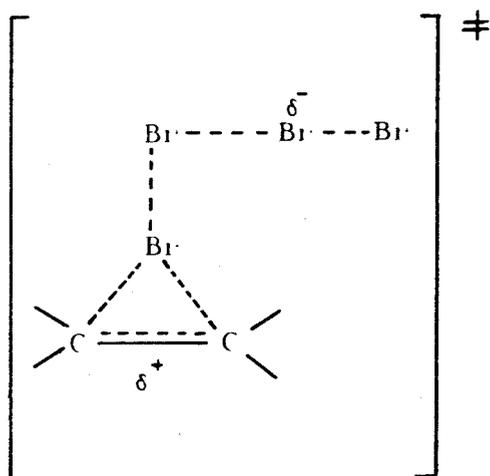
35a

**III.1.3. Pentaacetoxi-1-bromo-1-nitro-heptenos.** Se han utilizado como dipolarófilos los (Z)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1-C-bromo-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto (y D-mano)-hept-1-enitol (38a y 38b). Estas sustancias, no descritas anteriormente en la bibliografía, se prepararon por adición de bromo y subsiguiente eliminación de bromuro de hidrógeno, a partir de las nitroolefinas 15a y 15b, por los procedimientos que se detallan a continuación.

**III.1.3.1. 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 (38a).** La olefina del título se ha preparado a partir del (E)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto-hept-1-enitol (15a) por bromación y deshidrobromación de los vic-dibromuros resultantes (Esquema 7). La adición de bromo a nitroolefinas no conjugadas, que no puedan estabilizar fácilmente un ión carbenio, y en disolventes no polares, puede transcurrir a través de un ión bromonio cíclico (A) (mecanismo  $Ad_E2$ ) ó mediante un mecanismo  $Ad_E3$ , en el que una segunda molécula de bromo ayuda a la polarización de la molécula atacante en el estado de transición (B).



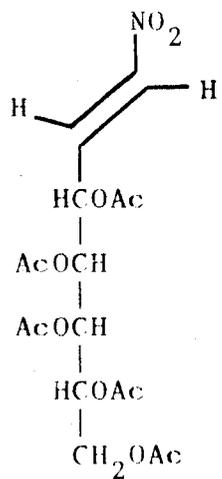
A



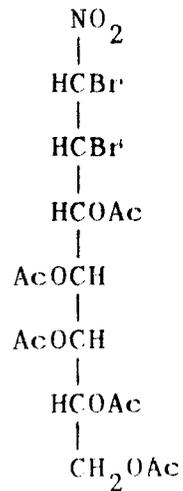
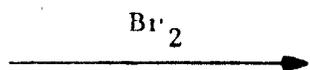
B

Ambos procesos son estereoespecíficos *anti*<sup>21</sup>, por lo que, en nuestro caso, a partir de la nitroolefina **15**, cabe esperar la formación solamente de dos de los cuatro posibles estereoisómeros (Esquema 7). Efectivamente, el producto de reacción, aislado como un sólido cristalino con un rendimiento del 81%, se identifica como una mezcla de los diastereómeros **36a** y **37a**, en una relación 85:15, deducida de sus espectros de RMN (Tablas 14, 15 y 16). El producto mayoritario no ha podido aislarse ni por cristalización ni por métodos cromatográficos. Si el ataque inicial de bromo se produce por la cara menos impedida de **15a** (*re, re*), el ataque subsiguiente del ión bromuro al C-2 por la cara opuesta debe conducir al producto mayoritario con la configuración D-*treo*-L-*taló* (**36a**). El producto minoritario, de configuración D-*treo*-L-*gulo* (**37a**), puede resultar del ataque del ión bromuro al C-1 o más probablemente, por el ataque al C-2 del ión bromonio (A) o del estado de transición (B), formado por la cara (*si, si*) de la nitroolefina. El valor de  $J_{1,2}$  (9.3 Hz) observado para **36a** indica una disposición *anti* de H-1 y H-2, mientras que el  $J_{2,3}$  (5.9 Hz) está de acuerdo con cierta movilidad conformacional alrededor de C-2--C-3. La constante  $J_{1,2}$  observada para **37a** (10.3 Hz) es también indicativa de una disposición *anti* para estos protones.

La reacción de eliminación de HBr a partir del vic-dibromuro **36a**, promovida por  $Ag_2CO_3$  debe transcurrir mediante un mecanismo E2 ó uno intermedio entre E2 y E1cB. El mecanismo E1 ha de descartarse ya que no parece probable la formación de un ión carbenio estable. El E1cB podría tomarse en consideración ya que el protón sobre C-1 es un protón muy ácido, pero este mecanismo se da preferentemente en medios polares, promovidos por bases fuertes y cuando el nucleófilo es un mal grupo saliente ( $-N^+R_3$ ,  $-F$ ,). En nuestro caso, tenemos una base no muy fuerte y un buen grupo saliente ( $Br^-$ ) que en presencia del ión  $Ag^+$  aumenta su nucleofugacidad. Por

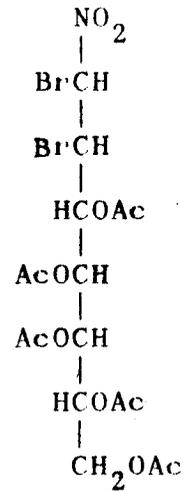


15a

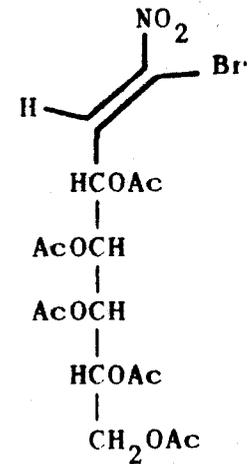
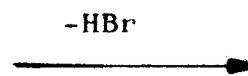


36a

+



37a

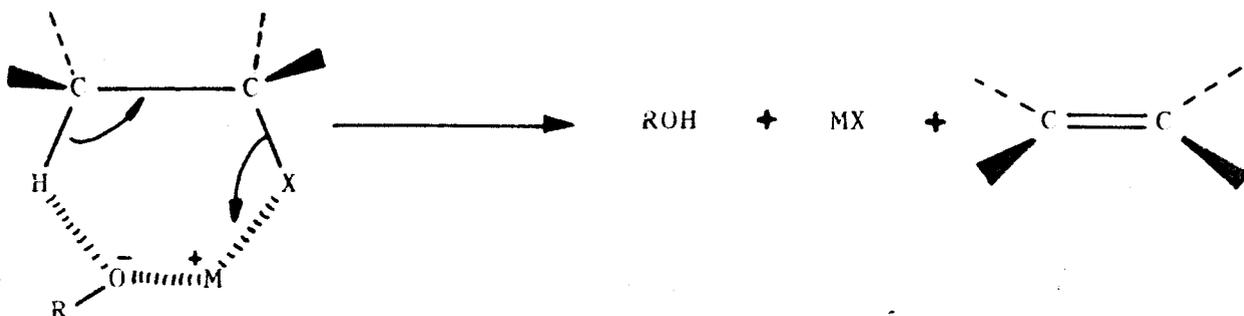


38a

Esquema 7

ello, proponemos un mecanismo próximo a E2 para esta eliminación, aunque podría estar algo desplazado hacia el E1cB.

Los factores que determinan el predominio de la eliminación *syn* ó *anti* en los procesos E2 están todavía sujetos a investigación. Sin embargo, un factor muy importante que gobierna esta relación *syn/anti* es que la base esté libre o que se presente como un par iónico. Se ha puesto de manifiesto<sup>22,23</sup> que, en este último caso, se promueven eliminaciones *syn* de grupos salientes aniónicos. Este hecho puede racionalizarse proponiendo un estado de transición en el que el anión actúa como base mientras que el catión ayuda a la salida del nucleóforo:



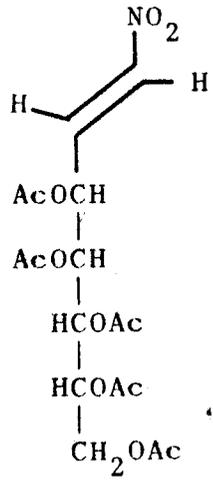
Esta interpretación está también de acuerdo con los efectos del disolvente que evidencian la preponderancia de las eliminaciones *syn* en disolventes no disociantes<sup>24</sup>.

Las condiciones empleadas en el caso de la reacción de 36a y 37a, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en acetonitrilo, deben provocar la eliminación *syn* de HBr que conduciría en ambos casos a la

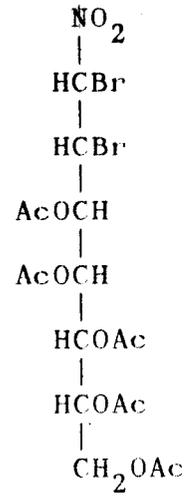
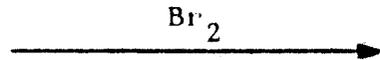
bromonitroolefina **38** de configuración *Z*. Esta configuración *Z* es también la asignada por Tronchet y col<sup>14</sup> a la bromonitroolefina **17** preparada en condiciones similares. La asignación de Tronchet se basa en el desplazamiento químico del protón olefínico (7.71 ppm), mucho más próximo al calculado para la configuración *Z* (7,74 ppm) que para la configuración *E* (6.96 ppm). Sin embargo, el valor obtenido en nuestro caso para el desplazamiento químico de H-2 (7.33 ppm, *Tabla 11*) no permite hacer una asignación inequívoca.

**III.1.3.2. Síntesis de (Z)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1-C-bromo-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-mano-hept-1-enitol (38b).** La adición de bromo a (*E*)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-mano-hept-1-enitol (**15b**), en las mismas condiciones del apartado III.1.3.1 lleva al aislamiento de la mezcla cristalina (94:6) de los dibromoderivados diastereómeros **36b** y **37b** (*Esquema 8*). La adición *anti* de bromo a la cara menos impedida (*si, si*) de la nitroolefina **15b** debe conducir al compuesto mayoritario, al que se le asigna la configuración D-*eritro*-L-*mano* (**36b**). Como en el caso anterior, el isómero minoritario (**37b**), de configuración D-*eritro*-L-*alo*, resultaría del ataque del Br<sup>-</sup> al C-1, o con mayor probabilidad, por el ataque al C-2 del ión bromonio o del estado de transición (B) formado por la cara (*re, re*) de la nitroolefina.

Por las consideraciones expuestas en el apartado anterior, concluimos que la eliminación *syn* de HBr a partir de **36b** ó **37b**, conduce a la bromonitroolefina **38b**. Esta configuración está de acuerdo con los antecedentes existentes sobre la reacción<sup>14</sup> pero, desafortunadamente, como en el caso anterior, el valor del desplazamiento químico de H-2 (7.44 ppm) no permite una asignación inequívoca (*Tabla 11*).

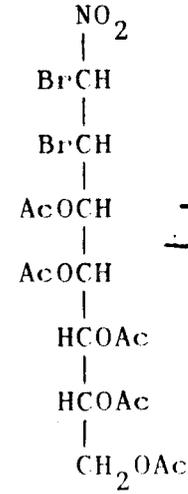


15b

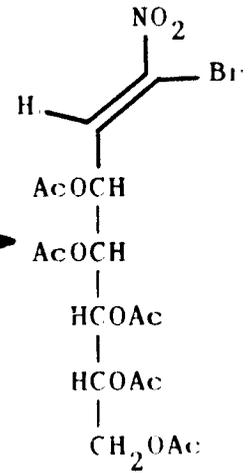
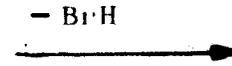


36b

+



37b



38b

Esquema 8

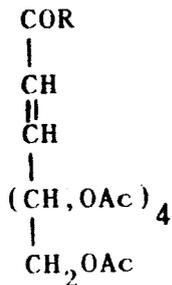
### III.2. Reacción de penta-O-acetil-aldehído-azúcares con alquilidén fosforanos.

La reacción de Wittig, descubierta en 1953<sup>25</sup>, constituye en la actualidad uno de los métodos sintéticos fundamentales en Química Orgánica, como una de las vías de síntesis más convenientes en la preparación de compuestos insaturados. En el campo de los carbohidratos, esta reacción ha llegado a ser muy importante, aplicándose por primera vez en 1962<sup>26</sup>, cuando el gliceraldehído se hizo reaccionar con etoxicarbonilmetilidén-trifenilfosforano. Sin embargo, las investigaciones sistemáticas en este campo comenzaron en 1963 con los trabajos de Zhdanov y col.<sup>27</sup> y de Kochetkov y col.<sup>28</sup>.

La reacción ha demostrado ser una síntesis extremadamente útil de numerosos azúcares insaturados, anteriormente inasequibles, capaces de sufrir un gran número de transformaciones útiles. La versatilidad de este método se ha demostrado en varias síntesis de productos de tanta importancia biológica como los ácidos siálicos, 2-desoxiazúcares y esfingosinas. Numerosos trabajos se han desarrollado en este campo, y el tema ha sido desarrollado en un artículo de revisión por Zhdanov y col.<sup>29</sup>. Las monoacilolefinas acíclicas derivadas de aldehído-azúcares per-O-acetilados se recogen en la *Tabla 1*.

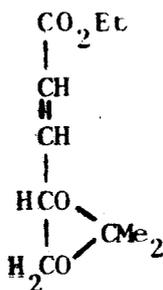
TABLA 1

1-C-ARIL-ALDEHIDO-OCTOSA-PENTAACETATO- $\alpha, \beta$ -INSATURADOS.



Nro.	Configuración	R	Referencia
40	D-gluco	Ph	30, 31
41	"	$p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	30, 31
42	"	$p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	30, 31
43	D-mano	$p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	30
44	D-galacto	Ph	30, 31
45	"	$p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	30, 31
46	"	$p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	30, 31
47	"	$p\text{-EtOC}_6\text{H}_4$	30, 31
48	"	$p\text{-BrC}_6\text{H}_4$	30
49	"	1-naftil	30
50	"	3,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$	30
51	"	2,3,4-(MeO) $_3\text{C}_6\text{H}_2$	30
52	"	2-furil	30
53	"	2-tienil	30

La inserción simultánea de un doble enlace olefínico y una función carboxílica en una molécula de azúcar resulta muy atractiva en química de carbohidratos, debido a las posibles derivatizaciones útiles que pueden realizarse posteriormente. Los compuestos de este tipo hasta ahora sintetizados no son demasiado numerosos, aunque sus transformaciones han sido estudiadas con detalle, resultando un nuevo procedimiento para la extensión de la cadena carbonada de los carbohidratos. Las primeras síntesis de esta clase<sup>26-28</sup> fueron también los primeros ejemplos de la reacción de Wittig en química de carbohidratos, como ya se ha mencionado. La síntesis del 2,3-didesoxi-4,5-O-isopropilidén-D-glicero-pent-2-enonato de etilo (54) a partir de 1,2-O-isopropilidén-D-

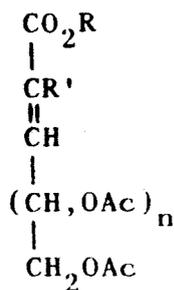


54

gliceraldehído y etoxycarbonil-metilidén-trifenilfosforano, fue también descrita por Kuhn y Brossmer<sup>26</sup>. Posteriores desarrollos de esta reacción han llevado a la utilización de aldehído-aldosas acetaladas y acetiladas y de azúcares permanentemente protegidos, e incluso de monosacáridos libres<sup>32</sup>. Un resumen de los productos obtenidos a partir de aldehído-azúcares acetilados se recoge en la *Tabla 2*.

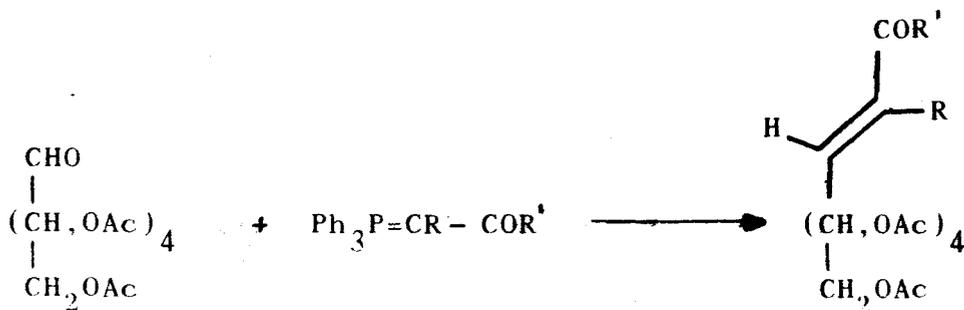
TABLA 2

2,3-DIDESOXI-PER-O-ACETIL-ALD-2-ENONATOS DE ALQUILO



Nro	n	Configuración	R	R'	Referencia
56	3	D-arabino	Et	H	28
57		L-arabino	Et	H	32, 33
58		"	Me	H	34
59	4	D-gluco	Et	H	32
60		"	Et	H	31
61		"	Et	Br	35
62		D-galacto	Et	H	32
63		"	Et	Br	35

III.2.1. Preparación de dipolarófilos mediante la reacción de Wittig a partir de penta-O-acetil-aldehído-D-glucosa y D-galactosa. Siguiendo el procedimiento general descrito por Horton y col.<sup>34</sup>, consistente en mezclar el azúcar protegido con un ligero exceso del fosforano correspondiente, utilizando benceno como disolvente y calentando a reflujo durante un tiempo que oscila entre dos y seis horas, se han preparado diversos ésteres aldónicos y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (Esquema 9).



Esquema 9

La disolución resultante, de color rojo salmón, se concentra a presión reducida para dar un residuo que se cristaliza de alcohol. Los productos sintetizados por este procedimiento se recogen en la Tabla 3.

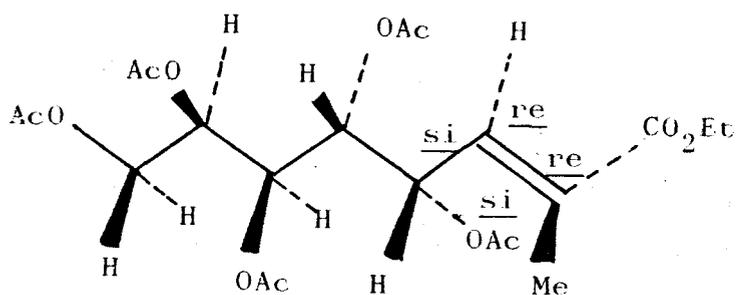
TABLA 3  
PRODUCTOS SINTETIZADOS SEGUN EL ESQUEMA 9

Número	Configuración	R	R'	p.f.	Tiempo de reacción	Rendimiento	Referencia
64	D-gluco	H	OMe	90-92	3 horas	80%	-----
65	"	H	Me	117-119	3 horas	80%	30,31
66	D-galacto	H	OMe	129-131	4 horas	86%	-----
67	"	H	Me	140-142	2 horas	70%	30,31
68	"	Me	DEt	72-74	6 horas	70%	-----

Los productos **64**, **66** y **68** no estaban descritos anteriormente en la bibliografía. Del análisis de los espectros de RMN (Tablas 17 y 18) se deduce la configuración *E* para todos los compuestos obtenidos. Así, en los compuestos **64-67** se obtienen constantes de acoplamiento entre los protones olefínicos próximas a 16 Hz, que indican claramente la disposición *trans* para estos protones. El valor de la constante de acoplamiento alílica (1.5 Hz) que presenta el protón H-3 con los protones metílicos del compuesto **68** está también de acuerdo con esta configuración<sup>20</sup>.

El compuesto **68** presenta una constante de acoplamiento  $J_{3,4} = 8.6$  Hz, indicativa de una disposición *anti* para estos protones. El resto de la cadena carbonada debe presentar una conformación extendida en zig-zag, al no existir interacciones 1,3-paralelas entre los grupos acetoxilo. Esta conformación es la que se representa en **68a**, en la que puede observarse que la cara *si-si* de la olefina resulta impedida estéricamente por la cadena de azúcar. Esta conformación es similar a la observada para la nitroolefina **26a** (Apartado

III.1.2, pág. 19). En los casos de 64 y 66 se observa una constante de acoplamiento intermedia, que podría indicar la participación de conformaciones *gauche* en equilibrio con la indicada anteriormente.

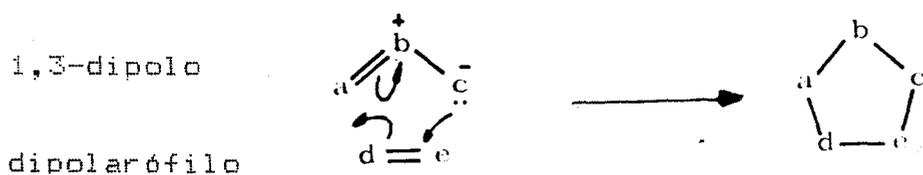


68a

**III.3. Cicloadiciones 1,3-dipolares.**

Las reacciones de cicloadición-1,3-dipolar constituyen uno de los procedimientos más versátiles existentes hoy día para sintetizar heterociclos pentagonales<sup>36</sup>. Su versatilidad en la síntesis de heterociclos es comparable a la de la reacción de Diels-Alder en la formación de sistemas carbocíclicos<sup>37</sup>.

Una reacción de cicloadición 1,3-dipolar puede definirse, en una primera aproximación, como la unión de un 1,3-dipolo a un sistema de enlaces múltiples (un dipolarófilo) para formar un anillo de cinco miembros (Esquema 10).

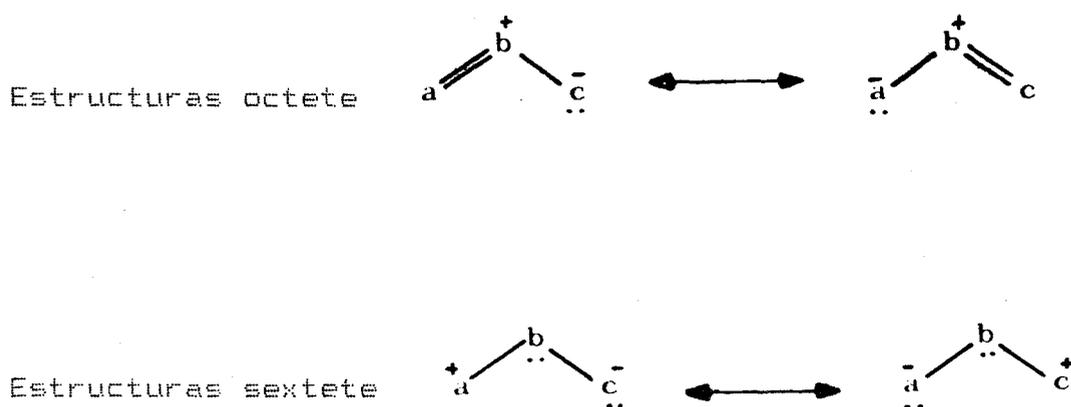


Esquema 10

El concepto de cicloadición 1,3-dipolar fue sugerido primeramente por Smith<sup>38</sup> en un trabajo extenso publicado en 1938 sobre adiciones de ozono, azidas y diazoalcanos a alquenos. Sin embargo, la generalidad y extensión de la

reacción no fue considerada hasta la década de los años sesenta por Huisgen y col.<sup>39</sup>. En 1963, se dedujo<sup>40</sup>, que el responsable de la reacción de cicloadición es un sistema  $\pi$  tipo anión alilo. Sin embargo, a diferencia del anión alilo donde el carbono central está libre de carga formal, el 1,3-dipolo tiene en su átomo central *b* una carga formal positiva que compensa la carga negativa distribuida en las dos estructuras de octete sobre los extremos *a* y *c*. Así, el sistema puede considerarse de forma global como un anión heteroalilo que no lleva carga neta (Esquema 11).

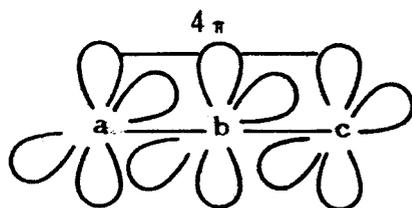
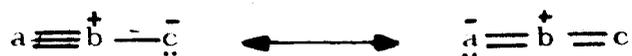
En el Esquema 11 se muestra una diferencia importante entre el anión alilo y el 1,3-dipolo: dos de los cuatro electrones  $\pi$ -alílicos del 1,3-dipolo pueden localizarse en *b*, cancelando su carga positiva, creándose así los sextetes electrónicos en los átomos *a* y *c*. Por tanto, mientras que los centros terminales del anión alilo son siempre nucleófilos, los de los 1,3-dipolos pueden ser tanto nucleófilos como electrófilos. Esta ambivalencia del 1,3-dipolo es de gran importancia para comprender el mecanismo, reactividad y regioquímica de las cicloadiciones 1,3-dipolares.



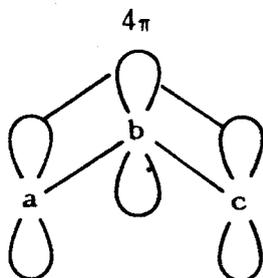
Esquema 11

El 1,3-dipolo puede o no contener un enlace  $\pi$  adicional en el plano perpendicular al orbital molecular del anión alilo. Por lo general, la aparición de este enlace  $\pi$  extra crea 1,3-dipolos lineales del tipo anión propargenilalilo<sup>41</sup>, mientras que los del tipo alilo son angulares (Esquema 12).

Tipo anión propargenilalilo:



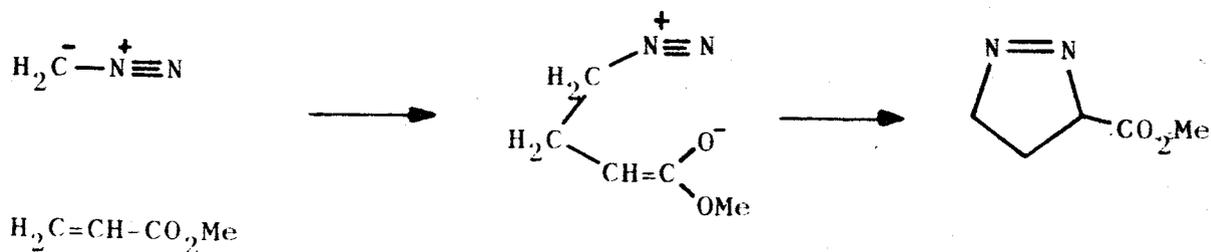
Tipo anión alilo:



Esquema 12

En los 1,3-dipolos de tipo alilo, *b* puede ser un elemento del grupo V tal como N, P, etc, o del grupo VI (O, S). Sin embargo, en los del tipo propargenilalilo, *b* debe ser más pequeño; sólo un átomo del grupo V soporta una carga positiva en el estado tetravalente. En la *Tabla 4* aparecen los 1,3-dipolos más comunes con sus estructuras de octete. El uso de esta estructura se debe a que las de sextete pueden contribuir poco a la distribución electrónica del híbrido de resonancia.

Como consecuencia de la enorme importancia que tiene la reacción, la determinación de su mecanismo ha sido objeto de atención constante. En los años cuarenta<sup>42, 43</sup> se postula un proceso de adición en dos etapas, con un intermedio iónico (zwitterión), en el que se forman sucesivamente dos nuevos enlaces  $\sigma$  (*Esquema 13*).



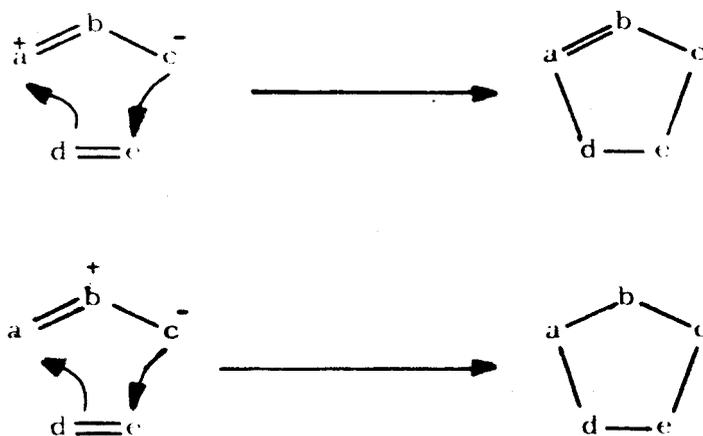
70

Esquema 13

TABLA 4  
 CLASIFICACION DE LOS DIFUROS

ILUROS DE NITRILO	$RC\equiv N^+C^-R_2$	$RC^-=N^+=CR_2$
NITRILIMINAS	$RC\equiv N^+N^-R$	$RC^-=N^+=NR$
OXIDOS DE NITRILO	$RC\equiv N^+O^-$	$RC^-=N^+=O$
DIAZOALCANOS	$N\equiv N^+C^-R_2$	$N^-=N^+=CR_2$
AZIDAS	$N\equiv N^+N^-R$	$N^-=N^+=NR$
OXIDO NITROSO	$N\equiv N^+O^-$	$N^-=N^+=O$
ILUROS DE AZOMETINA	$R_2C=N^+(R)C^-R$	$R_2C^-=N^+(R)=CR$
AZOMETINIMINAS	$R_2C=N^+(R)N^-R$	$R_2C^-=N^+(R)=NR$
NITRONAS	$R_2C=N^+(R)O^-$	$R_2C^-=N^+(R)=O$
ILUROS DE CARBONILO	$R_2C=O^+C^-R_2$	$R_2C^-O^+=CR_2$
CARBONILIMINAS	$R_2C=O^+N^-R$	$R_2C^-O^+=NR$
OXIDOS DE CARBONILO	$R_2C=O^+O^-$	$R_2C^-O^+=O$
OZONO	$O=O^+-O^-$	$O^- - O^+ = O$

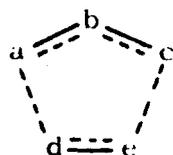
Posteriormente Huisgen<sup>40</sup>, sobre una base experimental, propone un mecanismo concertado en el que los dos nuevos enlaces  $\sigma$  se forman simultáneamente (Esquema 14).



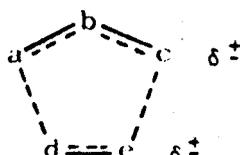
Esquema 14

El término concertado no implica necesariamente que ambos enlaces  $\sigma$  se estén desarrollando perfectamente con la misma extensión en el estado de transición (tal como en A). Esta perfecta sincronía sólo 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 al etileno. Por el contrario, aquellos 1,3-dipolos que presentan diferencias en las propiedades electrofílicas y nucleofílicas de sus átomos terminales, y los dipolarófilos que estén polarizados por algún sustituyente, experimentan cicloadiciones concertadas, pero no necesariamente sincronizadas. La formación de un

enlace  $\sigma$  puede retrasar el cierre del segundo enlace  $\sigma$  en el estado de transición, estabilizándose cargas parciales sobre los átomos que forman el incipiente enlace débil (B).



A



B

En el Esquema 15, se representa la adición de un diazoalcano a una olefina tensionada, tal como el biciclohepteno 71, con idea de comparar los mecanismos alternativos. El proceso en dos etapas 1, comienza con un ataque nucleofílico del diazoalcano, algo inusual ya que el doble enlace de la olefina es, asimismo, nucleófilo. Por su parte el mecanismo 2, presenta al diazoalcano como un electrófilo. Si este mecanismo fuese el correcto, la velocidad de cicloadición debería reflejar la estabilización de la carga negativa sobre el átomo de carbono del diazoalcano. Sin embargo, se ha demostrado<sup>40</sup> que lo cierto es lo contrario. Así, se ha observado que la velocidad de adición a un derivado del 5,6-diazobiciclohepteno disminuye del diazometano a la  $\alpha$ -diazobenzoilacetona.

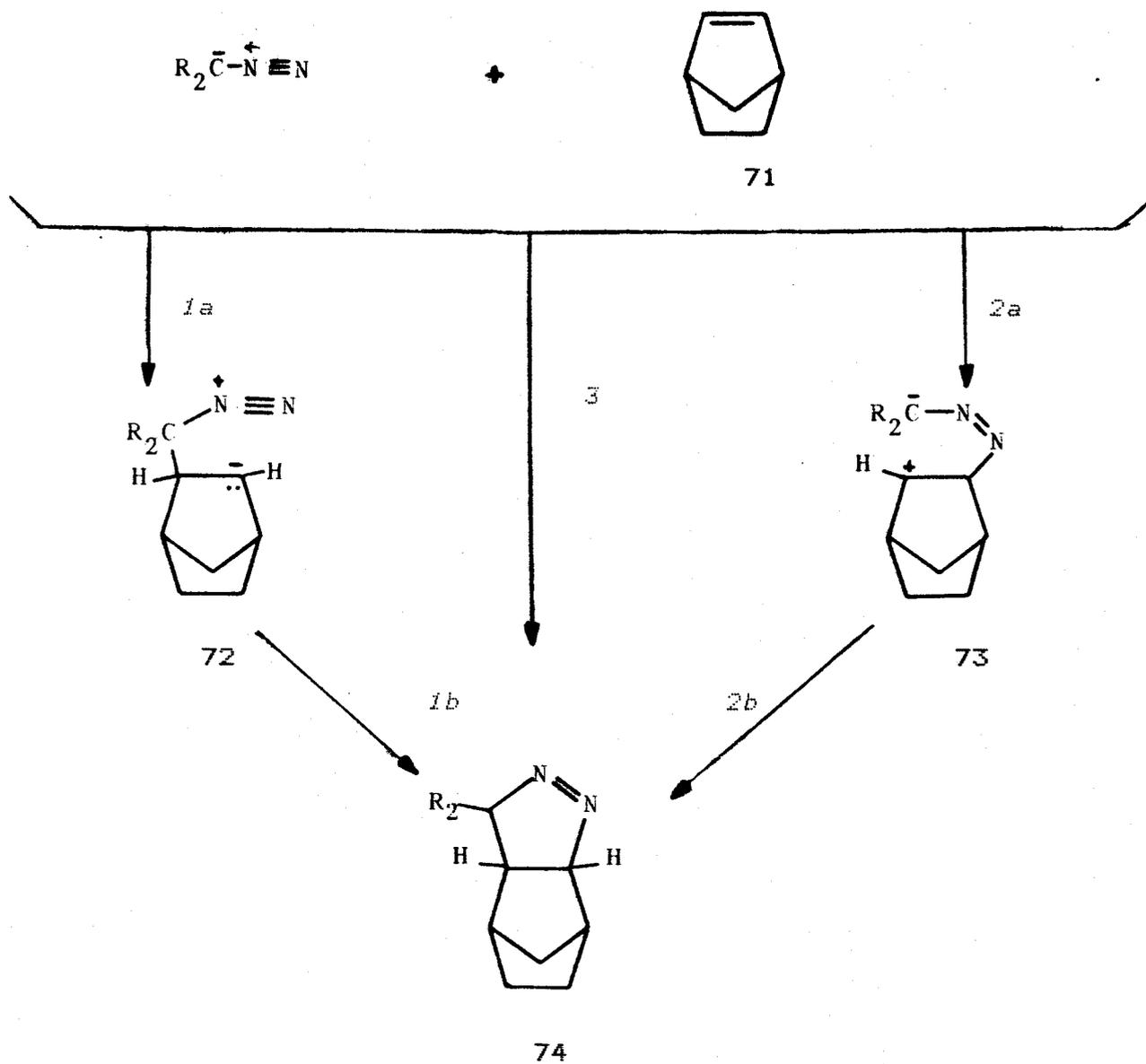
Podría pensarse entonces que el mecanismo 1 fuese más concordante. Sin embargo, la influencia de la polaridad del disolvente sobre la constante de velocidad para la cicloadición de difenildiazometano o diazoacetato de etilo al mismo compuesto es despreciable. Esto está claramente en desacuerdo con un proceso de adición en dos etapas, ya sea el mecanismo 1 ó el 2, que deben mostrar un fuerte incremento de

la velocidad de reacción con el aumento de la polaridad del disolvente, debido a la formación de un intermedio iónico.

Por el contrario, el camino 3, está libre de las anteriores objeciones. La formación simultánea de los dos nuevos enlaces  $\sigma$  evita la aparición de un intermedio zwitteriónico con separación de carga, no esperándose un cambio considerable de polaridad.

El mecanismo en una etapa permite explicar los hechos cinéticos y estereoquímicos más importantes y por ello se ha considerado el mecanismo verdadero de la reacción. 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 ( $\Delta S^\ddagger$ ) debe ser fundamentalmente negativa, de acuerdo con los resultados experimentales<sup>40</sup>.

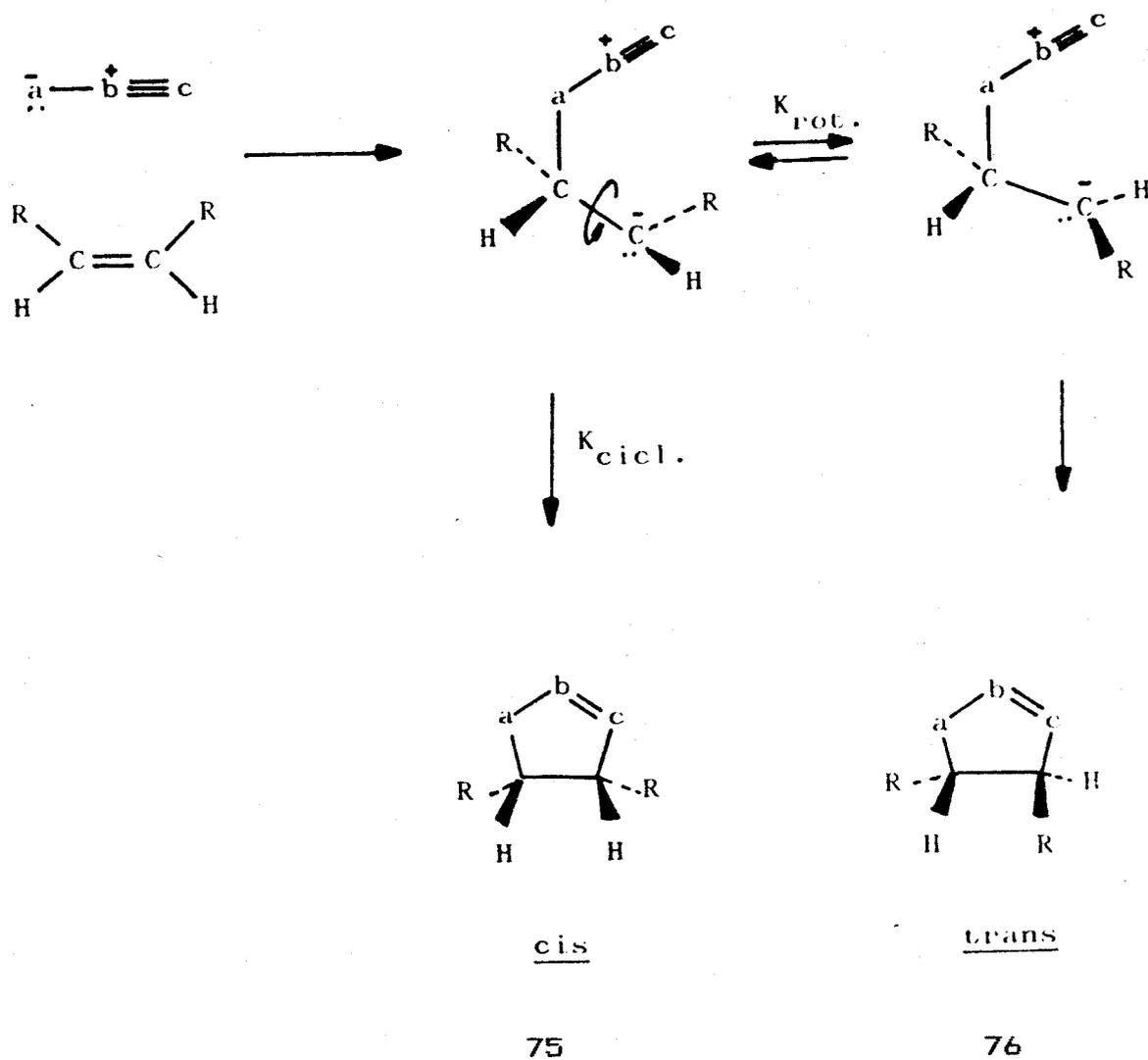
Es una regla general que las reacciones concertadas deben ser estereoespecíficamente suprafaciales. Los sustituyentes retienen en el producto final la relación estereoquímica que guardaban en los reactantes, 1,3-dipolos y dipolarófilos. Así, la adición concertada de un 1,3-dipolo a un etileno *cis*-1,2-disustituído debe dar lugar a un cicloaducto en disposición *cis*. Esto no es posible para una adición en dos etapas, con un intermedio iónico, ya que la rotación alrededor del primer enlace formado puede competir con el cierre del anillo en el intermedio. Es de esperar, por tanto, la formación de algún producto con la configuración invertida. Si la rotación es rápida comparada con la ciclación, podría obtenerse la misma mezcla de productos a partir de los dipolarófilos *cis* y *trans* (75 y 76, Esquema 16). Sin embargo, si la rotación es lenta comparada con la ciclación se puede despreciar la rotación inversa desde el



Esquema 15

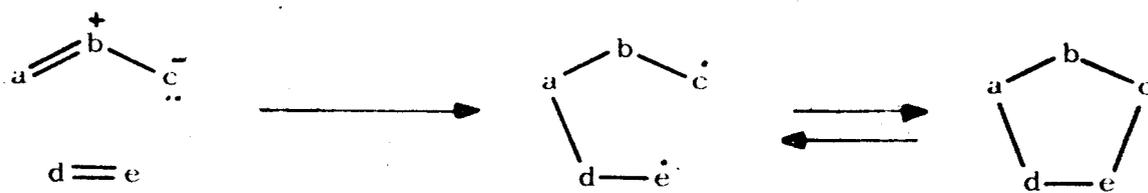
zwitterión *trans* al *cis*. La relación de productos *trans* y *cis*, deberá reflejar de forma aproximada, la relación de velocidades de rotación y ciclación del intermedio. No obstante, hay que tener en cuenta que la violación de la estereoespecificidad no es un criterio suficiente para establecer el mecanismo en dos etapas ya que la isomerización *cis-trans* podría tener lugar antes o después de la reacción de cicloadición.

La cicloadición 1,3-dipolar, como proceso concertado, se rige por el principio de la conservación de la simetría de orbital, por lo que la estereoquímica del producto puede predecirse usando las reglas de Woodward y Hoffmann<sup>44</sup>. Para que la reacción transcurra en forma tal que todas las modificaciones de enlaces que la constituyen se produzcan con perfecta sincronía, es preciso que la simetría de todos los orbitales que intervienen se mantenga en los compuestos iniciales, a lo largo de todas las fases intermedias y en los productos finales. El 1,3-dipolo es meramente una variante estructural del dieno en la reacción de Diels-Alder, con cuatro electrones distribuidos sobre tres átomos en lugar de cuatro. Además, el HOMO y el LUMO de un 1,3-dipolo son de simetría similar a la de un dieno con respecto al eje que contiene los dobles enlaces, y al plano especular que bisecta la molécula. Las simetrías del HOMO del 1,3-dipolo y del LUMO de la olefina y viceversa son tales que, cuando se aproximan los reactivos con sus planos moleculares paralelos, se pueden formar dos nuevos enlaces a la vez. Consecuentemente, la cicloadición concertada del 1,3-dipolo con una olefina es "simétricamente" permitida para el estado fundamental. Este mecanismo concertado para las cicloadiciones 1,3-dipolares ha sido ampliamente aceptado<sup>45,46,47</sup>.



Esquema 16

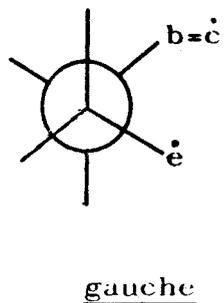
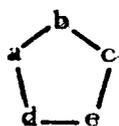
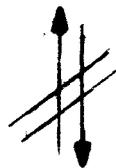
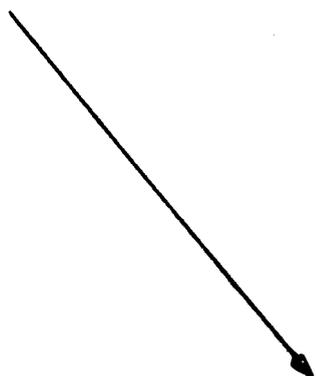
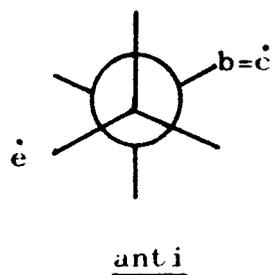
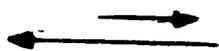
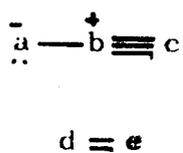
No obstante, Firestone propone<sup>48</sup> y defiende<sup>49-51</sup> un mecanismo alternativo en el que los dos enlaces que se forman no lo hacen simultáneamente sino en dos etapas sucesivas. Inicialmente se forma un intermedio birradical y el proceso consta de dos barreras de energía. La primera etapa (*Esquema 17*) es la controlante de la velocidad del proceso y se caracteriza por la formación de un enlace único entre el 1,3-dipolo y el dipolarófilo. En la segunda etapa y con una energía de activación pequeña, el intermedio birradical se transforma en el cicloaducto tras la formación del segundo enlace.



77

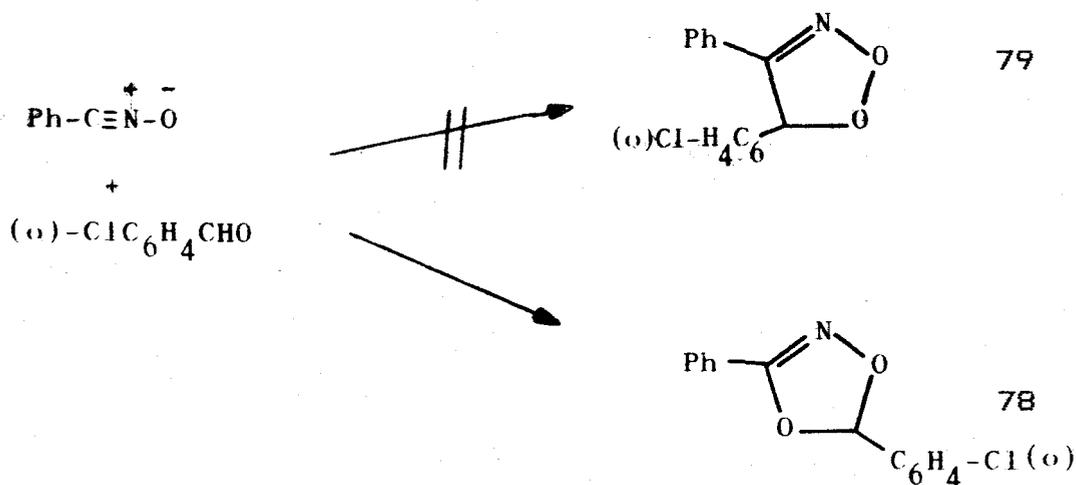
Esquema 17

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 reacción<sup>52</sup>. La rotación alrededor del primer enlace formado parece impedir la justificación del principio "cis" aunque esta dificultad puede obviarse si se admite que la formación del segundo enlace es mucho más rápida que la rotación del enlace ya formado. Por ejemplo, supongamos que un 1,3-dipolo del tipo propargenilalilo posee una función de carbono trigonal en a, y que el dipolarófilo es una olefina capaz de presentar isomería *cis-trans*. En el mecanismo en dos etapas, la formación del primer enlace entre a y d puede conducir a una conformación *anti* o *gauche* del intermedio birradical (Esquema 18). Puede verse como sólo la conformación *gauche* o, más concretamente, una conformación *cisoide* es la apropiada para el cierre del anillo. Esto significa que otras conformaciones requieren una rotación alrededor del enlace a-d antes de que tenga lugar el cierre del anillo. Podría pensarse en la formación de un producto no estereoespecífico por rotación alrededor del enlace e-d. Sin embargo, la estereoespecificidad requiere que todas las conformaciones, excepto la *gauche* o *cisoide*, se disocien rápidamente en los reactivos antes de que se produzca la rotación alrededor del enlace e-d. Además, la conformación *gauche* debe cerrar el anillo tan rápidamente que no se produzca una nueva rotación alrededor del enlace e-d. Este cierre del anillo no puede tener una energía de activación cero, ya que esto haría la cicloadición indistinguible de un proceso concertado.



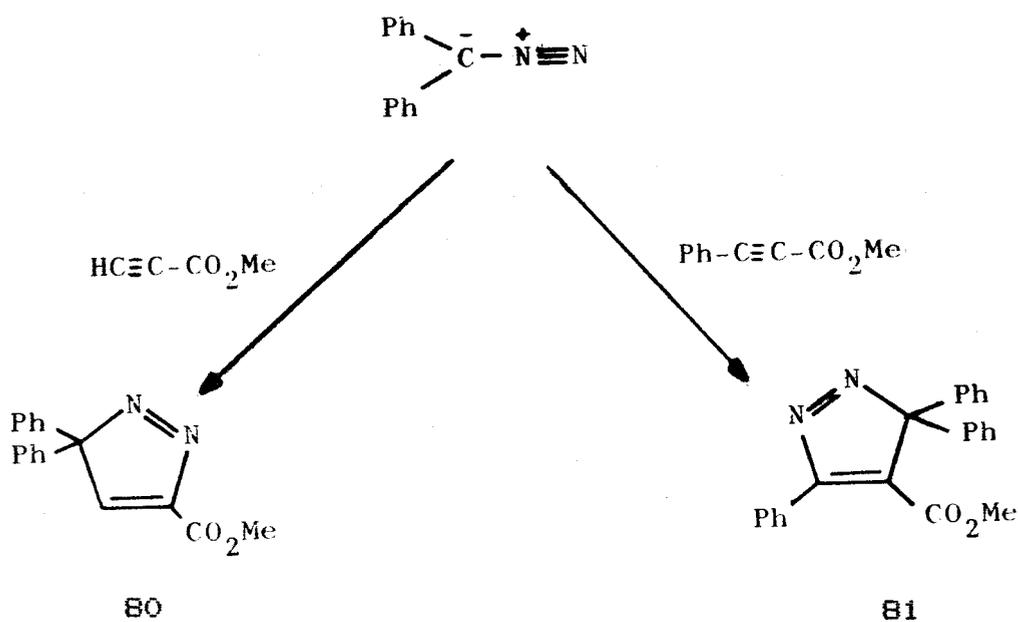
Esquema 18

La regioquímica de la cicloadición también se ha intentado explicar en base a los dos mecanismos en discusión, aunque aún sigue siendo un tema controvertido, dada su complejidad, ya que juegan tanto factores electrónicos como estéricos. La cicloadición de un dipolo asimétrico a un dipolarófilo también asimétrico puede tener lugar a través de dos orientaciones dando dos regioisómeros, de los cuales sólo uno es el que generalmente se forma. Según Huisgen<sup>40</sup>, en las reacciones de dipolarófilos conteniendo un enlace múltiple carbono-heteroátomo, la naturaleza de los nuevos enlaces o puede influir en la orientación. Podemos ver como el benzonitrilo N-óxido reacciona con un aldehído para dar exclusivamente el derivado del 1,3,4-dioxazol (78) (Esquema 19). La formación del heterociclo isómero (79) es energéticamente menos favorable<sup>36</sup>.



Esquema 19

Sin embargo, en el caso de dipolarófilos olefínicos o acetilénicos, se produce una cantidad similar de energía de enlace  $\sigma$  en ambas orientaciones. Aquí, es responsable de la orientación la interacción de los efectos electrónicos y estéricos, pudiendo éste último llegar a ser el dominante, ya que, en numerosos casos, es posible predecir la orientación correcta considerando sólo los efectos estéricos. Por ejemplo, mientras que el difenildiazometano reacciona con el éster propiólico para dar un solo compuesto (80), el mismo dipolo reacciona con el éster fenilpropiólico para dar el compuesto (81) de orientación invertida (Esquema 20). Estas generalizaciones, apuntadas por Huisgen, tienen excepciones para las que también este autor ha dado explicaciones particulares.



Esquema 20

Firestone<sup>48</sup> critica el mecanismo concertado y las explicaciones de Huisgen, basadas en los efectos electrónicos y estéricos, afirmando que la regioselectividad se puede explicar mejor con un intermedio birradical. No obstante, sus argumentos han sido rebatidos por Huisgen, de manera que el mecanismo concertado aún parece el más aceptado.

A parte de que la regioselectividad puede ser interesante para decidir sobre uno u otro mecanismo, es un tema importante cuyo entendimiento puede llevarnos a predecir los productos de otras reacciones. La regioselectividad en reacciones de diazoalcanos ha sido racionalizada en base a la Teoría de las Perturbaciones<sup>53</sup>. Las contribuciones más importantes en este campo han sido las de Houk y col.<sup>46, 54-57</sup> y Bastide y col.<sup>58</sup>. Generalmente se considera que el término que más contribuye al cambio energético implicado en estas reacciones es el de estabilización por transferencia de carga. Esta energía de estabilización es tanto mayor cuanto menor sea la diferencia de energía entre los orbitales de ambos reactivos. De ahí la importancia de los orbitales frontera<sup>59</sup> en estas reacciones.

Las cicloadiciones 1,3-dipolares pueden tener su origen en interacciones entre el HOMO del dipolo y el LUMO del dipolarófilo (en cuyo caso el dipolo es el nucleófilo) o bien entre el LUMO del dipolo y el HOMO del dipolarófilo (que es ahora el nucleófilo). En el primer caso se habla de reacciones HOMO-controladas, y en el segundo de LUMO-controladas<sup>60</sup>. La posibilidad intermedia (HOMO, LUMO-controladas) también debe ser considerada. Una cicloadición determinada obedece a algunos de esos tipos dependiendo de las diferencias de energía entre los orbitales frontera de ambos reactivos, lo que, por otra parte, condiciona a su vez la regioselectividad. En efecto, una vez identificado el tipo

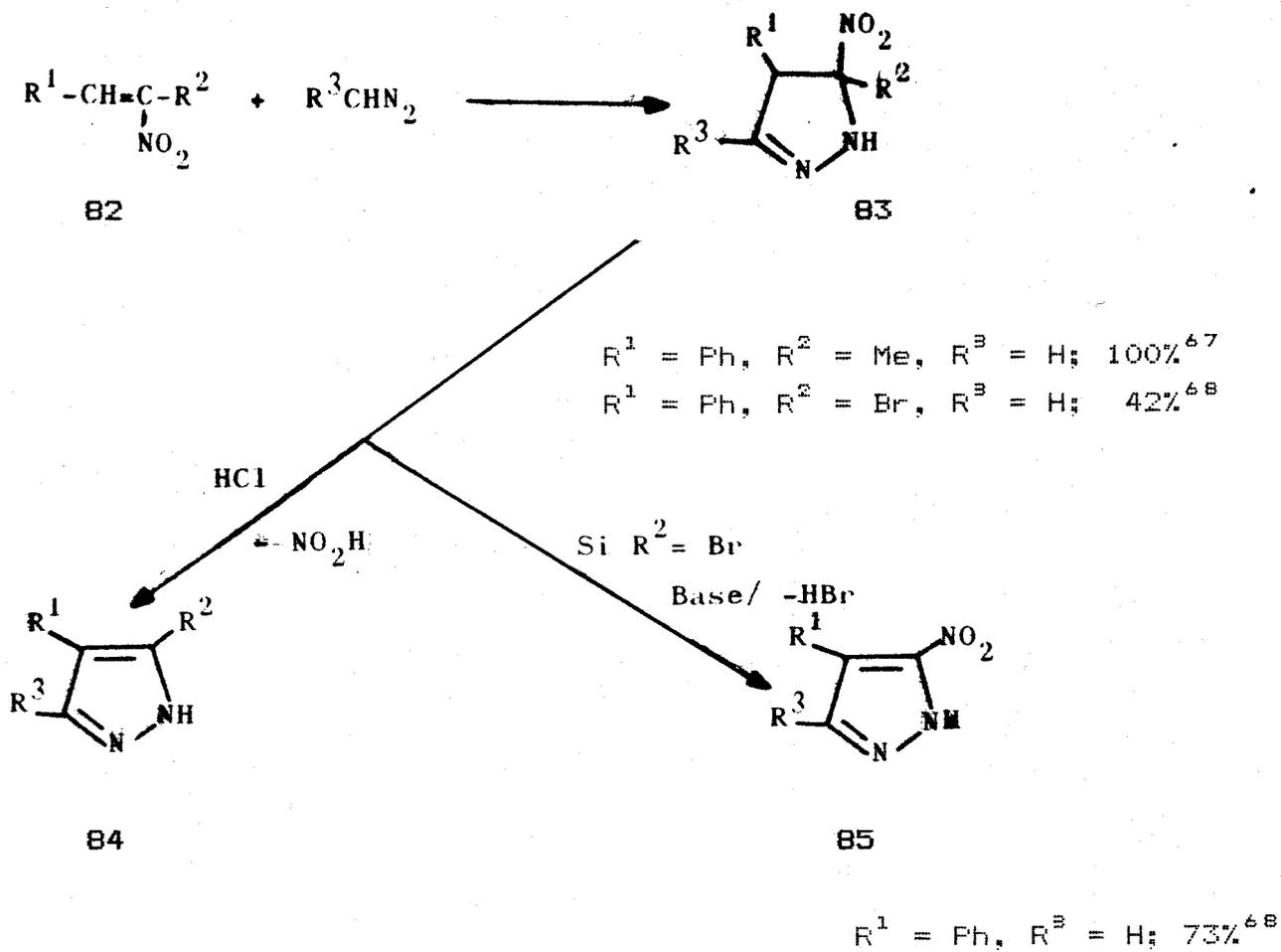
de control que se ejerce en la reacción, la regioselectividad está determinada por la regla según la cual el camino preferido en la cicloadición será aquel en el que los átomos que contribuyen con mayores coeficientes a los orbitales frontera estén más próximos. Este aspecto de las cicloadiciones 1,3-dipolares se estudia más detalladamente en el apartado III.3.5.

La naturaleza exacta de los estados de transición de las cicloadiciones 1,3-dipolares es uno de los aspectos de mayor controversia en estas reacciones<sup>60-62</sup>, y donde se espera que la teoría de una respuesta inequívoca. Se han llevado a cabo estudios teóricos utilizando distintos métodos semiempíricos (MINDO, CNDO, INDO) y técnicas *ab initio* SCF (o CI), aunque a veces existen discrepancias entre los resultados obtenidos<sup>63</sup>. Actualmente se siguen realizando experimentos con el propósito de aclarar el mecanismo, pudiéndose concluir que el proceso parece concertado en la mayoría de los casos<sup>64,65</sup> aunque también se han observado procesos en dos etapas<sup>66</sup>.

**III.3.1. Las nitroolefinas como dipolarófilos.** Las cicloadiciones 1,3-dipolares a nitroolefinas han sido poco estudiadas. Parham y col<sup>67-70</sup> han ensayado adiciones de diazometano, ésteres diazoacéticos y difenildiazometano a nitroolefinas sencillas conteniendo sustituyentes alquílicos o arílicos en el carbono  $\beta$ . Llegan a la conclusión de que cuando se parte de nitroolefinas aromáticas o alifáticas que no contienen átomos de hidrógeno en posición  $\alpha$  al grupo nitro, y se hacen reaccionar con diazometano o éster diazoacético se pueden obtener con buenos rendimientos los pirazoles 3,4-disustituídos, poco accesibles por otras vías. (Esquema 21). En algunos casos las nitropirazolinias intermedias se han obtenido como sólidos cristalinos con buenos rendimientos. Sólo a elevadas temperaturas las nitroolefinas reaccionan con el éster diazoacético dando 3(5)-carboxipirazoles. Las nitroolefinas primarias como el  $\omega$ -nitroestireno (82,  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ), presentan algunos problemas debido a la posibilidad de polimerización. La orientación de la adición es tal que el nitrógeno diazo se une al átomo de carbono de la nitroolefina de acuerdo con las previsiones basadas en la Teoría de las Perturbaciones<sup>71</sup>.

Los mismos autores<sup>68</sup> han llevado a cabo la condensación del 1-bromo-2-fenil-1-nitroetileno ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Br}$ ), (Esquema 21) con diazometano y la descomposición de la 2-pirazolina resultante 83 con ácidos y bases. La descomposición de la 5-bromo-4-fenil-5-nitropirazolina con cloruro de hidrógeno lleva, vía eliminación de  $\text{HNO}_2$ , a un 66% de 3(5)-bromo-4-fenilpirazol (84). Mientras que la descomposición de la misma pirazolina con bicarbonato sódico origina un 73% del 4-fenil-3(5)-nitropirazol (85).

Existen en la bibliografía escasos antecedentes en los que las nitroolefinas derivadas de azúcares actúan como dipolarófilos. Sin embargo, se ha descrito la reacción de una serie de 2,3-didesoxi-3-nitrohex-2-enopiranosidos con azidas<sup>72</sup> y diazometano<sup>73,74</sup>, dando los correspondientes triazoles y pirazolininas.

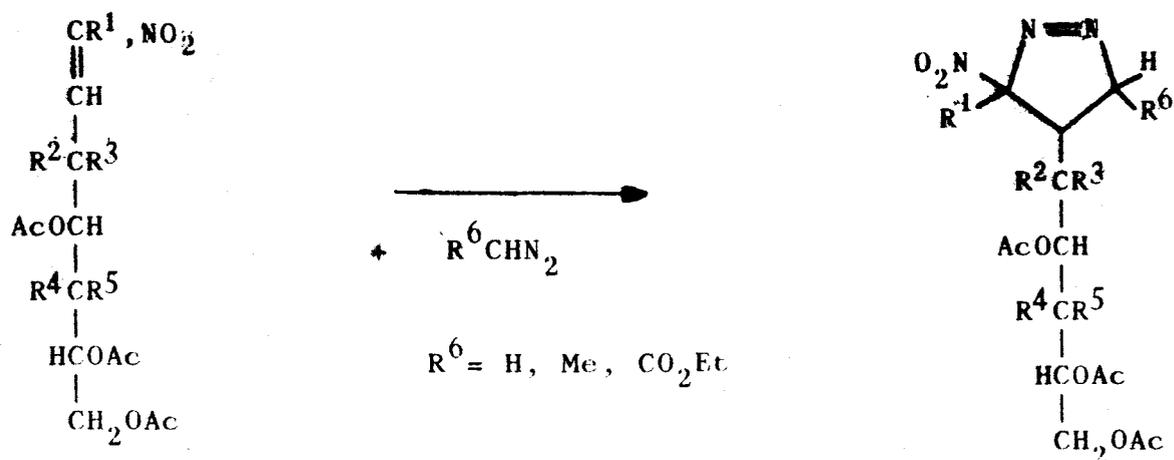


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rto. % 84	Ref.
Ph	Et	H	92	67
Ph	Et	CO <sub>2</sub> Et	68	67
Et	Et	H	57	67
Ph	Me	CO <sub>2</sub> Et	55	67
Ph	Br	H	66	68

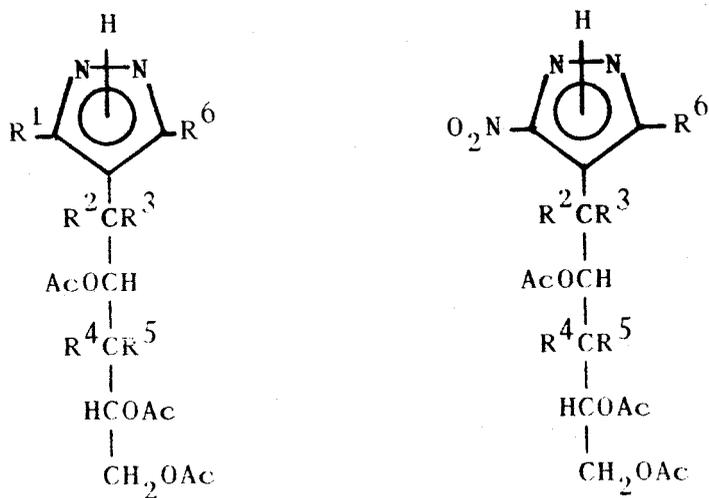
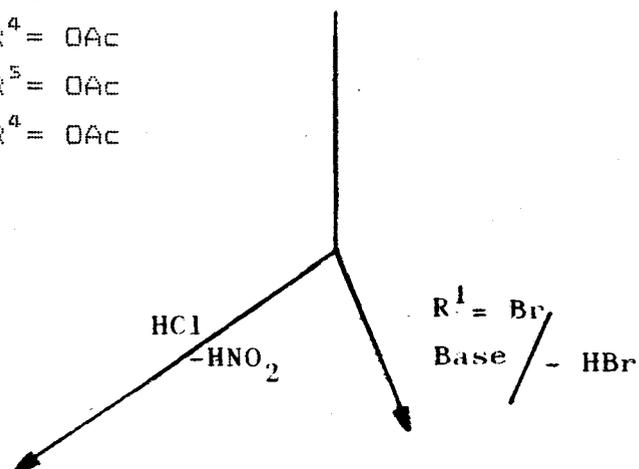
Esquema 21

**III.3.2. Cicloadiciones de 1,3-dipolos a nitroolefinas derivadas de azúcares.** Como se ha visto en el apartado III.3.1, la cicloadición 1,3-dipolar de diazoalcanos a nitroolefinas constituye un buen procedimiento de síntesis de pirazolinas. Por lo tanto, el empleo de nitroolefinas de azúcares como dipolarófilos es, potencialmente, una excelente ruta para la preparación de C-nucleósidos acíclicos.

La cicloadición de diazoalcanos a nitroolefinas derivadas de azúcares tiene lugar de manera altamente regio y estereoselectiva en un proceso controlado por la presencia de la cadena de azúcar. En los subapartados III.3.2.1 y III.3.2.2 se describen los productos obtenidos a partir de las nitroolefinas 15a, 26, 35 y 38a con diazometano, diazoetano y diazoacetato de etilo (Esquema 22). En el apartado III.3.5 se justifica la regioselectividad observada de acuerdo con la teoría de orbitales frontera<sup>5B</sup>, y en el apartado III.3.6 se estudia la estereoquímica de las pirazolinas obtenidas.



- 15a,  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{OAc}$   
 26,  $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{OAc}$   
 35,  $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{OAc}$   
 38a,  $\text{R}^1 = \text{Br}, \text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{OAc}$



Esquema 22

III.3.2.1. Reacción de (E)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto-hept-1-enitol (15a), (E)-1,2,3-tridesoxi-2-C-nitro-D-galacto-oct-2-enitol (26) y (Z)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-C-bromo-1-C-nitro-D-galacto-1-enitol (38a) con 1,3-dipolos. Síntesis de 4-(D-galactopenta-O-acetilpentil)-3-nitropirazolininas y de 4-(D-galactopenta-O-acetilpentil)pirazoles.

#### A) Resultados con diazometano

Las reacciones de los dipolarófilos 15a, 26 y 38a con diazometano (Esquema 23) se llevan a cabo en dioxano a 0°. La c.c.f. permite seguir la total transformación de los reactantes en productos, que se aíslan cristalinos con rendimientos casi cuantitativos.

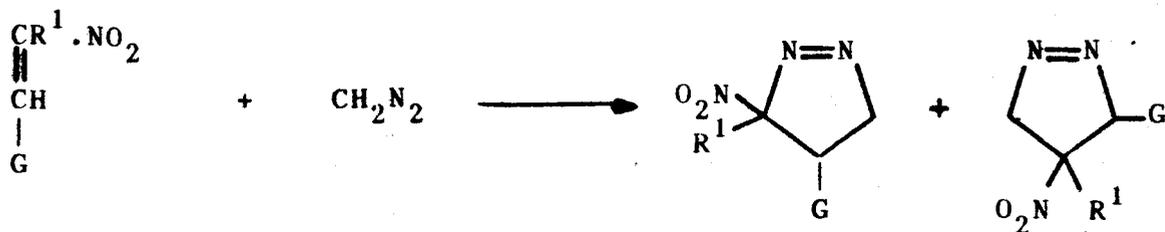
Las constantes físicas y rendimientos de los compuestos aislados, así como sus datos de U.V. e I.R. aparecen en la Tabla 5. Las estructuras de las nuevas sustancias se asignan en base a los espectros de RMN que a continuación se discuten.

Las espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (Tablas 20, 21 y 22) de los aductos que proceden de las nitroolefinas 15a y 38a están de acuerdo con la formación de sólo uno de los dos regioisómeros esperados, las 1-pirazolininas 86 y 88. Así, los espectros de protones muestran las señales características de un sistema ABX formado por acoplamiento de los protones H-5a y H-5b, que provienen del diazometano, con H-4. Los H-5a y H-5b dan lugar a dobles dobletes, en ambos casos. En el aducto 86, H-5a aparece a 5.08 ppm ( $J_{4,5a} = 9.1$ ;  $J_{5a,b} = -18.2$  Hz) y H-5b a 4.55 ppm ( $J_{4,5b} = 7.5$  Hz). En el aducto 88, H-5a aparece a 5.00 ppm ( $J_{4,5a} = 7.9$ ;  $J_{5a,b} = -18.3$  Hz) y H-5b a 4.44 ppm ( $J_{4,5b} = 7.8$  Hz). El protón H-4 del aducto 86 da un

multiplete centrado a 2.73 ppm mientras que en el caso de **88**, al no existir H-3, la señal es más interpretable y origina un doble doblete a 3.23 ppm. El H-3 de **86** aparece a campo más bajo, 6.56 ppm, al estar desapantallado por el grupo nitro, dando un multiplete con  $J_{3,4} = 7.1$  Hz, pudiéndose apreciar, además, una constante de largo alcance  $J_{3,5} = 3.0$  Hz. Los protones metínicos y metilénicos de la cadena de azúcar aparecen a los valores de  $\delta$  y con las multiplicidades previsibles.

En los espectros de  $^{13}\text{C}$  la señal que corresponde al C-5 ( $\cong 80.0$  ppm) es de fase negativa en la experiencia DEPT, lo que apoya la estructura de 1-pirazolina asignada a los aductos **86** y **88**. Es de destacar en el espectro de **88**, la aparición de la señal debida al C-3 a campo muy bajo (120.3 ppm), a causa del fuerte desapantallamiento a que dan lugar los sustituyentes electronegativos, señal que desaparece en el DEPT.

En el caso de la nitroolefina **26**, el producto aislado se ha identificado como la mezcla de los dos posibles regioisómeros **87** y **87b**, en la proporción 9:1, como se deduce del espectro de  $^{13}\text{C}$ . El espectro de protones indica también que el producto mayoritario es el **87**. Así, la señal del grupo metilo unido al C-3 aparece como un singulete a 1.86 ppm, y los protones H-5a, H-5b y H-4 forman el característico sistema ABX. La aromatización de las 1-pirazolinas **86-88** se lleva a cabo haciendo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno a través de la disolución de la pirazolina en dioxano. La evaporación del disolvente a presión reducida lleva a los pirazoles **89-91**. En el caso de la pirazolina **86** se obtiene un sirupo que no cristalizó de los disolventes usuales, sin embargo, su espectro de protones (Tablas 23 y 24) está de acuerdo con la estructura del pirazol **89**.



15a, R<sup>1</sup> = H, G = D-galacto

26, R<sup>1</sup> = Me, G = D-galacto

38a, R<sup>1</sup> = Br, G = D-galacto

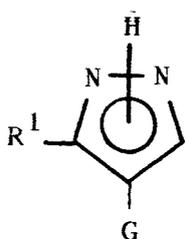
86 R<sup>1</sup> = H

87 R<sup>1</sup> = Me

88 R<sup>1</sup> = Br

87b R<sup>1</sup> = Me

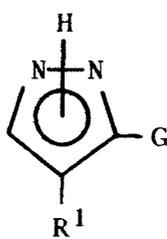
Esquema 23



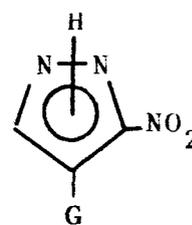
89 R<sup>1</sup> = H

90 R<sup>1</sup> = Me

91 R<sup>1</sup> = Br



90b R<sup>1</sup> = Me



92

TABLA 5  
CONSTANTES FISICAS Y DATOS ANALITICOS DE 86 A 106.

Comp.	P.f. (°C)	$[\alpha]_D$ (°)	Rto. (%)	I.R. ( $\text{cm}^{-1}$ )	U.V. (nm)
86	171-173	+51	86	1745 1560 1555	
87	129-131		100	1745 1560 1545	
88	116-118	+14	92	1760 1565 1550	
89		+16	51	3530 1760	244
90	98-100	+22	85	3510 1750	246
91	186-188	+21	40	3350 1760	232
92	201-202	+18	82	3380 1760 1540	235
93'	148-150	+10	82	3400 1750 1570	
94	120-122	+52	95	1750 1560 1550	
95	100-102	+9	79	1750 1550	
96		+12	83	3300 1740	235

TABLA 5 (Continuación)

Comp.	P.f. (°C)	$[\alpha]_D$ (°)	Rto. (%)	I.R. (cm <sup>-1</sup> )	U.V. (nm)
97	92-94	+16	29	3300 1750	234
98		+15	40	3280 1760	237
99	76-78	+39	37	3320 1730	235
100	170-172	+20	44	3450 1730	235
101		+21	52	3350 1750 1530	232
102	88-90		100	1750 1550	
103	99-100	+80	90	1750 1550	
104		+12	55	3350 1750	235
105		+18	90	3250 1730	236
106		+9	60	3330 1750	237

La aromatización de la mezcla de pirazolinas **87** y **87b** lleva a la mezcla de los posibles pirazoles, **90** y **90b**, como se deduce de su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN. El producto mayoritario **90** se aísla, en un 85% de rendimiento, por cristalización fraccionada. Los espectros de RMN confirman la estructura de pirazol. En el espectro de protones aparece sólo una señal de metilo a 2.39 ppm. El protón H-1' da un solo doble doblete a 5.95 ppm con una constante de acoplamiento  $J_{1',2'} = 2.4$  Hz y una de largo alcance con el protón aromático  $J_{1',3(5)} = 1.2$  Hz. Los protones H-2', H-3' y H-4' aparecen entre 5.20 y 5.50 ppm; H-5' y H-5'' presentan cada uno un doble doblete debido al acoplamiento geminal y con H-4, a 4.25 y 3.85 ppm, respectivamente. A 6.5 ppm se aprecia la señal ancha de NH que desaparece al deuterar. El protón aromático aparece a 7.51 ppm. El espectro de  $^{13}\text{C}$  (Tabla 25) muestra el carbono de metilo a 10.30 ppm. Los carbonos de la cadena aparecen entre 65.7 y 70.0 ppm. A 141.2 [C-3(5)], 134.2 [C-5(3)] y 114.4 (C-4) ppm se observan las señales de los tres carbonos del anillo de pirazol, de los que la primera y la tercera desaparecen en la experiencia DEPT.

La aromatización de **88**, llevada a cabo con bicarbonato sódico, transcurre con eliminación de HBr para dar el nitropirazol **92**, que se obtiene con un rendimiento superior al 80%. La estructura de este producto se demuestra mediante análisis elemental, I.R., U.V. y RMN. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Tablas 23 y 24) muestra una señal singlete a 7.77 ppm que se asigna al protón aromático. Los protones de la cadena aparecen entre 6.47 y 3.89 ppm. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Tabla 25) se observan las señales de los tres carbonos del anillo a 152.2 [C-3(5)], 115.3 (C-4) y 131.4 [C-5(3)], de las que las dos primeras no aparecen en el espectro DEPT.

Cuando esta aromatización se realiza haciendo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno seco a través de la

disolución clorofórmica del compuesto **88**, se obtuvo una mezcla de dos productos, uno de los cuales (17%) se identificó con el nitropirazol **92**, anteriormente descrito, y el otro (40%) con el bromopirazol **91**, de acuerdo con su análisis elemental y propiedades espectroscópicas. Así, en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Tablas 23 y 24) aparece el protón aromático como un singlete a 7.49 ppm y los protones de la cadena entre 5.98 y 3.87 ppm. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Tabla 25) el carbono más desapantallado es el unido al sustituyente halogenado, que aparece a 144.9 ppm, mientras que C-4 y C-5(3) dan señales a 116.5 y 129.9 ppm, respectivamente.

### B) Resultados con diazoetano

Las cicloadiciones de diazoetano a las nitroolefinas **15a**, **26** y **38a** (Esquema 24) se realizan en las mismas condiciones que las descritas para el diazometano en el apartado A). El sólido cristalino, que se obtiene con altos rendimientos (79-95%) corresponde, en los tres casos, a un solo regioisómero. (Tabla 5).

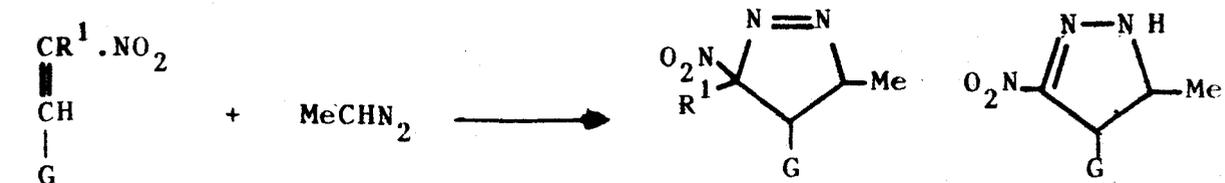
Al aducto que procede de la adición al dipolarófilo **15a** se le asigna la estructura de 2-pirazolina **93'** teniendo en cuenta lo deducido de sus espectros de RMN., (Tablas 20-22). Así, en el espectro de  $^{13}\text{C}$  se observa, entre otras, la señal producida por el carbono cuaternario a 151.3 ppm, y dos señales de los carbonos terciarios C-5 y C-4 a 64.5 y 49.1 ppm, respectivamente. En el espectro de protones, la señal de NH aparece a 7.15 ppm y la del grupo metilo unido al C-5 lo hace a 1.21 ppm como un doblete ( $J_{\text{Me},5} = 6.5 \text{ Hz}$ ). H-4 aparece como doblete a 3.47 ppm. H-5 no se ha podido estudiar al aparecer enmascarado por los protones de la cadena.

En el caso de las nitroolefinas **26** y **38a**, los compuestos aislados tienen la estructura de 1-pirazolina **94** y **95**. En los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (Tablas 20 y 21), el grupo metilo en C-5 aparece como un doblete a  $\cong 1.60$  ppm ( $J_{\text{Me},5} \cong 7.2$  Hz). En ambos productos, H-4 aparece como doblete acoplado a H-5 y H-1', mientras que H-5 lo hace como doblete cuartete, lo que está de acuerdo con la estructura asignada y en clara contradicción con una posible estructura tautomérica de 2-pirazolina. En los espectros de  $^{13}\text{C}$ , la señal que confirma la estructura de 1-pirazolina asignada a los aductos aislados es la del C-5 que aparece a  $\cong 88$  ppm, y es de fase positiva en DEPT, característico de un carbono terciario. El resto de los carbonos originan señales a los valores de  $\delta$  previsibles (Tabla 22).

La aromatización de las pirazolinas **93'**, **94** y **95** con HCl da lugar a los correpondientes pirazoles. Los espectros de RMN confirman las estructuras propuestas (Tablas 23-25). Así, en el espectro de protones de **90** aparecen dos singuletes a 2.39 y 7.51 ppm que se asignan al grupo metilo unido a C-3 y al protón aromático H-5. El NH da la típica señal ancha a 6.50 ppm. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ , el metilo da una señal a 10.3 ppm y los C-3(5), C-4 y C-5(3) se observan a 141.2, 114.4 y 134.2, respectivamente. Este producto resultó ser idéntico al obtenido a partir de la pirazolina **87**, descrito en el apartado III.3.2.1.A.

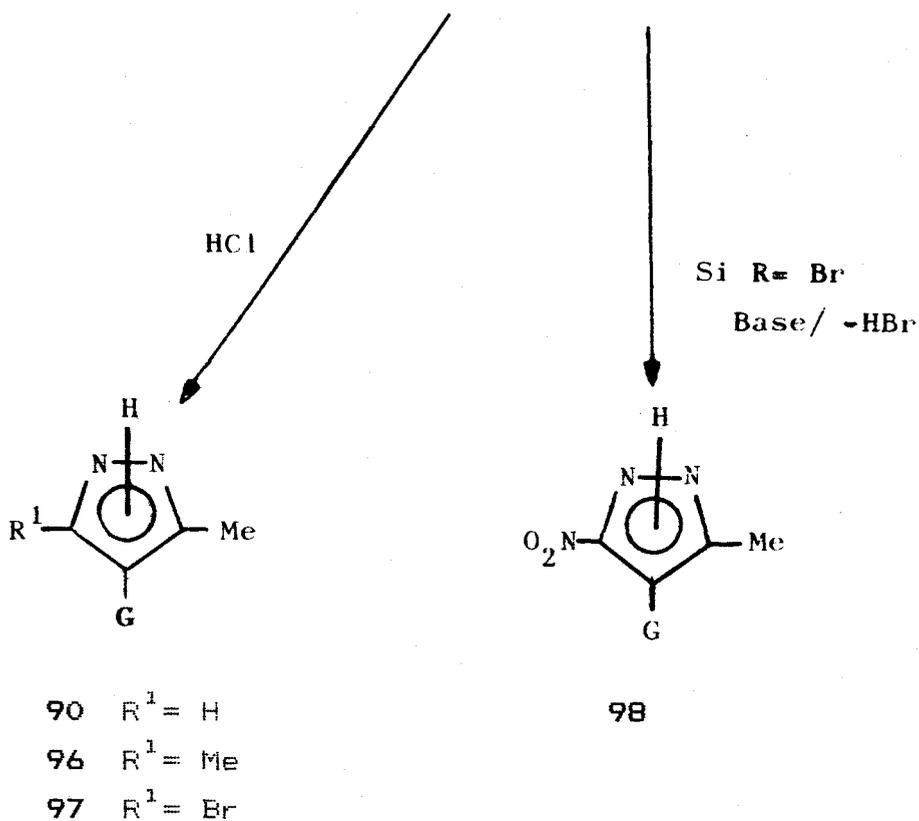
En el espectro de protones de **96**, el singulete que aparece a 2.45 ppm tiene una intensidad de seis protones y se asigna a los Me unidos a los C-3 y C-5. El NH aparece a 10.0 ppm. El espectro de  $^{13}\text{C}$  muestra la señal de C-3(5) a 143.4 ppm, mientras que C-4 aparece a 113.4 ppm.

El espectro de  $^1\text{H}$  del bromopirazol **97** muestra, entre otras, la señal debida al grupo metilo unido a C-5 como un



15a, R<sup>1</sup> = H, G = D-galacto  
 26, R<sup>1</sup> = Me, G = D-galacto  
 38a, R<sup>1</sup> = Br, G = D-galacto

93 R<sup>1</sup> = H  
 94 R<sup>1</sup> = Me  
 95 R<sup>1</sup> = Br



Esquema 24

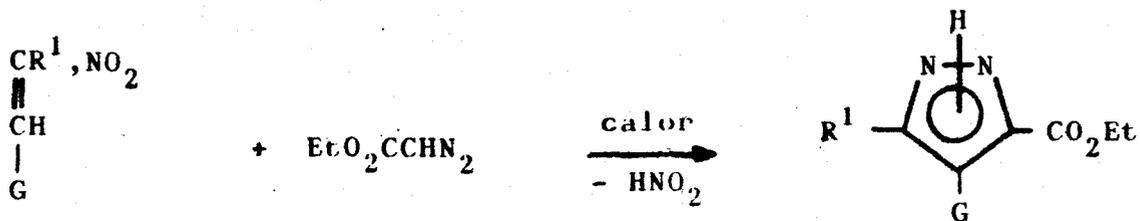
singulete a 2.21 ppm. El primer protón de la cadena de azúcar da un doblete a 5.67 ppm ( $J_{1',2'} = 2.7$  Hz). En el espectro de  $^{13}\text{C}$  aparecen las señales esperadas que confirman la estructura propuesta (Tabla 25).

La aromatización de **95**, llevada a cabo con bicarbonato sódico, transcurre con eliminación de HBr para dar el nitropirazol **98**. La estructura de este producto se demostró mediante análisis elemental, U.V., I.R. (Tabla 5) y RMN (Tablas 23-25).

### C. Resultados con diazoacetato de etilo

Es conocido<sup>36,40,75,76</sup> (Apartado III.3.5) que los sustituyentes que retiran electrones reducen drásticamente la reactividad de los diazoalcanos en las cicloadiciones 1,3-dipolares. Así, cuando las nitroolefinas **15a**, **26** y **38a** se hacen reaccionar con diazoacetato de etilo (Esquema 25) en diclorometano a reflujo, el transcurso de las reacciones es muy lento, dándose por finalizadas al cabo de 72 horas. La c.c.f. muestra, en todos los casos, la desaparición de los reactantes y la formación de una mezcla compleja de productos de la que se separa, por repetida coevaporación del disolvente residual con ciclohexano, el producto mayoritario (37-52%) cuyo  $R_f$  es similar al de los pirazoles estudiados. (Tabla 5).

Los espectros de RMN (Tablas 26-28) sugieren para las sustancias así separadas las estructuras de pirazol **99**, **100** y **101**. El espectro de protones de **99** muestra el protón aromático, H-3(5) a 7.71 ppm, como un singulete. El grupo etoxicarbonilo da las señales características de triplete a 1.53 ppm y cuadruplete a 4.12 ppm, con separación de líneas de 7.1 Hz. Los protones de la cadena pentaacetoxipentílica



15a R<sup>1</sup> = H, D-galacto

26 R<sup>1</sup> = Me, D-galacto

38a R<sup>1</sup> = Br, D-galacto

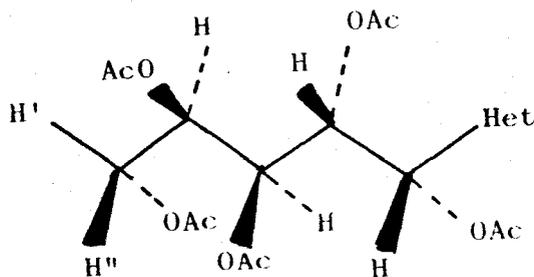
99 R<sup>1</sup> = H

100 R<sup>1</sup> = Me

101 R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>

Esquema 25

originan un sencillo espectro de primer orden que puede ser estudiado completamente para demostrar la conformación *P*, como se observa generalmente en derivados acíclicos de azúcar de configuración D-galacto.



D-galacto

Así, a partir de los valores de  $J_{1',2'}$ ,  $J_{2',3'}$  y  $J_{3',4'}$  se deduce una disposición *gauche* para las parejas de protones H-1'/H-2' ( $J_{1',2'} = 2.2$  Hz) y H-3'/H-4' ( $J_{3',4'} = 1.9$  Hz) y *anti* para H-2'/H-3' ( $J_{2',3'} = 10.1$  Hz), características de una conformación plana en zig-zag. Esta disposición está estabilizada ya que no existen interacciones 1,3-paralelas. Por otra parte, los valores de  $J_{4',5'}$  = 5.1 Hz y  $J_{4',5''}$  = 7.6 Hz no indican una disposición claramente *gauche* para H-4' y H-5' o *anti* para H-4' y H-5'', debido al mayor grado de libertad rotacional del enlace C-4'-C-5'. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  son de interés las señales de los carbonos cuaternarios del anillo a 120.0 (C-4) y 136.3 [C-3(5)].

En el caso del pirazol **100**, el espectro de protones muestra como señales características el singulete del grupo metilo unido al C-3(5) a 2.36 ppm y la señal de NH a 8.70 ppm. El espectro de  $^{13}\text{C}$  da las señales de los carbonos cuaternarios, que desaparecen en el DEPT, a 144.8 ppm [C-3(5)], 135.8 [C-5(3)] y 116.6 ppm (C-4).

En el espectro de  $^1\text{H}$  del nitropirazol **101** aparecen, como más características, las señales debidas al grupo etoxicarbonilo (tripleto a 1.46 ppm y cuadruplete a 4.24 ppm) y el doblete del primer protón de la cadena H-1' a 6.54 ppm ( $J_{1',2'} = 2.6$  Hz). En el espectro de  $^{13}\text{C}$  se ven claramente los carbonos del anillo. De todos ellos, el C-3(5), que se halla directamente unido al grupo nitro, es el que aparece a campo más bajo (154.6 ppm). Los otros dos, C-4 y C-5(3), aparecen a 113.4 y 132.7 ppm, respectivamente.

**III.3.2.2. Reacción de (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-C-nitro-D-mano-oct-2-enitol (35) con 1,3-dipolos. Síntesis de 4-(D-mano-penta-O-acetilpentil)-3-nitropirazolinás y de 4-(D-mano-penta-O-acetilpentil)pirazoles.**

**A) Resultados con diazometano**

La reacción de la nitroolefina del título con diazometano (Esquema 26) se realiza en dioxano a 0°. La c.c.f. muestra el consumo de los reactantes al cabo de 24 horas y la formación de un solo producto. Al concentrar a presión reducida se obtiene un sólido cristalino con rendimiento cuantitativo.

Los espectros de RMN (Tablas 29-31) revelan que el producto así aislado es una mezcla de dos isómeros en la proporción 86:14. Los datos espectroscópicos están de acuerdo con la estructura de 1-pirazolina para estos compuestos (102 y 102b) y con la formación mayoritaria del regioisómero 102.

Así, en el espectro de protones, el grupo metilo aparece como dos singletes a 1.83 y 1.66 ppm. El primero se asigna a la estructura mayoritaria y el segundo a su regioisómero. La estructura de 102 se confirma también por la señal del protón unido a la cadena de azúcar, H-4, que aparece como multiplete a 3.06 ppm ( $J_{4,5a} = 8.7$ ,  $J_{4,5b} = 6.9$  Hz) y las de los protones H-5. El doble doblete que se aprecia a 4.96 ppm corresponde al H-5a ( $J_{5a,b} = -18.2$  Hz) y el que aparece a 4.57 ppm se asigna a H-5b.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ , la señal debida al heterociclo que aparece a campo más bajo es la del carbono portador del grupo nitro, C-3 en el aducto 102 (123.2 ppm) y C-4 en el

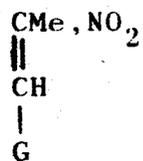
**102b** (122.1); esta señal desaparece en el DEPT. El carbono portador de la cadena glicosídica se observa a 40.2 ppm (aducto **102**) y 42.5 (**102b**), mientras que el carbono secundario, C-5, de fase inversa en DEPT aparece a 78.7 ppm en la pirazolina mayoritaria y a 75.1 ppm en su regioisómero. Los protones y carbonos de la cadena de azúcar originan señales a los valores de  $\delta$  esperados.

La aromatización con HCl de la mezcla de pirazolinas **102** y **102b** lleva a la mezcla de los correspondientes pirazoles **104** y **104b** (Esquema 26). Por cromatografía en columna ha sido posible separar el compuesto mayoritario como un sirupo que no cristalizó de los disolventes comunes. Los espectros de RMN (Tablas 32-34) están de acuerdo con la estructura de pirazol asignada a esta sustancia **104**. En el espectro de protones se puede observar, entre otras, la señal del grupo metilo a 2.28 ppm y el protón aromático a 7.50 ppm. También es clara la señal de NH a 9.27 ppm. Los carbonos del anillo se observan a 113.3 ppm (C-4), a 142.3 ppm la que corresponde al C-3(5) y a 135.3 ppm la del C-5(3).

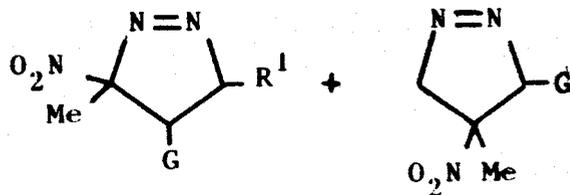
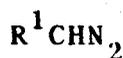
### B) Resultados con diazoetano

La reacción con diazoetano también tiene lugar en dioxano a 0°C, sin embargo en este caso el tiempo de reacción es mayor, 48 horas. El residuo que se obtiene al concentrar a presión reducida la mezcla de reacción se consigue cristalizar de etanol con rendimiento del 90%.

En este caso, los espectros de RMN (Tablas 29-31) indican la formación de un solo isómero que se identifica como la pirazolina **103** (Esquema 26). En el espectro de protones se observan claramente las señales debidas a los grupos metilo. El unido a la posición 3 del anillo aparece a



+



G = D-mano

35

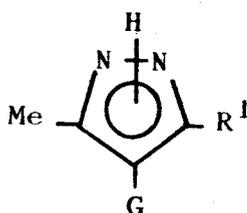
102 R<sup>1</sup> = H

102b R<sup>1</sup> = H

103 R<sup>1</sup> = Me

HCl

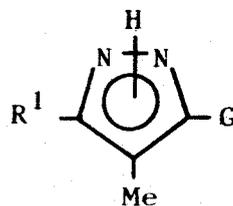
- NO<sub>2</sub>H



104 R<sup>1</sup> = H

105 R<sup>1</sup> = Me

106 R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Et



104b R<sup>1</sup> = H

Esquema 26

campo más bajo (1.84 ppm) como un singulete, mientras que el unido a C-5 lo hace a 1.66 ppm como doblete a causa del acoplamiento con H-5 ( $J_{H_5, C_5} = 7.1$  Hz). Este protón se observa a 4.48 ppm como un doble cuartete ( $J_{H_4, C_5} = 7.8$  Hz). El H-4 da un pseudo-triplete por estar acoplado con H-5 y H-1' con la misma separación de líneas ( $J_{H_4, H_1'} = 7.8$  Hz). En el espectro de  $^{13}\text{C}$ , la señal del carbono C-3 (124.1 ppm) desaparece en el DEPT. El metilo unido a C-3 se observa a 17.9 ppm, mientras que el unido a C-5 a 16.6 ppm. Las señales del C-4 y C-5, de fase positiva en el DEPT, se ven a 47.1 y 87.5 ppm, respectivamente.

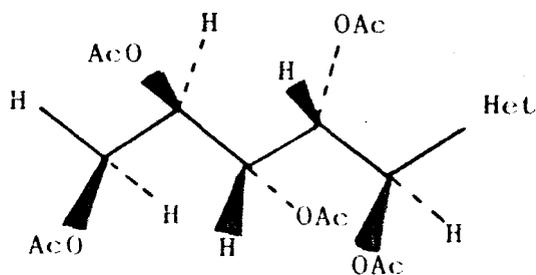
Al pasar por la disolución de la 1-pirazolina **103** en diclorometano una corriente de HCl gaseoso se consigue su aromatización al pirazol **105**, que se consigue aislar con rendimiento del 90%. El espectro de  $^1\text{H}$  (Tablas 32 y 33) confirma su estructura al observarse un singulete a 2.31 ppm, de intensidad seis protones, producido por los protones metílicos unidos a las posiciones 3 y 5 del anillo. El NH aparece a 8.35 ppm. Los protones metínicos y metilénicos de la cadena de azúcar aparecen a los valores de  $\delta$  y con las multiplicidades previsibles. Su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Tabla 34) confirma, asimismo, la estructura propuesta.

### C) Resultados con diazoacetato de etilo

La cicloadición con este 1,3-dipolo tiene lugar en diclorometano, calentando a reflujo durante 72 horas. El producto obtenido, que se aísla en un 60% de rendimiento, resulta ser el pirazol **106** (Esquema 26) como se deduce de sus espectros de RMN (Tablas 32-34). En el espectro de protones son de destacar las señales del grupo metilo del C-5 como un singulete a 2.41 ppm y del grupo etoxicarbonilo, triplete a 1.41 ppm y cuadruplete a 4.40 ppm. El espectro de  $^{13}\text{C}$  está de acuerdo con la estructura propuesta. De los carbonos del

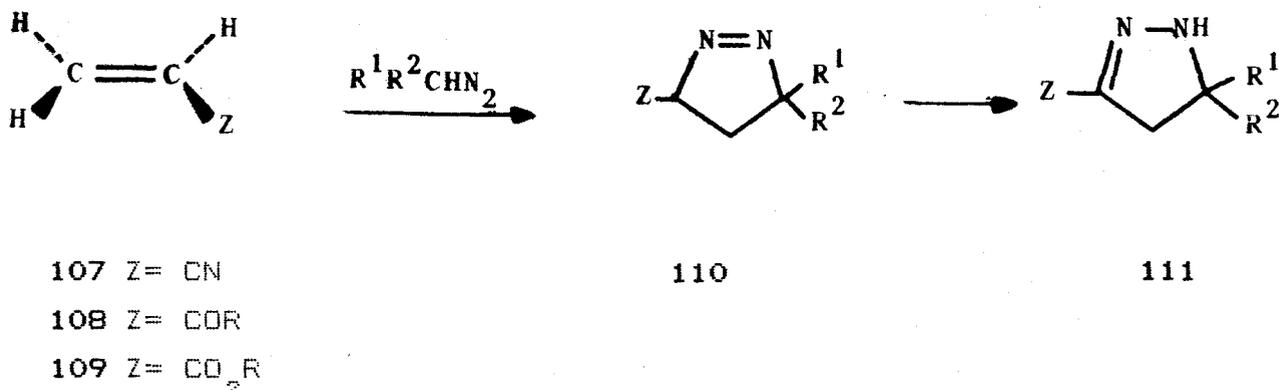
anillo, el que aparece a campo más bajo (144.8 ppm) se asigna al C-3(5) que está desapantallado por el sustituyente etoxicarbonilo. El C-5(3), afectado de manera opuesta por el sustituyente, se ve a campo algo más alto, 138.1 ppm. El C-4 se observa a 115.8 ppm y el carbono del metilo unido a C-5(3) aparece a 11.1 ppm.

El análisis de los valores de las constantes de acoplamiento de los protones de la cadena de azúcar permite establecer la conformación del esqueleto carbonado. Los valores de las constantes de acoplamiento  $J_{1',2'}$  (10.2 Hz) y  $J_{2',3'}$  (2.0 Hz) indican, respectivamente, una disposición *anti* y *gauche* para estos protones, que está de acuerdo con la conformación  $a$  en la que no existen interacciones paralelas 1,3. Los pequeños valores observados para  $J_{4',5'}$  (3.1 Hz) y  $J_{4',5''}$  (4.8 Hz) muestran que es el rotámero  ${}_5G^+$  el que se encuentra sustancialmente en disolución, en lugar de la forma totalmente extendida análoga a la que presenta la de configuración D-galacto (pág. 73).



${}_5G^+$  D-mano

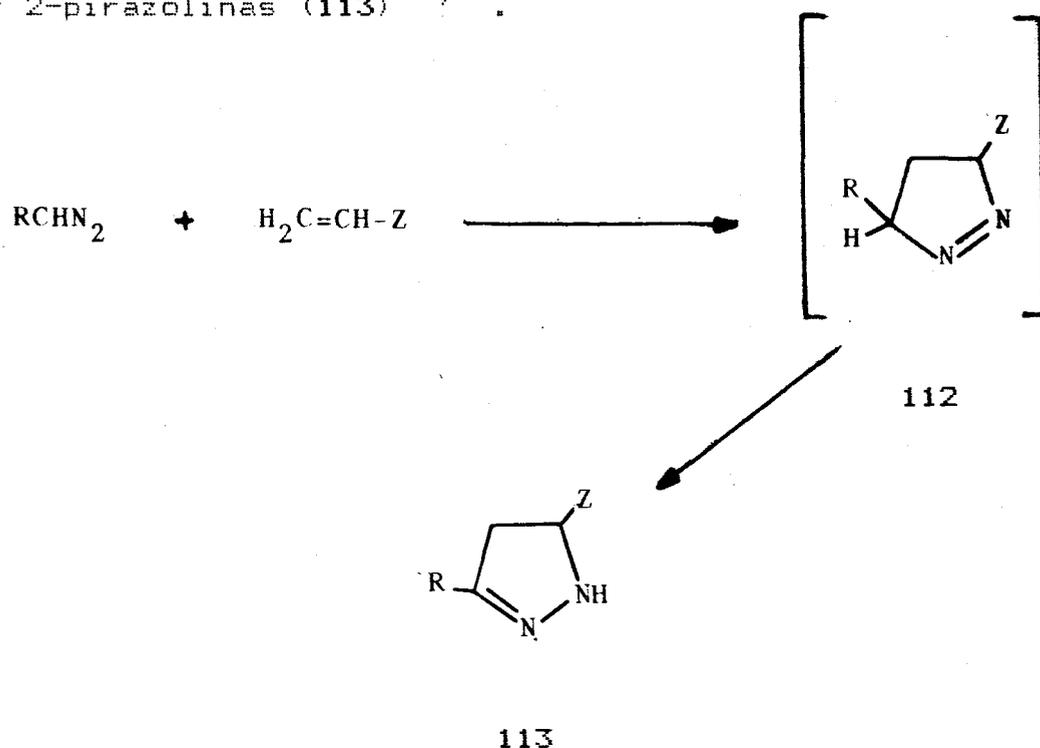
III.3.3. Las monoacilolefinas como dipolarófilos. De acuerdo con la Teoría de las Perturbaciones, las olefinas con sustituyentes aceptores de electrones son los dipolarófilos preferentes en las cicloadiciones dipolo-HOMO-controladas (Apartado III.3.5). Así, una gran variedad de diazocompuestos se adicionan regioespecíficamente a alquenos conteniendo un sustituyente aceptor, tales como acrilonitrilos (107), vinilcetonas y vinilaldehidos (108), y ésteres acrílicos (109) para dar pirazolinas 5-sustituidas (Esquema 27).



Esquema 27

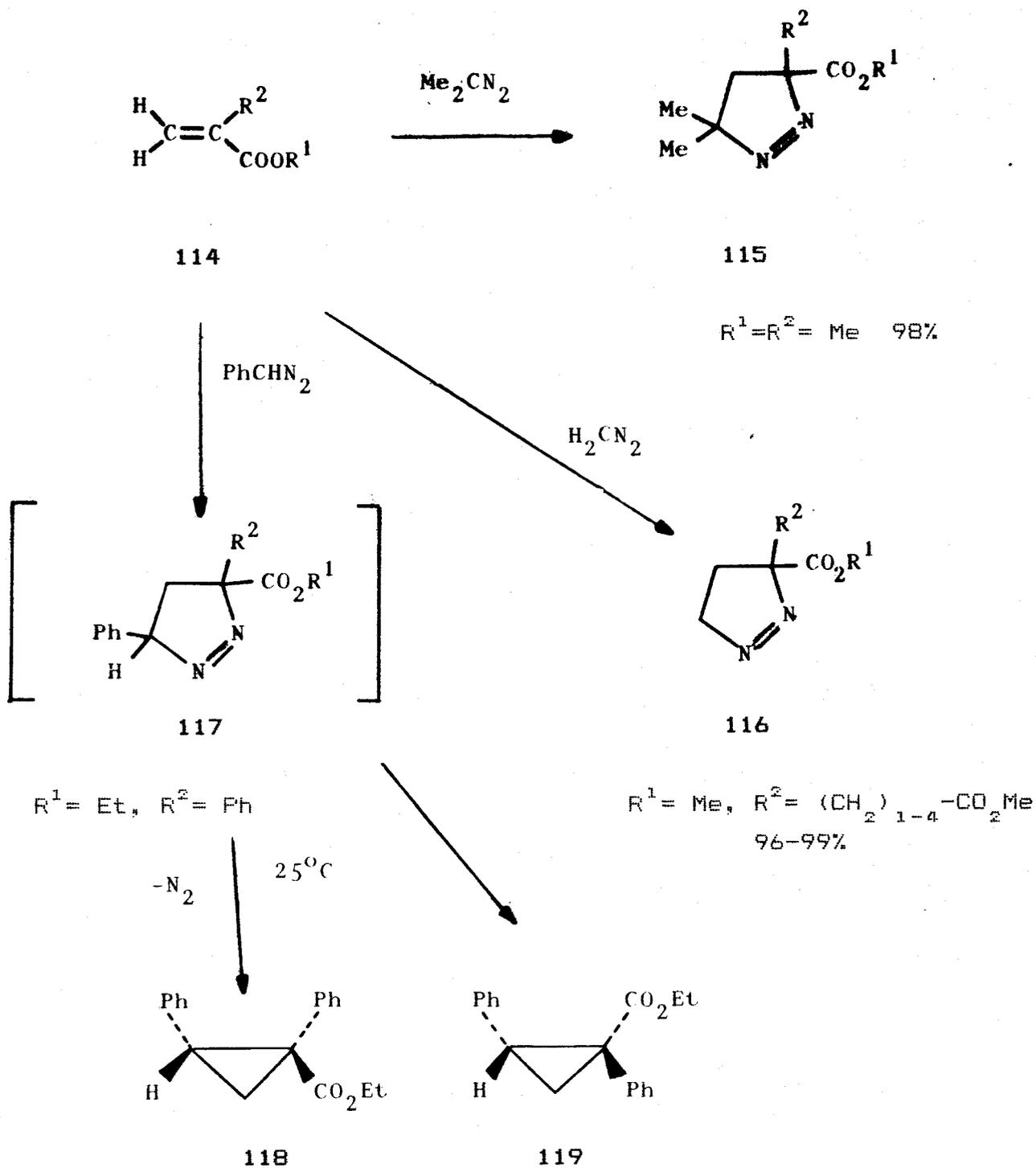
Debido al sustituyente aceptor de electrones (Z), las 1-pirazolinas formadas inicialmente (110) experimentan un fácil desplazamiento de hidrógeno para formar las 2-pirazolinas (111). Este proceso está favorecido cuando se aumenta la temperatura o por la presencia de bases.

Los diazoalcanos monosustituídos también experimentan formación regioespecífica de 1-pirazolininas (112, Esquema 28) con olefinas con un sustituyente aceptor de electrones; como en el caso anterior, los productos se estabilizan por el desplazamiento del hidrógeno original del diazocompuesto para dar 2-pirazolininas (113)<sup>77,78</sup>.



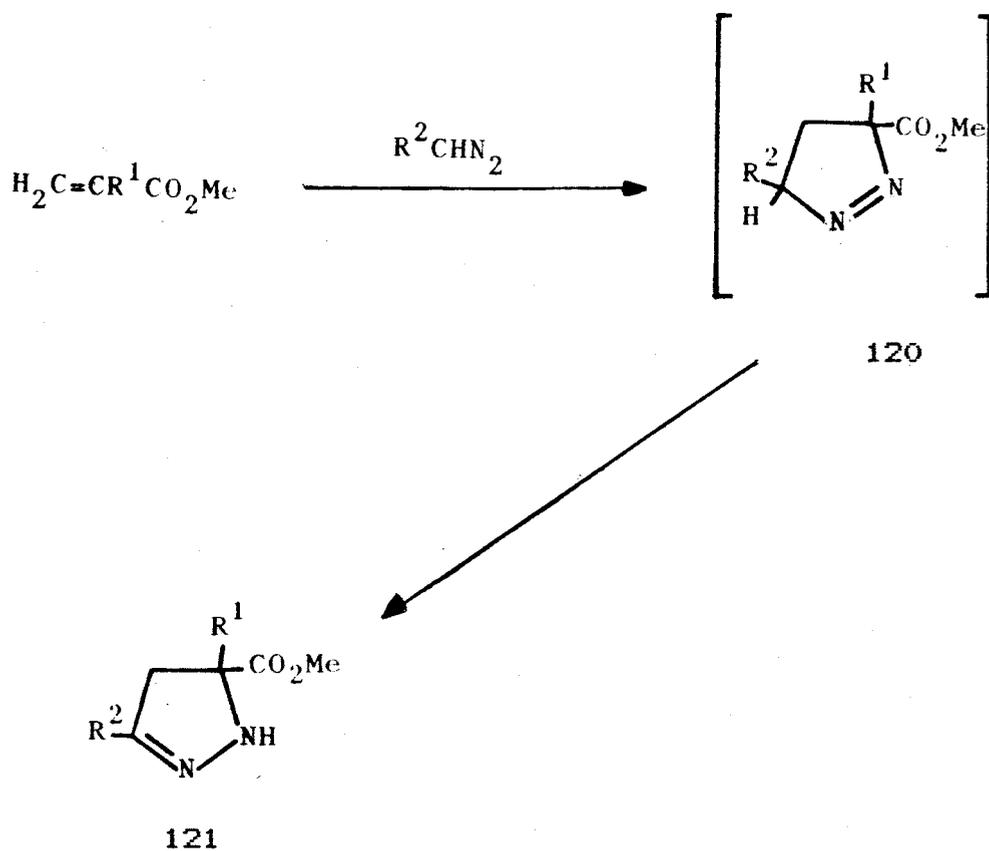
Esquema 28

Los ésteres acrílicos  $\alpha$ -sustituídos (114, Esquema 29) adicionan regioespecíficamente 2-diazopropano y diazometano para dar las 1-pirazolininas 115<sup>79</sup> y 116<sup>80</sup>. El aducto 117, formado a partir de la misma olefina y fenildiazometano, es inestable y se descompone dando *cis-trans* ciclopropanos (118 y 119, 86%)<sup>81</sup>.



Esquema 29

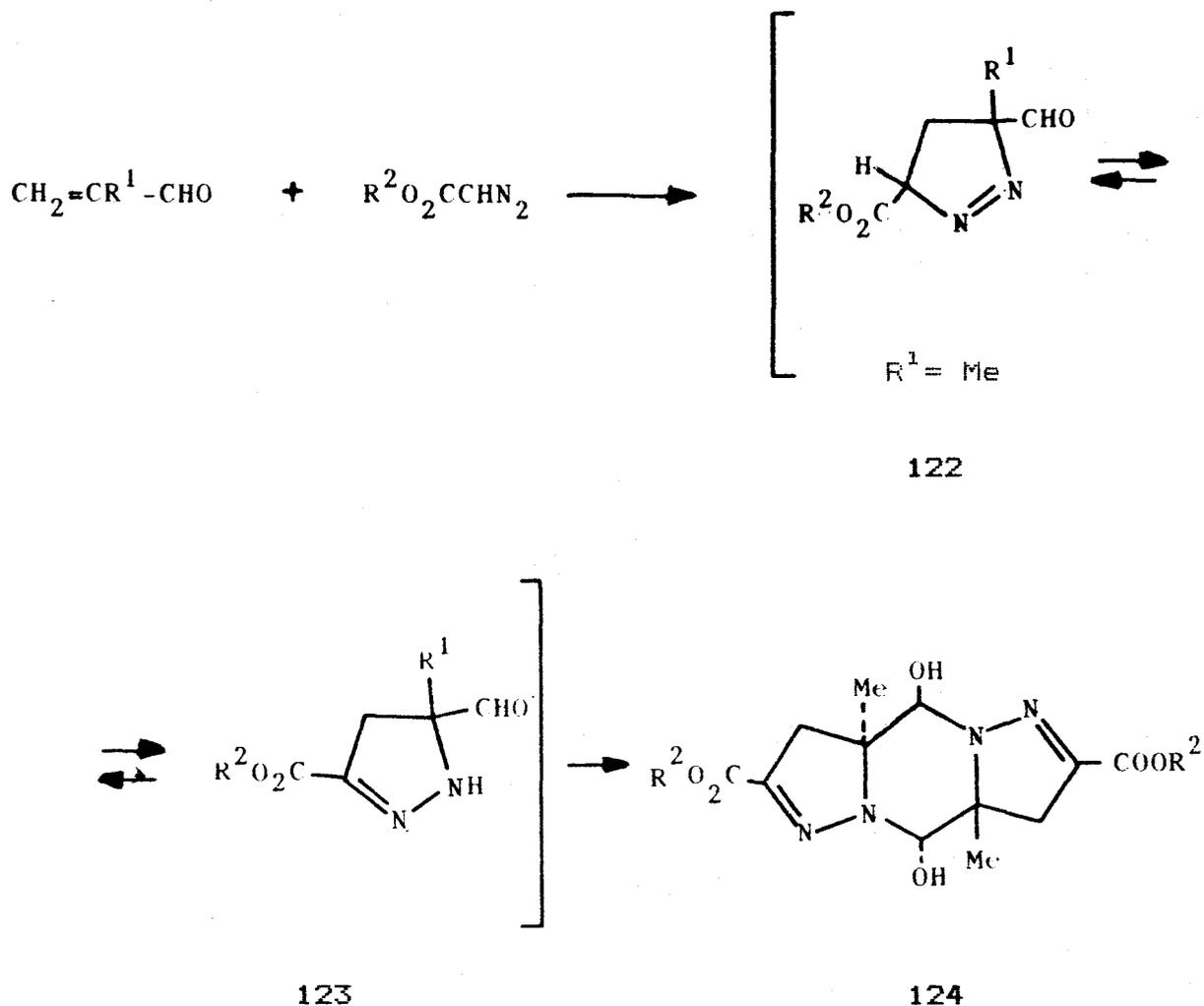
Las 1-pirazolinas **120** (Esquema 30), obtenidas a partir de acrilatos de metilo  $\alpha$ -sustituídos y diazo-2-(5-nitrofuril)metano ó 1-diazo-2-propanona, experimentan tautomerización espontánea para dar las 2-pirazolinas **121a**<sup>77</sup> y **121b**<sup>82</sup>.



- a:  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = 2\text{-(5-nitrofuril)}$   
 b:  $\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_{1-4}\text{-CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{COMe}$

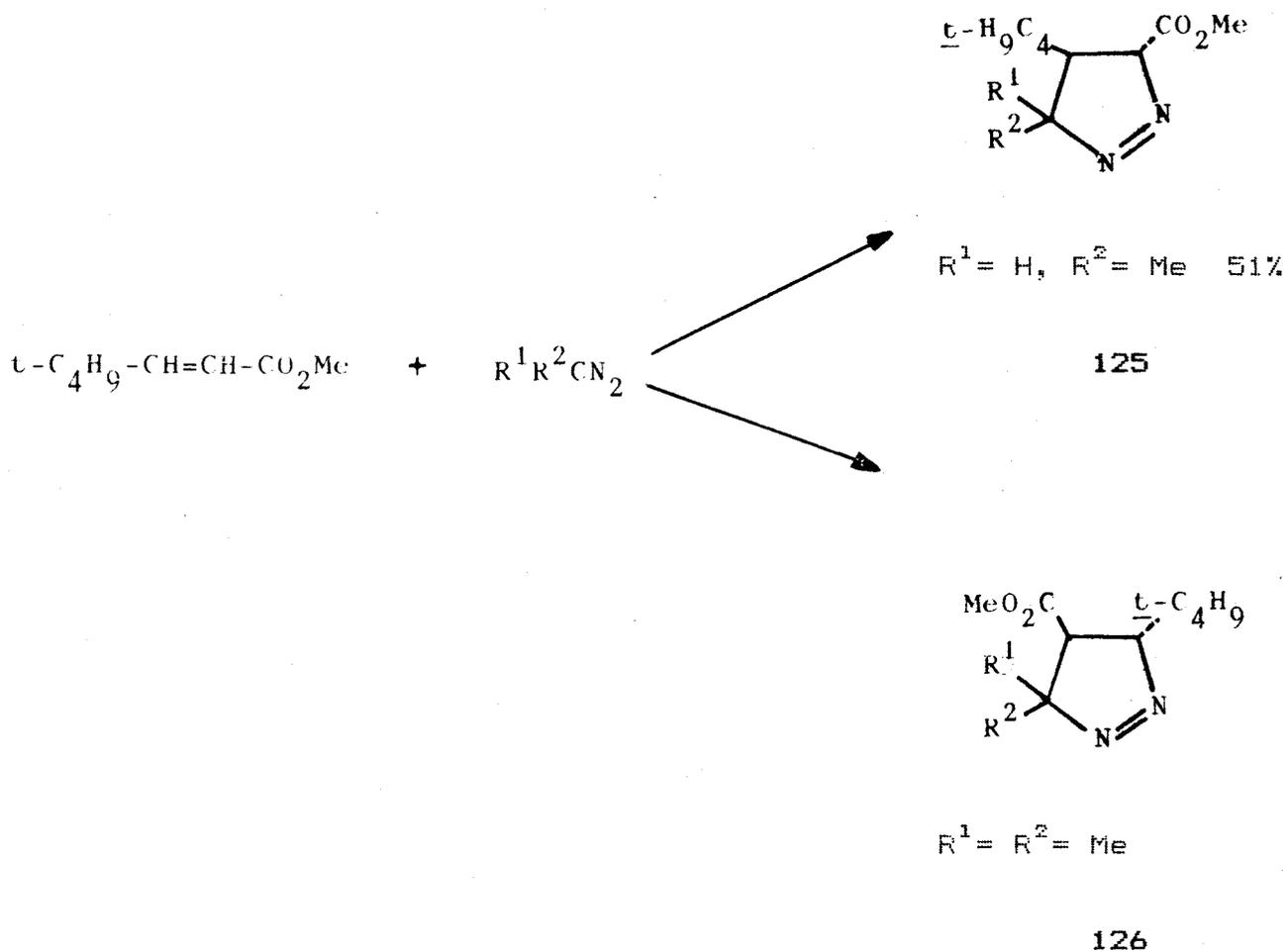
Esquema 30

Las 5-formilpirazolinas (122 y 123, Esquema 31) obtenidas de los ésteres diazoacéticos y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, se dimerizan espontáneamente para dar las bis(pirazolo)-tetrahidropirazinas 124 (45%)<sup>83</sup>. En este caso la dimerización es estereoespecífica.



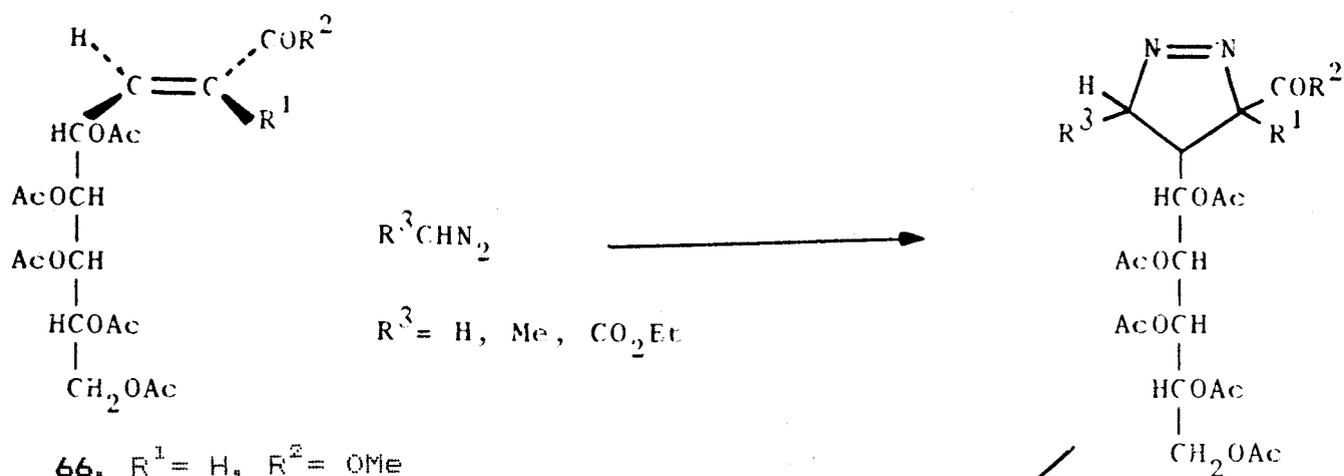
Esquema 31

A menudo los sustituyentes en el carbono  $\beta$  del compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado son responsables de la formación de pirazolinias regioisómeras. Así, el diazoetano reacciona regioespecíficamente con (E)-4,4-dimetil-2-pentenoato de metilo para dar el cicloaducto "normal" 125 (Esquema 32), mientras que el 2-diazopropano da exclusivamente 126<sup>79</sup>.



Esquema 32

**III.3.4. Cicloadiciones de 1,3-dipolos a monoacilolefinas derivadas de azúcares.** Análogamente a como se ha descrito en el apartado III.3.2 para las nitroolefinas derivadas de azúcares, las monoacilolefinas también sufren cicloadición de diazoalcanos de manera altamente regio y estereoselectiva. En el apartado III.3.4.1 se describen los productos obtenidos a partir de las olefinas 66-68 (Esquema 33). En el apartado III.3.5 se justifica la alta regioselectividad observada, y en el apartado III.3.6 se estudia la estereoquímica de las pirazolinas obtenidas. El procedimiento constituye, asimismo, un excelente camino para la obtención de C-nucleósidos acíclicos del pirazol.



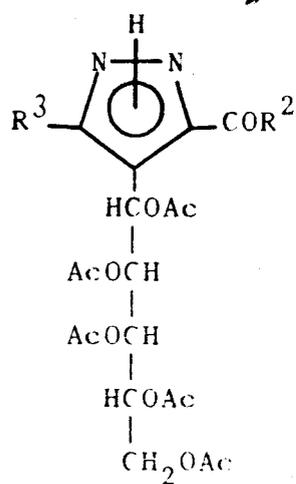
66,  $R^1 = H, R^2 = OMe$

67  $R^1 = H, R^2 = Me$

68  $R^1 = Me, R^2 = OEt$

si  $R^1 = H$

$Br_2$  ó  $DDQ$



Esquema 33

III.3.4.1. Reacción de (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de metilo (66), (E)-5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-D-galacto-non-3-enulosa (67), (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-2-metil-D-galacto-oct-2-enonato de etilo (68) con 1,3-dipolos. Síntesis de 4-(D-galacto-penta-O-acetilpentil)-3-acilpirazolininas y de 4-(D-galacto-penta-O-acetilpentil)-3(5)-acilpirazoles.

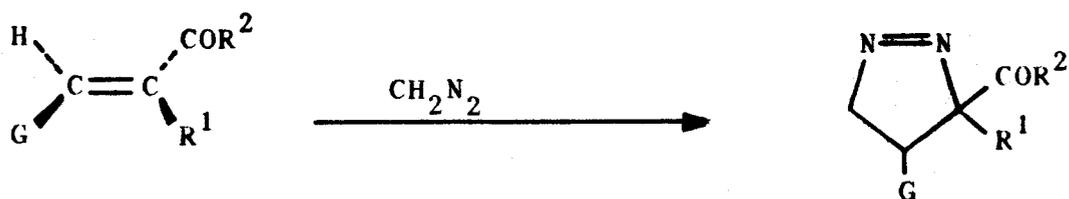
A) Resultados con diazometano

Las adiciones de diazometano a las olefinas 66-68 (Esquema 34) se llevan a cabo en dioxano a 0°. El estudio cromatográfico de las reacciones puso de manifiesto el consumo total de los reactantes y la formación, en todos los casos, de un solo producto que se aísla cristalino al evaporar el disolvente. Las constantes físicas y rendimientos de las sustancias obtenidas se recogen en la Tabla 6. Las estructuras de las nuevas sustancias se asignan a partir de sus propiedades espectroscópicas, que se discuten a continuación.

Los espectros I.R. (Tabla 6) muestran bandas asignables a los grupos funcionales existentes en las estructuras. Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN (Tablas 35 y 36) de los productos de adición de las olefinas 66 y 67 al diazoalcano muestran con claridad que se tratan de mezclas de tautómeros, como queda reflejado por la presencia de múltiples señales debidas a diversos protones. Los cambios de intensidad observados en los singuletes de los protones metílicos (CO<sub>2</sub>Me y CO-Me), al hacer registros a diferentes tiempos, justifican esta interpretación y descartan la posibilidad de que fuesen debidos a la presencia de regioisómeros.

En el caso de la cicloadición al éster insaturado **66**, las dos señales que aparecen a 3.75 y 3.80 ppm se asignan al grupo  $\text{CO}_2\text{Me}$  de las formas tautoméricas **127** y **127''**. La existencia en disolución de la 1-pirazolina **127** se pone de manifiesto por la constante de largo alcance entre H-3 y los H-5 ( $J_{3,5a} = 2.4$  Hz y  $J_{3,5b} = 1.8$  Hz). Ese acoplamiento produce a su vez un desdoblamiento de las señales del sistema ABX formado por el protón H-4 y los protones metilénicos H-5, haciéndolo más complejo. El H-4 aparece como multiplete centrado a 2.45 ppm ( $J_{4,5a} = 9.0$  y  $J_{4,5b} = 6.2$  Hz) y los H-5 también dan multipletes centrados a 4.80 y 4.41 ppm. En el espectro se observa también un doblete a 6.76 ppm de protón olefínico, con separación de líneas de 1.9 Hz, que sólo puede asignarse al H-3 de la 2-pirazolina **127''**. Ensayos de desacoplamiento, irradiando sobre esta señal, permiten simplificar la señal compleja debida al H-4 de este tautómero, transformándolo en un doblete cuyas constantes de acoplamiento han podido medirse con mayor facilidad ( $J_{4,5} = 4.8$  y  $J_{4,1} = 8.4$  Hz). De manera equivalente, el ensayo de desacoplamiento sobre la señal de H-4 permite que el doblete producido por el protón olefínico se transforme en un singulete.

La existencia de dos estructuras tautoméricas es acorde con las señales que se observan en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Tabla 37). Sin embargo, la ausencia de señal alguna debida al C-5 de 1-pirazolina entre 70 y 80 ppm, descarta la estructura **127**. Por el contrario, del singulete a 141.3 ppm, que desaparece en el ensayo DEPT, y del menor desapantallamiento (52.7 ppm) del C-5 unido al NH se deduce la presencia en el equilibrio de un nuevo tautómero, la 2-pirazolina **127'**. Al otro tautómero le asignamos la estructura **127''** de acuerdo con las señales del espectro. El carbono olefínico C-3 aparece a 140.8 ppm y se mantiene en el DEPT, mientras que C-4 y C-5 aparecen a 52.5 y 61.2 ppm,



66,  $R^1 = H, R^2 = OMe, G = D\text{-galacto}$

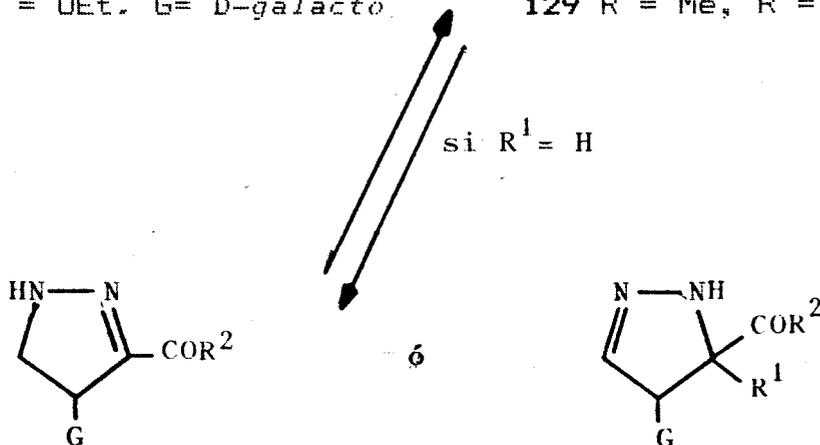
67  $R^1 = H, R^2 = Me, G = D\text{-galacto}$

68  $R^1 = Me, R^2 = OEt, G = D\text{-galacto}$

127  $R^1 = H, R^2 = OMe$

128  $R^1 = H, R^2 = Me$

129  $R^1 = Me, R^2 = OEt$

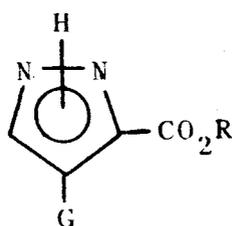
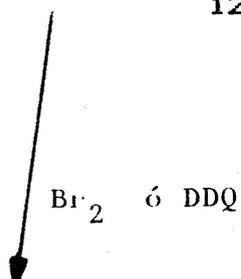


127'  $R^2 = OMe$

128'  $R^2 = Me$

127''  $R^1 = H, R^2 = OMe$

128''  $R^1 = H, R^2 = Me$



130  $R^2 = OMe$

131  $R^2 = Me$

Esquema 34

TABLA 6  
CONSTANTES FISICAS Y DATOS ANALITICOS DE 127 A 140.

Comp.	P.f. (°C)	$[\alpha]_D$ (°)	Rto. (%)	I.R. ( $\text{cm}^{-1}$ )	U.V. (nm)
127	120-122	+22	87	3400 1750	
128	126-128	+9	100	3380 1750	
129	78-80	+13	98	3365 1750	
130	150-152	+39	91	3350 1760	235
131	150-151	+42	40	3250 1730	232
132'	146-148	+24	82	3360 1740	
133'	150-152	+18	100	3300 1750	
134	88-90	+8	97	1700	
135	167-169	+19	61	3300 1750	233
136	166-168	+38	32	3250 1760	232
137	151-153	-16	38	3360 1740	
138	160-162	-20	52	3300 1700	
139		+8	52	3300 1750	232
140		+12	75	3250 1760	237

respectivamente. Los carbonos de la cadena de azúcar originan señales a los valores de  $\delta$  previsibles. Es necesario destacar que es el único caso de todos los estudiados por nosotros en el que se han observado los tres tautómeros posibles.

El examen de los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN (Tablas 35-37), muestran que la mezcla de tautómeros derivados de la cetona insaturada **67** está formada por la 1-pirazolina **128** y la 2-pirazolina **128'**. Los protones del grupo COMe aparecen a 2.35 y 2.55 ppm. La constante de largo alcance entre H-3 y H-5 del tautómero **128**, ( $J_{S,S_a} = 2.8$  y  $J_{S,S_b} = 2.2$  Hz) es acorde con la estructura de 1-pirazolina, como se ha indicado para **127**. En el espectro de carbono aparece la señal esperada para el C-5 a 79.8 ppm, de fase inversa en experiencia DEPT. Los singuletes a 100.0 y 33.8 ppm, de fases positivas en el DEPT, se asignan a los carbonos C-3 y C-4, respectivamente. La presencia del tautómero **128'** en el equilibrio queda confirmada por las señales debidas a C-3 (149.6) y C-5 (52.7). El C-3, con hibridación  $sp^2$ , se caracteriza por un mayor desapantallamiento que en el caso de **128**, mientras que el C-5 aparece más apantallado por no estar unido a ningún sistema insaturado. Además, en los ensayos DEPT, desaparece la señal del C-3. Esta interpretación se vió facilitada porque uno de los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN registrados correspondió al del tautómero **128'** puro.

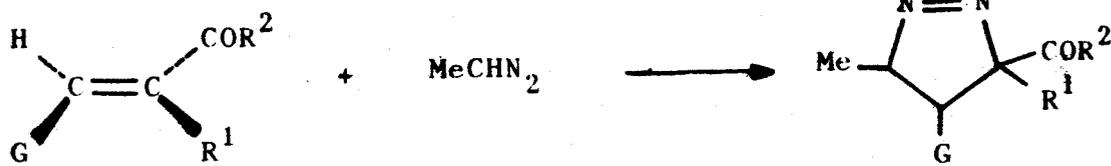
El producto aislado de la cicloadición al éster insaturado **68** resulta ser un solo tautómero, la 1-pirazolina **129**, según los espectros de RMN (Tablas 35-37). Los protones del metileno en C-5 (4.70 y 4.25 ppm) se resuelven como la parte AB ( $J_{S_a,S_b} = -18.3$  Hz) de un sistema ABX. El protón H-4 (parte X) aparece como un pseudocuartete (2.70 ppm) debido a que los acoplamientos comentados con H-5a y H-5b, y con el primer protón de la cadena H-1' (5.26 ppm) son del mismo

orden, con separación de líneas de 8.3 Hz. El espectro de  $^{13}\text{C}$  presenta señales a los valores de desplazamientos químicos previsibles. El C-3 (93.5 ppm) no aparece en el ensayo DEPT, mientras que C-4 (39.6 ppm) es de fase positiva y C-5 (78.6 ppm) es de fase inversa, característica de los grupos metilénicos.

La aromatización de la mezcla de tautómeros **127**, llevada a cabo por oxidación con bromo condujo al pirazol **130**, obtenido con un rendimiento superior al 90%. La sustancia presentó unas características similares al correspondiente éster etílico **99**, que había sido obtenido previamente por nosotros por reacción de adición de diazoacetato de etilo al (E)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto hept-1-enitol (**15a**), como se describe en el apartado III.3.2.1.C. Así, el protón aromático (Tablas 38 y 39) aparece como singlete a 7.58 ppm y el resto de la cadena de azúcar aparece a los desplazamientos químicos y con las multiplicidades previsibles. El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Tabla 40) es también acorde con la estructura de pirazol propuesta. La aromatización de la mezcla de tautómeros **128** no pudo realizarse en las condiciones descritas para **127**. La reacción se llevó a cabo en condiciones más drásticas y empleando DDG. El único producto aislado, mediante cromatografía en columna fue el pirazol **131** que se obtuvo con un rendimiento del 40%. Los espectros de RMN registrados para este producto (Tablas 38-40) están completamente de acuerdo con la estructura de pirazol asignada.

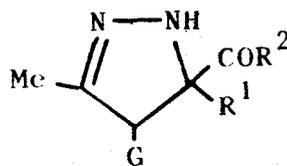
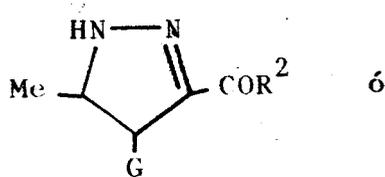
#### **B) Resultados con diazoetano**

Los dipolarófilos mencionados también experimentan cicloadiciones con diazoetano (Esquema 35) en dioxano a  $0^{\circ}\text{C}$  y, al igual que con el anterior diazoalcano, se aíslan sólidos cristalinos con altos rendimientos (Tabla 6).



- 66, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OMe, G = D-galacto  
 67 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me, G = D-galacto  
 68 R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = OEt, G = D-galacto

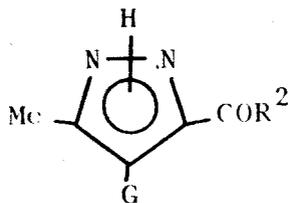
- 127 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OMe  
 128 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me  
 129 R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = OEt



- 132' R<sup>2</sup> = OMe  
 133' R<sup>2</sup> = Me

- 132'' R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OMe  
 133'' R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me

Br<sub>2</sub> ó DDQ



- 135 R<sup>2</sup> = OMe  
 136 R<sup>2</sup> = Me

Esquema 35

Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (Tablas 35-37) sugieren la existencia de un único tautómero que, en el caso del éster insaturado **68**, resulta ser la 1-pirazolina **134**, mientras que en los otros dos casos son las pirazolinas **132'** y **133'**. Así, en los espectros de protones de estos últimos compuestos (**132'** y **133'**), la señal del protón NH se observa como singulete ensanchado a valor de  $\delta$  5.40 y 6.30, respectivamente. Los protones del metilo en C-5 originan un doblete a  $\cong 1.0$  ppm ( $J_{\text{Me},5} = 6.4$  Hz) lo que descarta a los tautómeros **132''** y **133''**. Además, el protón en C-4, que aparece como un doblete a  $\cong 3$  ppm, debido al acoplamiento con H-5 ( $J_{4,5} \cong 3$  Hz), y con H-1' ( $J_{4,1'} \cong 9$  Hz), sugiere que la 1-pirazolina tampoco existe en equilibrio en el momento de registrar el espectro, porque de lo contrario el protón H-4 debería originar un multiplete más complejo por acoplamiento con H-3, H-5 y H-1'. En los espectros de  $^{13}\text{C}$ , la señal del carbono olefínico aparece a 138.6 ppm para **132'** y 146.6 para **133'**. Esta señal desaparece en ensayos de DEPT, lo que descarta la estructura de 1-pirazolina. Por otro lado, el desapantallamiento que presenta este carbono a causa del grupo  $-\text{CO}-\text{R}^2$ , distingue claramente su desplazamiento químico del que tendría en las estructuras **132** y **133**. Los carbonos C-4 y C-5, aparecen a  $\cong 50$  y  $\cong 60$  ppm, respectivamente.

El comportamiento de la olefina **68** con el diazoetano es similar al observado para el diazometano. El compuesto aislado también es la 1-pirazolina (**134**), como se deduce de sus espectros de RMN (Tablas 35-37). El doblete que aparece en el espectro de  $^1\text{H}$  a 1.52 ppm se asigna a los protones del grupo metilo en C-5 ( $J_{\text{Me},5} = 7.1$  Hz). Los protones H-4 y H-5 originan, respectivamente, un doblete a 2.21 ppm ( $J_{4,5} = 8.6$  y  $J_{4,1'} = 10.2$  Hz) y un multiplete a 4.25 ppm. La presencia del H-5 y la señal del C-5 a 86.9 ppm, de fase positiva en el DEPT, están de acuerdo con la estructura propuesta.

La aromatización de las pirazolinas 132' y 133' transcurrió de una forma análoga a la descrita para sus homólogos, obtenidos a partir de diazometano, como se describe en el apartado anterior (III.3.4.1.A). Así, el producto 132', procedente de la olefina 66, pudo aromatizarse por oxidación con bromo para dar el pirazol 135, cuyas características espectrales (Tablas 38-40) resultaron análogas al del éster etílico (100), obtenido anteriormente por nosotros (apartado III.3.1.C). La aromatización de 133' hubo de llevarse a cabo con DDQ, originando un producto que se identificó con el pirazol 136, basándonos fundamentalmente en los datos de RMN (Tablas 38-40).

### C) Resultados con diazoacetato de etilo

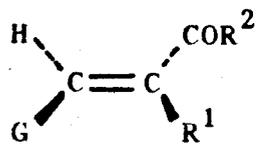
Las reacciones con diazoacetato de etilo (Esquema 36) son mucho más lentas que con los otros dipolos. Así, las adiciones a 66 y 67 se llevan a cabo en diclorometano calentando a reflujo de tres a ocho días. La c.c.f. permite seguir la transformación de las sustancias de partida en una mezcla compleja de productos de la que se obtiene por cromatografía en columna el compuesto mayoritario en cada caso, con un rendimiento del 40 y 50%, respectivamente (Tabla 6).

Los espectros de RMN (Tablas 35-37) permiten establecer la estructura del compuesto aislado, la cual se corresponde, en ambos casos, con la de 2-pirazolina (137, 138). El doblete que aparece a 4.53 ppm producido por H-5; un doblete de H-4, a 3.93 ppm ( $J_{4,5} = 4.1$  y  $J_{4,1} = 8.4$  Hz) en el caso del aducto 137, y a 3.98 ppm ( $J_{4,5} = 4.6$  y  $J_{4,1} = 8.1$  Hz) para el 138; una señal ancha de NH entre 7 y 8 ppm, la ausencia de señal debida a H-3 y la señal de C-3 a 140.4 (para 137) y 148.4 (para 138), que desaparece en el DEPT, confirman las

estructuras propuestas, aunque no nos permiten distinguir entre ambas posibilidades. Sin embargo, teniendo en cuenta la mayor acidez de los protones contiguos al carbonilo de cetonas que la de los contiguos al carboxilato de ésteres<sup>84</sup>, pensamos que el tautómero observado, a partir de la olefina 67, debe ser 138'. En el caso de los tautómeros 137 no es posible asignar una estructura.

La aromatización de las pirazolinas (137 y 138), conduce, como en casos anteriores a los correspondientes pirazoles (139 y 140) cuyos datos espectroscópicos (Tablas 6, 38-40) demuestran las estructuras propuestas.

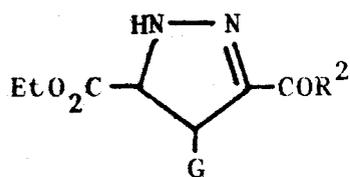
La reacción de 68 con diazoacetato de etilo en condiciones similares a las descritas para 66 y 67 resulta infructuosa, observándose la descomposición de los reactantes al cabo de cuarenta y cinco días de reacción.



66  $\text{R}^2 = \text{OMe}$ ,  $\text{G} = \text{D-galacto}$ .

67  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{G} = \text{D-galacto}$ .

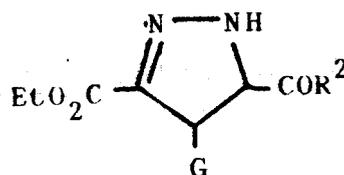
$\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$



137'  $\text{R}^2 = \text{OMe}$

138'  $\text{R}^2 = \text{Me}$

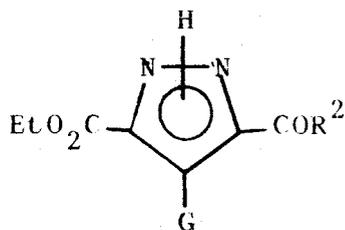
ó



137''  $\text{R}^2 = \text{OMe}$

138''  $\text{R}^2 = \text{Me}$

$\text{Br}_2$  ó  $\text{DDQ}$



139  $\text{R}^2 = \text{OMe}$

140  $\text{R}^2 = \text{Me}$

Esquema 36

**III.3.5. Regioselectividad en las cicloadiciones 1,3-dipolares estudiadas.** Para estudiar la regioselectividad de las cicloadiciones 1,3-dipolares debemos fijar nuestra atención en los orbitales frontera del dipolo y del dipolarófilo. En la fig. 2 se muestra la energía y coeficientes de los tres tipos de olefinas que podemos emplear como dipolarófilos y se comparan con las del etileno. El sustituyente -Z representa cualquier grupo atractor de electrones (ej.:  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{COR}$ ,...), mientras que -X: representa sustituyentes donadores de electrones. La situación de los dipolos es más difícil de generalizar ya que existen muchas clases de dipolos. Aún si nos ceñimos a aquellos que llevan solamente C, O y N, existen todavía un gran número de dipolos asimétricos. Además, con muy pocos de ellos se pueden encontrar argumentos simples que nos permitan deducir los tamaños relativos de los coeficientes en los extremos del sistema conjugado o las energías de los orbitales frontera. Afortunadamente, Houk y col<sup>46,54-57</sup> han realizado un estudio sobre las energías y coeficientes de los dipolos más usados, cuyos resultados se resumen en la Tabla 7. Realmente, en lugar de los valores de los coeficientes de los orbitales atómicos (c), se dan los valores de  $(c\beta)^2$  que incluye la integral de resonancia apropiada, calculada por CNDO/2.

TABLA 7 Energías y coeficientes de los 1,3-dipolos.

Dipole	Energy <sup>a</sup>	HOMO (cβ) <sup>2</sup> /15 <sup>c</sup>	Energy <sup>a</sup>	LUMO <sup>a</sup> (cβ) <sup>2</sup> /15 <sup>c</sup>
Nitrile ylids PhC≡N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-7.7 -6.4	HC≡N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> <sup>-</sup> 1.07      1.50	0.9 0.6	HC≡N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> <sup>-</sup> 0.69      0.64
Nitrile imines PhC≡N <sup>+</sup> -NPh	-9.2 -7.5	HC≡N <sup>+</sup> -NH 0.90      1.45	-0.1 -0.5	HC≡N <sup>+</sup> -NH 0.92      0.36
Nitrile oxides PhC≡N <sup>+</sup> -O <sup>-</sup>	-11.0 -10.0	HC≡N <sup>+</sup> -O <sup>-</sup> 0.81      1.24	-0.5 -1.0	HC≡N <sup>+</sup> -O <sup>-</sup> 1.18      0.17
Diazoalkanes H <sub>2</sub> C=N <sup>+</sup> =N <sup>-</sup>	-9.0	H <sub>2</sub> C=N <sup>+</sup> =N <sup>-</sup> 1.57      0.85	1.8	H <sub>2</sub> C=N <sup>+</sup> =N <sup>-</sup> 0.66      0.56
Azides PhN=N <sup>+</sup> =N <sup>-</sup>	-11.5 -9.5	HN=N <sup>+</sup> =N <sup>-</sup> 1.55      0.72	0.1 -0.2	HN=N <sup>+</sup> =N <sup>-</sup> 0.37      0.76
Nitrous oxide O=N <sup>+</sup> =N <sup>-</sup>	-12.9	O=N <sup>+</sup> =N <sup>-</sup> 1.33      0.67	-1.1	O=N <sup>+</sup> =N <sup>-</sup> 0.19      0.96
Azomethine ylids ROOCCH=C <sup>+</sup> (Ar)N <sup>-</sup> CHCOOR	-6.9 -7.7	H <sub>2</sub> C=N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> <sup>-</sup> 1.28      1.28	1.4 -0.6	H <sub>2</sub> C=N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> <sup>-</sup> 0.73      0.73
Azomethine imines PhCH=N <sup>+</sup> -NPh	-8.6 -5.6	H <sub>2</sub> C=N <sup>+</sup> -NH 1.15      1.24	-0.3 -1.4	H <sub>2</sub> C=N <sup>+</sup> -NH 0.87      0.49
H <sub>2</sub> C=N <sup>+</sup> -NCOR	-9.0		-0.4	
Nitrones H <sub>2</sub> C=N <sup>+</sup> -O <sup>-</sup>	-9.7 -8.7	H <sub>2</sub> C=N <sup>+</sup> -O <sup>-</sup> 1.11      1.06	-0.5 0.3	H <sub>2</sub> C=N <sup>+</sup> -O <sup>-</sup> 0.98      0.32
PhHC=N <sup>+</sup> -O <sup>-</sup>	-8.0		-0.4	
Carbonyl ylids Ar(CN)C=O <sup>+</sup> -C(CN)Ar	-7.1 -6.5	H <sub>2</sub> C=O <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> <sup>-</sup> 1.29      1.29	0.4 -0.6	H <sub>2</sub> C=O <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> <sup>-</sup> 0.82      0.82
(NC) <sub>2</sub> C=O <sup>+</sup> -C(CN) <sub>2</sub>	-9.0		-1.1	
Carbonyl imines H <sub>2</sub> C=O <sup>+</sup> -NH	-8.6	H <sub>2</sub> C=O <sup>+</sup> -NH 1.04      1.34	-0.2	H <sub>2</sub> C=O <sup>+</sup> -NH 1.06      0.49
Carbonyl oxides H <sub>2</sub> C=O <sup>+</sup> -O <sup>-</sup>	-10.3	H <sub>2</sub> C=O <sup>+</sup> -O <sup>-</sup> 0.82      1.25	-0.9	H <sub>2</sub> C=O <sup>+</sup> -O <sup>-</sup> 1.30      0.24
Ozone	-13.5		-2.2	

a) En algunos casos, el orbital desocupado más importante en las cicloadiciones no es el más bajo en energía de los desocupados, ya que es a menudo perpendicular al plano de reacción. Las energías y coeficientes en esta Tabla están referidos al orbital desocupado más bajo en energía que está en dicho plano.

b) En eV. Estos valores son estimados a partir de datos espectroscópicos cuando éstos son asequibles; cuando no, son calculados mediante CNDO/2.

c) Los valores de (cβ)<sup>2</sup> se han dividido entre 15 para aproximar los valores a 1. Los valores de β se han calculado suponiendo que los nuevos enlaces se han formado a partir de los átomos de carbono del dipolarófilo y los átomos de carbono, nitrógeno u oxígeno del dipolo.

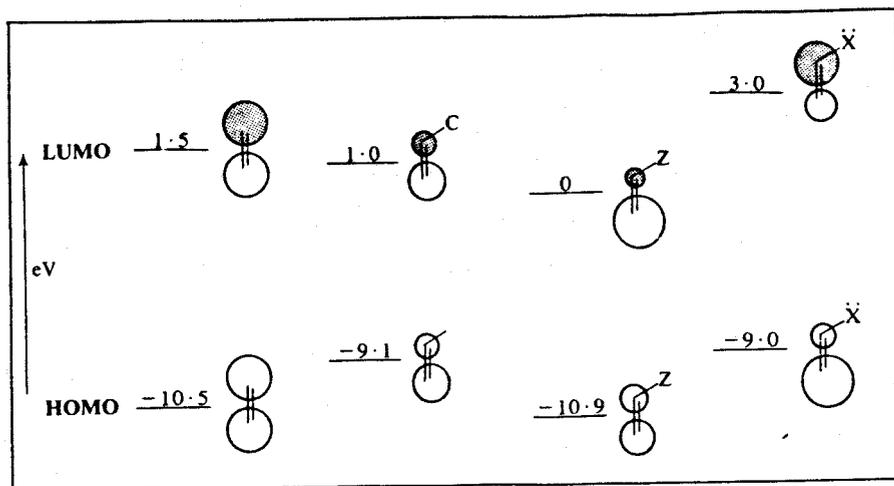


Figura 2

La primera cosa en la que debemos fijarnos al estudiar la regioselectividad de una determinada reacción de cicloadición 1,3-dipolar es en la diferencia de energía existente entre el HOMO del dipolo y el LUMO del dipolarófilo o entre el LUMO del dipolo y el HOMO del dipolarófilo. Si la primera diferencia es menor que la segunda, que será lo que ocurrirá con dipolarófilos deficientes de electrones, la reacción se denominará *dipolo-HO-controlada*; si la menor diferencia es la segunda, como es común en dipolarófilos ricos en electrones, la reacción se denominará *dipolo-LU-controlada*. Esto podemos hacerlo fijándonos simplemente en las energías de los dipolos recogidas en la *Tabla 7* y comparándolas con las energías de dipolarófilos representativos, que se recogen en la *Figura 2*.

Una vez fijada qué interacción es la de importancia primaria, debemos dirigir nuestra atención sobre los coeficientes de los orbitales relevantes. Así, por ejemplo, si la reacción es *dipolo-HO-controlada* debemos tener en cuenta los coeficientes del HOMO del dipolo (*Tabla 7*) y del LUMO del dipolarófilo (*fig. 2*). La regioselectividad debe seguir la regla general de interacción grande-grande/pequeño-pequeño. Es decir, la interacción más favorable será aquella

en la que los extremos de los reactantes con mayores coeficientes interaccionen entre sí, al mismo tiempo que interaccionan entre sí los extremos de menores coeficientes.

Los valores de las energías de los orbitales frontera y los valores de  $(c\beta)^2$  del diazometano se recogen en la Tabla 7. Asimismo, en la fig. 3 se incluyen estos valores y los de las energías de los tipos más comunes de dipolarófilos. Puede verse inmediatamente que la diferencia de energía más pequeña, de todas las posibles interacciones entre orbitales frontera, corresponde a la reacción entre diazometano y una olefina Z-sustituída: en este caso la  $E_{\text{LUMO(dipolarófilo)}} - E_{\text{HOMO(dipolo)}}$  es de 9 eV. Las reacciones de diazometano con olefinas deficientes en electrones son, por lo tanto, las que transcurren más rápidamente y las más frecuentes entre las reacciones de cicloadición de diazoalcanos a olefinas.

Una vez establecido que esta reacción es *dipolo-HO-controlada*, debemos estudiar los coeficientes de los orbitales implicados. Puede observarse inmediatamente a partir de la fig. 3 que la orientación preferente será aquella en la que el extremo carbonado del dipolo se una al carbono  $\beta$  de la olefina Z-sustituída.

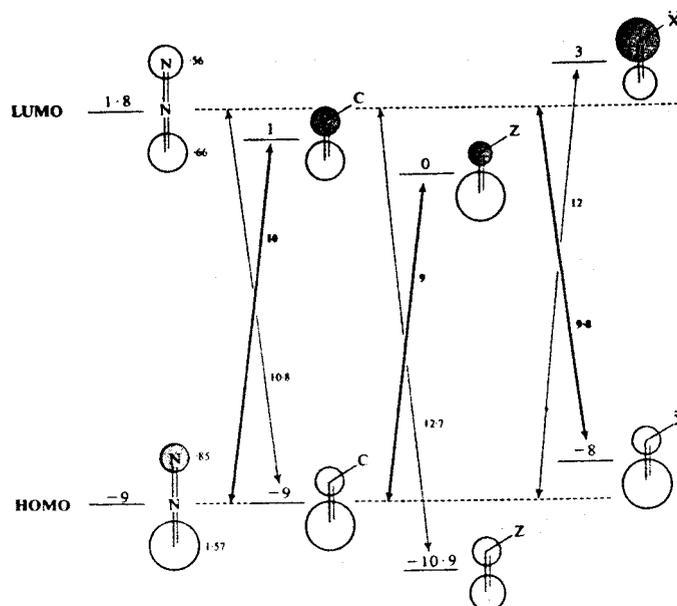
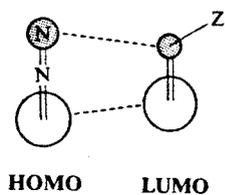


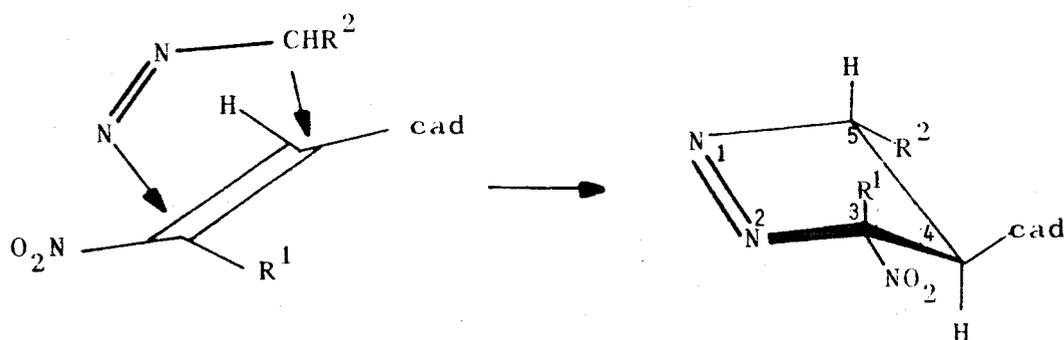
Fig. 3. Orbitales frontera del diazometano y dipolarófilos



Regioselectividad de la reacción del diazometano con olefinas deficientes en electrones.

En todos los casos estudiados en esta Tesis los dipolarófilos son olefinas Z-sustituídas que deben reaccionar con diazoalcanos mediante una reacción *dipolo-HO-controlada*, observándose una gran regioselectividad que concuerda con las previsiones realizadas anteriormente. 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 tanto del HOMO como del LUMO del dipolo. Por lo que la reacción con olefinas Z-sustituídas se hará más lenta y difícil. Como puede observarse en la fig. 3, solamente la reacción con olefinas ricas en electrones que son *dipolo-LU-controladas* se harán más rápidas. Este efecto de aceleración de la velocidad se ha observado en la reacción de diazocetonas con enaminas<sup>85</sup>. El efecto de los sustituyentes Z sobre el carbono de los diazoalcanos explica la menor reactividad que se observa, en nuestro caso, entre las olefinas estudiadas y el diazoacetato de etilo.

**III.3.6. Estereoselectividad en las cicloadiciones 1,3-dipolares estudiadas.** La reacción de cicloadición de diazoetano a la nitroolefina **26**, a 0°C, en dioxano conduce a la 1-pirazolina **94** con rendimiento cuantitativo, como se ha descrito en el apartado III.3.2.1.B (pág. 69). Como la reacción es una adición concertada *syn*, el compuesto **94** podría ser una mezcla de cuatro estereoisómeros. Sin embargo, como ya se ha comentado, las espectroscopías de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN indicaron que el sólido obtenido era un compuesto puro. El ataque del dipolo por la cara menos impedida (*re-re*, apartado III.1.2.1, pág. 17) de la nitroolefina **26** (Esquema 37), controla la estereoquímica de C-3 y C-4 produciendo el diastereómero (3S, 4R). Por otra parte, el valor observado



**15a,**  $R^1 = \text{H}$  Cad. = D-galacto  
**26,**  $R^1 = \text{Me}$  Cad. = D-galacto  
**38a,**  $R^1 = \text{Br}$  Cad. = D-galacto

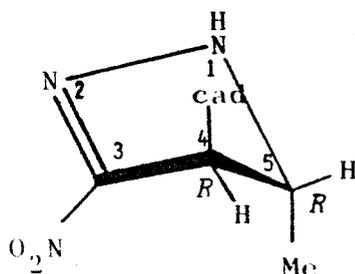
**86,**  $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}$   
**87,**  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$   
**88,**  $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{H}$   
**93',**  $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$   
**94,**  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Me}$   
**95,**  $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Me}$

Esquema 37

para  $J_{4,5}$  (7.9 Hz) indica una disposición *anti* para estos protones de acuerdo con la configuración (5R) en la conformación  $E_4$  del heterociclo. La estereoquímica de este centro puede ser debida a que el estado de transición conducente a la configuración (5R) debe ser más estable que el que conduce al de configuración invertida (5S), en el que los tres grupos voluminosos estarían en *cis*. Esta estereoquímica (3S, 4R, 5R) ha sido recientemente confirmada mediante el espectro de difracción de rayos X (Fig. 4)<sup>86</sup>.

El producto 95, obtenido a partir de la nitroolefina 38a también consistió en un sólo estereoisómero, al que, por las mismas consideraciones expuestas en el caso anterior asignamos la configuración (3R, 4R, 5R). En este caso el valor de  $J_{4,5}$  es de 7.5 Hz.

En la reacción de la nitroolefina 15a (R= H) no se obtiene la pirazolina 93, sino que el producto aislado presentó la estructura de 2-pirazolina (93') demostrándose mediante RMN que era un único estereoisómero. Admitiendo, de acuerdo con el esquema general de este tipo de reacciones<sup>87</sup> que la 1-pirazolina 93 es el producto formado primeramente, que por tautomería del protón ácido H-3 conduce al tautómero más estable 93', la estereoquímica de C-4 y C-5 debe seguir siendo (4R, 5R). La constante de acoplamiento ( $J_{4,5} = 4.0$  Hz) indica una disposición *gauche*, de acuerdo con la conformación  $E_5$ .



93'

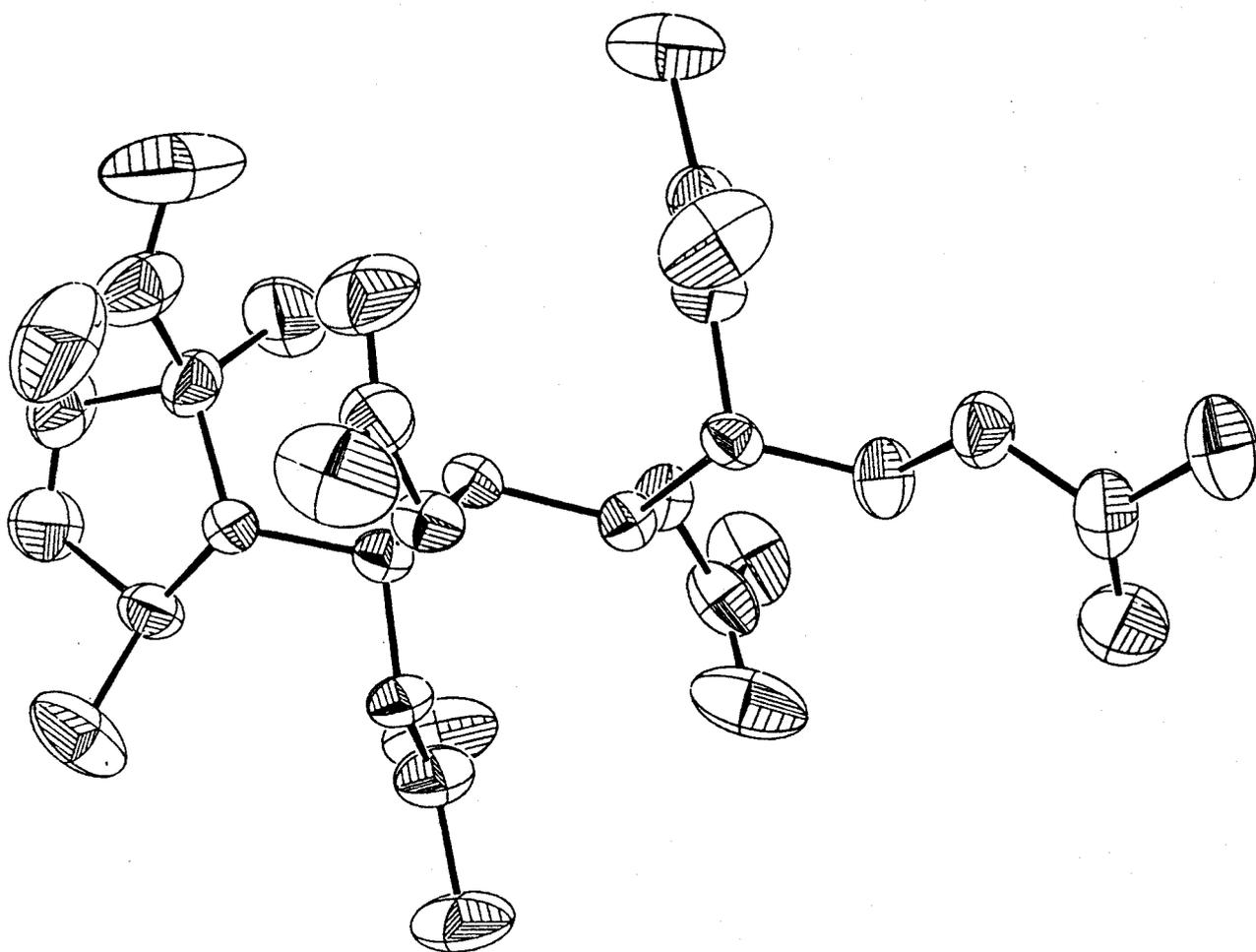
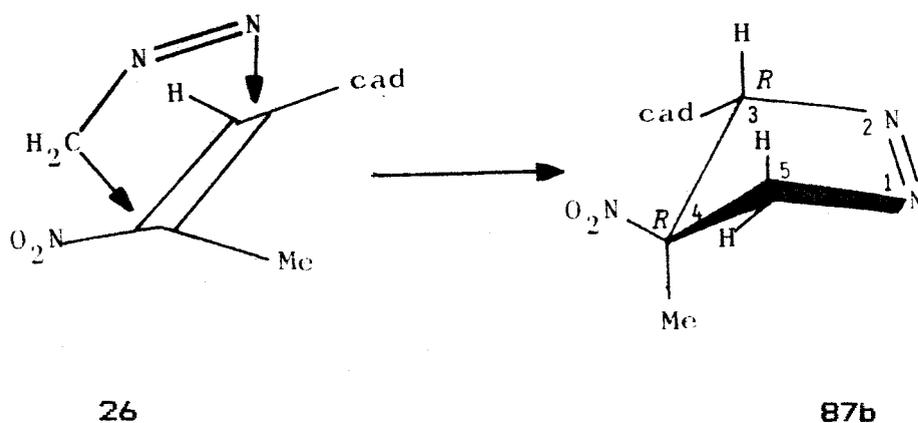


Figura 4

En la adición de diazometano ( $R^2 = H$ , Esquema 37) a la nitroolefina **26** se obtuvo como producto principal (90%) el compuesto **87** como un sólo estereoisómero. Si la adición se produce por la cara (*re-re*) de la nitroolefina, como se indica en el esquema, la estereoquímica del producto debe ser (3*S*, 4*R*). Análogamente, el producto **86** obtenido a partir de **15a** debe poseer la configuración (3*S*, 4*R*), mientras que el producto **88**, obtenido a partir de la bromonitroolefina **38a** debe presentar la configuración (3*R*, 4*R*).

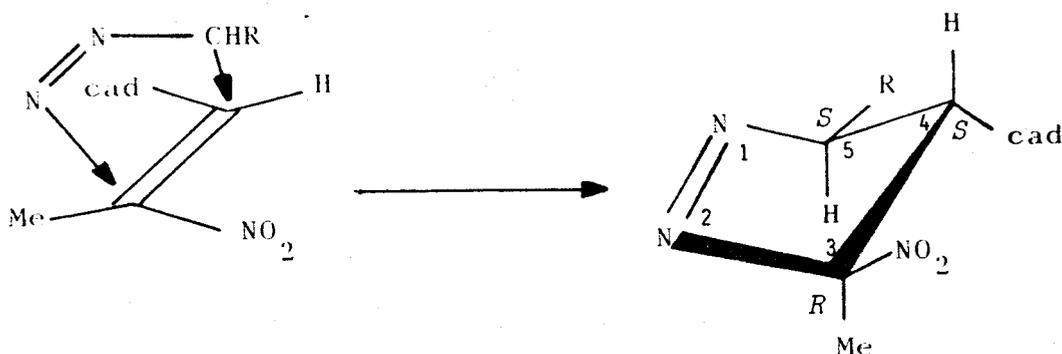
En la reacción de la nitroolefina **26** con diazometano se obtuvo como producto secundario (10%) el regioisómero **87b**, como un sólo estereoisómero. Por las razones apuntadas anteriormente, y de acuerdo con el Esquema 38 le asignamos la configuración (3*R*, 4*R*).



Cad. = D-galacto

Esquema 38

La adición de diazoalcanos a la nitroolefina **35** ha de producirse de acuerdo con el Esquema 39, por la cara *si-si* que es ahora la menos impedida (Apartado III.1.2.2, pág. 21). La adición de diazoetano (R = Me) conduce a un único producto (**103**) que debe poseer la configuración (3R, 4S) en los carbonos procedentes de la nitroolefina. Por analogía a lo observado en el caso del compuesto **94**, la configuración en C-5 debe ser (S), que corresponde al estado de transición más estable. La constante de acoplamiento  $J_{4,5}$  (7.8 Hz) parece confirmar esta configuración (3R, 4S, 5S) en la conformación  ${}^4E$ .



**35**

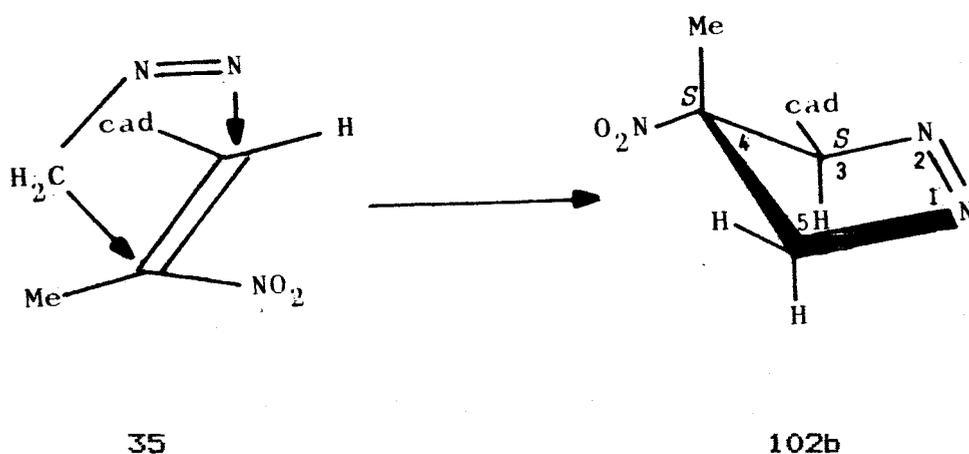
**102** R<sup>1</sup> = H

**103** R<sup>1</sup> = Me

Cad. = D-mano

Esquema 39

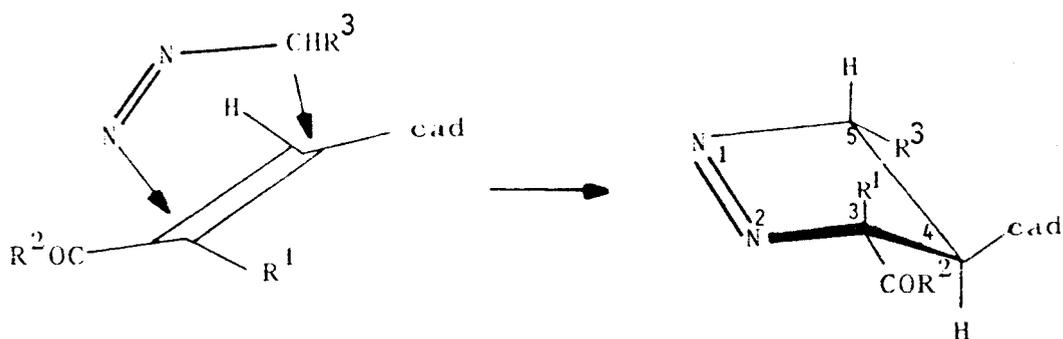
Como en el caso de la nitroolefina de configuración D-galacto (26), la reacción de 35 con diazometano conduce preferentemente (86%) a la 1-pirazolina 102, de configuración (3R, 4S), acompañada del regioisómero 102b (Esquema 40), que debe obtenerse también por ataque a la cara *si-si* de 35, por lo que debe poseer la configuración (3S, 4S).



Cad. = D-mano

Esquema 40

El comportamiento de la olefina **68** con diazoalcanos (Esquema 41) es totalmente análogo al de la metilnitroolefina **26**. La reacción con diazoetano condujo a un único producto que se identificó con la 1-pirazolina **134** con un rendimiento del 97% (Apartado III.3.4, pág. 96). Como en el caso de la metilnitroolefina **26**, la adición debe ocurrir por la cara menos impedida, *re-re*, lo que controla la estereoquímica de C-3 y C-4 conduciendo al diastereómero (3*R*, 4*R*). La configuración *R* a C-5 se asigna sobre la base de la constante de acoplamiento  $J_{4,5}$  (8.6 Hz), indicativa de una disposición *anti* para estos protones, lo que confirma la configuración *trans* para los centros 4 y 5 y la conformación  $E_4$  para el compuesto **134**. La adición de diazometano a **68** condujo asimismo a un sólo compuesto con un rendimiento del 98%, que se identificó con la 1-pirazolina **129** (Apartado III.3.4, pág. 93). Por las razones señaladas anteriormente,



**66**,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = OMe$ .

**67**,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = Me$ .

**68**,  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = OEt$ .

**127**,  $R^1 = R^3 = H$ ,  $R^2 = OMe$ .

**128**,  $R^1 = R^3 = H$ ,  $R^2 = Me$ .

**129**,  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = OEt$ ,  $R^3 = H$ .

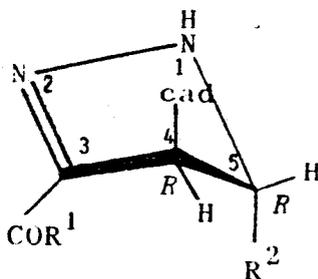
**134**,  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = OEt$ ,  $R^3 = Me$ .

Cad. = D-galacto

Esquema 41

la configuración en C-3 y C-4 debe ser (3R, 4R). Las constantes de acoplamiento  $J_{4,5a}$  y  $J_{4,5b}$  (9.5 y 8.3 Hz) corresponden a ángulos diedros  $\phi_{4,5a}$  y  $\phi_{4,5b}$  de  $-7.5^\circ$  y  $-147^\circ$ , deducidas mediante la ecuación de Altona<sup>88</sup>, que corresponden a una conformación  $E_4$  aplanada.

En las reacciones de las olefinas 66 y 67 con diazoetano se obtuvieron exclusivamente las 2-pirazolinas 132' y 133' con rendimientos del 82 y 100%, respectivamente (Apartado III.3.4, pág. 96). Este resultado es análogo al obtenido en la reacción con diazoetano a partir de la nitroolefina 15a, en la que se obtenía exclusivamente el producto 93', comentado anteriormente en este mismo apartado. Como en el caso de 93', admitiendo que las 1-pirazolinas 132 y 133 son los productos iniciales de la reacción que por tautomería del protón ácido H-3 conducen a los tautómeros más estables 132' y 133', éstos deben seguir exhibiendo la configuración (4R, 5R). El valor observado para las constantes de acoplamiento  $J_{4,5}$  de ambos compuestos (2.7 y 3.2 Hz) indica

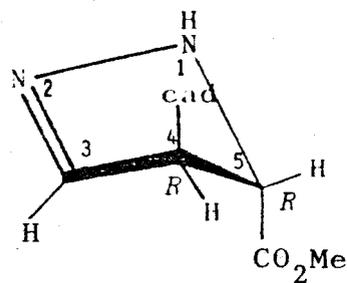


- 127'  $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{H}$   
 128'  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$   
 132'  $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{Me}$   
 133'  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Me}$   
 138  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{CO}_2\text{Et}$

Cad. = D-galacto

una disposición *gauche* para estos protones de acuerdo con la conformación  $E_s$ . La reacción de **67** con diazoacetato de etilo condujo asimismo a la 2-pirazolina **138**, a la que, por las mismas consideraciones anteriores le asignamos la configuración (4*R*, 5*R*), y la conformación  $E_s$ .

En la reacción de la olefina **67** con diazometano se han observado los dos tautómeros **128** y **128'**. El primero de ellos debe presentar la configuración (3*R*, 4*R*), análogamente a **134** y por las razones comentadas. Por tautomería del protón H-3 se origina el tautómero **128'**, que debe seguir presentando la configuración (4*R*). A partir de la olefina **66**, además de los tautómeros **127** y **127'**, que deben presentar configuraciones (3*R*, 4*R*) y (4*R*), respectivamente, se ha observado el tautómero **127''**. Si este compuesto se obtiene directamente a partir de **127**, la configuración de los dos centros quirales debe ser idéntica a la de aquel, es decir (4*R*, 5*R*). Del valor de la constante de acoplamiento  $J_{4,5}$  (4.8 Hz) se deduce que la conformación preferente en disolución debe ser próxima a la  $^5E$ . Sin embargo, en esta discusión hemos asumido que la configuración de los centros quirales sigue siendo controlada por la estereoquímica de la adición, mientras que al tratarse de un equilibrio tautomérico, este equilibrio puede estar gobernado termodinámicamente y la configuración de los centros quirales podría ser distinta ya que los productos obtenidos serían aquellos de mayor estabilidad.



127''

III.4. Espectros tabulados de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN.

TABLA B  
 $^1\text{H}$ -R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m., 80 MHz) PARA 18, 19, 22\*, 23, 27, 28, 31 y 32.

Comp.	Disolv.	Proton									
		1	2	3	4	5	6	7	8	8'	OAc
18	DMSO	1.47 d	4.84 dq	4.28 dd			3.30-3.80 m				
19	DMSO	1.37 d	4.84 dq				3.30-3.80 m				
22	Cloroformo	1.54 d	4.47 dq	5.53 dd	5.46 dd	5.24 dd	5.19 dd	5.11 m	4.26 dd	3.80 dd	2.14 s 3H 2.10 s 3H 2.08 s 3H 2.06 s 6H 2.02 s 3H
23	Cloroformo	1.57 d	4.81 dq			5.10-5.53 m			4.27 dd	3.80 dd	2.12 s 3H 2.08 s 12H 2.04 s 3H
27	DMSO	1.50 d	4.76 m	4.12 dd			3.20-3.80 m				
28	DMSO	1.41 d	4.85 m				3.20-3.80 m				
31	Cloroformo	1.48 d	4.63 dq	5.50 dd		5.21-5.56 m		4.99 m	4.24 dd	3.99 dd	2.13 s 3H 2.11 s 3H 2.09 s 6H 2.06 s 3H 2.03 s 3H
32	Cloroformo	1.63 d	4.62 dq			5.21-5.56 m		(4.99 m)	(4.24 dd)	(3.99 dd)	2.13 s 3H 2.11 s 3H 2.09 s 6H 2.06 s 3H 2.03 s 3H

\* Registrado a 200 MHz. Los valores entre paréntesis corresponden a señales que no se han podido observar directamente.

TABLA 9

<sup>1</sup>H-R.M.N. CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (Hz, 80 MHz) PARA 18, 19, 22\*, 23, 27, 28, 31 y 32.

Comp.	Disolv.	J <sub>M,M'</sub>								
		1,2	2,3	3,4	4,5	5,6	6,7	7,8	7,8'	8,8'
18	DMSO	6.6	2.9	9.7						
19	DMSO	6.8	9.3							
22	Cloroformo	6.8	3.1	10.0	2.2	7.0	7.0	5.2	7.1	-11.6
23	Cloroformo	6.9	5.2					5.2	7.1	-11.6
27	DMSO	6.7	6.3	1.9						
28	DMSO	7.7								
31	Cloroformo	6.9	6.0	1.6				3.0	5.0	-12.5
32	Cloroformo	6.7						(3.0)	(5.0)	-12.5

\* Registrado a 200 MHz. Los valores entre paréntesis corresponden a señales que no se han podido observar directamente.

TABLA 10

<sup>13</sup>C-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m. 20 MHz) PARA 18, 19, 22, 23, 27, 28, 31 y 32.

Comp.	Disolv.	C-1	C-2	C-3	C-4*	C-5*	C-6*	C-7*	C-8	Me-COO-	Me-COO-
18	DMSO	15.5	84.0	72.4	70.3	69.5	69.1	68.6	63.3		
19	DMSO	10.0	84.5	71.6	70.3	69.8	69.5	68.4	63.3		
22	Cloroformo	12.8	81.8	69.5	68.3	67.7	67.7	66.5	62.0	170.2 170.0 169.7 168.9	20.5 20.3
23	Cloroformo	15.2	81.0	70.4	67.8	67.8	67.2	66.6	62.2	170.2 170.0 169.7 168.9	20.4
27	DMSO	15.4	88.2	72.2	70.3	70.3	69.9	69.4	64.4		
28	DMSO	16.6	86.2	73.1	70.3	70.3	69.9	69.4	64.4		
31	Cloroformo	14.7	81.2	69.7	68.4	68.1	67.5	67.1	61.8	170.2 169.8 169.6	20.6 20.4 20.2
32	Cloroformo	16.0	83.0	70.4	68.7	67.7	67.5	67.1	61.8	170.2 169.8 169.6	20.6 20.4 20.2

Las señales de los carbonos marcados con asterisco pueden intercambiarse.

TABLA 11  
<sup>1</sup>H-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m., 80 MHz) PARA 15a, 15b, 26, 35, 38a y 38b.

Comp.	Disolv.	Proton										OAc	
		1	2	3	4	5	6	7	7'	8	8'		
15a	Cloroformo	6.95 dd	7.01 dd	5.71 m		5.30-5.45 m		4.28 dd	3.85 dd				2.17 s 3H 2.12 s 3H 2.08 s 3H 2.06 s 3H 2.03 s 3H
15b	Acetona	7.36 dd	7.08 dd			4.96-5.62 m		4.21 dd	4.01 dd				2.04 s 6H 2.02 s 3H 1.94 s 3H 1.93 s 3H
26	Cloroformo	2.30 d		6.73 m	5.57 dd		5.20-5.54 m			4.28 dd	3.85 dd		2.12 s 3H 2.10 s 6H 2.06 s 3H 2.02 s 3H
35	Cloroformo	2.27 d		6.87 m			5.36-5.94 m			4.25 dd	4.06 dd		2.04 s 3H 2.02 s 3H 2.01 s 3H 2.01 s 6H
38a	Cloroformo		7.33 d	5.60 dd			5.20-5.47 m	4.30 dd	3.86 dd				2.14 s 6H 2.09 s 3H 2.07 s 3H 2.03 s 3H
38b	Cloroformo		7.44 d				5.00-5.70 m	4.25 dd	4.07 dd				2.12 s 3H 2.09 s 3H 2.07 s 3H 2.06 s 3H 2.06 s 3H

\* Registrados a 200 MHz.

TABLA 12

<sup>1</sup>H-R.M.N. CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (Hz, 80 MHz) PARA 15a\*, 15b\*, 26, 35, 38a y 38b.

Comp.	Disolv.	J <sub>H,H</sub>	1,3	2,3	3,4	4,5	5,6	6,7	6,7'	7,7'	7,8	7,8'	8,8'
15a	Cloroformo	13.3	1.6	4.0	1.7	7.7	2.3	5.0	7.5	-11.6			
15b	Acetona	13.3		5.0			8.3	3.0	4.9	-12.3			
26	Cloroformo		1.1		8.9	2.8					5.2	7.1	-11.5
35	Cloroformo		1.1		7.4						2.5	4.4	-12.5
38a	Cloroformo			7.9	2.0			5.0	7.0	-11.6			
38b	Cloroformo			6.7				3.0	4.4	-11.6			

\* Registrados a 200 MHz.

TABLA 13

<sup>13</sup>C-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m.)<sup>a</sup> PARA 15a, 15b, 26, 35, 38a y 38b.

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	Me-COO-	Me-COO-
15a	125.5	131.5	68.8*	67.8*	67.8*	67.2*	62.0		170.3 170.2 169.5	20.5
15b	134.1	142.4	69.5*	68.1*	67.5*	67.1*	61.7		170.2 169.5	20.5 20.4
26	13.2	151.1	127.3	69.0*	68.0*	67.8*	67.4*	61.9	170.2 169.9 169.7 169.4	20.4 20.3
35	13.0	152.2	127.2	69.3*	68.0*	67.4*	67.0*	61.6	169.4 169.3	20.3 20.2
38a	132.8	133.7	69.8*	68.4*	67.9*	67.9*	62.0		170.3 170.1 169.6 169.4	20.5
38b	134.4	133.0	69.4*	69.0*	68.0*	67.3*	61.8		170.2 169.6 169.5 169.4 169.0	20.5 20.3

<sup>a</sup> Registrados a 20 MHz para disoluciones en cloroformo. Las señales de los carbonos marcados con asterisco pueden intercambiarse.

TABLA 14

<sup>1</sup>H-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m., 80 MHz) \* PARA 36a, 37a, 36b<sup>o</sup>, 37b<sup>o</sup>.

Comp.	Proton								
	1	2	3	4	5	6	7	7'	OAc
36a	6.38 d	4.89 dd		5.20-5.70 m			4.30 dd	3.83 dd	2.14 s 6H 2.09 s 3H 2.07 s 3H 2.03 s 3H
37a	6.05 d			5.20-5.70 m			(4.30 dd)	(3.83 dd)	2.17 s 3H 2.14 s 3H 2.13 s 3H 2.11 s 3H 2.02 s 3H
36b	6.05 d	4.91 dd	5.54 dd	5.66 dd	5.46 dd	5.02 m	4.24 dd	4.11 dd	2.16 s 3H 2.11 s 6H 2.10 s 3H 2.06 s 3H
37b	5.83 d			5.02-5.66 m			(4.24 dd)	(4.11 dd)	2.21 s 3H 2.17 s 3H 2.11 s 3H 2.10 s 3H 2.08 s 3H

\*Registrados para disoluciones en cloroformo. \* A 200 MHz. Los valores entre paréntesis corresponden a señales que no se han podido observar directamente.

TABLA 15

<sup>1</sup>H-R.M.N. CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (Hz, 80 MHz) \* PARA 36a, 37a, 36b<sup>o</sup>, 37b<sup>o</sup>.

Comp.	J <sub>H,H</sub>							
	1,2	2,3	3,4	4,5	5,6	6,7	6,7'	7,7'
36a	9.3	5.9				5.0	7.8	-11.7
37a	10.3					(5.0)	(7.8)	(-11.7)
36b	7.8	4.8	7.5	1.9	9.0	4.4	2.9	-13.0
37b	11.1					(4.4)	(2.9)	(-13.0)

\*Registrados para disoluciones en cloroformo. \* A 200 MHz. Los valores entre paréntesis corresponden a señales que no se han podido observar directamente.

TABLA 16  
<sup>13</sup>C-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m. 20 MHz)\* PARA 36a, 37a, 36b<sup>o</sup>, 37b<sup>o</sup>.

Comp.	C-1	C-2	C-3†	C-4†	C-5†	C-6†	C-7	Me-COO-	Me-COO-
36a	77.0	46.6	68.3	67.7	67.6	67.4	61.9	170.1 169.9 169.4 169.2	20.4 20.3
37a	75.9	50.3	69.6	67.9	67.7	(67.6)	(61.9)	(170.1) (169.9) (169.4) (169.2)	(20.4) (20.3)
36b	79.1	48.6	69.8	69.4	68.3	67.6	61.6	170.3 169.6 169.0 168.7	20.6 20.4
37b	78.3	49.7	69.8	69.4	68.9	(67.1)	(61.6)	(170.3) (169.6) (169.0) (168.7)	(20.6) (20.4)

\*Registrados para disoluciones en cloroformo. † A 50 MHz. Los valores entre paréntesis corresponden a señales que no se han podido observar directamente.

**Apartado III.4.**

**PARTE TEORICA**

TABLA 17  
<sup>1</sup>H-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m., 80 MHz)\* PARA 64, 65, 66, 67 y 68.

Comp.	Proton 1	2	3	4	5	6	7	8	8'	9	9'	OAc	Me	Et
64		5.95 dd	6.86 dd		5.00-5.63 m			4.28 dd	4.06 dd			2.13 s 3H 2.09 s 6H 2.05 s 6H	3.75 s	
65	2.27 s		6.17 dd	6.70 dd		4.97-5.65 m				4.28 dd	4.06 dd	2.13 s 3H 2.10 s 3H 2.08 s 3H 2.06 s 6H		
66		5.89 dd	6.73 dd	5.58 m		5.22-5.51 m		4.28 dd	3.84 dd			2.14 s 3H 2.11 s 3H 2.08 s 3H 2.03 s 3H 2.02 s 3H	3.73 s	
67	2.22 s		6.05 dd	6.57 dd		5.20-5.70 m				4.28 dd	3.85 dd	2.14 s 3H 2.11 s 9H 2.08 s 3H 2.02 s 3H 2.01 s 3H		
68			6.38 m	5.67 m		5.20-5.52 m		4.26 dd	3.85 dd			2.11 s 3H 2.07 s 9H 2.02 s 3H	1.97 d	4.18 c 1.27 t

\* Registrados para disoluciones en cloroformo.

TABLA 18  
<sup>1</sup>H-R.M.N. CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (Hz, 80 MHz) PARA 64, 65, 66, 67 y 68.

Comp.	J <sub>H,H</sub> 2,3	2,4	Me,3	3,4	3,5	4,5	5,6	7,8	7,8'	8,8'	8,9	8,9'	9,9'	Et
64	15.7	1.5		5.0				3.4	5.2	-12.4				
65				16.0	1.3	4.6					3.3	5.2	-12.4	
66	15.6	1.7		4.5		1.8		5.1	7.4	-11.6				
67				16.1	1.6	4.1	1.7				4.9	7.6	-11.5	
68			1.5	8.6				5.0	7.2	-11.6				7.1

\* Registrados para disoluciones en cloroformo.

TABLA 19  
<sup>13</sup>C-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m., 20 MHz)\* PARA 64, 65, 66, 67 y 68.

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	Me-COO	Me-COO	Me	Et
64	165.6	123.7	140.1	70.2*	69.8*	68.8*	68.3*	61.6		170.1 169.5 169.4 169.3 169.0	20.5 20.4	51.6	
65	27.4	196.8	132.3	138.2	70.5*	70.0*	68.8*	68.5*	61.5	169.4 169.1	20.4 20.3		
66	165.5	123.2	141.0	69.6*	68.7*	67.9*	67.9*	62.0		170.2 169.9 169.5 169.3	20.5 20.4	51.6	
67	26.6	196.8	131.6	139.8	69.4*	68.8*	67.8*	67.8*	62.0	169.5 169.4	20.3		
68	166.9	133.0	132.9	69.3*	68.2*	68.0*	67.9*	62.1		170.2 170.0 169.8 169.5 169.3	20.6 20.4	13.1	60.9 14.1

\* Registrados para disoluciones en cloroformo. Las señales de los carbonos marcados con asterisco pueden intercambiarse.

TABLA 20

<sup>1</sup>H-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m., 80 MHz) \* PARA 86<sup>b</sup>, 87, 87', 88, 93', 94 y 95.

Comp.	Cadena							Heterociclo					
	1'	2'	3'	4'	5'	5"	OAc	3	4	5a	5b	Me	NH
86		5.10-5.30 m			4.29 dd	3.80 dd	2.16 s 3H 2.10 s 3H 2.09 s 6H 2.02 s 3H	6.56 m	2.73 m	5.08 dd	4.55 dd		
87		5.04-5.35 m			4.31 dd	3.78 dd	2.13 s 3H 2.12 s 3H 2.08 s 6H 2.02 s 3H		2.93 m	4.86 dd	4.63 dd	1.86 s	
87b		(5.04-5.35 m)			(4.31 dd)	(3.78 dd)	2.15 s 6H 2.11 s 3H 2.07 s 3H 2.06 s 3H					1.55 s	
88	5.51 dd	5.09-5.42 m			4.29 dd	3.82 dd	2.00 s 3H 2.09 s 9H 2.12 s 3H		3.23 dd	5.00 dd	4.44 dd		
93'		5.14-5.44 m			4.29 dd	3.81 dd	2.15 s 3H 2.09 s 3H 2.07 s 3H 2.05 s 3H 2.01 s 3H		3.47 dd	4.29 m		1.21 d	7.15 s
94	5.22 dd	5.00-5.09 m			4.21 dd	3.73 dd	2.07 s 3H 2.05 s 3H 2.02 s 3H 2.00 s 3H 1.94 s 3H		2.46 dd	4.43 dq		1.77 s 1.55 d	
95	5.57 dd	5.07-5.22 m			4.28 dd	3.81 dd	2.17 s 3H 2.13 s 3H 2.10 s 3H 2.08 s 3H 2.01 s 3H		2.70 dd	4.58 dq		1.65 d	

\*Registrados para disoluciones en cloroformo. <sup>b</sup> A 200 MHz. Los valores entre paréntesis corresponden a señales que no se han podido observar directamente.

TABLA 21  
<sup>1</sup>H-R.M.N. CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (Hz. 30 MHz) PARA 86<sup>o</sup>, 87, 87', 88, 93', 94 y 95.

Comp.	J <sub>H,H</sub> Cadena				Heterociclo							
	1',2'	4',5'	4',5"	5',5'	3,4	3,5a	3,5b	4,5a	4,5b	4,1'	Me,5	5a,5b
86		4.8	7.1	-11.8	7.1	3.0	3.0	9.1	7.5			-18.2
87		4.8	7.3	-11.7				8.7	7.0			-18.3
87b		(4.8)	(7.3)	(-11.7)								
88	1.2	5.2	7.4	-11.8				7.9	7.8	8.6		-18.3
93'		4.9	7.2	-11.6				4.0		8.4	6.5	
94	1.6	4.8	7.2	-11.7				7.9		9.8	7.1	
95		5.1	7.0	-11.4				7.5		10.0	7.2	

Registrados para disoluciones en cloroformo. A 200 MHz. Los valores entre paréntesis corresponden a señales que no se han podido observar directamente.

TABLA 22

<sup>13</sup>C-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m. 20 MHz)\* PARA 86, 87, 87', 88, 93', 94 y 95.

Comp.	Cadena						Heterociclo				
	C-1'*	C-2'*	C-3'*	C-4'*	C-5'	Me-COO	Me-COO	C-3	C-4	C-5	Me
86	69.3	69.2	67.8	67.1	62.1	170.7 170.2 169.5	20.4	117.6	40.0	80.9	
87	69.7	68.5	67.9	66.9	62.1	170.1 169.9 169.6 169.5	20.4 20.1	122.8	41.8	78.7	16.7
87b	69.7	68.0	67.7	66.9	62.2	170.1 169.9 169.6 169.5	20.4 20.1	44.5	121.2	76.5	14.6
88	70.5	68.8	68.3	68.0	62.1	170.3 170.2 169.8	20.6	120.3	43.8	79.3	
93'	68.4	68.0	68.0	67.9	62.2	170.3 170.2 170.1 170.0 169.7	20.7 20.5 20.3	151.3	49.1	64.5	21.2
94	68.7	68.3	67.8	67.8	61.9	170.2 170.0 169.5	20.5 20.2	123.7	47.7	88.1	18.5 16.7
95	71.2	68.6	68.0	67.8	61.9	170.2 169.9 169.7 169.5	20.5 20.2	120.2	49.4	88.3	17.7

\* Registrados para disoluciones en cloroformo. Las señales de los carbonos marcados con asterisco pueden intercambiarse.

TABLA 23  
<sup>1</sup>H-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m., 80 MHz)\* PARA 89, 90, 90', 91, 92, 96<sup>b</sup>, 97 y 98.

Comp.	Cadena							Heterociclo		
	1'	2'	3'	4'	5'	5"	OAc	H	Me	NH
89	5.99 d		5.36 m		4.24 dd	3.85 dd	2.10 s 6H 2.05 s 6H 2.01 s 3H	7.1 s		
90	5.95 dd		5.20-5.50 m		4.25 dd	3.85 dd	2.06 s 3H 2.05 s 6H 2.01 s 6H	7.51 s	2.39 s	6.50 s
90b	5.88 dd		(5.20-5.50 m)		(4.25 dd)	(3.85 dd)	2.11 s 3H 2.10 s 3H 2.05 s 3H 2.01 s 3H 1.96 s 3H	8.06 s	2.61 s	(6.50 s)
91	5.98 d		5.23-5.44 m		4.29 dd	3.87 dd	2.12 s 3H 2.09 s 3H 2.05 s 3H 2.02 s 3H 1.99 s 3H	7.49 s		
92	6.47 s		5.29-5.56 m		4.34 dd	3.89 dd	2.19 s 6H 2.03 s 6H 1.93 s 3H	7.77 s		
96	5.95 d		5.14-5.47 m		4.26 dd	3.83 dd	2.07 s 3H 2.04 s 3H 2.02 s 3H 2.01 s 3H 2.00 s 3H		2.45 s	10.0 s
97	5.67 d		4.94-5.67 m		4.22 dd	3.80 dd	2.05 s 6H 2.04 s 3H 1.97 s 3H 1.85 s 3H		2.21 s	
98	6.51 d		5.20-5.55 m		4.31 dd	3.86 dd	2.13 s 3H 2.07 s 3H 2.03 s 6H 1.95 s 3H		2.41 s	

\*Registrados para disoluciones en cloroformo. <sup>b</sup> A 200 MHz. Los valores entre paréntesis corresponden a señales que no se han podido observar directamente.

TABLA 24

<sup>1</sup>H-R.M.N. CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (Hz, 80 MHz)\* PARA 89, 90, 90', 91, 92, 96<sup>b</sup>, 97 y 98.

Comp.	J <sub>M,N</sub> Cadena				Heterociclo
	1',2'	4',5'	4',5"	5',5"	3(5),1'
89		4.8	7.0	-11.6	
90	2.4	5.0	7.1	-11.6	1.2
90b	2.6	(5.0)	(7.1)	(-11.6)	0.7
91	1.5	4.9	7.3	-11.5	
92	0.7	4.9	7.8	-11.9	
96	3.7	4.9	7.1	-11.7	
97	2.7	4.6	7.0	-11.6	
98	1.4	4.8	7.9	-11.9	

\*Registrados para disoluciones en cloroformo. <sup>b</sup> A 200 MHz. Los valores entre paréntesis corresponden a señales que no se han podido observar directamente.

TABLA 25

<sup>13</sup>C-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m. 20 MHz)\* PARA 89, 90, 91, 92, 96<sup>b</sup>, 97<sup>b</sup> y 98.

Comp.	Cadena							Heterociclo			
	C-1'†	C-2'†	C-3'†	C-4'†	C-5'	Me-COO	Me-COO	C-3(5)	C-4	C-5(3)	Me
89	70.2	68.7	68.1	66.0	62.0	170.3 170.0 169.6 169.2	20.7 20.5 20.3	134.5	113.8	134.5	
90	70.0	68.6	68.0	65.7	62.0	170.2 170.0 169.6 169.1	20.4 20.3	141.2	114.4	134.2	10.3
91	69.6	68.4	68.1	65.8	62.1	170.3 170.1 169.7 169.5 169.1	20.4	144.9	116.5	129.9	
92	68.5	68.0	68.0	65.4	62.1	170.3 170.1 169.8 169.5 169.4	20.4 20.2	152.2	115.3	131.4	
96	69.2	68.1	67.7	65.2	61.8	170.2 169.9 169.4 169.1	20.3	143.4	113.4	143.4	10.1
97	70.1	68.6	68.0	65.9	62.0	170.3 170.0 169.6 169.2	20.6 20.5 20.3	144.7	124.2	130.9	11.0
98	69.9	68.0	67.4	65.5	62.2	170.4 170.2 169.9 169.8	20.6 20.5 20.4	151.0	114.2	134.6	10.4

\*Registrados para disoluciones en cloroformo. <sup>b</sup> A 50 MHz. Las señales de los carbonos marcados con asterisco pueden intercambiarse.

TABLA 26

<sup>1</sup>H-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m., 200 MHz)\* PARA 99, 100<sup>b</sup> y 101.

Comp.	Cadena							Heterociclo			
	1'	2'	3'	4'	5'	5"	OAc	H	Me	NH	Et
99	6.53 d	5.69 dd	5.22dd	5.34 m	4.31 dd	3.90 dd	2.15 s 3H 2.04 s 3H 2.03 s 6H 1.89 s 3H	7.71 s			4.12 q 1.53 t
100	6.58 d		5.53-5.61 m	5.32 m	4.30 dd	3.86 dd	2.11 s 6H 2.02 s 6H 1.90 s 3H		2.36 s	8.70 s	4.40 q 1.44 t
101	6.54 d		5.35-5.65 m		4.27 dd	3.90 dd	2.12 s 3H 2.11 s 3H 2.04 s 3H 2.03 s 3H 1.99 s 3H				4.24 q 1.46 t

\*Registrados para disoluciones en cloroformo. <sup>b</sup> A 80 MHz.

TABLA 27

<sup>1</sup>H-R.M.N. CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (p.p.m., 200 MHz)\* PARA 99, 100<sup>b</sup> y 101.

Comp.	J <sub>H,H</sub> Cadena						Heterociclo
	1',2'	2',3'	3',4'	4',5'	4',5"	5',5"	Et
99	2.2	10.1	1.9	5.1	7.6	-11.5	7.1
100	2.6		3.2	4.9	7.4	-11.5	7.2
101	2.6			5.2	7.5	-11.6	7.0

\*Registrados para disoluciones en cloroformo. <sup>b</sup> A 80 MHz.

TABLA 28  
<sup>13</sup>C-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m. 20 MHz)\* PARA 99, 100 y 101.

Comp.	Cadena					Heterociclo						
	C-1'*	C-2'*	C-3'*	C-4'*	C-5'	Me-COO	Me-COO	C-3(5)	C-4	C-5(3)	Me	CO <sub>2</sub> Et
99	69.2	68.3	68.2	66.2	62.1	170.2	20.4	136.3	120.0	133.0		160.9
						169.9	20.1					61.1
						169.6						14.1
						169.0						
100	70.3	68.5	68.2	67.1	62.3	170.4	20.6	144.8	116.6	135.8	12.3	160.5
						170.2						61.3
						169.9						14.3
						169.6						
169.0												
101	69.4	67.9	67.8	65.1	62.4	170.3	20.2	154.6	113.4	132.7		157.3
						170.0	20.0					61.8
						169.9						13.7
						169.8						
169.5												

\*Registrados para disoluciones en cloroformo. Las señales de los carbonos marcados con asterisco pueden intercambiarse.

TABLA 29  
<sup>1</sup>H-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m. 80 MHz) \* PARA 102, 102' y 103.

Comp.	Cadena							Heterociclo			
	1'	2'	3'	4'	5'	5"	OAc	4	5a	5b	Me
102		5.03-5.40 m			4.26 dd	4.04 dd	2.12 s 3H 2.08 s 3H 2.05 s 6H 2.02 s 3H	3.06 m	4.96 dd	4.57 dd	1.83 s
102b		(5.03-5.40 m)			(4.26 dd)	(4.04 dd)	(2.12 s 3H) (2.08 s 3H) (2.05 s 6H) (2.02 s 3H)				1.66 s
103	5.57 dd		5.07-5.22 m		4.28 dd	3.81 dd	2.10 s 6H 2.06 s 9H	2.87 t	4.48 dq		1.84 s 1.66 d

\* Registrados para disoluciones en cloroformo. Los valores entre paréntesis corresponden a señales que no se han podido observar directamente.

TABLA 30  
<sup>1</sup>H-R.M.N. CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (Hz, 80 MHz) \* PARA 102, 102' y 103.

Comp.	J <sub>M,N</sub> Cadena			Heterociclo				
	4',5'	4',5"	5',5"	4,5a	4,5b	4,1'	Me,5	5a,5b
102	3.1	4.4	-12.8	8.7	6.9			-18.2
102b	(3.1)	(4.4)	(-12.8)					
103	3.3	4.4	-13.3	7.8		7.8	7.1	

\* Registrados para disoluciones en cloroformo. Los valores entre paréntesis corresponden a señales que no se han podido observar directamente.

TABLA 31  
<sup>13</sup>C-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m. 20 MHz)\* PARA 102, 102' y 103.

Comp.	Cadena					Heterociclo					
	C-1'*	C-2'*	C-3'*	C-4'*	C-5'	Me-COO	Me-COO	C-3	C-4	C-5	Me
102	70.1	68.7	68.4	68.1	61.3	170.2 169.6 169.3	20.4 20.3	123.2	40.2	78.7	16.5
102b	(70.1)	69.2	68.1	67.5	(61.3)	(170.2) (169.6) (169.3)	(20.4) (20.3)	42.5	122.1	75.1	14.8
103	69.6	69.1	68.1	67.1	61.1	170.2 169.8 169.5 169.3	20.3 20.0	124.1	47.1	87.5	17.9 16.6

\* Registrados para disoluciones en cloroformo. Las señales de los carbonos marcados con asterisco pueden intercambiarse. Los valores entre paréntesis corresponden a señales que no se han podido observar directamente.

TABLA 32  
<sup>1</sup>H-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m. 80 MHz)\* PARA 104, 105 y 106.

Comp.	Cadena							Heterociclo			
	1'	2'	3'	4'	5'	5"	OAc	H	Me	NH	Et
104		5.42-5.65 m			4.20 dd	3.99 dd	1.98 s 6H 1.95 s 3H 1.93 s 3H 1.83 s 3H	7.50 s	2.28 s	9.27 s	
105		4.99-5.65 m			4.27 dd	4.06 dd	2.13 s 3H 2.06 s 6H 2.01 s 3H 1.79 s 3H		2.31 s	8.35 s	
106	6.24 dd	5.87 dd	5.63 dd	5.12 m	4.26dd	4.10 dd	2.15 s 3H 2.06 s 3H 2.04 s 3H 2.02 s 3H 1.75 s 3H		2.41 s	9.70 s	4.40 q 1.41 t

\* Registrados para disoluciones en cloroformo.

TABLA 33  
<sup>1</sup>H-R.M.N. CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (Hz, 80 MHz)\* PARA 104, 105 y 106.

Comp.	J <sub>H,H</sub> Cadena						Heterociclo
	1',2'	2',3'	3',4'	4',5'	4',5"	5',5"	Et
104				3.2	5.0	-12.8	
105				3.0	4.8	-12.6	
106	10.2	2.0	9.2	3.1	4.8	-12.4	7.1

\* Registrados para disoluciones en cloroformo.

TABLA 34  
<sup>13</sup>C-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m. 20 MHz) \* PARA 104, 105 y 106.

Comp.	Cadena						Heterociclo					
	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	Me-COO	Me-COO	C-3(5)	C-4	C-5(3)	Me	CO <sub>2</sub> Et
104	70.1	68.3	67.8	64.9	61.9	170.3 169.7 169.4 169.2	20.6 20.4 20.2	142.3	113.3	135.3	10.3	
105	69.2	68.3	67.7	64.3	61.9	170.2 169.5 169.2 168.8	20.4 20.2 20.1	143.6	110.2	143.6	10.7	
106	69.5	68.4	67.8	63.7	62.2	170.4 169.5 169.3 169.1	20.6 20.5 20.0	144.8	115.8	138.1	11.1	160.7 61.0 14.2

\* Registrados para disoluciones en cloroformo. Las señales de los carbonos marcados con asterisco pueden intercambiarse.

**Apartado III.4.**

**PARTE TEORICA**

**TABLA 35**

**<sup>1</sup>H-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m. 80 MHz) PARA 127, 127<sup>a</sup>, 128<sup>b</sup>, 128<sup>b'</sup>, 129, 132', 133', 134, 137 y 138.**

Comp.	Cadena							Heterociclo						
	1'	2'	3'	4'	5'	5 <sup>a</sup>	OAc	3	4	5a	5b	NH	Me	Et
127		4.92-5.35 m			4.23 dd	3.80 dd	2.08 s 3H 2.03 s 6H 1.97 s 3H 1.95 s 3H	4.92 a 5.35 m	2.45 m	4.80 m	4.41 m		3.75 s	
127 <sup>a</sup>		4.92-5.35 m			4.23 dd	3.80 dd	2.13 s 3H 2.08 s 6H 2.03 s 3H 2.01 s 3H	6.76 d	3.41 m	4.11 d			3.80 s	
128		5.21-5.33 m			4.27 dd	3.79 dd	2.14 s 3H 2.11 s 3H 2.09 s 3H 2.04 s 3H 2.02 s 3H	5.21 a 5.33 m	3.51 m	4.66 m	4.38 m		2.35 s	
128 <sup>b'</sup>		5.21-5.33 m			4.28 dd	3.81 dd	2.12 s 3H 2.09 s 6H 2.02 s 3H 2.01 s 3H		3.80 m	4.90 d	4.90 d		2.55 s	
129	5.26 d		5.13-5.18 m		4.25 dd	3.79 dd	2.11 s 3H 2.10 s 3H 2.08 s 3H 2.06 s 3H 2.00 s 3H		2.70 q	4.70 dd	4.25 dd		1.45 s	4.24 q 1.30 t
132'		5.10-5.34 m			4.28 dd	3.90 dd	2.14 s 3H 2.08 s 6H 2.02 s 6H		3.07 dd	3.90 m		5.40 s	3.80 s 1.03 d	
133'		5.12-5.31 m			4.26 dd	3.81 dd	2.13 s 3H 2.07 s 6H 2.00 s 6H		3.14 dd	4.03 m		6.30 s	2.34 s 1.01 d	
134	5.28 dd		5.03-5.21 m		4.25 dd	3.80 dd	2.12 s 3H 2.10 s 3H 2.08 s 6H 2.00 s 3H		2.21 dd	4.25 m			1.52 d 1.44 s	4.25 q 1.30 t
137		5.04-5.51 m			4.28 dd	3.81 dd	2.11 s 3H 2.09 s 3H 2.08 s 3H 2.06 s 3H 2.01 s 3H		3.93 dd	4.53 d		7.10 s	3.83 s	4.18 q 1.26 t
138	5.49 dd	5.28 dd	5.42 dd	5.08 m	4.25 dd	3.80 dd	2.10 s 6H 2.07 s 3H 2.05 s 3H 2.01 s 3H		3.98 dd	4.53 d		7.90 s	2.37 s	4.17 q 1.26 t

\* Registrados para disoluciones en cloroformo. <sup>b</sup> A 200 MHz.

TABLA 36

<sup>1</sup>H-R.M.N. CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (Hz, 60 MHz) <sup>a</sup> 127, 127<sup>a</sup>, 128<sup>b</sup>, 128<sup>b'</sup>, 129, 132', 133', 134, 137 y 138.

Comp.	J <sub>H,H</sub> Cadena						Heterociclo								
	1',2'	2',3'	3',4'	4',5'	4',5 <sup>a</sup>	5',5 <sup>a</sup>	3,4	3,5a	3,5b	4,5a	4,5b	5a,5b	4,1'	Me,5	Et
127				4.5		-11.1	2.8	2.4	1.8	9.0	6.2	-18.1			
127 <sup>a</sup>				4.5		-11.1	1.9			4.8			8.4		
128				4.9	4.9	-12.0		2.8	2.2	9.5	6.6	-18.6			
128'				5.1	4.6	-12.0				8.5	8.5				
129					6.9	-11.4				9.5	8.3	-18.3	8.3		7.2
132'				4.5		-11.1				2.7			9.3	6.4	
133'				4.8	7.2	-11.5				3.2			9.4	6.4	
134					7.2	-11.4				8.6			10.2	7.1	7.1
137					7.9	-11.8				4.1			8.4		7.2
138	2.0	5.0	1.4	5.1	7.0	-11.4				4.6			8.1		7.2

<sup>a</sup> Registrados para disoluciones en cloroformo. <sup>b</sup> A 200 MHz.

TABLA 37

<sup>13</sup>C-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m. 20 MHz) \* 127', 127", 128, 128', 129, 132', 133', 134, 137 y 138.

Comp.	Cadena					Heterociclo								
	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	Me-COO	Me-COO	C-3	C-4	C-5	C=O	CO	Me	Et
127'		68.3-67.6			62.1	170.3 170.1 169.8 169.6	20.4	141.3	43.6	52.7	162.6		51.8	
127"		68.3-67.6			62.1	170.3 170.1 169.8 169.6	20.4	140.8	52.5	61.2	162.6		51.8	
128		70.8-67.8			62.0	170.0 a 169.5	20.5 20.4	100.0	33.8	79.8		199.6	29.2	
128'		70.8-67.8			62.0	170.5 170.2 170.1 169.8 169.6	20.7 20.5 20.4	149.6	42.4	52.7		193.9	25.6	
129	68.3	68.1	68.0	67.6	62.0	170.0 169.9 169.5 169.4	20.4	93.5	39.6	78.6	170.1		15.0 62.1 13.7	
132'	68.2	68.0	67.7	67.7	61.9	169.9 169.8 169.7 169.4	20.3 20.2 20.0	138.6	50.8	60.2	163.0		51.5 20.0	
133'	68.1	67.8	67.7	67.5	61.7	169.9 169.7 169.3 169.2	20.2 20.0	146.6	49.3	59.9		193.9	25.0 20.0	
134	69.2	68.6	68.1	67.7	62.0	170.1 169.9 169.8 169.4 169.3	20.2	94.8	45.9	86.9	169.8		18.4 62.0 15.1 13.6	
137	68.4	68.1	67.8	67.5	61.8	170.4 170.1 169.7 169.5 168.9	20.4 20.2	140.4	48.7	63.5	170.0 162.1		51.9 62.0 13.7	
138	68.3	68.1	68.0	67.6	62.0	170.9 170.2 169.8 169.7 169.1	20.6 20.4	148.4	48.0	63.5	169.8	193.9	25.6 62.0 14.0	

\*Registrados para disoluciones en cloroformo. Las señales de los carbonos marcados con asterisco pueden intercambiarse.

TABLA 38

<sup>1</sup>H-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m. 200 MHz) <sup>a</sup> PARA 130, 131<sup>b</sup>, 135<sup>b</sup>, 136, 139 y 140.

Comp.	Cadena							Heterociclo			
	1'	2'	3'	4'	5'	5"	OAc	H	Me	NH	Et
130	6.43 d	5.54 dd	5.42 dd	5.26 m	4.23 dd	3.82 dd	2.09 s 3H 2.07 s 3H 1.97 s 3H 1.96 s 3H 1.84 s 3H	7.58 s	3.94 s		
131	6.53 d		5.24-5.57 m		4.34 dd	3.88 dd	2.17 s 3H 2.12 s 3H 2.02 s 6H 1.84 s 3H	7.47 s	2.57 s		
135	6.56 d	5.62 dd	5.51 dd	5.33 m	4.30 dd	3.86 dd	2.11 s 3H 2.10 s 3H 2.02 s 3H 2.01 s 3H 1.91 s 3H		3.93 s 2.36 s	8.99s	
136	6.57 d		5.25-5.50 m		4.29 dd	3.84 dd	2.14 s 3H 2.09 s 3H 1.99 s 6H 1.87 s 3H		2.52 s 2.30 s		
139	6.64 d	5.71 dd	5.54 dd	5.38 m	4.24 dd	3.86 dd	2.08 s 3H 2.05 s 3H 2.03 s 3H 2.02 s 3H 1.94 s 3H		3.97 s		3.55 q 1.45 t
140	6.60 d	5.56 dd	5.49 dd	5.32 m	4.19 dd	3.80 dd	2.03 s 3H 2.01 s 3H 1.95 s 6H 1.84 s 3H		2.55 s		3.80 q 1.37 t

<sup>a</sup> Registrados para disoluciones en cloroformo. <sup>b</sup> A 80 MHz.

TABLA 39

<sup>1</sup>H-R.M.N. CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (p.p.m. 200 MHz) <sup>a</sup> PARA 130, 131<sup>b</sup>, 135<sup>b</sup>, 136, 139 y 140.

Comp.	J <sub>H,H</sub> Cadena						Heterociclo	
	1',2'	2',3'	3',4'	4',5'	4',5"	5',5"	Et	
130	2.1	9.8	1.9	4.9	7.5	-11.6		
131	1.6			4.6	7.5	-11.5		
135	2.6	9.4	1.6	5.0	7.3	-11.6		
136	1.3			4.7	7.6	-11.7		
139	3.9	9.3	2.0	5.2	7.3	-11.5	7.2	
140	3.1	9.3	1.8	5.1	7.3	-11.5	7.1	

<sup>a</sup> Registrados para disoluciones en cloroformo. <sup>b</sup> A 80 MHz.

TABLA 40  
<sup>13</sup>C-R.M.N. DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS (p.p.m. 50 MHz) \* PARA 130, 131<sup>b</sup>, 135<sup>b</sup>, 136, 139 y 140.

Comp.	Cadena					Heterociclo								
	C-1'*	C-2'*	C-3'*	C-4'*	C-5'	Me-COO	Me-COO	C-3(5)	C-4	C-5(3)	COO	CO	Me	Et
130	68.9	67.9	67.7	65.8	62.0	170.4 170.1 169.7 169.0	20.7 20.5 20.4 20.2	137.3	119.9	131.3	161.6		51.8	
131	69.0	68.1	68.0	66.4	62.1	170.3 169.9 169.7 168.8	20.5 20.3 20.0	146.5	119.5	128.9		194.8	26.6	
135	70.5	68.5	68.2	67.1	62.3	170.5 170.3 169.9 169.6 169.0	20.6 20.5	143.2	116.6	137.2	161.5		51.9 11.6	
136	69.7	67.8	67.6	66.9	62.2	170.5 170.4 170.3 170.2 170.1	20.6 20.5 20.4 20.3	147.3	114.7	139.2		195.2	26.6 10.6	
139	69.4	68.2	67.7	65.7	61.8	170.3 170.1 169.6 169.4	20.5 20.4 20.3	138.4	121.1	136.7	160.4 159.4		52.4 14.0	61.8
140	69.6	68.1	67.7	65.7	61.9	170.4 170.3 170.2 169.7 169.4	20.6 20.5 20.3	148.2	120.5	133.5	158.3	194.0	27.8	61.9 14.0

\*Registrados para disoluciones en cloroformo. <sup>b</sup>A 20 MHz. Las señales de los carbonos marcados con asterisco pueden intercambiarse.

**IV. 1. Métodos generales.-**

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

**Espectros de absorción en el U.V.-** Se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 5 de doble haz y registro automático, usando disoluciones en diclorometano y piridina, para valores de longitud de onda comprendidas 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 Perkin-Elmer modelo 1310. Los espectros de muestras sólidas se han registrado en pastillas de bromuro potásico seco Merck para espectroscopía. Para los espectros de sirupos, la muestra, disuelta en cloroformo, se ha colocado entre dos pastillas de cloruro sódico como una fina película. En la Parte Experimental se dan los valores de longitud de onda a los que aparecen los máximos de absorción más significativos, así como en las *Tablas 5 y 6*.

## **Apartado IV. 1.            PARTE EXPERIMENTAL**

**Espectros de RMN.**— Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones se han registrado a 80.13 MHz en un espectrómetro Bruker WP-80-SY y a 200 MHz en un Varian XL-200. Los espectros de carbono se han registrado en un Bruker WP-80-SY a 20.15 MHz y en un Varian XL-200 a 50.3 MHz. Como disolventes se han usado deuterocloroformo, dimetilsulfóxido hexadeuterado, acetona hexadeuterada y óxido de deuterio. Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ , ppm) se han referido a tetrametilsilano ( $\text{Me}_4\text{Si}$ ) como referencia interna ( $\delta = 0.00$ ). La multiplicidad de las señales se indica mediante las abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuartete) dd (doble doblete), dq (doble cuartete) y m (multiplete). La interpretación de los espectros de protones se facilita empleando las técnicas siguientes:

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

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

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

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

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

Como reveladores se han usado:

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

**Cromatografía en columna.**— Se ha usado como método preparativo. Como soporte se ha empleado gel de sílice 60 (400-230 mesh). Se sigue la técnica descrita como "flash chromatography" por Still y col<sup>89</sup>. El eluyente empleado se indica en cada caso.

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

**IV. 2. Productos Previos**

**D-galactosa dietilmercaptal.**— A una disolución de D-galactosa (100 g, 0.55 mol) en ácido clorhídrico concentrado (150 ml) se añade etanotiol (100 ml, 1.35 mol) gota a gota y bajo agitación continua, notándose un ligero aumento de temperatura. Pasados cinco minutos se añade una pequeña cantidad de agua-hielo, solidificándose el medio de reacción. Al cabo de treinta minutos el sólido se filtra con ayuda de agua fría y se cristaliza inmediatamente de agua con algo de bicarbonato para neutralizar la existencia de trazas de ácido. (100 g, 63%). Recristalizado del mismo disolvente da p.f. = 140-142° (lit.<sup>90</sup>, p.f. = 140-142°).

**D-glucosa dietilmercaptal.**— La D-glucosa dietilmercaptal se sintetiza por el mismo procedimiento descrito para su análogo D-galacto, utilizando menor cantidad de ácido para la disolución de D-glucosa. Así, a una disolución de D-glucosa (100 g, 0.55 mol) en ácido clorhídrico concentrado (85 ml) se añade etanotiol (100 ml, 1.35 mol), tal como se ha reseñado anteriormente. Recristalizado de agua, se obtiene el producto del título, como un sólido blanco, cristalino (85 g, 54%) de p.f. = 127-129° (lit.<sup>91</sup>, p.f. = 127°).

**2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-D-galactosa dietilmercaptal.**— A una disolución de D-galactosa dietilmercaptal (100 g, 0.35 mol) en piridina (360 ml), se añade lentamente anhídrido acético (720 ml). Una vez terminada la adición, se deja estar durante dieciocho horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales la disolución se vierte sobre unos cinco litros de agua-hielo precipitando el pentaacetato del título.

Cristalizado de metanol (170 g, 98%) y recristalizado del mismo disolvente da p.f.= 77-78° (lit.<sup>90</sup>, p.f.= 77.5-78.5°).

**2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-D-glucosa dietilmercaptal.**- A una disolución de D-glucosa dietilmercaptal (100 g, 0.35 mol) en piridina (360 ml) se añade anhídrido acético (720 ml) como se describe para su homólogo de configuración D-galacto. Recristalizado de metanol (142 g, 82%) da p.f.= 46-47° (lit.<sup>91</sup>, p.f.= 45-47°).

**2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-aldehído-D-galactosa.**- A una disolución de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-galactosa dietilmercaptal (14 g, 28 mmol) en acetona-agua (5:1, 60 ml) se añade carbonato de cadmio (28 g). La mezcla se agita vigorosamente y, posteriormente, se añade a la suspensión una disolución de cloruro mercúrico (33.6 g) en acetona (50 ml). Al cabo de catorce horas de agitación, la mezcla de reacción se calienta quince minutos a 50° y otros quince minutos a reflujo. Una vez que la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra y los sólidos separados se lavan con porciones de acetona. La acetona de lavado se une a la disolución filtrada y se evapora a sequedad en presencia de una pequeña cantidad de carbonato de cadmio. El residuo resultante se extrae varias veces con cloroformo en caliente (3 x 70 ml). Los extractos clorofórmicos reunidos se lavan con una disolución de yoduro potásico al 10% y agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran a presión reducida, junto con acetona para eliminar los posibles restos de agua, obteniéndose un aceite que solidifica de mezclas acetona-éter-hexano. Cristalizado de tolueno (7 g, 64%) y recristalizado del mismo disolvente da p.f.= 119-120° (lit.<sup>90</sup>, p.f.= 120-121°).

**2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-aldehido-D-glucosa.**— A una disolución de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-glucosa dietilmercaptal (14 g, 28 mmol) en acetona-agua (5:1, 60 ml) se añade carbonato de cadmio como se describe para la preparación del análogo de configuración D-galacto (9.5 g, 86%). P.f. = 118-119° (lit.<sup>91</sup>, p.f. = 119.5-120.5°).

**(E)-5,6,7,8,9-Penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-D-glucosnon-3-enulosa (65).**— Se ha obtenido a partir de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehido-D-glucosa (1.5 g, 3.77 mmol) por el procedimiento descrito en el apartado anterior. Rto. (1.37 g, 80%). Recristalizado de isopropanol da p.f. = 117-119° (lit.<sup>30,31</sup>, p.f. = 119-120°)

**(E)-5,6,7,8,9-Penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-D-galactosnon-3-enulosa (67).**— A una disolución de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehido-D-galactosa (1.5 g, 3.77 mmol) en benceno (12 ml) se añade acetil-metilidén-trifenilfosforano (1.45 g, 4.52 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante dos horas. La c.c.f. (éter-hexano 3:1) muestra la desaparición de los reactantes y su conversión en un único producto de 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° (lit.<sup>30,31</sup>, 142-143°).

## IV. 3. Nuevas Investigaciones

**1,2-Didesoxi-2-C-nitro-D-treo-L-talo (y D-treo-L-gulo) octitol 18 (y 19).**— A una suspensión de D-galactosa (25 g, 139 mmol) en metanol absoluto (100 ml) y nitroetano (130 ml, 182 mmol) enfriada exteriormente con hielo se añade una disolución de metóxido de sodio (28 g en 250 ml de metanol) y se agita mecánicamente durante 24 h. Al cabo de este tiempo, la cromatografía ascendente en papel Whatman num. 3 (*n*-butanol-piridina-agua 1:1:1) muestra la presencia de un producto principal de R<sub>f</sub> (0.26) inferior al del azúcar de partida. Después de separar la D-galactosa que no ha reaccionado, la disolución de las sales sódicas de los nitrooctitales se desioniza con Dowex-50. Al evaporar el disolvente a presión reducida se obtiene la mezcla de los nitrooctitales (6:4) como un sólido (8.5 g, 24%). Recristalizado de metanol da p.f. 166-168°;  $\nu_{\text{max}}$  3350 (OH), 1550 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>). Los datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C aparecen en las Tablas 8 a 10.

**Análisis.** Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: C, 37.65; H, 6.71; N, 5.49. Encontrado: C, 37.90; H, 6.78; N, 5.60.

**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 22 (y 23).**— Una disolución de la mezcla de los nitrooctitales 18 y 19 (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 22 y 23 se aísla por precipitación en agua enfriada a 0°, y se cristaliza en

### Apartado IV. 3. PARTE EXPERIMENTAL

etanol (rendimiento global, 96%). La cristalización fraccionada permite la separación de ambos isómeros. El primero en cristalizar fue el producto minoritario (23, 33%): p.f.= 110-112°;  $[\alpha]_D^{20} +19^\circ$  (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.43 (éter-hexano 2:1);  $\nu_{max}$  1740 (CO), 1555  $cm^{-1}$  ( $NO_2$ ). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 8 a 10.

El producto mayoritario (22, 52%) cristaliza en segundo lugar. Recristalizado de etanol da p.f.= 121-123°;  $[\alpha]_D^{20} -4^\circ$  (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.45 (éter-hexano 2:1). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 8 a 10.

**Análisis.** Calculado para  $C_{20}H_{29}NO_{14}$ : C, 47.34; H, 5.76; N 2.76. Encontrado: C, 47.05; H, 5.83; N, 2.58.

**(E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-C-nitro-D-galacto-oct-2-enitol (26).**— Una disolución de la mezcla de hexaacetatos 22 y 23 (3 g, 5.9 mmol) en benceno (25 ml) se calienta a reflujo durante 2.5 h con bicarbonato sódico (15 g). Transcurrido este tiempo, el filtrado se concentra a presión reducida obteniéndose la nitroolefina 26 (2.38 g, 90%). Recristalizada de etanol da p.f.= 143-145°;  $[\alpha]_D^{20} -13^\circ$  (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.55 (éter-hexano 2:1);  $\nu_{max}$  1760 (CO), 1550  $cm^{-1}$  ( $NO_2$ ). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 11 a 13.

**Análisis.** Calculado para  $C_{18}H_{25}NO_{12}$ : C, 48.32; H, 5.63; N, 3.13. Encontrado: C, 48.50; H, 5.44; N, 2.99.

**1,2-Didesoxi-2-C-nitro-D-eritro-L-mano (y D-eritro-L-alo) octitol 27 (y 28).**— Se ha utilizado el procedimiento descrito anteriormente para los nitrooctitoles 18 y 19, empleando D-manosa (8 g, 44.4 mmol) como producto de partida. En este caso, las sales sódicas dan un precipitado que después de lavar con metanol, éter etílico y éter de petróleo se disuelve en agua a 0°C y se desioniza con Dowex-50. Al evaporar el disolvente se obtiene un aceite que resulta ser la mezcla de los nitrooctitoles 27 y 28 (6.2 g, 54%), en una proporción 86:14. Cristalizado de etanol del 96% da p.f.= 168-169°;  $\nu_{\text{max}}$  3350 (OH), 1550  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ). Los datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se dan en las Tablas 8 a 10.

**Análisis.** Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_8$ : C, 37.65; H, 6.71; N, 5.49. Encontrado: C, 37.83; H, 6.69; N, 5.14.

**3,4,5,6,7,8-Hexa-O-acetil-1,2-didesoxi-2-C-nitro-D-eritro-L-mano (y D-eritro-L-alo) octitol 31 (y 32).**— Se han obtenido a partir de la mezcla de 27 y 28 (0.81 g, 3 mmol) por el mismo procedimiento descrito en la preparación de 22 y 23. La mezcla obtenida (1.25 g, 58%), recristalizada de etanol, da p.f.= 80-81°; Rf 0.44 y 0.43, respectivamente (éter-hexano 3:1);  $\nu_{\text{max}}$  1760 (CO), 1560  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ). Los datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se dan en las Tablas 8 a 10.

**Análisis.** Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_{14}$ : C, 47.34; H, 5.76; N, 2.76. Encontrado: C, 47.45; H, 5.54; N, 2.49.

**(E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-C-nitro-D-mano-oct-2-enitol (35).**— Se ha obtenido a partir de la mezcla de hexaacetatos 31 y 32 (0.7 g, 1.38 mmol) por el mismo procedimiento descrito para la nitroolefina 26. El pentaacetoxinitroocteno 35 (500 mg, 81%), recristalizado de etanol, da p.f.= 104-106°;  $[\alpha]_D^{25} +49^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\nu_{\text{max}}$  1750 (CO), 1545  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ). Los datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  aparecen en las Tablas 11 a 13.

**Análisis.** Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_{12}$ : C, 48.32; H, 5.63; N 3.13. Encontrado C, 48.29; H, 5.68; N, 2.83.

**3,4,5,6,7-Penta-O-acetil-1,2-dibromo-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-treo-L-talo (y D-treo-L-gulo) heptitol (36a y 37a).** A una disolución de (E)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto-hept-1-enitol<sup>15</sup> (15a, 2.1 g, 4.8 mmol) en cloroformo (15 ml), enfriada a 0°, se añade gota a gota y con agitación una disolución de bromo (0.8 g, 4.8 mmol) en cloroformo (10 ml). Después de mantener la reacción 24 h a 0°, se concentra hasta un aceite (2.31 g, 81%) que cristaliza de etanol. La sustancia así aislada corresponde a la mezcla de 36a y 37a. Recristalizada de etanol da p.f.= 78-80°; Rf 0.52 (tetracloruro de carbono-acetato de etilo 3:1);  $\nu_{\text{max}}$  1740 (CO), 1560  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ). Los datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  aparecen en las Tablas 14 a 16.

**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, 1.96.

**(Z)-3,4,5,6,7-Penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-C-bromo-1-C-nitro-D-galacto-hept-1-enitol (38a).**— A una disolución de la nitroolefina **15a** (2.1 g, 4.8 mmol) en cloroformo (15 ml) a 0° se añade gota a gota y con agitación otra disolución de bromo (0.8 g, 4.8 mmol) en cloroformo (10 ml). Después de 24 h a temperatura ambiente, la c.c.f. (éter-hexano 5:1) muestra la total transformación de **15a** en una sustancia de Rf 0.78. A continuación se añade una suspensión de carbonato de plata (8 g, 29 mmol) en acetonitrilo (44 ml) y se continúa agitando dos horas más. El sólido se filtra y la disolución se concentra a presión reducida, dando la bromonitroolefina **38a** como un sólido cristalino que se recrystaliza de etanol (1.96 g, 76%) de p.f. = 112-114°;  $[\alpha]_D^{20}$  -6° (c, 0.5, diclorometano);  $\nu_{max}$  1755 (CO), 1550  $cm^{-1}$  (NO<sub>2</sub>). Los datos de RMN de <sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C aparecen en las Tablas 11 a 13.

**Análisis.** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>12</sub>: C, 39.86; H, 4.33; N, 2.73. Encontrado: C, 39.95; H, 4.42; N, 2.89.

**3,4,5,6,7-Penta-O-acetil-1,2-dibromo-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-eritro-L-alo (y D-eritro-L-mano) heptitol (36b y 37b).**— Se ha utilizado el mismo procedimiento descrito anteriormente para los compuestos **36a** y **37a**, empleando la nitroolefina **15b** (0.5 g, 1.15 mmol) como producto de partida. La mezcla de los dibromoderivados **36b** y **37b** (0.6 g, 71%), recrystalizada de etanol, da p.f. = 158-160°; Rf 0.50 (tetracloruro de carbono-acetato de etilo 3:1);  $\nu_{max}$  1755 (CO), 1560  $cm^{-1}$  (NO<sub>2</sub>). Los datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C aparecen en las Tablas 14 a 16.

**Análisis.** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>12</sub>: 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-1,2-didesoxi-1-C-bromo-1-C-nitro-D-mano-hept-1-enitol (38b).**— Se ha obtenido a partir de **15b** (0.6 g, 1.3 mmol) por el mismo procedimiento descrito para el compuesto **38a**. La bromonitroolefina **38b** (0.5 g, 75%), recristalizada de etanol, da p.f. = 83-85°;  $[\alpha]_D^{20}$  +42° (c, 0.5, piridina);  $\nu_{\max}$  1770 (CO), 1550  $\text{cm}^{-1}$  (NO<sub>2</sub>). Los datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C aparecen en las Tablas 11 a 13.

**Análisis.** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>12</sub>: C, 39.86; H, 4.33; N, 2.73. Encontrado: C, 40.02; H, 4.26; N, 3.01.

**(E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-gluco-oct-2-enonato de metilo (64).**— A una disolución de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehído-D-glucosa (2 g, 5 mmol) en benceno (16 ml) se añade metoxicarbonil-metilidén-trifenilfosforano (2 g, 6 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 3 h y al cabo de este tiempo la c.c.f. (éter-hexano 3:1) indica la formación de un único producto de Rf 0.50. Después de separar por filtración una pequeña cantidad de material insoluble, el filtrado se concentra a sequedad dando el éster **64** como un aceite (1.9 g, 80%), que se cristaliza de isopropanol. Recristalizado del mismo disolvente da p.f. = 90-92°;  $[\alpha]_D^{20}$  +15° (c, 0.5, diclorometano);  $\nu_{\max}$  1750 (CO), 1668 (C=C) y 1230  $\text{cm}^{-1}$  (OAc). Los datos de RMN de <sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C aparecen en las Tablas 17 a 19.

**Análisis.** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>12</sub>: C, 51.12; H, 5.83. Encontrado: C, 51.40; H, 5.84.

**(E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de metilo (66).**— Este compuesto se prepara a partir de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehído-D-galactosa (1.5 g, 3.77 mmol) y metoxicarbonil-metilidén-trifenilfosforano (1.5 g, 4.52 mmol) como se describe para 64. El producto obtenido (1.47 g, 86%), recristalizado de isopropanol, da p.f.= 129-131°;  $[\alpha]_D^{20} +9^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\nu_{max}$  1750 (CO), 1668 (C=C) y 1230  $cm^{-1}$  (OAc). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 17 a 19.

**Análisis.** Calculado para  $C_{19}H_{26}O_{12}$ : C, 51.12; H, 5.87. Encontrado: C, 51.32; H, 5.91.

**(E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetil-2-metil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de etilo (68).**— Se prepara a partir de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehído-D-galactosa (1 g, 2.5 mmol) y etoxicarbonil-etilidén-trifenilfosforano (1.45 g, 2.99 mmol), como se describe para los compuestos 64 y 66. El compuesto 68 (850 mg, 70%), cristalizado de isopropanol, da p.f.= 72-74°;  $[\alpha]_D^{20} +7^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\nu_{max}$  1740 (CO), 1660 (C=C) y 1230  $cm^{-1}$  (OAc). Los datos de los espectros de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 17 a 19.

**Análisis.** Calculado para  $C_{21}H_{30}O_{12}$ : C, 53.16; H, 6.37. Encontrado: C, 52.96; H, 6.46.

**(3S,4R)-3-Nitro-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (86).**— A una disolución de 15a (870 mg, 2 mmol) en dioxano (5 ml) enfriada a 0° se adiciona diazometano en una relación ( $\cong$  210 mg, 5 mmol) disuelto en éter. El dipolo se genera previamente a partir del diazaldehído ( $p-MeC_6H_4SO_2N(Me)NO$ )<sup>92</sup>, 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, a 0°C. Terminada la adición se agita durante 10 minutos más a 0°C y posteriormente se deja estar a temperatura ambiente durante 6 h. Una vez finalizada la reacción el exceso de diazometano se elimina pasando una corriente de aire hasta la desaparición de la coloración amarilla. La disolución incolora resultante se concentra a presión reducida separándose el compuesto **86** como un sólido blanco (820 mg, 86%) que se recrystaliza de metanol: p.f.= 171-173°;  $[\alpha]_D^{25} +51^\circ$  (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.28 (acetato de etilo-hexano 3:1);  $\nu_{max}$ : 1745 (CO), 1560 (N=N) y 1550  $cm^{-1}$  ( $NO_2$ ). Los datos de RMN de  $^1H$  y de  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 20 a 22.

**Análisis.** Calculado para  $C_{18}H_{25}N_3O_{12}$ : C, 45.48; H, 5.30; N, 8.84. Encontrado: C, 45.17; H, 5.35; N, 8.80.

**(3S,4R)-3-Metil-3-nitro-4-(D-galacto-penta-O-acetil-pentitol-1-il)-1-pirazolina (87) y (3R,4R)-4-metil-4-nitro-3-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina**

**(87b).**— Se han preparado a partir de **26** (60 mg, 0.13 mmol) y diazometano ( $\cong$  13 mg, 0.30 mmol) como se describe para **86**. La mezcla de regioisómeros **87** y **87b**, (65 mg, cuant.), recrystalizada de metanol, da p.f.= 129-131°; Rf 0.45 (éter-hexano 3:1);  $\nu_{max}$  1745 (CO), 1560 (N=N) y 1545  $cm^{-1}$  ( $NO_2$ ). Los datos de los espectros de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 20 a 22.

**Análisis.** Calculado para  $C_{19}H_{27}N_3O_{12}$ : C, 46.63; H, 5.56; N, 8.59. Encontrado: C, 46.90; H, 5.57; N, 8.63.

**(3R,4R)-3-Bromo-3-nitro-4-(D-galacto-penta-O-acetil-pentitol-1-il)-1-pirazolina (88).**— Se ha preparado a partir de 38a (500 mg, 0.91 mmol) y diazometano ( $\cong$  10.2 mg, 2.43 mmol) como se describe para 86. El producto obtenido (88, 510 mg, 92%), cristalizado de metanol, da p.f.= 116-118°;  $[\alpha]_D^{25} +14^\circ$  (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.70 (éter-hexano 5:1);  $\nu_{\text{max}}$  1760 (CO), 1565 (N=N) y 1550  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ). Los datos de los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  aparecen en las Tablas 20 a 22.

**Análisis.** Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_{12}$ : C, 38.98; H, 4.33; N, 7.58. Encontrado: C, 38.69; H, 4.29; N, 7.67.

**4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)pirazol (89).**— A través de una disolución de 86 (475 mg, 1 mmol) en dioxano (5 ml) se hace pasar una corriente de cloruro de hidrógeno hasta la desaparición de los reactivos. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 3:1), aislándose el pirazol 89 (218 mg, 51%) como un aceite que no cristaliza de los disolventes usuales;  $[\alpha]_D^{25} +16^\circ$  (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.55 (acetato de etilo-hexano 5:1);  $\lambda_{\text{max}}$  244 nm ( $\epsilon_{\text{MH}}$  2.65);  $\nu_{\text{max}}$  3530 (NH), 1760  $\text{cm}^{-1}$  (CO). Los datos de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  aparecen en las Tablas 23 a 25.

**Análisis.** Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{10}$ : C, 50.46; H, 5.72; N, 6.54. Encontrado: C, 50.32; H, 6.01; N, 6.78.

**3(5)-Metil-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)**

**pirazol (90).**— La aromatización de la mezcla de pirazolinas regioisómeras **87** y **87b** (2 g, 4 mmol) realizada como se describe para **89** conduce a la mezcla de pirazoles regioisómeros **90** y **90b** en una proporción 9:1. El producto mayoritario (**90**) se aísla por cristalización fraccionada como un sólido blanco (1.53 g, 85%). Recristalizado de metanol da p.f. = 98-100°;  $[\alpha]_D^{20} +22^\circ$  (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.48 (acetato de etilo-hexano 3:1);  $\lambda_{max}$  246 nm ( $\epsilon_{mM}$  3.81);  $\nu_{max}$  3510 (NH), 1750  $cm^{-1}$  (CO). Los datos de los espectros de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  se dan en las *Tablas* 23 a 25.

**Análisis.** Calculado para  $C_{19}H_{26}N_2O_{10} \cdot 1/2 H_2O$ : C, 50.55; H, 6.03; N, 6.21. Encontrado: C, 50.35; H, 6.03; N, 6.30.

El pirazol **90** se ha obtenido también a partir de 5-metil 3-nitro-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-pirazolina (**93'**) con un rendimiento del 74%.

**3(5)-Bromo-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)**

**pirazol (91).**— La aromatización de la 1-pirazolina **88** (2 g, 3.6 mmol) se lleva a cabo como se describe para **89**. 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 **91** (700 mg, 40%) se recristaliza de metanol: p.f. = 186-188°;  $[\alpha]_D^{20} +21^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\lambda_{max}$  232 nm ( $\epsilon_{mM}$  3.42);  $\nu_{max}$  3350 (NH), 1760  $cm^{-1}$  (CO). Los datos de los espectros de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las *Tablas* 23 a 25.

**Análisis.** Calculado para  $C_{18}H_{23}BrN_2O_{10}$ : C, 42.60; H, 4.54; N, 5.52. Encontrado: C, 42.56; H, 4.65; N, 5.66.

El producto de Rf 0.45 (17%), recristalizado de metanol, da p.f. = 201-202°. Esta sustancia, que se identifica como el 3(5)-nitro-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il) pirazol (92) en base a sus datos espectroscópicos, se obtiene también, directamente, por el procedimiento que a continuación se describe.

**3(5)-Nitro-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il) pirazol (92).**— A una disolución de 88 (500 mg, 0.9 mmol) en cloroformo (25 ml) se añade una disolución al 5% de bicarbonato sódico (50 ml) y la mezcla se agita durante 24 h, a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la c.c.f. (acetato de etilo-hexano 5:1) confirma la formación de 92 como único producto (Rf 0.40). Tras separar la fase orgánica, la fase acuosa se extrae dos veces con cloroformo (20 ml). Los extractos clorofórmicos reunidos se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a sequedad dando un sólido blanco que se recristaliza de metanol (350 mg, 82%); p.f. = 201-202°;  $[\alpha]_D^{25} +18^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\lambda_{max}$  235 nm ( $\epsilon_{mM}$  3.81);  $\nu_{max}$  3380 (NH), 1760 (CO) y 1540  $cm^{-1}$  ( $NO_2$ ). Los datos de los espectros de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 23 a 25.

**Análisis.** Calculado para  $C_{18}H_{23}N_2O_{12}$ : C, 45.67; H, 4.90; N, 8.87. Encontrado: C, 45.91; H, 5.09; N, 8.81.

**(4R,5R)-5-Metil-3-nitro-4-(D-galacto-penta-O-acetil-pentitol-1-il)-2-pirazolina (93').**— A una disolución de la nitroolefina **15a** (2.4 g, 4.7 mmol) en dioxano (50 ml), enfriada a 0°C, se añade gota a gota una disolución de diazoetano ( $\cong$  0.6 g, 10.81 mmol) en éter (30 ml). La mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente durante 48 h, al cabo de las cuales la c.c.f. (éter-hexano 5:1) muestra la transformación de los reactantes en el aducto **93'**. Después de eliminar el disolvente se obtiene un aceite que cristaliza de etanol del 96% como un sólido amarillo (2.18 g, 82%); p.f. = 148–150°;  $[\alpha]_D^{20} +10^\circ$  (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.40 (éter-hexano 5:1).  $\nu_{\text{max}}$  3400 (NH), 1750 (CO) y 1570  $\text{cm}^{-1}$  (NO<sub>2</sub>). Los datos de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C aparecen en las Tablas 20 a 22.

**Análisis.** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>: C, 46.63; H, 5.56; N, 8.58. Encontrado: C, 46.82; H, 5.70; N, 8.42.

**(3S,4R,5R)-3,5-Dimetil-3-nitro-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (94).**— Se prepara a partir de **26** (1.23 g, 2.7 mmol) y diazoetano ( $\cong$  0.3 g, 5.3 mmol) como se describe para **93'**. El compuesto obtenido (**94**, 1.32 g, 95%), recristalizado de etanol (90%), da p.f. = 120–122°;  $[\alpha]_D^{20} +52^\circ$  (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.42 (éter-hexano 3:1);  $\nu_{\text{max}}$  1750 (CO), 1560 (N=N) y 1550 (NO<sub>2</sub>). Los datos de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se dan en las Tablas 20 a 22.

**Análisis.** Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>: C, 47.71; H, 5.81; N, 8.35. Encontrado: C, 47.66; H, 5.92; N, 8.29.

**(3R,4R,5R)-3-Bromo-5-metil-3-nitro-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (95).**— Se prepara a partir de **38a** (500 mg, 0.97 mmol) y diazoetano ( $\cong$  110 mg, 2.62 mmol) como se describe para **93'**. El compuesto **95**, (450 mg, 79%), cristalizado de metanol, da p.f. = 100-102°;  $[\alpha]_D^{+9}$  (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.70 (éter-hexano 5:1);  $\nu_{max}$  1750 (CO), 1550  $cm^{-1}$  ( $NO_2$ ). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  se citan en las Tablas 20 a 22.

**Análisis.** Calculado para  $C_{19}H_{26}BrN_3O_{12}$ : C, 40.15; H, 4.61; N, 7.39. Encontrado: C, 40.24; H, 4.67; N, 7.28.

**3,5-Dimetil-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)pirazol (96).**— La aromatización de la pirazolina **94** (1 g, 2 mmol) se lleva a cabo utilizando cloruro de hidrógeno, según el procedimiento ya descrito en la preparación de **89**. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 3:1), aislándose el pirazol **96** (752 mg, 83%) como un aceite que no cristaliza de los disolventes usuales;  $[\alpha]_D^{+12}$  (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.70 (cloroformo-metanol 1:2);  $\lambda_{max}$  235 nm ( $\epsilon_{mM}$  2.91);  $\nu_{max}$  3300 (NH), 1740  $cm^{-1}$  (CO). Los datos de los espectros de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 23 a 25.

**Análisis.** Calculado para  $C_{20}H_{28}N_2O_{10}$ : C, 52.63; H, 6.18; N, 6.14. Encontrado: C, 52.35; H, 5.98; N, 6.29.

**3(5)-Bromo-5(3)-metil-4-(D-galacto-penta-O-acetil-pentitol-1-il)pirazol (97).**— Se ha obtenido a partir de la 1-pirazolina **96** (2 g, 3.5 mmol) por el procedimiento ya descrito para **89**. 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 **97** que se cristaliza de metanol (500 mg, 29%). Recristalizado del mismo disolvente da p.f. = 92-94°;  $[\alpha]_D^{25} +16^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\lambda_{max}$  234 nm ( $\epsilon_{mM}$  3.68);  $\nu_{max}$  3300 (NH), 1750  $cm^{-1}$  (CO). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 23 a 25.

**Análisis.** Calculado para  $C_{19}H_{25}BrN_2O_2$ : C, 43.78; H, 4.83; N, 5.37. Encontrado: C, 44.09; H, 4.73; N, 5.45.

**3(5)-Nitro-5(3)-metil-4-(D-galacto-penta-O-acetil-pentitol-1-il)pirazol (98).**— A una disolución de **96** (500 mg, 0.9 mmol) en cloroformo (15 ml) se adiciona una disolución de bicarbonato sódico al 5% (50 ml). Después de mantener la mezcla de reacción en agitación durante 24 h, la c.c.f. señala la formación de un único producto de Rf 0.35 (acetato de etilo-hexano 5:1). La fase clorofórmica se separa y la acuosa se lava con dos porciones (20 ml) de cloroformo, que se unen a la fase orgánica. Después de secarla con sulfato de sodio, se concentra a sequedad dando un aceite que no cristaliza de los disolventes usuales (175 mg, 40%):  $[\alpha]_D^{25} +15^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\lambda_{max}$  237 nm ( $\epsilon_{mM}$  3.89);  $\nu_{max}$ : 3280 (NH), 1760 (CO) y 1540  $cm^{-1}$  ( $NO_2$ ). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 23 a 25.

**Análisis.** Calculado para  $C_{19}H_{25}N_3O_2$ : C, 46.82; H, 5.17; N, 8.62. Encontrado: C, 47.02; H, 4.98; N, 8.59.

**3(5)-Etoxicarbonil-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)pirazol (99).**— Una disolución de 15a (2 g, 4.61 mmol) y diazoacetato de etilo (0.9 ml, 8.83 mmol) en diclorometano (30 ml) se calienta a reflujo hasta la desaparición de la nitroolefina ( $\cong$  72 h). En este momento, la c.c.f. (éter-hexano 3:1) muestra la existencia de una mezcla compleja de productos, en la que el mayoritario posee Rf 0.15. La evaporación del disolvente lleva a un aceite que se lava con ciclohexano para eliminar restos de diazoacetato de etilo. Después de repetir esta operación varias veces se consigue obtener puro el pirazol 99 como un sólido blanco amorfo que cristaliza de metanol (925 mg, 37%). Recristalizado del mismo disolvente da p.f. 76-78°;  $[\alpha]_D^{25} +39^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\lambda_{max}$  235 nm ( $\epsilon_{mM}$  3.32);  $\nu_{max}$  3320 (NH), 1730  $cm^{-1}$  (CO). Los datos de los espectros de RMN aparecen en las Tablas 26 a 28.

**Análisis.** Calculado para  $C_{21}H_{28}N_2O_{12}$ : C, 50.40; H, 5.64; N, 5.60. Encontrado: C, 50.55; H, 5.99; N, 5.81.

**3(5)-Etoxicarbonil-5(3)-metil-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)pirazol (100).**— Se obtiene por el procedimiento descrito para el compuesto 99, a partir de la nitroolefina 26 (1.8 g, 1.79 mmol) y diazoacetato de etilo (0.91 ml, 8.83 mmol). El pirazol 100 (0.4 g, 44%), que se aísla como un sólido blanco, recristalizado de metanol da p.f. = 170-172°;  $[\alpha]_D^{25} +20^\circ$  (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.18 (éter-hexano 5:1);  $\lambda_{max}$  235 nm ( $\epsilon_{mM}$  2.62);  $\nu_{max}$  3450 (NH), 1730  $cm^{-1}$  (CO). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  se dan en las Tablas 26 a 28.

**Análisis.** Calculado para  $C_{22}H_{30}N_2O_{12}$ : C, 51.36; H, 5.88; N, 5.44. Encontrado: C, 51.22; H, 5.99; N, 5.25.

**3(5)-Etoxicarbonil-5(3)-nitro-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)pirazol (101).**— Una disolución de 38a (2 g, 3.9 mmol) y diazoacetato de etilo (0.9 ml, 8.83 mmol) en diclorometano (20 ml) se calienta a reflujo durante 6 días. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 2:1), aislándose el pirazol 101 (1.1 g, 52%) como un aceite que no cristaliza de los disolventes usuales;  $[\alpha]_D^{20} +21^\circ$  (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.15 (éter-hexano 5:1);  $\lambda_{max} 232$  nm ( $\epsilon_{mM} 2.03$ );  $\nu_{max} 3350$  (NH), 1750 (CO) y  $1550$   $cm^{-1}$  ( $NO_2$ ). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 26 a 28.

**Análisis.** Calculado para  $C_{21}H_{27}N_3O_{14}$ : C, 46.24; H, 4.99; N, 7.70. Encontrado: C, 46.00; H, 5.18; N, 7.53.

**(3R,4S)-3-Metil-3-nitro-4-(D-mano-penta-O-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (102) y (3S,4S)-4-metil-4-nitro-3-(D-mano-penta-O-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (102b).**— Se han preparado por el mismo procedimiento descrito para los aductos 87 y 87b, empleando la nitroolefina 35 (1.8 g, 3.9 mmol) como producto de partida. La mezcla de aductos 102 y 102b, (1.9 g, cuant.), recristalizada de metanol da p.f. = 88-90°; Rf 0.43 (éter-hexano 3:1);  $\nu_{max} 1750$  (CO),  $1550$   $cm^{-1}$  ( $NO_2$ ). Los datos de los espectros de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 29 a 31.

**Análisis.** Calculado para  $C_{19}H_{27}N_3O_{12}$ : C, 46.63; H, 5.56; N, 8.59. Encontrado: C, 46.82; H, 5.60; N, 8.48.

**(3R,4S,5S)-3,5-Dimetil-3-nitro-4-(D-mano-penta-O-acetil-pentitol-1-il)-1-pirazolina (103).**— A una disolución de **35** (410 mg, 0.7 mmol) en dioxano (15 ml), enfriada a 0°C, se añade una disolución de diazoetano ( $\cong$  100 mg, 1.8 mmol) en éter (5 ml). La mezcla de reacción se deja estar a 0°C durante 48 h y luego se evapora el disolvente a sequedad dando el aducto **103** (330 mg, 90%) como un aceite que cristaliza de etanol; p.f. = 99–100°;  $[\alpha]_D^{+80}$  (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.40 (éter-hexano 3:1);  $\nu_{max}$  1750 (CO), 1550  $cm^{-1}$  (NO<sub>2</sub>). Los datos de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C aparecen en las Tablas 29 a 31.

**Análisis.** Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>: C, 47.71; H, 5.81; N, 8.35. Encontrado: C, 47.80; H, 5.84; N, 8.26.

**3(5)-Metil-4-(D-mano-penta-O-acetilpentitol-1-il)pirazol (104).**— A través de una disolución formada por la mezcla de 1-pirazolinas regioisómeras **102** y **102b** (1 g, 2 mmol) en cloroformo (15 ml), se hace pasar una corriente de cloruro de hidrógeno hasta la total transformación en los pirazoles **104** y **104b**. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 2:1) aislándose el producto mayoritario **104** como un aceite (0.81 g, 55%) que no cristaliza de los disolventes usuales;  $[\alpha]_D^{+12}$  (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.40 (acetato de etilo-hexano 4:1);  $\lambda_{max}$  235 nm ( $\epsilon_{mM}$  2.58);  $\nu_{max}$  3290 (NH), 1740  $cm^{-1}$  (CO). Los datos de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C aparecen en las Tablas 32 a 34.

**Análisis.** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: C, 51.58; H, 5.92; N, 6.33. Encontrado: C, 51.42; H, 6.02; N, 6.43.

**3,5-Dimetil-4-(D-mano-penta-O-acetilpentitol-1-il)**

**pirazol (105).**— Se ha obtenido por el mismo procedimiento descrito arriba para el pirazol 104, a partir de la 1-pirazolina 103 (1.5 g, 3 mmol) disuelta en cloroformo (10 ml). En este caso, la c.c.f. (acetato de etilo-hexano 5:1) muestra la formación de un único producto de Rf 0.50, que se aísla como un aceite que no cristaliza de los disolventes comunes (1.02 g, 90%);  $[\alpha]_D^{20} +18^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\lambda_{max} 236$  nm ( $\epsilon_{mM} 3.01$ );  $\nu_{max} 3250$  (NH),  $1730$   $cm^{-1}$  (CO). Los datos de los espectros de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  se dan en Tablas 32 a 34.

**Análisis.** Calculado para  $C_{20}H_{28}N_2O_{10}$ : C, 52.63; H, 6.14; N, 6.14. Encontrado: C, 52.38; H, 6.07; N, 6.23.

**3(5)-Etoxicarbonil-5(3)-metil-4-(D-mano-penta-O-acetil-pentitol-1-il)pirazol (106).** Una disolución de 35 (2 g, 2 mmol) y diazoacetato de etilo (1.13 ml, 10 mmol) en diclorometano (35 ml) se calienta a reflujo durante 72 h. El disolvente se evapora y el residuo, después de varios lavados con ciclohexano, se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando hexano-acetato de etilo (2:1) como eluyente. Al concentrar las fracciones de Rf 0.35 se obtiene el pirazol 106 (0.6 g, 60%) como un aceite cuyos intentos de cristalización resultan infructuosos:  $[\alpha]_D^{20} +9^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\lambda_{max} 237$  nm ( $\epsilon_{mM} 3.12$ );  $\nu_{max} 3330$  (NH),  $1750$   $cm^{-1}$  (CO). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  se dan en las Tablas 32 a 34.

**Análisis.** Calculado para  $C_{22}H_{30}N_2O_{12}$ : C, 51.36; H, 5.88; N, 5.44. Encontrado: C, 51.39; H, 5.88; N, 5.24.

**(3R,4R)-3-Metoxicarbonil-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (127) ó (4R)-3-metoxicarbonil-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-pirazolina (127') ó (4R,5R)-5-metoxicarbonil-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-pirazolina (127").**.- A una disolución de la olefina **66** (700 mg, 1.5 mmol) en dioxano (15 ml) se adiciona, a 0°C, otra disolución de diazometano ( $\cong$  540 mg, 3.45 mmol) en éter (20 ml). Después de 30 minutos a 0°C, la c.c.f. de la mezcla de reacción muestra la formación de las pirazolinas tautoméricas del título (Rf 0.20, éter-hexano 3:1). Al evaporar a sequedad se obtiene un sólido blanco amorfo (684 mg, 87%), que cristaliza de metanol. Recristalizado del mismo disolvente, da p.f.= 120-122°;  $[\alpha]_D^{20}$  +22° (c, 0.5, diclorometano);  $\nu_{max}$  3400 (NH), 1750  $cm^{-1}$  (CO). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 35 a 37.

**Análisis.** Calculado para  $C_{20}H_{28}N_2O_{12}$ : C, 49.18; H, 5.78; N, 5.74. Encontrado: C, 48.96; H, 5.54; N, 5.79.

**(3R,4R)-3-Acetil-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (128) ó (4R)-3-acetil-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-pirazolina (128').**.- Se prepara a partir de la cetona insaturada **67** (673 mg, 1.43 mmol) y diazometano ( $\cong$  540 mg, 3.45 mmol) como se describe para las pirazolinas **127**. En este caso la reacción se da por concluida al cabo de 5 h. Después de eliminar el disolvente, se obtiene un sólido blanco cristalino (739 mg, cuant.) que se recristaliza de metanol: p.f.= 126-128°;  $[\alpha]_D^{20}$  +9° (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.48 (éter-hexano 3:1);  $\nu_{max}$  3380 (NH), 1750  $cm^{-1}$  (CO). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  se dan en las Tablas 35 a 37.

**Análisis.** Calculado para  $C_{20}H_{28}N_2O_{11}$ : C, 50.85; H, 5.97; N, 5.93. Encontrado: C, 50.54; H, 6.07; N, 6.01.

**(3R,4R)-3-Etoxicarbonil-3-metil-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (129).**- Se prepara a partir de **68** (500 mg, 1.05 mmol) y diazometano ( $\cong$  493 mg, 3.15 mmol) como se describe para las pirazolinas **127**. En este caso, la reacción se da por finalizada al cabo de 48 h. Después de eliminar el disolvente se obtiene un sólido blanco (543 mg, 98%) que se cristaliza de etanol: p.f.= 78-80°;  $[\alpha]_D + 13^\circ$  (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.42 (éter-hexano 3:1);  $\nu_{max}$  3365 (NH), 1750  $cm^{-1}$  (CO). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 35 a 37.

**Análisis.** Calculado para  $C_{22}H_{32}N_2O_{12}$ : C, 51.16; H, 6.24; N, 5.42. Encontrado: C, 50.74; H, 6.27; N, 5.47.

**3(5)-Metoxicarbonil-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)pirazol (130).**- A una disolución de las pirazolinas tautoméricas **127** (1 g, 2.1 mmol) en cloroformo (10 ml) se añade lentamente y con agitación una disolución de bromo (0.3 g, 2.1 mmol) en cloroformo (10 ml). Una vez completada la adición, la c.c.f. (acetato de etilo-hexano 3:1) muestra la conversión de las sustancias de partida en un producto de Rf 0.48. A continuación la mezcla de reacción se trata con una disolución saturada de bicarbonato sódico, se filtra y el filtrado se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después de evaporar a sequedad, se obtiene un sólido blanco (900 mg, 91%) que se cristaliza de metanol: p.f.= 150-152°;  $[\alpha]_D + 39^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\lambda_{max}$  235 nm ( $\epsilon_{mM}$  4.07);  $\nu_{max}$  3350 (NH), 1760  $cm^{-1}$  (CO). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  se dan en las Tablas 38 a 40.

**Análisis.** Calculado para  $C_{20}H_{26}N_2O_{12}$ : C, 49.38; H, 5.39; N, 5.76. Encontrado: C, 49.46; H, 5.67; N, 5.65.

**3(5)-Acetil-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)**

**pirazol (131).**— A una disolución de las pirazolinias tautoméricas **128** (1.1 g, 2.3 mmol) en benceno (15 ml) se añade 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ), (600 mg, 2.64 mmol) y, posteriormente, se calienta a reflujo 12 h. La c.c.f. (acetato de etilo-hexano 4:1) muestra la formación de varios productos de los que el mayoritario presenta un Rf 0.45. El residuo resultante al evaporar a sequedad, se purifica por cromatografía en columna (acetato de etilo-hexano 3:1). Después de concentrar las fracciones de Rf 0.45, se obtiene el pirazol **131** como un sólido blanco cristalino (385 mg, 40%), que se recrystaliza de etanol: p.f. = 150-151°;  $[\alpha]_D^{25} + 42^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\lambda_{max} 232$  nm ( $\epsilon_{mM} 3.72$ );  $\nu_{max} 3250$  (NH),  $1730$   $cm^{-1}$  (CO). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 38 a 40.

**Análisis.** Calculado para  $C_{20}H_{26}N_2O_{11}$ : C, 51.06; H, 5.57; N, 5.95. Encontrado: C, 51.34; H, 5.80; N, 6.02.

**(4R,5R)-3-Metoxicarbonil-5-metil-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-pirazolina (132').**— A una disolución del éster insaturado **66** (2 g, 4.7 mmol) en dioxano (15 ml), enfriada a 0°C, se adiciona lentamente diazoetano ( $\cong$  600 mg, 10.81 mmol) en éter (20 ml) y se deja estar 24 h a temperatura ambiente. La c.c.f. (éter-hexano 3:1) muestra la formación de un nuevo producto de Rf 0.20. Al evaporar el disolvente se obtiene un sólido blanco cristalino (1.86 g, 82%). Recrystalizado de metanol da p.f. 146-148°;  $[\alpha]_D^{25} + 24^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\nu_{max} 3360$  (NH),  $1740$   $cm^{-1}$  (CO).

Los datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  aparecen en las Tablas 35 a 37.

**Análisis.** Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{12} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$ : C, 49.75; H, 6.06; N, 5.53. Encontrado: C, 49.85; H, 6.04; N, 5.69.

**(4R,5R)-3-Acetil-5-metil-4-(D-galacto-penta-O-acetil-pentitol-1-il)-2-pirazolina (133').**— Se prepara a partir de **67** (860 mg, 2 mmol) y diazoetano ( $\cong$  257 mg, 4.6 mmol) como se describe para **132'**. La reacción se da por finalizada después de 20 h, al cabo de las cuales se elimina el disolvente obteniéndose un sólido blanco cristalino (970 mg, cuant.). Recristalizado de etanol da p.f. = 150–152°;  $[\alpha]_D + 18^\circ$  (c, 0.5, diclorometano); Rf 0.30 (éter-hexano 3:1);  $\nu_{\text{max}}$  3300 (NH), 1750  $\text{cm}^{-1}$  (CO). Los datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  aparecen en las Tablas 35 a 37.

**Análisis.** Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{11}$ : C, 51.85; H, 6.22; N, 5.76. Encontrado: C, 51.58; H, 6.15; N, 5.78.

**(3R,4R,5R)-3-Etoxicarbonil-3,5-dimetil-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (134).**— Se prepara a partir de **68** (500 mg, 1.05 mmol) y diazoetano ( $\cong$  134 mg, 2.41 mmol) como se describe para **132'**. Después de dejar la mezcla de reacción durante 48 h a temperatura ambiente, la c.c.f. (éter-hexano 3:1) revela la formación de un nuevo producto de Rf 0.40. Al evaporar a sequedad se obtiene un sólido blanco cristalino (540 mg, 97%) que se recristaliza de etanol: p.f. = 88–90°;  $[\alpha]_D + 8^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\nu_{\text{max}}$  1700  $\text{cm}^{-1}$  (CO). Los datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  aparecen en las Tablas 35 a 37.

**Análisis.** Calculado para  $C_{23}H_{34}N_2O_{12}$ : C, 52.07; H, 6.51; N, 5.28. Encontrado: C, 51.89; H, 6.50; N, 5.13.

**3(5)-Metoxicarbonil-5(3)-metil-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)pirazol (135).**— A una disolución de la 2-pirazolina 132' (1 g, 2 mmol) en cloroformo (10 ml) se adiciona lentamente y con agitación bromo (0.3 g, 3.1 mmol) en cloroformo (10 ml). La c.c.f. indica la formación de un nuevo producto de Rf 0.45 (acetato de etilo-hexano 5:1). Después de tratar la mezcla de reacción con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y secar el filtrado con sulfato de sodio anhidro, éste se evapora a sequedad dando un sólido (600 mg, 61%) que se recristaliza de metanol; p.f.= 167-169°;  $[\alpha]_D^{20} + 19^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\lambda_{max}$  233 nm ( $\epsilon_{mM}$  2.90);  $\nu_{max}$  3300 (NH), 1750  $cm^{-1}$  (CO). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 38 a 40.

**Análisis.** Calculado para  $C_{21}H_{28}N_2O_{12}$ : C, 50.40; H, 5.64; N, 5.60. Encontrado: C, 50.67; H, 5.89; N, 5.72

**3(5)-Acetil-5(3)-metil-4-(D-galacto-penta-O-acetil-pentitol-1-il)pirazol (136).**— A una disolución de 133' (1 g, 2 mmol) en benceno (15 ml) se añade 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (520 mg, 2.3 mmol) y se calienta a reflujo 12 h. La c.c.f. (acetato de etilo-hexano 5:1) muestra la formación de una mezcla de productos de la que se separa por cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 3:1), el producto mayoritario 136 (Rf 0.43), como un sólido amorfo amarillo (318 mg, 32%) que cristaliza de etanol. Recristalizado del mismo disolvente da p.f.= 166-168°;  $[\alpha]_D^{20} + 38^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\lambda_{max}$  232 nm ( $\epsilon_{mM}$  3.07);  $\nu_{max}$  3250 (NH), 1760  $cm^{-1}$  (CO). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$

aparecen en las Tablas 38 a 40.

**Análisis.** Calculado para  $C_{21}H_{28}N_2O_{11}$ : C, 52.06; H, 5.83; N, 5.78. Encontrado: C, 51.93; H, 6.01; N, 5.64.

**3(5)-Etoxicarbonil-5(3)-metoxicarbonil-4-(D-galacto)-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-pirazolina (137).**— Una disolución de **66** (1 g, 2.2 mmol) y diazoacetato de etilo (0.5 ml, 4.41 mmol) en diclorometano (10 ml) se calienta a reflujo durante 8 días. En ese momento, la c.c.f. (éter-hexano 3:1) muestra la desaparición de **66** y la formación de cuatro productos de Rf 0.35, 0.32, 0.30 y 0.10. Después de evaporar a sequedad, el residuo obtenido se lava varias veces con ciclohexano y se purifica por cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 4:1). Al concentrar las fracciones del producto mayoritario (Rf 0.10), se obtiene el aducto **137** (466 mg, 38%) como un sólido amorfo que cristaliza de metanol. Recristalizado del mismo disolvente da p.f. = 151-153°;  $[\alpha]_D^{20} = 16^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\nu_{max}$  3360 (NH), 1740  $cm^{-1}$  (CO). Los datos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  aparecen en las Tablas 35 a 37.

**Análisis.** Calculado para  $C_{23}H_{32}N_2O_{14}$ : C, 49.29; H, 5.75; N, 5.00. Encontrado: C, 49.35; H, 5.65; N, 5.40.

**(4R,5R)-3(5)-Acetil-5(3)-etoxicarbonil-4-(D-galacto)-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-pirazolina (138).**— Se ha obtenido por el procedimiento descrito para el aducto **137** empleando la olefina **67** (1 g, 2.32 mmol) y diazoacetato de etilo (0.5 ml, 4.41 mmol). Como en el caso anterior, la mezcla de reacción está formada por varios productos de Rf entre 0.75 y 0.50 (acetato de etilo-hexano 5:1) por lo que fue necesario purificarla por cromatografía en columna

(hexano-acetato de etilo 4:1). Después de concentrar las fracciones del producto mayoritario (Rf 0.50) se obtiene el aducto **138** como un sólido blanco amorfo, (645 mg, 52%) que cristaliza de etanol. Recristalizado del mismo disolvente da p.f. = 160-162°;  $[\alpha]_D - 20^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\nu_{\max}$  3300 (NH), 1750  $\text{cm}^{-1}$  (CO). Los datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  aparecen en las Tablas 35 a 37.

**Análisis.** Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_{13}$ : C, 50.73; H, 5.88; N, 5.15. Encontrado: C, 50.40; H, 5.93; N, 5.15.

**3(5)-Etoxicarbonil-5(3)-metoxicarbonil-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)pirazol (139).**— A una disolución de **137** (1.1 g, 2 mmol) en benceno (12 ml) se añade 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (600 mg, 2.64 mmol) y se calienta a reflujo 72 h. La c.c.f. (acetato de etilo-hexano 5:1) muestra la aparición de una serie de productos de los que el mayoritario presenta un Rf 0.45. La mezcla de reacción se evapora a sequedad y el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 2:1), obteniendo el producto **139** (570 mg, 52%) como un aceite que no cristaliza de los disolventes usuales:  $[\alpha]_D + 8^\circ$  (c, 0.5, diclorometano);  $\lambda_{\max}$  232 nm ( $\epsilon_{\text{mM}}$  2.21);  $\nu_{\max}$  3300 (NH), 1750  $\text{cm}^{-1}$  (CO). Los datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  aparecen en las Tablas 38 a 40.

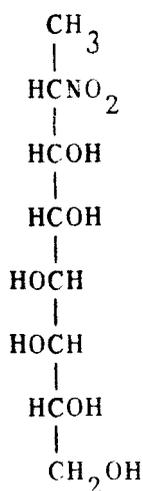
**Análisis.** Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{14}$ : C, 49.46; H, 5.41; N, 5.02. Encontrado: C, 49.32; H, 5.50; N, 5.22.

**3(5)-Acetil-5(3)-etoxicarbonil-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)pirazol (140).**— A una disolución de la 2-pirazolina 138 (1 g, 1.84 mmol) en cloroformo (10 ml) se añade lentamente y con agitación bromo (0.3 g, 2.1 mmol) en cloroformo (10 ml). Una vez finalizada la adición, la c.c.f. (acetato de etilo-hexano 5:1) muestra la formación de un nuevo producto de Rf 0.43. Después de evaporar el disolvente se obtiene el pirazol 140 (740 mg, 75%) como un aceite que no cristaliza de los disolventes usuales:  $\lambda_{\text{max}}$  237 nm  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 12^{\circ}$  (c, 0.5, diclorometano); ( $\epsilon_{\text{MH}}$  2.54);  $\nu_{\text{max}}$  3250 (NH), 1760  $\text{cm}^{-1}$  (CO). Los datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  aparecen en las Tablas 38 a 40.

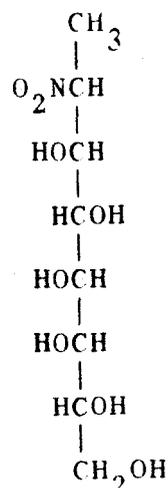
**Análisis.** Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{13}$ : C, 50.92; H, 5.36; N, 5.17. Encontrado: C, 50.57; H, 5.48; N, 5.15.

## V. Conclusiones.-

**PRIMERA.**- Por reacción de la D-galactosa con nitroetano en metanol, en presencia de metóxido de sodio, se ha aislado la mezcla de sólo dos estereoisómeros de los cuatro posibles, y que corresponde a los diastereómeros con configuración D-eritro en los sistemas de 2,3-nitroalcohol generados: el 1,2-didesoxi-2-C-nitro-D-treo-L-talo-octitol (18) y 1,2-didesoxi-2-C-nitro-D-treo-L-gulo-octitol (19).

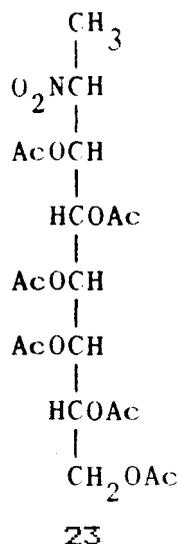
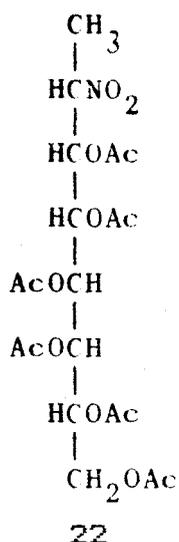


18



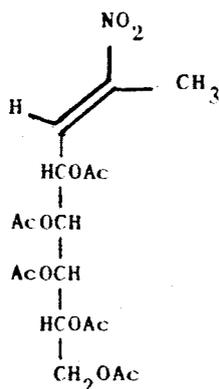
19

**SEGUNDA.**- El tratamiento con anhídrido acético y trazas de ácido sulfúrico de la mezcla de los anteriores C-nitropolioles isómeros, condujo a la mezcla de 3,4,5,6,7,8-hexa-O-acetil-1,2-didesoxi-2-C-nitro-D-treo-L-talo-octitol (22) y 3,4,5,6,7,8-hexa-O-acetil-D-treo-L-gulo-octitol (23). El espectro de difracción de rayos X realizado al producto mayoritario aislado de la mezcla de hexaacetatos, demostró que esta sustancia posee la configuración D-treo-L-talo (22).



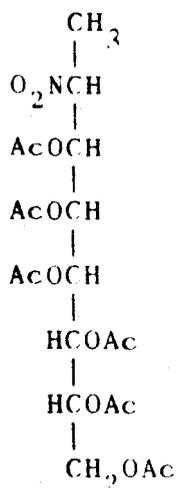
**TERCERA.**— El estudio de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de la mezcla de los hexa-*O*-acetilderivados 22 y 23 nos ha permitido establecer la conformación preferente de estas sustancias en disolución, encontrándose que se trata de conformaciones torcidas en todos los casos.

**CUARTA.**— El tratamiento de la mezcla de 3,4,5,6,7,8-hexa-*O*-acetil-1,2-didesoxi-2-*C*-nitro-*D*-*treo*-*L*-*tal*o-octitol (22) y 3,4,5,6,7,8-hexa-*O*-acetil-1,2-didesoxi-2-*C*-nitro-*D*-*treo*-*L*-*gulo* octitol (23) con bicarbonato sódico en benceno, condujo al (*E*)-4,5,6,7,8-penta-*O*-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-*C*-nitro-*D*-*galacto*-oct-2-enitol (26).

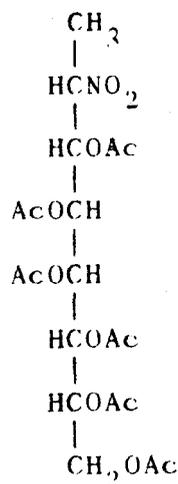


26

**QUINTA.**— La reacción de D-manosa con nitroetano llevada a cabo de forma análoga a la de D-galactosa condujo también a una mezcla de sólo dos nitroalditoles isómeros como se deduce de sus espectros de RMN. Este resultado se confirma asimismo por los espectros de RMN de sus hexaacetatos. La asignación de las configuraciones D-eritro-L-mano (31) y D-eritro-L-alo (32) a estos compuestos es provisional y se hace sobre la base de lo ya comentado para la D-galactosa.

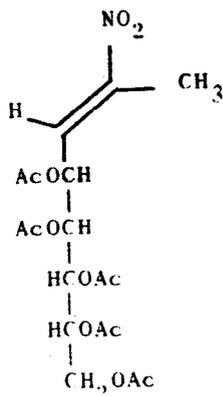


31



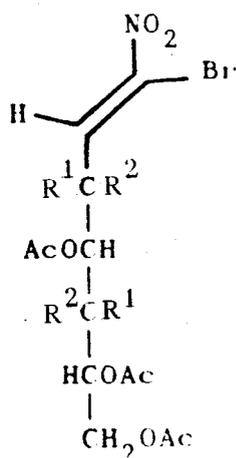
32

**SEXTA.**— A partir de la mezcla de hexaacetatos 31 y 32 se obtuvo la nitroolefina (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-O-nitro-D-mano-oct-2-enitol (35).



35

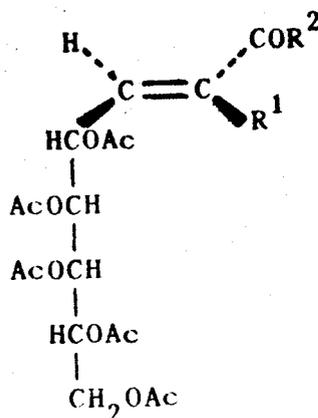
**SEPTIMA.**— Se describe la preparación de los (Z)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1-C-bromo-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto (y D-mano)-hept-1-enitol (38a y 38b) mediante la bromación-deshidrobromación de los (E)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-C-nitro-D-galacto (y D-mano)-hept-1-enitol (15a y 15b).



38a  $R^1 = H, R^2 = OAc$

38b  $R^1 = OAc, R^2 = H$

**OCTAVA.**— Se describe la preparación de (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de metilo (66), (E)-5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-D-galactonon-3-enulosa (67) y (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-2-metil-D-galacto-oct-2-enonato de etilo (68), mediante la reacción de Wittig, a partir de la 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehído-D-galactosa. Del análisis de los espectros de RMN se deduce la configuración E para todos los compuestos obtenidos.

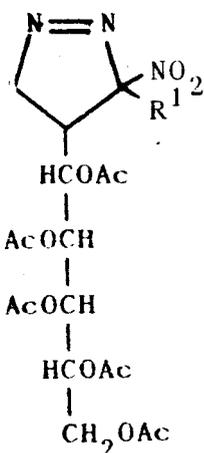


66  $R^1 = H$ ,  $R^2 = OMe$

67  $R^1 = H$ ,  $R^2 = Me$

68  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = OEt$

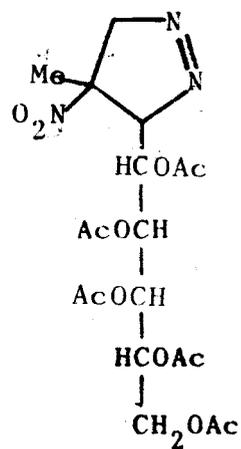
**NOVENA.**— Se estudia la cicloadición 1,3-dipolar de diazometano, diazoetano y diazoacetato de etilo a tres nitroolefinas de configuración *D-galacto*: (*E*)-3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-*C*-nitro-*D-galacto*-hept-1-enitol (15a), (*E*)-4,5,6,7,8-penta-*O*-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-*C*-nitro-*D-galacto*-oct-2-enitol (26) y (*Z*)-3,4,5,6,7,-penta-*O*-acetil-1,2-didesoxi-1-*C*-bromo-1-*C*-nitro-*D-galacto*-hept-1-enitol (38a). En la reacción de la nitroolefina 15a y de la bromonitroolefina 38a con diazometano se forma solo uno de los dos regioisómeros esperados: 3-nitro-4-(*D-galacto*-penta-*O*-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (86) y 3-bromo-3-nitro-4-(*D-galacto*-penta-*O*-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (88). La metilnitroolefina 26 da lugar a una mezcla de dos pirazolinas en proporción aproximada 9:1, y que corresponde a los regioisómeros: 3-metil-3-nitro-4-(*D-galacto*-penta-*O*-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (87) y 4-metil-4-nitro-3-(*D-galacto*-penta-*O*-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (87b), mayoritario y minoritario, respectivamente.



86 R<sup>1</sup> = H

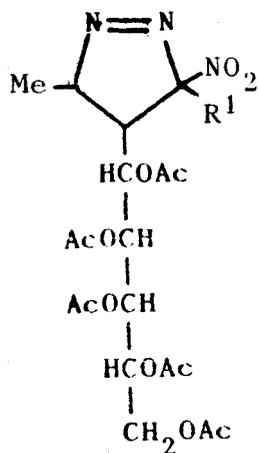
87 R<sup>1</sup> = Me

88 R<sup>1</sup> = Br



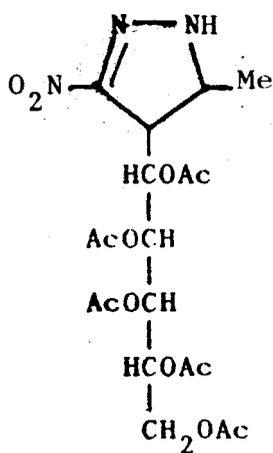
87b

**DECIMA.**— En la reacción de las mismas nitroolefinas con diazoetano se obtiene con altos rendimientos (79-95%) un solo regioisómero. Así, el aducto que procede de la nitroolefina **15a** es una 2-pirazolina: 5-metil-3-nitro-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-2-pirazolina (**93'**), mientras que los compuestos aislados de la reacción con la metilnitroolefina **26** y bromonitroolefina **38a** son 1-pirazolinas: 3,5-dimetil-3-nitro-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (**94**) y 3-bromo-5-metil-3-nitro-4-(D-galacto-penta-O-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (**95**)



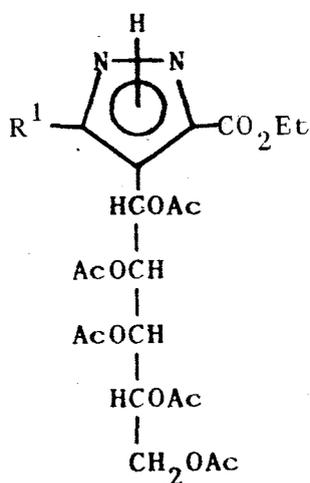
94 R<sup>1</sup> = Me

95 R<sup>1</sup> = Br



93'

UNDECIMA.- Las reacciones entre las nitroolefinas y el diazoacetato de etilo, no llevaron a la formación de pirazolinas intermedias sino a los correspondientes productos de aromatización 99-101.

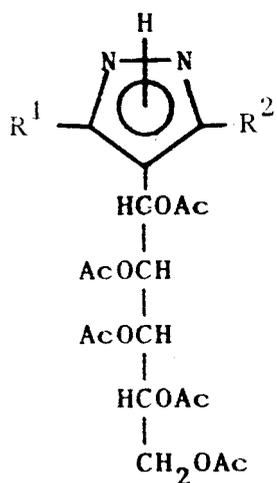


99 R<sup>1</sup> = H

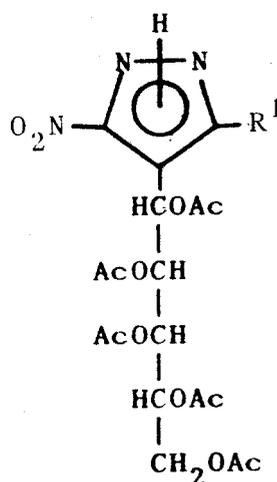
100 R<sup>1</sup> = Me

101 R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>

**DUODECIMA.**— El tratamiento en medio ácido de las pirazolinas antes descritas produce la pérdida del grupo nitro, conduciendo a los respectivos pirazoles (89-91, 96-97). En el caso de las bromopirazolinas 88 y 95 se consiguieron además obtener los correspondientes nitropirazoles (92 y 98), por eliminación de bromuro de hidrógeno.



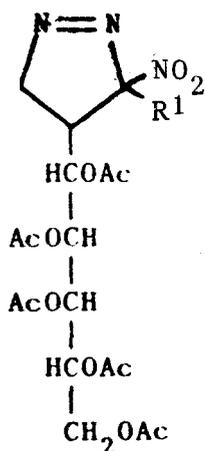
- 89 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H  
 90 R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H  
 91 R<sup>1</sup> = Br, R<sup>2</sup> = H  
 96 R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Me  
 97 R<sup>1</sup> = Br, R<sup>2</sup> = Me



- 92 R<sup>1</sup> = H  
 98 R<sup>1</sup> = Me

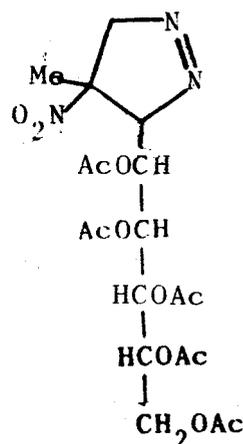
**DECIMOTERCERA.**— Se estudia la cicloadición 1,3-dipolar de diazometano, diazoetano y diazoacetato de etilo a una nitroolefina de configuración *D-mano*: (E)-4,5,6,7,8-penta-*O*-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-*C*-nitro-*D-mano*-oct-2-enitol (35). En la reacción con diazometano se ha obtenido una mezcla de dos 1-pirazolinas en proporción aproximada 86:14, y que corresponde a los regioisómeros: 3-metil-3-nitro-4-(*D-mano*-penta-*O*-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (102) y 4-metil-4-nitro-3-(*D-mano*-penta-*O*-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (102b). La reacción con diazoetano conduce a un solo isómero:

3,5-dimetil-3-nitro-4-(D-mano-penta-O-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (103).



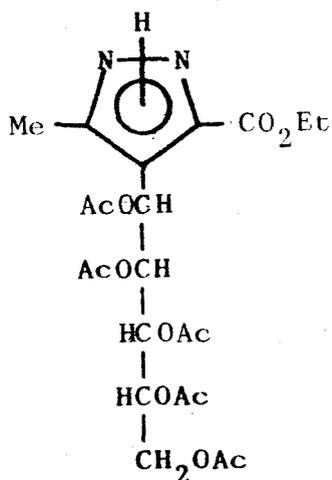
102 R<sup>1</sup> = H

103 R<sup>1</sup> = Me



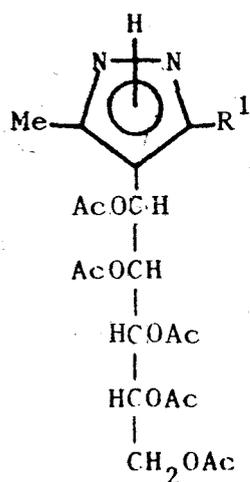
102b

La reacción con el diazoacetato de etilo conduce, al igual que la nitroolefina de configuración D-galacto ya comentada, al producto de aromatización 106.



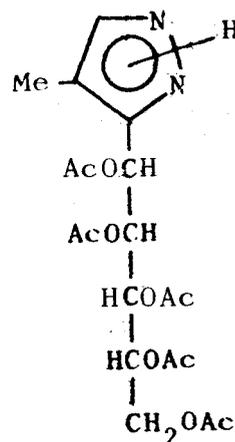
106

**DECIMOCUARTA.**— La aromatización de la mezcla de pirazolinas regioisómeras **102** y **102b** con HCl gaseoso lleva a la mezcla de los correspondientes pirazoles **104** y **104b**. Por cromatografía en columna se pudo separar el compuesto mayoritario que resultó ser 3(5)-metil-4-(D-mano-penta-O-acetilpentitol-1-il)pirazol (**104**). La 1-pirazolina **103** condujo, en las mismas condiciones, al 3,5-dimetil-4-(D-mano-penta-O-acetilpentitol-1-il)pirazol (**105**) con alto rendimiento.



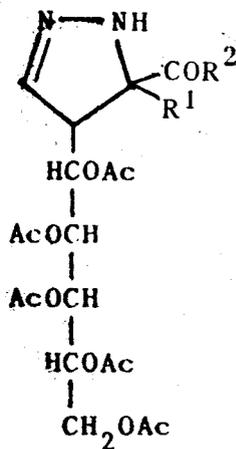
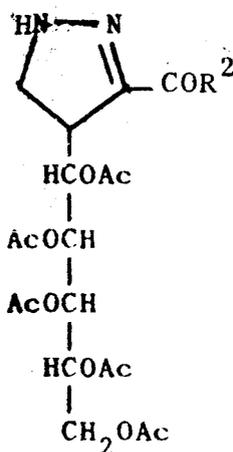
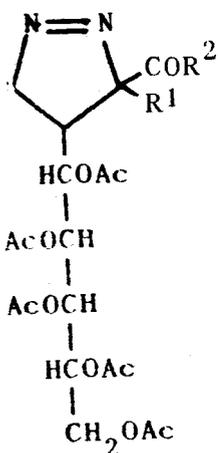
**104** R<sup>1</sup> = H

**105** R<sup>1</sup> = Me



**104b**

**DECIMOQUINTA.**— Se estudia la cicloadición 1,3-dipolar de los mismos diazoalcanos a las monoacilolefinas: (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-D-galacto-oct-2-enonato de metilo (**66**); (E)-5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-D-galacto-non-3-enulosa (**67**) y (E)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-2-metil-D-galacto-oct-2-enonato de etilo (**68**). En las reacciones con diazometano y diazoetano se forma en todos los casos, un solo regioisómero, cuyo espectro de RMN corresponde a una mezcla de tautómeros (**127** ó **128**) o a un único tautómero (**129**).



127  $R^1 = H, R^2 = OMe$

127'  $R^2 = OMe$

127''  $R^1 = H, R^2 = OMe$

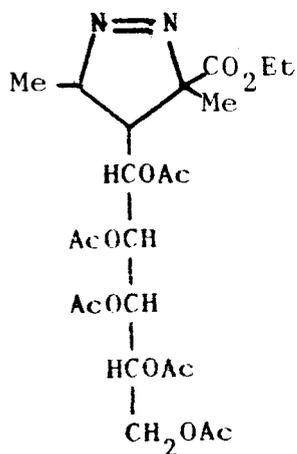
128  $R^1 = H, R^2 = Me$

128'  $R^2 = Me$

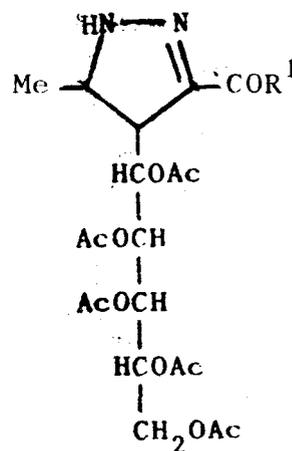
128''  $R^1 = H, R^2 = Me$

129  $R^1 = Me, R^2 = OEt$

**DECIMOSEXTA.**— Las reacciones con diazoetano dan lugar a un único tautómero que, en el caso del éster insaturado 68, resulta ser 3-etoxicarbonil-3,5-dimetil-4-(D-galacto-penta-0-acetilpentitol-1-il)-1-pirazolina (134), mientras que en los otros dos casos son la 3-metoxicarbonil-5-metil-4-(D-galacto-penta-0-acetilpentitol-1-il)-2-pirazolina (132'), y 3-acetil-5-metil-4-(D-galacto-penta-0-acetilpentitol-1-il)-2-pirazolina (133').



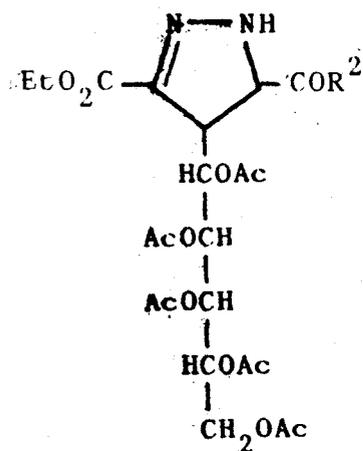
134



132' R<sup>1</sup> = OMe

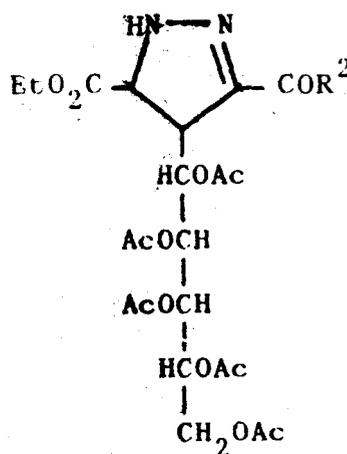
133' R<sup>1</sup> = Me

**DECIMOSEPTIMA.**— Las adiciones de diazoacetato de etilo a las olefinas 66 y 67 conducen a 3(5)-etoxicarbonil-5(3)-metoxicarbonil-4-(D-galacto-penta-0-acetilpentitol-1-il)-2-pirazolina (137), y 3(5)-acetil-5(3)-etoxicarbonil-4-(D-galacto-penta-0-acetilpentitol-1-il)-2-pirazolina (138), respectivamente.



137' R<sup>2</sup> = OMe

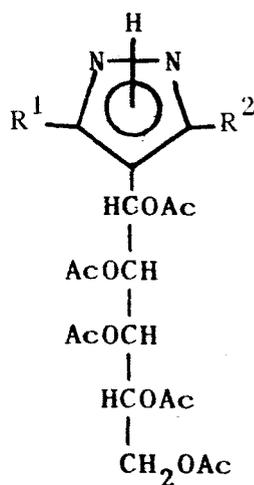
138' R<sup>2</sup> = Me



137'' R<sup>2</sup> = OMe

138'' R<sup>2</sup> = Me

**DECIMOCTAVA.**— La aromatización de las pirazolinas intermedias (127, 128, 132', 133', 137 y 138) condujo a los respectivos pirazoles (130, 131, 135, 136, 139 y 140).



130 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OMe

131 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me

135 R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = OMe

136 R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Me

139 R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>2</sup> = OMe

140 R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>2</sup> = Me

**DECIMONOVENA.**— Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar estudiadas en esta Tesis transcurren de manera altamente estereoselectiva habiéndose observado, en todos los casos, la formación de un solo estereoisómero. Las configuraciones se asignaron sobre la base de los antecedentes conocidos sobre este tipo de reacciones, estudios de RMN y, en uno de los casos representativos, se confirmó inequívocamente por estudios de difracción de rayos X.

**VI. Referencias Bibliográficas.-**

- 1 R. J. Suhaldonik; *Nucleoside Antibiotics*, Wiley Interscience, N. Y. (1970).
- 2 R. T. Walker, E. D. Clerq y F. Eckstein, Ed.; *Nucleoside Analogues. Chemistry, Biology and Medical Applications*, NATO Advanced Study Institute Series, A-26, Plenum Press, (1979).
- 3 G. D. Davesy y C. C. Cheng; *Prog. Med. Chem.*, **13**, 303-349 (1976).
- 4 J. H. Burchenal, K. Ciovacco, K. Kalaher, T. O'Toole, R. Kiefner, M. D. Dowling, C. K. Chu, K. A. Watanabe, I. Wempen y J. J. Fox, *Cancer Res.*, **36**, 1520-1523 (1976).
- 5 C. K. Chu, K. A. Watanabe y J. J. Fox, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 817-818 (1975).
- 6 K. Gerzon, D. C. Delong y J. C. Cline, *Pure Appl. Chem.*, **28**, 489-497 (1971).
- 7 R. A. Sharma, M. Bobek y A. Bloch; *J. Med. Chem.*, **18**, 473-476 (1975).
- 8 S. Y.-K. Tam, J. S. Hwang, F. G. de las Heras, R. S. Klein y J. J. Fox, *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 1305 (1976).
- 9 S. Y.-K. Tam, I. Wempen y J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **44**, 4547-4553 (1979).

- 10 J. C. Swoden, *Advan. Carbohyd. Chem.*, **6**, 291-318 (1951).
- 11 J. C. Swoden y H. D. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1048-1050 (1947).
- 12 D. T. Williams y M. B. Perry, *Can. J. Chem.*, **47**, 2763-2765 (1969)
- 13 D. T. Williams y M. B. Perry, *Can. J. Chem.*, **47**, 4493-4495 (1969).
- 14 J. M. Tronchet, K. Deen Pallie y F. Barbalat-Rey, *J. Carbohydr. Chem.*, **4**, 29-52 (1985).
- 15 J. C. Swoden y D. R. Strobach, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 954-955 (1960).
- 16 J. C. Swoden y D. R. Schaffer, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4662-4664 (1951)
- 17 M. Millán y A. Conde, *Acta Cryst. C*, Pendiente publicación.
- 18 D. Horton y J. D. Wander, *J. Org. Chem.*, **39**, 1859-1863 (1974)
- 19 E. Fretsch, T. Clerc, J. Seibl y W. Simon, *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*. Springer Verlag (1983).
- 20 F. A. Bovey, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy.*, Academic Press, New York (1970), pág. 143-144.

- 21 T. H. Lowry y K. S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 2nd Ed., Harper and Row Publisher (1981), pág 520.
- 22 R. A. Bartsch, G. M. Pruss, R. L. Buswell y B. A. Bushaw, *Tetrahedron Lett.*, 2621-2624 (1972).
- 23 J. K. Borchardt, J. L. Swanson y W. Saunders, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 3918-3920 (1974).
- 24 M. Fankova, M. Svoboda y J. Zavada, *Tetrahedron Lett.*, 2465-2468 (1972).
- 25 G. Wittig y G. Geissler, *Ann.*, **580**, 44-57 (1953).
- 26 R. Kuhn y R. Brossmer, *Angew. Chem.*, **74**, 252-253 (1962).
- 27 Yu. A. Zhdanov, G. N. Dorofeenko y L. A. Uzlova, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **33**, 3444-3445 (1963). *Chem. Abstr.*, 5614d (1964).
- 28 N. K. Kochetkov y B. A. Dimitriev, *Chem. Ind. (London)*, 864-865 (1963).
- 29 Yu. A. Zhdanov, Yu. E. Alexeev y V. G. Alexeeva, *Advan. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **27**, 227-299 (1972).
- 30 Yu. A. Zhdanov, L. A. Uzlova y G. N. Dorofeenko, *Carbohydr. Res.*, **3**, 69-75 (1966).
- 31 Yu. A. Zhdanov, G. N. Dorofeenko y L. A. Uzlova, *Khim. Obmen. Uglevodov, Mater. Uses. Konf. Kh.*, 3rd, Moscow, 1963, 67-70 (1965). *Chem. Abstr.*, **65**, 3946h (1966).

- 32 N. K. Kochetkov y B. A. Dimitriev, *Tetrahedron*, **21**, 803-815 (1965).
- 33 N. K. Kochetkov y B. A. Dimitriev, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.*, 274-281 (1966). *Chem. Abstr.*, **64**, 19734e (1966).
- 34 D. Horton, T. Machinami y Y. Takagi, *Carbohydr. Res.*, **121**, 135-161 (1983).
- 35 B. A. Dimitriev, N. E. Bayramova y N. K. Kochetkov, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.*, 2691-2697 (1967). *Chem. Abstr.*, **69**, 27687r (1968).
- 36 R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2**, 565-598 (1963).
- 37 M. Serajul, *J. Chem. Ed.*, **61**, 490-494 (1984).
- 38 L. I. Smith, *Chem. Rev.*, **23**, 193-285 (1938).
- 39 R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.*, 357-359 (1961).
- 40 R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2**, 633-645 (1963).
- 41 R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, **41**, 403-419 (1976).
- 42 B. Eistert, *Angew. Chem.*, **54**, 124-131 (1941).
- 43 W. G. Young, L. J. Andrews, S. L. Lindenbaum y S. J. Cristol, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 810-811 (1944).

- 44 R. Hoffmann y R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2046-2048 (1965).
- 45 R. B. Woodward y R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **8**, 781-853 (1969).
- 46 K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8953-8955 (1972).
- 47 T. Keishi y T. Fujio, *Chem. Abstr.*, **89**, 196549r (1978).
- 48 R. A. Firestone, *J. Org. Chem.*, **33**, 2285-2290 (1968).
- 49 R. A. Firestone, *J. Chem. Soc. (A)*, 1570-1575 (1970).
- 50 R. A. Firestone, *J. Org. Chem.*, **37**, 2181-2191 (1972).
- 51 R. A. Firestone, *Tetrahedron*, **33**, 3009-3039 (1977).
- 52 R. B. Woodward y T. J. Katz, *Tetrahedron Lett.*, **5**, 19-21 (1959).
- 53 I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley and Sons, London (1976), pág. 23-32.
- 54 K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, Jr., R. W. Strozier y J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7287-7301 (1973).
- 55 K. N. Houk, *Acc. Chem. Resch.*, **8**, 361-369 (1975).
- 56 K. N. Houk, L. N. Domelsmith, R. W. Strozier y R. I. Patterson, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 6531-6533 (1978).
- 57 K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts y L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7301-7315 (1973).

- 58 J. Bastide, O. Henri-Rousseau y L. Aspart-Pascot, *Tetrahedron*, **30**, 3355-3363 (1974).
- 59 K. Fukui, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **39**, 498-503 (1966).
- 60 R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2717-2720 (1971).
- 61 R. Sustmann y H. Trill, *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.*, **11**, 838-840 (1972).
- 62 R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **7**, 321-328 (1968).
- 63 R. Caramella, K. N. Houk y L. M. Domelsmith, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4511-4514 (1977).
- 64 R. C. Larock, D. R. Leach y S. M. Bjorge, *Tetrahedron Lett.*, 715-718 (1982).
- 65 D. E. James y J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1810-1823 (1976).
- 66 M. S. Kharasch, R. C. Seyler y F. R. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 882-884 (1938).
- 67 W. E. Parham y J. L. Bleasdale, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3843-3846 (1950).
- 68 W. E. Parham y J. L. Bleasdale, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4664-4666 (1951).
- 69 W. E. Parham y W. R. Hasek, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 799-801 (1954).

- 70 W. E. Parham, H. G. Braxton Jr., y P. R. O'Connor, *J. Org. Chem.*, **26**, 1805-1807 (1961).
- 71 K. H. Houk y K. Yamaguchi, *1,3 Dipolar cycloaddition chemistry*, A. Padua (Ed), John Wiley and Sons. Nueva York. **Vol II**, (1984) pág 407-409.
- 72 T. Sakakibara, R. Sudoh y T. Nakagawa, *J. Org. Chem.*, **38**, 2179-2184 (1973).
- 73 H. H. Baer, F. Lindhart y H. R. Hanna, *Can. J. Chem.*, **56**, 3087-3095 (1978).
- 74 H. H. Baer e I. Gilron, *Carbohydr. Res.*, **164**, 486-492 (1987).
- 75 J. Bastide, J. Hamelin, F. Texier y Y. V. Quang, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2871-2887 (1973).
- 76 J. Bastide, J. Hamelin, F. Texier y Y. V. Quang, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2555-2579 (1973).
- 77 T. Sasaki, S. Eguchi y A. Kojima, *J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 243-248 (1968).
- 78 C. Guiborel, R. Danion-Bougot, D. Danion y R. Carriè, *Tetrahedron Lett.*, 441-444 (1981).
- 79 S. D. Andrews, A. C. Day y A. N. McDonald, *J. Chem. Soc. (C)*, 787-790 (1969).
- 80 N. El Ghandour y J. Soulier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2290-2295 (1971).

- 81 R. Huisgen, R. Sustmann y K. Bunge, *Chem. Ber.*, **105**, 1324-1339 (1972).
- 82 N. El Ghandour y J. Soulier, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **272**, 243-245 (1971).
- 83 A. F. Noels, J. N. Braham, A. J. Hubert y F. Teyssié, *J. Org. Chem.*, **42**, 1527-1529 (1977).
- 84 J. March. *Advanced Organic Chemistry*, III Ed., John Wiley and Sons, N. Y. (1985), pág. 220-222.
- 85 F. Piozzi, A. Umani-Ronchi y L. Merlini, *Gazzeta*, **95**, 814-824 (1965).
- 86 C. F. Conde y A. Conde, *Acta Cryst.* C-45 (1989).
- 87 I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley and Sons, London (1976), pág. 148.
- 88 C. A. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw y C. Altona, *Tetrahedron*, **36**, 2783-2792 (1980).
- 89 W. C. Still, M. Kahn y A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **43**, 2923-2925 (1978).
- 90 M. L. Wolfrom, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 2462-2473 (1930).
- 91 M. L. Wolfrom, *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 2188-2193 (1929).
- 92 Vogel's, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longmann (1978), pág 289-292.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal Integrado por los abajo firmantes  
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de  
D. Enrique Rodríguez García  
titulada "Síntesis Estereoselectiva de Pirrolinas por Cicloadición  
1,3-Dipolo de Disocarbano a Oelfinas Derivadas de Azirinas"  
acordó otorgarle la calificación de Apto cum laude

Sevilla, 9 de Junio 1989

El Vocal,

P. Coscío

El Presidente

Marcos

El Vocal,

María Fernanda de Bolívar

El Secretario,

AMI

El Vocal,

Alm

El Doctorado,

Enrique Rodríguez  
a